

# Protocollo per la diagnosi e il trattamento dell'avvelenamento cronico da monossido di carbonio

Albert Donnay

MHS, Presidente di Ingegneria della Salute Ambientale

MCS Referral & Resource – [www.mcsrr.org](http://www.mcsrr.org)

Traduzione dall'inglese di Donatella Stocchi e di Rossella Savani per AMICA [www.infoamica.it](http://www.infoamica.it)

Per i professionisti, per il paziente e per la difesa legale pubblica riguardo alla diagnosi, il trattamento, la soluzione e la prevenzione dei disturbi della sensibilità chimica multipla

*"E non ho detto che quello che scambiate per pazzia è soltanto una esagerazione dei sensi"?*  
*Edgar Allan Poe, The Tell-Tale Heart, 1843*

Consigliato per l'uso nella diagnosi differenziata dell'avvelenamento da monossido di carbonio i cui sintomi comprendono:

· Alzheimer · morbo di Addison · Anemia · Asma · Disordine dell'Attenzione · Autismo · Sindrome da Fatica Cronica · Depressione · Disautonomia: disfunzione del sistema nervoso autonomo · Fibromialgia · Sindrome dell'Intestino Irritabile · Lupus · Emicrania · Sensibilità Chimica Multipla · Sclerosi Multipla · Ipotensione Mediata Neuronalmente · Psicosi · Attacco di Panico · Parkinson · Sindrome della Disfunzione Reattiva delle Vie Aeree · Distrofia Simpatica Riflessa · Stress.

## **Sommario**

- 1. Fonti di monossido di carbonio (CO)**
- 2. Sintomi dell'avvelenamento cronico da bassi livelli di CO**
- 3. Biomarcatori dell'avvelenamento cronico da bassi livelli di CO**
- 4. Trattamento dell'avvelenamento cronico da bassi livelli di CO**
- 5. Bibliografia**
- 6. Risorse**
- 7. Ringraziamenti**

Il monossido di carbonio è ed è stato la causa più comune di avvelenamento tossico e di morte accidentale negli Stati Uniti per più di 100 anni. Questo protocollo è stato realizzato per aiutare i medici, i terapisti della respirazione e altri professionisti sanitari nel diagnosticare e trattare i casi di avvelenamento cronico da basse esposizioni a monossido di carbonio come definito dai sintomi e biomarcatori specifici obiettivi. Non dovrebbe essere utilizzato per l'autodiagnosi o l'autotrattamento o come un sostituto della consulenza professionale medica. Osservate che l'ossigeno al 100% può essere ottenuto solamente con una prescrizione medica e dovrebbe essere utilizzato solo sotto una supervisione medica appropriata.

Marzo/Maggio 2000, 9° edizione.

MCS Referral & Resource, 508 Westgate Road, Baltimore MD 21229, 410-362-6400, fax 362-6401

Riferimenti medici e attestati di pazienti disponibili su richiesta.

I commenti e i suggerimenti sono benvenuti.

## **1. LE FONTI DI MONOSSIDO DI CARBONIO**

### **Sorgenti esogene di Monossido di Carbonio**

Il monossido di carbonio (CO) è un prodotto della combustione incompleta di qualsiasi combustibile. Le esposizioni all'interno destano ovviamente maggiore preoccupazione di quelle all'esterno, dato che è più probabile che pongano un rischio per la salute umana. Le fonti principali all'interno delle abitazioni americane sono i fumi, le esalazioni di gas delle cucine economiche e dei veicoli avviati nei garage collegati, ma non aerati. Le altre fonti di monossido di carbonio includono impianti per il riscaldamento a gas e a petrolio, acqua e caloriferi portatili, forni, stufe a legna e a carbone, caminetti a legna o carbone, benzine ed esplosivi. Anche i forni elettrici possono produrre monossido di carbonio quando cucinano alcuni cibi e sempre quando scaldano per l'auto pulizia.

Il corpo umano modifica anche alcune sostanze chimiche ispirate e ingerite in monossido di carbonio, tra cui diclorometano onnipresente (un solvente comune presente specialmente negli svernicianti e utilizzato come propellente nei prodotti di consumo nelle bombolette spray). Siccome il monossido di carbonio è inodore, incolore e insapore, l'unico modo per proteggere le persone dalle esposizioni potenzialmente mortali è con un Rivelatore di monossido di carbonio, un monitor o un Allarme di monossido di carbonio (vedete risorse, sotto). Mentre i rivelatori e i monitor possono misurare il monossido di carbonio fino a 1ppm - parti per milione (i monitor lo fanno continuamente), gli allarmi di monossido di carbonio sono sbarrati dai livelli correnti di UL e IAS, non danno nessuna lettura digitale sotto i 30ppm o non suonano l'allarme sotto i 70ppm. Mentre non c'è alcun limite legale per l'esposizione al chiuso, le regolamentazioni Americane dell'EPA all'aria aperta limitano il monossido di carbonio ad una media di 9 parti per milione per più di 8 ore e a 35 ppm al massimo per 1 ora.

### **Fonti di Monossido di Carbonio endogene**

Stress di qualsiasi genere producono un aumento della produzione di eme ossigenasi-1 (HO-1), il cosiddetto "enzima da stress universale" trovato in tutto il corpo, che si decompone dalle proteine eme in ferro, biliverdina (che è quindi convertita poi in bilirubina, un potente antiossidante) e monossido di carbonio. Gli stress che causano la produzione di HO-1 negli animali e negli esseri umani includono il calore, la luce, il suono, gli odori, i campi elettromagnetici, le infezioni, i traumi fisici e la tensione mentale o psicologica. Lo stress cronico in uno qualunque di questi ambiti porta così alla distruzione cronica dell'eme e all'avvelenamento cronico da bassi livelli di monossido di carbonio. La capacità di così tanti tipi di stress fisici e biologici, chimici e mentali di produrre HO-1 spiega perché i sintomi principali da stress cronico sono così simili all'avvelenamento da monossido di carbonio indipendentemente dagli agenti stressanti (vedete sintomi, sotto). L'attività dell'HO-1 indotto da stress e l'attività relativamente costante di un altro isoenzima, HO-2, che non rispondono allo stress, incidono insieme per almeno il 75% della produzione di monossido di carbonio del corpo umano. Altre sorgenti di monossido di carbonio includono l'auto ossidazione dei fenoli, dei flavenoidi e alometani, la foto-ossidazione di composti organici e la perossidazione lipidica dei lipidi della membrana.

L'attività del HO può essere misurata direttamente nel sangue e in diversi organi, ma naturalmente varia ampiamente, mentre i livelli di monossido di carbonio endogeno, che includono anche quelli causati da fonti esogene, possono essere misurati direttamente nel respiro, nel sangue o nei muscoli. Le più comuni misurazioni del livello di carbossemoglobina (COHb) identificano solamente la percentuale di emoglobina che è legata al monossido di carbonio, ma questo è normale nei casi d'avvelenamento cronico da bassi livelli di monossido di carbonio e anche nei casi acuti non coerentemente riferiti ai sintomi.

## **2. SINTOMI DI AVVELENAMENTO CRONICO DA BASSI LIVELLI DI MONOSSIDO DI CARBONIO**

Che sia di origini esogene o endogene, il monossido di carbonio nel corpo umano può essere utilizzato o conservato in vari modi fino a quando infine viene espulso. Il monossido di carbonio si lega molto più aggressivamente dell'ossigeno a tutte le proteine eme, specialmente all'emoglobina (Hb). Nel fare questo, riduce il numero di Hb collegati e disponibili per trasportare l'ossigeno e rende più forte il rimanente legame dell'ossigeno. Nei muscoli, il monossido di carbonio si lega in modo più aggressivo dell'ossigeno alla mioglobina (la proteina principale eme nel muscolo) e interferisce così con l'uso dell'ossigeno durante l'attività, specialmente nel muscolo cardiaco.

Il monossido di carbonio attiva cyclase guanilico, che produce GMP ciclico e ossido nitrico sintase, che fa NO, ma danneggia anche il metabolismo dell'energia mitocondriale e la funzione dei citocromi, necessarie per la disintossicazione. Il monossido di carbonio innesca anche uno stress vascolare ossidativo (per produzione di cellule endoteliane di NO e di perossinitrito) e perossidazione dei lipidi del cervello. Molto significativamente, il monossido di carbonio agisce come un neurotrasmettitore gassoso nella modulazione di molte funzioni critiche tra cui la frequenza della respirazione, del battito cardiaco, la vasodilatazione, l'apprendimento, la memoria e l'adattamento durevole agli stimoli sensoriali (es. odori).

Poiché l'avvelenamento cronico da bassi livelli di monossido di carbonio danneggia l'ossigenazione dei tessuti, qualsiasi organo può essere interessato, insieme al cervello, al cuore e ai polmoni poiché sono i più sensibili agli effetti del monossido di carbonio. I sintomi più comuni dell'avvelenamento cronico da monossido di carbonio sono in effetti gli stessi di quelli dell'avvelenamento acuto, salvo che possono variare notevolmente nel tempo siccome si acutizzano e diminuiscono in risposta alle esposizioni da monossido di carbonio, non solo esogene, ma anche in risposta a qualsiasi stimolo cronicamente stressante, poiché tutti questi stimoli producono HO-1 per rompere le proteine eme in monossido di carbonio (vedere fonti endogene, sopra).

### **10 sintomi comuni dell'avvelenamento da monossido di carbonio**

1. Cefalea
2. Fatica, debolezza
3. Dolori muscolari, crampi
4. Nausea, vomito
5. Disturbi allo stomaco, diarrea
6. Confusione, perdita della memoria
7. Vertigine, incoordinazione
8. Dolore al torace, tachicardia
9. Respiro difficile o superficiale
10. Alterazioni dell'udito, della vista, dell'olfatto, del gusto o del tatto.

Siccome tutti questi sintomi sono comuni a così tanti disturbi, nessuno singolarmente è considerato diagnostico dell'avvelenamento da monossido di carbonio, ma il monossido di carbonio dovrebbe essere sospettato ogni volta che la maggioranza di questi sintomi sono riferiti insieme e nessuna altra causa è determinabile, specialmente se gli stessi sintomi sono riportati da più di un occupante dello spazio chiuso (edificio, veicolo, barca o aereo).

Un insieme di gran lunga più discriminante di 30 sintomi appare nel 1839 nel racconto classico di Edgar Allan Poe, *The Fall of The House of Usher*, che suggeriamo di leggere come una descrizione letterale d'avvelenamento cronico da monossido di carbonio. Poe ha molto probabilmente subito l'avvelenamento da monossido di carbonio a causa dell'esposizione al gas del petrolio che veniva utilizzato nel 1800 per l'illuminazione al chiuso. Le persone con avvelenamento cronico da

monossido di carbonio hanno una media di 27 di questi 30 sintomi nel corso dell'ultimo mese, paragonata ai controlli normali che ne hanno una media di 2.

### **I 30 Sintomi Cronici da monossido di carbonio di Edgar Allan Poe**

1. "pallore orribile della pelle... una cadaverica carnagione"
2. "sorpriendente splendore dello sguardo"
3. "struttura sottilissima" [dei capelli: morbidi e fini]
4. "agitazione nervosa"
5. "alternativamente vivace e cupo"
6. "la voce che si perdeva sovente in un tremito d'indecisione"
7. "Specie di coincidenza energica - repentina, pesante, senza fretta, ad una pronuncia acuta e dura, la quale compatta e insieme vuota, a quell'articolazione gutturale ma perfettamente modulata, che si osserva nei più disperati bevitori"
8. "era, lui disse, un male costituzionale di famiglia e per il quale si è disperato per trovare un rimedio - un semplice affezione nervosa, aveva immediatamente aggiunto, che presto sarebbe passata"
9. "si manifestava con una moltitudine di sensazioni anormali"
10. "lo tormentava una morbosa acutezza dei sensi"
11. "soltanto i cibi privi quasi di sapore gli riusciva a tollerare"
12. "soltanto di certe stoffe, si poteva vestire"
13. "il profumo dei fiori lo soffocava"
14. "gli occhi si sentiva torturati dalla più debole luce"
15. "ed ogni musica, salvo certi suoni degli strumenti a corda, gli dava orrore"
16. "concezioni fantasmagoriche...sfrenate fantasie "
17. "paura"
18. "senza avere notato la mia presenza" [dimentico di arrivi ed andate di altri]
19. "lui arrestò e intimidita attenzione...un'intensità di timore riverenziale intollerabile"
20. "radiazione dell'oscurità"
21. " dipinto e un'idea... pure astrazioni"
22. "con padronanza di sé e concentrazione mentali intense... osservabili solo in particolari momenti"
23. "errava di stanza in stanza senza scopo, a passi ineguali e precipitosi"
24. "il sonno non aveva voluto avvicinarsi al mio guanciale"
25. "a guardare nel vuoto - e così restava per lunghe ore - nell'attitudine di chi ascolti, con attenzione profonda, qualche immaginario rumore"
26. "isterismo nel suo portamento intero"
27. "lottare per ragionare via il nervosismo che ha avuto un dominio su di me"
28. "un tremore irrefrenabile ha gradualmente pervaso la mia struttura"
29. "in un irragionevole incubo che mi opprimeva il cuore"
30. "sopraffatto da un sentimento intenso d'orrore, inesplicabile ancora insopportabile"

### **3. Biomarcatori dell'avvelenamento cronico da bassi livelli di monossido di carbonio**

Ci sono diversi biomarcatori capaci di identificare l'apporto d'ossigeno associato all'esposizione a monossido di carbonio e di documentare le risposte al trattamento al 100% di ossigeno.

Qualitativamente, una scansione SPECT del cervello mostra la prova più evidente della diminuzione del flusso sanguigno nelle diverse aree del cervello, che migliora con il trattamento all'ossigeno. Sfortunatamente, l'alta risoluzione 3-camera SPECT è difficile da trovare e costosa,

con scansioni che costano migliaia di dollari e la maggior parte degli assicuratori sanitari riluttanti a pagarle.

Quantitativamente molto meno caro (da \$50 a \$100), si può eseguire un test del livello arterioso e venoso del sangue per asfissia da gas per confrontare la pressione parziale dell'ossigeno nel sangue venoso (PvO2) con quello dell'ossigeno nel sangue arterioso (PaO2). Di solito il PaO2 è normale o sotto il normale in casi di avvelenamento da monossido di carbonio, mentre il PvO2 è anormalmente alto, e indica l'indebolimento sostanziale della trasmissione dell'ossigeno dal plasma del sangue arterioso al tessuto. Il sangue venoso per l'analisi PvO2 dovrebbe essere prelevato dal gomito senza un laccio emostatico. Il livello ottimale di PvO2 negli adulti per non fumatori sani è circa 25mm Hg, mentre i livelli nei pazienti da avvelenamento da monossido di carbonio (e in quelli con CFS/FMS/MCS) sono comunemente nella gamma da 30 a 50. Il divario arterioso - venoso ottimale è da 70 a 60mmHg: una differenza più piccola di P(a-v) O2 è una prova chiara che l'apporto d'ossigeno ai tessuti e/o il suo assorbimento è danneggiato.

Per monitorare gli adulti, il più veloce e meno invasivo nonché meno costoso biomarcatore per valutare la concentrazione (in ppm) di monossido di carbonio è il respiro esalato, che misura la quantità totale di escrezione di monossido di carbonio da tutte le fonti e strettamente correlato al COHb dei controlli sani. Questo è misurato comunemente nelle cliniche per smettere di fumare e in alcune stanze d'emergenza utilizzando il portatile, azionato da una batteria, con sensori elettrochimici di monossido di carbonio con letture digitali progettate per questo scopo (vedete risorse, sottostanti). Siccome 23 secondi di trattenimento del respiro sono ottimali (per permettere il tempo di scambio di monossido di carbonio nei polmoni), questa prova non riesce facilmente sui bambini o su persone con problemi respiratori significativi. In adulti sani, il livello di respiro di monossido di carbonio va da 0-6ppm, mentre i fumatori variano da 7ppm (dopo 24 ore d'astinenza) a più di 70ppm (immediatamente dopo avere fumato). I livelli elevati possono essere dovuti ad avvelenamento da monossido di carbonio esogeno, ma sono associati anche ad una varietà di malattie croniche, compreso l'asma, la bronchite, la fibrosi cistica e il diabete. La quantità di monossido di carbonio esalato aumenta anche quando si respira ossigeno arricchito, cosicché la registrazione immediatamente prima e dopo il trattamento d'ossigeno al 100% provvede in modo semplice a quantificare l'impatto di ogni sessione sull'eliminazione di monossido di carbonio.

Molto comunemente misurato, ma minimamente utile, è il livello di carbosiemoglobina che dà la percentuale dei luoghi legati dell'emoglobina (Hb) occupati dal monossido di carbonio, il COHb arterioso e venoso sono lo stesso perché il monossido di carbonio si lega così fortemente all'emoglobina. Il monossido di carbonio legato all'emoglobina è molto meno attivo biologicamente del monossido di carbonio che è meno legato ad altre proteine eme come mioglobina e citocromi o quello che circola liberamente nel plasma sanguigno. Benché di solito il COHb è significativamente elevato nelle ore subito dopo un'esposizione acuta di monossido di carbonio - solitamente con sintomi secondari (minori) che cominciano circa con il 10% di COHb secondo la maggior parte dei trattati si normalizza entro alcuni giorni dall'esposizione (se non è mortale) perché l'emivita biologica di COHb è solo da 4 a 6 ore. Il livello di COHb misurato settimane e mesi dopo una singola esposizione di monossido di carbonio acuta è di solito normale (sotto il 2% per non fumatori, sotto il 10% per fumatori) e raramente sono in correlazione con qualche sintomo cronico residuo. Così mentre un alto livello di COHb conferma l'esposizione significativa ad una o più sorgenti di monossido di carbonio, un valore normale non può confermare l'esposizione cronica di basso livello. I sintomi in casi cronici sono più probabilmente dovuti agli innumerevoli effetti del monossido di carbonio in altri ambiti più biologicamente attivi (ad esempio legandosi con citocromi) sia alla sua interferenza con l'ossigeno legato all'emoglobina.

Il COHb può adattarsi alla grande variazione nell'esposizione di monossido di carbonio e alla richiesta di ossigeno, benché ci possano volere settimane per abituarsi alle nuove condizioni. Questo è evidente per il tempo che serve agli abitanti non fumatori di ambienti marini per abituarsi alle pressioni di ossigeno inferiori presente nelle grandi altitudini, paragonato a quello che serve dei fumatori, i cui livelli più alti di COHb sono come quelli delle persone che vivono un anno a grandi altitudini e che sono più abituati aerobicamente a tali ambienti con ossigeno basso rispetto ai visitatori con livelli inferiori di COHb.

#### **4. TRATTAMENTO DELL'AVVELENAMENTO CRONICO DA BASSI LIVELLI DI MONOSSIDO DI CARBONIO**

Per il trattamento dell'avvelenamento cronico da bassi livelli di monossido di carbonio evidenziato da un alto PvO<sub>2</sub> (indipendentemente dal livello COHb), MCS Referral & Resources consiglia la Terapia Estesa d'Ossigeno Normobarico. Di solito da due ad otto settimane di applicazioni di 2 ore giornaliere, respirando ossigeno al 100% umidificato in posizione supina per mezzo di una maschera ad alto fissaggio senza recupero d'aria da 6 fino a 10 litri al minuto (appena sufficiente per mantenere la sacca per la respirazione non in circuito chiuso gonfia) sono sufficienti per normalizzare il PvO<sub>2</sub> e ottenere risultati durevoli dai sintomi più comuni dell'avvelenamento cronico di monossido di carbonio. La Terapia Estesa d'Ossigeno Normobarico è meno cara e più ampiamente disponibile dell'ossigeno iperbarico, che è il trattamento consigliato per i casi di avvelenamento acuto da monossido di carbonio (per informazioni su questa opzione, contattare l'Undersea & Società di Medicina Iperbarica, 301-942-2980). La Terapia Estesa d'Ossigeno Normobarico ha meno rischi degli effetti collaterali della terapia iperbarica e può essere condotta dal paziente a casa, dopo essersi addestrato con un terapista della respirazione. Di solito sia il Servizio Sanitario Statale che gli assicuratori privati pagano volentieri per la consegna a domicilio di ossigeno, indipendentemente dalla sorgente (O<sub>2</sub> compresso, O<sub>2</sub> liquido od O<sub>2</sub> concentrato) se la necessità è documentata ed è coerente con una diagnosi di avvelenamento da monossido di carbonio. Questo protocollo non è stato valutato nei bambini (la cui quantità normale di PvO<sub>2</sub> è sconosciuta), ma essi sono chiaramente più sensibili sia al monossido di carbonio che all'ossigeno al 100%.

#### **Indicazioni sulla Terapia Estesa d'Ossigeno Normobarico**

Questo protocollo è stato sviluppato per il trattamento di adulti con almeno 5 dei 10 sintomi più comuni di avvelenamento da monossido di carbonio elencati sopra (di solito inclusa la fatica cronica, i cambiamenti sensoriali e la disfunzione cognitiva) che hanno anche una pressione elevata in modo anomalo di ossigeno nel sangue venoso. Quando tolto dalla fossa cubitale senza un laccio emostatico, il PvO<sub>2</sub> ottimale nei pazienti sani è di circa 25mmHg, così qualunque PvO<sub>2</sub> oltre 30 o un divario di P(a-v)O<sub>2</sub> di meno di 60, possono essere considerati anomali. Questi parametri per ammissione arbitraria sono principalmente per scopi di ricerca, tuttavia non hanno bisogno di essere seguiti rigorosamente nella pratica clinica, dove i medici possono voler considerare altri fattori nella valutazione dei rischi potenziali contro i vantaggi del trattamento ad ossigeno. Poiché raramente il PaO<sub>2</sub> è significativamente diminuito nei casi di monossido di carbonio e più doloroso da ottenere dei campioni venosi, la verifica arteriosa può essere omessa a meno che la documentazione del divario tra l'ossigeno arterioso venoso non sia necessaria. Indipendentemente dal livello iniziale di PvO<sub>2</sub>, questo dovrebbe essere ricontrollato settimanalmente o bisettimanalmente e durante il trattamento. L'ossigeno giornaliero dovrebbe continuare fino a quando il PvO<sub>2</sub> non scende sotto il normale (25mmHg) e non rimane lì o si ferma di scendere per due controlli consecutivi. Naturalmente, se un paziente riferisce ancora miglioramenti soggettivi, a questo punto in assenza di effetti collaterali contrari, i trattamenti

possono essere continuati fino a quando il paziente non riporta più qualsiasi beneficio o necessità. Mentre nessuno studio a lunga scadenza è stato fatto, i rapporti aneddotici suggeriscono che i livelli di PvO<sub>2</sub> rimangono nella gamma normale e il sollievo del sintomo sostanziale persiste per mesi senza la necessità di un ulteriore trattamento di ossigeno giornaliero. Tuttavia, i medici dovrebbero pensare di prescrivere un rifornimento continuativo d'ossigeno per un uso necessario a sollevare i sintomi di qualsiasi nuova esposizione al monossido di carbonio (la maggior parte delle coperture assicurative copre "come necessarie" l'ossigeno per emicrania se non per monossido di carbonio).

### **Controindicazioni della Terapia Estesa d'Ossigeno Normobarico**

La terapia estesa dell'ossigeno normobarico non dovrebbe essere provata in persone che hanno reagito poco all'ossigeno al 100% nel passato. Quando inizialmente i pazienti provano l'ossigeno al 100%, dovrebbero essere esaminati accuratamente dal loro medico per verificare cambiamenti improvvisi o eccezionali nella frequenza del battito cardiaco, nella respirazione, nella pressione del sangue e in qualsiasi effetto contrario associato alla tossicità dell'ossigeno (particolarmente per qualunque sintomo respiratorio, neurologico o sensoriale). Se nessuna reazione contraria è nota, i pazienti possono essere addestrati sul come continuare i trattamenti giornalieri a casa propria, con l'avvertimento di sospendere immediatamente il trattamento e informare il loro medico se notano qualche effetto di intolleranza.

### **Medicazioni, supplementi e dieta**

Benché nessuna medicazione sia necessaria per integrare la terapia estesa dell'ossigeno normobarico, il trattamento in linea teorica funziona meglio se le esposizioni del paziente al monossido di carbonio sono minimizzate. Questo richiede di non ridurre solamente le esposizioni al monossido di carbonio esogeno, ma anche a tutti i molti tipi di tensioni fisiche e biologiche, chimiche e mentali che aumentano la produzione di monossido di carbonio endogeno (stress indotto da HO-1 catabolismo dell'eme). Poiché i farmaci e i supplementi sono una fonte di tensione chimica e male sopportata dalla maggior parte delle persone con avvelenamento cronico di monossido di carbonio e le sindromi collegate (autismo, ADHD, CFS, FMS, MCS, ecc.), il protocollo esorta i dottori a considerare di togliere ai loro pazienti tutti i supplementi non essenziali e i loro farmaci prima di iniziare la terapia estesa dell'ossigeno normobarico (compreso antidepressivi escludendo i casi di potenziali suicidi). Mentre molti di questi pazienti hanno insufficienze vitaminiche significative (in particolare la serie B), dei minerali (in particolare il magnesio e lo zinco) e degli ormoni (particolarmente quelli tiroidei), raccomandiamo di esaminare, ma non di trattare queste insufficienze fino a quando il PvO<sub>2</sub> non è stato normalizzato e la terapia dell'ossigeno sia conclusa, siccome alcuni possono autocorreggersi con l'ossigenazione migliorata del tessuto che la terapia estesa dell'ossigeno normobarico fornisce. L'unica eccezione è per la vitamina C o per qualche altro antiossidante che dovrebbe essere assunto quotidianamente durante il trattamento dell'ossigeno per aumentare la capacità del corpo di trattare i radicali liberi formati dal metabolismo ossidativo.

Il basso volume di plasma dovrebbe essere trattato simultaneamente con alto consumo d'acqua (almeno una bottiglia l'ora escludendo quando si dorme). Siccome l'acqua clorata, l'alcool, la caffeina e i cibi trattati sono tutte fonti comuni di stress chimico in questi pazienti, questi agenti dovrebbero essere possibilmente evitati durante il trattamento all'ossigeno. Se le intolleranze al cibo non sono state già identificate ed eliminate, questo dovrebbe essere fatto con una dieta di rotazione prima di iniziare la terapia estesa dell'ossigeno normobarico. Dopo che il loro PvO<sub>2</sub> si è normalizzato, i pazienti possono provare a reintrodurre una gamma più ampia di cibi uno per volta.

## 5. BIBLIOGRAFIA

Benché l'ossigeno al 100% sia stato a lungo la terapia normale per il trattamento dall'avvelenamento acuto da monossido di carbonio (entro le ore o il giorno di esposizione), non c'è alcuno studio pubblicato sul suo uso esteso per il trattamento dei sintomi cronici di monossido di carbonio come descritti in questo protocollo. I riferimenti citati sotto indirizzano l'attività biologica del monossido di carbonio, il suo ruolo nel segnalare la sensibilizzazione sensoriale, e l'adattamento, le caratteristiche cliniche dell'avvelenamento cronico da monossido di carbonio, biomarcatori dell'avvelenamento e del trattamento con l'ossigeno di monossido di carbonio. Essi forniscono assistenza per l'ipotesi di lavoro del protocollo, che dice che chiunque con sintomi di monossido di carbonio e apporto d'ossigeno danneggiato (come mostrato dal PvO<sub>2</sub> alto) può trarre beneficio dalla terapia con ossigeno al 100%.

### **L'attività biologica del monossido di carbonio da fonti endogene e/o esogene**

1. Abraham, N.G., Drummond, G.S., Lutton, J.D., Kappas, A. The biological significance and physiological role of heme oxygenase. *Cell Physiol Biochem*, 1996, 6:129-168.
2. Acevedo CH, Ahmed A. Hemeoxygenase-1 inhibits human myometrial contractility via carbon monoxide and is upregulated by progesterone during pregnancy. *J Clin Invest*. 1998;101:949-55.
3. Amitai, Y., Zlotogorsk, Z., Golan-Katzav, V., Wexler, A., and Gross, D. Neuropsychological impairment from acute low-level exposure to carbon monoxide. *Arch Neurol* 1998; 55:845-848.
4. Arias-Diaz J, Villa N, Hernandez J, Vara E, Balibrea JL. Carbon monoxide contributes to the cytokine-induced inhibition of surfactant synthesis by human type II pneumocytes. *Arch Surg*. 1997;132:1352-60.
5. Ariyoshi T, Shiiba S, Hasegawa H, Arizono K. Effects of the environmental pollutants on heme oxygenase activity and cytochrome P-450 content in fish. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1990;44:189-96.
6. Astrup, P. Intraerythrocytic 2,3-diphosphoglycerate and CO exposure. *J. Appl. Physiol*, 1976;41:893
7. Bauer M, Pannen BH, Bauer I, et al. Evidence for a functional link between stress response and vascular control in hepatic portal circulation. *Am J Physiol*. 1996;271:G929-G935
8. Brann DW, Bhat GK, Lamar CA, Mahesh VB. Gaseous transmitters and neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology*. 1997;65:385-95.
9. Brouillard RP, Conrad ME, Bensinger TA. Effect of blood in the gut on measurements of endogenous carbon monoxide production. *Blood*. 1975;45:67-9.
10. Burnett AL, Johns DG, Kriegsfeld LJ, et al. Ejaculatory abnormalities in mice with targeted disruption of the gene for heme oxygenase-2. *Nat Med*. 1998;4:84-7.
11. Canning BJ, Fischer A. Localization of heme oxygenase-2 immunoreactivity to parasympathetic ganglia of human and guinea-pig airways. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1998;18:279-85.
12. Christodoulides N, Durante W, Kroll MH, Schafer AI. Vascular smooth muscle cell heme oxygenases generate guanylyl cyclase-stimulatory carbon monoxide. *Circulation*. 1995;91:2306-9.
13. Clark JE, Green CJ, Motterlini R. Involvement of the heme oxygenase-carbon monoxide pathway in keratinocyte proliferation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;241:215-20.
14. Coceani F, Kelsey L, Seidlitz E, et al. Carbon monoxide formation in the ductus arteriosus in the lamb: implications for the regulation of muscle tone. *Br J Pharmacol*. 1997;120:599-608.
15. Collman JP, Brauman JI, Doxsee KM. Carbon monoxide binding to iron porphyrins. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1979;76:6035-9.
16. Cook MN, Nakatsu K, Marks GS, et al. Heme oxygenase activity in the adult rat aorta and liver as measured by carbon monoxide formation. *Can J Physiol Pharmacol*. 1995;73:515-8.
17. Cook MN, Marks GS, Vreman HJ, Nakatsu K, Stevenson DK, Brien JF. Ontogeny of heme oxygenase activity in the hippocampus, frontal cerebral cortex, and cerebellum of the guinea pig.

Brain Res Dev. Brain Res. 1996;92:18-23.

18. Cook MN, Marks GS, Vreman HJ, et al. Carbon monoxide formation in the guinea pig hippocampus: ontogeny and effect of in vitro ethanol exposure. Brain Res Dev. Brain Res. 1997;101:283-6.

19. Downard PJ, Wilson MA, Spain DA, Matheson PJ, Siow Y, Garrison RN. Heme oxygenase-dependent carbon monoxide production is a hepatic adaptive response to sepsis. J Surg Res. 1997;71:7-12.

20. Durante, W., Schafer, A.I. Carbon monoxide and vascular cell function. Int J Mol. Med, 1998, 2:255-262.

21. Estabrook RW, Franklin MR, Hildebrandt AG. Factors influencing the inhibitory effect of carbon monoxide on cytochrome P-450-catalyzed mixed oxidation reactions. Ann NY Acad Sci 1970;174:218-232.

22. Ewing JF, Maines MD. Glutathione depletion induces heme oxygenase-1 (HSP32) mRNA and protein in rat brain. J Neurochem. 1993;60:1512-9

23. Ewing JF, Maines MD. Distribution of constitutive (HO-2) and heat-inducible (HO-1) heme oxygenase isozymes in rat testes: HO-2 displays stage-specific expression in germ cells. Endocrinology. 1995;136:2294-302.

24. Ewing JF, Maines MD. Histochemical localization of heme oxygenase-2 protein and mRNA expression in rat brain. Brain Res Brain Res Protoc. 1997;1:165-74.

25. Farrugia G, Miller SM, Rich A, et al. Distribution of heme oxygenase and effects of exogenous carbon monoxide in canine jejunum. Am J Physiol. 1998;274:G350-G358

26. Fin C, da Cunha C, Bromberg E, et al. Experiments suggesting a role for nitric oxide in the hippocampus in memory processes. Neurobiol Learn. Mem. 1995;63:113-5.

27. Glabe A, Chung Y, Xu D, and Jue T. Carbon monoxide inhibition of regulatory pathways in myocardium. Am J Physiol. 1998;274:H2143-H2151.

28. Hedlund P, Ekstrom P, Larsson B, Alm P, Andersson KE. Heme oxygenase and NO-synthase in the human prostate--relation to adrenergic, cholinergic and peptide-containing nerves. J Auton. Nerv Syst. 1997;63:115-26.

29. Henningson R, Alm P, Ekstrom P, Lundquist I. Heme oxygenase and carbon monoxide: regulatory roles in islet hormone release: a biochemical, immunohistochemical, and confocal microscopic study. Diabetes. 1999;48:66-76.

30. Ho KM, Ny L, McMurray G, Andersson KE, Brading AF, Noble JG. Co-localization of carbon monoxide and nitric oxide synthesizing enzymes in the human urethral sphincter. J Urol. 1999;161:1968-72.

31. Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, Kharitonov SA, Cole PJ, Barnes PJ. Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. Thorax. 1998;53:867-70.

32. Hu Y, Yang M, Ma N, Shinohara H, Semba R. Contribution of carbon monoxide-producing cells in the gastric mucosa of rat and monkey. Histochem. Cell Biol. 1998;109:369-73.

33. Iselin CE, Ny L, Larsson B, et al. The nitric oxide synthase/nitric oxide and heme oxygenase/carbon monoxide pathways in the human ureter. Eur Urol. 1998;33:214-21.

34. Johnson RA, Colombari E, Colombari DS, Lavesa M, Talman WT, Nasjletti A. Role of endogenous carbon monoxide in central regulation of arterial pressure. Hypertension. 1997;30:962-7

35. Johnson RA, Kozma F, Colombari E. Carbon monoxide: from toxin to endogenous modulator of cardiovascular functions. Braz. J Med Biol Res. 1999;32:1-14.

36. Kostoglou-Athanassiou I, Forsling ML, Navarra P, Grossman AB. Oxytocin release is inhibited by the generation of carbon monoxide from the rat hypothalamus--further evidence for carbon monoxide as a neuromodulator. Brain Res Mol. Brain Res. 1996;42:301-6

37. Kostoglou-Athanassiou I, Costa A, Navarra P, Nappi G, Forsling ML, Grossman AB. Endotoxin stimulates an endogenous pathway regulating corticotropin-releasing hormone and vasopressin release involving the generation of nitric oxide and carbon monoxide. *J Neuroimmunol.* 1998;86:104-9.
38. Kozma F, Johnson RA, Zhang F, Yu C, Tong X, Nasjletti A. Contribution of endogenous carbon monoxide to regulation of diameter in resistance vessels. *Am J Physiol.* 1999;276:R1087-R1094.
39. Kutty RK, Kutty G, Rodriguez IR, Chader GJ, Wiggert B. Chromosomal localization of the human heme oxygenase genes: heme oxygenase-1 (HMOX1) maps to chromosome 22q12 and heme oxygenase-2 (HMOX2) maps to chromosome 16p13.3. *Genomics.* 1994;20:513-6.
40. Lamar CA, Mahesh VB, Brann DW. Regulation of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) secretion by heme molecules: a regulatory role for carbon monoxide? *Endocrinology.* 1996;137:790-3.
41. Maines M. CO: an emerging regulator of cGMP in the brain. *Mol. Cell Neurosci.* 1993;4:389-397
42. Maines M. Carbon monoxide and nitric oxide homology: differential modulation of heme oxygenases in brain and detection of protein and activity. *Methods Enzymol.* 1996;268:473-88:473-88.
43. Maines MD, Abrahamsson PA. Expression of heme oxygenase-1 (HSP32) in human prostate: normal, hyperplastic, and tumor tissue distribution. *Urology.* 1996;47:727-33.
44. Maines MD, Ewing JF. Stress response of the rat testis: in situ hybridization and immunohistochemical analysis of heme oxygenase-1 (HSP32) induction by hyperthermia. *Biol Reprod.* 1996;54:1070-9.
45. Maines M, Polevoda B, Coban T, et al. Neuronal overexpression of heme oxygenase-1 correlates with an attenuated exploratory behavior and causes an increase in neuronal NADPH diaphorase staining. *J Neurochem.* 1998;70:2057-69.
46. Mancuso C, Preziosi P, Grossman AB, and Navarra P. The role of carbon monoxide in the regulation of neuroendocrine function. *Neuroimmunomodulation.* 1997;4:225-9.
47. Mancuso C, Tringali G, Grossman A, Preziosi P, Navarra P. The generation of nitric oxide and CO produces opposite effects on the release of immunoreactive interleukin-1beta from the rat hypothalamus in vitro: evidence for the involvement of different signaling pathways. *Endocrinology.* 1998;139:1031-7.
48. Mancuso C, Ragazzoni E, Tringali G, et al. Inhibition of heme oxygenase in the central nervous system potentiates endotoxin-induced vasopressin release in the rat. *J Neuroimmunol.* 1999;99:189-94.
49. Marks GS, Nakatsu K, Brien JF. Does endogenous zinc protoporphyrin modulate carbon monoxide formation from heme? Implications for long-term potentiation, memory, and cognitive function. *Can J Physiol Pharmacol.* 1993;71:753-4.
50. Marks GS. Heme oxygenase: the physiological role of one of its metabolites, carbon monoxide and interactions with zinc protoporphyrin, cobalt protoporphyrin and other metalloporphyrins. *Cell Mol. Biol (Noisy-le-grand).* 1994;40:863-70.
51. Marks GS, McLaughlin BE, Vreman HJ, et al. Heme oxygenase activity and immunohistochemical localization in bovine pulmonary artery and vein. *J Cardiovasc. Pharmacol.* 1997;30:1-6.
52. Maulik N, Engelman DT, Watanabe M, et al. Nitric oxide/carbon monoxide. A molecular switch for myocardial preservation during ischemia. *Circulation.* 1996;94:II398-II406
53. Meyer J, Prien T, Van Aken H, et al. Arterio-venous carboxyhemoglobin difference suggests carbon monoxide production by human lungs. *Biochem. Biophys. Res Commun.* 1998;244:230-2.
54. Montecot C, Seylaz J, Pinard E. Carbon monoxide regulates cerebral blood flow in epileptic

- seizures but not in hypercapnia. *Neuroreport*. 1998;9:2341-6.
55. 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;96:2676-82.
56. Mirabella C, Ndisang JF, Berni LA, Gai P, Masini E, Mannaioni PF. Modulation of the immunological activation of human basophils by carbon monoxide. *Inflamm Res*. 1999;48 Suppl 1:S11-2:S11-S12
57. Miro O, Casademont J, Barrientos A, Urbano-Marquez A, and Cardellach F. Mitochondrial cytochrome c oxidase inhibition during acute carbon monoxide poisoning. *Pharmacol Toxicol*. 1998;82:199-202.
58. Murphy BJ, Laderoute KR, Vreman HJ, et al. Enhancement of heme oxygenase expression and activity in A431 squamous carcinoma multicellular tumor spheroids. *Cancer Res*. 1993;53:2700-3.
59. Nathanson JA, Scavone C, Scanlon C and McKee M. The cellular Na<sup>+</sup> pump as a site of action for CO and glutamate: a mechanism for long-term modulation of cellular activity. *Neuron* 1995;14:81-794.
60. Ndisang JF, Gai P, Berni L, et al. Modulation of the immunological response of guinea pig mast cells by carbon monoxide. *Immunopharmacology*. 1999;43:65-73.
61. Ny L, Alm P, Ekstrom P, Larsson B, Grundemar L, Andersson KE. Localization and activity of haem oxygenase and functional effects of carbon monoxide in the feline lower oesophageal sphincter. *Br J Pharmacol*. 1996;118:392-9.
62. Otterbein LE, Mantell LL, Choi AM. Carbon monoxide provides protection against hyperoxic lung injury. *Am J Physiol*. 1999;276:L688-L694
63. Overholt JL, Bright GR, Prabhakar NR. Carbon monoxide and carotid body chemoreception. *Adv.Exp Med Biol*. 1996;410:341-4:341-4.
64. Penney DG, Howley JW. Is there a connection between carbon monoxide exposure and hypertension? *Environ Health Perspect*. 1991;95:191-8:191-8. [found connection only with hypotension]
65. Piantadosi CA, Zhang J, Levin ED, Folz RJ, Schmechel DE. Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. *Exp Neurol*. 1997;147:103-14
66. Poss KD, Tonegawa S. Reduced stress defense in heme oxygenase 1-deficient cells. *Proc Natl Acad Sci U.S A*. 1997;94:10925-30.
67. Pozzoli G, Mancuso C, Mirtella A, Preziosi P, Grossman AB, Navarra P. Carbon monoxide as a novel neuroendocrine modulator: inhibition of stimulated corticotropin-releasing hormone release from acute rat hypothalamic explants. *Endocrinology*. 1994;135:2314-7.
68. Prabhakar NR, Dinerman JL, Agani FH, Snyder SH. Carbon monoxide: a role in carotid body chemoreception. *Proc Natl Acad Sci U.S A*. 1995;92:1994-7.
69. Prabhakar NR. Endogenous carbon monoxide in control of respiration. *Respir Physiol*. 1998;114:57-64.
70. Rodgers, P.A., Vreman, H.J., Dennery, P.A., and Stevenson, D.K. Sources of carbon monoxide in biological systems and applications of CO detection technologies. *Semin Perinatol*. 1994, 18:2-10.
71. Shinomura T, Nakao S, Mori K. Reduction of depolarization-induced glutamate release by heme oxygenase inhibitor: possible role of CO in synaptic transmission. *Neurosci Lett*. 1994;166:131-4.
72. Suematsu M, Wakabayashi Y, Ishimura Y. Gaseous monoxides: a new class of microvascular regulator in the liver. *Cardiovasc.Res*. 1996;32:679-86.
73. Stathers GM, Haeger-Aronsen B, Johsson G, Marcic L. CO in porphyria. *Lancet*. 1968;1:1204
74. Steiner AA, Colombari E, Branco LG. Carbon monoxide as a novel mediator of the febrile response in the central nervous system. *Am J Physiol*. 1999;277:R499-R507
75. Takahashi K, Nakayama M, Takeda K, Fujia H, Shibahara S. Suppression of heme oxygenase-1 mRNA expression by interferon-gamma in human glioblastoma cells. *J Neurochem*. 1999;72:2356-

61.

76. Thom, S.R. CO-mediated brain lipid peroxidation in the rat brain. *J Appl Physiol* 1990;68:997-1003.

77. Thom SR, Kang M, Fisher D and Ischiropoulos H. Release of glutathione from erythrocytes and other markers of oxidative stress in carbon monoxide poisoning. *J Appl Physiol* 1997 May;82(5):1424-32

78. Thom, S.R, Xu, Y.A.,and Ischiropoulos, H. Vascular endothelial cells generate peroxynitrite in response to carbon monoxide exposure. *Chem Res Toxicol* 1997; 10:1023-1031.

79. Thom, S.R, Ohnishi, S.T., Fisher, D., Xu, Y.A., and Ischiropoulos, H. Pulmonary vascular stress from carbon monoxide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 154:12-19

80. Turnbull AV, Kim CK, Lee S, Rivier CL. Influence of carbon monoxide, and its interaction with nitric oxide, on the adrenocorticotropin hormone response of the normal rat to a physico-emotional stress. *J Neuroendocrinol.* 1998;10:793-802.

81. Turner CP, Bergeron M, Matz P, et al. Heme oxygenase-1 is induced in glia throughout brain by subarachnoid hemoglobin. *J Cereb.Blood Flow Metab.* 1998;18:257-73.

82. Verma, A., Hirsch, D.J., Glatt, C., Ronnett, G.V., and Snyder, S.H. Carbon monoxide: a putative neural messenger. *Science* 1993; 259(5093):381-384. [published erratum in *Science* 1994; 263(5143):15]

83. Vreman HJ, Cipkala DA, Stevenson DK. Characterization of porphyrin heme oxygenase inhibitors. *Can J Physiol Pharmacol.* 1996;74:278-85.

84. Vreman HJ, Gillman MJ, Downum KR, Stevenson DK. In vitro generation of CO from organic molecules and synthetic metalloporphyrins mediated by light. *Dev.Pharmacol Ther.* 1990;15:112-24.

85. Vreman HJ, Rodgers PA, Gale R, Stevenson DK. Carbon monoxide excretion as an index of bilirubin production in rhesus monkeys. *J Med Primatol.* 1989;18:449-60.

86. Vreman HJ, Stevenson DK. Heme oxygenase activity as measured by carbon monoxide production. *Anal Biochem.* 1988;168:31-8.

87. Vollerthun R, Hohler B, Kummer W. Heme oxygenase-2 in primary afferent neurons of the guinea-pig. *Histochem.Cell Biol.* 1996;105:453-8.

88. Weisiger RA, Rockey DC. Toxic waste or hormone? Carbon monoxide as a regulator of sinusoidal tone. *Hepatology.* 1996;24:1319-21.

89. Woo J, Iyer S, Cornejo MC, et al. Stress protein-induced immunosuppression: inhibition of cellular immune effector functions following overexpression of haem oxygenase (HSP 32). *Transpl.Immunol.* 1998;6:84-93

90. Zakhary R, Poss KD, Jaffrey SR, Ferris CD, Tonegawa S, Snyder SH. Targeted gene deletion of heme oxygenase 2 reveals neural role for carbon monoxide. *Proc Natl Acad Sci U.S A.* 1997;94:14848-53.

### **Il ruolo nella Segnalazione Sensoria, Sensibilizzazione, Adattamento e Potenzamento a Lungo Termine**

1. Bernabeu R, Princ F, de Stein ML, Fin C, Juknat AA, Batile A, Izquierdo I, Medina JH. Evidence for the involvement of hippocampal carbon monoxide production in the acquisition and consolidation of inhibitory avoidance learning. *Neuroreport.*1995;6:516-8

2. Broillet MC, Firestein S. Gaseous second messengers in vertebrate olfaction. *J Neurobiol.* 1996;30:49-57

3. Dengerink, H.A., Lindgren, F.L., and Axelsson, A. The Interaction of Smoking and Noise on Temporary Threshold Shifts. *Acta Oto-Laryngologica,* 1992;112:932-938

4. Donnay, A. On the Recognition of Multiple Chemical Sensitivity in Medical Literature and Government Policy. *International J. Toxicol.* 1999, 18(6):383-392. [first report linking CO to MCS and Edgar A. Poe]

5. Engen, T. The combined effect of CO and alcohol on odor sensitivity. *Environ. Intl.* 1986;12:207-210
6. Hansen D. [Occupationally induced anosmia due to chronic carbon monoxide effect]. *HNO.* 1970;18:140
7. Hawkins RD, Zhuo M, Arancio O. Nitric oxide and carbon monoxide as possible retrograde messengers in hippocampal long-term potentiation. *J Neurobiol.* 1994;25:652-65.
8. Fechter LD, Liu Y, Pearce TA. Cochlear protection from carbon monoxide exposure by free radical blockers in the guinea pig. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997;142:47-55.
9. Gelperin A, Kleinfeld D, Denk W, Cooke IR. Oscillations and gaseous oxides in invertebrate olfaction. *J Neurobiol.* 1996;30:110-22.
10. Ingi, I., and Ronnett, G.V. Direct demonstration of a physiological role for carbon monoxide in olfactory receptor neurons. *J. Neurosci.*, 1995, 15:8214-8222
11. Ingi T, Cheng J, Ronnett GV. Carbon monoxide: an endogenous modulator of the nitric oxide-cyclic GMP signaling system. *Neuron.* 1996;16:835-42.
12. Kurahashi T, Lowe G, Gold GH. Suppression of odorant responses by odorants in olfactory receptor cells. *Science.* 1994;265:118-20.
13. Leinders-Zufall T, Shepherd GM, Zufall F. Regulation of cyclic nucleotide-gated channels and membrane excitability in olfactory receptor cells by carbon monoxide. *J Neurophysiol.* 1995;74:1498-508
14. Leinders-Zufall T, Shepherd GM, Zufall F. Modulation by cyclic GMP of the odour sensitivity of vertebrate olfactory receptor cells. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1996;263:803-11.
15. McFarland RA. The effects of exposure to small quantities of carbon monoxide on vision. *Ann NY Acad Sci* 1970;174:301-12.
16. Meffert MK, Haley JE, Schuman EM, Schulman H, Madison DV. Inhibition of hippocampal heme oxygenase, nitric oxide synthase, and long-term potentiation by metalloporphyrins. *Neuron.* 1994;13:1225-33.
17. Menini A. Calcium signaling and regulation in olfactory neurons. *Curr Opin Neurobiol.* 1999;9:419-26.
18. Morales B, Bacigalupo J. Chemical reception in vertebrate olfaction: evidence for multiple transduction pathways. *Biol Res.* 1996;29:333-41
19. Poss KD, Thomas MJ, Ebralidze AK, O'Dell TJ, Tonegawa S. Hippocampal long-term potentiation is normal in heme oxygenase-2 mutant mice. *Neuron.* 1995;15:867-73.
20. Roche S, Horvath S, Gliner J, Wagner J, Borgia J. Sustained visual attention and carbon monoxide: elimination of adaptation effects. *Hum Factors.* 1981;23:175-84.
21. Seppanen A, Hakkinen V, Tenkku M. Effect of gradually increasing COHb saturation on visual perception and psychomotor performance of smoking and nonsmoking subjects. *Ann Clin Res.* 1977;9:314-9.
22. Stevens CF and Wang Y. Reversal of long-term potentiation by inhibitors of haem oxygenase. *Nature* 1993;364:147-149
23. Torre V, Ashmore JF, Lamb TD, Menini A. Transduction and adaptation in sensory receptor cells. *J Neurosci.* 1995;15:7757-68.
24. von Restorff W, Hebisch S. Dark adaptation of the eye during carbon monoxide exposure in smokers and nonsmokers. *Aviat.Space.Environ Med.* 1988;59:928-31. [showing CO modulates photosensitivity]
25. Wright GR, Shephard RJ. Carbon monoxide exposure and auditory duration discrimination. *Arch Environ Health.* 1978;33:226-35
26. Zenk H. [Effects of occupationally caused carbon monoxide intoxications on the organs of smell, hearing and equilibrium]. *Z. Laryngol. Rhinol.Otol.* 1965;44:821-8

27. Zhuo M, Scott AS, Kandel RR and Hawkins RD. Nitric oxide and carbon monoxide produce activity-dependent long-term synaptic enhancement in hippocampus. *Science* 1993;260:1946-1950.
28. Zufall F. and Leinders-Zufall T. Identification of a long-lasting form of odor adaptation that depends on the carbon monoxide/cGMP second-messenger system. *J Neurosci.* 1997;17:2703-12
29. Zufall F. and Leinders-Zufall T. Role of cyclic GMP in olfactory transduction and adaptation. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;855:199-204

### **Il profilo Clinico dell'Avvelenamento da Monossido di Carbonio Cronico (serie di casi)**

1. Beck, H.G. The clinical manifestations of chronic CO poisoning. *Ann. Clinical Med,* 1927; 5:1088-1096.
2. Beck, H.G. Slow CO asphyxiation: a neglected clinical problem. *JAMA,* 1936; 107:1025-1029.
3. Beck, H.G., Suter, G.M. Role of CO in the causation of myocardial disease. *JAMA,* 1938;110:1982-1986
4. Halpern JS. Chronic occult carbon monoxide poisoning. *J Emerg Nurs* 1989;15(2(Pt 1)):107-11
5. Luden, G. Chronic carbon monoxide poisoning. *Mod. Med.* 1921;3:27
6. Myers RA, DeFazio A, Kelly MP. Chronic carbon monoxide exposure: a clinical syndrome detected by neuropsychological tests. *J Clin Psychol* 1998;54(5):555-67
7. Zufall F. and Leinders-Zufall T. Role of cyclic GMP in olfactory transduction and adaptation. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;855:199-204

### **COHb, il polso Ossimetrico e gli Indicatori come inattendibili del pH dell'avvelenamento da CO.**

1. Bazeman, W.P., Myers, R.A. and Barish, R.A. Confirmation of the pulse oximetry gap in carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1997, 30(5):608-11.
2. Goldbaum, L.R., Orellan, T. and Dergal, E. Joint Committee on Aviation Pathology: XVI. Studies on the relation between carboxyhemoglobin and toxicity. *Aviat Space Environ Med* 1977;48(10):969-70.
3. Groszek B, Szpak D, Nitecki J, Brodkiewicz A. The usefulness of carboxyhemoglobin, methemoglobin and blood lactate concentration in evaluating the health condition of Krakow inhabitants exposed to primary pollutants. *Przegl Lek.* 1996;53:338-41. (showing COHb is same in chronic CO cases v. controls)
4. Lebbly TI, Zalenski R, Hryhorczuk DO, Leikin JB. The usefulness of the arterial blood gas in pure carbon monoxide poisoning. *Vet Hum Toxicol.* 1989;31:138-40.
5. Mahoney JJ, Vreman HJ, Stevenson DK, Van Kessel AL. Measurement of carboxyhemoglobin and total hemoglobin by five specialized spectrophotometers (CO-oximeters) in comparison with reference methods. *Clin Chem.* 1993;39:1693-700.
6. Myers, R.A. and Britten, J.S. Are arterial blood gases of value in treatment decisions for carbon monoxide poisoning? *Crit Care Med* 1989 Feb;17(2):139-42.
7. Ramirez RG, Albert SN, Agostini JC, Basu AP, Goldbaum LR, Absolon KB. Lack of toxicity of transfused carboxyhemoglobin red blood cells and carbon monoxide inhalation. *Surg Forum.* 1974;25:165-8.
8. Sanchez, R., Fosarelli, P., Felt, B., Greene, M., Lacovara, J. and Hackett, F. Carbon monoxide poisoning due to automobile exposure: disparity between carboxyhemoglobin levels and symptoms of victims. *Pediatrics* 1988, 82(4):663-6.
9. Seger D, and Welch L. Carbon monoxide controversies: neuropsychologic testing, mechanism of toxicity, and hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1994;24(2):242-8
10. Smith SR, Steinberg S, Gaydos JC. Errors in derivations of the Coburn-Forster-Kane equation for predicting carboxyhemoglobin. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1996;57:621-5.
11. Sokal JA. Lack of the correlation between biochemical effects on rats and blood

carboxyhemoglobin concentrations in various conditions of single acute exposure to carbon monoxide. *Arch Toxicol.* 1975;34:331-6.

12. Tikuisis P, Madill HD, Gill BJ, Lewis WF, Cox KM, Kane DM. A critical analysis of the use of the CFK equation in predicting COHb formation. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1987;48:208-13

### **CO nel Respiro e in Altri Sensibili, ma non specifici indicatori di esposizione o di malattia da CO.**

1. Chan GC, Lau YL, Yeung CY. End tidal carbon monoxide concentration in childhood haemolytic disorders. *J Paediatr.Child Health.* 1998;34:447-50.
2. Cox BD, Whichelow MJ. Carbon monoxide levels in the breath of smokers and nonsmokers: effect of domestic heating systems. *J Epidemiol Community.Health.* 1985;39:75-8.
3. TJ, MacDonald MJ, Zerbe GO, Petty TL. Reinforcing breath carbon monoxide reductions in chronic obstructive pulmonary disease. *Drug Alcohol Depend.* 1991;29:47-62.
4. De Reuck J, Decoo D, Lemahieu I, et al. A positron emission tomography study of patients with acute carbon monoxide poisoning treated by hyperbaric oxygen. *J Neurol.* 1993;240:430-4.
5. Fix AJ, Daughton DM, Kass I, Bell CW, Wass A. Immediate carbon monoxide estimates and self-reported smoking. *Percept.Mot.Skills.* 1979;49:675-8.
6. He F, Liu X, Yang S, et al. Evaluation of brain function in acute carbon monoxide poisoning with multimodality evoked potentials. *Environ Res.* 1993;60:213-26.
7. Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, Kharitonov SA, Cole PJ, Barnes PJ. Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. *Thorax.* 1998;53:867-70.
8. 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;53:668-72.
9. Horvath I, Barnes PJ. Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects. *Clin Exp Allergy.* 1999;29:1276-80.
10. Hunter K, Mascia M, Eudaric P, Simpkins C. Evidence that carbon monoxide is a mediator of critical illness. *Cell Mol.Biol (Noisy.-le.-grand.).* 1994;40:507-10.
11. Jalukar V, Penney DG, Crowley M, Simpson N. Magnetic resonance imaging of the rat brain following acute carbon monoxide poisoning. *J Appl Toxicol.* 1992;12:407-14.
12. Kirkham AJ, Guyatt AR, Cumming G. Alveolar carbon monoxide: a comparison of methods of measurement and a study of the effect of change in body posture. *Clin Sci.* 1988;74:23-8. [showing supine CO greater than erect CO]
13. Kurt TL, Anderson RJ, Reed WG. Rapid estimation of carboxyhemoglobin by breath sampling in an emergency setting. *Vet Hum Toxicol.* 1990;32:227-9.
14. Paredi P, Biernacki W, Invernizzi G, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled carbon monoxide levels elevated in diabetes and correlated with glucose concentration in blood: a new test for monitoring the disease? *Chest.* 1999;116:1007-11.
15. Paredi P, Shah PL, Montuschi P, et al. Increased carbon monoxide in exhaled air of patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1999;54:917-20.
16. Pracyk JB, Stolp BW, Fife CE, Gray L, Piantadosi CA. Brain computerized tomography after hyperbaric oxygen therapy for carbon monoxide poisoning. *Undersea.Hyperb.Med.* 1995;22:1-7.
17. Risser NL, Belcher DW. Adding spirometry, [breath] carbon monoxide, and pulmonary symptom results to smoking cessation counseling: a randomized trial. *J Gen Intern Med.* 1990;5:16-22.
18. Stewart, R.D., Stewart, R.S., Stamm, W., and Seelen, R.P. Rapid estimation of carboxyhemoglobin level in fire fighters. *JAMA,* 235,390-392,1976.Uasuf CG, Jatakanon A, James A, Kharitonov SA, Wilson NM, Barnes PJ. Exhaled carbon monoxide in childhood asthma. *J Pediatr.*

1999;135:569-74.

19. Verhoeff AP, van der Velde HC, Boleij JS, Lebret E, Brunekreef B. Detecting indoor carbon monoxide (CO) exposure by measuring CO in exhaled breath. *Int Arch Occup Environ Health* 1983;53(2):167-73

20. Vreman HJ, Baxter LM, Stone RT, Stevenson DK. Evaluation of a fully automated end-tidal carbon monoxide instrument for breath analysis. *Clin Chem*. 1996;42:50-6.

21. Wickramatillake HD. Validation of the end-expired method for measuring carboxyhaemoglobin levels for the use in occupational and environmental exposure studies. *Occup Med (Lond)*. 1999;49:43-5.

22. Yamaya M, Sekizawa K, Ishizuka S, Monma M, Mizuta K, Sasaki H. Increased carbon monoxide in exhaled air of subjects with upper respiratory tract infections. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:311-4

23. Zayasu K, Sekizawa K, Okinaga S, Yamaya M, Ohru T, Sasaki H. Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1140-3.

### **Effetti dell'ossigeno al 100% (O<sub>2</sub>) contenuto O<sub>2</sub> nel sangue, pressione (PO<sub>2</sub>)O<sub>2</sub> e consegna O<sub>2</sub>**

1. Fox, S.I., *Human Physiology* [5th Edition] Dubuque, IA: William C. Brown Publishers, 1996, pag. 478: "un aumento di P [a] O<sub>2</sub> nel sangue, prodotto, ad esempio, dalla respirazione d'ossigeno al 100% da una bombola di gas, non può aumentare così significativamente la quantità d'ossigeno contenuto nelle cellule di sangue rosso". Può aumentare, comunque, significativamente la quantità d'ossigeno dissolto nel plasma [arterioso] perché la quantità sciolta è determinata direttamente dal PO<sub>2</sub>. Se il PO<sub>2</sub> raddoppia, la quantità d'ossigeno dissolto nel plasma anch'esso raddoppia, ma il contenuto dell'ossigeno nel totale del sangue aumenta solo leggermente, siccome la maggior parte dell'ossigeno non è nel plasma, ma nelle cellule del sangue rosso [completamente legate all'emoglobina]. Poiché l'ossigeno portato dalle cellule rosse del sangue deve prima dissolversi nel plasma prima di diffondersi alle cellule del tessuto, tuttavia, un raddoppio del sangue [arterioso] PO<sub>2</sub> [o un dimezzamento del venoso PO<sub>2</sub>] significa che la percentuale di diffusione dell'ossigeno ai tessuti raddoppierebbe in queste condizioni.

***"per questa ragione, respirando da una bombola di ossigeno al 100% aumenterebbe significativamente l'apporto dell'ossigeno ai tessuti, benché avrebbe un piccolo effetto sul contenuto totale d'ossigeno nel sangue".***

### **Trattamento dell'avvelenamento da monossido di carbonio con ossigeno Normobarico al 100%**

1. Hardy, K.R. and Thom, S.R. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994;32(6):613-29.

2. Kirkham, A.J., Guyatt, A.R. and Cumming, G. Alveolar carbon monoxide: a comparison of methods of measurement and a study of the effect of change in body posture [showing that the level of expired CO increases as the concentration of inhaled oxygen increases]. *Clin Sci* 1988, 74:23-28.

3. Meert, K.L., Heidemann, S.M., and Sarnaik, A.P. Outcome of children with carbon monoxide poisoning treated with normobaric oxygen. *J Trauma* 1998, 44(1):149-54.

4. Scheinkestel, C.D., Bailey, M., Myles, P.S., Jones, K., Cooper, D.J., Millar, I.L., et al. Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomized controlled clinical trial. *Med J Australia* 1999; 170: 203-210.

5. Tibbles, P.M., Perrotta, P.L. Treatment of carbon monoxide poisoning: a critical review of human out-come studies comparing normobaric oxygen with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1994; 24:269-276.

6. Weaver, L.K. Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin* 1999, 15(2):297-317.

## INFORMAZIONI ON LINE

<http://www.mcsrr.org> (homepage of MCS Referral & Resources with link to the Poe- Awareness poster)

<http://www.carbonmonoxide.org> (links to CO webpages and discussion lists)

<http://www.phymac.med.wayne.edu/FacultyProfile/penney/COHQ/co1.htm> (Dr. Penney's CO Headquarters)

## 6. RISORSE

### **Bombole o concentratori d'ossigeno (capaci di generare ossigeno al 90% a 6 litri il minuto)**

Per consegna a domicilio dell'ossigeno compresso o liquido o affittare un concentratore d'ossigeno -- disponibile solo con prescrizione -- controllare le vostre pagine gialle locali sotto "ossigeno" per fornitori accreditati. La maggior parte accetta il Servizio Sanitario Statale e anche l'assicurazione privata per il pagamento totale, ma se si paga di tasca propria, il costo totale per l'ossigeno, per la tubatura, la sistemazione e il servizio dovrebbe essere minore di \$225 al mese che il Servizio Sanitario Statale paga per l'ossigeno supplementare e continuo, indipendentemente dalla modalità (liquido è il più comune). Concentratori d'ossigeno che raggiungono il 90% O<sub>2</sub> a 6 litri per minuto - sufficienti per questo protocollo - possono essere comprati nuovi a partire da \$1.000 a \$2.000 o se usati da MCS R & R per \$500 (rimessi a nuovo dai tecnici certificati di fabbrica con una garanzia piena di 3 anni, per dettagli chiamate il 410-362-6400). Indipendentemente da quale sia l'opzione scelta, assicurarsi che un terapeuta della respirazione vada a casa del paziente a provare e a dimostrare l'apparecchiatura. Questo dovrebbe includere una valvola di regolazione che dia almeno 6 litri per minuto collegato tramite una tubatura flessibile ad un umidificatore (di solito solo un contenitore di vetro con acqua attraverso la quale l'ossigeno ribolle), quindi ad una borsa per la respirazione non a circuito chiuso (di solito cellofan) e quindi ad una maschera per la respirazione non ha circuito chiuso attraverso la quale si espira attraverso una valvola o un lembo a senso unico. Il tasso di flusso, l'ossigeno in percentuale e tutti questi componenti dovrebbero essere specificati nella prescrizione del medico.

### **Tubatura per l'ossigeno e le Maschere per la respirazione non in circuito chiuso**

Alcuni pazienti non possono sopportare di utilizzare la tubatura normale e le maschere per l'ossigeno a causa delle sostanze chimiche che queste esalano quando sono nuove. In tali casi, i pazienti dovrebbero provare ad utilizzare una tubatura d'acciaio inossidabile e una maschera in ceramica. Queste e la sacca di cellofan rigonfia per respirazione non a circuito chiuso, è disponibile presso l'American Environmental Health Fdn (800-428-2343) per \$130 e per \$22 rispettivamente, più \$10,50 di spedizione. Per quelli che non possono sopportare le maschere di ceramica, il Dott. Trep della Dallas Environmental Health Center ne fabbrica alcune piccole in alluminio (per \$35, disponibili direttamente presso di lui, 214-373-5126).

### **Monitor per bassi livelli di Monossido di carbonio per le persone più a rischio d'avvelenamento da CO**

MCS Referral & Resources distribuisce il Monitor Digitale IST-AIM 935 progettato da Albert Donnay, l'unico rivelatore di monossido di carbonio che segnala a partire da 5ppm e fornisce avvertimenti istantanei tra i limiti americani dell'EPA di 9 e 35ppm. In rapporto, gli Allarmi standard di monossido di carbonio non mostrano livelli di monossido di carbonio sotto i 30ppm e non vanno oltre i 70ppm. Il monitor ha un'autoverifica giornaliera del suo sensore e una memoria incorporata che, con solo un pulsante, può richiamare sia il livello massimo di monossido di carbonio che il numero d'ore che sono trascorse dal picco fino a 8 giorni. Il monitor è portatile e ha un piatto posteriore facilmente staccabile per montaggio a muro. È sigillato completamente senza

batterie o sensori da sostituire. Costo di \$79 presso MCS Referral & Resources (410-362-6400) più \$6 per la spedizione di Posta Prioritaria. Con garanzia di 1 anno da IST-AIM.

### **Analizzatori del Respiro per il Monossido di Carbonio (display da 0 - 999ppm, con avvertimento sopra i 35ppm)**

Poiché respirando 100% di O<sub>2</sub> aumenta la concentrazione di monossido di carbonio esalato, i medici possono volere controllare prima e dopo il trattamento con un analizzatore di monossido di carbonio del respiro. MCS Referral & Resources consiglia per lo scopo il monitor AIM 450 digitale di monossido di carbonio (\$390 da MCSR e da R), che costa meno della metà del prezzo dei dispositivi simili progettati per i gruppi per smettere di fumare. L'AIM 450 è un sensore portatile alimentato da una batteria progettato per misurare livelli di monossido di carbonio nell'aria ambientale che ha uno strumento di analisi del respiro optional per livelli di monossido di carbonio misurati dalla respirazione. Costruito in viti filettate con accessorio optional che permette di testare il gas di 35ppm può permettere al 450 di essere azzerato e calibrato dall'utente nel campo. È disponibile anche un accessorio di sonda di metallo per misurare il monossido di carbonio interno nei condotti come un'opzione.

### **Il manifesto della consapevolezza per il monossido di carbonio di Edgar Allan Poe**

MCS R&R offrono un manifesto di 11x17 pollici manifesto intitolato "I segni che raccontano la storia dell'avvelenamento da monossido di carbonio" che caratterizzano la faccia di Edgar Allan Poe e le informazioni sui sintomi, le fonti, gli effetti, la popolazione a rischio e il trattamento. Progettato per l'esposizione negli ambulatori medici e nei pronto soccorso. Le singole copie sono gratuite, le copie arrotolate e spedite in tubi di protezione costano \$1 l'una (un minimo di 5 copie).

## **7. RIGRAZIAMENTI**

Questo protocollo non avrebbe potuto essere stato scritto senza l'aiuto inestimabile di molti medici, di terapisti della respirazione e dei loro pazienti. Un ringraziamento speciale è dovuto al Dr. William Rea e al Dr. Amado Piamonte e al Dallas Environmental Health Center, al Dr. Ann McCampbell, al Dr. Larry Plumlee. Anche se la responsabilità finale del protocollo è di MCS Referral & Resources, qualsiasi commento dovrebbe essere indirizzato a: MCS Referral & Resources 508 Westgate Rd, Baltimore MD 21229, fax 410-362-6401, email [adonnay@mcsrr.org](mailto:adonnay@mcsrr.org)  
Copyright © 2000 di MCS R&R.

Pubblicato con il permesso dell'autore e dell'editore