

Die Hyperbare Sauerstofftherapie

im Therapiekonzept für

CO-Vergiftung und Rauchgasintoxikation

in den Druckkammerzentren des

Verbandes Deutscher Druckkammerzentren e.V.



Verband Deutscher
Druckkammerzentren

Zusammenstellung von Informationen für Ärzte

**Autor: Dr. med. Christian Heiden
Verband Deutscher Druckkammerzentren e.V. (VDD)
Cuno-Niggli-Str. 3, 83278 Traunstein
Tel. +49-861-12 589 Fax: +49-861-12 889
E-Mail: geschaeftsstelle@vdd-hbo.de
www.vdd-hbo.de**

Stand: April 2013

Inhaltsverzeichnis Rauchgas-/ CO-Intoxikation:

Einleitung – Übersicht	3
Desola J.: Übliche Irrtümer bei der Erstversorgung. Graz 2008	7
Beschluss gemeinsamer Bundesausschuss zur CO-Vergiftung HTA Bericht	11
Leitlinie AWMF CO Vergiftung	24
Weaver et al.: HYPERBARIC OXYGEN FOR ACUTE CARBON MONOXIDE POISONING NEJM 2002; 347:1057-67.	33
Jain Handbuch Hyperbarmedizin	51
Algorithmus Rauchgasvergiftung	87

Rauchgasunfall / CO-Intoxikation

Ein Fall für hyperbare Sauerstoffbehandlung

Kohlenmonoxid ist ein farb-, geschmack- und geruchloses Gas. Es verursacht keine Schmerzen. Beginnende Rauchgasvergiftungen werden von Betroffenen deshalb sehr oft nicht bemerkt.

Wirkung

Kohlenmonoxid wirkt an verschiedenen Angriffspunkten toxisch:

- als kompetitiver Sauerstoffantagonist mit einer 200 bis 300fach größeren Affinität zum Hämoglobin, dem roten Blutfarbstoff
- durch Bindung an Myoglobin mit um 30 bis 40fach höheren Affinität für Muskeln – auch Herzmuskel
- durch Blockierung intrazellulärer Enzymsysteme (z. B. Cytochrom 3-Oxydase) mit Störung des Zellstoffwechsels.

Akute Symptome

Durch die verminderte Sauerstoff-Transportkapazität, die verringerte Sauerstoff-Abgabe im Gewebe sowie durch die Blockierung des intrazellulären Sauerstoff-Transports entstehen hypoxische Schäden an Herz und Gehirn:

- Herz: Herzinsuffizienz, Lungenödem, Arrhythmien
- Gehirn: unterschiedlichste Schweregrade von Kopfschmerz, Verwirrtheit, Koma (Chamäleon der Notfallmedizin)

Spätschäden

Immer wieder täuscht eine im Verlauf der ersten Woche auftretende Besserung über noch ablaufende cerebrale Prozesse hinweg. So können noch nach Wochen und Monaten erhebliche Spätschaden, unter Umständen sogar mit Todesfolge, eintreten.

- neurologische Spätkomplikationen (Lähmungen, Parkinsonismus, Verhaltensveränderungen, Gedächtnisstörungen)
- psychovegetative Störungen (Kopfschmerz, Schwindel).

Diese Spätfolgen treten nicht nur nach schweren Vergiftungen auf. Sie werden in französischen und amerikanischen Publikationen auch nach so genannten leichten Intoxikationen mit einem CO-Hb-Wert um 10% beobachtet.

Hieraus müssen Konsequenzen gezogen werden in Bezug auf Art und Dauer einer effizienten Therapie.

Therapie

So differenziert die diagnostischen Verfahren und die Abschätzung der prognostischen Möglichkeiten sind, so eindeutig ist das therapeutische Vorgehen:

- sicherstellen der Vitalfunktionen
- hohes Sauerstoffangebot
- Eliminierung des CO
- Verbesserung der Perfusion.

Die hyperbare Sauerstofftherapie (HBO) ist die bestmögliche kausale Therapie. Sie bewirkt die schnellste und durchgreifendste Entgiftung bis in die Gewebe und verringert Spätkomplikationen. Ihre Wirksamkeit ist in den physikalischen Gasgesetzen begründet:

- unter steigendem Umgebungsdruck geht vermehrt Sauerstoff im Plasma in Lösung (Henry'sches Gesetz). Die Sauerstoff-Konzentration bei 300 kPa beträgt dabei 6,6 ml pro dl Plasma. Diese Menge genügt für die Sauerstoffversorgung der Organe.
- durch den 20fach höheren Sauerstoffpartialdruck unter 300 kPa Umgebungsdruck wird nach dem Gesetz der Massenwirkung nicht nur das CO schneller aus seiner Bindung an das Hämoglobin (Hb), sondern auch aus seiner Bindung an das Myoglobin verdrängt.
- die Lipid-Peroxidation in den Zellmembranen kann nur durch die HBO-Therapie gehemmt werden (**alleinige Sauerstoff-Atmung unter Normaldruck erreicht diesen Effekt niemals**).

Die HBO-Therapie kann bei den akuten Symptomen lebensrettend sein.

Senkung der Spätschäden durch HBO

Ohne HBO-Behandlung entstehen neurologische Spätkomplikationen bei 15 bis 40% der Patienten. Unter HBO kann diese Rate auf 1,6% reduziert werden

Reperfusionsschäden können nur unter HBO verhindert werden.

Wann ist bei einer Rauchgas-/ CO-Intoxikation eine Druckkammerbehandlung angezeigt?

Indikation:

Die Indikation der hyperbaren Sauerstoffbehandlung (HBO) stellt der Arzt anhand

klinischer Parameter. Der CO-Hb-Gehalt allein stellt kein verlässliches Kriterium für Schweregrad und Prognose dar! Entscheidend sind die Exposition an sich, die Zugehörigkeit zu Risikogruppen und geringste klinische Zeichen.

Zielgruppe

Der hyperbaren Sauerstoffbehandlung sollten folgende Personen zugeführt werden, die als Bewohner, Rettungskräfte, Suicid-Patienten usw. eine Rauchgas- bzw. CO-Vergiftung erlitten haben:

- bewusstlose/komatöse Patienten
- **vorübergehend** bzw. **kurzzeitig bewusstlose** Patienten mit und ohne weitere Symptome
- neurologisch oder psychiatrisch auffällige Patienten
- Patienten mit **geringer Toleranz gegen CO**, z.B.
- **schwängere** Patientinnen – Schutz des Foetus!
- **Säuglinge und Kleinkinder**,
- Patienten mit einer **koronaren Herzkrankheit** (je nach klinischer Symptomatik bzw. CO-Hb)

Behandlung innerhalb von vier Stunden nach dem Unfall beginnen!

Die Behandlung mit HBO sollte dringend und ohne Zeitverzug erfolgen, die Prognose ist nach Ablauf von vier Stunden deutlich schlechter.

Behandlungsziel: Lebensrettung und/oder Vermeidung von Spätschäden

Eine frühzeitige und zielgerichtete Therapie ist zwingend zur positiven Beeinflussung neurologischer und anderer Spätschäden.

Rettungsdienste

Notruf

Rettungsleitstelle

Telefon 112

Telefon 19222

In welchem Umfang und wo Ihnen Bereitschaftsleistungen in Druckkammern zur Verfügung stehen, erfahren Sie vor Ort in den Druckkammerzentren des VDD in Ihrer Nähe. Nutzen Sie hierfür unsere Druckkammersuche im Internet:
<http://www.vdd-hbo.de/druckkammerzentren/suche>

Notarzt/Hinweise

Spontanatmung bzw. eventuell notwendige Beatmung sollte bereits vom Notarzt mit 100%igem Sauerstoff eingeleitet werden (bei Maskenbeatmung: 15l/min Reservoirbeutel), um bereits während des Transports Rauchgas bzw. CO abzuatmen und eine möglichst hohe Sauerstoff-Versorgung zu erreichen.

Ihr Team für eine sichere Versorgung:

Die Übernahme der Patienten und deren adäquate Versorgung sind durch die gute Zusammenarbeit mit dem Klinikum Traunstein gesichert:

- Hubschrauberlandeplatz
- Intensivpflege
- Versorgung intensivpflichtiger Patienten in der Therapiedruckkammer nach Verfügbarkeit von Ressourcen in der Klinik
- gemeinsame Schulung.

Desola J., J. Sala:

Übliche Irrtümer bei der Erstversorgung von Fällen mit Kohlenmonoxid Vergiftung

Proceedings 34th annual meeting EUBS, Graz 2008
übertragen aus dem Englischen von Ch. Heiden

Kohlenmonoxidvergiftung ist eine der am besten begründeten Indikationen für die Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff (HBO). Umfangreiche Forschung dafür liegt vor und große Erfahrung mit der HBO Anwendung bei diesen Fällen wurde in aller Welt zusammengetragen. Trotzdem ist die Einstellung der Ärzteschaft zu diesem Thema nicht einmütig. Die Behandlungsergebnisse mit HBO sind ermutigend, aber es bleibt in den Kliniken auf diesem Gebiet eine skeptische Haltung über die Bedeutung der HBO. Die fehlende Anerkennung kann auf unzureichende Kenntnis der Toxikologie, Pathophysiologie und der klinischen Folgen dieser häufig vorkommenden Inhalationsvergiftung zurückgeführt werden. Die meisten Intoxikationen in Katalonien erfolgten im häuslichen Umfeld. Deshalb kann die Rolle der Erstversorgung entscheidend sein. Wir haben jedoch eine große Serie von üblichen Fehleinschätzungen bei den erstversorgenden medizinischen Zentren wie auch in den letztlich entscheidenden Kliniken beobachtet, die durch die stereotype Wiederholung nicht als zufällig eingeschätzt werden können. Wir haben die annähernd 3000 Fälle von CO-Vergiftungen in unsrem Institut analysiert und stellen die häufigsten und relevantesten Fehlbeurteilungen vor.

1. Verzögerte Diagnose

Wenn die Quelle des Kohlenmonoxids verlöscht ist oder ganz einfach das Fenster des betreffenden Raumes offen steht kann das geschmack-, farb- und geruchlose Kohlenmonoxid unerkannt bleiben. In solchen Fällen werden durch die beteiligten Notaufnahmestellen und Erstversorger häufig Diagnosen gestellt wie Enzephalitis, Schlaganfall, Epilepsie, dysbare Störung, Spannungskopfschmerz, Berufserkrankung, Hysterie, Nahrungsmittelvergiftung oder peripher verursachter Schwindel.

2. Asphyxie oder Vergiftung

Kohlenmonoxidvergiftung ist oft kein offenkundiges Unglück. Nur bei Katastrophen oder bei Fällen mit offensichtlicher Exposition mit Verbrennungsgasen wird eine CO verseuchte Umgebung angenommen. Flüssige Gase aus Petroleum (Propan, Butan etc.) enthalten kein CO und sind deshalb nicht toxisch. Bei Freisetzung und Inhalation von Propan und Butan kann jedoch schwere Asphyxie aber keine Vergiftung auftreten. Bei inkompletter Verbrennung dieser Gase kann jedoch auch CO entstehen. In diesen Fällen treten Symptome der Asphyxie und einer CO-Vergiftung in Kombination auf. Eine sorgfältige Beachtung assoziierter Störungen wie Rauchgasinhalation oder eingeschränkte Lungenfunktion ist erforderlich.

3. Fehlbeurteilung der CO-Hb Spiegel

Auch wenn eine Kohlenmonoxidvergiftung sicher scheint, akzeptieren manche Ärzte diese Diagnose nur bei erhöhten CO-Hb-Werten. Selbst bei erhöhten CO-Hb-Werten halten sie die Intoxikation nur für relevant, wenn die CO-Hb-Werte sehr hoch sind. Diese Einstellung beruht auf Unkenntnis sowohl der Pathophysiologie dieser Vergiftung als auch der Physiologie des Sauerstofftransports durch Haemoglobin und des Einflusses des Kohlenmonoxids darauf. Der CO-Hb-Wert weist nur auf die Bindung von CO an Haemoglobin hin. Er sagt nichts über die plasmatischen CO-Spiegel aus. Es ist jedoch bekannt, dass klinisch gering betroffene Fälle oft bedeutende CO-Hb-Werte haben können und andererseits tief komatöse Patienten niedrige Werte aufweisen. Eine CO-Hb-Erhöhung informiert ausschließlich darüber, dass der Patient in den vorangehenden Stunden CO ausgesetzt gewesen ist. Daraus kann weder eine Korrelation zum Schweregrad der Intoxikation noch zu einer Prognose abgeleitet werden. Es wird häufig vergessen, dass sich der schlimmste toxische Effekt des CO von der direkt toxischen Wirkung auf die Zytochromoxydase der mitochondriale Atmung bewirkt wird.

4. Fehlbeurteilung der Blutgase und der Pulsoximetrie

Mit CO vergiftete Patienten weisen häufig normale Blutgaswerte auf. Selbst bei schwer erkrankten Patienten kann manchmal nur eine geringe Hypoxaemie beobachtet werden. Blutgasanalysegeräte messen nur pH, Haemoglobin, arteriellen Sauerstoffdruck und CO₂. Die anderen Parameter wie Bikarbonate, Basenüberschuss oder Sauerstoffsättigung werden dabei berechnet und nicht gemessen. Deshalb sind die Ergebnisse konventioneller Geräte falsch, wenn eine bedeutende Menge des Haemoglobins durch CO blockiert ist. Pulsoxymeter stellen in Wirklichkeit eine Art von Photo-Kolorimetern dar und liefern auch bei Kohlenmonoxidvergiftung fehlerhafte Werte. Nur CO-Oxymeter können mit Messung der Sauerstoffsättigung den tatsächlichen Sauerstoffgehalt feststellen. Diese Geräte stehen kleinen Kliniken nur selten und primärversorgenden Stellen fast nie zur Verfügung. Sie sind seit kurzem verfügbar und können eine sehr wertvolle Hilfe bei der Frühdiagnose einer Kohlenmonoxidvergiftung besonders am Unfallort für Rettungskräfte und Erstversorger darstellen.

5. Inadaequade Einschätzung von Zeichen und Symptomen

Die Anzeichen und Symptome einer CO-Vergiftung sind sehr unspezifisch. Kopfschmerz, Schwindel ohne Erbrechen, Depression, Asthenie und flüchtige Bewusstseinsstörung finden sich häufig bei den weniger schweren Fällen. Einige Bücher für Innere Medizin und Toxikologie halten die kirschrote Hautverfärbung für eines der typischen Symptome der CO-Vergiftung. In unseren Fällen haben wir das nur in 20,3% gefunden. In neueren Veröffentlichungen wird die kirschrote Hautverfärbung als ein sehr seltenes Symptom dargestellt. Offensichtlich beobachtet die Mehrzahl der Patienten dieses Anzeichen nicht und es kann verborgen bleiben, wenn in der Notfallversorgung nicht aktiv danach gesucht wird.

6. Unnötige Korrektur der metabolischen Azidose

Betroffene Patienten befinden sich gewöhnlich in einer ausgesprochen azidotischen Stoffwechsellage, die eher auf die Schwere der Intoxikation als auf den CO-Hb Wert zurückzuführen ist. Ersthelfer und Notärzte in Kliniken versuchen manchmal diese Azidose zu „korrigieren“ und bewirken, dass ihre Patienten nach Gabe unnötiger Bikarbonatdosen alkalotisch werden. Die metabolische Azidose beruht hauptsächlich auf der Linksverschiebung der Hämoglobinkurve und stellt eine Art Abwehrmechanismus gegen die Hypoxie dar, um eine stabilere Sauerstoffübertragung sicherzustellen. Eine moderate Azidose ist daher günstig und muss nicht beachtet werden. Nur extreme Azidosen bei den am schwersten betroffenen Fällen müssen korrigiert werden, weil sie als solche selbst größere Schäden verursachen können.

7. unbegründete Gabe von Hydroxycobalamin (HC)

Cyanide entstehen bei Feuer in geschlossenen Räumen, bei sehr hohen Temperaturen und Verbrennung von synthetischen Materialien oder Plastik. Nach den sogenannten „Bauds Kriterien“ kann eine kombinierte Vergiftung mit CO und Cyaniden angenommen werden, wenn Patienten aus Feuer gerettet werden. Klinisch nicht kontrollierte, experimentelle Labordaten suggerieren, dass hohe Dosen von 2 bis 5 Gramm Hydroxycobalamin iV als Antidot gegen Cyanid wirken. In einigen Regionen wurde dieses Vorgehen sehr populär und von Ersthelfern in ihr Notversorgungsprogramm aufgenommen. Jedoch blockt HC nur das inhalede Cyanid und hat keinen Effekt auf die Störung der mitochondrialen Atmung. Der Patient bleibt hypoxisch, wenn kein Sauerstoff gegeben wird. Darüber hinaus hat HC keinen Einfluss auf das Kohlenmonoxid. Es gibt also keinen Grund bei reinen CO-Vergiftungen ohne Hinweis auf Cyanidexposition HC einzusetzen. HC ist darüber hinaus sehr teuer und kann die einzig ätiologisch begründete Therapie mit Sauerstoff verzögern.

8. Überschätzung der Wirksamkeit von normobarem Sauerstoff

Viele Patienten verbessern sich sobald sie vom Vergiftungsort entfernt werden. Sie erreichen die Klinik tatsächlich oft fast normalisiert. Die Anwendung von normobarem Sauerstoff bewirkt bei weniger ernsten Fällen offensichtliche Besserung. Diese Linderung von Befunden entspricht aber nicht gleichzeitig einer tatsächlichen Heilung. Große Mengen normobaren Sauerstoffs können die Sauerstoffkonzentration im Blut mäßig erhöhen. Der Sauerstofftransport zu den Zellen geschieht hier aber weiterhin unter den Diffusionsbedingungen bei Normaldruck. Theoretisch liegt die Halbwertszeit von CO-Hb unter normobarer Sauerstoffatmung bei 80 Minuten. In der Praxis sehen wir aber wiederholt Patienten, die nach mehrstündiger Sauerstoffatmung vor Einlieferung in der Nothilfe unseres Krankenhauses weiterhin hohe CO-Hb-Werte aufweisen.

9. Verzögerung oder Unterlassung der Therapie mit hyperbarem Sauerstoff

Die Mehrzahl der Leitlinien und Behandlungsanweisungen in Nothilfen allgemeiner Krankenhäuser machen die Anwendung der HBO weiterhin von CO-Hb-Werten von über 20%, manchmal sogar von 40% abhängig. Diese Empfehlungen verkennen die Pathophysiologie und Toxikologie der CO-Vergiftung. Demnach warten Notärzte auf die Ergebnisse der Bestimmung von CO-Hb bevor sie Entscheiden ob die Patienten der HBO zuzuführen sind. In unserer Region beträgt die Zeitverzögerung oft 7 Stunden, bis die Patienten nach Einlieferung in eine Klinik zu uns verbracht werden. Viele hochgradig vergiftete Patienten werden überhaupt nicht zugewiesen, nur weil der CO-Hb-Wert schon niedrig ist, obwohl eine ernste Vergiftung vorliegt.

10. Unkenntnis der verzögert einsetzenden neurologischen Syndrome

Viele Allgemein- und Klinikärzte und sogar auch Neurologen sind sich der neurologischen Demyelinisierungssyndrome nicht bewusst, die Tage nach Vollremission auftreten. Mehrere bekannte und international verbreitete Lehrbücher für Innere Medizin und sogar einige Bücher über Toxikologie erwähnen das Risiko später neurologischer Symptome nach CO-Vergiftung nicht oder beschreiben sie als Folge akuter Intoxikation.

Dies ist keine erschöpfende Darstellung üblicher Irrtümer die sowohl bei Ersthelfern als auch bei Notärzten in allgemeinen Krankenhäusern beobachtet wurden. Viele beruhen auf ungenügender Information die in Lehrbüchern für Atmungsphysiologie dargestellt werden. Andere beruhen auf einer Neigung medikamentöse Behandlungen anzuerkennen und ungern pharmakologisch nicht begründete Behandlungen anzuwenden. Heute sind Daten relevant. Die Forschung zum Thema ist tiefgehend und weit gefächert. Weiterhin gibt es die Haltung nicht sehen zu wollen.

Anmerkung des Übersetzters:

Die CO Vergiftung wurde in Deutschland erst kürzlich vom gemeinsamen Bundesausschuss für stationäre Behandlungen aufgrund einer selbst erstellten Metaanalyse (Beschlussvorlage – Evidenzklasse 1a) als wirksame und zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen sinnvoll einzusetzende Behandlungsmethode anerkannt. Dabei haben besonders die Daten der kontrollierten Untersuchungen zu den späten neurologischen und psychischen Folgen der CO-Intoxikation den Ausschlag gegeben.

Die bei der wohl vorwiegend üblichen Ofenheizung in Catalonien offensichtlich häufig auftretende Intoxikation kommt in Deutschland nicht in dieser Häufigkeit vor. Die Tatsache, dass solche Patienten äußerst selten in unseren Druckkammern vorgestellt werden, auch wenn die Presse von Brand- oder Rauchverletzten in größeren Zahlen berichtet, legt nahe, dass zumindest einzelne der hier dargestellten Gegebenheiten in Deutschland ebenfalls vorkommen.

Abschlussbericht des
Ausschuss Krankenhaus nach §137c SGB V

Methode:
Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO)

Indikation:
Kohlenmonoxidintoxikation

April 2003

<http://www.g-ba.de/downloads/40-268-231/Abschluss-HBO-Kohlenmonoxid.pdf>

Die Hyperbare Sauerstofftherapie bei der Indikation CO-Vergiftung erfüllt die Kriterien des §137c SGB V (ausreichend, zweckmäßig, wirtschaftlich) und ist damit eine Leistung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung.

Anlage 4: Methodisch-biometrische Einzelauswertung Randomisierte Kontrollierte Studien (RCT)

Nr.	Feld	
1	Quelle	<i>Ducasse, J.L., P. Celsis and J.P. Marc-Vergnes, Non-comatose patients with acute carbon monoxide poisoning : hyperbaric or normobaric oxygenation. Undersea & Hyperbaric Medicine (1995) 22, 9-15</i>
2	Studientyp betitelt als	<i>Prospektive randomisierte einfach geblindete Studie</i>
3	Studientyp nach Durchsicht	<p><i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> xTherapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe ↑Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe ↑Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) ↑Fall-Kontroll-Studien ↑Kohorten-Studien ↑Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) ↑Fallserie ↑Fallbericht / Kasuistik (case report) ↑Nicht eindeutig zuzuordnen
4	Formale Evidenzkategorie gemäß Punkt 7 der Verfahrensregeln des Ausschuss Krankenhaus	<p><i>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den in den Verfahrensregeln des Ausschuss Krankenhaus unter Punkt 7 genannten Evidenzstufe:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> x I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (z.B.: „Gute klinische Praxis“ (GCP), Consort) ↑IIa: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien ↑IIb: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe ↑IIc: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen ↑III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte.
5	Bezugsrahmen	Keine Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte
6	Indikation	<i>CO-Intoxikation</i>

Nr.	Feld	
7	Fragestellung / Zielsetzung	<i>Überlegenheit HBO versus NBO</i>
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<i>Einschlußkriterien: Akute CO-Expositionsdauer < 12 h, Alter 18-75 Jahre, Glasgow-Koma Scala > 12, Zeit zwischen Entdeckung der Vergiftung und Krankenseinlieferung < 2 h, Ausschlusskriterien: Schwangerschaft(weil direkt mit HBO behandelt)</i>
9	Prüf-Intervention	<i>HBO 2,5 atm für 2 h, dann 100 % O₂ für 4 h, dann 50 % O₂ für 6 h</i>
10	Vergleichs-intervention	<i>Normobar 100 % O₂ für 6 h, dann 50 % O₂ für 6 h</i>
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	<i>entfällt</i>
12	Studiendesign	<i>2armig, parallel</i>
13	Zahl der Zentren	<i>1 Zenter</i>
14	Randomisierung	<i>Randomisierungsliste</i>
15	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	<i>Maskierung nur erwähnt, aber nicht beschrieben</i>
16	Verblindung der Behandlung	<i>Erfolgte eine Verblindung der Behandlung? <input type="checkbox"/>Nein, offene Behandlung <input type="checkbox"/>Patienten verblindet <input checked="" type="checkbox"/> Auswerter verblindet. Verblindung nicht näher beschrieben. <input type="checkbox"/>Patienten und Behandler verblindet</i>
17	Beobachtungsdauer	<i>21 Tage</i>
18	Primäre Zielkriterien	<i>Primäre Zielkriterien nicht spezifisch genannt (wahrscheinlich Symptome nach 12 h)</i>
19	Sekundäre Zielkriterien	<i>Nicht speziell benannt. In einer Subpopulation zerebraler Blutfluß. Ansonsten wahrscheinlich Symptomatik in 2h und Symptomatik und EEG Veränderungen nach 21 Tagen.</i>
20	Anzahl der zu behandelnden Patienten	<i>Keine Fallzahlplanung erwähnt.</i>

Nr.	Feld	
21	Anzahl der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	<p>26 Patienten eingeschlossen. 13 Patienten Kontrollgruppe 13 Patienten HBO</p> <p>2 Patienten der Kontrollgruppe erhielten nach 12 h aus „ethischen Gründen“ zusätzlich HBO. Keine Intention-to-treat-Analyse erwähnt. Keine Gründe für die Drop-outs für die 21 Tage-Analyse erwähnt.</p>
22	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p>Vergleichbarkeit der Gruppen liegt nur als summarisches Statement der Autoren vor.</p> <p>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen? Nein.</p> <p>Wurden die Gruppen bis auf die Intervention gleich behandelt (Behandlungsgleichheit)? Ja.</p>
23	Ergebnisse	<p>Nach 2 h signifikanter Unterschied in Symptombesserung zugunsten des HBO-Armes. Nach 12 h in HBO-Arm Symptombefreiheit bei allen 13 Patienten gegenüber Symptombefreiheit bei 8 Patienten im Kontrollarm.</p> <p>Nach 21 Tagen signifikant mehr abnormale EEG's in der Kontrollgruppe verglichen zum HBO-Arm (nur 8 HBO und 10 NBO evaluiert).</p> <p>Signifikant zerebrovaskuläre Hyporeaktivität im Kontrollarm verglichen zum HBO-Arm.</p>
24	Unerwünschte Therapiewirkung	Keine
25	Fazit der Autoren	<p>HBO reduziert die Zeit bis zur initialen Symptombesserung und die Anzahl verspäteter Funktionseinschränkungen (Spätschäden).</p>
26	Abschließende Bewertung	<p>HBO anscheinend besser als NBO betrifft neurologischer Spätschäden.</p> <p>Aussagekraft aber eingeschränkt wegen kleiner Fallzahl (nur noch 18 Patienten nach 21 Tagen nachuntersucht) und methodischer (nur der 21. Tag liegt im Intervall der neurologischen Spätschäden, 2 Patienten sind nach der Randomisierung aus der Studie genommen und mit dem Verum behandelt worden) und statistischer Mängel.</p>

Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
1	Quelle	Thom SR, et al.: Delayed Neuropsychologic Sequelae After Carbon Monoxide Poisoning: Prevention by Treatment With Hyperbaric Oxygen. Annals of Emergency Medicine 25:4 (April 1995); 474-480 Zeitschrift mit Gutachterverfahren (Peer review)
2	Studientyp betitelt als	Prospective, randomized, nonblinded comparative trial
3	Studientyp nach Durchsicht	X Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien <input type="checkbox"/> Kohorten-Studien <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen
4	Formale Evidenzkategorie gemäß Punkt 7 der Verfahrensregeln des Ausschuss Krankenhaus	X I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (z.B.: „Gute klinische Praxis“ (GCP), Consort) Ila: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien <input type="checkbox"/> Ib: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe <input type="checkbox"/> Ic: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen <input type="checkbox"/> III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte.
5	Bezugsrahmen	<i>Auftraggeber:</i> nein, aber Förderung durch Environmental Health Sciences Division of the National Institutes of Health, USA <i>Für den Bericht verantwortlich:</i> Univ. Pennsylvania Medical Center, Institute for Environmental Medicine and Departments of Emergency Medicine, Pharmacology, and Medicine, Philadelphia, USA <i>Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte:</i> nicht erkennbar
6	Indikation	<i>Indikation:</i> akute CO-Intoxikation <i>Behandlungsziel:</i> Verhinderung neurologischer Spätschäden

7	Fragestellung / Zielsetzung	Nullhypothese: Bei leichter bis mittelschwerer (mild to moderate) akuter CO-Intoxikation wird die Inzidenz neurologischer Spätschäden (DNS, delayed neurologic sequelae) nicht durch die Durchführung einer HBO-Therapie beeinflusst
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>Einschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Informed Consent von Patient • - Akute Exposition gegenüber Verbrennungsprodukten oder - erhöhtes CO-Hb, dass nicht durch Rauchen erklärt werden kann oder - Präsentation von CO-Intoxikationssymptomen: Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Lethargie, Verwirrtheit <p><i>Ausschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • (passagere) Bewusstlosigkeit • (passagere) kardiale Beeinträchtigung (Angabe von Brustschmerzen oder Ischämiezeichen im Ekg)
9	Prüf-Intervention	HBO: 30 min O ₂ bei 2,8 bar + 90 min O ₂ bei 2 bar
10	Vergleichs-Intervention	Atmung von 100% Sauerstoff bei 1 bar, bis alle Symptome abgeklungen sind
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Nein
12	Studiendesign	2 Behandlungsarme, parallel
13	Zahl der Zentren	1 Studienzentrum
14	Randomisierung	Nicht detailliert beschrieben
15	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Keine Angaben
16	Verblindung der Behandlung	<p><i>Erfolgte eine Verblindung der Behandlung?</i></p> <p>X Nein, offene Behandlung</p> <p>✓ Patienten verblindet</p> <p>✓ Behandler verblindet</p> <p>✓ Patienten und Behandler verblindet</p>
17	Beobachtungsdauer	<i>Bezogen auf den einzelnen Patienten:</i> 3 Monate
18	Primäre Zielkriterien	<p><i>Zielkriterien:</i> Ergebnisse einer standardisierten Testbatterie, untersucht max. 12 Std. nach HBO / Kontroll-Therapie, nach 3 Tagen, 6 Tagen und 14 Tagen, und nach (3-) 4 Wochen.</p> <p><i>Instrumente:</i> standardisierte neuropsychologische Testbatterie (allgemeine Orientierung, „digit span“, „trail making“, „digit-symbol“, „aphasia screen“, „block design“)</p>

19	Sekundäre Zielkriterien	Telefonische Befragung nach neurologischen Spätschäden nach 3 Monaten
20	Anzahl der zu behandelnden Patienten	<i>Power-Kalkulation:</i> nicht dokumentiert <i>Interim Analysen:</i> nicht dokumentiert.
21	Anzahl der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	65 Pat. eingeschlossen (18.09.1989 – 20.12.1993) 33 HBO-Pat.: - 3 Pat. ohne Follow up - 2 Pat. nur Telefon-Follow up über 3 Monate (lt. eigenen Angaben symptomfrei) 32 Kontroll-Pat.: - 2 Pat. ohne Follow up - 2 Pat. nur Telefon-Follow up über 3 Monate (lt. eigenen Angaben symptomfrei) Differenzierte Darstellung. Ausfälle von Studienteilnehmern (drop-outs) sind dokumentiert und begründet. Keine Darstellung des Patientenflusses im Diagramm.
22	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<i>Dokumentation:</i> Die Angaben liegen, getrennt nach Behandlungsgruppen, in tabellarischer Form nachvollziehbar vor. Es liegen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Die Gruppen wurden bis auf die Intervention gleich behandelt (Behandlungsgleichheit)
23	Ergebnisse	Analyse der neurolog. Spätschäden nach 4 Wochen: - HBO-Gruppe: (0/30) 0% - Kontrollen (7/30) 23% (95% CI: 8,2% - 38,4%) - $p < 0,05$
24	Unerwünschte Therapiewirkung	Unerwünschte Therapiewirkungen traten nicht auf
25	Fazit der Autoren	In dieser Studienpopulation reduzierte die Behandlung mit HBO (reduced) neurologische Spätschäden (DNS). Die Ergebnisse zeigen auch, dass die Entwicklung von DNS nicht durch die klinische Vorgeschichte oder die Höhe des COHb vorherbestimmt (predict) werden.

26	Abschließende Bewertung	<p>Relativ kleine, nicht-verblindete, randomisierte Studie zur HBO bei leichteren CO-Intoxikation. Die Dokumentation ist nicht sehr detailliert, Patientenflüsse und Entscheidungen aber nachvollziehbar.</p> <p>Im Vergleich zu anderen Studien zur HBO bei CO-Intoxikationen sind folgende Punkte hervorzuheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nur Einschluss leichter und mittelschwerer Intox. - nur akute Erkrankungen bis 6 Std., - Untersuchung der relevanten Zielkriterien nach 4 Wochen - Vergleichsweise mäßige Dosierung der Prüf-Intervention (120 min O₂ bei 2-2,8 bar innerh. 8 Std.) <p>Es gibt qualitativ bessere Studien. Der eingeschränkte Wert dieser Studie liegt in ihren Aussagen zu leichteren Intoxikationen.</p>
----	--------------------------------	---

Zu Feld 22

Ergebnisdarstellung für dichotome Zielkriterien

Zielkriterium	Anzahl Patienten mit Ereignis / Anzahl aller Patienten		Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
	HBO	Kontrolle			
<i>Neurolog. Symptome nach 4 Wochen</i>	0 / 30 (0%)	7 / 30 (23,3%)		23% (8,2% - 38,4%)	> 0,05

Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
1	Quelle	Weaver et al.: Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. N Engl J Med 2002; 347:1057-67 Zeitschrift mit Gutachterverfahren (Peer review)
2	Studientyp betitelt als	Double-blind, randomized trial
3	Studientyp nach Durchsicht	X Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe ↑Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe ↑Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) ↑Fall-Kontroll-Studien ↑Kohorten-Studien ↑Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) ↑Fallserie ↑Fallbericht / Kasuistik (case report) ↑Nicht eindeutig zuzuordnen
4	Formale Evidenzkategorie gemäß Punkt 7 der Verfahrensregeln des Ausschuss Krankenhaus	X I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (z.B.: „Gute klinische Praxis“ (GCP), Consort) ↑IIa: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien ↑IIb: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe ↑IIc: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen ↑III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte.
5	Bezugsrahmen	<i>Auftraggeber:</i> nein, aber Förderung durch Deseret Foundation, LDS Hospital, Salt Lake City, Utah, USA <i>Für den Bericht verantwortlich:</i> Dept. of Internal Medicine, Pulmonary and Critical Care Div. & Statistical Data Center, beide LDS Hospital, Salt Lake City, Utah, USA; Dept. of Internal Medicine, Univ. of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah, USA Dept. of Psychology, Brigham Young Univ. Provo, Utah, USA; <i>Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte:</i> nicht erkennbar
6	Indikation	<i>Indikation:</i> akute CO-Intoxikation <i>Behandlungsziel:</i> Verhinderung neurologischer Spätschäden

Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
7	Fragestellung / Zielsetzung	Untersuchung des Effekts der HBO-Therapie auf die Entwicklung neurologischer Spätschäden
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>Einschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dem LDS Hospital zugewiesene Patienten mit o.g. Diagnose im Zeitraum Nov. 1992-Feb. 1999 • Schriftl. Informed Consent von Patient oder Angehörigen • Dokumentierte CO-Exposition (erhöhtes CO-Hb oder erhöhte CO-Konzentration am Fundort) oder offensichtliche CO-Exposition, bei < 10% CO-Hb Einschluss nur, wenn CO-Intoxikation die einzig plausible Diagnose ist • Präsentation eines der folgenden Symptome: Bewusstlosigkeit, Verwirrung, Kopfschmerz, Schwäche, Müdigkeit, Vergesslichkeit, Eintrübung, Sehstörungen, Übelkeit, Erbrechen, kardiale Ischämie, metabolische Azidose (base excess < -2,0 mmol/l oder Laktat > 2,5 mmol/l) <p><i>Ausschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • > 24 Std. zwischen Beendigung der CO-Exposition und Beginn der Studien-Therapie • Patientenalter < 16 Jahre • Moribunder Patienten • kein schriftlicher Informed Consent • Schwangere Patientin
9	Prüf-Intervention	<p>Bis zur 1. HBO: Atmung von 100% O₂ via Reservoir und Gesichtsmaske ohne Rückatmung (max. 24 Std.) 3x HBO innerhalb von 24 Std.: 1. HBO: 50 min O₂ bei 3 bar + 60 min O₂ bei 2 bar 2.+3. HBO: 90 min O₂ bei 2 bar</p>
10	Vergleichs-Intervention	<p>Bis zur 1. Sham-HBO: Atmung von 100% O₂ via Reservoir und Gesichtsmaske ohne Rückatmung (max. 24 Std.) 3x Druckkammer innerhalb von 24 Std.: 1. Druckkammer-Exposition: 110 min O₂ bei 1 bar 2.+3. Druckkammer-Exposition: 90 min Luft bei 1 bar</p>
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Nein
12	Studiendesign	2 Behandlungsarme, parallel
13	Zahl der Zentren	1 Studienzentrum
14	Randomisierung	<p>detailliert beschrieben, mit Stratifizierung nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bewusstlosigkeit ja / nein - Zeit bis Studientherapie <6 Std. / ≥6 Std. - Alter <40 J. / ≥40 J.

Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
15	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Randomisierung erfolgte maskiert, d.h. es wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz vor den Behandlern und den Studienteilnehmern verborgen wurde, bis die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen abgeschlossen war (geschützte, sequentiell nummerierte, versiegelte, undurchsichtige Umschläge)
16	Verblindung der Behandlung	<p><i>Erfolgte eine Verblindung der Behandlung?</i> <input type="checkbox"/>Nein, offene Behandlung <input type="checkbox"/>Patienten verblindet <input type="checkbox"/>Behandler verblindet <input checked="" type="checkbox"/>Patienten und Behandler verblindet</p> <p><i>Wie wurde die Verblindung durchgeführt?</i> Alle Patienten erhielten Druckkammerbehandlungen von gleicher Dauer, der Druckaufbau erfolgte bei Kontrollpatienten vom Umgebungsdruck (0,85 bar) auf 1,0 bar, Drucksteuerung, Druckkontrolle (Anzeige-Instrument) und Gaswahl (O₂/Luft) waren nur dem jeweiligen Druckkammertechniker zugänglich, Druckkammer-Protokolle waren vertraulich. Die Verblindung wurde bis zur Auswertung der Daten 12 Monate nach Behandlung beibehalten.</p>
17	Beobachtungsdauer	<i>Bezogen auf den einzelnen Patienten:</i> 12 Monate
18	Primäre Zielkriterien	<p><i>Zielkriterien:</i> Bei CO-Intoxikationen bekanntermassen als neurologische Spätschäden beeinträchtigte neurologische Funktionen, untersucht nach 6 Wochen. <i>Instrumente:</i> standardisierte neuropsychologische Testbatterie (allgemeine Orientierung, „digit span“, „trail making“ (Teil A und B), „digit-symbol“, „block design“, „story recall“), Durchführung unter standardisierten Testbedingungen (Raum, Untersucher)</p>
19	Sekundäre Zielkriterien	Bei CO-Intoxikationen bekanntermassen als neurologische Spätschäden beeinträchtigte neurologische Funktionen nach der 3. Behandlung, nach 2 Wochen, 6 Monaten und 12 Monaten. Ergebnisse einzelner Tests.
20	Anzahl der zu behandelnden Patienten	<p><i>Power-Kalkulation:</i> bei 100 Pat./Studienarm beträgt die statistische Power 80%, um einen Unterschied zu publizierten Daten neurologischer Spätschäden („cognitive sequelae“, 5,8-18,5%) mit einem Typ I-Fehler von 0,05 zu erkennen. <i>Interim Analysen</i> werden bei 50, 100 und 150 eingeschlossenen Patienten durchgeführt, Werte für die vorzeitige Studienbeendigung: p=0,0001 (50 Pat.), p=0,001 (100 Pat.) und p=0,01 (150 Pat.).</p>

Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
21	Anzahl der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen. Ausfälle von Studienteilnehmern (drop-outs) sind dokumentiert und begründet. Es erfolgte sowohl eine Intention-to-treat-Analyse (ITT-Analyse) als auch eine Effektivitäts-Analyse. Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm.
22	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<i>Dokumentation:</i> Die Angaben liegen, getrennt nach Behandlungsgruppen, in tabellarischer Form nachvollziehbar vor. Es liegt ein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor bei cerebellären Symptomen vor Behandlungsbeginn (HBO 4%, Kontrollen 15%, $p=0,03$), der Effekt wurde untersucht und dokumentiert mittels Adjustierung der Ergebnisse durch logistische Regression. Die Gruppen wurden bis auf die Intervention gleich behandelt (Behandlungsgleichheit)
23	Ergebnisse	Intention to treat-Analyse der kognitiven Spätschäden nach 6 Wochen, nicht adjustiert: - HBO-Gruppe: 25,0%, Kontrollen 46,1% Odds Ratio: 0,39 (95% CI: 0,20-0,78), $p=0,007$, Nach Adjustierung durch logistische Regression für cerebelläre Symptome bei Behandlungsbeginn: - Odds Ratio: 0,45 (95% CI: 0,22-0,92), $p=0,03$ Effektivitäts-Analyse der kognitiven Spätschäden nach 6 Wochen, nicht adjustiert: - HBO-Gruppe: 24,0%, Kontrollen 43,1%, $p=0,01$ Intention to treat-Analyse der kognitiven Spätschäden nach 6 und 12 Monaten, nicht adjustiert: - 6 Monate: $p=0,02$, 12 Monate: $p=0,04$ Effektivitäts-Analyse der kognitiven Spätschäden nach 6 und 12 Monaten, nicht adjustiert: - 6 Monate: $p=0,03$, 12 Monate: $p=0,08$
24	Unerwünschte Therapiewirkung	Unerwünschte Therapiewirkungen, Risiken und Komplikationen wurden dokumentiert und berücksichtigt (Angst, Trommelfellriss, Husten, Druckausgleichsproblem)
25	Fazit der Autoren	Die Behandlung von Patienten mit akuter CO-Intoxikation mit 3 HBO-Behandlungen innerhalb von 24 Std. reduziert (appears to reduce) neurologische Spätschäden 6 Wochen und 12 Monate nach Behandlung. Das Ergebnis stützt die Anwendung der HBO-Therapie bei akuter CO-Intoxikation.

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
26	Abschließende Bewertung	<p>Qualitativ hochwertige Studie zur HBO bei CO-Intoxikation.</p> <p>Studie wird in den Abwägungsprozess aufgenommen. Neben der bestmöglichen Einhaltung aller relevanten Qualitätskriterien der Evidence Based Medicine ist hervorzuheben, dass diese Studie Schwächen älterer Studien vermieden hat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschluss von Patienten aller Schweregrade, - nur akute Erkrankungen bis 24 Std., - Untersuchung der relevanten Zielkriterien, und dies zu einem Zeitpunkt, an dem diese sicher erkennbar sind (nach 6 Wochen) - relativ hohe Dosierung der Prüf-Intervention (3x 90-110 min O2 bei 2-3 bar innerh. 24 Std., d.h. in toto 290 min HBO innerh. 24 Std.)

Zu Feld 22

Ergebnisdarstellung für dichotome Zielkriterien

Zielkriterium	Anzahl Patienten mit Ereignis / Anzahl aller Patienten		Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
	HBO	Kontrolle			
<i>Kognitive Schäden nach 6 Wochen</i>	19 / 76 (25,0%)	35 / 76 (46,1%)	<i>Odds Ratio</i>	0,39 (0,20-0,78)	0,007

Arbeit unter Einwirkung von Kohlenoxid (Kohlenmonoxid)

1. Vorbemerkung

Die in dieser Leitlinie vorgeschlagenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sind medizinisch notwendig und entsprechen dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft.

Beachten Sie bitte auch die für das arbeitsmedizinische *Leitlinienprinzip* geltenden Besonderheiten sowie die sonstigen fachgebietsrelevanten

Handlungsempfehlungen.

2. Definition

Durch akute oder chronische inhalative Aufnahme von Kohlenmonoxid (CO) und dadurch bedingte Blockierung des Hämoglobins (Hb) für den Sauerstofftransport verursachtes Krankheitsbild, verursacht durch eine 200- bis 300fach höhere Affinität des CO zum Hämoglobin als Sauerstoff. Das bedeutet, dass bereits bei geringer CO-Konzentration in der Einatemluft ($F_i\text{CO}$) 50% des Hämoglobins in CO-Hb umgewandelt wird.

3. Leitsymptome

Die venös entnommenen CO-Hb-Blutspiegel spiegeln den arteriellen CO-Hb-Wert wider. Dieser beträgt beim Nichtraucher weniger als 1%, beim Raucher 5-10%. Eine klare Evidenz für die Definition toxischer CO-Hb-Spiegel gibt es nicht, da Dauer der Einwirkung, Giftkonzentration, bisherige Therapie und Zeit nach der Exposition keine klare Relation ermöglichen.

3.1. Akute und subakute Intoxikation

In der Regel ab

10% CO-Hb: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit, EKG: ST-Senkung

20% CO-Hb: Beeinträchtigung des Urteilsvermögens, Gesichtsfeldeinengung

30% CO-Hb: Beginnende Bewusstseinsstörung, flache Atmung

40% CO-Hb: Kreislaufkollaps, Lungenödem

60% CO-Hb: Muskelkrämpfe, Koma, Atemstillstand, Tod

Das Auftreten der Symptome bzw. Erreichen einer bestimmten Konzentration an CO-Hb ist hochgradig variabel und hängt von zahlreichen Faktoren ab, insbesondere von der F_iCO , dem Atemminutenvolumen (damit indirekt von der körperlichen Belastung bzw. Arbeitsschwere) und der Expositionsdauer. Einen Überblick über diesen komplexen Zusammenhang gibt die folgende Abbildung. Dabei wird von Normalwerten hinsichtlich des roten Blutbildes ausgegangen. Man beachte, dass bei Anämie gleich welcher Ursache mit u.U. erheblich früherem Symptomeintritt und entsprechend höherer Gefährdung der Betroffenen zu rechnen ist.

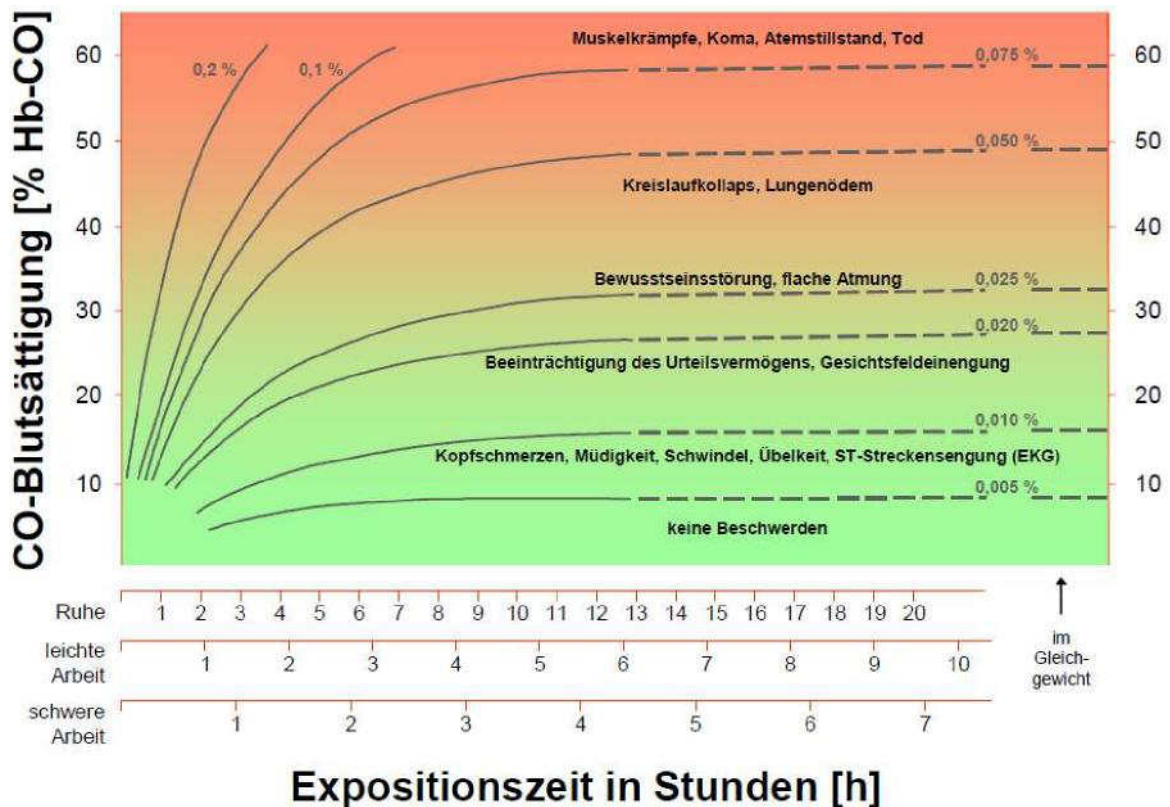


Abbildung: Zusammenhang zwischen Kohlenmonoxidkonzentration in der Luft, Expositionsdauer, CO-Hb-Sättigung, Arbeitsschwere und klinischer Symptomatik, modifiziert nach [11]. Die grauen Kurven zeigen die Sättigungskinetik des Hämoglobins für Kohlenmonoxid in Abhängigkeit von der Kohlenmonoxidkonzentration in der Inspirationsluft F_iCO (s. Angaben in %)

3.2. Chronische Intoxikation

Die chronische Intoxikation zeichnet sich durch eine unspezifische Symptomatik aus, die nur in Zusammenhang mit einer nachgewiesenen (niedrigen) CO-Exposition als kohlenmonoxidbedingt zu werten ist: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit, Minderung der geistigen Leistungsfähigkeit.

Folgeschäden einer chronischen Exposition treten – wenn überhaupt – grundsätzlich innerhalb eines Monats auf: Parkinsonismus, psychotische und psychomotorische Störungen, retrograde Amnesie, epileptiforme Bilder, Exazerbation ischämischer Herzkrankheit, Hör- und Sehstörungen möglich. Folgeschäden nach geringen CO-Belastungen sind fraglich.

3.3 Synergismen

Mögliche Wirkungsverstärkung zerebraler Symptomatik durch Koexposition von Alkohol und CO (und zusätzliches starkes Rauchen).

4. Diagnostik

- Achtung: oft uncharakteristisches klinisches Bild.
- Gesichtsrötung durch Gefäßerweiterung
 - seltener "kirschröte" Haut
 - Hinweis auf schwere akute Intoxikation
 - normalerweise **keine** Zyanose
- Orientierender Test
 - Moderne Pulsoxymeter können (im Gegensatz zu konventionellen Pulsoxymetern) zwischen oxigeniertem und CO-Hb unterscheiden. Sie kommen z. B. bei (Werks-)Feuerwehren zum Einsatz und sind zum Screening geeignet.
 - CO-Hb-Bestimmung ○ Blutabnahme möglichst vor Sauerstoffbeatmung (wie bei Blutgasanalyse).
 - Säure-Basen-Status
 - CPK (Creatinphosphokinase)-Bestimmung ○ Anstieg infolge hypoxischer Herzmuskelschädigung

5. Therapie

Die Maßnahmen zielen auf eine schnelle Unterbrechung der Giftzufuhr und Elimination des CO. Letztere ist vom inspiratorischen Sauerstoffpartialdruck (pO_2) abhängig. Eliminationsdauer:

- | | |
|---|--|
| • in Frischluft | 230-320 min |
| • bei Inhalation von 100% O ₂ | 50-100 min |
| • bei hyperbarer O ₂ -Therapie | bis 23 min (100% O ₂ bei 3 bar) |

Achtung: Die CO-Dissoziation von Gewebe-Enzymen (Cytochrome a/a₃, Cytochrome P 450) erfolgt wesentlich langsamer. Die CO-Entsättigung im Gewebe erfolgt erst nach 48-72 Stunden.

5.1 Vorgehen

- **Rettung** aus der Gasatmosphäre
 - Eigenschutz beachten ○ Atemwege sichern

- **Sauerstoffbeatmung**

- In jedem Fall bereits am Notfallort per Insufflation (Maske und Ventriubeutel) 100% O₂
 - Cave: Rettungstaktik. Der O₂-Vorrat (in Flaschen) muss bis zur definitiven O₂-Versorgung reichen.
- Mindestens bei Bewusstlosigkeit besteht die Indikation zur Intubation und O₂-Beatmung mit erhöhtem F_iO₂.
- Hyperbare O₂-Therapie (Überdruckkammer)
 - Indikation wird international unterschiedlich gestellt
 - Sinnvoll in jedem nicht eindeutig leichten Vergiftungsfall bei Verfügbarkeit einer Druckkammer
 - Senkung der Rate neurologischer Spätkomplikationen von 15-40% auf 1,6%
 - Bei klinisch bedrohlicher CO-Vergiftung (unabhängig vom CO-Hb-Wert) existiert keinerlei Kontraindikation (ggf. Pneumothorax zuvor per Punktion entlasten).
 - Adressen von Überdruckkammern unter:
 - <http://www.gtuem.org/33/Druckkammern.html>

- Ggf. Sedierung
- Ggf. Azidosebekämpfung
 - Nach Analyse des Säure-Basen-Haushaltes. Keine „Blindpufferung“ am Notfallort.
- Ggf. Lungenödemprophylaxe/-therapie **5.2**

Weitere Anmerkungen

- Kardiologische und neurologisch-psychiatrische Untersuchungen dienen der Abschätzung von Folgeschäden
- Es gibt kein verlässliches biologisches Monitoring zur Abschätzung von Verlauf und Prognose.
 - Erhöhtes Risiko bei Patienten mit kardiovaskulären, wohl auch pulmonalen Erkrankungen, Patienten mit einem Lebensalter > 60 J. und Vergiftete mit einer frühzeitigen Bewusstlosigkeit, wobei deren Dauer mit erhöhter Mortalität korreliert. Vermutlich haben auch psychiatrische/neurologische Patienten ein erhöhtes Risiko.
 - 25-50% der Patienten mit initialer Bewusstlosigkeit oder CO-Hb >25% entwickeln neurologische Folgeschäden.
 - Bis zu 40% der schweren Vergiftungen entwickeln auch bei optimaler Therapie neurologische Folgeschäden.
- Andere Parameter (Blutgase, Laktat) verbessern die Diagnostik nicht wesentlich und sind in der Akutsituation (am Notfallort) verzichtbar.

6. Berufliche Gefährdungsschwerpunkte

6.1 Generell

- Durch unvollständige Verbrennung (Schwelbrände, Kfz-Abgase)
- Kokereigas, Rauchgas, Gichtgase, Schwelgas

6.2 Speziell

- Autowerkstätten (Ottomotoren), Garagen, Wagendecks, Autotunnel
- Kohleverarbeitung, Erzverhüttung
- Brandbekämpfung (Feuerwehr)
- Feuerungs- und Schornsteinbau, Heizungs-, Ofen- und Gasinstallation

7. Berufskrankheit

Die beruflich bedingte Kohlenmonoxidvergiftung ist seit 1929 eine entschädigungspflichtige Berufskrankheit gemäß Nr. 1201 (Erkrankungen durch Kohlenmonoxid) der Anlage zur Berufskrankheitenverordnung. Entsprechend der Berichte „Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit 2005 bzw. 2008“ (vormals Unfallverhütungsberichte) des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales sind in den letzten sechs Jahren durchschnittlich 126 Erkrankungen durch Kohlenmonoxid pro Jahr gemeldet worden; davon wurden durchschnittlich 84 anerkannt. Zwischen 2003 und 2008 ergab sich eine Rentenpflicht nur in vier Fällen, meist infolge einer tödlichen Intoxikation (drei Todesfälle).

8. Prävention

- In erster Linie emissionsmindernde Maßnahmen (Katalysatoren für Kfz)
- Warneinrichtungen (CO-Monitore, Rauchmelder)
- Absaugeinrichtungen (z.B. in Kfz-Werkstätten)
- Persönlicher Atemschutz (bei Bränden)
- Arbeitsmedizinische Vorsorge nach [9] als
 - **Pflichtuntersuchung** bei Expositionen oberhalb des Arbeitsplatzgrenzwerts (AGW)
 - **Angebotsuntersuchung** bei Expositionen bis zum AGWDer Ausschuss für Arbeitsmedizin beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales wird eine technische Regel zur Durchführung arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen erarbeiten. Bis dahin sollte der berufsgenossenschaftliche Grundsatz G7 als Anhaltspunkt für die Durchführung der Vorsorgeuntersuchungen genutzt werden.

9. Referenz- und Grenzwerte

- AGW bzw. MAK-Wert: 35 mg/m³ bzw. 30 ml/m³(ppm)
- Spitzenbegrenzung: 1(II)
- BGW bzw. BAT-Wert: 5% CO-Hb (Probenahmezeitpunkt: Expositions- bzw. Schichtende)
- Normgrenze (Nichtraucher, Normalbevölkerung): <1% CO-Hb (in Einzelfällen bis 5%)
- Confounder: Rauchen (5-10% CO-Hb, in Einzelfällen > 10%)
- Dichlormethanbelastung (Biotransformation zu CO)

10. Risikogruppen

- Schwangere: RE 1 – beim Menschen bekanntermaßen fruchtschädigend (entwicklungsschädigend). Das Risiko kann auch bei Einhaltung des AGW und des BGW bzw. MAK- und des BAT-Wertes nicht ausgeschlossen werden.
- Vermutlich bei kardio-pulmonalen Erkrankungen
- Neurologisch-psychiatrische Patienten

11. Literatur

1. Deutsche Forschungsgemeinschaft: Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR): Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen, Loseblattwerk, WILEY-VCH Verlag, 2009
2. Deutsche Forschungsgemeinschaft: Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 2: Analysen in Biologischem Material, Loseblattwerk, WILEY-VCH Verlag, 2008
3. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung: Unfallverhütungsvorschrift "Arbeitsmedizinische Vorsorge" vom Januar 1993, in der Fassung vom Januar 1997 mit Durchführungsanweisungen vom Januar 1993 (BGV/GUV-V A 4)
4. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung: Handlungsanleitungen für die arbeitsmedizinische Vorsorge nach dem Berufsgenossenschaftlichen Grundsatz G 7 „Kohlenmonoxid“ (BGI/GUV-I 504-7 März 2009)
5. Deutsche Forschungsgemeinschaft: MAK- und BAT-Werte-Liste 2009, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 45, WILEY-VCH Verlag, 2009
6. N.N. Information notices on diagnosis of occupational diseases. European Commission Directorate-General for Employment, Social Affairs and Equal Opportunities, F4 unit. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2009. ISBN 978-92-79-11483-0; doi 10.2767/38249
7. Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K T: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 7. Aufl. 1996. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg
8. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften: Berufsgenossenschaftliche Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen, Stuttgart: Genter, 2004, 58
9. NN: Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) vom 18. Dezember 2008, BGBl. I S. 2768
10. NN: Technische Regeln für Gefahrstoffe, TRGS 900 "Arbeitsplatzgrenzwerte" GMBI 2010 Nr. 34 S. 746-747
11. Valentin H, Lehnert G, Petry H, Weber G, Wittgens H, Weitowitz HJ: Arbeitsmedizin, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart 1985

12. Historie der vorliegenden Leitlinie

Ursprünglich erstellt von R. Wegner, D. Szadkowski, Hamburg (1999). Diskutiert in der Arbeitsgemeinschaft der Leiterinnen und Leiter arbeitsmedizinischer Hochschulinstitute.

Vollständige Überarbeitung von P. Jansing, Th. Küpper, Düsseldorf (Mai 2011), verabschiedet vom Vorstand der DGAUM: Juni 2011

T. Küpper, Institut für Arbeits- und Sozialmedizin der RWTH Aachen,
tkuepper@ukaachen.de

P. Jansing, Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit Nordrhein-Westfalen; Institut für Arbeits- und Sozialmedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
jansing@uni-duesseldorf.de

13. Hinweise senden Sie bitte an

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin
Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelstraße 30; D-52074 Aachen
rkohl@ukaachen.de

Erstellungsdatum:	1999
Überarbeitung von:	06/2011
Nächste Überprüfung geplant:	06/2016

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Insbesondere für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!

The New England

Jou rna l of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 347

OCTOBER 3, 2002

NUMBER 14



HYPERBARIC OXYGEN FOR ACUTE CARBON MONOXIDE POISONING

LINDELL K. WEAVER, M.D., RAMONA O. HOPKINS, PH.D., KAREN J. CHAN, B.S., SUSAN CHURCHILL, N.P., C. GREGORY ELLIOTT, M.D., TERRY P. CLEMMER, M.D., JAMES F. ORME, JR., M.D., FRANK O. THOMAS, M.D., AND ALAN H. MORRIS, M.D.

ABSTRACT

Background Patients with acute carbon monoxide poisoning commonly have cognitive sequelae. We conducted a double-blind, randomized trial to evaluate the effect of hyperbaric-oxygen treatment on such cognitive sequelae.

Methods We randomly assigned patients with symptomatic acute carbon monoxide poisoning in equal proportions to three chamber sessions within a 24-hour period, consisting of either three hyperbaric-oxygen treatments or one normobaric-oxygen treatment plus two sessions of exposure to normobaric room air. Oxygen treatments were administered from a high-flow reservoir through a face mask that prevented rebreathing or by endotracheal tube. Neuropsychological tests were administered immediately after chamber sessions 1 and 3, and 2 weeks, 6 weeks, 6 months, and 12 months after enrollment. The primary outcome was cognitive sequelae six weeks after carbon monoxide poisoning.

Results The trial was stopped after the third of four scheduled interim analyses, at which point there were 76 patients in each group. Cognitive sequelae at six weeks were less frequent in the hyperbaric-oxygen group (19 of 76 [25.0 percent]) than in the normobaric-oxygen group (35 of 76 [46.1 percent], $P=0.007$), even after adjustment for cerebellar dysfunction and for stratification variables (adjusted odds ratio, 0.45 [95 percent confidence interval, 0.22 to 0.92]; $P=0.03$). The presence of cerebellar dysfunction before treatment was associated with the occurrence of cognitive sequelae (odds ratio, 5.71 [95 percent confidence interval, 1.69 to 19.31]; $P=0.005$) and was more frequent in

the normobaric-oxygen group (15 percent vs. 4 percent, $P=0.03$). Cognitive sequelae were less frequent in the hyperbaric-oxygen group at 12 months, according to the intention-to-treat analysis ($P=0.04$).

Conclusions Three hyperbaric-oxygen treatments within a 24-hour period appeared to reduce the risk of cognitive sequelae 6 weeks and 12 months after acute carbon monoxide poisoning. (N Engl J Med 2002; 347:1057-67.)

Copyright © 2002 Massachusetts Medical Society.

CARBON monoxide poisoning is a serious health problem^{1,2} resulting in approximately 40,000 visits to the emergency department annually in the United States.^{2,3} Unfavorable cognitive sequelae (problems with memory, attention or concentration, and affect) can occur immediately after exposure and persist or can be delayed, but they generally occur within 20 days after carbon monoxide poisoning.¹⁻⁶ Cognitive sequelae lasting one month^{5,7-9} or more^{2,4} appear to occur in 25 to 50 percent of patients with loss of consciousness or with carboxy-hemoglobin levels greater than 25 percent.^{2,7,8} The recommended treatment for acute carbon monoxide poisoning is 100 percent normobaric oxygen,^{1,2,10,11} commonly delivered from a reservoir through a face mask that prevents rebreathing. Hyperbaric-oxygen therapy is often recommended for patients with acute carbon monoxide poisoning, especially if

they have lost consciousness or have severe poisoning.^{1,3,10,11}

Advantages of treatment with hyperbaric oxygen include increased dissolved-oxygen content in blood¹⁰ and accelerated elimination of carbon monoxide.^{11,12} Potential benefits of hyperbaric-oxygen treatment include prevention of lipid peroxidation in the brain¹³ and preservation of ATP levels in tissue exposed to carbon monoxide.^{2,3,11} Disadvantages of hyperbaric-oxygen therapy include risks associated with the transport of the patient to a treatment center, hyperoxic seizures,¹⁴ and barotrauma.^{3,10} It is difficult to establish the benefit–risk ratio of hyperbaric-oxygen treatment for the purposes of clinical decision making because

From the Department of Internal Medicine, Pulmonary and Critical Care Division (L.K.W., R.O.H., S.C., C.G.E., T.P.C., J.F.O., F.O.T., A.H.M.), and the Statistical Data Center (K.J.C.), LDS Hospital; and the Department of Internal Medicine, University of Utah School of Medicine (L.K.W., C.G.E., T.P.C., J.F.O., F.O.T., A.H.M.) — both in Salt Lake City; and the Department of Psychology, Brigham Young University, Provo, Utah (R.O.H.). Address reprint requests to Dr. Weaver at the Critical Care Division, LDS Hospital, Eighth Ave. and C St., Salt Lake City, UT 84143, or at lweaver@ihc.com.

the published results are conflicting.^{1-3,5,6,8-10,15,16} We conducted a double-blind, randomized clinical trial to compare the rate of cognitive sequelae in patients with carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen with the rate in those treated with normobaric oxygen.

METHODS

Study Patients

Emergency departments in Utah, Idaho, and Wyoming referred 98 percent of all patients with known carbon monoxide poisoning to LDS Hospital in Salt Lake City from November 1992 through February 1999. The institutional review board at LDS Hospital approved the study protocol. Written informed consent was obtained from patients or their surrogates before enrollment.

Patients were eligible for enrollment if they had a documented exposure to carbon monoxide (elevation of the carboxyhemoglobin level or the ambient carbon monoxide concentration) or an obvious exposure to carbon monoxide and if they had any of the following symptoms: loss of consciousness, confusion, headache, malaise, fatigue, forgetfulness, dizziness, visual disturbances, nausea, vomiting, cardiac ischemia, or metabolic acidosis (a calculated base excess lower than -2.0 mmol per liter or a lactate concentration higher than 2.5 mmol per liter). If the carboxyhemoglobin level was below 10 percent, the patient was eligible only if carbon monoxide poisoning was the only plausible diagnosis. Seven patients had carboxyhemoglobin levels lower than 10 percent but met the criteria for enrollment because they had an observed exposure to carbon monoxide, delays in the measurement of carboxyhemoglobin, and symptoms attributable only to carbon monoxide poisoning. Patients were excluded if more than 24 hours had elapsed since the exposure to carbon monoxide had ended (as in accepted practice¹⁷); if they were younger than 16 years of age; if they were moribund; if informed consent could not be obtained; or if they were pregnant.

Patients were randomly assigned to receive hyperbaric-oxygen therapy or normobaric-oxygen therapy with the use of blocked, stratified randomization with allocation determined by a list of computer-generated random numbers; treatment-group assignments were given to respiratory therapists in protected, sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. The block size was six, and patients were stratified according to whether or not they had lost consciousness,^{4,5,8} the interval between the end of the exposure to carbon monoxide and entry into the chamber (<6 hours or >6 hours),^{5,8} and age (<40 years or >40 years).⁴ We chose to assess the end point at six weeks in order to identify patients in whom delayed cognitive sequelae developed.^{1,4,6}

Treatment Procedures

Referring physicians gave normobaric-oxygen therapy to patients with carbon monoxide poisoning. They intubated comatose patients. At LDS Hospital, we obtained additional history and performed a general physical examination and a neurologic examination of cranial nerves, pupils, muscles, deep-tendon reflexes, plantar reflexes, and cerebellar function before the first chamber session. Cerebellar dysfunction was considered to be present if finger-to-nose or heel-to-shin tests or rapid alternating movements were abnormal. Patients were either treated as outpatients or hospitalized for mechanical ventilation or because of coma, confusion, shock, cardiac ischemia, risk of suicide, or lack of social support. All patients consented to three protocol-directed sessions in monoplace hyperbaric chambers (Sechrist Industries) at intervals of 6 to 12 hours. In all patients, the first session was initiated within 24 hours after the end of the exposure to carbon monoxide (Fig. 1). After the first session, supplemental

oxygen was used only if necessary to maintain the arterial oxygen saturation at a level higher than 90 percent.

To preserve blinding of patients and investigators regarding treatment-group assignment during the first chamber session, we provided all non-intubated patients with oxygen at a rate of 15 liters per minute with the use of a reservoir and a face mask that prevented rebreathing, chosen because it was commonly used by emergency departments in our area. During both hyperbaric-oxygen and normobaric-oxygen sessions, all intubated patients were mechanically ventilated with 100 percent oxygen. The patients in the hyperbaric-oxygen group were exposed to 100 percent oxygen at 3 and then 2 atmospheres absolute (304 kPa and 203 kPa, respectively) during the first chamber session and then to 100 percent oxygen at 2 atmospheres absolute for chamber sessions 2 and 3. Patients in the normobaric-oxygen group were exposed to air at 1 atmosphere absolute (101.3 kPa, or sea-level pressure) for all three chamber sessions. The chamber was pressurized to sea-level pressure in order to maintain blinding of patients and investigators.

For the first chamber session, the hyperbaric-oxygen protocol we used was recommended by others,²¹ except for the addition of a five-minute air-protection period between 3 and 2 atmospheres absolute, which we added because of concern about hyperoxic sei-zures.²² A previous clinical trial⁸ was criticized for using hyperbaric oxygen at 2 atmospheres absolute,²³ rather than 2.5 to 3.0 atmospheres absolute,²¹ so we used a hyperbaric-oxygen protocol at the higher recommended pressure (3 atmospheres absolute).²¹ In the hyperbaric-oxygen protocol, three chamber sessions were used to prevent cognitive sequelae.⁷ For hyperbaric-oxygen sessions 2 and 3, we reduced the pressure to 2 atmospheres absolute to reduce the likelihood of oxygen toxicity.²² In the normobaric-oxygen protocol, chamber sessions 2 and 3 were provided in order to maintain blinding of patients and investigators (Fig. 2).

Respiratory therapists operated the controls for the chamber while observing pressure gauges visible only to them. These therapists maintained separate confidential records of the chamber sessions in order to ensure that others were unaware of the treatment-group assignments.

Collection of Data

At the time of enrollment, data concerning demographics, physiology, coexisting conditions, and medications, as well as details of the episode of carbon monoxide poisoning, were recorded. A physical examination was performed, and its results were recorded. A battery of neuropsychological tests, including tests of general orientation, digit span,¹⁸ Trail Making (Parts A and B),¹⁹ digit-symbol,¹⁸ block design,¹⁸ and story recall,²⁰ was administered immediately after the first and third chamber sessions and at 2 weeks, 6 weeks, 6 months, and 12 months.

The general orientation test is a 10-item list that measures the patient's orientation to person, place, and time, with scores ranging from 0 to 10 with lower scores representing better performance. Digit span, digit-symbol, and block design are subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised.¹⁸ For the digit-span subtest, the subjects are read a numerical sequence and are asked to repeat the numbers in order, then, in an independent test, to repeat different digits in reverse order. Scores range from 0 to 14 for both parts of the test, with higher scores indicating better performance. The digit-symbol subtest requires subjects to reproduce symbols paired with digits, in blank boxes below randomly presented digits, as quickly as possible in 90 seconds; scores range from 0 to 90, with higher scores indicating better performance. In the block-design subtest, there are nine blocks colored red on two sides, white on two sides, and red and white on two sides. The subject is shown a card with a model design and, using the colored blocks, must copy the design accurately, as quickly as possible. Scores range from 0 to 51, with higher scores indicating better performance. The Trail Making Test Part A requires subjects to draw a line as quickly as possible connecting a series of numbers in sequence. The Trail Making Test Part B requires subjects to draw a line as quickly as possible connecting a series of numbers and letters in order, alternating num-

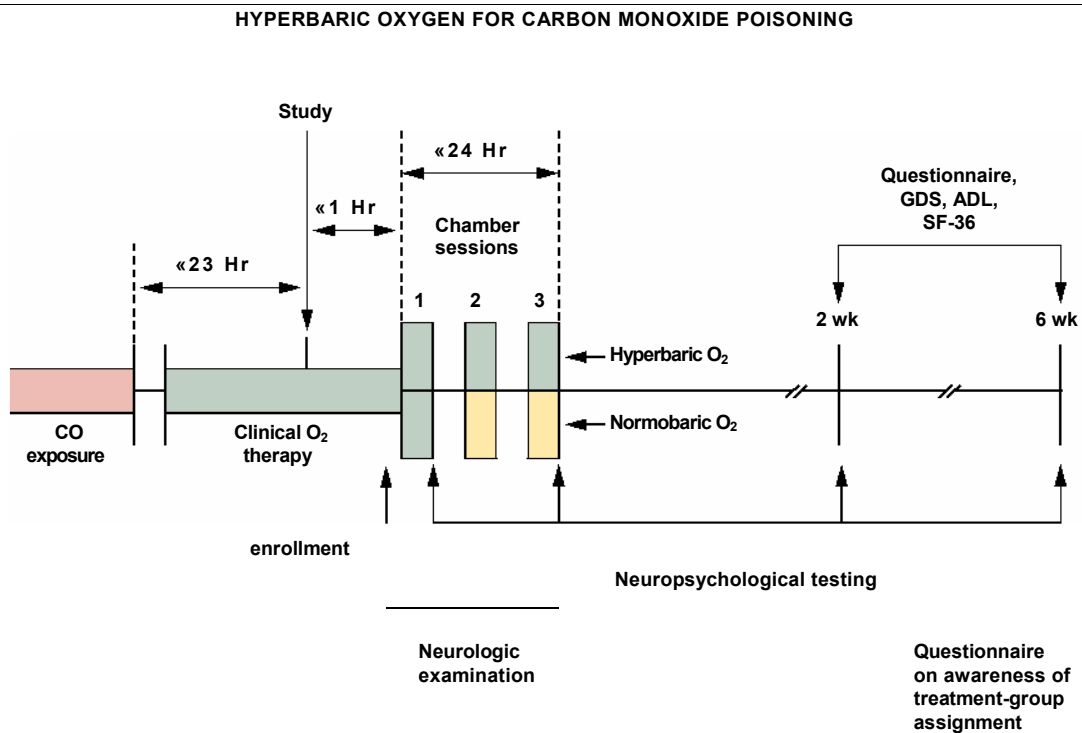


Figure 1. Study Design and Time Line.

Three chamber sessions were conducted, at intervals of 6 to 12 hours, within a 24-hour period. Neuropsychological testing included tests of general orientation, digit-span,¹⁸ Trail Making Parts A and B,¹⁹ digit-symbol,¹⁸ block design,¹⁸ and story recall.²⁰ These tests were administered after the first and third chamber sessions and at two and six weeks. Green areas indicate the delivery of oxygen, and yellow areas the delivery of air. GDS denotes Geriatric Depression Scale, ADL the Katz index of activities of daily living, and SF-36 Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form General Health Survey.

ber and letter (e.g., 1-A-2-B). The scores range from 0 to 300 (for Parts A and B), with lower scores indicating better performance. The story-recall subtest of the Denman Neuropsychology Memory Scale²⁰ requires that subjects recall the details of a short story immediately after it is read to them. Scores are based on the number of items recalled from the story and range from 0 to 42, with higher scores indicating better performance.

We chose this battery of tests because its sensitivity in patients with acute carbon monoxide poisoning has been demonstrated.²⁴ A psychologist specializing in cognitive neuroscience or one of nine Ph.D. candidates in psychology, all of whom were unaware of the treatment-group assignments, tested the patients. All psychologists were deemed competent and reliable in test administration, as indicated by documented reproducibility of test results similar to that found among licensed, experienced neuropsychological testers. All tests are standardized, with known reliability and validity,^{18-20,25} and were administered according to standardized formats²⁵ in quiet, private examination rooms.

After the third chamber session, trained investigators repeated the neurologic examination that had been performed after the first chamber session and also performed tests of olfaction, visual acuity, pin-prick and vibratory sensation, rapid pronation-supination of the forearms, normal gait, and heel-toe gait, as well as Romberg's test and the sharpened Romberg's test.²⁶ Evaluations at 2 weeks, 6 weeks, 6 months, and 12 months included the battery of neuro-psychological tests, a questionnaire regarding symptoms of carbon monoxide poisoning that we developed for this study, the Geriatric Depression Scale,²⁷ the Katz index of activities of daily living,²⁸ and the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form General Health Survey (SF-36).²⁹ Scores on the Geriatric Depression Scale

range from 0 to 30, with higher scores indicating more severe depression. Scores on the SF-36 range from 0 to 100, with higher scores indicating better quality of life. At six weeks, patients also completed a questionnaire designed to determine whether or not they were aware of their treatment-group assignments.³⁰

A priori, cognitive sequelae were considered to be present if, at six weeks, any T score for a neuropsychological subtest was more than 2 SD below the mean of demographically corrected standardized T scores (normal population mean [\pm SD], 50 \pm 10) or if two or more T scores for subtests were more than 1 SD below the mean.^{31,32} If the patient reported difficulties with memory, attention, or concentration, then the T score on any neuropsychological subtest only had to be more than 1 SD below the mean of demographically corrected standardized T scores for cognitive sequelae to be considered to be present.

Statistical Analysis

The primary outcome was the incidence of cognitive sequelae six weeks after randomization. Secondary outcomes were analyzed in a hierarchical fashion: neuropsychological test scores obtained after the third chamber session, including the testing performed six weeks after the carbon monoxide poisoning; self-reports of symptoms of carbon monoxide poisoning at six weeks; scores on the Geriatric Depression Scale, the Katz index of activities of daily living, and the SF-36 at two and six weeks; and the results on the neurologic examination after the third chamber session.

We analyzed the primary outcome according to the intention-to-treat principle.³³ This analysis provides an assessment of the effectiveness of treatment as indicated by compliance with therapy and biologic effects.³³ For the purposes of the analysis of the primary

outcome, patients with missing data for neuropsychological tests at six weeks were assumed to have cognitive sequelae. For secondary outcomes, only patients with complete data were included in the analysis, because the aim of these analyses was to measure the efficacy of treatment.³³

We calculated that the inclusion of 100 patients in each treatment group would provide the study with a statistical power of 80 percent to detect the difference between the published rates of cognitive sequelae of 5.8 percent³⁴ and 18.5 percent³⁵ (with a two-sided probability of a type I error of 0.05). The Statistical Data Center at LDS Hospital planned and performed interim analyses after the six-week data were available from 50, 100, and 150 enrolled patients, using a stopping rule requiring a two-sided P value of 0.0001, 0.001, and 0.01, respectively, for the three analyses. The statisticians and investigators, who were blinded to patients' treatment-group assignments, had access to the results of the interim analyses. The final analysis of the primary outcome for the anticipated 200 patients would have shown a significant difference if the P value were less than 0.0389. This alpha spending-function technique maintained an overall P value of less than 0.05. Early termination of the study was planned if one of the interim analyses showed hyperbaric-oxygen treatment to be effective, ineffective, or deleterious.³⁶ For secondary outcome variables, a P value of less than 0.05 was considered to indicate statistical significance. A Bonferroni's correction was used for the six neuropsychological subtests, with a level of significance of less than 0.008 (0.05÷6).

Our a priori end point was the incidence of cognitive sequelae at six weeks. We also report rates of cognitive sequelae at 6 and 12 months, although these end points were not included in the study design. We assumed a priori that cognitive sequelae developing after six weeks would not be caused by carbon monoxide poisoning.^{2-5,6,7,11}

All statistical methods were determined a priori. All data were analyzed by investigators and statisticians who were blinded to the treatment-group assignments. We used Student's t-test, logistic regression, Pearson chi-square, or Fisher's exact tests to compare the treatment groups in terms of base-line variables; the incidence of cognitive sequelae at 6 weeks, 6 months, and 12 months; the frequency of symptoms of carbon monoxide poisoning; and the frequency of abnormal neurologic findings. We used multivariable logistic regression to analyze the primary outcome, testing for treatment effects while adjusting for stratification and for additional factors associated with both treatment-group assignment and cognitive sequelae. For the primary outcome, the prespecified analysis was unadjusted. We used repeated-measures analysis of variance, with time as the variable within groups and treatment as the variable between groups, to test for treatment-related differences in the scores on the battery of neuropsychological tests, the Geriatric Depression Scale, the Katz index of activities of daily living, and the SF-36. Unadjusted odds-ratio estimates and 95 percent confidence intervals were calculated by logistic regression. Results are reported

as percentages, or means ±SD. For the Geriatric Depression Scale, results of repeated-measures analysis of variance are reported as marginal means ±SE. All P values are two-sided.

RESULTS

Primary Outcome

A total of 76 patients were randomly assigned to each treatment group. Seventy-five patients in the hyperbaric-oxygen group and 72 in the normobaric-oxygen group completed neuropsychological testing at six weeks (Fig. 3). Base-line characteristics were similar in the two groups (Table 1), although cerebellar dysfunction before treatment was more frequent in the normobaric-oxygen group (15 percent, as compared with 4 percent in the hyperbaric-oxygen group; $P=0.03$). The presence of cerebellar dysfunction before treatment, regardless of treatment-group assignment, was associated with a higher incidence of cognitive sequelae than was the absence of such dysfunction (odds ratio, 5.71 [95 percent confidence interval, 1.69 to 19.31]; $P=0.005$). The trial was stopped after the third interim analysis, which included 150 patients, because hyperbaric oxygen was judged to be efficacious ($P<0.01$).

By the time the results of the interim analysis became available, 152 patients had been enrolled. For all 152 patients in the intention-to-treat population, cognitive sequelae at six weeks were less frequent in the hyperbaric-oxygen group (25.0 percent) than in the normobaric-oxygen group (46.1 percent; unadjusted odds ratio, 0.39 [95 percent confidence interval, 0.20 to 0.78]; $P=0.007$) (Table 2). The same was true for the 147 patients with complete data on neuropsychological tests at six weeks: cognitive sequelae were less frequent at six weeks among patients who received hyperbaric-oxygen treatment (24.0 percent) than among those who received normobaric oxygen (43.1 percent, $P=0.01$) (Table 2).

After adjustment by logistic regression for cerebellar dysfunction before treatment and for stratification variables, hyperbaric oxygen still appeared to be the more effective therapy (odds ratio, 0.45 [95 percent

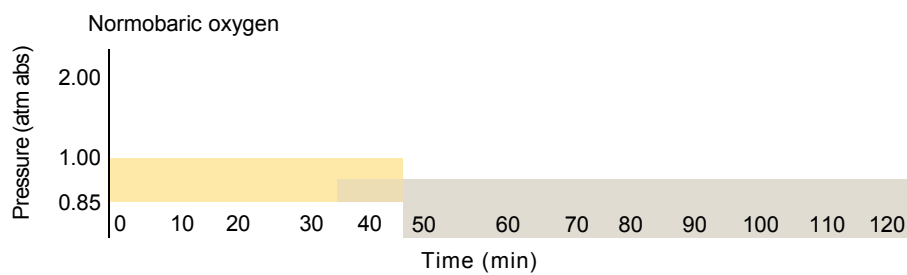
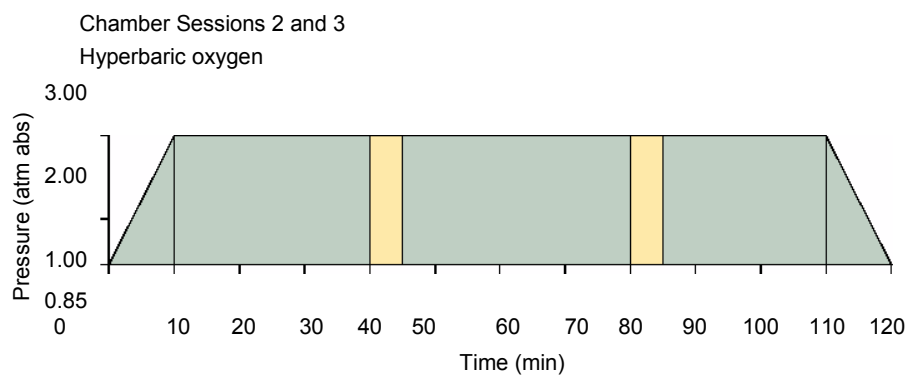
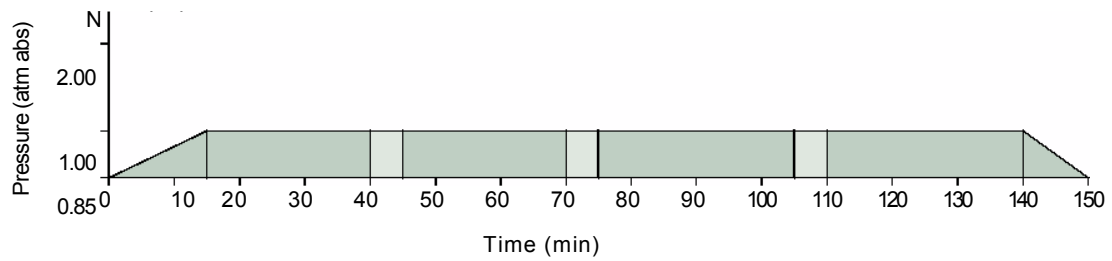
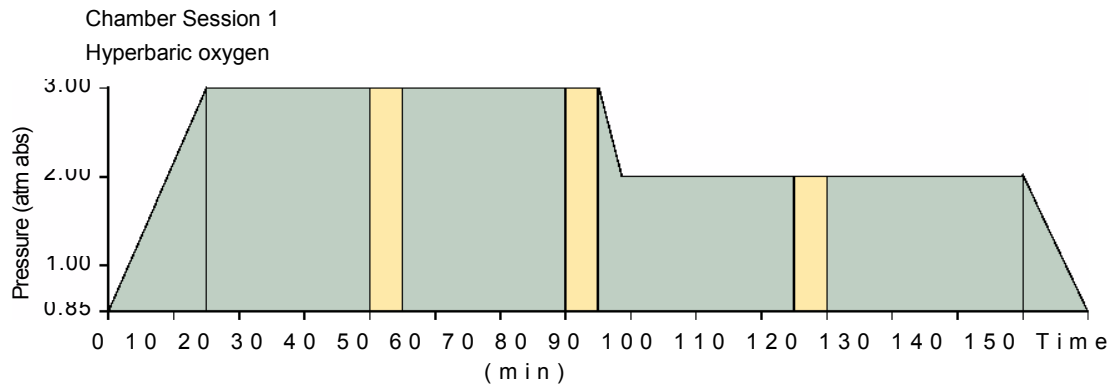
Figure 2 (facing page). Design of Chamber Sessions, Showing the Pressure and Duration of Oxygen Exposure for Patients in the Hyperbaric-Oxygen Group and Patients in the Normobaric-Oxygen Group.

Dark green areas indicate the delivery of oxygen, and yellow areas the delivery of air; vertical strips of a different shade from the background represent five-minute "protection periods," during which patients used SCUBA-type demand regulators, mouthpieces, and noseclips (or mechanical ventilators, if intubated), as air was delivered to patients in the hyperbaric-oxygen group (in order to reduce the risk of oxygen toxicity²²) and 100 percent oxygen was delivered to those in the normobaric-oxygen group during chamber session

1. The pressure of 0.85 atmosphere absolute (atm abs) (85.5 kPa, or 642 mm Hg) is the normal atmospheric pressure at LDS Hospital (altitude, 1500 m). Alveolar partial pressures of oxygen for the patients in the hyperbaric-oxygen group were approximately 2200 mm Hg at 3 atmospheres absolute and 1470 mm Hg at 2 atmospheres absolute. Alveolar partial pressures of oxygen for the patients in the normobaric-oxygen group were approximately 530 mm Hg while they were breathing oxygen (estimated fractional inspired oxygen concentration, 0.80) and 108 mm Hg while they were breathing air at sea-level pressure. During normobaric-oxygen sessions 2 and 3, patients were exposed to 1 atmosphere absolute and breathed air (with supplemental oxygen if it was clinically necessary to maintain the arterial oxygen saturation at 90 percent or if they were intubated and mechanically ventilated).

1060 N Engl J Med, Vol. 347, No. 14 October 3, 2002 www.nejm.org

HYPERBARIC OXYGEN FOR CARBON MONOXIDE POISONING



The New England Journal of Medicine

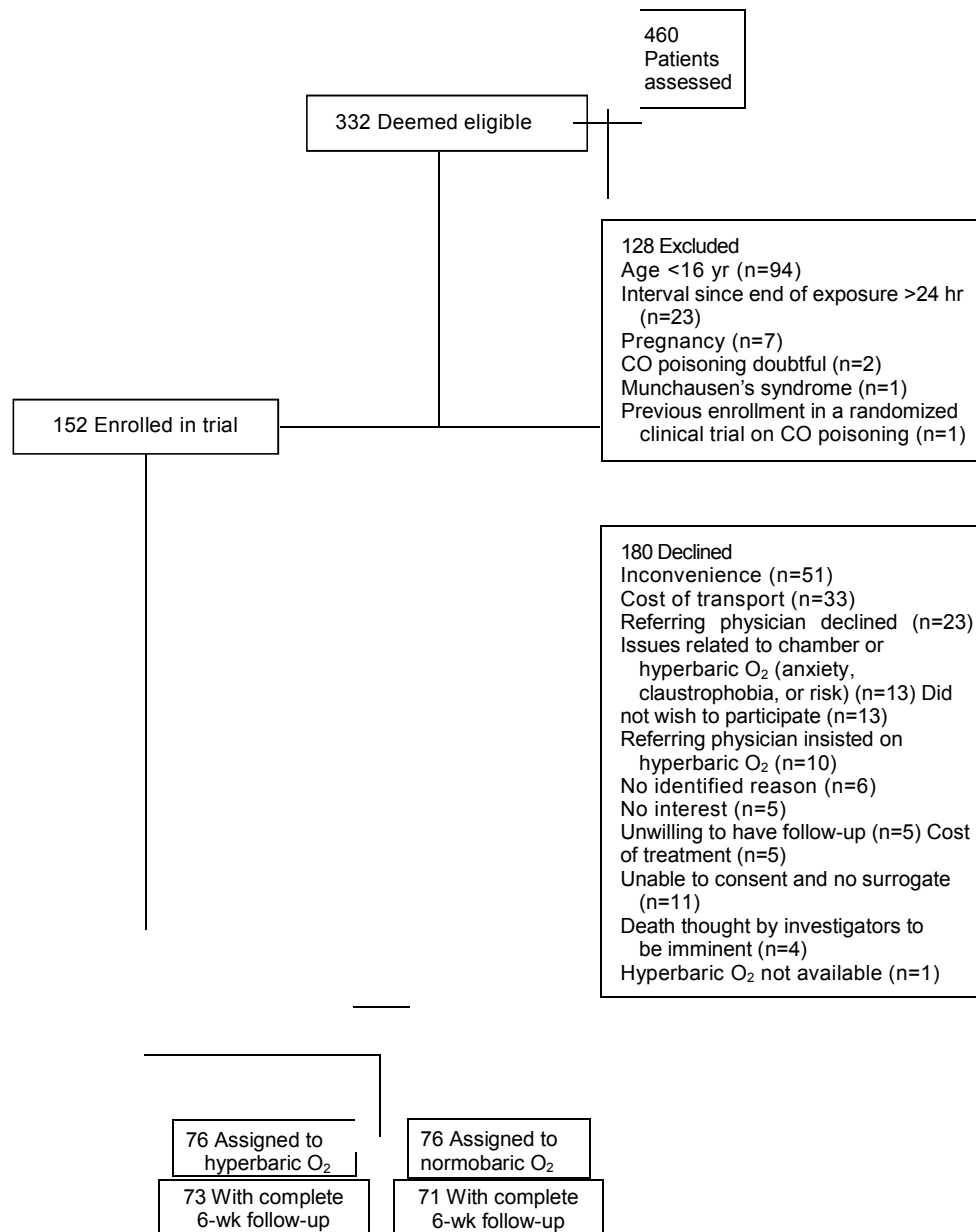


Figure 3. Numbers of Patients Assessed, Enrolled, and Completing Follow-up. In normobaric-oxygen therapy, 100 percent oxygen was given at sea-level pressure.

HYPERBARIC OXYGEN FOR CARBON MONOXIDE POISONING

TABLE 1. BASE-LINE
THE PATIENTS.*

CHARACTERISTICS OF

CHARACTERISTIC	HYPERBARIC- OXYGEN GROUP (N=76)	NORMOBARIC- OXYGEN GROUP (N=76)
Age (yr)	35±10	36±15
Female sex (%)	29	29
English as primary language (%)	96	91
Educational level (yr)	12.3±3.0	11.9±3.8
Suicide attempt (%)	36	26
Initial symptoms (%)		
Headache	84	85
Weakness or lethargy	63	59
Dizziness	57	59
Nausea or vomiting	63	63
Difficulties with memory or confusion	44	37
Cerebellar dysfunction (%)†	4	15
Intubation (%)‡	8	8
Hospital admission (%)	14	12
Source of carbon monoxide (%)		
Internal combustion engine	62	47
Furnace or heater	36	41
Stratification variables (%)		
Loss of consciousness	49	50
Interval between end of exposure to carbon monoxide and first chamber session »6 hr	40	36
Age »40 yr	32	36
Interval between end of exposure to carbon monoxide and first chamber session (hr)§	5.8±2.9	5.7±2.9
In group with interval <6 hr	4.3±0.8	4.5±0.9
In group with interval »6 hr	8.6±3.4	9.0±3.8
Duration of exposure to carbon monoxide (hr)	13±41	22±64
Interval between end of exposure to carbon monoxide and initial carboxyhemoglobin measurement (hr)	1.5±1.2	1.8±2.5
Initial carboxyhemoglobin measurement (%)	25±9.6	25±8.7
Interval between initial carboxyhemoglobin measurement and first chamber session (hr)	4.3±2.7	3.9±1.9
Half-life of carboxyhemoglobin (min)¶	85±30	84±21
Carboxyhemoglobin level estimated at initial entry into chamber (%)		
In 83 patients with data on half-life _i	4.5±2.3	5.7±2.0
In all 152 patients**	4.3±2.9	4.6±3.1
Interval between end of exposure to carbon monoxide and initiation of clinical oxygen treatment (hr)	1.0±1.2	1.2±2.5
Duration of clinical oxygen treatment before chamber sessions (hr)	4.5±2.6	4.5±2.2

*Plus–minus values are means ±SD. Because of rounding, not all percentages total 100. All differences are nonsignificant unless otherwise indicated.

†P=0.03 for the comparison between groups.

‡Intubated and mechanically ventilated patients in the normobaric-oxygen group were treated with 100 percent oxygen while they were in the chamber. When they were not in the chamber, they received a fractional inspired oxygen concentration sufficient to maintain an arterial saturation of oxygen of more than 90 percent.

§Patients were stratified on the basis of this interval (<6 hours or »6 hours); in the hyperbaric-oxygen group, there were 50 patients in the shorter-interval subgroup and 25 in the longer-interval subgroup, and 1 declined treatment in the chamber; in the normobaric-oxygen group, there were 56 patients in the shorter-interval subgroup and 20 in the longer-interval subgroup.

¶The half-life of carboxyhemoglobin was calculated on the basis of two carboxyhemoglobin measurements obtained at different times (t_1 and t_2) in patients with a final carboxyhemoglobin value of at least 4 percent.³⁷ These measurements were obtained in 36 patients in the hyperbaric-oxygen group and 47 patients in the normobaric-oxygen group, before they began treatment in the chamber and while they were breathing 100 percent normobaric oxygen. The half-life of carboxyhemoglobin is calculated as $(t_2 - t_1) \times \ln(2) / \ln(\text{carboxyhemoglobin at } t_1 / \text{carboxyhemoglobin at } t_2)$.³⁷

_iP=0.02 for the comparison between groups.

**In 69 patients, missing values were imputed on the basis of the data on the half-life of carboxyhemoglobin in the other 83 patients (mean half-life, 84.6 minutes).

The New England Journal of Medicine

TABLE 2.

AT 6 WEEKS, 6 MONTHS, AND 12 MONTHS AFTER ENROLLMENT.*

OUTCOMES

OUTCOME	HYPERBARIC- OXYGEN GROUP (N=76)	NORMOBARIC- OXYGEN GROUP (N=76)	UNADJUSTED ODDS RATIO (95% CI)†	P VALUE
	no./total no. (%)			
Cognitive sequelae				
At 6 wk				
Intention-to-treat population	19/76 (25.0)	35/76 (46.1)	0.39 (0.20–0.78)	0.007
Patients with complete data	18/75 (24.0)	31/72 (43.1)	0.42 (0.21–0.85)	0.01
Results on cerebellar testing before treatment				
Normal	16/69 (23.2)	23/59 (39.0)	0.47 (0.22–1.02)	0.05
Abnormal	1/3 (33.3)	9/11 (81.8)	0.11 (0.01–1.92)	0.18
At 6 mo				
Intention-to-treat population	16/76 (21.1)	29/76 (38.2)	0.43 (0.21–0.89)	0.02
Patients with complete data	10/58 (17.2)	21/59 (35.6)	0.38 (0.16–0.90)	0.03
At 12 mo				
Intention-to-treat population	14/76 (18.4)	25/76 (32.9)	0.46 (0.22–0.98)	0.04
Patients with complete data	9/62 (14.5)	18/66 (27.3)	0.45 (0.19–1.10)	0.08
Symptoms				
Reported by patient at 6 wk				
Difficulties with memory	21/75 (28.0)	37/72 (51.4)	0.37 (0.19–0.73)	0.004
Difficulties with attention or concentration	24/75 (32.0)	31/72 (43.1)	0.62 (0.32–1.22)	0.17

*The five patients who did not have data on neuropsychological tests at six weeks were assumed to have cognitive sequelae at that time point. Cognitive sequelae present at 6 or 12 months were assumed not to be due to carbon monoxide poisoning if they had not been present at 6 weeks.^{2,4,7,11} Patients with cognitive sequelae at 6 weeks who had missing data at 6 or 12 months were assumed to have cognitive sequelae at those time points.

†The normobaric-oxygen group was the reference group. CI denotes confidence interval.

confidence interval, 0.22 to 0.92]; $P=0.03$). Patients treated with hyperbaric oxygen were less likely to have cognitive sequelae at six weeks than were those treated with normobaric oxygen, whether they had had normal ($P=0.05$) or abnormal ($P=0.18$) cerebellar function before treatment (Table 2). Failure to complete the chamber sessions was more common in the hyperbaric-oxygen group (14 of 76 [18.4 percent]) than in the normobaric-oxygen group (3 of 76 [3.9 percent], $P=0.005$). The first hyperbaric-oxygen treatment was stopped prematurely because of anxiety (in seven patients), tympanic-membrane rupture (in one patient), and cough (in one patient). The second or third hyperbaric-oxygen treatment was omitted due to difficulty with equalization of middle-ear pressure (in four patients) or failure to return for treatment (in one patient). The second or third normobaric-oxygen session was omitted because of failure to return (in three patients). The frequency of cognitive sequelae among patients who completed three hyperbaric-oxygen sessions (15 of 62 patients [24.2 percent]) was not

significantly different from that among patients who did not complete the three sessions (4 of 14 patients [28.6 percent], $P=0.74$). Blinding of the patients³⁰ and the investigators was maintained throughout the study and the data analysis performed at 12 months.

Secondary Outcomes

T scores for neuropsychological tests did not differ significantly between the treatment groups ($P=0.31$). The T scores showed improvement from testing immediately after the third chamber session to six weeks ($P<0.001$), with similar rates of improvement in both treatment groups ($P=0.62$). Only the treatment-group differences in T scores for the digit-span subtest ($P=0.06$) and the Trail Making Test Parts A ($P=0.03$) and B ($P=0.06$) approached statistical significance favoring hyperbaric-oxygen therapy (Table 3).

Patients treated with hyperbaric oxygen reported fewer difficulties with memory ($P=0.004$) and with attention or concentration ($P=0.17$) (Table 2). The mean (\pm SD) score on the Geriatric Depression Scale improved from two weeks (9.4 ± 8.1) to six weeks (8.3 ± 7.8 , $P=0.02$). Although the difference was not statistically significant, patients treated with hyperbaric oxygen reported less depression overall (marginal mean score [\pm SE], 8.0 ± 0.9) than those treated with normobaric oxygen (9.7 ± 0.9 , $P=0.17$). Scores on the Katz index of activities of daily living were normal for most patients regardless of treatment-group assignment or time of assessment. Four patients reported (at two or six weeks) a minor problem with activities of daily living that they deemed unrelated to carbon

HYPERBARIC OXYGEN FOR CARBON MONOXIDE POISONING

monoxide poisoning. We found no treatment-related differences in scores on the subscales of the SF-36. Between two weeks and six weeks, mean scores improved for social function (from 73.0 ± 24.9 to 81.3 ± 24.1 , $P < 0.001$), physical role (from 61.0 ± 47.2 to 73.1 ± 40.0 , $P = 0.003$), mental health (from 64.3 ± 23.7 to 69.5 ± 22.8 , $P = 0.001$), and energy (from 51.2 ± 22.6 to 58.8 ± 22.6 , $P < 0.001$).

Nystagmus after the third chamber session was more frequent in patients treated with hyperbaric oxygen (12.0 percent) than in those treated with normobaric oxygen (2.7 percent; odds ratio, 4.84 [95 percent confidence interval, 1.01 to 23.22]; $P = 0.05$). There were no significant differences between the treatment groups in terms of other elements of the detailed neurologic examination.

Outcomes at 6 and 12 Months

Cognitive sequelae at 6 months and 12 months were less frequent in the hyperbaric-oxygen group than in the normobaric-oxygen group, both according to the intention-to-treat analysis ($P = 0.02$ at 6 months, $P = 0.04$ at 12 months) and according to the efficacy analysis ($P = 0.03$ at 6 months, $P = 0.08$ at 12 months) (Table 2).

DISCUSSION

Hyperbaric-oxygen therapy reduced the frequency of cognitive sequelae by 46 percent, as assessed six weeks after acute, symptomatic carbon monoxide poisoning. Thereafter, there was improvement in both groups of patients, but at 12 months, there remained a difference in the frequency of cognitive sequelae. At six weeks, patients with cognitive sequelae had moderate-to-severe cognitive impairments: 20 percent of the patients fell below the 5th percentile and 33 percent fell below the 16th percentile of the normal distribution of cognitive function.²⁵ They communicated and performed activities of daily living normally but found activities that require executive function, memory, or attention or concentration skills to be challenging or impossible. These problems are similar to cognitive sequelae that have been observed in patients who were assessed several years

after elective coronary-artery bypass surgery.³⁸ Our findings suggest that prevention of cognitive sequelae in one patient assessed six weeks after acute carbon monoxide poisoning requires hyperbaric-oxygen treatment of only five patients.

Although hyperbaric-oxygen therapy can cause hyperoxic seizures, aural barotrauma, anxiety, and oxidative stress,^{3,10,14,22} the ability to administer three hyperbaric-oxygen treatments in our study was limited primarily by anxiety and aural barotrauma. We chose to provide three hyperbaric-oxygen sessions because a retrospective report suggested that the use of more

TABLE 3. T SCORES FOR NEUROPSYCHOLOGICAL SUBTESTS.*

SUBTEST†	HYPERBARIC- OXYGEN GROUP (N=71)	NORMOBARIC- OXYGEN GROUP (N=69)	P VALUE
	T score		
Digit span			
After chamber session 1	42.6±13.7	39.7±12.9	0.19
After chamber session 3	44.9±12.6	43.0±10.3	0.06
2 Wk after enrollment	47.5±13.0	43.9±12.0	
6 Wk after enrollment	49.3±11.7	44.3±10.8	
Trail Making			
Part A			
After chamber session 1	43.9±15.2	41.2±15.0	0.30
After chamber session 3	51.0±13.1	47.6±13.5	0.03
2 Wk after enrollment	54.9±13.5	49.2±13.2	
6 Wk after enrollment	55.6±11.5	51.5±15.8	
Part B			
After chamber session 1	44.5±15.1	41.0±15.7	0.18
After chamber session 3	51.7±13.7	48.4±14.6	0.06
2 Wk after enrollment	53.9±13.6	50.3±15.1	
6 Wk after enrollment	56.8±13.5	51.4±14.9	
Digit-symbol			
After chamber session 1	46.7±14.7	46.2±14.1	0.83
After chamber session 3	54.5±13.4	52.8±12.5	0.26
2 Wk after enrollment	58.3±13.9	56.2±11.7	
6 Wk after enrollment	59.5±12.2	56.4±12.3	
Block design			
After chamber session 1	52.9±15.0	50.4±15.8	0.35
After chamber session 3	57.7±12.6	57.3±12.6	0.44
2 Wk after enrollment	60.9±12.5	59.4±12.7	
6 Wk after enrollment	63.4±11.6	60.8±13.6	
Story recall			
After chamber session 1	37.5±14.5	39.4±14.7	0.45
After chamber session 3	50.8±13.2	49.7±12.6	0.47
2 Wk after enrollment	53.0±13.3	51.2±11.7	
6 Wk after enrollment	53.0±11.8	51.8±12.4	

*Plus-minus values are means ±SD. The mean demographically correct-ed standardized T score in a normal population was 50±10 for each sub-test.^{31,32} Numbers of patients given are the numbers of patients with complete data for neuropsychological tests from all four evaluations. Four patients in the hyperbaric-oxygen group and three in the normobaric-oxygen group who had data for neuropsychological tests at six weeks lacked complete data for neuropsychological tests after chamber session 3 or for those at two weeks. P values for comparisons of the T scores in the two groups after chamber session 1 are derived from t-tests. The second P value given for each test is for the comparison of the groups in terms of the three T scores obtained after chamber session 3, at two weeks, and at six weeks; these P values were derived by repeated-measures analysis of variance.

†Digit span, digit-symbol, and block design are subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised.¹⁸ For the digit-span subtest, scores range from 0 to 14 for both parts of the test, with higher scores indicating better performance. For the digit-symbol subtest, scores range from 0 to 90, with higher scores indicating better performance. For the block-design subtest, scores range from 0 to 51, with higher scores indicating better performance. The scores for the Trail Making Test Parts A and B range from 0 to 300, with lower scores indicating better performance. For the story-recall subtest of the Denman Neuropsychology Memory Scale,²⁰ scores range from 0 to 42, with higher scores indicating better performance.

than two treatments resulted in better outcomes than the use of a single treatment.⁷ We provided the three sessions within a 24-hour period because we anticipated that patients' compliance would be better during a shorter period than it would during a longer one. Since our trial began, a survey was published indicat-

The New England Journal of Medicine

ing that 74 percent of practitioners who provide hyperbaric-oxygen treatment use only a single hyperbaric-oxygen treatment for acute carbon monoxide poisoning,¹⁷ even though there has been no systematic clinical evaluation of the optimal dose or frequency of such treatment. Our trial did not assess the merits of a single hyperbaric-oxygen session as compared with three hyperbaric-oxygen sessions.

Because of methodologic differences, it is difficult to compare the results of the several randomized clinical trials in patients with acute carbon monoxide poisoning.^{5,8,9,15} For example, Scheinkestel et al.⁹ reported that hyperbaric oxygen might worsen the outcome in patients with carbon monoxide poisoning, but our trial differed substantially from theirs in terms of the proportion of patients who were intubated (7.9 percent, vs. 19.0 percent in the study by Scheinkestel et al.), the duration of exposure to carbon monoxide (18.0 hours vs. 2.5 hours), the interval between the end of the exposure to carbon monoxide and the initiation of hyperbaric-oxygen therapy (5.8 hours vs. 7.1 hours), the randomization method (equal proportions vs. clustering), the follow-up rate (97 percent vs. 46 percent), the proportion of patients who had carbon monoxide poisoning as a result of a suicide attempt (31 percent vs. 69 percent), the type of statistical analysis (intention-to-treat analysis vs. efficacy analysis), and the oxygen-treatment protocols (three hyperbaric-oxygen treatments in a 24-hour period vs. three to six treatments over a period of three to six days). In the group treated with normobaric oxygen, we provided oxygen therapy for a mean duration of 6.9 ± 2.2 hours, whereas Scheinkestel et al. provided high-flow supplemental oxygen for a mean of three days.

Our patients had nearly normal carboxyhemoglobin concentrations just before the first chamber session, a finding that suggests the presence of therapeutic mechanisms that are independent of elevated carboxyhemoglobin levels at the time of hyperbaric-oxygen therapy.^{3,10,11,13,39-41} Although they have not been evaluated in humans, mechanisms by which hyperbaric oxygen might reduce cognitive sequelae after carbon monoxide poisoning include the preservation of adenosine triphosphate activity, modulation of ischemia-reperfusion injury, and prevention of lipid peroxidation.^{1,39,42}

We selected an end point that was evaluated at six weeks so that we could identify all delayed cognitive sequelae.^{2-7,11} We included the data on the 6-month and 12-month evaluations because of the importance of long-term outcomes. However, decreasing follow-up rates and other psychosocial and medical factors unrelated to carbon monoxide poisoning may have influenced the neuropsychological test results obtained 6 and 12 months after carbon monoxide poisoning.

In summary, treatment of patients with acute, symptomatic carbon monoxide poisoning with three hyper-baric-oxygen sessions within a 24-hour period appears to reduce the rate of cognitive sequelae 6 weeks and 12 months later. Our results support the use of hyper-baric oxygen in patients with acute carbon monoxide poisoning.

Supported by grants (247 and 305) from the Deseret Foundation, LDS Hospital.

Presented in part at the Undersea and Hyperbaric Medical Society Scientific Meeting, Palm Beach, Fla., June 20–24, 1995; the American Thoracic Society Meeting, San Francisco, May 18–23, 2001; the Undersea and Hyperbaric Medical Society Meeting, San Antonio, Tex., June 14–16, 2001; a “Meet the Professor” session on hyperbaric medicine, the American College of Chest Physicians, Philadelphia, November 4–8, 2001; and the Undersea and Hyperbaric Medical Society Meeting, San Diego, Calif., June 28–30, 2002.

We are indebted to Elizabeth Fong, Laura Ogaard, and Rachelle Taylor for secretarial assistance; to Diane Haberstock for data entry and study coordination; to Val Larson-Lobr for her input; to Steve Howe, Tom East, Ph.D., and Alejandro Lygo for data-base support; to Susan Horn, Ph.D., and Michael L. Terrin, M.D., for their critique of the study design; to Robert Crapo, M.D., G. Michael Vincent, M.D., James Walker, Ph.D., and Erin Bigler, Ph.D., for reviewing the manuscript; to the neuropsychological evaluators — Andrea Chiba, Ph.D., Jennifer Duncan-Davis, Ph.D., Thane Freeman, Ph.D., Shawn D. Gale, Ph.D., Mary Beth Hart, M.S., Debra Johnson, Ph.D., Shelli Kesler, Ph.D., Jeff Long, Ph.D., and Laurie M. Rilling, Ph.D.; to C. Duwayne Schmidt, M.D., for his visionary leadership, support, and guidance; and to the administration of LDS Hospital, the referring physicians, and the patients and families.

REFERENCES

1. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 1998;339:1603-8.
2. Weaver LK. Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin* 1999;15:297-317.
3. Hampson NB, ed. Hyperbaric oxygen therapy: 1999 committee report. Rev. ed. Kensington, Md.: Undersea and Hyperbaric Medical Society, 1999.
4. Choi IS. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 1983;40:433-5.
5. Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, Clark JM, Hardy KR, Fisher AB. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: pre-vention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1995;25: 474-80.
6. Tibbles PM, Perrotta PL. Treatment of carbon monoxide poisoning: a critical review of human outcome studies comparing normobaric oxygen with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1994;24:269-76.
7. Gorman DF, Clayton D, Gilligan JE, Webb RK. A longitudinal study of 100 consecutive admissions for carbon monoxide poisoning to the Royal Adelaide Hospital. *Anaesth Intensive Care* 1992;20:311-6.
8. Raphael JC, Elkharrat D, Jars-Guincestre MC, et al. Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. *Lancet* 1989;2:414-9.
9. Scheinkestel CD, Bailey M, Myles PS, et al. Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomised controlled clinical trial. *Med J Aust* 1999;170:203-10.
10. Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med* 1996;334:1642-8.
11. Piantadosi CA. Diagnosis and treatment of carbon monoxide poisoning. *Respir Care Clin N Am* 1999;5:183-202.
12. Pace N, Strajman E, Walker EL. Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high pressure oxygen. *Science* 1950;111:652-4.
13. Thom SR. Functional inhibition of leukocyte B2 integrins by hyper-baric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;123:248-56.
14. Hampson NB, Simonson SG, Kramer CC, Piantadosi CA. Central

HYPERBARIC OXYGEN FOR CARBON MONOXIDE POISONING

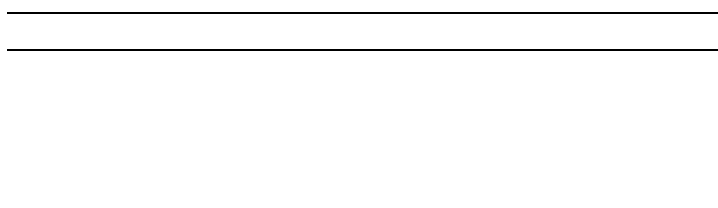
nervous system oxygen toxicity during hyperbaric treatment of patients with carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med* 1996;23:215-9.

15. Ducasse JL, Celsis P, Marc-Vergnes JP. Non-comatose patients with acute carbon monoxide poisoning: hyperbaric or normobaric oxygenation? *Undersea Hyperb Med* 1995;22:9-15.
16. Juurlink DN, Stanbrook MB, McGuigan MA. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD002041.
17. Hampson NB, Dunford RG, Kramer CC, Norkool DM. Selection criteria utilized for hyperbaric oxygen treatment of carbon monoxide poisoning. *J Emerg Med* 1995;13:227-31.
18. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale. Rev. ed. New York: Psychological Corporation, 1981.
19. Reitan RM, Wolfson D. The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: theory and clinical interpretation. Tucson, Ariz.: Neuropsychology Press, 1993.
20. Denman S. Denman Neuropsychological Memory Scale. Charleston, S.C.: Denman, 1984.
21. Kindwall EP, Goldman RW. Hyperbaric medicine procedures. Milwaukee: St. Luke's Medical Center, 1988:32-8.
22. Clark JM. Oxygen toxicity. In: Bennett PB, Elliott DH, eds. The physiology and medicine of diving. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993: 121-69.
23. Brown SD, Piantadosi CA. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Lancet* 1989;2:1032.
24. Messier LD, Myers RA. A neuropsychological screening battery for emergency assessment of carbon-monoxide-poisoned patients. *J Clin Psychol* 1991;47:675-84.
25. Lezak MD. Neuropsychological assessment. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1995.
26. Notermans MC, van Dijk GW, van der Graaf Y, van Gijn J, Wokke JH. Measuring ataxia: quantification based on the standard neurological examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:22-6.
27. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982;17:37-49.
28. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970;10:20-30.
29. Stewart AL, Hays RD, Ware JE Jr. The MOS short-form general health survey: reliability and validity in a patient population. *Med Care* 1988;26:724-35.
30. Weaver LK, Hopkins RO, Churchill S, Haberstock D. Double-blind-ing is possible in hyperbaric oxygen (HBO₂) randomized clinical trials (RCT) using a minimal chamber pressurization as control. *Undersea Hyperb Med* 1997;24:Suppl:36. abstract.
31. Heaton RK, Grant I, Matthews CG. Comprehensive norms for an expanded Halstead-Reitan battery: demographic corrections, research findings and clinical applications. Odessa, Fla.: Psychological Assessment Resources, 1991.
32. *Idem*. Comprehensive norms for an expanded Halstead-Reitan battery: a supplement for the WAIS-R. Odessa, Fla.: Psychological Assessment Resources, 1992.
33. Spilker B. Guide to clinical trials. New York: Raven Press, 1991.
34. Hopkins RO, Weaver LK. Does late repetitive hyperbaric oxygen improve delayed neurologic sequelae associated with carbon monoxide poisoning? *Undersea Biomed Res* 1991;18:Suppl:34. abstract.
35. Thom SR, Taber RL, Mendiguren I, Clark JM, Fisher AB. Delayed neuropsychiatric sequelae following CO poisoning and the role of treatments with 100% O₂ or hyperbaric oxygen — a prospective, randomized, clinical study. *Undersea Biomed Res* 1992;19:Suppl:47. abstract.
36. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979;35:549-56.
37. Weaver LK, Howe S, Hopkins R, Chan KJ. Carboxyhemoglobin half-life in carbon monoxide-poisoned patients treated with 100% oxygen at atmospheric pressure. *Chest* 2000;117:801-8.
38. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001;344:395-402. [Erratum, *N Engl J Med* 2001;344: 1876.]
39. Thom SR. Antagonism of carbon monoxide-mediated brain lipid per-oxidation by hyperbaric oxygen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990;105:340-4.
40. *Idem*. Learning dysfunction and metabolic defects in globus pallidus and hippocampus after CO poisoning in a rat model. *Undersea Hyperb Med* 1997;24:Suppl:20.
41. Tomaszewski C, Rudy J, Wathen J, Brent J, Rosenberg N, Kulig K. Prevention of neurologic sequelae from carbon monoxide by hyperbaric oxygen in rats. *Ann Emerg Med* 1992;21:631-2. abstract.
42. Brown SD, Piantadosi CA. Reversal of carbon monoxide-cytochrome c oxidase binding by hyperbaric oxygen in vivo. *Adv Exp Med Biol* 1989; 248:747-54.

Copyright © 2002 Massachusetts Medical Society.

JOURNAL INDEX

The index to volume 346 of the *Journal* can be ordered in a printed and bound format or can be downloaded from <http://www.nejm.org>. To order a bound copy, please call 1-800-217-7874 from the United States and Canada (call 651-582-3800 from other countries, or e-mail info@reprintservices.com). The cost is \$17.50.



Jain Hrsg. Textbook Kapitel 12

Kohlenmonoxid und andere Gewebetoxine

Die hyperbare Sauerstofftherapie stellt eine anerkannte Therapie der Kohlenmonoxidvergiftung dar und spielt eine ergänzende Rolle in der Behandlung anderer Gewebeintoxikationen.

In diesem Kapitel werden die folgenden Themen diskutiert:

- Pathophysiologie der Kohlenmonoxidvergiftung
- Auswirkungen der Kohlenmonoxidvergiftung auf das Nervensystem
- Diagnose der Kohlenmonoxidvergiftung
- Klinische Anwendung der HBO bei Kohlenmonoxidvergiftung
- Behandlung der Spätfolgen einer Kohlenmonoxidvergiftung
- Einsatz der HBO bei Zyanid-, Schwefelwasserstoff- und Tetrachlorkohlenstoff-Intoxikationen

Klassifizierung der Gewebetoxine

Dieses Kapitel befasst sich hauptsächlich mit der hyperbaren Sauerstoffbehandlung bei Kohlenmonoxidvergiftung (CO-Vergiftung). Es werden aber auch andere auf Höhe der Gewebe stattfindende Intoxikationen diskutiert, bei denen die HBO therapeutisch eingesetzt wurde. Die Klassifizierung der Toxine in Tabelle 12.1 erfolgte anhand ihres Wirkmechanismus.

Biochemische und physikalische Aspekte des Kohlenmonoxids

Dieses Thema wurde detailliert von Jain [1990 a] behandelt und soll hier nur kurz zusammengefasst werden.

Im Körper gespeichertes CO

Das meiste im Körper vorhandene CO befindet sich im Blut und ist chemisch an Hämoglobin (Hb) gebunden; die übrigen 10% bis 15% sind im Extrazellularraum, wahrscheinlich in Verbindung mit dem ebenfalls am Sauerstofftransport beteiligten Myoglobin (Mb) [Coburn 1970].

Die Bindung von CO an Hb folgt dem Haldane-Gesetz [Douglas et al. 1912]. Diesem zufolge verbindet sich Hb in einer Lösung, die mit einem Gemisch aus O₂ und CO gesättigt ist, mit diesen proportional zu ihren relativen Partialdrücken (Abb. 12.1). Dabei besitzt CO eine etwa 240 mal höhere Affinität zum Hb als O₂ entsprechend der folgenden Gleichung:

$$\frac{\text{COHb}}{\text{O}_2\text{Hb}} = K \times \frac{p\text{CO}}{p\text{O}_2}$$

wobei K 240 beträgt.

Auch die Bildung von COMb kann anhand der Haldane-Gleichung ausgedrückt werden. Der geschätzte Wert der Konstante beträgt in diesem Fall 40. Untersuchungen der O₂Hb- und O₂Mb-Dissoziationskurven ergaben, dass O₂ bei einem pO₂ von unter 60 mmHg eine höhere Affinität zum Mb als zum Hb besitzt.

Biochemische Effekte des CO auf den lebenden Organismus

CO hemmt den Sauerstofftransport, die Sauerstoffverfügbarkeit und seine Verwertung. Die biochemischen Auswirkungen sind in Tabelle 12.2 zusammengefasst.

CO senkt die Sauerstoffsättigung direkt proportional zur COHb-Konzentration und blockiert so den Sauerstofftransport von der Lunge ins Gewebe. Die Bindung von einem oder mehr CO-Molekülen an Hb induziert außerdem eine allosterische Modifikation der verbleibenden Häm-Gruppen, in deren Folge sich die Sauerstoffdissoziationskurve verformt und nach links verschiebt. Die Gewebeanoxie ist daher sehr viel ausgeprägter als bei ausschließlichem Verlust der Sauerstofftransportkapazität. Eine CO-Konzentration von 0,06% in der Luft reicht aus, um die Hälfte des Hb zu blockieren.

Hauck und Neuberger [1984] sichteten Coburns Modell erneut, um den Einfluß der physiologischen und Atmungsparameter auf die Dynamik der CO-Aufnahme vorhersagen zu können. Das Modell scheint den Effekt auf die CO-Aufnahme durch das Blut bis zu 20% Sättigung recht zufriedenstellend zu beschreiben. Bei hohem CO-Sättigungsgrad unterscheidet sich die Art der CO-Hb-Bindung beträchtlich von derjenigen der Sauerstoff-Hämoglobin-Bindung, bei niedrigem dagegen kaum [Yamaguchi et al. 1988].

Erheblichen Einfluss auf die Akkumulation von COHb nehmen der pH-Wert, der pCO₂, die Temperatur sowie in den Erythrozyten lokalisiertes 2,3-DPG (Diphosphoglycerat). Bei steigenden 2,3-DPG-Spiegeln, beispielsweise bei anaerober Glykolyse, Hypoxie, Anämie oder in großer Höhe, nimmt die Affinität des Sauerstoffs zum Hb ab.

CO-induzierte Hemmung der Sauerstoffverwertung

Bis vor kurzem ging man davon aus, dass die Wirkung des CO einzig in der Bildung von COHb und der daraus resultierenden Blockade des Sauerstofftransfers zu den Zellen beruht. Warburg hatte bereits 1926 gezeigt, dass CO mit Sauerstoff um die reduzierte Form der Cytochrom_{a3}-Oxidase konkurriert, dem letzten Enzym in der zellulären Atmungskette. Direkte zytotoxische Wirkungen des CO wurden in Betracht gezogen, nachdem es *in vitro* auch mit Nicht-Hb-Hämoproteinen reagierte. Reduziertes Cytochrom _{a3} (Cytochrom *c*-Oxidase) und Cytochrom P₄₅₀ binden ausreichend CO, um ihre Funktion *in vitro* zu hemmen. Die Möglichkeit, den mitochondrialen Elektronentransport *in vivo* durch CO zu hemmen, ist aufgrund der engen Beziehung zwischen der Atmungskette und dem Energiestoffwechsel der Zelle von besonderem Interesse (Abb. 12.2). Die Grundmechanismen wurden von Chance et al. [1970] bestätigt. CO blockiert durch Bindung an die Cytochrom_{a3}-Oxidase und das Cytochrom P₄₅₀ die zelluläre Oxidation und bewirkt eine zelluläre Hypoxie. Organe mit einer hohen Stoffwechselrate wie Herz und Gehirn werden von CO besonders stark betroffen. Cytochrom bevorzugt Sauerstoff gegenüber CO mit dem Faktor 9:1. Dies könnte sowohl die Diskrepanz zwischen den COHb-Spiegeln und den klinischen Folgen erklären als auch den günstigen Effekt der HBO.

Untersuchungen von Piantadosi et al. [1988] weisen darauf hin, dass CO *in vivo* unabhängig von der COHb-bedingt verminderten Sauerstoffzufuhr in den Hirnstoffwechsel eingreift.

Insgesamt handelt es sich bei der CO-Vergiftung um einen äußerst komplexen Vorgang, in den weit mehr als nur die Bildung von COHb verwickelt ist. Der entstehenden Carboxy-Cytochromoxidase wurde die Wirkung eines Toxins zugeschrieben, das die zelluläre Sauerstoffverwertung blockiert. Die Halbwertszeit dieser Verbindung aus CO mit der Cytochrom_{a3}-Oxidase ist unbekannt, sollte aber im Rahmen intensiverer Forschung ermittelt werden. Sie könnte einen wichtigen Faktor bei der Manifestation der Spätfolgen einer CO-Vergiftung darstellen und eine rationell begründete Basis für die erforderliche Dauer der HBO-Behandlung schaffen.

Ursachen der Kohlenmonoxidvergiftung

Eine klinisch manifeste Vergiftung mit dem ubiquitär vorhandenen CO tritt erst nach Überschreiten einer bestimmten Grenze auf. Die - meist exogenen - Ursachen der Kohlenmonoxidvergiftung sind in Tabelle 12.3 zusammengestellt. Endogenes CO ist mit einem COHb-Anteil von weniger als 3% ohne Bedeutung.

Quellen der Kohlenmonoxidvergiftung

Die in städtischen Gebieten der Industrieländer am weitesten verbreitete CO-Quelle stellen die Autoabgase dar, die 6% bis 10% CO enthalten und für 90% des CO-Gehaltes in der Atmosphäre einer Stadt verantwortlich sind. CO-Vergiftungen mit tödlichem Ausgang treten häufig in geschlossenen Garagen bei laufendem Motor auf - eine gängige Suizidmethode. In den USA werden jährlich ca. 2.300 solcher Fälle registriert.

An Busbahnhöfen wurden CO-Konzentrationen bis zu 0,03% gemessen, aber bereits Fußgänger an stark befahrenen Straße sind erhöhten CO-Konzentrationen ausgesetzt. Eine Konzentration von 20 bis 40 mg/ml kann die COHb-Konzentration innerhalb einer Stunde auf das 1,5- bis 2fache anheben. Bei Straßenarbeitern können die COHb-Spiegel bei schwerer körperlicher Belastung an stark befahrenen Straßen toxische Werte erreichen. Der Nikotinkonsum verstärkt in solcher Umgebung die CO-Intoxikation und kann zu COHb-Werten bis zu 13% führen.

Nach der Garage stellt die Küche die zweitwichtigste Gefahrenquelle für eine CO-Vergiftung dar. Wird Haushaltsgas, das gewöhnlich zwischen 4% und 14% CO enthält, nicht vollständig verbrannt, kann CO aus einem defekten Herd oder Ofen in die Raumluft entweichen. Andere häusliche Gefahrenquellen sind Raumbeheizter und Gasboiler. In Korea stellen Haushaltsgeräte die häufigste Ursache einer CO-Vergiftung dar, an erster Stelle offene Holz- oder Kohlefeuerstellen.

Obwohl Erdgas weitgehend durch aus Kohle gewonnenes Stadtgas ersetzt wurde, versterben in England und Wales jährlich noch immer etwa 1.000 Menschen an den Folgen einer Kohlenmonoxidvergiftung. Zwar verbrennt Erdgas sehr viel effizienter und sauberer als andere Brennstoffe, es ist aber bei unvollständiger Verbrennung auch das potentiell tödlichste von allen. Von 340 Todesfällen, die allein 1982 von der Sicherheitsabteilung des amerikanischen Verbraucherschutzes gemeldet wurden, waren 190 (82%) (**mein Taschenrechner sagt, das sind nur 55,9%**) durch gasbetriebene Geräte verursacht worden. Auch bei der unvollständigen Verbrennung anderer Brennstoffe wie Holzkohle oder Holz kann CO entstehen, das sich bei verstopftem Kamin im Haus fängt. Vergiftungen treten dann eher in Häusern auf, die aus Energiespargründen sehr gut isoliert wurden.

Die Abgase vieler Industrieanlagen und Produktionsstätten enthalten ebenfalls CO. In Hochofenanlagen und im Kohlebergbau sind die Risiken besonders hoch, da bei Explosionen bis zu 60% CO freigesetzt werden können. Auch Rauch enthält CO - bei Holz- und

Papierfeuer sind es 12% -, weshalb eine Rauchvergiftung immer auch mit einer CO-Vergiftung einhergeht und Feuerwehrleute einem besonders hohen Risiko ausgesetzt sind. Bei Menschen, die innerhalb von 12 Stunden an Verbrennungen starben, fanden sich COHb-Spiegel bis zu 50%, ein deutlicher Hinweis auf die kausale Beteiligung des CO an dem tödlichen Ausgang [Zikria et al. 1972].

Pathophysiologie der Kohlenmonoxidvergiftung

Seit Jahrzehnten ist bekannt, daß der Tod durch Kohlenmonoxidvergiftung primär auf eine Hypoxie zurückzuführen ist, da CO den Sauerstoff vom Hb verdrängt - auch wenn postuliert wird, daß die toxische Wirkung des CO durch die Bildung von Carboxycytochrom-Oxidase auf zellulärer Ebene zum Tragen kommt. Halebian et al. [1986] verglichen bei Hunden den Anoxieeffekt infolge 0,5%iger CO-Inhalation mit demjenigen, der infolge Inhalation einer erniedrigten Sauerstoffkonzentration auftritt. Obwohl die Ursache der Desaturation bei einer Gruppe in einer CO-Vergiftung bestand, fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Sauerstoffverbrauchs oder der Sauerstoffentnahme nach einer Reduktion des arteriellen O₂Hb in gleicher Höhe.

Der Begriff CO-Hypoxie impliziert die Hemmung des Sauerstofftransports aus dem Blut in die Gewebe [Coburn und Foreman 1987]. Die Sauerstoffspannung im Gewebe kann dabei entweder direkte Folge einer niedrigen arteriellen Sauerstoffspannung darstellen oder durch die Anwesenheit von COHb reduziert sein. Letzteres führt zur Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve.

CO-Wirkung auf verschiedene Organsysteme

CO betrifft grundsätzlich alle Organsysteme, am stärksten aber jene mit hohem Blutfluß und hohem Sauerstoffbedarf wie Gehirn und Herz. Die Auswirkungen des CO auf die verschiedenen Organsysteme sind in Tabelle 12.4 dargestellt.

Akutwirkungen auf das Herz

Das Herz ist durch CO-Vergiftung besonders gefährdet, weil die CO-Bindung an den Herzmuskel dreimal so hoch ist wie die an die Skelettmuskeln. Studien mit isolierten Tierherzen zeigten, dass CO wahrscheinlich auch unabhängig von der COHb-Bildung eine direkte toxische Wirkung auf den Herzmuskel ausübt [Chen & McGrath 1985]. Bei Spiegeln von 1% bis 4% COHb steigt der myokardiale Blutfluss, ohne dass andere toxische Wirkungen nachweisbar wären. Wird das Perfusionsmedium des isolierten Rattenherzens mit 10% CO begast, steigt der koronare Blutfluss um 40% an, wahrscheinlich als Folge der mit einer Anoxie verbundenen Vasodilatation [McGrath 1984].

Angina pectoris-Patienten sind besonders empfindlich gegenüber einer CO-Exposition. Das Auftreten pectanginöser Beschwerden während physischer Belastung kann durch die Anhebung der COHb-Spiegel auf 5% bis 9% beschleunigt werden. CO induziert durch unzureichende Sauerstoffversorgung des Myokards eine Ischämie. EKG-Veränderungen wurden bei Arbeitern mit chronischer CO-Exposition nachgewiesen, wenn die COHb-Werte 20% bis 30% erreicht hatten [Komatsu 1970]. Diese Veränderungen sind nach CO-Entzug voll reversibel. Die im Zusammenhang mit einer Kohlenmonoxidvergiftung beobachteten EKG-Veränderungen wurden von Myers et al. [1979] zusammengetragen und sind in Tabelle 12.5 aufgelistet.

Die Senkung der ST-Strecke stellt in diesem Zusammenhang den häufigsten EKG-Befund dar und könnte als Ankündigung eines Myokardinfarkts infolge CO-Exposition interpretiert werden. Störungen der Erregungsleitung könnten sowohl das Ergebnis der Anoxie sein als auch Folge einer direkten toxischen CO-Wirkung auf Blutungen in das Erregungsleitungszentrum des Herzens. Bewegungsanomalien der linken Ventrikelwand werden häufig bei CO-Vergiftung im Echokardiogramm beobachtet [Corya et al. 1976] und korrelieren mit der hohen Inzidenz von Papillarmuskelschädigungen, die nach CO-Vergiftungen mit tödlichem Ausgang gefunden werden.

Hämorrhheologische Auswirkungen des Kohlenmonoxids

Sowohl die Viskosität des Vollbluts als auch des Plasmas nimmt nach der Inhalation von 400 ppm CO zu. Der Anstieg der COHb-Spiegel beeinträchtigt die Erythrozytenverformbarkeit und behindert somit zusätzlich die Mikrozirkulation.

CO-Effekte auf das Blutlaktat

COHb-Werte über 5% steigern nachweislich die Blutlaktatspiegel, wahrscheinlich als Folge der Hypoxie. Sokal und Kralkoska [1985] beobachteten, daß die Schwere der CO-Vergiftung eher von der Dauer der Exposition abhängt als von den COHb-Werten allein. Eine schwere Intoxikation mit langer Expositionsdauer geht immer mit einer Erhöhung der Blutlaktat- und Pyruvatspiegel einher.

Pulmonale CO-Wirkungen

Ein Lungenödem ist bei 35% der Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung nachweisbar und wird als Folge der Hypoxie interpretiert. Röntgenaufnahmen der Lunge zeigen den charakteristischen Milchglasaspekt, perihiläre Verschleierungen und ein intraalveoläres Ödem [Ogawa et al. 1974]. Erbrechen kann bei einem bewusstlosen Patienten zur Aspirationspneumonie führen.

Belastbarkeit

Ausdauer und maximaler Sauerstoffverbrauch nehmen mit steigendem COHb ab, Müdigkeit und reduzierte Belastbarkeit könnten aber ebenso durch die infolge der CO-Exposition erhöhten Laktatspiegel bedingt sein. Laktatspiegel über 4 mmol behindern körperliches Training.

Schlaf

Der Schlaf wird durch CO-Inhalation erheblich beeinträchtigt, ohne daß sich Veränderungen der Atemfrequenz oder der Ventilation nachweisen lassen. Lahiri et al. [1981] merkten an, daß die Rezeptoren des Glomus aorticum zur Vermittlung der zirkulatorischen Reflexe empfindlicher gegenüber CO sind als die des Glomus caroticum zur Vermittlung der respiratorischen. Schlafunterbrechungen könnten somit eine Folge afferenter Entladungen der Aortenrezeptoren als Reaktion auf das CO oder niedrigen Sauerstoffgehalt darstellen. Die Anoxie löscht bekanntlich den REM-Schlaf aus.

Auswirkungen auf die Schwangerschaft

Tachi und Aoyama [1983] untersuchten die Auswirkung einer CO-Inhalation auf das Gewicht trächtiger Ratten und kamen zu folgenden Ergebnissen:

- Die kontinuierliche CO-Inhalation verminderte die graviditätsbedingte Gewichtszunahme, gemessen an den Tagen 14 und 20 der Schwangerschaft.
- Die Wirkung war in der Gruppe mit Gasgemisch-Exposition (CO plus Nikotin) ausgeprägter als in der Gruppe, die nur CO erhielt.
- CO wirkt sich im letzten Schwangerschaftsdrittel besonders negativ aus, weil der Fetus in dieser Zeit schneller wächst als zuvor.

Experimentelle Studien mit neugeborenen Tieren zeigten, daß CO die Funktion der Neurotransmitter im Gehirn verändern kann und einige der Veränderungen über mehrere Wochen fortbestehen [Newby et al. 1978]. Die CO-Inhalation induzierte bei neugeborenen Ratten eine bis zu drei Monaten anhaltende Hyperaktivität [Culver & Norton 1976].

Skelettmuskeln

Die Entwicklung eines Kompartmentsyndroms der unteren Extremitäten beruht wahrscheinlich auf einer Nekrose und Schwellung der Muskeln.

Haut

Im Rahmen einer CO-Intoxikation können sich Effloreszenzen entwickeln [Myers et al. 1985; Torne et al. 1991]. Es erscheint denkbar, daß die Nekrobiose exokriner Drüsen früh im Vergiftungsprozess beginnt, während die Basalzellen der Epidermis, insbesondere das Stratum papillare, die gleichen Veränderungen aber erst nach zeitweiliger, druckinduzierter Anoxie und reaktiver Hyperämie durchmachen.

Gastrointestinaltrakt

Ausgedehnte Darmischämien mit Infarzierungen wurden bei einem Patienten mit letalem Ausgang einer Kohlenmonoxidvergiftung beschrieben [Balzan et al. 1993].

Auswirkungen auf das periphere Nervensystem

Snyder [1970] beschrieb zwei Fälle von peripherer Neuropathie infolge Kohlenmonoxidvergiftung. In einem Fall war der Nervus ulnaris betroffen, in einem anderen der Nervus facialis. Als Ursachen wurden Anoxie, die direkte toxische CO-Wirkung auf das Nervengewebe und die lageabhängige Nervenkompression während des Komas diskutiert.

CO-Wirkungen auf das visuelle System

Eine meßbare Verschlechterung der Lichtempfindlichkeit und Dunkeladaptation wurden bereits nach geringer CO-Inhalation beobachtet. Diese Veränderungen dauern auch nach Elimination des COHb aus dem Blut an, was auf den Verbleib erheblicher CO-Mengen im Gewebe hinweist. Netzhautblutungen wurden bei der ophthalmoskopischen Untersuchung von Patienten mit akuter Kohlenmonoxidvergiftung beschrieben. Die Schwellung der Netzhautvenen und peripapilläre Blutungen ähneln in ihrem Erscheinungsbild jenen, die infolge einer Hypoxie auftreten. Die CO-induzierte Retinopathie mit nachfolgender Einschränkung der Sehkraft wurde als Akutwirkung der Kohlenmonoxidvergiftung beschrieben.

Wirkungen auf das Hörorgan

Ein hypoxisch bedingter Hörverlust vom zentralen Typ nach Kohlenmonoxidvergiftung ist nur teilweise reversibel, der Verlust der Hörschwellenaktivität auf der Ebene der Hörrinde besonders ausgeprägt. Die relative Vulnerabilität des Nervus acusticus belegten Makashima et al. [1977]. Die vestibulären Funktionen sind häufiger betroffen als die Hörfähigkeit. Eine Rückbildung der Hörstörung ist eher ungewöhnlich, da der N. acusticus und die Hirnstammkerne durch die Hypoxie geschädigt werden.

Auswirkungen auf das ZNS

Das ZNS trägt die gravierendsten Schäden bei einer Kohlenmonoxidvergiftung davon. Dieses Thema wurde detailliert von Jain [1994] behandelt.

Neuropathologie. Astrozyten sind gegenüber CO empfindlicher als Neurone. Die Hirnläsionen entwickeln sich der klassischen Arbeit von Sluitjer [1963] zufolge in drei Stufen:

- Bei sofortigem Tod infolge CO-Vergiftung finden sich petechiale Blutungen im gesamten Gehirn, jedoch ohne Ödembildung.
- Bei Patienten, die nach Stunden oder Tagen versterben, finden sich neben einem Hirnödem auch Nekrosen des Globus pallidus und der Substantia nigra.
- Bei Patienten, die an den Spätfolgen einer Kohlenmonoxidvergiftung versterben, hat sich das Hirnödem in der Regel zurückgebildet. In erster Linie fallen degenerative und Entmarkungsveränderungen auf.

Die Nekrose des Globus pallidus stellt sich im CT als hypodenser Herd dar. Das Corpus callosum, der Hippokampus und die Substantia nigra können ebenfalls betroffen sein. In den Spätstadien findet sich eine Hirnatrophie, die ebenfalls im CT darstellbar ist und mit geringen Erholungsaussichten einhergeht.

Pathophysiologie

Die Empfindlichkeit bestimmter Hirnareale wie des Globus pallidus oder der Substantia nigra gegenüber einer Kohlenmonoxidvergiftung wurde auf die hypoxische Wirkung des CO zurückgeführt. Viele Forscher vertreten die Ansicht, eine CO-Intoxikation repräsentiere eine zerebrale Hypoxie, die durch eine relative Ischämie weiter kompliziert wird. Anlaß zu dieser Annahme gibt die Ähnlichkeit der CO-induzierten Läsionen mit jenen, die durch andere Formen der Hypoxie und/oder Ischämie verursacht werden. Putnam et al. [1931] fanden CO-induzierte Schädigungen der Blut-Hirn-Schranke, insbesondere im Bereich der weißen Substanz, wo das venöse Drainagemuster für ein fokales Ödem prädestiniert, das seinerseits eine Hypoxie nach sich zieht und so einen Teufelskreis aus Hypoxie-Ödem-Hypoxie in Gang setzt. Verzögert auftretende neurologische Defizite infolge einer Anoxie anderer Genese [Pulm et al. 1962] können die der CO-Vergiftung ähnliche Zustandsverschlechterung erklären, auch wenn keine erhöhten COHb-Werte vorliegen.

Siesjö [1985] vermutete, dass die verzögerte neurologische Toxizität auf Reaktionen beruht, die durch erhöhte intrazelluläre Kalziumspiegel getriggert werden und lange genug fortbestehen, um Veränderungen der Zellfunktion und verzögerte neurologische Schäden zu verursachen.

Die toxischen Wirkungen einer akuten, nicht tödlichen CO-Inhalation enden nicht mit der Elimination des COHb. Später kann es zu einer verminderten Cytochromoxidase-Aktivität kommen, die eher durch den Mitochondrienverlust infolge Lipidperoxidation verursacht wird als durch die inhibitorischen Effekte des CO selbst. Ein ähnlicher Mechanismus würde auch die Aktivität der sauren Protease in der Gliazellfraktion 24 Stunden nach Reoxygenierung erklären.

Die Bindung von CO an die Cytochromoxidase im Rattenhirnkortex konnte mittels Reflexionsspektroskopie gezeigt werden, eine mögliche Erklärung für die nicht hypoxiebedingten Mechanismen der CO-Toxizität [Brown & Piantadosi 1990]. Zhang und Piantadosi [1992] untersuchten die Bildung partiell reduzierter Sauerstoffverbindungen (partially reduced oxygen species, PROS) im Gehirn von Ratten, die zunächst für 30 min 1% CO, dann 0 bis 180 min zur Reoxygenierung der Raumluft ausgesetzt waren. Die Autoren vermuten, daß die während der CO-Hypoxie gebildeten PROS primär den Mitochondrien entstammen und an der CO-vermittelten neuronalen Schädigung nach schwerer Intoxikation beteiligt sind. Die CO-vermittelten Hirnschädigungen stellen ein postischämisches Reperfusionssphänomen dar. Von der Xanthinoxidase gebildete reaktive Sauerstoffverbindungen sind für die Lipoperoxidation verantwortlich [Thom 1992]. Diese Erkenntnisse könnten eine Reihe bisher nur wenig verstandener, klinischer Beobachtungen im Zusammenhang mit der CO-Vergiftung erklären, insbesondere die neurophysiologischen Auswirkungen bei COHb-Konzentrationen von unter 5%. Nabeshima et al. [1991] führten die verspätete CO-induzierte Amnesie bei Mäusen auf das verzögerte neuronale Absterben im Hippokampus sowie Dysfunktionen cholinergischer Neurone im frontalen Cortex, dem Striatum und/oder dem Hippokampus zurück. Studien an Mäusen zeigten, daß der N-Methyl-D-aspartat (NMDA)-Rezeptor/Ionenkanal-Komplex an den CO-induzierten neurodegenerativen Prozessen beteiligt ist und Antagonisten der Glyzinbindungsstelle sowie des NMDA neuroprotektiv wirken könnten.

Obwohl viele Erklärungsmöglichkeiten bezüglich des Pathomechanismus der CO-Vergiftung angeboten wurden, gilt keine von ihnen als gesichert. Einen wichtigen Schlüssel zum Verständnis könnte die Beobachtung liefern, daß CO als putativer neuronaler Messenger mit der Guanylatzyklase interagiert [Verma 1993].

Für die relative zerebrale Hyperperfusion während der CO-Hypoxie wird eher ein Absinken des p_{50} (der pO_2 bei 50%iger Sättigung der nicht durch CO blockierten Bindungsstellen des Hämoglobins) als direkter Effekt des CO auf die Gewebe verantwortlich gemacht [Koehler et al. 1983]. Bei anästhesierten Kaninchen stieg der zerebrale Blutfluß unter 1% CO auf mehr als das Doppelte an, obwohl der mittlere arterielle Blutdruck um 28% fiel [Meyer-Witting et al. 1991]. Im Fall einer Gewebshypoxie bei unverändertem Plasma- pO_2 sorgt das Gefäßsystem des Gehirns für einen verstärkten Blutfluß, während die Einstellung der Kapillaren den Diffusionsweg des O_2 verkürzt.

Klinische Anzeichen der CO-Vergiftung

Die klinischen Zeichen und Symptome einer CO-Intoxikation sind unspezifisch und betreffen die meisten Organsysteme. Sie variieren in Abhängigkeit vom COHb-Spiegel, wie in Tabelle 12.6 dargestellt. Die klinischen Symptome hängen sowohl von der CO-Dosis als auch von der Dauer der Exposition ab, wobei die COHb-Spiegel nicht immer mit der Symptomausprägung korrelieren.

Neuropsychologische Folgeerscheinungen der CO-Intoxikation

Die in der Literatur beschriebenen, nicht immer übereinstimmenden neurologischen Folgen der CO-Vergiftung sind in Tabelle 12.7 zusammengefaßt. Generell sind psychologische Beeinträchtigungen mittels geeigneter Tests bei COHb-Spiegeln zwischen 2,5 und 5% nachweisbar. Höhere COHb-Spiegel während akuter Exposition können zu Bewußtseinsstörungen, Konvulsionen und Koma führen. Die Mehrzahl der neurologischen Defizite infolge CO-Vergiftung zeigt sich erst spät im Sinne eines sekundären Syndroms; eine Auflistung bietet Tabelle 12.8. Die Komplikationen treten zwischen wenigen Tagen und drei Wochen nach der CO-Exposition auf, möglicherweise aber auch erst zwei Jahre nach vermeintlich vollständiger Erholung. Die Häufigkeit des sekundären Syndroms schwankt zwischen 10 und 30%. Unter den Spätfolgen sind besonders die neuropsychiatrischen Symptome zu erwähnen [Takahashi et al. 1987]. Während einer dreijährigen Nachbeobachtungszeit nach CO-Exposition machte sich bei bis zu 40% der Patienten eine Verschlechterung des Gedächtnisses bemerkbar, ein Drittel fiel durch Persönlichkeitsveränderungen auf [Smith & Brandon 1973]. Der Literatur zufolge treten auch bei 12% der mit Sauerstoff behandelten Patienten 1 bis 21 Tage (im Mittel: 5,7 Tage) nach Exposition Spätfolgen auf [Myers et al. 1985a], nicht jedoch bei HBO-behandelten Patienten.

Choi [1983] verzeichnete in einer Gruppe von insgesamt 2.360 Opfern einer CO-Vergiftung verzögert auftretende neurologische Defizite bei 11,8% der in ein Krankenhaus eingelieferten Patienten; im gesamten Kollektiv waren es 2,75%. Bis zum Auftreten der Symptome vergingen 2 bis 40 Tage (im Mittel: 22,4 Tage). Die häufigsten Symptome waren mentale Verschlechterung, Harninkontinenz, Gangstörungen und Mutismus, die häufigsten Anzeichen das Maskengesicht, Glabella-Reflex, Greifreflex, erhöhter Muskeltonus, kurzschrittiger Gang und Retropulsion. Außer Anoxie und Alter lagen zusätzliche Risikofaktoren vor; anderweitige Grunderkrankungen beschleunigten die Manifestation der Folgeschäden nicht. Von 36 Patienten, die über zwei Jahre nachuntersucht wurden, erholten sich 75% innerhalb eines Jahres. Yun et al. [1987] gaben die Häufigkeit der verzögerten neurologischen Manifestationen einer CO-Vergiftung mit 41% an. Die Inzidenz stieg dabei proportional zur Dauer der Exposition und des Komas und lag bei älteren Patienten und Frauen höher.

Ali-Cherif et al. [1984] beschrieben bei zwei Patienten Auffälligkeiten im Verhalten und der mentalen Aktivität nach CO-Intoxikation. Sie wiesen keine Störungen des Bewegungsapparates auf, waren aber geistig verlangsamt und hatten schlechtere Testergebnisse hinsichtlich der kognitiven Leistungen und des Gedächtnisses. Pulst et al. [1983] publizierten ein Tourette-Syndrom infolge CO-Vergiftung. Ein zuvor gesunder, 58-jähriger Mann entwickelte während der Erholung von einem Koma Tics im Kopfbereich, Schreianfälle und abnorme Lautäußerungen, verbunden mit Anzeichen einer diffusen Enzephalopathie. Im CT-Scan fielen hypodense Herde im Bereich der Basalganglien sowie eine ventrikuläre Hypertrophie auf. Von 290 Fällen mit schwerer CO-Intoxikation in Paris [Bour et al. 1966] kam es bei 33,7% zur Enthirnungsstarre. Das Koma dauerte durchschnittlich 16 Stunden, in einem Fall sogar 5 Tage an. Bei sechs Patienten chronifizierten die psychiatrischen Syndrome.

Klinische Diagnose der CO-Intoxikation

Bei einer COHb-Konzentration von weniger als 10% weisen nur wenige Symptome auf eine CO-Vergiftung hin, die aber gemeinsam mit einer CO-Exposition und den Umständen, unter denen die Patienten gefunden wurden, den Verdacht auf diese Diagnose nahelegen. Die Therapie kann bereits vor Abschluß der Laboruntersuchungen eingeleitet werden.

Klinisch-diagnostische Fallstricke bei der CO-Vergiftung

Die folgenden Punkte sollten bei der Diagnose einer CO-Intoxikation beachtet werden:

1. Klinische Zeichen und Symptome einer CO-Vergiftung korrelieren nicht immer mit den COHb-Spiegeln.
2. Die als klassisches Zeichen angesehene, kirschrote Haut- und Lippenverfärbung tritt bei COHb-Spiegeln unter 40% nicht auf. In der Praxis eher selten ist eine Zyanose aufgrund der Atemdepression.
3. Einige Symptome werden durch vorbestehende Erkrankungen, z.B. Claudicatio intermittens, verstärkt.
4. Tachypnoe ist oft nicht vorhanden, da das Glomus caroticum vermutlich eher für den Sauerstoffpartialdruck als für den Sauerstoffgehalt verantwortlich ist.
5. Beispiele häufiger Fehldiagnosen sind [Barre 1985]: psychiatrische Erkrankungen, Migräne, Schlaganfall, akute Alkoholvergiftung oder Delirium tremens, Herzerkrankungen und Lebensmittelvergiftung.
6. Bei Kindern wird die CO-Vergiftung oft übersehen. Wenn bei einem Kind nach einer Autofahrt unerklärliche neurologische Symptome auftreten, sollte der COHb-Spiegel bestimmt und eine CO-Vergiftung differentialdiagnostisch berücksichtigt werden [Gemelli & Cattani 1985].

Okkulte CO-Vergiftung

Die okkulte CO-Vergiftung ist ein Syndrom aus Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit, Parästhesien, Brustschmerzen, Palpitation und Sehstörungen infolge chronischer CO-Exposition [Kirkpatrick 1987]. Kopfschmerzen und Benommenheit treten als Frühsymptome bei COHb-Spiegeln von 10% oder darüber auf. Heckerling et al. [1988] fanden bei 3% bis 5% der Patienten, die sich während der Heizsaison mit Kopfschmerzen oder Benommenheit in einer Notaufnahme meldeten, COHb-Spiegel von über 10%. Die Betroffenen waren sich der toxischen CO-Konzentrationen bis zu diesem Zeitpunkt nicht bewußt. Retrospektiv wäre die COHb-Bestimmung zum Nachweis einer okkulten CO-Intoxikation bei jenen Patienten ausreichend gewesen, die ihre Häuser mit Gas beheizen.

Bei vager Symptomatik ohne anamnestisch bewußte CO-Exposition muß auch an eine CO-Vergiftung gedacht werden, wenn zwei oder mehr Patienten über ähnliche Beschwerden klagen [Sadovnikoff et al. 1992].

Labordiagnostik der CO-Vergiftung

Verschiedene Laborverfahren zur Diagnose einer CO-Vergiftung sind in Tabelle 12.9 aufgeführt.

Die COHb-Bestimmung ist die am häufigsten angewandte Untersuchung. Die spektralphotometrische Messung erlaubt die rasche und genaue Bestimmung des COHb-Spiegels. Ein Gerät wie das CIBA Corning 2500-CO-Oximeter ermöglicht die Messung bei Wellenlängen zwischen 520 und 640 nm. Die folgenden Hämoglobinderivate werden bestimmt: Oxyhämoglobin (O₂Hb), Desoxyhämoglobin (Hb), Carboxyhämoglobin (COHb) und Methämoglobin (MetHb). Die Sauerstoffsättigung (sO₂) kann errechnet werden.

Bestimmung der CO-Freisetzung aus dem Blut. Verschiedene Methoden zur Freisetzung von CO aus Blutproben zur anschließenden gaschromatographischen Messung wurden von Heyndrickx et al. [1970] gesichtet. Der CO-Gehalt errechnet sich aus dem Verhältnis des CO-Gehaltes einer Probe zu ihrer maximalen Aufnahmekapazität.

Die expiratorische CO-Bestimmung erfolgt mittels Gaschromatographie. Hanika [1985] benutzte eine Tüte zum Auffangen der exhalieren Luft und bestimmte deren CO-Gehalt nach katalytischer Hydratation mit Tomethan in einem Flammenionisationsdetektor. Die Werte werden in parts per million (ppm) über einen Bereich von 0 bis 500 angegeben. Gleichungen zum Abschätzen des COHb anhand der ppm-Angaben stehen bei Ringold [1962] zur Verfügung.

Klinische Bedeutung der COHb-Überwachung im Blut: Fang et al. [1986] verfolgten das COHb von 192 Patienten mit akuter CO-Intoxikation und kamen zu folgenden Schlüssen:

1. Ein Blut-COHb von über 10% ist diagnostisch beweisend, ein COHb von über 30% kritisch.

2. Bei der Beurteilung des Schweregrades einer CO-Vergiftung kommt den klinischen Manifestationen primäre, den COHb-Werten sekundäre Bedeutung zu.
3. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, wenn Symptome trotz sich normalisierender COHb-Werte weiterbestehen.
4. Die COHb-Bestimmung ist nicht mehr erforderlich, wenn der Patient seit mehr als acht Stunden aus der der toxischen Umgebung entfernt ist.
5. Die COHb-Bestimmung ist im Rahmen der Differentialdiagnose sinnvoll, im Todesfall beweisend.

Laborchemische Fallstricke bei der CO-Vergiftung. Die COHb-Werte können unauffällig sein, wenn:

- die Blutentnahme nach Beendigung der CO-Exposition verzögert wird,
- vor der Blutentnahme Sauerstoff verabreicht wurde,
- COHb mittels eines Rechenschiebernomogramms aus dem Sauerstoffpartialdruck errechnet wurde. Der arterielle pO_2 kann in Anwesenheit von CO normal sein, wenn der Patient dyspnoisch ist. Für die Oxyhämoglobinsättigung ergäbe sich in diesem Fall ein völlig falscher Wert.

Veränderungen blutchemischer Parameter. Erhöhungen der Laktat-, Pyruvat- und Glukosespiegel hängen von der Dauer der CO-Exposition ab. Sie sind bei langfristiger, akuter Exposition ausgeprägter als nach kurzer Exposition [Sokal & Kralkoska 1985]. Als Antwort auf hormonellen Streß kann eine Hyperglykämie auftreten.

EEG-Veränderungen. Ogawa et al. [1973] registrierten bei 97% der Patienten EEG-Auffälligkeiten, die innerhalb von 24 Stunden nach CO-Intoxikation trotz Behandlung auftraten. Dazu gehören diffuse Abweichungen wie kontinuierliche Theta- und Deltaaktivität sowie Niedrigspannungsaktivität verbunden mit intervallförmig auftretenden Spikes mit nachfolgender Stille und rhythmischen Slow waves.

Topographisch-quantitative EEG-Aufzeichnungen stellen einen vielversprechenden Ansatz zum Studium der akuten und Langzeiteffekte der CO-Vergiftung dar. Longitudinal-quantitative EEG-Aufzeichnungen nach akuter CO-Intoxikation ergaben folgende Befunde [Fitz-Gerald & Patrick 1991]:

1. Erhöhte Aktivität aller EEG-Frequenzen mit den stärksten Spannungsanstiegen im Alpha-Theta-Bereich.
2. Scharf umrissene regionale Anstiege der Deltaaktivität des posterioren temporal-parietal-okzipitalen Kortex beidseitig.

3. Erhöhte relative Aktivität der Alphawellen, am ausgeprägtesten über dem präfrontalen Kortex.
4. Erniedrigte relative Aktivität der Alphawellen, am ausgeprägtesten über dem präfrontalen Kortex.
5. Deutliche Abnahme der interhemisphärischen Kohärenz innerhalb der meisten Frequenzbereiche.

Multimodal evozierte Potentiale haben sich im Rahmen der CO-Intoxikation als sensitive Indikatoren für die Einschätzung der Hirnleistungsstörungen sowie der möglichen Entwicklung einer Enzephalopathie erwiesen.

Neuropsychologische Testverfahren.

Für Patienten mit CO-Vergiftung wurden verschiedene psychologische Tests entworfen. Ein neuropsychologischer Screening-Satz, der im Notfall auch von einem Nicht-Psychologen innerhalb von 20 Minuten durchgeführt werden kann, besteht aus sechs verschiedenen Tests: allgemeine Orientierung, Es besteht eine ausgeprägte Korrelation zwischen Auffälligkeiten in diesen psychometrischen Tests und den COHb-Spiegeln. Da die Tests die tatsächlich vorhandenen neurologischen Defizite aufdecken, sind sie zur Einschätzung der Schwere der CO-Vergiftung wichtiger als die Laborbefunde [Myers & Britten 1989].

Bildgebende Verfahren zur ZNS-Untersuchung

Computertomographie

Das Computertomogramm (CT) ist das am weitesten verbreitete Verfahren zur Detektion von ZNS-Läsionen bei CO-Vergiftung, zu denen im wesentlichen symmetrische hypodense Herde in den Basalganglien und diffuse hypodense Läsionen in der weißen Substanz gehören [Miura et al. 1985; Kim et al. 1980]. Aufhellungen im Globus pallidus treten auch einseitig auf, Läsionen in der weißen Substanz dagegen meist ausgeprägt symmetrisch [Taylor und Holgate 1988]. Da das Nativ-CT bei Patienten mit CO-Vergiftung negativ ausfallen kann, sollte in jedem Fall eine Kontrastdarstellung erfolgen [Nardizzi 1979; Zeiss & Brinker 1988]. Bei einem Patienten mit akuter CO-Intoxikation wurde die Ausbildung eines passageren Hydrozephalus mit kompletter Remission nach 6 Wochen beobachtet [Prabhu et al. 1993]. Eine Autopsie nach intervallförmig verlaufender CO-Vergiftung ergab eine Korrelation zwischen hypodensen Herden in den Frontallappen beidseits, im Centrum semiovale und im Pallidum mit Demyelinisierungsprozessen in den entsprechenden Arealen der weißen Substanz [Kobayashi et al. 1984]. Ventrikel- und Sulcierweiterungen wurden bei allen 38 Patienten mit chronischer CO-Intoxikation gefunden, während hypodense Läsionen nur in 9 Fällen nachweisbar waren [Kono et al. 1983]. Ein initial unauffälliges CT bei komatösen Patienten schließt eine CO-Vergiftung nicht aus. Serielle CT-Untersuchungen zeigten bis zum dritten Tag nach CO-Exposition keine hypodensen Herde im Bereich der Frontallappen und der Basalganglien [Hart et al. 1988]. Eine signifikante Korrelation fand sich zwischen Veränderungen der weißen Substanz im Ausgangs-CT und neuropsychiatrischen Spätfolgen, nicht jedoch mit dem klinischen Zustand nach Therapie [Choi et al. 1993].

Magnetresonanztomographie

Mittels Magnetresonanztomographie (MRT) ließ sich in Rattenhirnen fünf Stunden nach CO-Exposition erheblicher Wassergehalt in den korrespondierenden kortikalen Schnitten im Sinne eines Hirnödems nachweisen [Jalukar et al. 1992]. Mehrere Autoren beschrieben MRT-Veränderungen bei akuter CO-Vergiftung, insbesondere bilaterale ödematöse Veränderungen im Globus pallidus. [Davis 1986; Kojima et al. 1986]. Das MRT wird im Vergleich zum seriellen CT als das sensitivere Verfahren zur Darstellung von Hirnläsionen bei akuter CO-Intoxikation angesehen [Kanaya et al. 1992]. Zwar korreliert die Ausprägung der Läsionen der weißen Substanz bei akuter CO-Intoxikation mit der Prognose, die Befunde sind im subakuten Stadium aber nur von geringem prädiktiven Wert für den neurologischen Zustand nach Therapie [Gotoh et al. 1993].

Seltener wurde das MRT zur Dokumentation einer verzögert einsetzenden CO-Enzephalopathie eingesetzt. Es fanden sich Zeichen einer reversiblen Demyelinisierung der weißen Substanz [Chang et al. Zagami et al. 1993]. In einem anderen Fall konnten mittels MRT Läsionen im vorderen Thalamus dargestellt werden, die im CT nicht sichtbar geworden waren [Tuchman et al. 1991]. MRT-Veränderungen waren selbst nach relativ milder CO-Intoxikation noch nach Jahren nachweisbar [Wagner et al. 1991]. Die MRT-Untersuchung von drei Patienten mit CO-Intoxikation ohne neurologische Auffälligkeiten zeigte vier Jahre später multiple Läsionen ohne klinische Korrelation [Bruno et al. 1993]. Bei einem anderen Patienten wurden drei Jahre nach CO-Intoxikation mit Koma bilateral pathologische MRT-Signale im Bereich des Globus pallidus nachgewiesen, die den Verdacht auf eine frühere fokale Blutung nahelegten [Silverman et al. 1993]. Zwei ähnliche Fälle zeigten ein Jahr nach CO-Intoxikation eine Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit und Pyramidenzeichen; im MRT fanden sich hyperdense Herde in der weißen Substanz. Die Autoren interpretierten diese Befunde als Folge eines die Demyelinisierung begleitenden, entzündlichen Prozesses, der vermutlich noch immer andauerte [Vion-Dury et al. 1987].

Positronenemissions-Tomographie

Die Positronenemissions-Tomographie (PET) zeigte bei akuter CO-Intoxikation einen starken Rückgang des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF), der regionalen Sauerstoffentnahmerate (rOER) und der regionalen zerebralen Metabolismusrate für Sauerstoff (rCMRO) in Striatum und Thalamus auch bei Patienten nach HBO-Therapie [De Reuck et al. 1993]. Diese Veränderungen gingen nicht oder nur vorübergehend mit neurologischen Defiziten einher und erwiesen sich als voll reversibel [De Reuck et al. 1993]. Bei Patienten mit schweren, persistierenden neurologischen Ausfällen blieben die PET-Veränderungen bestehen [De Reuck et al. 1991]. In einem Fall mit konstanter verminderter Ansprechbarkeit nach CO-Intoxikation zeigten die PET-Aufnahmen ein Jahr nach CO-Exposition eine 20%ige Reduktion von rCBF und rCMRG im frontalen Kortex, während MRT und CT lediglich Läsionen in den Basalganglien aufgedeckt hatten [Shimosegawa et al. 1992].

Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT)

Die SPECT erlaubt die Darstellung der zerebralen Durchblutung. Nach CO-Intoxikation fand sich eine diffuse Hypoperfusion sowohl in der weißen und grauen Substanz als auch im zerebralen Kortex [Jibiki et al. 1991]. Die SPECT stellt somit eine wertvolle Hilfe zur Dokumentation der zerebralen Durchblutungszunahme dar, mit der die HBO-induzierte

Verbesserung des klinischen Zustandes einhergeht [Maeda et al. 1991]. Wahrscheinlich liegt die Ursache für die zerebrale Hypoperfusion in Veränderungen der Hirngefäße. Die SPECT-Befunde korrelieren eng mit dem klinischen Zustand des Patienten [Choi et al. 1992] und sind von prädiktivem Wert für den Verlauf verzögert einsetzender neurologischer Defizite. 10 Tage nach CO-Exposition ergab die SPECT eine Hypoperfusion, die der Manifestation neurologischer Ausfälle um 20 Tage vorausging [Chio & Lee 1993]. Harch et al. [1994 b] setzten die HMPAO-SPECT bei 12 Patienten mit akut und verzögert auftretenden neurologischen Defiziten zur Identifikation potentiell gesundungs-fähigen Hirngewebes und der Reaktion auf eine HBO-Therapie ein. Die Kasuistik und die dazugehörigen SPECT-Bilder sind in Anhang 2 dargestellt.

Medizinische Betreuung bei CO-Intoxikation

Die allgemeinen Richtlinien für die Betreuung bei CO-Intoxikation sind in Tabelle 12.10 zusammengestellt. Sofort nach Expositionsende beginnt der Dissoziationsprozess von CO und Hb bis zur CO-Elimination. Die Halbwertszeiten des COHb unter verschiedenen Bedingungen sind in Tabelle 12.11 dargestellt. Bei atmosphärischem Druck in frischer Luft beträgt die Halbwertszeit des zirkulierenden Kohlenmonoxids 5 Stunden und 20 Minuten, unter HBO bei 3 ATA und 100% Sauerstoff verkürzt sie sich auf 23 Minuten. Die Halbwertszeit hängt allerdings von verschiedenen Variablen ab, und die genannten Zahlen sind insbesondere bei sehr hohen COHb-Werten unzuverlässig. Die Behandlungsschritte bei CO-Intoxikation umfassen:

- Rasche CO-Eliminierung,
- Behandlung der Hypoxie,
- Bekämpfung der direkten Gewebetoxizität.

Eine dreistufige Behandlung bei CO-Intoxikation ist in Abb. 12.3 dargestellt. Dabei kommt der HBO-Therapie der höchste Stellenwert zu, aber auch die übrigen Maßnahmen sind von Bedeutung:

- Behandlung des Hirnödems: Obwohl die HBO auch dem Hirnödem vorbeugt, hat sich die zusätzliche Gabe von Steroiden und Mannitol als hilfreich erwiesen.
- Zellprotektion: Mg^{2+} in einer Dosierung von 20 bis 30 mMol/die.
- Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich: Dieser muß mit großer Vorsicht gehandhabt werden, da eine zu starke Hydrierung das Hirnödem und die Lungenkomplikationen verschlechtert. Eine leichte Azidose sollte nicht pharmakologisch beseitigt werden, da sie den Sauerstofftransport zum Gewebe durch Verschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve nach rechts unterstützt. Die HBO-Therapie limitiert die mit einer CO-Intoxikation einhergehende metabolische Azidose.
- Antiarrhythmische Therapie: Kardiale Arrhythmien gehören zu den häufigen Komplikationen einer CO-Intoxikation. Obwohl sie sich nach Behandlung der Hypoxie gelegentlich spontan zurückbilden, kann eine medikamentöse Therapie erforderlich werden.

Der Sauerstofftherapie (normobar und hyperbar) bei CO-Intoxikation zugrundeliegende Überlegungen

Die Hyperoxygenierung verstärkt den Sauerstofftransport in anoxisches Gewebe, löst bei normalen Sauerstoffgewebekonzentrationen das Kohlenmonoxid physikalisch und unterbricht somit den Transport des CO vom Hb zum Myoglobin und zu den Cytochromenzymen [Coburn 1970]. Zwar läßt sich eine Hyperoxygenierung auch durch Inhalation von 100% Sauerstoff unter atmosphärischem Druck erzielen, die HBO-Therapie hat sich jedoch als weit effektiver erwiesen.

Die Ziele der HBO-Therapie bei der CO-Intoxikation umfassen im einzelnen:

- Unverzögliche und ausreichende Sauerstoffsättigung des Plasmas zur Bekämpfung der Gewebehypoxie trotz hoher COHb-Konzentrationen (Notfallmaßnahme).
- Die massive Sauerstoffgabe führt zu einer raschen CO-Reduktion im Blut. Nach der Gleichung $\text{HbO}_2 + \text{CO} \leftrightarrow \text{HbCO} + \text{O}_2$ resultiert ein Anstieg entweder des Sauerstoffs oder des CO in einem Anstieg der Hämoglobinbindung des entsprechenden Gases.
- Die HBO trägt zur Verdrängung des CO von der Cytochromoxidase und zur Wiederherstellung ihrer Funktion bei. Verantwortlich für die Effektivität der HBO-Therapie ist weniger die Zunahme des gelösten Sauerstoffs als vielmehr der Anstieg der Sauerstoffspannung im Plasma.
- Die HBO reduziert das Hirnödem.
- Die durch CO hervorgerufene Lipidperoxidation im ZNS wird durch die Gabe reinen Sauerstoffs bei 3 ATA verhindert [Thom 1991].

Experimentelle Befunde

Die Ergebnisse einiger experimenteller Studien zum Einsatz der HBO bei CO-Intoxikation sind in Tabelle 12.12 zusammengestellt.

Klinische Anwendung der HBO bei CO-Intoxikation

Die hyperbare Oxygenierung stellt bei CO-Intoxikation eine anerkannte Therapie dar und wird von zahlreichen Autoren empfohlen [Goulon et al. 1969; Kienlen et al. 1974; Dinman 1974; Unsworth 1974; Myers et al. 1979; Yun & Cho 1983; Norkool & Kirkpatrick 1985; Kim et al. 1987; Crocker 1984; Kindwall 1985; Meredith & Vale 1988; Gorman & Runciman 1991; Raphael et al. 1993].

Richtlinien zur Anwendung der HBO bzw. normobaren Sauerstoffs finden sich in Tabelle 12.13. Publikationen zur HBO bei CO-Intoxikation mit sehr unterschiedlichen Fallzahlen sind in Tabelle 12.14 zusammengestellt.

Sofern verfügbar, sollte die HBO bei COHb-Werten ab 25% eingesetzt werden, obwohl die Therapieentscheidung im wesentlichen vom klinischen Bild bestimmt wird. Aufgrund der

Kosten und der limitierten Verfügbarkeit von Überdruckkammern fällt die Entscheidung für einen Patiententransport in ein hyperbares Zentrum nicht immer leicht, insbesondere bei vital gefährdeten Patienten. Wenn möglich, sollte der Patient in einer Mehrplatzkammer mit der Möglichkeit notfallmedizinischer Maßnahmen durch qualifiziertes Personal transportiert werden. Während des Transportes erhält der Patient 100% Sauerstoff über eine Maske, wobei er die exhalierete Luft nicht wieder einatmen darf. Die Diskussion über den Wert normobaren und hyperbaren Sauerstoffs bei schwerer CO-Intoxikation darf als beendet betrachtet werden. Ein pO_2 von 1.800 mmHg unter HBO ist eindeutig wirksamer als ein maximaler pO_2 von 760 mmHg unter normobarer Oxygenierung. Dieser wird zudem nur selten erzielt, da die wenigsten Masken einen pO_2 von über 600 mmHg bewerkstelligen.

Ducassé et al. [1989] führten eine randomisierte Studie zum Effektivitätsvergleich von normobarem Sauerstoff und HBO-Therapie (2,5 ATA) bei Patienten mit milder CO-Intoxikation durch. Bei ansprechbaren Patienten ohne neurologische Auffälligkeiten führte eine einzelne, halbstündige HBO-Anwendung innerhalb der ersten zwei Stunden nach Einlieferung zu den folgenden klinischen Ergebnissen:

- Raschere Rückbildung von Kopfschmerzen und Übelkeit.
- Schnellere CO-Elimination innerhalb der ersten beiden Stunden. Nach zwölf Stunden fanden sich keine Unterschiede in den COHb-Spiegeln mehr zwischen den beiden Gruppen.
- In der HBO-Gruppe fanden sich drei Wochen nach CO-Exposition weniger EEG-Abweichungen.
- Wiederherstellung der zerebralen vasomotorischen Reaktion in der HBO-Gruppe (Acetazolamid-Test).

In einer Langzeitstudie betrug die Rate der neuropsychiatrischen Spätfolgen in der normobar behandelten Gruppe 63%, in der Gruppe mit einer HBO-Sitzung 46% und in der Gruppe mit zwei oder mehr HBO-Anwendungen nur 13% [Gorman et al. 1992]. Spätfolgen traten bei Patienten mit verzögerter HBO-Therapie häufiger auf. In einer prospektiven, randomisierten, klinischen Studie zeigten sich in der HBO-behandelten Gruppe weniger neuropsychiatrische Spätfolgen als bei den Patienten nach normobarer Sauerstofftherapie [Thom et al. 1992].

Die Autoren empfahlen, die HBO-Therapie grundsätzlich bei jedem Patienten mit CO-Intoxikation durchzuführen, unabhängig vom Grad der klinischen Manifestation. Der Vergleich der publizierten Studienergebnisse ist insofern schwierig, als sowohl der klinische Zustand der Patienten als auch die angewandten HBO-Techniken sehr unterschiedlich waren. Dennoch sind die Ergebnisse nach HBO-Therapie insgesamt günstiger als nach normobarer Behandlung. Einige vital gefährdete Patienten verstarben an zusätzlichen Komplikationen, für andere kam die Rettung zu spät. Ziser et al. [1984] zufolge ist aber auch eine späte HBO in dieser Indikation besser als gar keine.

Die Behandlung kann sowohl in einer Ein- als auch in einer Mehrplatzkammer erfolgen. Eine große Kammer mit notfallmedizinischer Betreuungsmöglichkeit ist bei schwerkranken Patienten vorzuziehen. Die Behandlungsschemata sind zum Teil recht unterschiedlich. Das allgemein anerkannte Vorgehen vom Notfallmedizin-Service des Maryland-Instituts in Baltimore umfaßt mindestens 46 Minuten 100% Sauerstoff bei 3 ATA, gefolgt von 2

Stunden bei 2 ATA oder bis zu einem Abfall des COHb-Spiegels auf 10% [Myers et al. 1979].

HBO bei CO-Intoxikation infolge Methylenchlorid-Vergiftung

Methylenchlorid wird im menschlichen Körper vom Cytochrom P₄₅₀ in Kohlenmonoxid umgewandelt. Rioux und Myers [1989] behandelten zwei Patienten mit CO-Intoxikation infolge Methylenchlorid-Exposition, die sich nach HBO-Therapie vollständig erholten. Youn et al. [1989] berichteten über 12 Patienten mit Methylenchlorid-Vergiftung nach einer einzigen Exposition. Neun der Fälle erforderten eine HBO-Therapie und erholten sich gut. Die Autoren vermerkten, daß die Halbwertszeit für CO aus Methylenchlorid um das 2,5fache über derjenigen von exogenem CO liegt.

Rudge et al. [1990 c] berichteten über eine CO-Intoxikation nach Methylenchlorid-Exposition, die ebenfalls erfolgreich mittels HBO behandelt wurde. Die Autoren wiesen darauf hin, daß die CO-Gewebespiegel bei einer Methylenchlorid-Vergiftung im Gegensatz zu einer solchen mit exogenem CO nach Beendigung der Exposition weiter ansteigen. Als praktische Konsequenz ergibt sich eine verlängerte Intensivüberwachung dieser Patienten über 12 bis 24 Stunden und eine rasche und ausreichende HBO-Therapie.

Behandlung der CO-Intoxikation während der Schwangerschaft

In der Vergangenheit wurde eine Schwangerschaft wegen der möglichen sauerstofftoxischen Wirkungen auf den Fetus als relative Kontraindikation für eine HBO-Therapie angesehen. Die hyperoxiebedingte Gefahr für den Fetus konnte in Tierversuchen nachgewiesen werden, bei denen allerdings die experimentell eingesetzten Drücke und die Dauer der Exposition die klinisch angewandten Werte bei weitem überschritten. Margulies [1986] zeigten, daß die erforderliche Sauerstoffmenge bei schwangeren Frauen mit CO-Intoxikation fünfmal höher liegt als der Bedarf einer nicht schwangeren Frau, da sich die CO-Elimination des Fetus außerordentlich langsam vollzieht. Van Hoesen et al. [1989] behandelten eine 17jährige Schwangere mit CO-Intoxikation (COHb 47,2%) in der 37. Gestationswoche mittels HBO-Therapie bei 2,4 ATA für 90 Minuten. Die Patientin erholte sich gut und brachte nach ausgetragener Schwangerschaft ein gesundes Kind zur Welt. Ohne Behandlung hätte man mit erheblichen gesundheitlichen Problemen bei Mutter und Kind rechnen müssen. Nach Sichtung der Literatur unter dieser Fragestellung kamen die Autoren zu den folgenden Empfehlungen:

- Eine HBO-Therapie bei Schwangeren ist absolut indiziert, wenn der mütterliche COHb-Spiegel im Verlauf der Exposition oder danach einen Wert von 20% erreicht.
- Eine HBO-Therapie ist ferner indiziert, wenn sich - unabhängig vom COHb-Spiegel - neurologische Störungen manifestieren.
- Eine HBO-Therapie ist indiziert, wenn sich eine fetale Zustandsverschlechterung in Form einer Tachykardie, einer Fluktuationsabnahme bei der fetalen Schlag-zu-Schlag-Registrierung oder eine späte Abschwächung der Herztöne zeigt, die in Einklang mit den COHb-Spiegeln und einer CO-Exposition stehen.

- Finden sich 12 Stunden nach initialer HBO-Behandlung persistierende neurologische Defizite oder Zeichen fetaler Kreislaufprobleme, kann eine weitere HBO-Therapie angezeigt sein.

In einer prospektiven, unkontrollierten Studie mit 44 schwangeren Frauen mit CO-Intoxikation wurde die HBO-Therapie von Mutter und Kind gleich gut toleriert [Elkharrat et al. 1991]. Die Klärung der Spätfolgen und der Effektivität einer HBO-Therapie während der Schwangerschaft erfordert eine sorgfältige Verlaufsdokumentation.

Behandlung der Rauchvergiftung

Die Inhalation von Rauch führt zur Vergiftung durch sehr unterschiedliche Toxine, zu Lungeninsuffizienz sowie zu thermischen und chemischen Schädigungen. Die CO-Intoxikation gehört dabei zu den unmittelbar vital bedrohlichen Komplikationen [Caballane & Demling 1984]. Fein et al. [1980] untersuchten die Pathophysiologie der Rauchvergiftung und die Behandlung von Komplikationen, insbesondere der CO- und Zyanidvergiftung. Myers [1980] empfahl, die folgenden Patientenkollektive unverzüglich in eine Notaufnahme mit Überdruckkammer einzuweisen:

- Alle Bewußtlosen,
- alle ansprechbaren, aber motorisch unruhigen Patienten,
- alle Patienten, die auf verbale Ansprache oder Schmerzimpulse nicht reagieren.

Patienten, die diese Kriterien erfüllen, sollten sofort mit reinem Sauerstoff behandelt und in ein Überdruckzentrum gebracht werden. Liegt der COHb über 20% und die Verbrennungswunden unter 20% der Körperoberfläche, ist vor Einweisung in ein Verbrennungszentrum eine sofortige HBO-Therapie indiziert, die bei 2,8 ATA für 46 Minuten unter reinem Sauerstoff durchgeführt wird. Patienten mit Verbrennungswunden, die 10% der Körperoberfläche überschreiten, sollten zuerst in einem Verbrennungszentrum behandelt werden.

Grube et al. [1988] analysierten die Daten von 10 ihrer Patienten mit Verbrennungen und CO-Intoxikation, die sie mit HBO behandelt hatten. Als Komplikationen beobachteten sie ein Barotrauma der Ohren, Stoffwechselstörungen, eingeschränkte Atmung und bei zwei Patienten Kreislaufschwäche mit konsekutivem Herzstillstand. Sie sichtigten unter dieser Fragestellung auch die Literatur und äußerten Zweifel an der publizierten Inzidenz der neurologischen Spätfolgen einer CO-Intoxikation. Um Klarheit zu schaffen, forderten die Autoren kontrollierte, randomisierte Multizenterstudien. Wir nehmen an, daß ihre Patienten zu krank für eine HBO-Therapie bei 3 ATA waren. Auch stellten die von den Autoren beobachteten Komplikationen nicht unbedingt immer eine Folge der HBO-Therapie dar.

Im Tierversuch bildete sich ein experimentell durch Rauchinhalation induziertes Lungenödem unter HBO teilweise zurück [Stewart et al. 1988]. Dieser Effekt mag auch die günstige Wirkung der HBO-Behandlung auf die Ateminsuffizienz bei Patienten mit Rauchvergiftung und CO-Intoxikation erklären.

Prävention und Behandlung der Spätfolgen einer CO-Intoxikation

Mehrere Veröffentlichungen dokumentieren eine Inzidenzabnahme der Spätfolgen nach CO-Intoxikation durch angemessene HBO-Therapie im akuten Stadium. Myers et al. [1985 a] fanden keinerlei Spätfolgen bei 500 im akuten CO-Vergiftungsstadium mit HBO behandelten Patienten, während die Inzidenz nach normobarem Sauerstoff 12% betrug. Takahashi et al. [1987] verlängerten die HBO-Therapie bis zur vollständigen Rückbildung der EKG-Auffälligkeiten, im Durchschnitt also drei Wochen, und vermuteten, damit verzögert auftretenden Komplikationen vorgebeugt zu haben. Die Halbwertszeit von Cytochrom_{a3}-Oxidase-gebundenem CO, das mit der Entwicklung von Spätfolgen korreliert, ist nicht bekannt. Um die klinische Relevanz des Cytochrom_{a3}-Oxidase-gebundenen CO näher bestimmen zu können, sind weitere Untersuchungen erforderlich. Danach wird sich die adäquate Dauer der HBO-Therapie realistischer festlegen lassen.

Mehrere Autoren setzten die HBO zur Behandlung der Spätfolgen einer CO-Intoxikation ein [Gibson et al. 1991; Mathieu et al. 1985; Thompson et al. 1984]. Funatsu et al. [1985] berichteten über einen Fall mit apallischem Syndrom nach CO-Intoxikation, das sich nach zwei symptomfreien Wochen manifestierte. Der Patient erhielt HBO-Sitzungen an 40 aufeinander folgenden Tagen und erholte sich vollständig. EEG-Abweichungen und Veränderungen im CT (hypodense Läsionen im Globus pallidus) bildeten sich ebenfalls zurück. Patienten mit schwerer CO-Intoxikation neigen am ehesten zur Entwicklung gravierender Spätfolgen, wenn die CT-Veränderungen auch nach HBO-Therapie persistierten [Fife et al. 1989]. Samuels et al. [1992] beschrieben einen Fall von CO-Intoxikation mit Konversionsreaktion. Die vor Therapie bestehenden kognitiven Defizite bildeten sich unter HBO zurück, obwohl zwischen CO-Exposition und Behandlung eine Woche verstrich.

3. Kontroversen zum Einsatz der HBO bei CO-Vergiftung

Selbst jene, die den Wert der HBO erkannt haben, ziehen ihre Rolle bei der CO-Vergiftung in Zweifel, weil keine signifikante Korrelation mit den COHb-Spiegeln erkennbar sind und dieser Parameter sich daher wenig als Richtgröße für die Therapie eignet. Zwar bestätigte Dolan [1985] den Nutzen der HBO bei CO-Vergiftung, wies aber gleichzeitig auf den Mangel an Kriterien hin, wann und wie sie einzusetzen sei. Olson [1984] bezweifelte anlässlich seiner kritischen Beurteilung der Behandlungsmethoden bei CO-Vergiftung, daß 100% Sauerstoff oder HBO an der Mortalität oder den neurologischen Folgen etwas zu ändern vermöchten. Er forderte kontrollierte, prospektive Studien, um den Stellenwert dieser Maßnahmen bei CO-Vergiftung zu bestimmen.

Raphael et al. [1989] verglichen normobaren und hyperbaren Sauerstoff bei 629 Erwachsenen, die zu Hause eine CO-Intoxikation erlitten hatten und innerhalb der ersten 13 Stunden eingeliefert wurden. In der randomisierten Studie wurden die Patienten nach dem Kriterium „initiale Bewußtlosigkeit“ in Gruppen aufgeteilt. War zu keinem Zeitpunkt Bewußtlosigkeit aufgetreten, zeigte sich zwischen HBO und normobarem Sauerstoff (NBO) kein Unterschied in der Erholungsrate. Patienten mit einer Episode der Bewußtlosigkeit erhielten entweder eine einzige zweistündige HBO-Sitzung bei 2 ATA, gefolgt von 4 Stunden unter NBO, oder 4 Stunden NBO plus zwei HBO-Sitzungen im Abstand von 6 bis

12 Stunden. Die Wirkung der zwei HBO-Sitzungen zeigten sich der Einzelsitzung gegenüber gleichwertig. Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, daß Patienten ohne initiale Bewußtlosigkeit ungeachtet ihrer COHb-Spiegel NBO erhalten sollten. In Fällen mit Bewußtlosigkeit bestritten die Autoren den Nutzen der HBO nicht. Sie stellten aber fest, daß zwei Sitzungen nicht wirksamer sind als eine Einzelsitzung. Die in dieser Studie angewandte Methode ist allerdings fragwürdig und gestattet mir folgende Kritikpunkte:

- Die Nachbeobachtungszeit von einem Monat war zu kurz, um auch die Spätfolgen der CO-Vergiftung erfassen zu können.
- Zu viele Patienten entzogen sich der Nachbeobachtung (13,7%).
- Die Patienten ohne Bewußtlosigkeit und HBO konnten nicht mit einer Gruppe unter simulierter HBO verglichen werden. In der Gruppe mit Bewußtlosigkeit wäre dies aus ethischen Gründen auch nicht vertretbar.
- Neuropsychologische Untersuchungen, die das wichtigste Instrument zur Einschätzung der Folgen darstellen, fanden nicht statt.

Nachfolgende Studien sollten diese Mängel berücksichtigen und, sofern möglich, auch bildgebende Verfahren wie MRT und SPECT zur Beurteilung der Patienten vor und nach der Behandlung heranziehen.

In ihrer Gesamtheit weisen die verfügbaren Daten darauf hin, daß die HBO einen festen Platz in der Behandlung der CO-Intoxikation einnimmt, sich aber nicht an COHb-Spiegel orientieren kann. Es ist allgemein akzeptiert, daß folgende Patientenkollektive bei einer CO-Vergiftung von der HBO profitieren:

- Alle symptomatischen Patienten, ungeachtet ihrer COHb-Spiegel;
- schwangere Frauen, wenn ihre COHb-Spiegel 20% überschreiten oder der Zustand des Feten kritisch erscheint;
- Patienten mit einer Bewußtlosigkeitsepisode nach CO-Exposition.

Mg²⁺, ein physiologischer Kalziumantagonist, trägt zur Prävention der Spätfolgen bei, indem es den Kalziumeinstrom in die Zelle blockiert.

Tab. 12.1: Klassifizierung der Gewebegifte, bei denen die HBO erfolgreich eingesetzt wurde

1. Wirkung durch Blockade von Cytochrom_{a3}-Oxidase und Cytochrom P₄₅₀

- Kohlenmonoxid

- Schwefelwasserstoff
- 2. Cytochrom P₄₅₀-vermittelte Bildung hepatotoxischer freier Radikale**
 - Tetrachlorkohlenstoff
- 3. Medikamenteninduzierte Methämoglobinämie**
 - Nitrite
 - Nitrobenzol

Tab. 12.2: Biochemische Auswirkungen des Kohlenmonoxids

1. Auswirkungen auf das Blut

- Erhöhung der COHb-Spiegel
- Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve
- Erhöhung der Laktatspiegel

2. Wirkungen auf zellulärer Ebene

- Hemmung der Cytochrom_{a3}-Oxidase und des Cytochrom P₄₅₀

Tab. 12.3: Ursachen der CO-Vergiftung

1. Endogen

- Hämolytische Anämie (Erhöhung des COHb auf 4 - 6%)

2. Exogen

A. Natürliche Umgebung

- Mikrobiologische Aktivität pflanzlicher Organismen

B. Künstlich

- Autoabgase
- Defekte Haushaltsgeräte zum Heizen und Kochen
- Industrieabgase
- Minenunfälle
- Feuer

C. Indirekt

- Vergiftung mit Methylenchlorid (Abbeizer) infolge Umwandlung zu CO *in vivo*

D. Rauchen

- Aktivrauchen
- Passivrauchen

Tabelle 12.4: Auswirkungen von CO auf verschiedene Organsysteme**Kardiovaskuläres System**

- Induktion einer Myokardischämie bei Angina pectoris-Patienten
- EKG-Veränderungen
- Kardiomyopathie als akute und Kardiomegalie als chronische Folge
- Bluthochdruck und Arteriosklerose als chronische Folgen

Blutbestandteile und Hämorheologie

- erhöhte Thrombozytenaggregation
- verminderte Erythrozytenverformbarkeit
- Erhöhung der Plasmaviskosität und des Hämatokrit
- chronische Erythrozytose

Nervensystem

- Gehirn: Hirnödem, fokale Nekrosen
- Peripheres Nervensystem: Neuropathie und verlangsamte motorische Erregungsleitung

Sinnesorgane

- Visuell: Retinopathie, Beeinträchtigung des Sehvermögens
- Auditorisch: Hörstörung infolge Hypoxie des Hörnervs

Lungen

- Lungenödem

Muskeln

- Muskelnekrose, Kompartmentsyndrom

Belastungsphysiologie

- Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit und des V_{2max}

Leber

- Beeinträchtigung aufgrund Cytochrom P₄₅₀-Inhibition

Nieren

- Verschlechterung der renalen Funktionen bis zum Nierenversagen

Endokrines System

- Beeinträchtigung von Hypophyse, Hypothalamus und Nebenniere

Knochen und Gelenke

- Degenerative Veränderungen, Knochenmarkhypertrophie

Haut

- Erythem und Effloreszenzen

Reproduktionsorgane

- Beeinträchtigung der Menstruation und Fertilität bei Frauen
- Impotenz des Mannes
- Fetale Toxizität mit Wachstumsstörungen

Tabelle 12.5: EKG-Veränderungen infolge CO-Vergiftung

1. Arrhythmien, Extrasystolen, Vorhofflimmern
2. Niedervoltage
3. ST-Strecken-Senkung
4. Verlängerung des Kammerkomplexes, insbesondere des QT-Intervalls
5. Erregungsleitungsstörungen
 - PR-Verbreiterung
 - AV-Block
 - Schenkelblock

Tabelle 12.6: Schweregrad der CO-Vergiftung, COHb-Spiegel und Symptome

Schweregrad	COHb-Spiegel	Symptome
okkult	> 5%	keine sichtbaren Symptome; Defizite in psychologischen Tests
	5-10%	verminderte Belastbarkeit bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung; niedrigere Schwelle für anginöse Beschwerden im Sinne der Claudicatio intermittens bei Patienten mit Arteriosklerose; erhöhter Schwellenwert für visuelle Stimuli
mild	10-20%	Dyspnoe bei starker Anstrengung, Kopfschmerzen, Benommenheit, Verschlechterung höherer zerebraler Funktionen, verminderte Sehschärfe
mäßig	20-30%	starke Kopfschmerzen, Erregbarkeit, Beeinträchtigung des Urteilsvermögens, visuelle Störungen, Übelkeit, Benommenheit, erhöhte Atemfrequenz

	30-40%	Herzrhythmusstörungen, Muskelschwäche, Erbrechen, eingeschränkte Wahrnehmung
schwer	40-50%	Ohnmacht unter Belastung, geistige Verwirrung
	50-60%	Kollaps, Konvulsionen, Paralyse
vital bedrohlich	60-70%	Koma, oft innerhalb weniger Minuten tödlich
	über 70%	sofortiger Tod: Herz-Kreislaufversagen

Tabelle 12.7: Neuropsychologische Folgen der CO-Intoxikation

Autor und Jahr	Spezies	COHb-Spiegel oder CO [ppm]	Folgen
Lilienthal und Fugitt [1946]	Mensch	5-10% COHb	Verschlechterung im FFT-Test
Trouton und Eysenck [1961]	Mensch	5-10% COHb	Beeinträchtigung der Präzision von Kontrollfunktionen sowie der Koordination der Extremitäten
Schulter [1963]	Mensch	2-5% COHb	Abnahme der kognitiven und psychomotorischen Leistungen; Zunahme von Fehlerquote und Bearbeitungszeit in arithmetischen Tests, dem t-Kreuztest und in visuellen Diskriminierungstests
Beard und Wertheim [1967]	Mensch	90 min bei 50 ppm, kürzer bei 250 ppm (=COHb von 4-5%)	Beeinträchtigte Fähigkeit, kurze Zeitintervalle zu unterscheiden
	Ratte	100 ppm für 11 min	Verlust der Fähigkeit, Zeit einzuschätzen (ermittelt durch differenzierte Verstärkung bei niedriger Responstrate) ((assessed by differential reinforcement at a low rate of response))
Mikula et al. [1973]	Mensch	125-250 ppm (COHb = 6,6%) für kurze Zeit	Kein Einfluß auf die Zeiteinschätzung; no disruption of tracking???
Gliner et al. [1983]	Mensch	100 ppm für 2,5h; Kontrolle bei Raumluft	Wachsamkeit und Interesse vermindert; Leistungsfähigkeit ist in der Folge reduziert ((decreased performance: meint er Geschicklichkeit?))
Schrott et al. [1984]	Ratte	500 ppm für 90 min (40% COHb) 850 ppm für 90 min (50% COHb) 1200 ppm für 90 min (60% COHb)	Verschlechterung des Lernvermögens (Abfolge von Reaktionen)

Schaad et al. [1983]	Mensch	20%COHb	Keine Beeinträchtigung ((on a tracking simulatory device???))
Yastrebov et al. [1987]	Mensch	900 mg/m ³ für 10 min (10% COHb)	Verschlechterung in einem zweidimensionalen kompensatorischen tracking task??? in Kombination mit Kopfrechnen; Symptome einer leichten CO-Intoxikation.

Tab. 12.8: Verzögerte neurophysiologische Folgen der CO-Vergiftung

Akinetischer Mutismus
Apallisches Syndrom
Apraxie, sowohl ideomotorisch als auch konstruktiv
Ataxie
Konvulsionen
Rindenblindheit
Taubheit (neuronal)
Delirium
Demenz
Depressionen
Verminderter IQ
Dysgraphie
Tourette-Syndrom
Kopfschmerzen
Gedächtnisstörungen
Bewegungsstörungen, Parkinsonismus, Choreoathetose
Optikusneuritis
Periphere Neuropathie
Persönlichkeitsveränderungen
Psychosen
MS-ähnliche Symptome
Zeitliche und örtliche Desorientierung
Harninkontinenz
Visuelle Agnosie

Tabelle 12.9: Labordiagnose der CO-Vergiftung

1. Bestimmung von CO im Blut

Direkte Messung der COHb-Spiegel

Messung der CO-Freisetzung aus dem Blut

Messung des CO-Gehaltes der ausgeatmeten Luft

2. Arterielle Blutgas- und Laktatwerte

3. Untersuchungen auf Medikamenten- oder Alkoholintoxikation

4. Biochemie:

Enzyme: Kreatinkinase, Laktatdehydrogenase, SGOT, SGPT

Serumglukose

5. Großes Blutbild

6. Elektroenzephalogramm (EEG)

7. Elektrokardiogramm (EKG)

8. CT-Scan

9. Magnetresonanztomographie (MRT)

10. Neuropsychologische Tests

Tabelle 12.10: Richtlinien für die Behandlung nach CO-Intoxikation

1. Entfernung aus der CO-überladenen Umgebung

2. Sofortige Sauerstoffgabe, wenn möglich nach Blutentnahme zur COHb-Bestimmung

3. Intubation komatöser Patienten zur Beatmung

4. Sofern erforderlich, Transport des Patienten in ein HBO-Zentrum

5. Allgemein supportive Therapie: Reduktion des Hirnödems, Ausgleich des Säure-Basen-Haushalts etc.

6. Ruhigstellung und Vermeidung körperlicher Anstrengung des Patienten

Tabelle 12.11: Halbwertszeit des COHb

	Druck	Zeit
Luft	1 ATA	5 Stunden, 20 Minuten
100% O ₂	1 ATA	1 Stunde, 20 Minuten
100% O ₂	3 ATA	23 Minuten

Tabelle 12.12: Experimentelle Studien zur Wirkung der HBO bei CO-Intoxikation

Autor und Jahr	Spezies	Art der Sauerstofftherapie	Ergebnisse
End und Long [1942]	Hunde und Meerschweinchen	HBO 3 ATA, 100% O ₂	HBO effektiver als normobarer Sauerstoff zur CO-Elimination aus dem Körper.
Pace et al. [1950];	freiwillige Probanden	HBO 2 ATA	Beschleunigter CO-Abbau
Ogawa et al. [1974]	Hunde	HBO	Hämokonzentration (20% Verminderung des Blutvolumens) bildet sich unter HBO zurück
Koyayama [1976]	Hunde	die Hälfte der Tiere wird konventionell behandelt, die andere Hälfte mit HBO bei 2 ATA;	COHb-Bestimmung und biochemische Studien zeigten die Überlegenheit der HBO über die konventionelle Sauerstofftherapie
Sasaki [1975]	Hunde	HBO	Beschleunigung der 50%-Clearancezeit des COHb. Daraus resultierende Vorschläge zur Durchführung der HBO: <ul style="list-style-type: none"> 1. Bei schwerer CO-Intoxikation HBO bei 2 ATA für 20 Minuten, gefolgt von 1,9 ATA für 57 Minuten. 2. Bei mittlerer CO-Intoxikation HBO bei 2,8 ATA für 20 Minuten, gefolgt von 1,9 ATA für 46 Minuten. 3. Bei leichter CO-Intoxikation HBO bei 2,8 ATA für 20 Minuten, gefolgt von 1,9 ATA für 30 Minuten.

Tabelle 12.13: Hyperbarer und normobarer Sauerstoff im Vergleich (Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Colignon und Lamy 1986)

Hyperbare verfügbar	Einrichtung	COHb > 25%	HBO
		COHb < 25%	HBO bei Symptomen NBO bei Symptommfreiheit
keine hyperbare verfügbar	Einrichtung	COHb > 40%	Sofortige Einweisung in ein hyperbares Zentrum
		COHb < 40%, symptomfrei	NBO
		COHb < 40%, symptomatisch	Einweisung in ein HBO-Zentrum

Tabelle 12.14: Klinische Anwendung der HBO bei CO-Intoxikation

(nach K.K. Jain; Carbon Monoxide Poisoning; St. Louis, Green 1990; mit freundlicher Genehmigung des Verlages)

Autor und Jahr	Fallzahl	Druck	Ergebnisse
Smith et al. [1962]	22	3 ATA	Alle erholten sich
Sluitjer [1963]	40	3 ATA	Gruppe 1: Bei Bewußtsein oder eingetrübt, 21 Patienten, ausgezeichnete Ergebnisse. Gruppe 2: Komatös mit neurologischen Auffälligkeiten, 10 Patienten, 2 verstarben, 7 erholten sich vollständig, 1 Patient mit schweren neurologischen Spätfolgen. Gruppe 3: Suizidversuche (Kombination aus CO und Barbituraten). 9 Patienten, Atemdepression mit geringen neurologischen Zeichen. Alle erholten sich vollständig
Goulon et al. [1969]	302	2 ATA	Wurde die Behandlung früher als 6 Stunden nach Exposition eingeleitet, betrug die Mortalität 13,5%, später 30,1%.
Heyndrickx [1970]	11	3 ATA	Klinische Zustandsverbesserung ausgeprägter als bei anderen 11 Patienten, die normobar therapiert wurden.
Kienlen et al. [1974]	370	2-3 ATA	93,7% der Patienten erholten sich
Adamiec et al. [1975]	44	2,5 ATA	80% erholten sich gut
Yun und Cho [1983]	2242	?	98,2% erholten sich
Mathieu et al. [1985]	203	?	1,7% Mortalität; 4% Spätfolgen; alle anderen erholten sich
Norkool [1985]	115	?	88% erholten sich vollständig.
Colignon und Lamy [1986]	111	83 ATA	0,5% verstarben in der Notaufnahme; 3,3% Überweisungen zur Intensivstation; 96,2% hatten nur milde Symptome und erholten sich vollständig.

Tirpitz und Baykara [1988]	276	2-2,5 ATA	4 Todesfälle, alle anderen erholten sich. Viele wurden noch am gleichen Tag entlassen.
Sloan et al. [1989]	297	3 ATA	Schwerstkranken Patienten; Mortalität 6%; alle anderen erholten sich

Tabelle 12.15: Experimentelle Nachweise zur Wirksamkeit der HBO bei Zyanidvergiftung

Autor und Jahr	Nachweis
Ivanov [1959]	Normalisierung der Hirnfunktionen unter HBO bei zyanidvergifteten Mäusen
Skene et al. [1966]	Mortalität von 96% bei Mäusen unter 1 ATA auf 20% unter HBO bei 2 ATA gesenkt
Takano et al. [1980]	Die HBO bei 2 ATA reduziert in der Nierenrinde zyanidvergifteter Kaninchen die pyridine nuclide fluoreszenz??? , die das Ausmaß der Blockade der Atmungskette anzeigt
Isom et al. [1982]	Die Cytochromoxidasefunktion im Gehirn von Ratten normalisierte sich nach Zyanidvergiftung unter Sauerstoffatmung schneller als unter Luftatmung

Abb. 1: Die mittlere CO-Spannung des Gewebes entspricht der mittleren CO-Spannung im Kapillarblut. Die CO-Spannung des mittleren Kapillarblutes ist von den Parametern abhängig, die in der oben gezeigten Haldane-Gleichung aufgeführt sind (nach Cpburn 1970).

Abb. 12.2: Die mitochondriale Atmungskette mit der Abfolge des Elektronentransports, den drei Stellen der Energiekopplung (oxidative Phosphorylierung) und dem Wirkort des CO (Piantadosi 1987).

Abb. 12.3: Entscheidungsbaum zur Behandlung von Patienten mit CO-Intoxikation (nach Kindwall und Goldman 1988, Hyperbaric Medical Procedures, Milwaukee, mit freundlicher Genehmigung des St. Luke's Hospital)

(oben)

CO-Exposition im Labor oder in der Anamnese

Gabe von 100% O₂

(von links nach rechts)

Wesentliche Zeichen und Symptome

Kopfschmerzen, grippeähnliche Beschwerden, Synkope

Neuropsychologische Testmöglichkeit gegeben

Psychometrisches Screening

Detaillierte kortikale neurologische Untersuchung

Abweichend

normal

abweichend

normal

100% O₂ für 120 min

Symptomrückbildung

Symptompersistenz

Notfall-HBO

CO-Ausscheidung

Anweisungen kontrollieren

Konsultation einer HBO-Einrichtung

1. O₂ sollte mit dicht schließenden Masken (z.B. nach Scott) wie Narkosemaske oder CPAP-Maske bzw. über Endotrachealtubus appliziert werden.

2. Zu den gravierenden Vergiftungszeichen gehören: EKG-Abweichungen, metabolische Azidose, laborchemische oder klinische Zeichen einer Schwangerschaft, Thoraxschmerzen, Verwirrtheit, Desorientiertheit, Persönlichkeitsveränderungen, Lethargie oder eine Überdosis an Medikamenten mit konsekutiver Einschränkung der geistigen Leistungsfähigkeit.

3. Die Kopfschmerzen können so schwer sein, dass sie den Verdacht auf eine intrakranielle Blutung nahelegen. Jeder Hinweis auf postsynkopale Störungen ist als schwerwiegend einzuschätzen.

4. Die gründliche neurologische Untersuchung des Kortex sollte einschließen: allgemeine Orientierung, Telefonnummer, Anschrift, Geburtsdatum, Aufsagen der Siebenerreihe, Versuch, Vorwärts- und Rückwärtsbuchstabieren drei- und vierbuchstabiger Wörter, Kurzzeitgedächtnis.

5. Option: Eine Wiederholung des 2stündigen O₂-Zyklus (4 Stunden Oberflächen-O₂ gesamt) ist medizinisch vertretbar. Bei Persistieren der Symptome ist eine Konsultation bzw. eine Überweisung angezeigt.

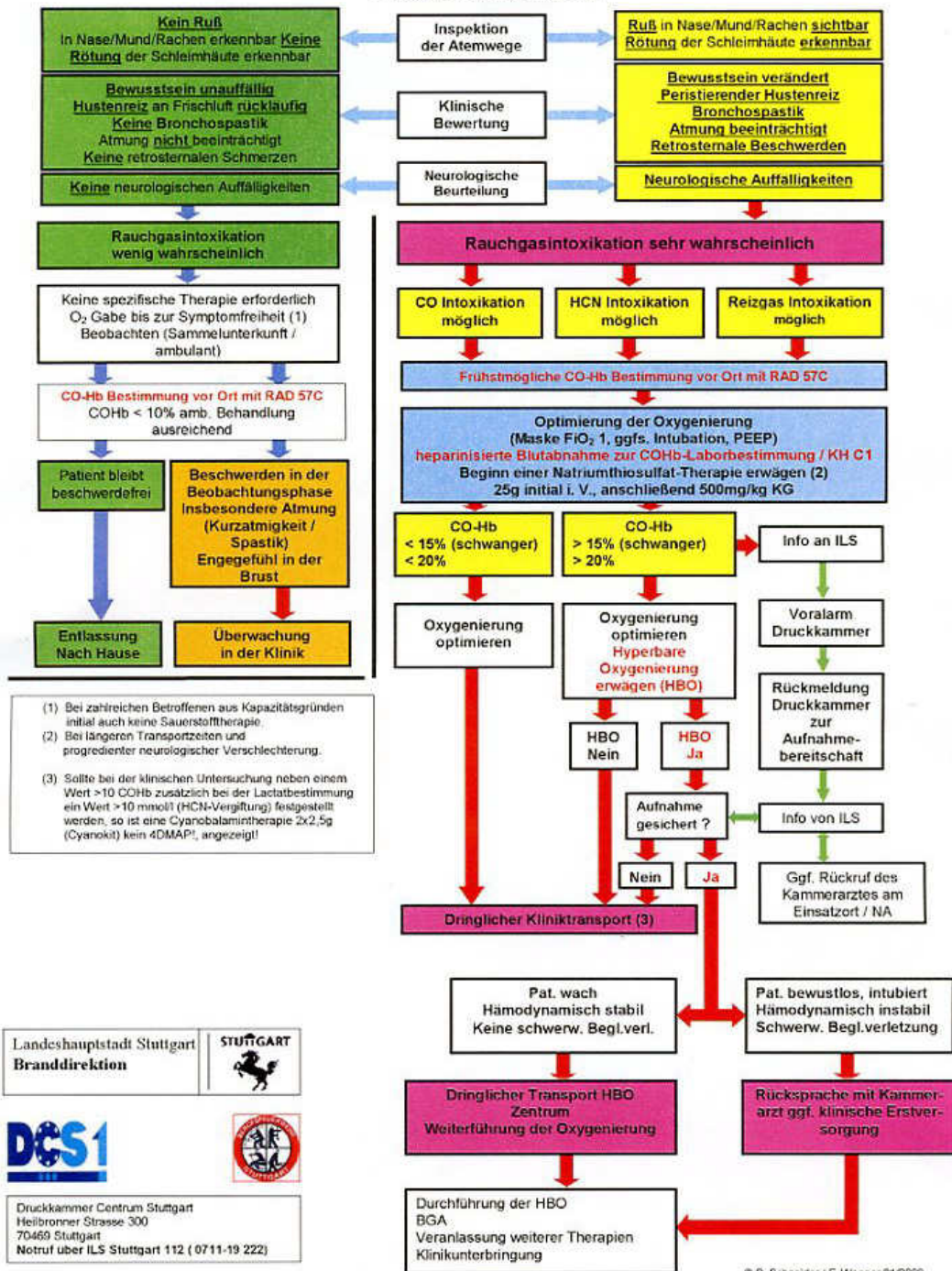
6. Der Nachbeobachtung von Patienten mit CO-Intoxikation kommt hohe Bedeutung zu. Ein Rezidiv der klinischen Zeichen und Symptome oder die Beobachtung von Veränderungen durch die Familienmitglieder sollten zu sofortigem Handeln Anlass geben.

Abb. 12.4: Wirkung von HBO und Nitriden bei akuter Schwefelwasserstoffvergiftung [nach Hsu et al. 1987]

Hämoglobin	Nitrite	Methämoglobin
Zytochromoxidase	(Induktion)	kompetitiv
Mitochondrien	(Bindung)	Unterbrechung der Elektronen- transportkette
	HBO protektiv	Zellanoxie (ZNS)

Algorithmus Rauchgas / CO-Vergiftung

Präklinisches Vorgehen



Landeshauptstadt Stuttgart
Branddirektion

STUTTGART

DCS1

Druckkammer Centrum Stuttgart
Heilbronner Strasse 300
70469 Stuttgart
Notruf über ILS Stuttgart 112 (0711-19 222)