Aus der Klinik für Anästhesiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

(Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. B. Pannen)

Einfluss der inspiratorischen und arteriellen Sauerstoffkonzentration auf die alveoläre Kohlenmonoxidkonzentration

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der

Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Melanie Rachel Kalmanowicz

- 2008 -

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Gez: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr. Stephan. A. Loer, M.Sc.

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

Für meine Eltern Cilly und Nathan

und

im Andenken an meine Großeltern

Inhaltsverzeichnis

Einleitung und Hypothesen 7

1. Kohlenmonoxid 7

1.1. Physikochemische Eigenschaften 7

1.2. Endogen gebildetes CO 8

1.3. Physiologische Bedeutung des endogenen Kohlenmonoxids 11

2. Kohlenmonoxid in der Ausatemluft 13

3. Hypothesen 14

Methodik 16

1. Aufbau und Funktion des CO-Messgerätes 16

2. Messungen bei spontan atmenden Patienten und Probanden 16

3. Messungen bei intubierten anästhesierten Patienten 17

4. Blutgasanalysen 17

5. Messserien 18

5.1. Pilotmessungen 18

5.2. Wirkung des inspiratorischen Sauerstoffgehalts und der endotrachealen Intubation auf die eCO und etCO 18

5.3. Einfluss des intravaskulären Sauerstoffpartialdrucks auf die eCO sowie auf den arteriellen Carboxyhämoglobingehalt 19

5.4. Endtidales CO und CO-Hb bei herzchirurgischen Eingriffen 20

6. Datenanalyse und Statistik 22

Ergebnisse 24

1. Kohlenmonoxidmessungen in der Ausatemluft 24

2. FiO_2 und ausgeatmete Kohlenmonoxidkonzentration 25

3. Anästhesieeinleitung und endotracheale Intubation 26

4. FiO_2, PaO_2 und eCO 27

5. PaO_2 und Carboxyhämoglobingehalt 30

6. EKZ und endtidale CO-Konzentration 31

7. EKZ und arterieller CO-Hb-Gehalt 33

Diskussion 36

1. Methodenkritik 37

2. Ergebnisinterpretation 38

2.1. FiO_2 und eCO 38

2.2. EtCO nach endotrachealer Intubation 39

2.3. PaO_2, eCO und CO-Hb 41

2.4 EtCO und CO-Hb bei herzchirurgischen Eingriffen 42

2.5. Mögliche klinische Implikationen 45

Zusammenfassung 47

Danksagung 48

Lebenslauf 49

Literaturverzeichnis 50

Abkürzungen

aCO-Hb	arterieller Carboxyhämoglobingehalt
alvCO	alveoläre Kohlenmonoxidkonzentration
BGA	Blutgasanalyse
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CO	Kohlenmonoxid
CO-Hb	Carboxyhämoglobin
eCO	endexspiratorische Kohlenmonoxidkonzentration
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
etCO	endtidale Kohlenmonoxidkonzentration
FiO_2	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
Hb	Hämoglobin
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HO	Hämoxygenase
K_{Ca}	Calcium-abhängiger Kaliumkanal
kPa	kiloPascal
NO	Stickstoffmonoxid
O_2	Sauerstoff
paO_2	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEEP	positiv endexspiratorischer Druck
ppm	parts per million
sGC	lösliche Guanylatzyklase

Einleitung und Hypothesen

1. Kohlenmonoxid

1.1. Physikochemische Eigenschaften

Das ubiquitär verbreitete farb-, geruch- und geschmacklose Gas Kohlenmonoxid (CO) ist seit Beginn allen Lebens in der Erdatmosphäre vorhanden [MIYAKAWA ET AL 2002]. Es entsteht bei zahlreichen biologischen Prozessen in unserer Umwelt [WILKS 1959; JUNGE ET AL 1971; TROXLER ET AL 1973; LEVY 1973; HUND ET AL 1999], bei der unvollständigen Verbrennung kohlenstoffhaltiger organischer Materie und wird auch im menschlichen Organismus gebildet. Seit seiner Entdeckung im 18. Jahrhundert gilt Kohlenmonoxid als gefährliches Gas, da es nach inhalativer Aufnahme auf Grund seiner hohen Affinität zum Hämoglobinmolekül eine Hypoxie verursacht und in hohen Konzentrationen tödlich wirkt [VON BURG 1999; WEAVER 1999; RYTER ET AL 2004B]. Eine Übersicht der wichtigsten physikalischen und chemischen Eigenschaften des Kohlenmonoxids ist in Tabelle 1 dargestellt. Bis vor wenigen Jahren standen die toxischen Aspekte im Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses einer CO-Inhalation. Durch die Erforschung zahlreicher physiologischer Effekte befassen sich aktuelle Studien zunehmend mehr auch mit der endogenen Entstehung und protektiven Wirkung von Kohlenmonoxid.

Chemische Formel	CO
Molekulargewicht	28,01 Dalton
Spezifisches Gewicht	1,25 g/l bei 0º C
Farbe	farblos
Geruch	geruchlos
Geschmack	geschmacklos
Brennbarkeit	brennbares Gas (Explosionsgefahr)
Selbstentzündungspunkt	609º C
Löslichkeit in Wasser	3,3 ml/100 ml bei 0º C
Umrechnungsfaktor	1 ppm = 1,25 mg/m^3 bei 25º C

Tabelle 1. Physikalische und chemische Eigenschaften von Kohlenmonoxid

1.2. Endogen gebildetes CO

Endogenes Kohlenmonoxid entsteht beim Abbau von Hämoproteinen wie beispielsweise Hämoglobin, Myoglobin, Cytochrom P-450, sowie während der Lipidperoxidation und dem Metabolismus von Xenobiotika [OTTERBEIN ET AL 2000(B); OTTERBEIN 2002; RYTER ET AL 2002; DULAK ET AL 2003; SLEBOS ET AL 2003; RYTER ET AL 2004(A); RYTER ET AL 2004(B)]. Schlüsselenzym des Hämabbaus ist die mikrosomale Hämoxygenase (HO) [TENHUNEN ET AL 1968; TENHUNEN ET AL 1969; RYTER ET AL 2004(B)], von der drei Isoformen (HO-1, HO-2 und HO-3) bekannt sind [MCCOUBREY ET AL 1997].

Dieses Enzym katalysiert den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion [TENHUNEN ET AL 1968], die Oxidation eines Häm-Moleküls zu

äquimolaren Mengen an Eisen (Fe^{2+}), Biliverdin-IXα und CO [TENHUNEN ET AL 1969; YOSHIDA ET AL 1978; YOSHIDA ET AL 1980; NOGUCHI ET AL 1982;YOSHIDA ET AL 1982], siehe Abbildung 1.

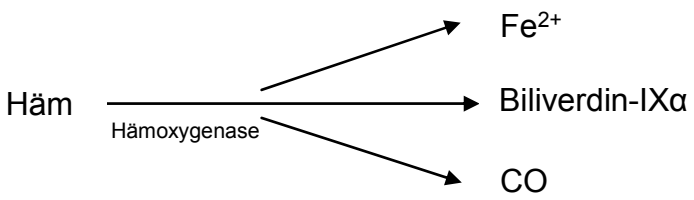

Abbildung 1. Das Häm-Molekül wird durch die mikrosomale Hämoxygenase zu äquimolaren Mengen an Eisen, Biliverdin und Kohlenmonoxid abgebaut.

Die drei Isoenzyme der Hämoxygenase werden von unterschiedlichen Genen kodiert und unterscheiden sich hinsichtlich Struktur, Molekulargewicht und enzymatischer Aktivität [MAINES ET AL 1986; MCCOUBREY ET AL 1997]. Während die Hämoxygenasen-2 und -3 konstitutiv in vielen Geweben vorhanden sind, lässt sich die Hämoxygenase-1 unter physiologischen Bedingungen kaum nachweisen, kann jedoch durch vielfache Stimuli induziert werden, siehe Abbildung 2.

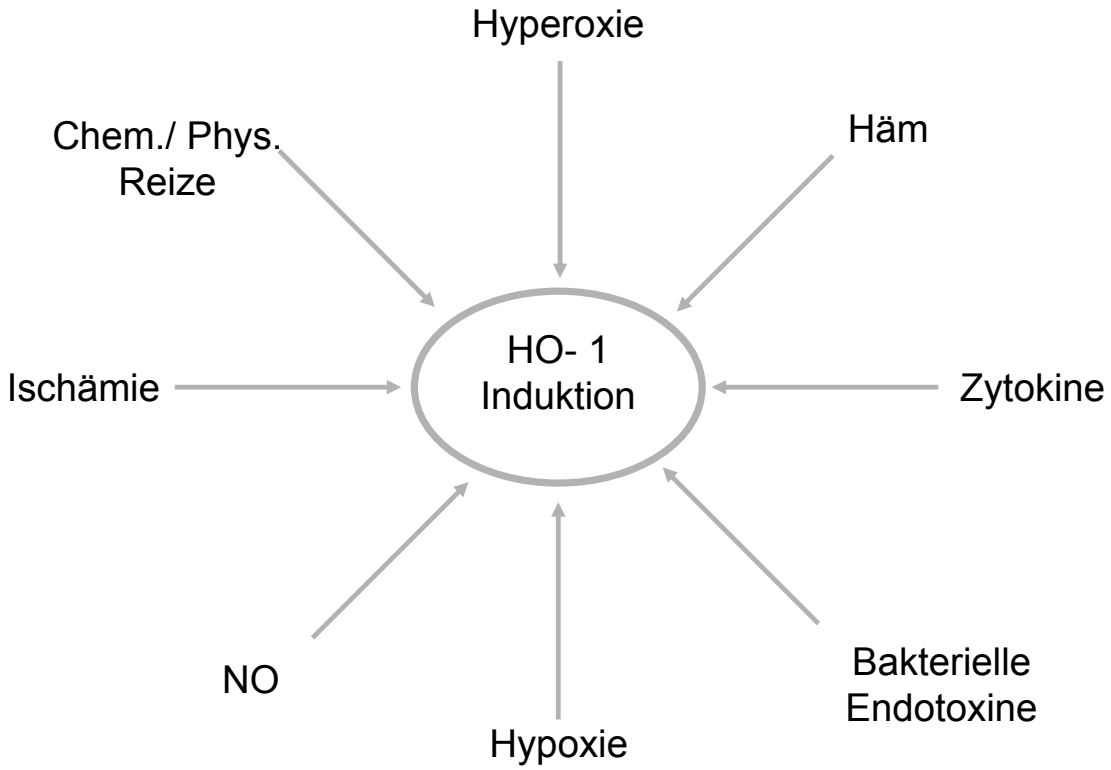

Abbildung 2. Induktoren der Hämoxygenase-1

Abgesehen von ihrem physiologischen Substrat, dem Häm-Molekül [ALAM ET AL 1989; ALAM ET AL 1994] ist die Hämoxygenase-1 auch durch oxidativen Stress beispielsweise im Rahmen einer Hypoxie, Hyperoxie oder Ischämie induzierbar [MURPHY ET AL 1991; LEE ET AL 1997]. Weitere Stimuli für eine HO-1 Aktivierung stellen Stickstoffmonoxid [MOTTERLINI ET AL 1996; HARTSFIELD ET AL 1997], proinflammatorische Zytokine, bakterielle Endotoxine und chemische oder physikalische Reize dar [GEMSA ET AL 1974; KAPPAS ET AL 1984; KEYSE ET AL 1987; TAKETANI ET AL 1988; KEYSE ET AL 1989; TAKETANI ET AL 1989; TAKETANI ET AL 1990; APPLEGATE ET AL 1991; KUTTY ET AL 1994; CAMHI ET AL 1995; KURATA ET AL 1996; CAMHI ET AL 1998; TERRY ET AL 1998; DURANTE ET AL 1999]. Die

Wirkungen dieser unterschiedlichen Stimuli wurden sowohl tierexperimentell als auch in menschlichen Zelllinien untersucht [KEYSE ET AL 1987; KEYSE ET AL 1989; TAKETANI ET AL 1989; KUTTY ET AL 1994; TERRY ET AL 1998].

1.3. Physiologische Bedeutung des endogenen Kohlenmonoxids

Endogen produziertes CO darf nicht nur als ein Endprodukt des Hämstoffwechsels betrachtet werden. Der metabolische Abbauweg wurde als erstes von Tenhunen und Mitarbeitern beschrieben [TENHUNEN ET AL 1968; TENHUNEN ET AL 1969]. Erst kürzlich wurde der zytoprotektive Wert erkannt [OTTERBEIN ET AL 2000(B); RYTER ET AL 2002]. Seitdem werden zunehmend auch die physiologischen Eigenschaften von Kohlenmonoxid als intrazelluläres Botenmolekül untersucht. Hierbei lässt sich nachweisen, dass sowohl das endogen freigesetzte als auch exogen verabreichtes CO antiinflammatorisch, antiproliferativ und antiapoptotisch bei Ischämie-/Reperfusionsschäden und Entzündungsreaktionen wirkt [OTTERBEIN ET AL 2000(B); THIEMERMANN 2001; OTTERBEIN ET AL 2002; RYTER ET AL 2002; SLEBOS ET AL 2003; RYTER ET AL 2004]. Somit scheint die Hämoxygenase-1 eine Schlüsselrolle für zelluläre und systemische Schutzmechanismen gegenüber unterschiedlichen Formen von oxidativen Stress zu spielen. Obwohl der genaue Mechanismus noch unbekannt ist, wird wohl ein wesentlicher Teil dieser Zytoprotektion durch CO vermittelt. So konnte beispielsweise nach Gabe eines kompetitiven Inhibitors der Hämoxygenase-1 gezeigt werden, dass nach exogener Verabreichung von CO in geringer Konzentration die sonst durch HO-1 vermittelten zytoprotektiven

Effekte trotz Enzymhemmung weiterhin vorhanden waren [BROUARD ET AL 2000; OTTERBEIN ET AL 2000(A); SATO ET AL 2001].

Interessanterweise weist CO auch zahlreiche physiologische Funktionen auf, die der Wirkung von Stickstoffmonoxid (NO) zum Teil sehr ähnlich ist [MOTTERLINI ET AL 1996; TAKAHASHI ET AL 1996; YEE ET AL 1996; DURANTE ET AL 1997; HARTSFIELD ET AL 1997; MARQUIS ET AL 1998]. Wie NO scheint auch Kohlenmonoxid als intrazellulärer Second-Messenger zu wirken [HARTSFIELD 2002]. Beide sind Liganden an Hämoproteinen wie der löslichen Guanylatzyklase (sGC) [STONE ET AL 1994] und führen zu deren Aktivierung. In Folge dieser Aktivierung kommt es zu einer erhöhten Produktion von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP), wobei anzumerken ist, dass die Potenz von CO im Vergleich zu NO als sGC Aktivator wesentlich geringer ist [FURCHGOTT ET AL 1991; STONE ET AL 1994]. Zu den möglicherweise protektiven Wirkungen von CO, die über eine derartige Aktivierung der sGC vermittelt werden, gehören die Vaso- und Bronchodilatation, antiproliferative Effekte an glatten Muskelzellen sowie thrombozytenaggregationshemmende und fibrinolytische Eigenschaften [BRUNE ET AL 1987; FURCHGOTT ET AL 1991; MORITA ET AL 1995(A); MORITA ET AL 1995(B); ZAKHARY ET AL 1996; MORITA ET AL 1997; CARDELL ET AL 1998; LIU ET AL 1998; TOGANE ET AL 2000; FUJITA ET AL 2001]. Die Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur scheint auch auf eine direkte Wirkung des CO über eine Aktivierung Calcium-abhängiger Kaliumkanäle (K_{Ca}) zurückzuführen zu sein [WANG ET AL 1997]. Auch unterdrückt CO die Bildung proinflammatorischer Zytokine wie TNFα, IL-1β und IL-6 [BROUARD ET AL 2000; OTTERBEIN ET AL 2000A; OTTERBEIN ET AL 2003].

2. Kohlenmonoxid in der Atemluft

Die Elimination sowohl des inhalativ aufgenommenen als auch des endogen gebildeten CO aus dem Organismus erfolgt überwiegend pulmonal und lässt sich durch Atmung von reinem Sauerstoff beschleunigen [WEAVER ET AL 2000; JUURLINK ET AL 2005]. Nur quantitativ unbedeutende Mengen werden zu Kohlendioxid metabolisiert, so dass, unveränderte äußere Bedingungen vorausgesetzt, die ausgeatmete CO-Konzentration dessen endogene Produktion reflektiert. Als Folge einer HO-1 Induktion durch die verschiedensten oben erwähnten Stimuli wird vermehrt endogenes CO gebildet und an Hämoglobin gebunden in die Lungen transportiert, um dort abgeatmet zu werden. Es wird daher postuliert, dass erhöhte CO-Konzentrationen in der Ausatemluft ein nicht-invasiver Indikator für verschiedene Infektionen [HORVATH ET AL 1998; BIERNACKI ET AL 2001; ZEGDI ET AL 2002] sowie für andere schwere Erkrankungen [SCHARTE ET AL 2000; MORIMATSU ET AL 2005] sein könnte. So konnten beispielsweise erhöhte CO-Konzentrationen in der Ausatemluft von kritisch kranken Patienten, bei Sepsis, postoperativ, sowie bei akuten und chronischen Lungenerkrankungen gemessen werden [HORVATH ET AL 1998; PAREDI ET AL 1999; SCHARTE ET AL 2000; ZEGDI ET AL 2000; BIERNACKI ET AL 2001; MONTUSHI ET AL 2001; ANDERSSON ET AL 2002; ZEGDI ET AL 2002; HAYASHI ET AL 2004; MORIMATSU ET AL 2005].

Bei intubierten und mechanisch ventilierten Patienten wurden bisher keine endtidalen Kohlenmonoxidkonzentrationen bestimmt, statt dessen wurde die ausgeatmete CO-Konzentration im Gasgemisch gemessen, welches von dem Exspirationsschenkel eines Respirators [ZEGDI ET AL 2000; ZEGDI ET AL 2002]

gesammelt oder aus dem Beatmungssystem entnommen wurde [MORIMATSU ET AL 2005]. Diese Verfahren erlauben jedoch keine Messung der aktuellen alveolären Konzentration.

In der vorliegenden Schrift wurde ein neues Messverfahren angewendet, um CO-Konzentrationen in endexspiratorischen Gasproben bei intubierten anästhesierten Patienten mittels eines CO-Analysegerätes zu bestimmen.

3. Hypothesen

In der vorliegenden Schrift wurden verschiedene Hypothesen untersucht:

da bekannt ist, dass Kohlenmonoxid mit Sauerstoff um dieselbe Bindungsstelle im Hämoglobinmolekül konkurriert [DI CERA ET AL 1987; RYTER ET AL 2004] und dass CO während einer Inhalation von reinem O_2 aus seiner Bindung verdrängt wird [HAMPSON ET AL 2001], wurde zunächst die Hypothese überprüft, dass die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2) die alveoläre CO-Konzentration beeinflusst. Dies könnte insbesondere während CO-Messungen bei kritisch kranken intubierten Patienten von klinischer Bedeutung sein. Der eventuelle Einfluss von Sauerstoff auf CO-Messergebnisse sollte daher im Hinblick auf eine mögliche diagnostische Nutzung bekannt sein.

Unterschiede im inspiratorischen Sauerstoffgehalt führen nicht zwangsläufig zu gleichsinnigen Veränderungen des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks, da dieser von verschiedenen Faktoren abhängt (z.B. von vorbestehenden Lungenerkrankungen mit transpulmonalem Shuntfluß). Da die Verdrängung von CO aus seiner Hämoglobinbindung innerhalb des pulmonalen Gefäßsystems stattfindet, wurde die Hypothese untersucht, dass die pulmonal-kapilläre

Sauerstoffspannung die treibende Kraft der Verdrängung darstellt und mit der endexspiratorischen CO-Konzentration korreliert. Die pulmonal-kapilläre Sauerstoffspannung ist jedoch in vivo kaum messbar und variiert in unterschiedlichen Lungenabschnitten in Abhängigkeit vom Ventilations-/ Perfusions-Verhältnis. Da arterielles Blut pulmonal-kapilläres Mischblut aus der gesamten Lunge repräsentiert, kann der arterielle Sauerstoffpartialdruck als Surrogat der mittleren pulmonal-kapillären Sauerstoffspannung dienen. Vor diesem Hintergrund wurde der Zusammenhang zwischen dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck, dem arteriellem Carboxyhämoglobingehalt (aCO-Hb) und der endexspiratorischen CO-Konzentration untersucht.

Operationen unter Verwendung einer Extrakorporalen Zirkulation (EKZ) können eine inflammatorische Antwort des Körpers nach sich ziehen, welche durch eine Endothelaktivierung und endotheliale Dysfunktion charakterisiert ist [ROYSTON ET AL 1997; LAFFEY ET AL 2002]. Vor diesem Hintergrund wurde die Hypothese überprüft, dass bei Verwendung der EKZ eine vermehrte endogene CO-Produktion stattfindet, die zu einer erhöhten endexspiratorischen CO-Konzentration führt.

Methodik

Alle Messungen wurden in klimatisierten Räumlichkeiten des OP-Bereichs des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. Zu keinem Zeitpunkt war Kohlenmonoxid in der Umgebungsluft nachweisbar (0 ppm). Eine Einwilligung aller Teilnehmer lag vor Beginn der Messungen vor. Die Messungen hatten keinen Einfluss auf die Behandlung, Anästhesie oder Operation der Patienten.

1. Aufbau und Funktion des CO- Messgerätes

Kohlenmonoxid-Konzentrations-Messungen in der Ausatemluft der Probanden und Patienten erfolgten mit einem tragbaren elektrochemischen Messgerät (microPac®, Dräger, Lübeck/Deutschland). In diesem Gerät wird Kohlenmonoxid an der Anode nach der Formel $CO + H_2O \rightarrow CO_2 + 2H^+ + 2e^-$ oxidiert. Gleichzeitig wird der in der Ausatemluft enthaltene Sauerstoff an der Gegenelektrode zu Wasser reduziert, so dass daraus die Gesamtreaktion $CO + ½\ O_2 \rightarrow CO_2$ entsteht. Der resultierende Strom ist proportional zur CO-Konzentration, welche in „parts per million“ (ppm) angezeigt wird und laut Hersteller im Bereich von 0 bis 400 ppm messbar ist.

2. Messungen bei spontan atmenden Patienten und Probanden

Um endexspiratorische Gasproben von spontan atmenden Patienten und Probanden zu erhalten, wurden diese aufgefordert, nach tiefer Inspiration über ein steriles Mundstück auszuatmen, welches mit dem CO-Messgerät über einen

30 cm langen Schlauch (Volumen 5,9 ml) verbunden war. Die CO-Konzentration im letzten Anteil des ausgeatmeten Gasgemisches entsprachen den alveolären Konzentrationen und wurden als endexspiratorische CO-Konzentration (eCO) definiert.

3. Messungen bei intubierten anästhesierten Patienten

Vor jeder Messung wurde die Kohlenmonoxidkonzentration im Kreissystem des Beatmungsgerätes gemessen, um sicherzustellen, dass sich kein CO in der Beatmungseinheit angesammelt hatte. Nach endotrachealer Intubation (Innendurchmesser der Tuben 7,5 oder 8,5 mm) wurde das Atemgas einer Exspiration mit Hilfe eines luftdichten Adapters vom endotrachealen Tubus zum CO-Analysegerät geleitet. Das Ausatemgas wurde aus den Lungen passiv bis zur funktionellen Residualkapazität abgeatmet. Da der letzte Anteil des ausströmenden Gases einer Probe der Alveolarluft entspricht, wurde der zu diesem Zeitpunkt gemessene Wert als endtidale CO-Konzentration (etCO) definiert.

4. Blutgasanalysen

Bei einigen Patienten wurde während der routinemäßigen arteriellen Blutgasanalysen auch der an Hämoglobin gebundene Kohlenmonoxidgehalt bestimmt. Diese Messungen wurden mit einem automatischen Blutgasanalysegerät (Radiometer ABL 725, Kopenhagen/Dänemark) durchgeführt, welches täglich nach den Angaben des Herstellers kalibriert

wurde. Diese Bestimmungen erforderten keine zusätzlichen Blutabnahmen, da sie Bestandteile einer routinemäßigen Blutgasanalyse waren.

5. Messserien

5.1. Pilotmessungen

Um die Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit der vom Gerät angezeigten Werte zu prüfen, wurden Doppelbestimmungen sowohl bei spontan atmenden Probanden (n = 18) als auch bei Patienten nach endotrachealer Intubation (n = 15) vorgenommen. Die Reproduzierbarkeit wurde als mittlere Differenz zweier aufeinander folgender Messwerte bestimmt. Bei weiteren 18 intubierten Patienten wurde der zeitliche Verlauf der endtidalen Kohlenmonoxid-konzentration dargestellt. Zusätzlich wurde durch zehnmalige Messung mittels eines Kalibrationsgases (250 ppm CO) die Anschlagzeit des Geräts (Zeit von der ersten Abweichung bis zu 90% des Plateauwertes) bestimmt.

5.2. Wirkung des inspiratorischen Sauerstoffgehalts und der endotrachealen Intubation auf die eCO und etCO

Zunächst wurde bei 40 Patienten, die sich einer Allgemeinanästhesie für eine Allgemein-, Unfall- oder Herz-/Thoraxchirurgischen Operation unterziehen mussten (11 Frauen, 29 Männer, Alter 65,4 ± 10,4 Jahre, Größe 171,7 ± 7,1 cm, Gewicht 80,4 ± 11,4 kg), der Einfluss des inspiratorischen Sauerstoffgehalts und der endotrachealen Intubation auf die endexspiratorische CO-Konzentration untersucht. Hierzu wurde eine Ausgangsmessung während Spontanatmung durchgeführt (FiO_2 = 0,21). Vor Einleitung der

Allgemeinanästhesie erhielten alle Patienten Sauerstoff (FiO_2 = 1,0, Frischgasfluss 12 l/min) über eine dicht sitzende Maske (Präoxygenierung). Dies entspricht dem anästhesiologischen Standardvorgehen und vermindert das Risiko einer Hypoxie, z.B. bei unerwarteten Problemen während einer endotrachealen Intubation. Um herauszufinden, ob der Einfluss der Präoxygenierung auf die endexspiratorische CO-Konzentration zeitabhängig ist, wurden 20 Patienten 5 Minuten und 20 andere Patienten 10 Minuten präoxygeniert. Die eCO wurde nach 5 Minuten (in beiden Gruppen) und nach 10 Minuten (nur in der zweiten Gruppe) gemessen. Nach der Einleitung der Anästhesie (1-3 µg/kg Fentanyl, 3-5 mg/kg Thiopental) und Muskelrelaxierung mit 0,6 mg/kg Rocuronium oder 0,1 mg/kg Pancuronium wurden die Patienten bis zum vollständigen Wirkungseintritt des Muskelrelaxans über eine Gesichtsmaske beatmet (FiO_2 = 1,0). Nach der anschließenden endotrachealen Intubation wurde erneut die endtidale CO-Konzentration sofort und nach 15 minütiger mechanischer Ventilation (Zeus®, Dräger, Lübeck/Deutschland; FiO_2 = 1,0, inhalatives Anästhetikum Sevofluran 2,0 % endexspiratorisch, positiv endexspiratorischer Druck von 5 mbar, Tidalvolumen 8 ml/kg, Normokapnie) gemessen.

5.3. Einfluss des intravaskulären Sauerstoffpartialdrucks auf die eCO sowie auf den arteriellen Carboxyhämoglobingehalt

Für die Bestimmung des Einflusses des intravaskulären Sauerstoffpartialdrucks auf die eCO sowie den arteriellen Carboxyhämoglobingehalt wurden Messungen bei 19 Patienten durchgeführt (3 Frauen, 16 Männer, Alter 69,9 ±

7,5 Jahre, Größe 171,5 ± 8,5 cm, Gewicht 83,3 ± 12,7 kg). Bei diesen Patienten bestand eine Indikation für die Anlage eines arteriellen Katheters zur intraoperativen Bestimmung des Blutdruckes und der Blutgase (Arteria radialis, Arteria brachialis oder Arteria femoralis). Bei allen Patienten wurden die endexspiratorischen CO-Konzentrationen vor und nach 5 minütiger Präoxygenierung bestimmt. Zusätzlich wurden arterielle Blutgasanalysen zur Bestimmung des Sauerstoffpartialdruckes sowie des an Hämoglobin gebundenen Kohlenmonoxids durchgeführt. Die ausgeatmete CO-Konzentration und der paO_2 wurden für jeden Patienten jeweils vor und nach Präoxygenierung gegeneinander aufgetragen und die Steigung der individuellen Geraden, unter Annahme eines linearen Zusammenhangs durch Division der Änderung der endexspiratorischen Kohlenmonoxidkonzentration durch die Differenz der Sauerstoffpartialdrücke, ermittelt ($\Delta eCO/\Delta paO_2$).

5.4. Endtidales CO und CO-Hb bei herzchirurgischen Eingriffen

In einer dritten Gruppe von Patienten (n = 20, 9 Frauen, 11 Männer, Alter 68,2 ± 7,3 Jahre, Größe 168,6 ± 8,3 cm, Gewicht 81,6 ± 13,0 kg) wurde untersucht, in wie weit sich eine extrakorporale Zirkulation (EKZ) im Rahmen einer Revaskularisations- und/oder Herzklappenoperation auf die etCO und den arteriellen CO-Hb auswirkt. Nach Bestimmung der eCO und der arteriellen Carboxyhämoblobin-Konzentration unter Ausgangsbedingungen wurde die Anästhesie eingeleitet (1-3 µg/kg Fentanyl, 3-5 mg/kg Thiopental und 0,1 mg/kg Pancuronium). Die Messungen erfolgten nach endotrachealer Intubation, vor EKZ (ungefähr 60 Minuten post Intubationem) und 60 Minuten nach EKZ-Ende.

Während dieser Zeit wurden alle Patienten mit konstanten Beatmungsparametern (Zeus®, Dräger, Lübeck/Deutschland; FiO_2 = 0,5, PEEP 5 mbar, Tidalvolumen 8 ml/kg, Normokapnie) ventiliert. Die Anästhesie vor und nach EKZ wurde mit einer kontinuierlichen Infusion von Propofol (4-10mg/kg/h, n =10, entsprechend einer total intravenösen Anästhesie) oder durch Ventilation mit dem volatilen Anästhetikum Sevofluran (1,4-2,0% endtidale Konzentration, n =10) aufrechterhalten. Während der extrakorporalen Zirkulation wurde allen Patienten Propofol über die HLM verabreicht. Herzstillstand und Hypothermie des Myokards wurden durch intrakoronare Infusion einer kardioplegischen Lösung (modifiziert nach Bretschneider im Falle des kompletten Bypasses bzw. Calafiore bei partiellem Bypass) erreicht. Das Blut aus den Venea cavae wurde der Schwerkraft folgend in das Kardiotomiereservoir der Herz-Lungen-Maschine drainiert, von wo es nach stattgefundenem Gasaustausch mittels eines Membranoxygenators (Hilite® 7000, Medos Medizintechnik, Stolberg/ Deutschland oder Apex®, Cobe, Arvada/USA) und mit Hilfe einer Rollerpumpe (SIII® oder CAPS®, Stöckert, München/Deutschland) wieder in die Aorta ascendens gepumpt wurde. Während des kompletten Bypasses wurden beide Hohlvenen mit Bändern verschlossen, so dass der pulmonalarterielle Blutfluss vollständig zum erliegen kam. Sowohl beim partiellen als auch beim kompletten Bypass wurde der linke Ventrikel über eine Drainage entlastet. Ein nicht-pulsatiler Fluss von 2-4 l/min/m² wurde durch die Rollerpumpe reguliert, um einen mittleren arteriellen Blutdruck von 50-80 mmHg aufrecht zu erhalten. Zusätzlich wurden die Operationen in systemischer Hypothermie (28°C bei

totalem, 34°C bei partiellem Bypass) durch Abkühlung des Blutes in der HLM durchgeführt. Während der EKZ wurden beide Lungen nicht ventiliert.

Als Vergleichskollektiv wurden Messungen an weiteren 6 herzchirurgischen Patienten (2 Frauen, 4 Männer, Alter 64,8 ± 11,2 Jahre, Größe 171,3 ± 3,6 cm, Gewicht 79,8 ± 16,9 kg) vorgenommen. Diesen Patienten wurde im Rahmen einer Resynchronisationstherapie unter Allgemeinanästhesie ein biventrikulärer Herzschrittmacher implantiert. Dieses Kollektiv wurde gewählt, da vergleichbare kardiale Vorerkrankungen vorlagen und die Operationsdauer mit derjenigen der unter Verwendung einer EKZ operierten Patienten vergleichbar war. Nach Bestimmung der Ausgangswerte der eCO und des aCO-Hb wurde die Narkose mit 1-3 µg/kg Fentanyl, 3-5 mg/kg Thiopental und 0,1 mg/kg Pancuronium eingeleitet. Direkt nach endotrachealer Intubation und in deren Folge in stündlichen Intervallen wurden diese beiden Werte regelmäßig erhoben. Auch hier wurde die Beatmung über das Narkosegerät gesteuert (Zeus®, Dräger, Lübeck/Deutschland; FiO_2 = 0.5, PEEP 5 mbar, Tidalvolumen 8 ml/kg und einer Beatmungsfrequenz welche so gewählt wurde, um eine Normokapnie zu erreichen).

6. Datenanalyse und Statistik

Alle Ergebnisse sind als Mittelwerte ± Standardabweichung dargestellt. Statistische Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen und zu den verschiedenen Messzeitpunkten wurden durch eindimensionale Varianz-analysen (ANOVA) bestimmt, gefolgt von Bonferroni post-hoc Tests. Beim Vergleich lediglich zweier Gruppen miteinander, wurde ein zweiseitiger t-Test

für verbundene Stichproben verwendet. Korrelationen wurden als Pearson-Koeffizient berechnet. Ein alpha-adjustierter p-Wert kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Alle Tests wurden unter Verwendung des Prism 4,0 Statistical package (GraphPad Software, San Diego/USA) erstellt.

Ergebnisse

1. Kohlenmonoxidmessungen in der Ausatemluft

Bei allen Patienten und Probanden konnte die CO-Konzentration in der Ausatemluft sowohl während Spontanatmung als auch unter mechanischer Ventilation nach Intubation problemlos und schnell bestimmt werden. Die Anschlagzeit des Geräts, bestimmt mit Hilfe eines Kalibrationsgases, betrug 13 ± 1,5 Sekunden. Die Reproduzierbarkeit der Werte betrug in Pilotstudien mit Doppelmessungen ± 4,2% bei spontan atmenden Probanden und ± 3,1% bei endotracheal intubierten Patienten. Die endexspiratorische (bei den spontan atmenden Personen) bzw. die endtidale Kohlenmonoxidkonzentration (bei den beatmeten Patienten) stieg bei allen Messungen während der Ausatmungsphase von ihrem Ausgangswert von 0 auf einen Plateauwert an. Dieser zeitliche Verlauf ist exemplarisch in Abbildung 3 dargestellt. Aus den registrierten Konzentrations-Zeitkurven konnten drei Phasen unterschieden werden. In der 1. Phase wurde kein CO detektiert. Phase 2 ist durch einen Anstieg der CO-Konzentration charakterisiert, welcher in Phase 3 ein Plateau erreicht. Dieser Wert entspricht der Konzentration im alveolären Gasgemisch und wurde als endexspiratorische bzw. endtidale Kohlenmonoxidkonzentration definiert.

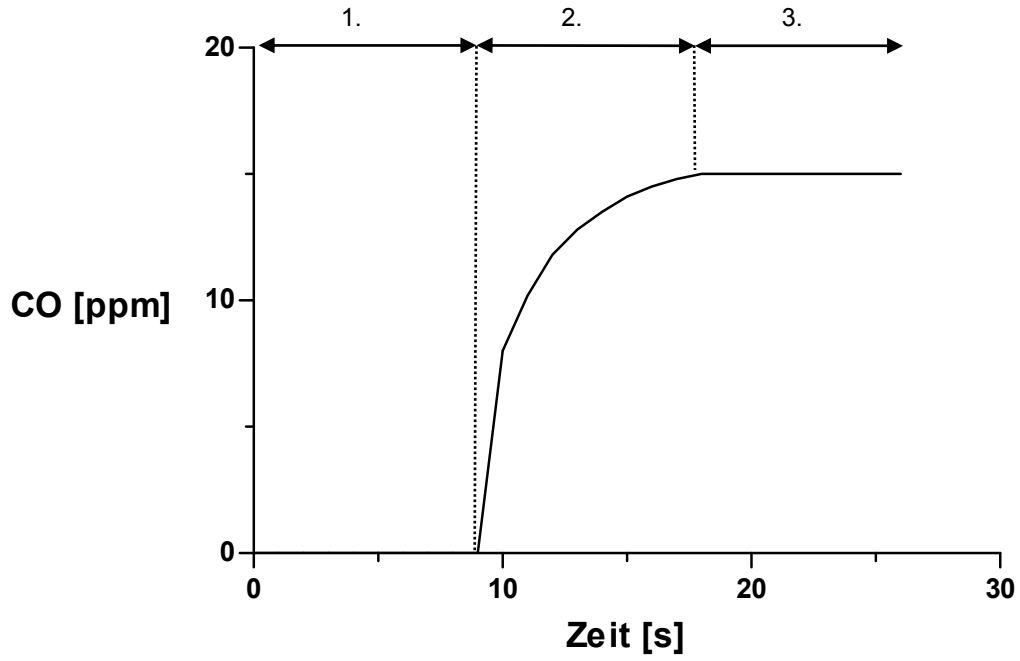

Abbildung 3. Darstellung der CO-Konzentration eines anästhesierten und intubierten Patienten. In der 1. Phase wurde kein CO detektiert, in Phase 2 kam es zu dessen Anstieg bis in Phase 3 ein Plateau erreicht wurde, welches die endtidale CO-Konzentration darstellt (hier 15 ppm).

2. FiO_2 und ausgeatmete Kohlenmonoxidkonzentration

Die endexspiratorische Kohlenmonoxidkonzentration stieg nach 5 minütiger Präoxygenierung in beiden Patientenkollektiven signifikant an (von 7,6 ± 4,9 auf 12,6 ± 5,0 ppm, $p< 0,001$, bzw. von 7,1 ± 6,1 auf 16,4 ± 8,6 ppm, $p< 0,001$), siehe Abbildung 4. In der Gruppe, in der die Patienten für weitere 5 Minuten präoxygeniert wurden, wurde kein weiterer Anstieg der eCO beobachtet (16,4 ± 8,6 vs. 16,4 ± 9,0, $p> 0,05$), siehe Abbildung 4.

3. Anästhesieeinleitung und endotracheale Intubation

Sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 stiegen die endtidale CO-Konzentrationen nach Einleitung einer Allgemeinanästhesie und endotrachealer Intubation im Vergleich zu den Werten nach Präoxygenierung signifikant an (in Gruppe 1 auf 21,5 ± 6,3 ppm, p< 0,001, in Gruppe2 auf 26,1 ± 13,1 ppm, p< 0,001), siehe Abbildung 4. Nach anschließender 15 minütiger mechanischer Beatmung blieben die endtidalen Kohlenmonoxidkonzentrationen unverändert.

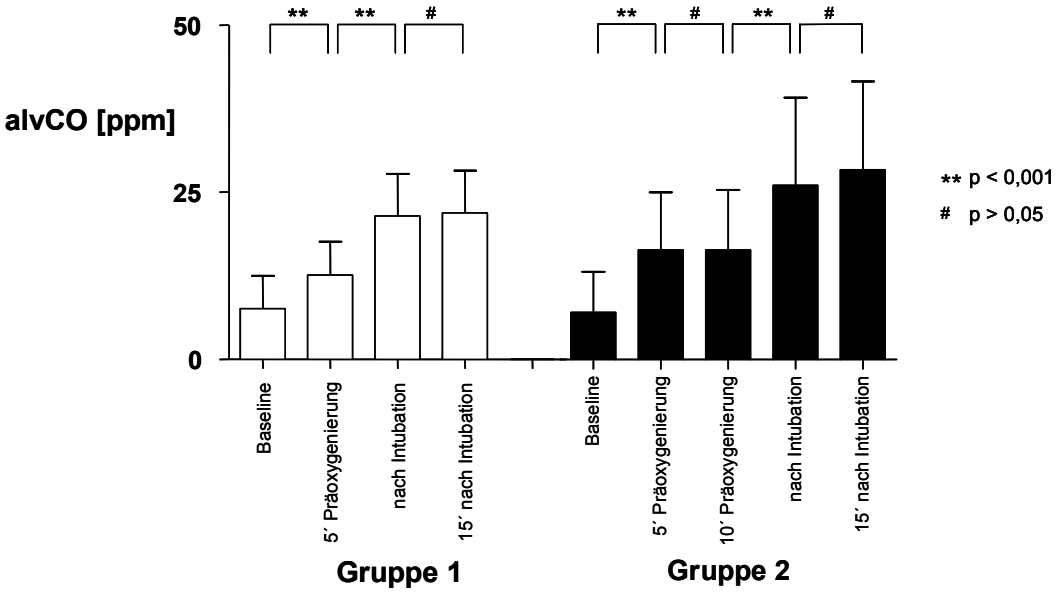

Abbildung 4: Alveoläre Kohlenmonoxidkonzentrationen der Patienten (n = 20 je Gruppe). Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach Präoxygenierung sowie nach endotrachealer Intubation und 15 Minuten später. Eine 5 minütige Präoxygenierung führte zu einem Anstieg der eCO in beiden Patientenkollektiven. In Gruppe 2 unterschieden sich die Werte zwischen 5 und 10 minütiger Präoxygenierung nicht signifikant. In beiden Patientenkollektiven stieg die CO-Konzentration nach endotrachealer Intubation an, wohingegen sich kein Unterschied mehr nach 15 minütiger mechanischer Ventilation zeigte.

4. FiO_2, PaO_2 und eCO

Nach Sauerstoffatmung stieg die eCO signifikant von 8,6 ± 4,9 ppm auf 16,7 ± 9,4 ppm (p <0,001, siehe Abbildung 5) an. Auch der arterielle Sauerstoffpartialdruck erhöhte sich nach Präoxygenierung von einem Ausgangswert von 11,5 ± 1,9 kPa auf 35,2 ± 10,3 kPa (p < 0,001, siehe Abbildung 5 und 6) und zeigte nach O_2-Inhalation eine breite Streuung mit Werten zwischen 15,1 und 56,7 kPa, siehe Abbildung 6.

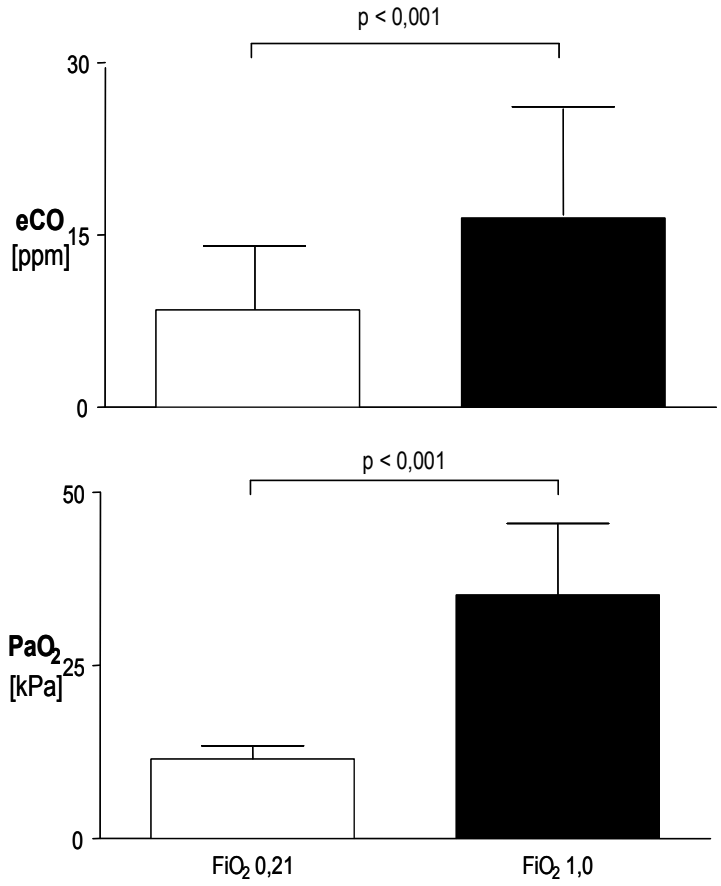

Abbildung 5. Endexspiratorische Kohlenmonoxidkonzentration und arterieller Sauerstoffpartialdruck, dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (n = 19) vor und nach Präoxygenierung (FiO_2 = 0,21 vs. FiO_2 = 1,0). Sowohl die eCO als auch der paO_2 stiegen nach Inhalation des Sauerstoffs signifikant an.

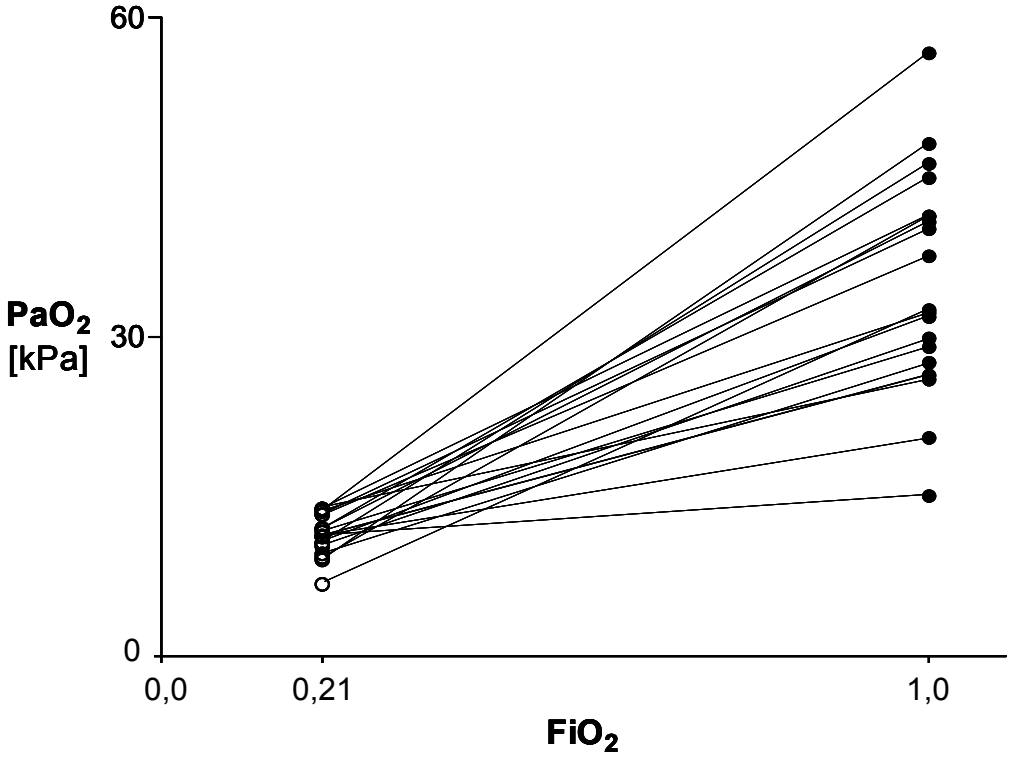

Abbildung 6. Arterieller Sauerstoffpartialdruck der Patienten während Inhalation von Raumluft (FiO_2 = 0,21, offene Symbole) und reinem Sauerstoff (FiO_2 = 1,0, geschlossene Symbole). Die Verbindungslinien der offenen und geschlossenen Symbole repräsentieren jeweils die Daten eines Patienten. Der paO_2 variierte nach Sauerstoffinhalation stärker als vor dieser mit Werten zwischen 15,1 und 56,7 kPa.

Bei fast allen Patienten kam es mit Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks zu einer erhöhten endexspiratorischen Kohlenmonoxidkonzentration in der Ausatemluft. Lediglich bei einem Individuum kam es zu keiner Veränderung der eCO, siehe Abbildung 7.

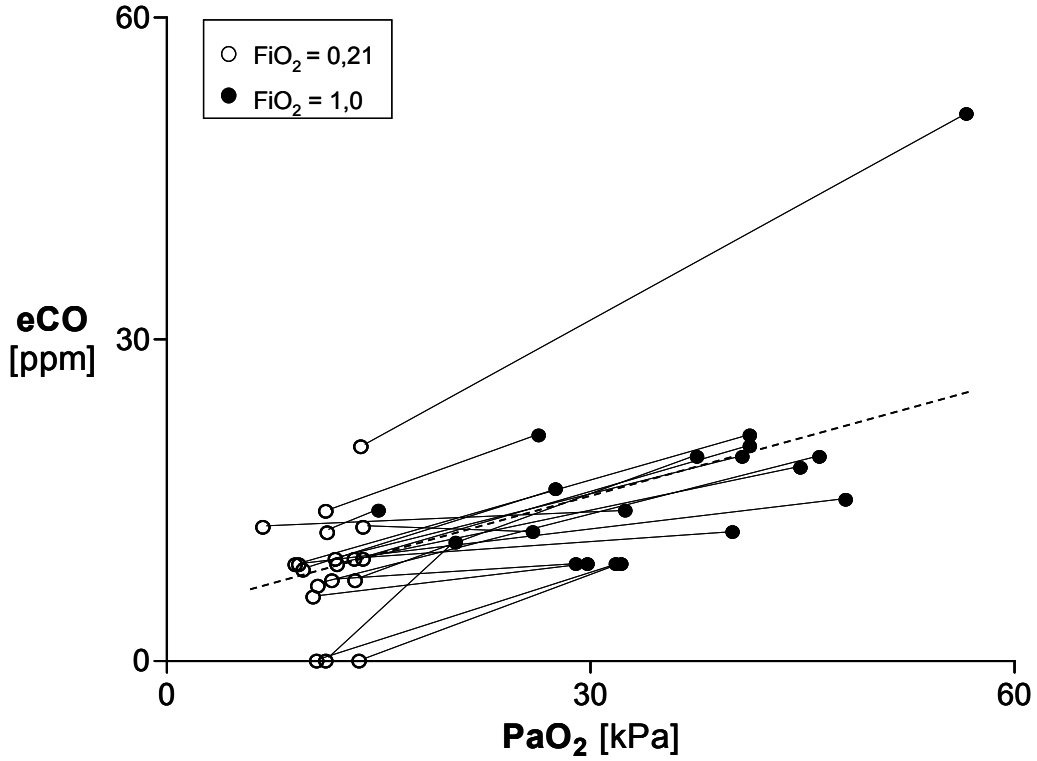

Abbildung 7. Darstellung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks und der korrespondierenden endexspiratorische Kohlenmonoxidkonzentration der Patienten (n = 19) während Inhalation von Raumluft (FiO_2 = 0,21, offene Kreise) und reinem Sauerstoff (FiO_2 = 1,0, geschlossene Kreise). Die durchgezogene Verbindungslinie repräsentiert jeweils die erhobenen Daten desselben Patienten. Aus den individuellen Steigungen der Geraden konnte eine mittlere Steigung - welche dem durchschnittlichen Anstieg der eCO (in ppm) bezogen auf die Erhöhung des paO_2 (in kPa) entspricht - von 0,36 berechnet werden (gestrichelte Linie).

Der Mittelwert der Steigung der individuellen Geraden, welcher dem durchschnittlichen Anstieg der eCO (in ppm) bezogen auf die Erhöhung des paO_2 (in kPa) entspricht, beträgt 0,36 ± 0,28 ppm/kPa, siehe Abbildung 7. Darüber hinaus konnte zwischen diesen beiden Parametern eine signifikante Korrelation festgestellt werden (r^2 = 0,33, $p < 0,01$, Abbildung 8).

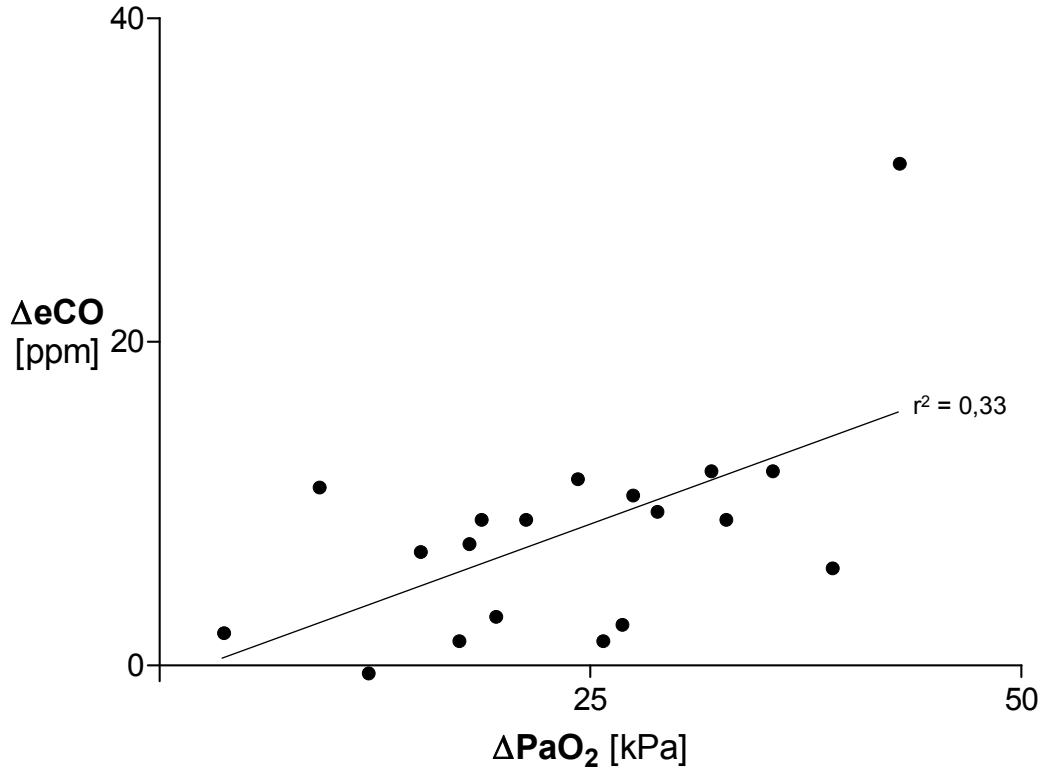

Abbildung 8. Eine Erhöhung des paO_2 nach Inhalation des reinen Sauerstoffs führte zu einer erhöhten endexspiratorischen Kohlenmonoxidkonzentration. Dargestellt ist die Korrelation zwischen steigendem paO_2 (ΔPaO_2) und gestiegener eCO (ΔeCO).

5. PaO_2 und Carboxyhämoglobingehalt

Unter Ausgangsbedingungen betrug der arterielle Carboxyhämoglobingehalt (aCO-Hb) 1,06 ± 0,37 %. Eine Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO_2 = 1,0 während Präoxygenierung) reduzierte den Carboxyhämoglobingehalt auf 0,92 ± 0,35 % ($p < 0,01$, siehe Abbildung 9).

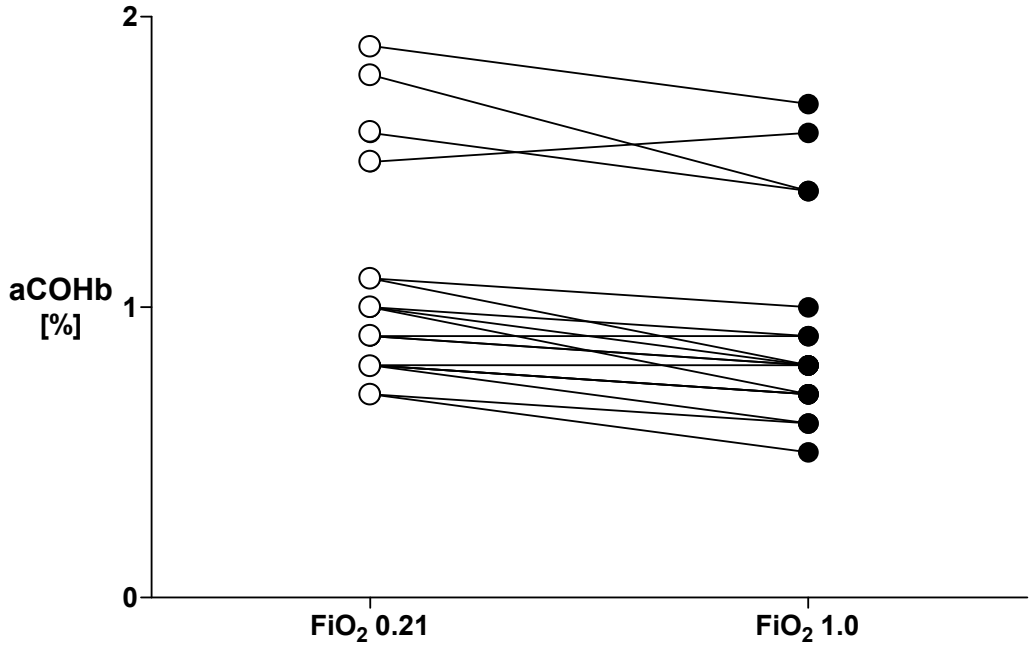

Abbildung 9. Der mittlere arterielle Carboxyhämoglobingehalt sank nach Inhalation von Sauerstoff (geschlossene Symbole) im Vergleich zu den zuvor erhobenen Ausgangswerten unter Raumluftbedingungen (offene Symbole) ab.

6. EKZ und endtidale CO-Konzentration

Die alveoläre Kohlenmonoxidkonzentration stieg von einem Ausgangswert von 5,9 ± 6,1 ppm während Spontanatmung unter Raumluftbedingungen auf Werte von 22,1 ± 18,1 ppm während mechanischer Ventilation nach endotrachealer Intubation an ($p < 0,01$). Im weiteren Verlauf der Operation unter konstanten Ventilationsbedingungen (FiO_2 unverändert 0,5) vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation veränderten sich die CO-Konzentrationen nicht (29,3 ± 23,8 ppm, $p > 0,05$). Eine Stunde nach der EKZ waren die endtidalen Kohlenmonoxid-konzentrationen jedoch signifikant höher (42,0 ± 32,7 ppm, $p < 0,01$), siehe Abbildung 10. Die arteriellen Sauerstoffpartialdrücke vor und nach EKZ

unterschieden sich nicht signifikant voneinander (29,5 ± 11,5 kPa vs. 24,5 ± 12,5 kPa, p > 0,05).

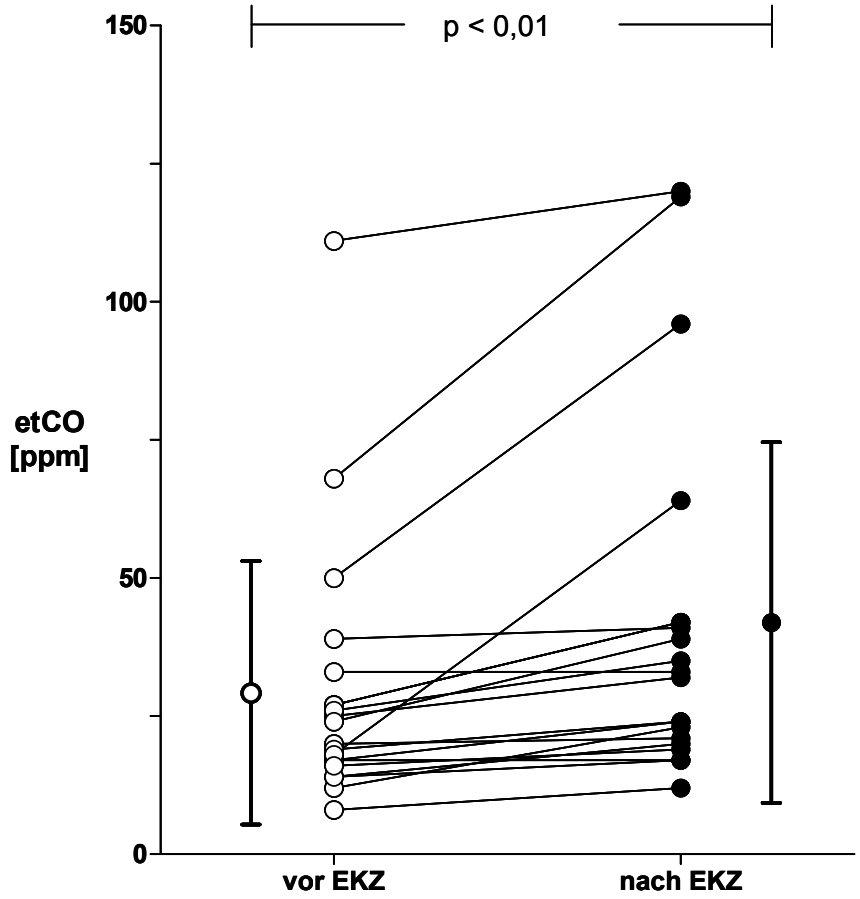

Abbildung 10. Endtidale Kohlenmonoxidkonzentrationen (Mittelwert ± Standardabweichung) anästhesierter Patienten (n = 20), welche unter Verwendung einer HLM am Herzen operiert wurden. Die mittlere etCO stieg von 29,3 ± 23,8 ppm vor extrakorporaler Zirkulation auf 42,0 ± 32,7 ppm danach an (p < 0,01).

7. EKZ und arterieller CO-Hb-Gehalt

Die mittlere arterielle Carboxyhämoglobinkonzentration sank nach endotrachealer Intubation von ihrem Ausgangswert von 0,98 ± 0,28% auf 0,79 ± 0,29% ($p < 0,01$) ab. Bis zum Beginn der extrakorporalen Zirkulation stieg sie leicht auf 0,87 ± 0,31% an ($p < 0,05$). Insgesamt stiegen die Werte nach EKZ im Vergleich zu denjenigen zuvor signifikant auf 1,21 ± 0,21% ($p < 0,05$) an, siehe Abbildung 11.

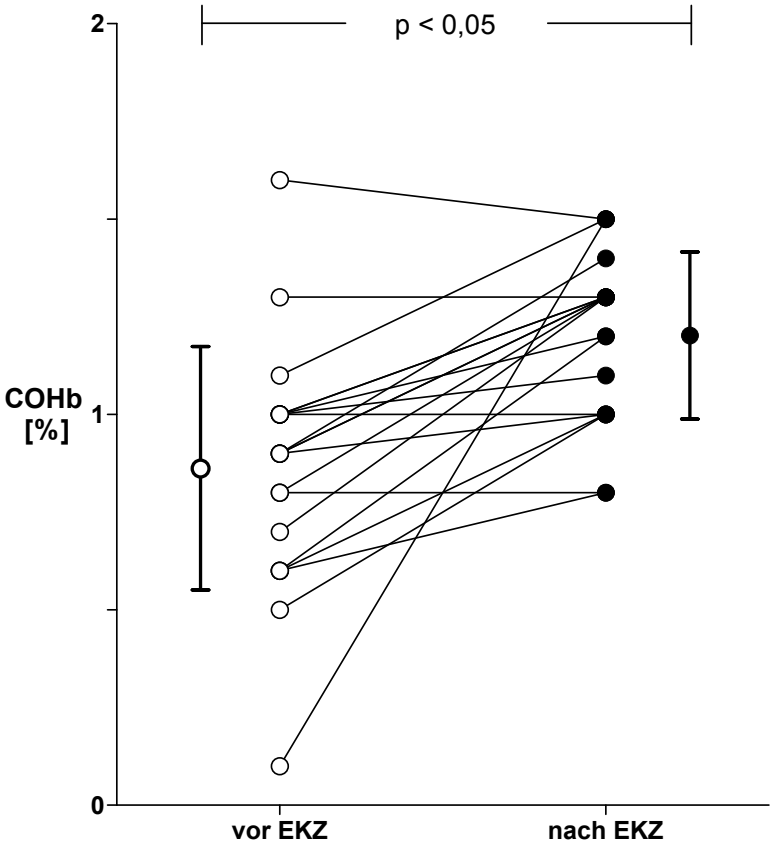

Abbildung 11. Arterieller Carboxyhämoglobingehalt (Mittelwert ± Standardabweichung) vor und nach extrakorporaler Zirkulation. Bei 16 der 20 Patienten stieg die CO-Hb Konzentration nach EKZ an, während bei 3 Patienten keine Veränderung beobachtet wurde und es bei einem Individuum zu einem Absinken dieser kam. Die mittlere CO-Hb Konzentration stieg von 0,87 ± 0,31% auf 1,21 ± 0,21% an $p < 0,05$.

Auch bei den Patienten bei denen ein biventrikulärer Schrittmacher implantiert wurde konnte eine im Vergleich zum Ausgangswert signifikante Erhöhung der alveolären Kohlenmonoxidkonzentration nach endotrachealer Intubation festgestellt werden (5,4 ± 5,5 ppm vs. 24,8 ± 7,4 ppm, p <0,01). Im weiteren Verlauf der Operation wurde jedoch keine Veränderung der etCO beobachtet (22,0 ± 5,1 ppm 60 Minuten nach Intubation vs. 23,7 ± 6,4 ppm 180 Minuten nach dieser, p = 0,37), siehe Abbildung 12.

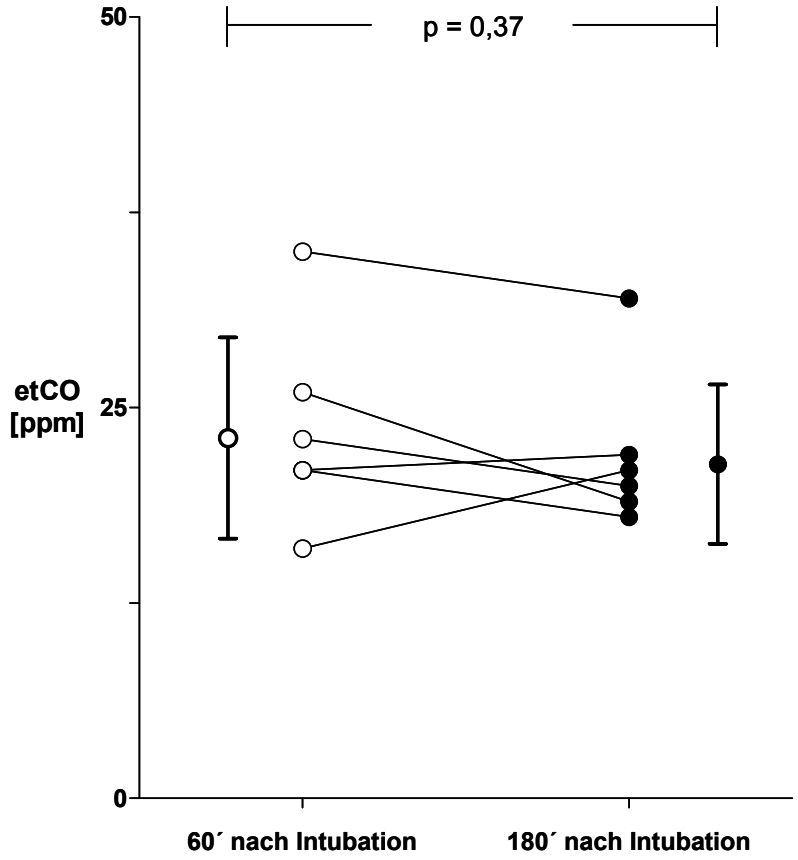

Abbildung 12. Endtidale Kohlenmonoxidkonzentrationen (Mittelwert ± Standardabweichung) von 6 Patienten, denen unter Allgemeinanästhesie ein biventrikulärer Schrittmacher implantiert wurde. Die Werte 60 Minuten nach Intubation (offene Symbole) unterschieden sich nicht signifikant von den Werten 180 Minuten nach der Intubation (geschlossene Symbole).

Bei den arteriellen Carboxyhämoglobinwerten zeigte sich ebenfalls kein relevanter Unterschied zwischen 60 und 180 minütiger Operationsdauer (0, 95 ± 0,16 ppm vs. 0,95 ± 0,21 %, p = 1,00), siehe Abbildung 13.

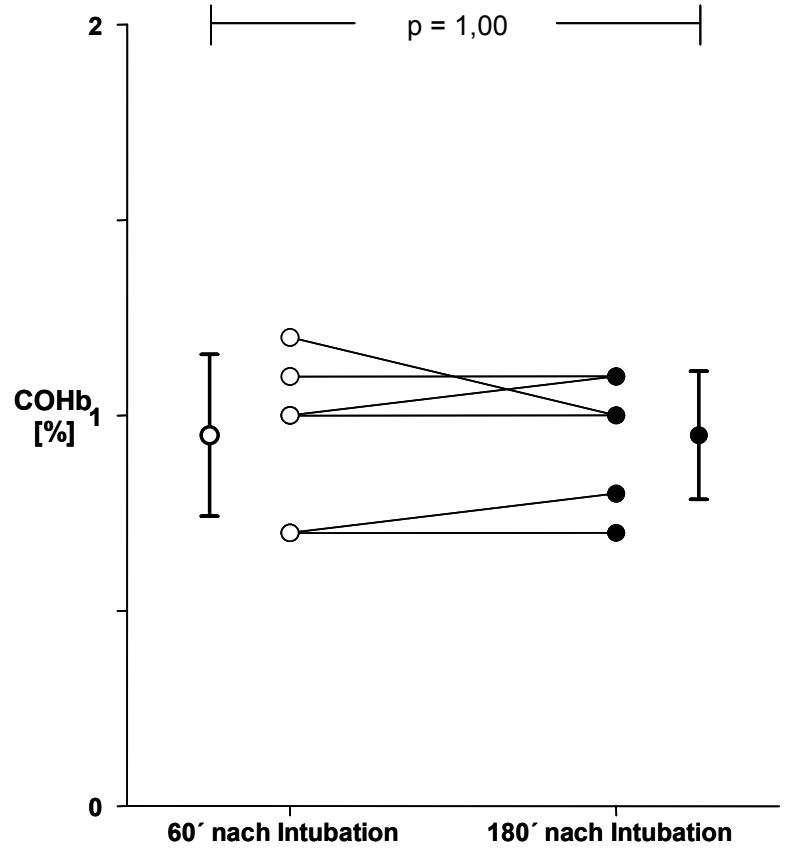

Abbildung 13. Arterieller CO-Hb der Patienten (n = 6) der Resynchronisationsoperationen, dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Carboxyhämoglobingehalts zwischen 60 (offene Symbole) und 180 minütiger (geschlossene Symbole) Operationsdauer.

Diskussion

Die genaue Bestimmung der ausgeatmeten Kohlenmonoxidkonzentration kann eine diagnostisch sinnvolle Maßnahme zur Erkennung und Beurteilung des Verlaufs unterschiedlicher Krankheitsprozesse darstellen. Erhöhte Kohlenmonoxidkonzentrationen werden beispielsweise bei Infektionen und kritisch kranken Patienten, aber auch in der frühen postoperativen Phase oder einer CO-Intoxikation beobachtet [HORVATH ET AL 1998; PAREDI ET AL 1999; SCHARTE ET AL 2000; BIERNACKI ET AL 2001; MONTUSHI ET AL 2001; ANDERSSON ET AL 2002; ZEGDI ET AL 2002; HAYASHI ET AL 2004; MORIMATSU ET AL 2005]. Vor diesem Hintergrund befasst sich die vorliegende Schrift mit einer neuartigen Messmethodik zur Bestimmung alveolärer Kohlenmonoxidkonzentrationen bei intubierten Patienten, sowie deren klinischer Anwendbarkeit und Reproduzierbarkeit. Da Kohlenmonoxid und Sauerstoff um dieselbe Bindungsstelle am Hämoglobinmolekül konkurrieren [Di Cera et al 1987; Ryter et al 2004] und intubierte Patienten häufig mit einem erhöhten inspiratorischen Sauerstoffanteil beatmet werden, stellte sich die Frage, welchen Einfluss die inspiratorische Sauerstofffraktion und der arterielle Sauerstoffpartialdruck auf die abgeatmete CO-Konzentration sowie auf den arteriellen Carboxyhämoglobingehalt hat, wobei ein enger Zusammenhang der verschiedenen Parameter festgestellt werden konnte. Ferner wurde die Hypothese überprüft, dass im Rahmen von Operationen mit extrakorporaler Zirkulation vermehrt endogenes CO produziert und pulmonal eliminiert wird.

Übereinstimmend mit dieser Hypothese wurden nach EKZ höhere endtidale CO-Konzentrationen gemessen als vor dieser.

1. Methodenkritik

Die Kohlenmonoxidkonzentration wurde mit Hilfe eines elektrochemischen Analysegeräts gemessen. Der letzte Anteil des Exspirationsgases entsprach hierbei der Alveolarluft und erreichte ein Plateau, das bei spontan atmenden Individuen als endexspiratorische und bei maschinell beatmeten Patienten als endtidale Konzentration definiert wurde. In wiederholten Messungen dieser Plateauwerte sowohl an spontan atmenden Probanden als auch an intubierten Patienten wurde eine gute Reproduzierbarkeit der Messergebnisse festgestellt (± 4,3 bzw. ± 3,1%). Alle Messungen wurden in klimatisierten (Nicht-Raucher-) Bereichen durchgeführt, um eine Sekundärbelastung durch CO zu verhindern. Vor jeder Messung wurde ausgeschlossen, dass sich CO in der Raumluft oder in der Beatmungseinheit des Narkosegeräts befand. Unter diesen Voraussetzungen konnte sichergestellt werden, dass weder in der Umgebungsluft noch in dem Beatmungssystem CO vorhanden war und die gemessenen Werte tatsächlich der endogenen Kohlenmonoxidkonzentration der Patienten entsprachen. Während der Präoxygenierung wurde den Patienten Sauerstoff über eine dicht sitzende Gesichtsmaske verabreicht. Für die sich anschließende CO-Bestimmung wurden die Teilnehmer instruiert komplett über das sterile Mundstück und den Schlauch in das Analysegerät auszuatmen. Des Weiteren wurde sowohl die in- als auch exspiratorische Sauerstoffkonzentration über das Narkosegerät bestimmt, um mögliche Verdünnungseffekte des

Sauerstoffs mit Luft während der Präoxygenierung erkennen zu können. Bei allen Studienteilnehmern wurden während der O_2 Inhalation endexspiratorische Sauerstoffkonzentrationen von mehr als 90% gemessen. Für die Datenerhebung bei den Patienten nach einer endotrachealen Intubation wurden die Lungen mit einem Atemzug gefüllt und anschließend wurde das Exspirationsgas passiv zum CO-Messgerät geleitet bis sich die Lunge bis zur funktionellen Residualkapazität entleert hatte. Da alle Patienten muskelrelaxiert waren, lag zum Messzeitpunkt keine Spontanatmung mehr vor, so dass nach passiver Exspiration der Gasfluss stoppte und die endtidalen Konzentrationen vor der darauf folgenden Inspiration erhoben werden konnten.

2. Ergebnisinterpretation

2.1. FiO_2 und eCO

In allen Messungen wurde festgestellt, dass mit Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration auch die endexspiratorische Kohlenmonoxidkonzentration ansteigt. Diese Beobachtung kann durch eine Verdrängung des CO aus seiner Hämoglobinbindung mit steigender inspiratorischer O_2-Spannung erklärt werden, da im Organismus CO mit O_2 um die vier Bindungsstellen des Hb-Moleküls konkurriert [DICERA ET AL 1987; RYTER ET AL 2004], und es daher zu einer vermehrten CO-Elimination aus dem Körper kommt [HAMPSON ET AL 2001]. In vorliegender Studie wurden die Patienten vor Einleitung einer Allgemeinanästhesie und endotrachealer Intubation präoxygeniert (FiO_2 = 1,0), was dem Standardvorgehen in der Anästhesiologie entspricht, um Hypoxämien bei unerwarteten Problemen während der

Einleitung einer Allgemeinanästhesie zu minimieren. Verglichen mit den zuvor erhobenen Ausgangswerten stieg die endexspiratorische CO-Konzentration nach 5 minütigem Atmen von reinem Sauerstoff deutlich an. Eine um weitere 5 Minuten fortgeführte Präoxygenierung (insgesamt also 10 Minuten) führte zu keinem weiteren Effekt, woraus geschlossen werden kann, dass der maximale Einfluss des inspiratorischen Sauerstoffs innerhalb der ersten 5 Minuten aufgetreten ist. Ein ähnlicher, obwohl wesentlich geringerer Effekt des inspiratorischen Sauerstoffgehalts auf die ausgeatmete Kohlenmonoxid-konzentration wurde bei intubierten und kritisch kranken Patienten beobachtet [ZEGDI ET AL 2000]. Hier wurde der inspiratorische Sauerstoffanteil von 0,5 auf 1,0 angehoben, was in einem Anstieg der ausgeatmeten CO-Konzentration von 0,63 ± 0,13 ppm auf 1,54 ± 0,16 ppm resultierte [ZEGDI ET AL 2000]. Diese Werte sind wesentlich geringer als diejenigen in der vorliegenden Schrift. Allerdings wurden in der Studie von Zegdi und Mitarbeitern keine endtidalen und damit alveolären CO-Konzentrationen bestimmt. Stattdessen wurden dort Proben aus dem Exspirationsschenkel gesammelt und die mittlere Konzentration im Ausatemgas bestimmt. Die Unterschiede bezüglich der CO-Werte sind daher wohl auf die andersartige Probengewinnung und Messmethodik zurückzuführen.

2.2. EtCO nach endotrachealer Intubation

Sofort nach Einleitung einer Allgemeinanästhesie und endotrachealer Intubation stieg die alveoläre Kohlenmonoxidkonzentration im Vergleich zu den Werten nach Präoxygenierung signifikant an. Diese Beobachtung deutet daraufhin,

dass neben der Verdrängung des CO aus seiner Hämoglobinbindung auch ein anderer Mechanismus vorliegen könnte. Da kein CO in der Umgebungsluft oder im Beatmungssystem nachgewiesen wurde, wurden exogene Ursachen ausgeschlossen. Der genaue Mechanismus, wodurch es zu einem Anstieg der etCO nach Intubation kommt bleibt unklar, dennoch seien die folgenden Überlegungen erlaubt.

Es ist bekannt, dass die Einleitung einer Allgemeinnarkose zur Ausbildung pulmonaler Atelektasen führen kann [HEDENSTIERNA ET AL 2000; MAGNUSSON ET AL 2003]. Daher könnten unter mechanischer Ventilation mit positiv endexspiratorischem Druck (PEEP) atelektatische Bezirke rekrutiert worden sein, in denen es eventuell zuvor zu einer CO-Akkumulation gekommen ist. Ebenso ist es denkbar, dass die Beatmung mit PEEP zu einem weiteren Anstieg der arteriellen Sauerstoffspannung nach Intubation geführt hat. Der Zusammenhang zwischen paO_2 und eCO (siehe unten) war jedoch zum Zeitpunkt der Messungen noch nicht bekannt. Auch kardiopulmonale Effekte die mit der Einleitung einer Allgemeinnarkose einhergehen, wie beispielsweise Vasodilatation und negativ inotrope Wirkung der Anästhetika, welche das Herzzeitvolumen vermindern und dadurch zu veränderten pulmonalen Perfusion führen, könnten eine Rolle gespielt haben. Da bekannt ist, dass CO eine hohe Affinität zu Hämoglobin besitzt [HACKNEY ET AL 1962; DAHMS ET AL 1975; RYTER ET AL 2004(B)] könnte eine länger dauernde Lungenpassage zu einer vermehrten Dissoziation des Kohlenmonoxids vom Hämoglobin führen wodurch es zu einer erhöhten alveolären Konzentration kommen könnte.

2.3. PaO_2, eCO und CO-Hb

Nachdem gezeigt werden konnte, dass nach Erhöhung des inspiratorischen Sauerstoffgehalts die eCO signifikant ansteigt, sollte im nächsten Schritt geprüft werden, ob eine Korrelation zwischen arteriellem Sauerstoffpartialdruck, endexspiratorischer Kohlenmonoxidkonzentration und arteriellem Carboxyhämoglobingehalt vorliegt. Dies geschah insbesondere auf Grund der Überlegung, dass der arterielle O_2-Partialdruck als Mittelwert des kapillären Sauerstoffpartialdrucks aller Alveolen der Lunge betrachtet werden kann. Der kapilläre Sauerstoffpartialdruck, der klinisch jedoch schwierig messbar ist, sollte wiederum die eigentliche treibende Kraft der Verdrängung des CO aus der Hämoglobinbindung darstellen. Da die kapilläre Sauerstoffspannung vom Ventilations-/Perfusions-Verhältnis abhängt, ist auch der arterielle Sauerstoffpartialdruck, abgesehen vom inspiratorischen Sauerstoffgehalt, von verschiedenen weiteren Faktoren wie Shuntvolumina oder Lungenerkrankungen abhängig und weist starke intra- und interindividuelle Schwankungen auf. So konnten in vorliegender Studie nach 5 minütiger Präoxygenierung mit einem bei jedem Patienten identischen inspiratorischen Sauerstoffgehalt von 100% und einer alveolären O_2-Konzentration von über 90%, Sauerstoffpartialdrücke im arteriellen Blut mit einer Streuung von 15,1 bis 56,7 kPa beobachtet werden. Bei allen Patienten konnte regelmäßig mit zunehmendem paO_2 auch eine Zunahme der endexspiratorischen CO-Konzentration beobachtet werden. Der mittlere Anstieg betrug dabei 0,36 ppm CO pro kPa O_2, und die Zunahme des paO_2 korrelierte signifikant mit der ansteigenden eCO. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass durch

Sauerstoffinhalation der arterielle Carboxyhämoglobingehalt absinkt, so dass die Hypothese einer vermehrten Elimination des Kohlenmonoxids über die Lungen durch den erhöhten Sauerstoffpartialdruck bekräftigt werden und ein Zusammenhang auch dieser beiden Parameter angenommen werden kann. Während in dieser Dissertation erstmals prospektiv ein Zusammenhang zwischen paO_2 und CO-Elimination gezeigt wurde, konnten Weaver und Mitarbeiter, übereinstimmend mit den hier vorliegenden Daten, in einer retrospektiven Studie eine indirekte Proportionalität zwischen Sauerstoff-partialdruck einerseits und der CO-Hb Halbwertzeit andererseits beobachten [WEAVER ET AL 2000].

2.4. EtCO und CO-Hb bei herzchirurgischen Eingriffen

Wie in den vorausgehenden Untersuchungen beobachtet kam es auch bei den folgenden zwei Patientenkollektiven zu einer erhöhten alveolären Kohlen-monoxidkonzentration nach endotrachealer Intubation. Sowohl bei den Patienten, die unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, als auch bei dem Vergleichskollektiv, wurde die Narkose unter konstanten Bedingungen geführt, um Rückschlüsse auf die endogene CO-Produktion ziehen zu können. So wurden die Beatmungsparameter sowohl bis zum Beginn der EKZ als auch eine Stunde nach Ende der EKZ bis zur letzten Messung konstant gehalten (FiO_2 = 0,5; Normokapnie). Unter gleich bleibenden Bedingungen wurde auch die Narkose bei den Patienten der Resynchronisationsoperationen geführt. Hier wurde kein signifikanter Unterschied im Vergleich des Carboxyhämoglobingehalts oder der endtidalen

Kohlenmonoxidkonzentration vor und nach den Operationen gefunden, während es bei Patienten, die mittels extrakorporaler Zirkulation operiert wurden, zu einem signifikanten Anstieg der etCO nach Ende der EKZ kam. Durch die Versuchsbedingungen wurden sowohl exogene CO-Quellen als auch eine CO-Akkumulation im Beatmungskreislauf ausgeschlossen. Da zusätzlich die FiO_2 konstant gehalten wurde und sich der paO_2 nach EKZ nicht signifikant von prä-EKZ Werten unterschied, konnten auch Sauerstoff-assoziierte Wirkungen auf die endtidale CO-Konzentrationen ausgeschlossen werden. Daher ist der beobachtete Anstieg auf eine erhöhte endogene CO-Produktion zurückzuführen. In Übereinstimmung mit dieser Schlussfolgerung wurden bei diesen Patienten auch erhöhte arterielle Carboxyhämoglobin Konzentrationen gemessen. Im Folgenden sollen mögliche Ursachen hierfür diskutiert werden.

So entsteht endogenes CO im Wesentlichen beim Abbau von Häm [OTTERBEIN ET AL 2000(B); OTTERBEIN ET AL 2002; RYTER ET AL 2002; RYTER ET AL 2004(B)], und der erste und geschwindigkeitsbestimmende Schritt dieser Reaktion wird von dem Enzym Hämoxygenase katalysiert. Die induzierbare Form, Hämoxygenase-1 (HO-1) wird von oxidativem Stress wie Entzündungsreaktionen oder Ischämie-/Reperfusionsschäden induziert, welche mit einer EKZ assoziiert sein können [ROYSTON 1997; LAFFEY ET AL 2002]. Da HO-1 assoziierte Effekte eine de novo Synthese des HO-1 Proteins erfordern, stellt sich nun die Frage, ob eventuelle Effekte einer HO-1 Induktion bereits in der Zeitspanne der vorgenommenen Datenerhebung zum Tragen gekommen sein können. Von mehreren Arbeitsgruppen wurde nachgewiesen, dass es nach verschiedenen Stimuli bereits innerhalb einer Stunde zu einer Zunahme

der Hämoxygenase-mRNA und Proteinexpression in Makrophagen [SRISOOK ET AL 2004], Hepatozyten [TÜZÜNER ET AL 2004] und Fibroblasten [CHANG ET AL 2005] kommt. Insofern scheint es möglich, dass frühe Effekte einer HO-1 Induktion als Folge einer pulmonalen oder systemischen Entzündungsreaktion oder auf Grund eines Ischämie-/Reperfusionsschadens im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation zu dem Anstieg der endtidalen CO-Konzentration beigetragen haben könnten. Eine weitere mögliche Erklärung für den CO-Anstieg könnte ein erhöhtes Substratangebot an die Hämoxygenase darstellen. Insbesondere freies Hämoglobin sei hier erwähnt, welches durch Hämolyse beim Passieren des Blutes durch die Herz-Lungen-Maschine vermehrt angefallen sein könnte. Auch der erhöhte Turnover anderer Hämoproteine wie Cyotchrome oder Peroxidasen könnte in dieser Hinsicht relevant sein [MARILENA ET AL 1997].

Selbst wenn der genaue Mechanismus des CO-Anstiegs anhand der vorliegen Daten nicht bestimmt werden kann, liegt es nahe, dass spezifischen Einflüsse der EKZ auf den Häm-Stoffwechsel involviert sind, und nicht etwa unspezifische Einflüsse durch die Allgemeinanästhesie oder Operation per se. Hayashi und Mitarbeiter [HAYASHI ET AL 2004] konnten zwar postoperativ erhöhte exspiratorische CO Konzentrationen nachweisen, jedoch trat dieser Anstieg erst am ersten postoperativen Tag auf. Dagegen unterschieden sich die Werte, die unmittelbar nach den Operationen im Aufwachraum gemessen wurden nicht signifikant von den Ausgangswerten. Hiermit übereinstimmend blieben auch die CO-Konzentrationen der Vergleichspatienten in der hier vorliegenden Dissertation während mehrstündiger Operationsdauer stabil. Im Gegensatz

hierzu wiesen jedoch die EKZ-Patienten bereits eine Stunde postoperativ signifikant erhöhte Konzentrationen auf, sodass dieser Effekt auf die extrakorporale Zirkulation zurückgeführt werden kann.

Ähnliche Ergebnisse konnten auch von Zegdi und Mitarbeitern in einer experimentellen Untersuchung an Ratten erhoben werden [ZEGDI ET AL 2003]. Ratten, die einer extrakorporalen Zirkulation unterzogen wurden, wiesen im Vergleich zu Sham-Tieren sowohl einen signifikanten Anstieg der exspiratorischen CO-Konzentration als auch der Carboxyhämoglobin Konzentration auf. Parallel zu diesem Anstieg konnten in der EKZ-Gruppe im Vergleich zur Sham-Gruppe bei Versuchende signifikant höhere Konzentrationen an freiem Hämoglobin sowie HO-1 Protein gemessen werden.

2.5. Mögliche klinische Implikationen

Die im Rahmen dieser Studie angewandte Messmethodik zur Bestimmung alveolärer CO-Konzentrationen bei intubierten Patienten könnte eine Bedeutung sowohl für zukünftige Studien als auch für die alltägliche klinische Praxis gewinnen. So kann beispielsweise die Diagnose einer akuten Kohlenmonoxidintoxikation bei intubierten Patienten durch Nachweis erhöhter CO-Konzentrationen in der Ausatemluft mittels eines CO-Messgeräts gestellt werden. Des Weiteren kommt es bei verschiedenen entzündlichen Prozessen, Sepsis, sowie bei kritisch kranken Patienten [HORVATH ET AL 1998; PAREDI ET AL 1999; SCHARTE ET AL 2000; ZEGDI ET AL 200; BIERNACKI ET AL 2001; MONTUSHI ET AL 2001; ANDERSSON ET AL 2002; ZEGDI ET AL 2002; HAYASHI ET AL 2004; MORIMATSU ET AL 2005] zu einer erhöhten CO-Konzentration in der Ausatemluft.

Daher scheint die Messung dieser Konzentrationen gerade auch bei intubierten Patienten wichtig. Ferner ist anzumerken, dass solche Patienten in aller Regel mit einer erhöhten inspiratorischen O_2-Fraktion beatmet werden, so dass das Wissen um den Einfluss unterschiedlicher inspiratorischer Sauerstoffkonzentrationen und arterieller O_2-Partialdrücke auf die erhobenen Messwerte von Relevanz ist.

Es ist bekannt, dass es nach Operationen unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine zu einer akuten Lungenschädigung (acute lung injury, ALI) kommen kann [RATLIFF ET AL 1973; ANYANWU ET AL 1982; ZEGDI ET AL 2003]. Diese wiederum ist mit einer hohen Letalität assoziiert [CHRISTENSON ET AL 1996; ASIMAKOPOULOS ET AL 1999]. In experimentellen Untersuchungen wurde eine HO-1-Induktion im Rahmen eines ALI gefunden [CHOI ET AL 1996]. Dieser Befund ist vereinbar mit den in dieser Dissertation vorgestellten Daten, die eine EKZ-assoziierte Zunahme der endogenen CO Produktion zeigen. Ob der beobachtete Anstieg der alveolären CO-Konzentration nach EKZ Ausdruck einer akuten Lungenschädigung ist, oder gar mit dem Ausmaß der Schädigung korreliert muss erst noch in weiteren Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven überprüft werden. Ebenso bleibt abzuwarten, ob prognostische oder therapeutische Ansätze aus diesen Messungen abzuleiten sind, und ob diese eine Verbesserung im Outcome der Patienten mit sich bringen können.

Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit Messungen alveolärer Kohlenmonoxidkonzentrationen (alvCO) bei Probanden und intubierten Patienten, welche diagnostisch bei verschiedenen Erkrankungen genutzt werden können. Zunächst wurde in Pilotuntersuchungen ein neues Messverfahren zur Messung alveolärer CO-Konzentrationen validiert. Da Kohlenmonoxid (CO) und Sauerstoff (O_2) um dieselbe Hämoglobin-Bindungsstelle konkurrieren wurde daraufhin der Einfluss des inspiratorischen Sauerstoffgehalts (FiO_2) auf die alvCO untersucht. Hierbei ging eine Erhöhung der FiO_2 mit einer Zunahme der endexspiratorischen Kohlenmonoxidkonzentration (eCO) einher, wobei dieser Effekt innerhalb weniger Minuten sein Maximum erreicht hatte. Da die Verdrängung des CO aus dem Hämoglobinmolekül im vaskulären Kompartiment stattfindet, wurde anschließend der Zusammenhang zwischen arteriellem Sauerstoffpartialdruck (paO_2), als Surrogatparameter für die gemischtalveoläre Sauerstoffspannung, und der Carboxyhämoglobinkonzentration (CO-Hb) sowie eCO untersucht. Hierbei korrelierten Erhöhungen der eCO mit Erhöhungen des paO_2. Vereinbar mit der Hypothese einer beschleunigten transpulmonalen CO-Elimination nahm gleichzeitig die arterielle CO-Hb Konzentration ab. Ferner wurde die Hypothese überprüft, dass eine extrakorporale Zirkulation (EKZ) zu einer erhöhten endogenen CO-Produktion führt. In Übereinstimmung hierzu wiesen Patienten nach EKZ signifikant höhere alveoläre CO-Konzentrationen sowie höhere CO-Hb Konzentrationen auf, während diese bei Kontrollpatienten ohne EKZ im Operationsverlauf stabil blieben.

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinen Eltern Cilly und Nathan bedanken, die mich immer unterstützt haben und mir auf dem langen Weg bis hierhin stets mit Rat und Tat zur Seite standen. Auch meinen Brüdern Harry, Sigi, Sammy und Benjamin möchte ich an dieser Stelle für ihre fortwährende Unterstützung und tiefe Freundschaft von Herzen danken.

Ein ganz herzliches Dankeschön gebührt auch meinem Doktorvater Prof. Dr. med. S. A. Loer und meinem Betreuer für diese Dissertation Dr. med. P. Schober mit deren Hilfe und Anleitung ich diese spannende Arbeit erst zu Stande bringen konnte.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Ärztinnen und Ärzten sowie Schwestern und Pflegern der Anästhesieabteilung sowie den Kardiotechnikern der Uniklinik Düsseldorf für ihre bereitwillige Kooperation bedanken. Ich habe nicht nur in fachlicher Hinsicht sehr viel dazu gelernt, sondern auch persönlich viel Freude beim Erheben der Daten zu dieser Dissertation empfunden.

VIELEN DANK!!

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Melanie Rachel Kalmanowicz
Geburtsdatum:	24. März 1981
Geburtsort:	München
Nationalität:	Deutsch
Adresse:	Wimmerstr. 15, 81927 München
Telefonnummer:	+ 49 89 915054
e- mail:	melkal@gmx.net

Universitäre Ausbildung

2000-2002	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München
2002-2006	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Wissenschaftliche Arbeit und Publikationen

2005-2006	Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf: klinische Studie über perioperative Kohlenmonoxidproduktion

1. Patrick Schober, *Melanie Kalmanowicz*, Lothar A. Schwarte, Joerg Weimann, Stephan A. Loer: Changes in arterial oxygen tension correlate with changes in end-expiratory carbon monoxide level. *The Journal of Clinical Monitoring and Computing April 2007; 21 (2):131-135*

2. Patrick Schober, *Melanie Kalmanowicz*, Stephan A. Loer: Effects of Inspiratory oxygen concentration on endtidal carbon monoxide concentration. *The Journal of Clinical Monitoring and Computing April 2006; 20 (2):89-94*

Literaturverzeichnis

1. Alam J, Shibahara S, Smith A. Transcriptional activation of the heme oxygenase gene by heme and cadmium in mouse hepatoma cells. J Biol Chem 1989; 264: 6371-6375

2. Alam J, Cai J, Smith A. Isolation and characterization of the mouse heme oxygenase-1 gene. Distal 5' sequences are required for induction by heme or heavy metals. J Biol Chem 1994; 269: 1001-1009

3. Andersson JA, Uddman R, Cardell LO. Increased carbon monoxide levels in the nasal airways of subjects with a history of seasonal allergic rhinitis and in patients with upper respiratory tract infection. Clin Exp Allergy 2002; 32: 224-227

4. Anyanwu E, Dittrich H, Gieseking R, Enders H-J. Ultrastructural changes in the human lung following cardiopulmonary bypass. Basic Res Cardiol 1982; 77: 309- 22

5. Applegate LA, Luscher P, Tyrrell RM. Induction of heme oxygenase: a general response to oxidant stress in cultured mammalian cells. Cancer Res 1991; 51: 974-978

6. Asimakopoulos G, Taylor KM, Smith PL, Ratnatunga CP. Prevalence of acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999; 117: 620- 621

7. Biernacki WA, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled carbon monoxide in patients with lower respiratory tract infection. Respir Med 2001; 95: 1003-1005

8. Brouard S, Otterbein LE, Anrather J, Tobiasch E, Bach FH, Choi AM and Soares MP: Carbon monoxide generated by heme oxygenase- 1 suppresses endothelial cell apoptosis. J Exp Med 2000, 192:1015-1026.

9. Brune B, Ullrich V. Inhibition of platelet aggregation by carbon monoxide is mediated by activation of guanylate cyclase. Mol Pharmacol 1987; 32: 497-504

10. Camhi SL, Alam J, L, Sylvester SL, Choi AM. Induction of heme oxygenase-1 gene expression by lipopolysaccharide is mediated by AP-1 activation. Am J Respir Cell Mol Biol 1995; 13: 387-398

11. Camhi SL, Alam J, Wiegand GW, Chin BY, Choi AM. Transcriptional activation of the HO-1 gene by lipopolysaccharide is mediated by 5' distal enhancers: role of reactive oxygen intermediates and AP-1. Am J Respir Cell Mol Biol 1998; 18: 226-234

12. Cardell LO, Ueki IF, Stjarne P, Agusti C, Takeyama K, Linden A, Nadel JA. Bronchodilatation in vivo by carbon monoxide, a cyclic GMP related messenger. Br J Pharmacol 1998; 124: 1065-1068

13. Chang YC, Lai CC, Lin LF, Ni WF, Tsai CH: The up-regulation of heme oxygenase-1 expression in human gingival fibroblasts stimulated with nicotine. J Periodontal Res 2005; 40: 252-257

14. Choi AMK, Alam J. Heme oxygenase 1: function, regulation, and implication of a novel stress- inducible protein in oxidant- induced lung injury. Am J Respir Cell Mol Biol 1996; 15: 9-19

15. Christenson JT, Aeberhard J-M, Badel P, et al. Adult respiratory distress syndrome after cardiac surgery. Cardiovasc. Surg. 1996; 4:15- 21

16. Dahms TE, Horvath SM, Gray DJ. Technique for accurately producing desired carboxyhemoglobin levels during rest and exercise. J Appl Physiol 1975; 38: 366-368

17. Di Cera E, Doyle ML, Connelly PR, Gill SJ. Carbon monoxide binding to human hemoglobin A0. Biochemistry 1987; 26: 6494-502

18. Dulak J, Jozkowicz A. Carbon monoxide- a "new" gaseous modulator of gene expression. Acta Biochim Pol 2003; 50: 31-47

19. Durante W, Kroll MH, Christodoulides N, Peyton KJ, Schafer AI. Nitric oxide induces heme oxygenase-1 gene expression and carbon monoxide production in vascular smooth muscle cells. Circ Res 1997; 80: 557-564

20. Durante W, Peyton KJ, Schafer AI. Platelet-derived growth factor stimulates heme oxygenase-1 gene expression and carbon monoxide production in vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 2666-2672

21. Fujita T, Toda K, Karimova A, Yan SF, Naka Y, Yet SF, Pinsky DJ. Paradoxical rescue from ischemic lung injury by inhaled carbon monoxide driven by derepression of fibrinolysis. Nat Med 2001; 7: 598-604

22. Furchgott RF, Jothianandan D. Endothelium-dependent and -independent vasodilation involving cyclic GMP: relaxation induced by nitric oxide, carbon monoxide and light. Blood Vessels 1991; 28: 52-61

23. Gemsa D, Woo CH, Fudenberg HH, Schmid R. Stimulation of heme oxygenase in macrophages and liver by endotoxin. J Clin Invest 1974; 53: 647-651

24. Hackney JD, Kaufmann GA, Lashier H, Lynn K. Rebreathing estimate of carbon monoxide hemoglobin. Arch Environ Health 1962; 5: 300-307

25. Hampson NB, Mathieu D, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Carbon monoxide poisoning: interpretation of randomized clinical trials and unresolved treatment issues. Undersea Hyperb Med 2001; 28: 157- 164

26. Hartsfield CL, Alam J, Cook JL, Choi AM. Regulation of heme oxygenase-1 gene expression in vascular smooth muscle cells by nitric oxide. Am J Physiol 1997; 273: L980-L988

27. Hartsfield CL. Cross talk between carbon monoxide and nitric oxide. Antioxid Redox Signal 2002; 4: 301-307

28. Hayashi M, Takahashi T, Morimatsu H, Fujii H, Taga N, Mizobuchi S, Matsumi M, Katayama H, Yokoyama M, Taniguchi M, Morita K. Increased carbon monoxide concentration in exhaled air after surgery and anesthesia. Anesth Analg 2004; 99: 444-448

29. Hedenstierna G, Rothen HU. Atelectasis formation during anaesthesia: causes and measures to prevent it. J Clin Comput 2000; 16: 329-335

30. Horvath I, Donnelly LE, Kiss A, Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ: Raised levels of exhaled carbon monoxide are associated with an increased expression of heme oxygenase-1 in airway macrophages in asthma: a new marker of oxidative stress. Thorax 1998; 53: 668-672

31. Hund HK, Breuer J, Lingens F, Huttermann J, Kappl R, Fetzner S. Flavonol 2,4-dioxygenase from Aspergillus niger DSM 821, a type 2 CuII-containing glycoprotein. Eur J Biochem 1999; 263: 871-878

32. Junge C, Seiler W, Bock R, Greese KD, Radler F. Über die CO-Produktion von Mikroorganismen. Naturwissenschaften 1971; 58: 362-363

33. Juurlink D, Buckley N, Stanbrook M, Isbister G, Bennett M, McGuigan M. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD002041

34. Kappas A, Drummond GS. Control of heme and cytochrome P-450 metabolism by inorganic metals, organometals and synthetic metalloporphyrins. Environ Health Perspect 1984; 57: 301-306

35. Keyse SM, Tyrrell RM. Both near ultraviolet radiation and the oxidizing agent hydrogen peroxide induce a 32-kDa stress protein in normal human skin fibroblasts. J Biol Chem 1987; 262: 14821-14825

36. Keyse SM, Tyrrell RM. Heme oxygenase is the major 32-kDa stress protein induced in human skin fibroblasts by UVA radiation, hydrogen peroxide, and sodium arsenite. Proc Natl Acad Sci U S A 1989; 86: 99-103

37. Kurata S, Matsumoto M, Tsuji Y, Nakajima H. Lipopolysaccharide activates transcription of the heme oxygenase gene in mouse M1 cells through oxidative activation of nuclear factor kappa B. Eur J Biochem 1996; 239: 566-571

38. Kutty RK, Nagineni CN, Kutty G, Hooks JJ, Chader GJ, Wiggert B. Increased expression of heme oxygenase-1 in human retinal pigment epithelial cells by transforming growth factor-beta. J Cell Physiol 1994; 159: 371-378

39. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC: The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. Anesthesiology 2002; 97: 215-252

40. Lee PJ, Jiang BH, Chin BY, Iyer NV, Alam J, Semenza GL, Choi AM. Hypoxia-inducible factor-1 mediates transcriptional activation of the heme oxygenase-1 gene in response to hypoxia. J Biol Chem 1997; 272: 5375-5381

41. Levy H. Tropospheric Budgets for Methane, Carbon-Monoxide, and Related Species. Journal of Geophysical Research 1973; 78: 5325-5332

42. Liu Y, Christou H, Morita T, Laughner E, Semenza GL, Kourembanas S. Carbon monoxide and nitric oxide suppress the hypoxic induction of vascular endothelial growth factor gene via the 5' enhancer. J Biol Chem 1998; 273: 15257-15262

43. Magnusson L, Sphan DR, New concepts of atelectasis during general anaesthesia. Br J Anaesth 2003; 91: 61-72

44. Maines MD, Trakshel GM, Kutty RK. Characterization of two constitutive forms of rat liver microsomal heme oxygenase. Only one molecular species of the enzyme is inducible. J Biol Chem 1986; 261: 411-419

45. Marilena G. New physiological importance of two classic residual products: carbon monoxide and bilirubin. Biochem Mol Med. 1997; 61: 136-42

46. Marquis JC, Demple B. Complex genetic response of human cells to sublethal levels of pure nitric oxide. Cancer Res 1998; 58: 3435-3440

47. McCoubrey WK, Jr., Huang TJ, Maines MD. Isolation and characterization of a cDNA from the rat brain that encodes hemoprotein heme oxygenase-3. Eur J Biochem 1997; 247: 725-732

48. Miyakawa S, Yamanashi H, Kobayashi K, Cleaves HJ, Miller SL. Prebiotic synthesis from CO atmospheres: implications for the origins of life. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99: 14628-14631

49. Montuschi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled carbon monoxide and nitric oxide in COPD. Chest 2001; 120: 496-501

50. Morimatsu H, Takahashi T, Maeshima K, Inoue K, Kawakami T, Shimizu H, Takeuchi M, Yokoyama M, Katayama H, Morita K: Increased heme catabolism in critically ill patients: Correlation among exhaled carbon monoxide, arterial carboxyhemoglobin and serum bilirubin IXα concentrations. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2006;290:L114-119

51. Morita T, Perrella MA, Lee ME, Kourembanas S. Smooth muscle cell-derived carbon monoxide is a regulator of vascular cGMP. Proc Natl Acad Sci U S A 1995(A); 92: 1475-1479

52. Morita T, Kourembanas S. Endothelial cell expression of vasoconstrictors and growth factors is regulated by smooth muscle cell-derived carbon monoxide. J Clin Invest 1995(B); 96: 2676-2682

53. Morita T, Mitsialis SA, Koike H, Liu Y, Kourembanas S. Carbon monoxide controls the proliferation of hypoxic vascular smooth muscle cells. J Biol Chem 1997; 272: 32804-32809

54. Motterlini R, Foresti R, Intaglietta M, Winslow RM. NO-mediated activation of heme oxygenase: endogenous cytoprotection against oxidative stress to endothelium. Am J Physiol 1996; 270: H107-H114

55. Murphy BJ, Laderoute KR, Short SM, Sutherland RM. The identification of heme oxygenase as a major hypoxic stress protein in Chinese hamster ovary cells. Br J Cancer 1991; 64: 69-73

56. Noguchi M, Yoshida T, Kikuchi G. Identification of the product of heme degradation catalyzed by the heme oxygenase system as biliverdin IX alpha by reversed-phase high-performance liquid chromatography. J Biochem (Tokyo) 1982; 91: 1479-1483

57. Otterbein LE, Bach FH, Alam J, Soares M, Tao LH, Wysk M, Davis RJ, Flavell RA, Choi AM. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. Nat Med 2000(A); 6: 422-428

58. Otterbein LE, Choi AM. Heme oxygenase: colors of defense against cellular stress. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000(B); 279: L1029-L1037

59. Otterbein LE. Carbon monoxide: innovative anti-inflammatory properties of an age-old gas molecule. Antioxid Redox Signal 2002; 4: 309-319

60. Otterbein LE, Otterbein SL, Ifedigbo E, Liu F, Morse DE, Fearns C, Ulevitch RJ, Knickelbein R, Flavell RA, Choi AM. MKK3 mitogen-activated protein kinase pathway mediates carbon monoxide-induced protection against oxidant-induced lung injury. Am J Pathol 2003; 163: 2555-2563

61. Paredi P, Shah PL, Montuschi P, Sullivan P, Hodson ME, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased carbon monoxide in exhaled air of patients with cystic fibrosis. Thorax 1999; 54: 917-920

62. Ratliff NB, Young WG, Hackel DB, Mikat E, Wilson JW. Pulmonary injury secondary to extracorporal circulation. An ultrastructual study. J Thorac Cardiovasc Surg. 1973; 65: 425- 32

63. Royston D: The inflammatory response and extracorporeal circulation. J Cardiothorac Vasc Anesth 1997; 11: 341-354

64. Ryter SW, Otterbein LE, Morse D, Choi AM. Heme oxygenase/carbon monoxide signaling pathways: regulation and functional significance. Mol Cell Biochem 2002; 234-235: 249-263

65. Ryter SW, Morse D, Choi AM. Carbon monoxide: to boldly go where NO has gone before. Sci STKE 2004(A); 2004: RE6

66. Ryter SW, Otterbein LE. Carbon monoxide in biology and medicine. Bioessays 2004(B); 26: 270-280

67. Sato K, Balla J, Otterbein L, Smith RN, Brouard S, Lin Y, Csizmadia E, Sevigny J, Robson SC, Vercellotti G, Choi AM, Bach FH and Soares MP: Carbon monoxide generated by heme oxygenase-1 suppresses the rejection of mouse-to-rat cardiac transplants. J Immunol 2001, 166: 4185-4194.

68. Scharte M, Bone HG, Van Aken H, Meyer J. Increased carbon monoxide in exhaled air of critically ill patients. Biochem Biophys Res Commun 2000; 267: 423-426

69. Slebos DJ, Ryter SW, Choi AM. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide in pulmonary medicine. Respir Res 2003; 4: 7

70. Srisook K, Cha YN: Biphasic induction of heme oxygenase-1 expression in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. Biochem Pharmacol 2004; 68: 1709-1720

71. Stone JR, Marletta MA. Soluble guanylate cyclase from bovine lung: activation with nitric oxide and carbon monoxide and spectral characterization of the ferrous and ferric states. Biochemistry 1994; 33: 5636-5640

72. Takahashi K, Hara E, Suzuki H, Sasano H, Shibahara S. Expression of heme oxygenase isozyme mRNAs in the human brain and induction of heme oxygenase-1 by nitric oxide donors. J Neurochem 1996; 67: 482-489

73. Taketani S, Kohno H, Yoshinaga T, Tokunaga R. Induction of heme oxygenase in rat hepatoma cells by exposure to heavy metals and hyperthermia. Biochem Int 1988; 17: 665-672

74. Taketani S, Kohno H, Yoshinaga T, Tokunaga R. The human 32-kDa stress protein induced by exposure to arsenite and cadmium ions is heme oxygenase. FEBS Lett 1989; 245: 173-176

75. Taketani S, Sato H, Yoshinaga T, Tokunaga R, Ishii T, Bannai S. Induction in mouse peritoneal macrophages of 34 kDa stress protein and heme oxygenase by sulfhydryl-reactive agents. J Biochem (Tokyo) 1990; 108: 28-32

76. Tenhunen R, Marver HS and Schmid R: The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. Proc Natl Acad Sci USA 1968, 61:748-755.

77. Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. Microsomal heme oxygenase. Characterization of the enzyme. J Biol Chem 1969; 244: 6388-6394

78. Terry CM, Clikeman JA, Hoidal JR, Callahan KS. Effect of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 alpha on heme oxygenase-1 expression in human endothelial cells. Am J Physiol 1998; 274: H883-H891

79. Thiemermann C. Inhaled CO: deadly gas or novel therapeutic? Nat Med 2001; 7: 534-535

80. Togane Y, Morita T, Suematsu M, Ishimura Y, Yamazaki JI, Katayama S. Protective roles of endogenous carbon monoxide in neointimal development elicited by arterial injury. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 278: H623-H632

81. Troxler RF, Dokos JM. Formation of Carbon-Monoxide and Bile Pigment in Red and Blue-Green-Algae. Plant Physiology 1973; 51: 72-75

82. Tüzüner E, Liu L, Shimada M, Yilmaz E, Glanemann M, Settmacher U, Langrehr JM, Jonas S, Neuhaus P, Nussler AK: Heme oxygenase-1 protects human hepatocytes in vitro against warm and cold hypoxia. J Hepatol 2004; 41: 764-772

83. Von Burg R. Toxicology Update. Carbon monoxide. J Appl Toxicol 1999; 19: 379-386

84. Wang R, Wu L, Wang Z. The direct effect of carbon monoxide on K_{Ca} channels in vascular smooth muscle cells. Pflugers Arch 1997; 434: 285-291

85. Weaver LK. Carbon monoxide poisoning. Crit Care Clin 1999; 15: 297-317

86. 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: 801-808

87. Wilks SS. Carbon monoxide in green plants. Science 1959; 129: 964- 966

88. Wissing H, Kuhn I, Warnken U, Dudziak R Carbon monoxide production from desflurane, enflurane, halothane, isoflurane, and sevoflurane with dry soda lime. Anesthesiology (2001)95: 1205-1212

89. Yee EL, Pitt BR, Billiar TR, Kim YM. Effect of nitric oxide on heme metabolism in pulmonary artery endothelial cells. Am J Physiol 1996; 271: L512-L518

90. Yoshida T, Kikuchi G. Features of the reaction of heme degradation catalyzed by the reconstituted microsomal heme oxygenase system. J Biol Chem 1978; 253: 4230-4236

91. Yoshida T, Noguchi M, Kikuchi G. Oxygenated form of heme. Heme oxygenase complex and requirement for second electron to initiate heme degradation from the oxygenated complex. J Biol Chem 1980; 255: 4418-4420

92. Yoshida T, Noguchi M, Kikuchi G. The step of carbon monoxide liberation in the sequence of heme degradation catalyzed by the reconstituted microsomal heme oxygenase system. J Biol Chem 1982; 257: 9345-9348

93. Zakhary R, Gaine SP, Dinerman JL, Ruat M, Flavahan NA, Snyder SH. Heme oxygenase 2: endothelial and neuronal localization and role in endothelium-dependent relaxation. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93: 795-798

94. Zegdi R, Caid R, Van De LA, Perrin D, Burdin M, Boiteau R, Tenaillon A: Exhaled carbon monoxide in mechanically ventilated critically ill patients: influence of inspired oxygen fraction. Intensive Care Med 2000; 26: 1228-1231

95. Zegdi R, Perrin D, Burdin M, Boiteau R, Tenaillon A: Increased endogenous carbon monoxide production in severe sepsis. Intensive Care Med 2002; 28: 793-796

96. Zegdi R, Fabre O, Nermine L, Fornes P, Cambilau M, Shen M, Herve P, Carpentier A, Fabiani JN. Exhaled carbon monoxide and inducile heme oxygenase expression in a rat model of postperfusion acute lung injury. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126: 1867-1874