

# Perché trattare la intossicazione acuta da CO con ossigeno iperbarico?

G. Vezzani

AUSL Parma, P.O. Vaio-Fidenza

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

## SUMMARY

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

Nel 1860 C. Bernard dimostrò per primo, alla Università della Sorbona a Parigi, che CO determina la morte per "asfissia", in quanto il gas si combina chimicamente con l'emoglobina inibendo il trasporto dell'ossigeno. Alla fine dell'800 J.S. Haldane propose di portare nelle miniere di carbone dei canarini la cui caduta a terra avrebbe segnalato tempestivamente la presenza di CO, vista la piccola mole degli uccelli e un circolo estremamente ipercinetico rispetto agli umani. Verso il 1920 O. Warburg in Germania dimostrò che CO bloccava la respirazione cellulare in modo reversibile e che il bersaglio del CO corrispondeva al picco di assorbimento della luce alla stessa lunghezza d'onda del Citocromo C ossidasi. Nel 1940 si scoprì che il composto CO-Emoglobina (COHb) spostava la curva di dissociazione della stessa verso sinistra. Nel 1950 fu scoperta la vasta famiglia dei Citocromi P<sub>450</sub> (circa 650 nella specie umana), con picco di assorbimento del CO a

*Indirizzo per la richiesta di estratti:*

G. Vezzani

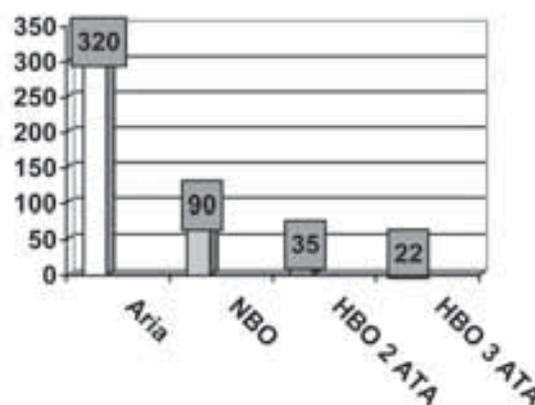
Ospedale di Vaio-Fidenza ASL Parma

Servizio di Anestesia,

Rianimazione e Terapia Iperbarica

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

Tabella 1.



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

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

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

Fondamentale fu la scoperta di Coburn (3) che dimostrò in vivo che CO lega la mioglobina sia scheletrica che cardiaca in proporzione al rapporto intracellulare CO/O<sub>2</sub>, tuttavia già alla fine dell'800 Haldane aveva stabilito che in condizioni di "steady-state" il rapporto COHb e OHb era M volte il rapporto fra la pressione parziale di CO e

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

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

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

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

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

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

Tabella 2.

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

condo lavoro si documentava il ruolo fondamentale delle  $\beta_2$ -Integrine quali molecole (non uniche) dell'adesività PMN-Endotelio e l'inibizione funzionale di tali molecole da parte dell'ossigeno iperbarico, portando alla luce il complesso rapporto tuttora non ben compreso fra Guanilato Ciclasi, sintesi di Monossido di Azoto, Monossido di carbonio e Ossigeno iperbarico. Ma nel 1996 si delineava completamente il nuovo concetto relativo all'azione dell'ossigeno iperbarico nell'intossicazione acuta da CO, poiché Thom dimostrava che il pretrattamento con OTI preveniva il danno cerebrale da CO, perfino se il pretrattamento era fatto 24 ore prima dell'intossicazione (9). I molteplici lavori di Thom e collaboratori hanno permesso di formulare il concetto di "terza linea" d'azione dell'ossigeno iperbarico, chiarendo inoltre un modello generale d'azione della ossigeno-terapia iperbarica applicabile a situazioni cliniche molto lontane fra loro apparentemente (Malattia da Decompressione, fenomeno di Ischemia-Riperfusion propriamente detto, effetto endotelio protettivo dell'ossigeno iperbarico nelle sepsi, ecc.) ma nelle quali l'endotelio sembra essere il bersaglio primo e preferito.

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

### ■ Il significato della percentuale di carbomonossiemoglobinemia (COHb)

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

mane nei globuli rossi, e quindi inizia una fase di equilibrio soprattutto verso mioglobina e l'eme di proteine enzimatiche, al raggiungimento del punto di equilibrio 80% di CO è nello spazio vascolare e il 20% nello spazio extravascolare. In aggiunta vi è la produzione endogena di CO che nell'adulto sano è di circa 12 mL/die, una parte è ossidata nei mitocondri a CO<sub>2</sub>, una parte si lega all'eme di proteine enzimatiche e una parte entra nel sangue ed è eliminata per via respiratoria. Se dopo l'avvelenamento viene somministrato O<sub>2</sub>, la PO<sub>2</sub> nel comparto vascolare aumenta più rapidamente che non nel comparto extravascolare, e quindi l'insieme del CO del comparto vascolare viene eliminato più rapidamente rispetto al comparto extravascolare, questa è in genere la situazione clinica che si presenta all'osservazione nei centri iperbarici o anche nei Pronto soccorso se il paziente ha inalato ossigeno durante il trasporto, vale a dire una percentuale di COHb piuttosto bassa, ma sicuramente un ammontare di CO ancora elevato nel comparto extravascolare.

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

- pressione parziale di CO e O<sub>2</sub> nella miscela inspirata
- il contenuto dei due gas nel sangue
- diffusibilità alveolo-capillare di CO
- ventilazione alveolare
- durata dell'esposizione
- perfusione polmonare

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PMID: 10092916 [PubMed - indexed for MEDLINE]

**Considerazioni:** il lavoro suscitò molti apprezzamenti positivi appena pubblicato, (dopo che New England Journal of Medicine ne aveva rifiutato la pubblicazione) quale prova definitiva della mancanza di efficacia della OTI in corso di intossicazione da CO, ma ad una lettura più attenta ci si accorse di numerose criticità per cui più appropriatamente fu definito lavoro "parascientifico". Il criterio di arruolamento dei pazienti era del tutto nebuloso, la differenza fra le dosi di O<sub>2</sub> fra i bracci della sperimentazione (O<sub>2</sub> normobarico vs O<sub>2</sub> iperbarico) erano inconsistenti, furono usate dosi di O<sub>2</sub> normobarico assolutamente al di fuori dei consueti schemi terapeutici, solo il 46% dei pazienti fu sottoposto a follow-up e tra questi molti erano etilisti suicidi o pazienti suicidi in pesante trattamento con psicofarmaci per cui l'attendibilità dei test psicometrici fu in pratica nulla. Come giustamente conclude C. Piantadosi: un trial può essere negativo per una serie di cattive ragioni, incluso il cattivo disegno scientifico del trial (13).

### **Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning.**

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

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

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

cognitive sequelae (odds ratio, 5.71 [95 percent confidence interval, 1.69 to 19.31];  $P=0.005$ ) and was more frequent in the normobaric-oxygen group (15 percent vs. 4 percent,  $P=0.03$ ). Cognitive sequelae were less frequent in the hyperbaric-oxygen group at 12 months, according to the intention-to-treat analysis ( $P=0.04$ ).

**CONCLUSIONI:** Three hyperbaric-oxygen treatments within a 24-hour period appeared to reduce the risk of cognitive sequelae 6 weeks and 12 months after acute carbon monoxide poisoning

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

#### Mathieu D

##### Undersea Hyperbaric Med J 1996 (abstract)

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

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

#### Ducassè JL

##### Undersea Hyperbaric Med J 1995 (abstract)

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

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

## ■ Riassunto

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

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

## ■ Bibliografia

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