

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative
Intensivmedizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. van Aken

Messung von exhalierem Kohlenmonoxid bei
maschinell beatmeten, kritisch kranken Patienten und
deren Korrelation mit Organdysfunktionen

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:
von Ostrowski, Thomas
aus Danzig (Polen)

2005

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H.G. Bone

2. Berichterstatter: PD Dr. med. M. Rothenburger

Tag der mündlichen Prüfung: 12.04.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative
Intensivmedizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. van Aken

1. Referent: Prof.. Dr. med. H.G. Bone
2. Koreferent: PD Dr. med. M. Rothenburger

Zusammenfassung

Messung von exhaliertem Kohlenmonoxid bei maschinell beatmeten, kritisch kranken Patienten und deren Korrelation mit Organdysfunktionen

Thomas Adam von Ostrowski

Endogenes Kohlenmonoxid entsteht beim Abbau von Hämoglobin. Im Abbauprozess von Hämoglobin kommt insbesondere einem Enzym eine tragende Rolle zu, der Hämoxigenase 1. Wie kein anderes Enzym reagiert die Hämoxigenase 1 extrem empfindlich auf verschiedene Stressoren, insbesondere auf Stimuli, die oxidativen Stress verstärken.

Die Eigenschaften von Kohlenmonoxid kann man als vasodilatierend, antioxidativ, antiinflammatorisch und antiproliferativ bezeichnen.

In dieser Arbeit wurde bei insgesamt 95 kritisch kranken Patienten, die unter verschiedenen Erkrankungen und ferner allesamt unter einer respiratorischen Insuffizienz mit mindestens 24 stündiger maschineller Beatmung litten, stündlich das exhalatorische Kohlenmonoxid gemessen.

Zum ersten Mal konnte ein bedeutender Zusammenhang zwischen Multiple Organ Dysfunction Score und endogener Kohlenmonoxid- Produktion demonstriert werden. Somit reflektiert die endogene Kohlenmonoxid- Produktion die schwere der akuten Organdysfunktion.

1. EINLEITUNG	1
1.1 MONITORING IN DER INTENSIVMEDIZIN	1
1.2 CO IN DER MEDIZIN	1
1.2.1 <i>Charakterisierung des CO</i>	<i>1</i>
1.2.2 <i>Exogenes CO und seine Wirkung auf den menschlichen Organismus.....</i>	<i>2</i>
1.3 CO UND DIE HÄMOXYGENASE I	5
1.3.1 <i>Endogenes CO.....</i>	<i>5</i>
1.3.2 <i>Regulation der endogenen CO-Synthese.....</i>	<i>6</i>
1.3.3 <i>Die HO-1 und ihre Induzierbarkeit.....</i>	<i>7</i>
1.3.4 <i>Wirkungen der HO-1 sowie ihrer Produkte, insbesondere des CO</i>	<i>10</i>
1.3.5 <i>HO als ein streßinduziertes Protein.....</i>	<i>16</i>
1.3.6 <i>CO und seine Interaktion mit NO.....</i>	<i>18</i>
1.4 CO-EXHALATION ÜBER DIE LUNGE	19
1.5 PROBLEMSTELLUNG	21
2. MATERIAL UND METHODEN	23
2.1 REKRUTIERUNG DER PATIENTEN	23
2.2 MATERIALIEN	23
2.2.1 <i>Beatmungsgeräte.....</i>	<i>23</i>
2.2.2 <i>Messgeräte und diverse Zusatzgeräte</i>	<i>23</i>
2.2.3 <i>Dokumentationsgeräte</i>	<i>23</i>
2.2.4 <i>Rahmenbedingungen für die Durchführung der Studie</i>	<i>23</i>
2.3 LABORCHEMISCHE UND HÄMATOLOGISCHE BESTIMMUNGEN.....	24
2.4 STUDIENDESIGN	25
2.4.1 <i>Versuchsaufbau</i>	<i>26</i>
2.5 MESSUNG DER CO-KONZENTRATION.....	27
2.6 STATISTISCHE METHODEN	29
2.7 SCORINGSYSTEME.....	29
2.7.1 <i>APACHE II-Score-System.....</i>	<i>29</i>
2.7.2 <i>MODS-Score-System.....</i>	<i>30</i>
3. ERGEBNISSE	32
3.1 EPIDEMIOLOGISCHE DATEN.....	32
3.1.1 <i>Demographische Daten.....</i>	<i>33</i>
3.2 DARSTELLUNG DER EXHALIERTEN CO-KONZENTRATIONEN KRITISCH KRANKER PATIENTEN.....	33
3.2.1 <i>Zusammenhang zwischen APACHE II-Score bzw. MODS-Score und endogener CO-Produktion.....</i>	<i>33</i>
3.2.2 <i>Zusammenhang zwischen endogener CO-Produktion und verschiedenen Laborparametern</i>	<i>34</i>
3.2.3 <i>Zusammenhang zwischen endogener CO-Produktion und verschiedenen Erkrankungen der Organsysteme, sowie des Geschlechts.....</i>	<i>35</i>
4. DISKUSSION	38
4.1 DISKUSSION DER ERHOBENEN DATEN.....	38
4.1.1 <i>Zusammenhang zwischen APACHE II-Score bzw. MODS und endogener CO- Produktion.....</i>	<i>38</i>
4.1.2 <i>Zusammenhang zwischen endogener CO-Produktion und verschiedenen Laborparametern</i>	<i>39</i>
4.1.3 <i>Zusammenhang zwischen endogener CO-Produktion und verschiedenen Erkrankungen der Organsysteme.....</i>	<i>40</i>

4.2 ZUSAMMENFASSUNG UND EINORDNUNG DER ERHOBENEN DATEN	45
4.3 DISKUSSION IM KONTEXT ZU MÖGLICHEN ZUKÜNFTIGEN STUDIEN.....	47
5. LITERATUR	49

1. Einleitung

1.1 Monitoring in der Intensivmedizin

Die Überwachung, speziell in der Intensivmedizin, umfasst die Beobachtung, Messung und Registrierung veränderlicher Funktionen des Intensivpatienten. Beim kritisch kranken Intensivpatienten sind häufig mehrere Organfunktionen gefährdet oder beeinträchtigt, so dass zumeist ein umfangreiches Überwachungsprogramm erforderlich ist. Im Mittelpunkt stehen hierbei die sog. Vitalorgane, d.h. die Funktion des Herz-Kreislauf-Systems und der Lunge, ergänzt durch die Erfassung einer Vielzahl weiterer Variablen und Parameter.

Wesentliches Ziel ist die frühzeitige Erkennung von Störungen des physiologischen Gleichgewichts und die Erfolgskontrolle therapeutischer Maßnahmen. Dabei ist die Zuverlässigkeit der erhobenen Befunde und Messdaten wichtig, da sie häufig die Grundlage für therapeutische Entscheidungen darstellt. Alle Überwachungsmaßnahmen müssen sinnvoll sein. Eine Abwägung von Nutzen, Risiken und Kosten für den jeweiligen Bedarf muss immer gewährleistet sein. Nicht zuletzt ist das Ansammeln unzähliger irrelevanter Daten zu verhindern, denn es erschwert die integrative Beurteilung des Zustands des Patienten und behindert im ungünstigsten Fall den therapeutischen Entscheidungsprozeß.

Anhand der vorliegenden Studie soll untersucht werden, ob exhalierendes Kohlenmonoxid (CO) einen Parameter darstellt, anhand dessen der Schweregrad einer Erkrankung ermittelt und somit möglicherweise Rückschlüsse auf den Verlauf einer Erkrankung gezogen werden können.

1.2 CO in der Medizin

1.2.1 Charakterisierung des CO

CO ist ein farb- und geruchloses Gas, das grundsätzlich bei unvollständiger Verbrennung, z.B. in schadhaften Öfen und Feuerstellen, als Autoabgas, aber auch an jeder Brandstätte entsteht. CO ist daher bei jeder Rauchgasinhalation beteiligt. Methylenchlorid, ein Farblösungsmittel, wird zu CO metabolisiert (Schmailzl KJG et al., 1995). Das Gas weist eine 240-mal stärkere Affinität zum Hämoglobin (Hb) auf als O₂ und verdrängt es daher aus seiner Bindung (Nunn JF et al., 1968). Zudem blockiert es die zelluläre Atmungskette. Hierdurch

wird die O₂-Transportkapazität kritisch reduziert. Bindet sich das CO an Myoglobin wird auch hier die Transportfähigkeit für O₂ beeinträchtigt. In hohen Dosen ist CO ein toxisches Gas (Dolan MC et al., 1985).

1.2.2 Exogenes CO und seine Wirkung auf den menschlichen Organismus

Letztendlich resultiert bei zunehmender CO-Aufnahme und Bildung von Carboxyhämoglobin (COHb) ein Sauerstoffmangel, der eine Gewebshypoxie und eine Laktatazidose aufgrund des anaeroben Stoffwechsels nach sich zieht. Entfällt die Exposition, zerfällt der CO-Hämoglobinkomplex, wodurch CO wieder frei wird und über die Lungen abgeatmet werden kann (Ginsberg MD et al., 1985; Schmailzl KJG et al., 1995). Klinisch manifestiert sich die resultierende Hypoxie v.a. im zentralen Nervensystem und im Herz-Kreislauf-System (Tab. 1). Wegen der kirschroten Farbe des COHb entsteht keine Zyanose. Das Ausmaß der Hypoxämie kann nicht am arteriellen pO₂ abgelesen werden und die Pulsoxymetrie liefert systematisch falsche Werte. Nur durch direkte CO-Oxymetrie kann das Ausmaß der Intoxikation quantitativ erfasst werden. Die klinische Symptomatik korreliert eng mit der steigenden COHb-Konzentration im Blut.

Tab. 1: Klinische Symptomatik bei der CO-Vergiftung (aus Buchardi, Larsen, Schuster, Suter, Intensivmedizin, 8., S. 491, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 2001)

CO-HB (% IM BLUT)	SYMPTOME
0-10	Keine
10-20	Leichte Kopfschmerzen, Angina pectoris bei Belastung, Dyspnoe bei schwerer Belastung
20-30	Klopfende Kopfschmerzen, Thoraxschmerzen, Dyspnoe bei mäßiger Belastung
30-40	Schwere Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Seh- und Denkstörungen
40-50	Bewusstlosigkeit, Tachykardie, Tachypnoe, Ataxie

50-60	Koma, Krämpfe, Cheyne-Stokes-Atmung
> 60	Schwere Atem- und Kreislaufstörung, Exitus

Wie Tab.1 zu entnehmen ist, treten bereits bei einem CO-Gehalt von 20% Intoxikationssymptome auf. Durch den ansteigenden Sauerstoffmangel der Organe treten je nach Dosis und Expositionsdauer oben beschriebene Symptome auf. Im Verlauf der Intoxikation kann es zum Lungen- und Hirnödem kommen. Eine metabolische Azidose ist in der arteriellen Blutgasanalyse erkennbar. Eine langsame Intoxikation kann zunächst zu Hypotension und EKG-Veränderungen führen. Das Auftreten eines Anstiegs der QT-Strecke im EKG gilt als ein direktes Maß der Intoxikation. Hierdurch wird die Grundlage für Arrhythmien des Herzens gelegt, die letztendlich zu Herzversagen und Tod führen können (Gurkan Y et al., 2002; Schmailzl KJG et al., 1995). Noch 2 bis 28 Tage nach einer akuten CO-Vergiftung können sich mitunter sehr gefährliche Situationen ergeben. So können insbesondere neuropsychiatrische Symptome, wie das Auftreten eines Morbus Parkinson, beobachtet werden. Bei jungen Patienten fällt häufiger die Entwicklung einer Polyneuropathie auf (Jaeckle RS et al., 1985; Lee HF et al., 2001). Zu einer Rhabdomyolyse mit akutem Nierenversagen kann es bei Bindungszuständen zwischen CO und Myoglobin kommen (Wolff E et al., 1994). Aufgrund des zunehmenden Sauerstoffmangels kommt es, bedingt durch eine mitochondrial vermittelte Inhibition der Cytochrom C-Oxidase, zu Membranschäden an Lymphozyten (Miro A et al., 1999). Die Höhe des während der akuten Intoxikation gemessenen COHb-Spiegels reflektiert die Schwere der Symptome und die Prognose des Patienten (Raub JA et al., 2000).

Die Therapie der CO-Vergiftung besteht zunächst in der Unterbrechung der Exposition und Beseitigung der Asphyxie. Indiziert ist die 100%ige O₂-Beatmung bereits an der Notfallstelle, möglichst mit Intubation und Beatmung, da nur so wirklich 100% O₂ zugeführt werden können. Vermeintlich „normale“ Pulsoxymetriewerte dürfen nicht fehlgedeutet werden. Die hohe O₂-Konzentration hat zwei Effekte:

- Zunächst wird das asphyktische Gewebe zusätzlich mit O₂ versorgt. Bei einem FiO₂ von 1,0 steht damit zumindest ein Teil des O₂-Bedarfs des Organismus in gelöster Form zur Verfügung.

- Darüber hinaus verdrängt der hohe O₂-Partialdruck das CO aus seiner Bindung an Hb. Während die Halbwertszeit für CO unter Beatmung mit Raumluft bei etwa 250 min. liegt, vermindert sie sich unter 100% O₂ -Partialdruck auf etwa 40 min.

Bei Schwangeren und Kleinkindern muss eine längere Sauerstofftherapie durchgeführt werden, da das fetale Hb eine stärkere Affinität zu CO besitzt. Sofern möglich, kann eine hyperbare Oxygenierung indiziert sein, insbesondere bei Patienten mit Krampfanfällen, Synkopen, Koma, neurologischen und kardiovaskulären Symptomen, die sich unter der Sauerstofftherapie nicht zurückbilden. Durch die hyperbare Sauerstoffbeatmung kann die Halbwertszeit nochmals auf 15 bis 30 min reduziert werden (Dolan MC et al., 1985; Mofenson HC et al., 1984; Schmailzl KJG et al., 1995). Jedoch ist die Therapieindikation zum Einsatz von hyperbarem Sauerstoff sehr eingeschränkt, insbesondere dann, wenn der Patient einen Herz-Kreislaufstillstand im Rahmen der CO-Intoxikation erleidet (Ginsberg MJ et al., 1985; Gandini C et al., 2001; Mehta SR et al., 2001). So berichtet Hampson, dass alle 18 Patienten mit einem initialen Kreislaufstillstand aufgrund einer CO-Intoxikation trotz adäquater Therapie im Verlauf ihrer Hospitalzeit verstarben. In einer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Anwendung einer hyperbaren Sauerstofftherapie immer auch mit dem potentiellen neurologischen Risiko abgewogen werden muss (Hampson NB et al., 1996). So wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit eines hypothetischen Patienten mit 74% unter der hyperbaren Sauerstofftherapie angegeben. In einer weiteren Studie wurden die Auswirkungen dieser Therapie auf das zentrale Nervensystem untersucht. Von 900 intoxikierten Patienten konnten 300 einer hyperbaren Sauerstofftherapie zugeführt werden. Tab. 2 gibt die Häufigkeit der neurologischen Symptome in Abhängigkeit vom atmosphärischen Druck wider.

Tab. 2: Krampfanfälle unter hyperbare O₂ Therapie

HYPERBARE O ₂ THERAPIE [ATM]	BEOBACHTET KRAMPFANFÄLLE
2,45	1
2,8	9
3,0	6

1.3 CO und die Hämoxygenase I

1.3.1 Endogenes CO

CO entsteht beim Abbau von Hb (Abb. 1). Der Abbau des Hb beginnt mit der Abspaltung des Eisen-Porphyrins vom Globin, nach Umwandlung des Hb zu Methämoglobin, aus dem sich das Hämin leicht ablösen lässt. Das Globin wird zu Aminosäuren abgebaut. Hämin oder Häm wird zu Biliverdin unter Freisetzung von CO oxidiert, das aus einem Methinbrücken-Kohlenstoffatom entsteht. Die Reaktion wird von der mikrosomalen Hämoxygenase (HO), einer Monooxygenase, unter Verwendung von O₂ und NADPH katalysiert. Das freiwerdende Eisen wird an Ferritin gebunden. Die grüne Tetrapyrrolverbindung Biliverdin wird mit NADPH zum orangefarbenen Bilirubin reduziert, das ins Blut gelangt, wo es als lipophile Verbindung an Albumin gebunden vorliegt. Die Hauptmenge des pro Tag gebildeten Bilirubins stammt aus dem Abbau zirkulierender Erythrozyten in der Milz. Etwa 15% des Bilirubins stammen aus der Leber vom Abbau anderer Porphyrinproteine, z.B. der Cytochrome. Auch Gewebemakrophagen können Häm abbauen, was bei der Verarbeitung von Hämatomen eine Rolle spielt (Frieden E et al., 1971; Schmidt R et al., 1972). Die endogene CO-Produktion korreliert direkt mit dem Erythrozytenabbau. Dabei wird pro Mol zerlegtem Häm ein Mol CO gebildet. Bei gestörter Erythrozytenproduktion kann es zu einer signifikanten Zerstörung erythroider Zellen im Knochenmark kommen. Durch eine solche ineffektive Erythropoese entsteht eine erythroide Hyperplasie und erhöhte Aufnahme von Eisen ins Knochenmark bei nur schwacher Erholung des Eisens in den zirkulierenden Erythrozyten. Ein damit verbundener erhöhter Zellumsatz geht mit einer erhöhten endogenen Produktion von CO und unkonjugiertem Bilirubin einher (Barbior BM et al., 1990; Beck WS et al., 1991; Bunn HF et al., 1986).

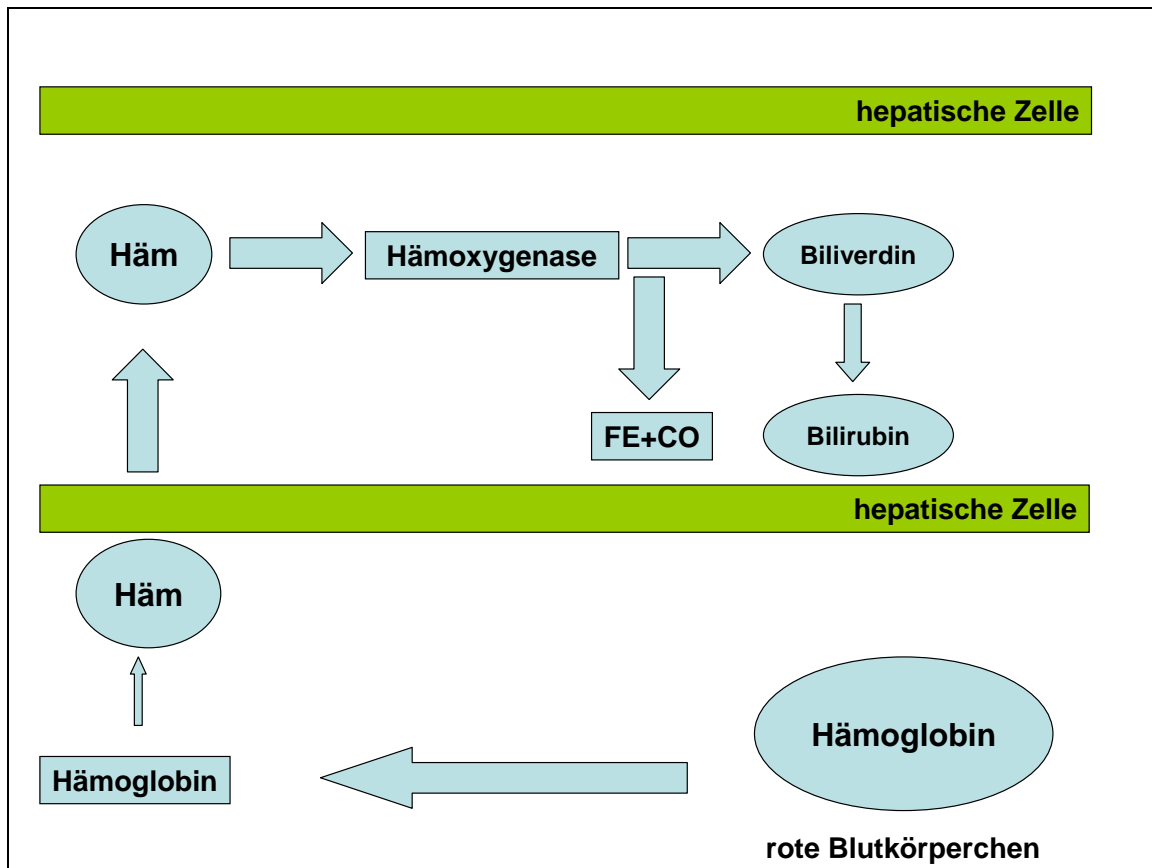


Abb. 1: Schematische Darstellung der Bedeutung der HO im hepatischen Zellsystem.

1.3.2 Regulation der endogenen CO-Synthese

Durch das Enzym HO wird die endogene CO-Produktion katalysiert. Insgesamt sind heute drei verschiedene Isoformen dieses Enzyms bekannt. Hinsichtlich Ihrer Regulation, Verteilung und Genstruktur sind alle Isoformen unterschiedlich (McCoubrey WK, Huang TJ, Mains MD, 1997).

Die HO-1 ist die induzierbare Form. Sie ist ubiquitär zu aktivieren (McCoubrey WK, Huang TJ, Mains MD, 1997). Die HO-1 kommt insbesondere in Leber und Milz vor. Hingegen findet man die konstitutive Isoform, die HO- 2, vorwiegend in Cerebrum und Testes. Die dritte konstitutive Isoform, die HO-3, besitzt eine nur sehr geringe Aktivität. Bezüglich ihrer Lokalisation bestehen heute noch keine eindeutigen Hinweise (Elbirt KK et al., 1999).

1.3.3 Die HO-1 und ihre Induzierbarkeit

Wie kein anderes Enzym reagiert die HO-1 extrem empfindlich auf verschiedene Stressoren, wie z.B. Ischämie-/ Reperfusionsschäden (I/R), Hypoxie, Hyperoxie (Takahashi S et al., 1999), inflammatorische Zytokine (Amersi F et al., 1999; Kudo S et al., 1999; Rizzardini M et al., 1993; Terry CM et al., 1998), Endotoxin (Amersi F et al., 1999; Camhi SL et al., 1995; Pellacani A et al., 1998), Häm (Taylor JL et al., 1998; Vesely MJ et al., 1998), Metalle (Immenschuh S et al., 1995), Hypothermie, Hyperthermie (Shibahara S et al., 1987) sowie die portale Hypertension (Fernandez M et al., 1999). Der HO-1 wird eine bedeutende Rolle in der Stressantwort zugeschrieben, da Sequenzen von NF- κ B, AP-1 und AP-2-Bindungen in der Promotorregion des humanen HO-1-Gens gefunden wurden (Camhi SL et al., 1995; Immenschuh S et al., 1998; Lavrovsky Y et al., 1994; Marks GS et al., 1988; Shan Y et al., 2000). Die Unterschiedlichkeit der HO-1-Induktoren legt verschiedene Regulationselemente für dieses Gen nahe. Zwei weitere regulatorische Elemente, NF- κ B und AP-2, werden als wichtige regulierende Faktoren der Antwort der HO-1 auf oxidativen Stress, Zellschaden, Wachstum und Differenzierungsprozesse angesehen (Lavrovsky Y et al., 1994). Andere Proteine, die in der Entzündungsreaktion eine zentrale Rolle spielen, benutzen ebenfalls diese und weitere transkriptionelle Faktoren, NF- κ B, AP-1 und HIF-1 wie z.B. NOS-2, welches eine bedeutende Rolle unter Stressbedingungen spielt (Liu Y et al., 1998; Willis D et al., 1996). Es wird angenommen, dass beispielweise HO-1 und bei NOS-2 in der Stressantwort auf Hypoxie und Sepsis miteinander interagieren (Bauer M et al., 1997; Carini R et al., 2000; Maines MD et al., 1997). Einige Experimente konnten diesen Zusammenhang belegen. So konnte Tyrrell in einem *in vitro*-Experiment zeigen, dass durch UVA-Strahlen oxidativer Stress in Zellen induziert werden kann. Sofort nach Exposition dieser Zellen konnte eine Aktivierung der HO-1 gemessen werden. Vermutlich ist dieses Enzym in der Lage einen Notfallreparaturmechanismus in Gang zu setzen, der sofort nach Exposition der Zelle gegenüber Stress auftritt (Tyrrell R et al., 1999).

In einem Rattenmodell wurde eine Myokardischämie induziert. In den ersten 24 Stunden nach der Induktion konnte eine Aktivierung von HO-1 gemessen werden (Hangalshi M, 2000).

Bauer konnte eine erhöhte Aktivität des Enzyms im Rahmen von Schock und Reanimation feststellen. Nach experimenteller Hemmung der HO-1 durch Gabe von Zink-Protoporphyrin konnte ein signifikanter Anstieg der portalen Widerstände gemessen werden. Somit scheint die HO-1 an einer Reduktion des portalen Hypertonus nach Reanimation beteiligt zu sein (Bauer M et al., 1997).

Untersuchungen von Carraway zeigten, dass eine über drei Wochen andauernde Hypoxie eine Polyzythämie, eine rechtsventrikuläre Hypertrophie und ein pulmonales vaskuläres Remodeling verursacht. Im Rahmen einer chronischen Hypoxämie konnte in dieser Untersuchung ein Anstieg der HO gleich zu Beginn nachgewiesen werden. Dazu wurde ein Rattenmodell gewählt, in dem männliche Sparague-Dawley Ratten für 0, 1, 3, 7 und 14 Tage einem Luftdruck von 395 Torr ausgesetzt wurden. Nach Exposition wurde der Anteil an COHb und der Hämatokrit gemessen weiterhin wurden die Lungen für immunhistochemische Nachweise fixiert und für das spätere Messen der HO mittels Western Blot aufbearbeitet. Weiterhin wurde das Größenverhältnis von rechter zu linker Herzkammer beurteilt. Der Hämatokrit stieg kontinuierlich nach Exposition an und erreichte nach drei Tagen Exposition Werte, die oberhalb der Kontrollgruppe lagen. Nach diesen drei Tagen stieg der Wert noch weiter, bis ein Plateau von 60% nach 21 Tagen erreicht war. COHb, welches als Marker für die endogene CO-Produktion angesehen wird, stieg am ersten Tag der Exposition am stärksten an, ein weiterer Peak wurde nach 21 Tagen erreicht. Das Größenverhältnis der rechten zur linken Herzkammer erreichte nach sieben Tagen signifikant höhere Werte. Diese Daten implizieren die Entwicklung einer Rechtsherzhypertrophie über die Zeit der Exposition. Eine Aktivitätserhöhung der HO konnte vor allem in der frühen Phase der chronischen Hypoxie nachgewiesen werden. Der frühe Anstieg der HO am ersten Tag der Exposition kann mit seiner vasodilatierenden Wirkung erklärt werden und ähnelt dem Pathomechanismus von Stickstoffmonoxid (NO) (Carraway MS et al., 2000).

Im Rahmen von zerebralen Vasospasmen konnten gleich zwei wissenschaftliche Gruppen die Aktivitätssteigerung von HO-1 nachvollziehen. Durch die resultierende zerebrale Ischämie und Infarzierung im Rahmen zerebraler Vasospasmen konnte Suzuki in einem Rattenmodell erhöhte HO-1mRNA-Expressionen in der Basilararterie nach intrazerebraler Blutung und nachfolgenden Vasospasmen nachweisen (Suzuki H et al., 1999). Mit der Injektion von lysiertem Blut wurde eine zerebrale Ischämie durch die resultierenden Vasospasmen hervorgerufen. Auch hier konnte die Gruppe um Matz eine fokale Hyperexpression der HO-1 nachweisen, womit die Induktion durch Sauerstoffmangel erneut bestätigt wurde (Matz et al., 1996).

Aber nicht nur die Hypoxämie, sondern auch inflammatorische Prozesse, Virusinfektionen und Hyperthermie können einen Einfluß auf die HO ausüben. Otterbein konnte zeigen, dass die Induktion der HO-1 vor einer Endotoxinämie schützt. Mittels des Lipopolysaccharids Endotoxin wurde ein Lungenversagen und eine Sepsis an Ratten induziert. Die Therapie mit

Hb, einem potenten Induktor der HO, ergab ein 100%iges Überleben dieser Population bei sonst deletärem Ausgang (Otterbein LE et al., 1995).

Elia beschrieben ebenfalls positive Effekte durch die Induktion des Hämoxigenase/Kohlenmonoxid-Systems. Im Rahmen von Virusinfektionen und Hyperthermie werden vermehrt cytoprotektive Prostaglandine des Typs A (PGA1) gebildet. Dieser Effekt ist mit der Induktion eines Proteins verbunden, welches als Heat shock protein 32 bezeichnet wird und der HO-1 entspricht (Elia G et al, 1999).

1.3.3.1 Hormonelle Regulation

Die Induzierbarkeit der HO durch Hormone wurde eingehend von Bakken untersucht (Bakken AF et al., 1972). Die Arbeitsgruppe postulierte den Effekt verschiedener Hormone, wie z.B. Epinephrin und Glucagon, auf die hepatische HO-Aktivität. 3,5,3'-L-Triiodthyronin (T3) wirkt aktivierend auf die hepatische HO- (Smith TJ, Drummond GS et al., 1982) und ALA-Synthetase (Smith TJ, Drummond GS et al., 1988) in einem dosis- und zeitabhängigen Verhältnis. In diesem Zusammenhang werden ebenfalls die P450-Cytochrome induziert. Diese Aktivierung scheint stereospezifisch zu sein, da die T3-Isoform 3,3',5'-Triiodthyronin nicht in der Lage ist, induzierend auf diese Enzyme zu wirken, während das Thyroxin ein potenter Induktor ist. Die alleinige Verabreichung von Retinsäure hat keinen Effekt auf die HO-1, wobei die Säure erniedrigend auf die Cytochrom P450-Enzyme wirkt und den zellulären Häm-pool ausschöpft. Wird die Retinsäure zusammen mit T3 verabreicht, erfolgt eine Steigerung der Aktivität der HO um mindestens 61 %, wobei der Hämgehalt unter diesen Bedingungen nicht reprimiert wird (Smith TJ, Drummond GS et al., 1991). Ein interessanter Aspekt ist die Wirkung von Prostaglandin (Deoxy-[Delta]^{9,12}-13,14-dihydroprostaglandin D₂ ([Delta]¹²-PDJ₂), das ein potenter Induktor der zellulären Wachstumsinhibition (Ohno et al., 1986) und Zelldifferenzierung (Santoro et al., 1979) in den verschiedensten Zelllinien ist. Der inhibitorische Effekt des [Delta]¹²-PDJ₂ wird hervorgerufen durch die Induktion eines 68 kDa Proteins. Dieses Protein wurde als ein Hitzeschock-Protein (HSP 68) identifiziert (Ohno et al., 1988), das wahrscheinlich die Zelle auf die veränderten Bedingungen "vorbereitet" und sie von ihnen schützt. Dieser Aspekt lieferte erstmals die Möglichkeit einer Zusammenarbeit von Hormonen deren zellulärer Einwirkung und die Einschaltung eines Streß-Proteins ohne Beteiligung ihrer spezifischen Rezeptoren und DNA-Erkennungssequenzen. Weitere Untersuchungen dieses Phänomens verifizierten, daß das [Delta]¹²-PDJ₂ induzierend auf ein niedermolekulares Protein wirkt, eine ca. 31 kDa Protein, das als das Hitzeschock-Protein HO identifiziert werden konnte (Koizumi T et al., 1991; Koizumi T et al., 1992). Welche

molekulare Funktion die HO unter diesen Bedingungen hat, ist noch ungeklärt. Möglicherweise ist die erhöhte Expression die Folge einer oxidativen Veränderung in der Zelle, da das $[\Delta]^{12}$ -PDJ₂ mit Glutathion konjugiert wird (Entgiftungsweg) und damit die zellulären Antioxidanten vermindert werden.

Metallporphyrine stellen in der Regel starke Induktoren der HO-1 dar. Umso bemerkenswerter ist die Tatsache, daß synthetische Glukocorticoide (z.B. Dexamethason), die einzigen bekannten nicht-Metallporphyrine in der Lage sind, eine HO-1-Induktion zu inhibieren (Lutton et al., 1992). Ein Kernbindungsprotein, das bei der Darreichung von Dexamethason verstärkt synthetisiert wird, verhindert eine HO-1-Genaktivität. Dieses konnte durch DNase Footprinting- und in DNA-Protein-Wechselwirkungsversuchen (electrophoretic mobility shift assay, EMSA) gezeigt werden.

1.3.4 Wirkungen der HO-1 sowie ihrer Produkte, insbesondere des CO

Bevor auf die HO-1 und deren Produkt, das CO eingegangen wird, soll kurz ein Überblick über weitere Produkte der HO-1 und ihrer möglichen Interaktionen im menschlichen Organismus gegeben werden. Anhand von Abb. 2 ist dies schematisch dargestellt.

Die HO-1 ist ein induzierbares Enzym, das den Abbau von Häm katalysiert. Endprodukte dieses katabolen Vorgangs sind Bilirubin und CO. Biliverdin wird durch die Biliverdinreduktase weiter zu Bilirubin, einem weiteren potenten Antioxidanz, Antimutagen und Antikomplementagenz abgebaut (Hayashi S et al., 1999; Liu Y et al., 2000). Bilirubin zeigt im Bereich physiologischer Plasmakonzentrationen antioxidative Wirkung. Neuere Arbeiten weisen dem Bilirubin eine dem "High-density-Lipoprotein" vergleichbare Rolle als Marker und funktioneller Mediator gefäßschützender, antiatherogener Effekte zu (Hopkins et al., 1996; Mayer et al., 2000). In mikromolaren Konzentrationen gilt Bilirubin als eines der effektivsten Antioxidantien. Eine experimentell erzeugte Hypoxämie mit einer Sauerstoffkonzentration von 2% läßt die antioxidative Wirkung von Bilirubin stärker noch als alpha-Tocopherol, welches als das beste Antioxidans der Lipidoxidation gilt, die Oxidationen verhindern (Stocker R et al., 1987). Es wurde gezeigt, dass Bilirubin effizient die Lipidperoxidation hemmt und seine antioxidative Wirkung wahrscheinlich auf einer Interaktion mit dem antioxidativen α -Tocopherol und Lipoproteinen beruht (Abraham NG et al., 1995; Clark JE et al., 2000).

Auch CO entfaltet in niedrigen Konzentrationen antiapoptotische, zellprotektive Effekte. Außerdem lässt sich CO in der Ausatemluft messen und als nichtinvasiver Parameter für "oxidativen Stress" und die kompensatorische Induktion von protektiven Stressproteinen verwenden. Diese Methode wird zurzeit schon routinemäßig bei Frühgeborenen angewandt (Stevenson et al., 2001). Neuere Untersuchungen lassen vermuten, dass sich CO-Bestimmungen auch als Verfahren zur Kontrolle des Krankheitsverlaufs und Therapieerfolgs ("disease monitoring") bei Diabetes- und Asthmapatienten einsetzen lassen (Paredi et al., 1999; Yamaya et al., 2001).

Gekoppelt an die Induktion von HO-1 ist die Expression eines zweiten antioxidativ wirksamen Stressproteins, des Ferritins. Ferritin wird hauptsächlich translational reguliert und bindet als neugebildetes Apoferritin freie intrazelluläre Eisenionen. Dadurch wird dem Prozess der Sauerstoffradikalbildung ein essentieller Katalysator entzogen und die Entstehung der aggressiven Hydroxylradikale unterdrückt (Balla J et al., 1992; Balla G et al., 1992; Balla J et al., 1995).

HO-1 und Ferritin sind induzierbare Proteine mit gewebesetzenden Eigenschaften und gelten als potentielle Zielstrukturen für Strategien zur Prävention von Atherosklerose und anderen inflammatorischen, zelltoxischen Prozessen (rheumatoide Arthritis, Transplantatabstoßung usw.).

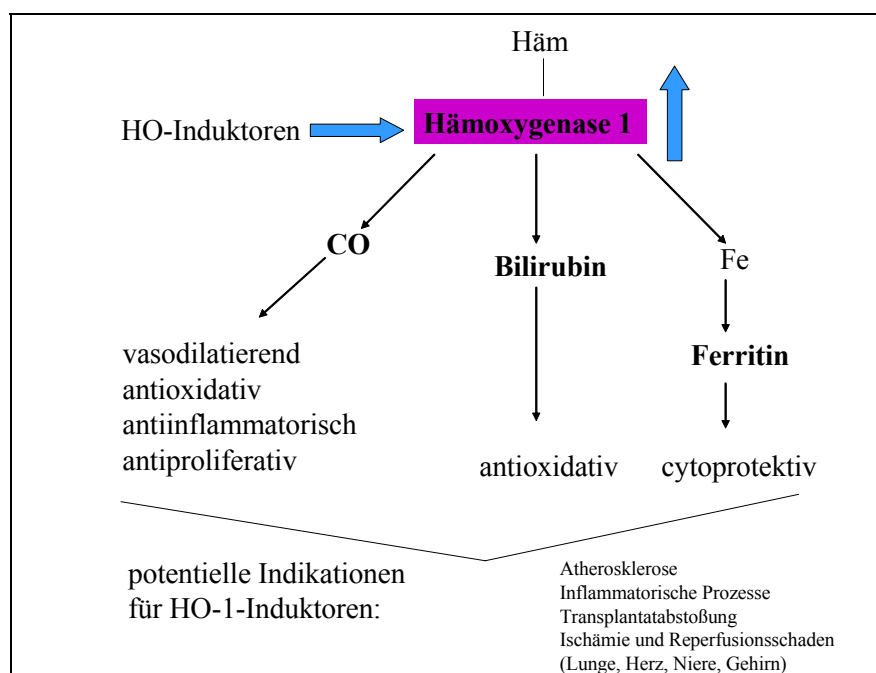


Abb. 2: Darstellung der Produkte der HO-1 und ihrer möglichen Interaktionsfelder

Wie bereits erwähnt, findet eine Induktion des Hämoxigenase/Kohlenmonoxid-Systems durch zellulären Stress statt. Die wohl bedeutendste Wirkung dieses Systems ist die über die Aktivierung der Guanylcyclase vermittelte Vasodilatation. CO -ein potentieller Signalüberträger wie das NO- reguliert das cGMP durch Bindung an der prosthetischen Gruppe der Guanylatcyclase hoch und kann die Zellfunktion nach hämorrhagischer und oxidativer Zellschädigung modulieren (Morita T et al., 1995).

Zusammenfassend lassen sich die Wirkungen von CO, wie in Abb. 2 dargestellt, und des Enzyms HO als vasodilatierend, antioxidativ, antiinflammatorisch und antiproliferativ beschreiben. Die vasodilatatorischen Effekte konnten in einigen Studien nachgewiesen werden. Tabellarisch sollen hier die wichtigsten Studien aufgeführt werden.

Tab. 1: Darstellung von Studien mit Ergebnissen bezüglich vasodilatativer Effekte

Studie	Aussage im Bezug auf vasodilatative Effekte
Willis D, 1995; Siow RC, 1999	Eine Induktion des Hämoxigenase/Kohlenmonoxid-Systems in der Gefäßmuskulzelle kann über die Aktivierung der Guanylcyclase die Senkung eines vorbestehenden Hypertonus erreichen.
Siow RC, 1999	Es handelt sich um eine Studie über die HO und CO im Rahmen der Artherosklerose. Hier konnte durch „low density lipoproteine“, Hypoxie und proinflammatorische Zytokine eine Induktion der HO erreicht werden. Die Aktivität war besonders im vaskulären Endothel und glatten Muskelzellen besonders hoch.
Bauer M, 1997; Wakabayashi Y, 1999	Auf portaler Ebene kann durch die Induktion des Hämoxigenase/Kohlenmonoxid-Systems eine Senkung des portalen Drucks erreicht werden. Im Rahmen eines portalen Hypertonus scheint extrasinusoidal gebildetes CO eine Relaxierung des Gefäßsystems zu bewirken.
Zhang F, 2001	Zentral produziertes CO scheint über eine Inhibition der Baroreflex-Aktivität eine antihypertensive Wirkung zu haben.
Hangalshi et al., 2000	1.) Thema ist die Wirkung des Hämoxigenase/Kohlenmonoxid-Systems nach experimentell induzierten Myokardischämien an Ratten. Beschrieben wird ein Anstieg der HO 24 Stunden nach der Ischämie und Reperfusion des Herzens. 2.) An einer anderen Population von Ratten wurde die Wirkung von Häm als potenter Induktor des Hämoxigenase/Kohlenmonoxid-Systems auf das Myokard untersucht.

	Zwei Tage vor der experimentell induzierten Myokardischämie wurde dieser Population intraperitoneal Häm injiziert. Die anschließend gemessenen Infarktareale waren signifikant kleiner als die der ersten Gruppe ohne Häm-Injektion.
Seki T, 1999	<p>Eine durch chronischen Hypertonus verursachte Linksherzhypertrophie kann durch die Induktion des Hämoxigenase/Kohlenmonoxid-Systems abgeschwächt werden.</p> <p>Eine Untersuchung an genetisch hypertonen Ratten konnte durch die Induktion des Hämoxigenase/Kohlenmonoxid-Systems eine deutliche Reduktion der resultierenden Linksherzhypertrophie zeigen. Auch die m-RNA des natriuretischen Peptids, als ein Marker der kardialen Hypertrophie, sank. Ein Anstieg der HOm-RNA, sowie von c-GMP, war dagegen zu sehen, ohne dass der arterielle Blutdruck sich verminderte.</p>
Panahian N, 2001	Durch die Induktion der HO und die Bildung von CO nach zerebraler Ischämie konnte eine Verkleinerung des Infarktareals und eine Reduktion des zerebralen Ödems nachgewiesen werden.
Suzuki H, 1999	Durch die Gabe von lysiertem Blut in die Cysterna magna konnte experimentell ein zerebraler Vasospasmus induziert werden. Durch dieses Ereignis wurde das Hämoxigenase/Kohlenmonoxid-System aktiviert. Hierdurch schien eine Degravierung der Symptome über eine zerebrale Vasodilatation verursacht zu werden.

Neben der Vasodilatation durch die Bildung von CO fungiert die HO auch als Vermittler antioxidativer Funktionen. Die aktuellen Studien sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tab. 2: Darstellung von Studien mit Ergebnissen bezüglich antioxidativer Effekte

Studie	Aussage im Bezug auf antioxidative Effekten
Tyrrell R, 1999	Bei einem durch UVA-Strahlung verursachten Zellschaden wird vermehrt das Oxidans Häm freigesetzt. Diese Freisetzung wiederum aktiviert die HO, so dass die Zelle schnell gegenüber Oxidantien geschützt werden kann. Das durch den Abbau von Häm freiwerdende Eisen kann in späteren Schritten durch langsam ansteigendes Ferritin gebunden werden.

Tab. 3: Darstellung von Studien mit Ergebnissen bezüglich antiinflammatorischer Effekte

Studie	Aussage im Bezug auf antiinflammatorische Funktionen
Otterbein L, 1995; 2000	<p>In einem Rattenmodell konnte Otterbein die effektive Abwehr des Enzym-Systems gegenüber Endotoxinen nachweisen. Nach experimentell induzierter Sepsis mit Lungenversagen durch Lipopolysaccharid-Endotoxin konnte ein Anstieg der HO und der HO-mRNA in der Lunge beobachtet werden.</p> <p>Nach aktiver Induktion der HO durch Gabe von Hb vermutet die Gruppe eine verbesserte Abwehr gegenüber dem Endotoxin in der Lunge. Tatsächlich überleben 100% der Tiere die induzierte Sepsis mit Lungenversagen nach einer Therapie mit Hb.</p>
Wiesel Pen, 2000	<p>Thema sind Beobachtungen an genetisch unterschiedlichen Mäusen. Nach Induktion einer Inflammation durch Lipopolysaccharide wurde unter den an HO homozygot negativen Mäusen eine deutlich höhere Mortalität gemessen als in der Population der Mäuse, die dem Wildtyp angehörten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die HO eine bedeutende Rolle in der Abwehr im Rahmen eines Endotoxinschock besitzt (Otterbein L, 1995).</p>
Sethi JM, Otterbein L, 2002	<p>Hier konnte CO als potenter Mediator antiinflammatorischer Effekte beschrieben werden. Geringe Konzentrationen von CO konnten in vivo und in vitro die von Lipopolysacchariden induzierte Expression von proinflammatorischen Zytokinen, wie dem TNFα, dem IL1β und dem Makrophagen-inflammatorischen- Protein-1-beta, vermindern und die Konzentration des antiinflammatorischen Zytokins Interleukin 10 erhöhen. Des weiteren scheint CO diese Reaktion unabhängig von der Guanylcyclase und NO zu steuern. Vermutlich gelingt dies über einen Weg, der die mitogenaktivierte Protein-Kinase involviert.</p>

Hierdurch konnte in letzter Zeit gezeigt werden, dass die HO-1 auch in der Transplantationsmedizin eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Der nach Leberoperation und -transplantation auftretende I/R und die konsekutive Inflammation des Lebergewebes stellen ein bedeutendes klinisches Problem dar. In der Transplantationsmedizin führt der I/R häufig zu einer frühen Funktionsbeeinträchtigung oder sogar zu primären Versagen des Transplantates. Bei Leberresektionen kann es in Folge einer I/R zu einer Entzündung mit transienter oder permanenter Zellschädigung kommen (Clavien PA et al., 1992; Fan C et al., 1999). Die Erfolgsaussichten von Leberresektionen und Transplantationen haben sich durch Fortschritte in der Operationstechnik, der Organkonservierung und durch die Entwicklung

neuer immunsuppressiver Therapeutika verbessert. Die I/R wurde in vielen Studien sowohl unter den Bedingungen der warmen Ischämie, wie sie bei Leberresektionen auftritt, als auch unter der kalten Ischämie, wie bei orthotopen Lebertransplantationen, untersucht (Mochida S et al., 1994). Eine Ischämie von mehr als 12h führt bei der Lebertransplantation durch zentrolobuläre Nekrosen zum primären Organversagen und ist mit einer erhöhten Inzidenz einer akuten und chronischen Transplantatabstoßungsreaktion verbunden (Amersi F et al., 1999). Dabei werden verschiedene Formen der Zellschädigung beobachtet (Kaplowitz N, 2000). Bei der kalten Ischämie wurde eine protrahierte ATP-Depletion (Jaeschke H, 1996; Losser MR et al., 1996), eine gesteigerte Glykolyse (Churchill TA et al., 1994; Losser MR et al., 1996) und Kupfer-Zellaktivierung (Mochida S et al., 1994) beobachtet. Bei der warmen Ischämie wurde eine Schädigung der Mitochondrien (Baumann M et al., 1989) beschrieben. Es hat sich gezeigt, daß sinusoidale Endothelzellen empfindlicher auf die kalte Ischämie reagieren, während die warme Ischämie primär Hepatozyten schädigt (Rauen U et al., 1999; Rauen U et al., 1994).

In einer Arbeit von Müller wurden Einflüsse der warmen und kalten Ischämie sowie der Exposition inflammatorischer Zytokine und Endotoxine (IL-1beta, IFN-gamma; TNF-alpha, Lipopolysaccharide [LPS]) auf die Expression der HO-1mRNA und ihres Proteins, einem Vertreter der Hitze-Schock-Proteine mit potentiell antioxidativer Wirkung in humanen Hepatozytenprimärkulturen, untersucht. Warme und kalte Ischämie stimulierten die HO-1 mRNA-Expression in humanen Hepatozyten nach 0,5 bis 1h. Das HO-1-Protein wurde über 0,5-6h maximal exprimiert. Der Zellschaden, gemessen an der AST und LDH Freisetzung unter ischämischen Bedingungen, wurde insbesondere nach 24h beobachtet. Nach Zytokinexposition wurde die höchste Expressionsrate der HO-1mRNA durch IFN-gamma hervorgerufen, gefolgt von TNF-alpha, LPS und IL-1beta. Jedes einzelne Zytokin stimulierte die HO-1mRNA Expression nach 0,5h, erreichte ein Maximum nach 3h und fiel nach 6h ab. Nach Stimulation mit einem Zytokinmix (CM, IFN-gamma, TNF-alpha, IL-1beta, LPS) trat ein Maximum der HO-1mRNA Expression erst nach 6h ein, wobei ein signifikanter Zellschaden nach 12h beobachtet wurde. Die HO-1mRNA und Proteinexpression war nach Exposition von 6h des mit Sauerstoffperoxides erhöht. Die HO-1mRNA und Proteinexpression war nach S-Nitrosoacetylpenicillamin-Exposition, einem NO- Donator, für 3-12h verstärkt. Nach Cobaltprotoporphyrin (CoPP)-Exposition, einem potenten HO-1 Induktor, wurde eine erhöhte mRNA- und Proteinexpression beobachtet. Dass CoPP die HO-1mRNA- und Proteinneusynthese induziert, konnte durch die selektive Blockade mit Actinomycin D und Cycloheximide bewiesen werden. Die Neusynthese konnte ebenfalls

unter warmer und kalter Ischämie gezeigt werden. Hemin, ein weiterer Induktor der HO-1, induzierte die HO-1mRNA nach 3h und das Protein nach 6h. Die HO-1 Enzymaktivität wurde mittels Bilirubinbildung und Messung des Fe^{2+} -Gehalts der Zellen bestimmt. Bei der Bilirubinbildung wurde die höchste Aktivität nach warmer Ischämie gemessen, gefolgt von kalter Ischämie, CM und der Kontrollgruppe. Die intrazelluläre Fe^{2+} -Messung ergab ebenfalls die höchste Enzymaktivität nach warmer Ischämie. Die Vorbehandlung humaner Hepatozyten mit CoPP für 8h schützte die Zellen teilweise vor einer warmen und kalten Ischämie. Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass die pharmakologische Induktion der HO-1 somit bei großen allgemein chirurgischen Eingriffen, wie der Leberteilresektion oder der Transplantation, einen protektiven Effekt entfalten könnte (Müller E, 2002). Von ähnlichen Ergebnissen konnten in der Herztransplantation berichtet werden (Akamatsu et al., 2004).

1.3.5 HO als ein streßinduziertes Protein

Organismen, die Streßsituationen ausgesetzt werden, "antworten" häufig mit der Syntheseregulierung verschiedener Proteinklassen, welche kollektiv die Streßsituation verbessern sollen. In vielen Fällen ist der exakte Mechanismus dieses Vorganges noch nicht geklärt. Beispielsweise werden bei einer Entzündung während der Akute-Phase-Antwort eine ganze Reihe von Akute-Phase-Proteinen primär in der Leber gebildet. Eine große Menge von Cytokinen werden bei Entzündungsvorgängen freigesetzt und lösen eine Hochregulierung via spezifischer Rezeptoren aus, die in der hepatischen Zellmembran lokalisiert sind (Baumann H et al., 1994; Cosman D, 1993). C-reaktive Proteine und Serum Amyloid A, das häufigste humane Akute-Phase-Protein, ist unter Normalbedingungen in geringsten Mengen im Plasma exprimiert, wird aber bereits vier Stunden nach einem entzündlichen Stimulus induziert und erreicht sein Maximum nach 24 bis 48 Stunden (Marckiewicz A et al., 1993). Andere Akute-Phase-Proteine wie z.B. α_1 -Glukoproteinsäure, α_1 -Protease, α_1 -Antichymotrypsin, Haptoglobin und Fibrinogen erreichen ihr Expressionsmaximum erst nach sieben bis zehn Tagen (Tsuchiya et al., 1987).

Auch die HO-1 wird als eine Art "Akute-Phase-Protein" betrachtet. Mitani untersuchten den Effekt von Interleukin-6 (IL-6) auf die HO-1 in der humanen Hepatoma Zell-Linie Hep3B und beobachteten ein Zeit/Dosis-abhängiges Verhältnis der HO-1mRNA-Induktion. Die mRNA Induktion konnte durch die gleichzeitige Zugabe von Actinomycin D, einem Inhibitor der Transkription, verhindert werden (Mitani K et al., 1992). Folgende Feststellungen

vermittelten, das die Induktion des HO-Gens über ein IL-6-responsives Element vermittelt wird:

- Das IL-6 ist ein Induktor des HO-1-Gens, wirkt aber wiederum nicht auf andere Hitzeschock-Proteine wie z.B. HSP 70. Daher wird die Induktion nicht über das Hitzeschock-responsive Element (HSE) vermittelt.
- Zwei Sequenzen in der Promotor-Region des humanen HO-1-Gens zeigen eine signifikante Homologie mit dem IL-6-responsiven Element, das in anderen Akute-Phase-Proteinen existent ist (Kunz D et al., 1989).

Die Arbeitsgruppe um Akira stellte daraufhin die Hypothese auf, das das IL-6 das humane HO-1-Gen in gleicher Weise wie der Nukleare Faktor NF-IL-6, der an dem IL-1-responsiven Element auf dem IL-6-Gen bindet, reguliert (Akira S et al., 1990). Cytokine und LPS sind in der Lage, induzierend auf die HO-1 zu wirken. Von den LPS ist bekannt, das sie die Bildung mehrerer Cytokine induzieren (Martich GD et al., 1991). Dieses läßt vermuten, das die LPS eine indirekte Induktion auf die HO-1 ausüben, nämlich über die Faktoren IL-1 und TNF. Durch Mutationsanalysen konnte in der humanen AP-1-HO-1-Bindungssequenz eine Aktivierung des HO-1-Gens und eine Akkumulation der HO-1mRNA durch LPS festgestellt werden (Camhi SL et al., 1995). Die Forschergruppe um Cantoni untersuchte ebenfalls den Effekt von Glukocorticoiden auf die HO-1-Induktion durch IL-1 und TNF. Das Ergebnis war, das die Induktion der HO-1 durch IL-1 keine Anwesenheit von Glukocorticoiden erfordert. Durch die Anwesenheit von synthetischen Glukocorticoiden wurde der HO-1mRNA Gehalt eher erniedrigt (Cantoni L et al., 1991). Dieser Effekt wurde als ein "Feed-Back"-Mechanismus von Cytokinen auf ihre eigene Synthese (Butler LD et al., 1989) postuliert. Fukuda zeigte in Leberzellen, daß das IL-1 wie das IL-6 in einem Zeit/Dosis-abhängigen Verhältnis in der Lage ist, die HO zu erhöhen (Fukuda Y et al., 1993). In der Leber agieren Cytokine gleichzeitig als Induktoren von Akute-Phase-Proteinen, wirken auf den Hypothalamus und erzeugen den Effekt einer febrilen "Antwort", die über die Induktion von Prostaglandin E₂ (Dinarelo CA et al., 1991) vermittelt wird. Der aus diesem Vorgang resultierende Anstieg der Zelltemperatur hat zwei wichtige Auswirkungen:

- Eine Anschaltung der HO-1 durch Akute-Phase-Proteine (Shibahara S et al., 1987; Taketani S et al., 1988) und/oder
- eine Anschaltung der HO-1 über ihre Hitzeschock-Protein-Funktion.

Die Rolle der HO-1 als ein Akute-Phase-Protein ist noch nicht geklärt. Unter anderem wird das Enzym durch einen erhöhten Gehalt an Sauerstoffradikalen induziert, die z.B. durch aktivierte Makrophagen produziert werden. Die HO-1 (HSP 32) ist ein Hitzeschock-Protein und damit ein Streßprotein, daß unter anderem durch oxidative Schädigungen der Zelle

induziert wird (Keyse SM, Tyrrell RM, 1989; Nascimento et al., 1993). Durch die gesteigerte Synthese der HO-1 wird die Anpassung der Zelle an veränderte Situationen ermöglicht.

1.3.6 CO und seine Interaktion mit NO

NO ist ein Gasmolekül, welches enzymatisch aus L-Arginin freigesetzt wird. Die Reaktion wird durch die NO-Synthetase (NOS) katalysiert. Als weiteres Produkt entsteht L-Citrullin (Radomski MW, Palmer RM, Moncada S, 1987). Die Identifikation des NO als endothelium-derived relaxing Faktor (ERDF) gelang Furchgott (Furchgott et al., 1988). Er wies NO als einen in den Gefäßendothelzellen produzierten Stoff nach, der eine Gefäßdilatation bewirken kann. Die endogene NO-Synthese geschieht durch enzymatische Spaltung von L-Arginin. Der gefäßdilatatorische Effekt läuft über die Aktivierung der Guanylat- Cyclase (GC) und einer damit verbundenen Erhöhung des cGMP in der glatten Muskelzelle. Durch Bindung an das Hämoglobinmolekül wird NO sehr schnell inaktiviert.

1993 beschrieben Verma, dass das Produkt der HO, das CO, ein Aktivator der Guanylcyclase ist. CO wirkt, ähnlich wie NO, regulatorisch auf die cGMP und kann die Funktion eines Neurotransmitters einnehmen. Die Affinität zum Rezeptor scheint jedoch viel geringer als die von NO zu sein (Verma A et al., 1993).

Higgenbottam konnte an gesunden Probanden, die Sauerstoff mit Spuren von NO einatmeten, eine selektive Senkung des pulmonal- arteriellen Druckes ohne Beeinflussung des systemischen Blutdruckes nachweisen (Higgenbottam T, 1988). Dies zeigte ebenfalls die Arbeitsgruppe um Falke, zunächst an Tierversuchen, später (1991) im klinischen Bereich bei der Therapie von ARDS-Patienten (Falke K et al., 1991). Darüber hinaus wurde eine deutliche Verbesserung der Oxygenierung erreicht. Diese resultiert wahrscheinlich aus einer Zunahme der Perfusion in den belüfteten Lungenbezirken, die durch die lokal dilatative Wirkung des NO zustande kommt, und entsprechender Verminderung der Perfusion von Shuntbezirken. Die ersten Ergebnisse mit Langzeitinhalationstherapie wurden im Dez. 1991 vorgestellt (Falke K et al., 1991).

Zusammenfassend kann man die Wirkungen des NO als vasodilatierend, antioxidativ, antiproliferativ, sowie thrombozytenaggregationshemmend bezeichnen (Cooke JP et al., 1992; Griscavage J et al., 1994; Guo J et al., 1995; Forresti R et al., 1999, Furchgott R et al., 1980). Willis untersuchte die Interaktion zwischen NO und CO (Willis D et al., 1995). Nach

Stimulation mit Häm, bzw. Inhibition der NOS durch N(G)-Nitro-L-Arginin-Methylester (L-NAME) konnten unterschiedliche Aktivitäten der NOS und der HO in den Nieren und dem Gehirn männlicher Ratten gemessen werden. In der Niere der männlichen Ratte konnten im Vergleich zur NOS doppelt so hohe Konzentrationen der HO gemessen werden. Nach Hinzugabe des NOS-Inhibitor, L-NAME stieg die HO dosisabhängig im Gehirn an. Eine Addition von L-Arginin, dem NOS-Substrat, konnte einen Abfall der HO-Aktivität bewirken (Willis D et al., 1995).

Thorup konnte 1999 eine Untersuchung der Arteriolen der Nieren mittels NO Mikroelektroden durchführen. Nach der Perfusion mit CO enthaltenden Puffern konnte zunächst eine biphasische Freigabe von NO beobachtet werden. Die NO-Freigabe sistierte jedoch nach mehrfacher Stimulation. Der Versuch zeigte eine dosisabhängige Wirkung des CO auf die NO-Freigabe. Hohe CO-konzentrationen hemmen dem zufolge die NO-Produktion. Hingegen können geringe Konzentrationen von CO eine Freisetzung des NO aus seinen Speichern bedingen (Thorup C et al., 1999).

1.4 CO-Exhalation über die Lunge

Zahlreiche Untersuchungen wurden zur Wirkung von CO und der HO der Lunge durchgeführt (Horvath I et al., 1998; Monma M et al., 1999; Montushi P et al., 2001; Zayasu K et al., 1997; Zegdi R et al., 2000; Kitada O et al., 2001; Zegdi R et al., 2002). Bisher konnte gezeigt werden, dass kritisch kranke Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant höhere CO-Konzentrationen ausatmen (Scharte M, 2000). Zegdi konnte zeigen, dass bei mechanisch beatmeten Patienten, die unter einer Sepsis litten, das CO erheblich höher war als bei kritisch kranken Patienten der Kontrollgruppe, die ebenfalls maschinell beatmet waren (Zegdi R et al. 2002). In letzter Zeit wurden von Arbeitsgruppen Studien publiziert, die Hinweise lieferten, dass Erkrankungen der Atemwege mit einer erhöhten Exhalation von CO assoziiert zu sein schienen. Carraway konnte eine Induktion der HO in der Lunge im Rahmen einer Hypoxämie feststellen und aufgrund persistierender COHb-Spiegel auf eine endogene CO-Produktion schließen (Carraway MS et al., 2000).

Die Gruppe um Zayasu fand in einer Studie an asthmakranken Patienten und gesunden Probanden, dass erhöhte CO-Werte bei Asthmapatienten durch eine Therapie mit Kortikosteroiden signifikant abfallen. Hingegen wurden bei Asthmapatienten ohne Kortikosteroidtherapie signifikant höhere CO-Werte gemessen. Es wird vermutet, dass die

vermehrte Exhalation von CO mit einer Inflammation in der asthmatischen Lunge einhergehend (Zayasu K et al., 1997).

Bei Patienten mit bekannter saisonaler allergischer Rhinitis wurde in einem anderen Experiment die exhalierte CO-Konzentration gemessen. Dabei konnten bei symptomatischen Patienten höhere Konzentrationen von CO gemessen werden. Die Exhalation via Nase oder Mund differierte nicht, so dass von einer CO-Produktion der tieferen Atemwege ausgegangen wurde (Monma M et al., 1999).

Auch bei Patienten mit einer akuten Infektion des oberen Respirationstraktes konnten erhöhte CO-Werte gemessen werden. Dabei waren alle Probanden Nichtraucher und litten bis zu 4 Wochen vor der Messung an keiner Infektion des oberen Respirationstraktes (Yamaya M et al., 1999). In einem Tiermodell wurde die oben beschriebene Aussage durch Kitada reproduziert. Albuminsensible Mäuse wurden mit Albumin-Aerosol beatmet, um eine allergisch vermittelte Inflammation der Atemwege hervorzurufen. Die Identifikation der HO-positiven Zellen wurde anhand von Immunreaktionen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten eine deutliche Aktivierung des Enzyms durch Inflammation. Möglicherweise ist hierdurch ein klinisch brauchbarer Marker für die akute Exazerbation eines Asthma bronchiale gefunden worden (Kitada O et al., 2001).

Aber auch bei Erkrankungen der Atemwege, wie Bronchiektasen, die mit einer chronischen Inflammation einhergehen, scheint die Messung von CO den oxidativen Stress zu reflektieren. In Anlehnung an die Studie von Zayasu (Zayasu K et al., 1997), konnte bei Patienten mit bekannten Bronchiektasen deutlich höhere CO-Konzentrationen gemessen werden. Auch hier zeigte sich, dass bei Patienten, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden, niedrigere Werte von CO-Konzentrationen gemessen wurden, als bei Patienten, die nicht mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Beide Gruppen exhalierten jedoch höhere Konzentrationen als die Kontrollgruppe. Die zusätzlich gemessenen COHb-Spiegel korrelierten nicht mit den exhalierten CO-Konzentrationen. Die hohe Störanfälligkeit gegenüber Nikotinabusus schränkt den Gebrauch jedoch enorm ein (Montushi P et al., 2001; Horvath I et al., 1998). Ähnlich dem NO scheint CO auch einen Einfluß auf eine hypoxieausgelöste Vasokonstriktion zu haben (Jernigan ML et al., 2001; Carraway MS et al., 2000; Nachar RA et al., 2001; Christou H et al., 2002).

Niedrigdosiertes CO konnte im Rahmen einer akuten Hypoxie die resultierende pulmonale Widerstandserhöhung vermindern (Nachar RA et al., 2001).

1.5 Problemstellung

Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist es, einen Zusammenhang zwischen bestimmten Organdysfunktionen und der CO-Produktion herzustellen. Es soll untersucht werden, ob exhalierendes CO einen Parameter darstellt, anhand dessen der Schweregrad einer Erkrankung ermittelt und somit möglicherweise Rückschlüsse auf den Verlauf einer Erkrankung gezogen werden können.

Biochemische Grundlage ist, wie schon in der Einleitung erörtert, dass CO beim Abbau von Hb (Abb. 1) entsteht. Die endogene CO-Produktion korreliert direkt mit dem Erythrozytenabbau. Dabei wird pro Mol zerlegtem Häm ein Mol CO gebildet. Induziert wird die HO-1 durch das Substrat Hämoglobin. Zudem reagiert die HO-1 wie kein anderes Enzym extrem empfindlich auf verschiedene Stressoren, insbesondere auf Stimuli, die oxidativen Stress verstärken. Dazu gehören H₂O₂, Lipopolysaccharide, NO, Ischämie, Heat Shock Proteine, Hypoxie und Hyperoxie (Wagener FA et al., 2003), I/R, (Takahashi S et al., 1999), inflammatorische Zytokine (Amersi F et al., 1999; Kudo S et al., 1999; Rizzardini M et al., 1993; Terry CM et al., 1998), Endotoxine (Amersi F et al., 1999; Camhi SL et al., 1995; Pellacani A et al., 1998), Häm (Taylor JL et al., 1998; Vesely MJ et al., 1998), Metalle (Immenschuh S et al., 1995), Hypothermie, Hyperthermie (Shibahara S et al., 1987) sowie die portale Hypertension (Fernandez M et al., 1999). Die HO-1 konnte als Hitzeschock-Protein 32 identifiziert werden (Koizumi T et al., 1991; Koizumi T et al., 1992) und damit als ein Streßprotein, das unter anderem durch oxidative Schädigungen der Zelle induziert wird (Keyse SM, Tyrrell RM 1989; Nascimento et al., 1993).

In der Vorgängerarbeit „Erhöhte expiratorische CO-Konzentrationen bei kritisch kranken Patienten“ konnte gezeigt werden, dass kritisch kranke Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant höhere CO-Konzentrationen ausatmen (Scharte M et al., 2000). Es ist somit zu vermuten, dass bei oxidativem Stress durch die Induktion von HO vermehrt CO produziert wird, anhand dessen der Schweregrad einer Erkrankung ermittelt und somit möglicherweise Rückschlüsse auf den Verlauf einer Erkrankung gezogen werden können.

An einem Untersuchungskollektiv von 95 kritisch kranken Patienten, die allesamt über mind. 24 Stunden beatmet waren, soll überprüft werden, ob die endogene CO-Produktion in Korrelation mit vorbestehenden Erkrankungen der Patienten gebracht werden kann.

In der Vorgängerarbeit „Erhöhte expiratorische CO-Konzentrationen bei kritisch kranken Patienten“ blieben die Grunderkrankungen der Patienten unberücksichtigt. In der vorliegenden Arbeit wurden Vorerkrankungen, aber auch akute Erkrankungen, eingeschlossen. Dies erscheint insbesondere für das pulmonale System von Bedeutung zu sein. Unterschiedliche Studiengruppen konnten nachweisen, dass es insbesondere im Rahmen von inflammatorischen Prozessen der Lunge zu erhöhten CO-Konzentrationen in der Ausatemluft kommt (Kitada O et al., 2001; Monma M et al., 1999; Yamaya M et al., 1999; Zayazu K et al., 1997; Zegdi R et al., 2000; Zegdi R et al., 2002). Carraway konnte eine Induktion der HO in der Lunge im Rahmen einer Hypoxämie feststellen und aufgrund persistierend erhöhter COHb-Spiegel auf eine endogene CO-Produktion schließen (Carraway MS et al., 2000). Aber auch das Krankheitsbild der Sepsis erscheint von Wichtigkeit. Durch die Arbeit einer französischen Forschergruppe (Zegdi R et al., 2002) konnten erste interessante klinische Hinweise bezüglich möglicher positiver Wirkungen des CO während eines protahierten Krankheitsverlaufs gezeigt werden. Bei der Arbeit wurden 24 Patienten einer Intensivstation mit septischem Krankheitsbild unterschiedlicher Genese und fünf Kontrollpatienten hinsichtlich ihrer CO-Konzentration in der Ausatemluft untersucht. In der Gruppe der Sepsispatienten konnten höhere Exhalationen von CO festgestellt werden als in der Kontrollgruppe. Am Expirationsschenkel des Respirators wurde CO an verschiedenen Tagen der Erkrankung der Patienten gemessen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Gruppe der Sepsispatienten höhere CO-Konzentrationen ausatmeten als die Kontrollgruppe. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass eine höhere Produktion von CO am ersten Tag des Intensivaufenthaltes mit einem deutlich verbesserten Outcome der Patienten verbunden war. Nach diesen Daten scheint es so, dass eine hohe endogene Produktion von CO zu Anfang der Erkrankung eine bessere Prognose signalisiert.

2. Material und Methoden

2.1 Rekrutierung der Patienten

Es wurden insgesamt konsekutiv 95 kritisch kranke Patienten der Intensivobservationsstation 1 der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster untersucht. Die Messungen erstreckten sich vom 17.10.2000 bis zum 28.05.2002.

2.2 Materialien

2.2.1 Beatmungsgeräte

In dieser Studie wurden die Messungen an den Beatmungsgeräten EVITA 2 oder Evita 4 der Firma Dräger durchgeführt.

2.2.2 Messgeräte und diverse Zusatzgeräte

Als Transmitter für elektrochemische Sensoren wurde der Polytron 2 verwendet (DrägerSensor® CO – 6809605). Als Ansaugereinheit wurde eine Sampling Unit benutzt. Weitere elektrische Geräte waren ein Trenntransformator und ein Netzteil (24 V DC / 1A). Zur Verbindung der Messeinheit mit dem Beatmungsgerät wurden konventionelle Beatmungsschläuche benutzt.

2.2.3 Dokumentationsgeräte

Die Dokumentation wurde mit einem herkömmlichen PC Pentium 133 Mhz, oder einem Laptop Gericom 1,4 Ghz durchgeführt. Eine Webcam der Firma Logitech® wurde eingesetzt.

2.2.4 Rahmenbedingungen für die Durchführung der Studie

Als Einschlußkriterien wurden die im folgenden beschriebenen Parameter herangezogen. Voraussetzung war die maschinelle Beatmung des Patienten von mindestens 24 Stunden bei

respiratorischer Insuffizienz. Die Auswahl der Patienten erfolgte rein zufällig. Folgende Parameter wurden bei den Patienten erfasst:

- Dialyse, pulmonale Erkrankungen, kardiale Erkrankungen und Nikotinabusus

Dabei wurden bei kardialen Erkrankungen insbesondere folgende erfasst:

- Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Koronarerkrankungen, infektiöse Endokarditiden, Herzklappenveränderungen

Die Verabreichung von Fremderythrozyten (EKs), bis ≥ 1 Woche vor der Messung, sowie die Verabreichung von Katecholaminen wurden berücksichtigt. Auch die Art des chirurgischen Eingriffs im Sinne eines Notfalleingriffes oder elektiven Eingriffs wurde mitaufgenommen. Ferner waren das Geschlecht, Alter, Gewicht und die Größe des Patienten Parameter, die herangezogen wurden. Auch die Fachdisziplinen, aus der der Patient stammte, wurden berücksichtigt. Dazu zählten folgende Kliniken:

- Zahn-Mund-Kieferchirurgie (ZMK)
- Thorax-Herz-Gefäßchirurgie (THG)
- Neurochirurgie (NCH)
- Allgemein Chirurgie (ACH)
- Gynäkologie/Geburtshilfe (GYN)

Die Sepsiskriterien wurden definiert nach der ACCP/SCCM Consensus Konferenz (Bone RC et al., 1992).

Die Pneumoniekriterien wurden nach klinischen Gesichtspunkten definiert, wie sie von Singh vorgeschlagen wurden (Singh N et al., 2000).

Eine Prüfung durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Münster entfiel, da die Entnahme von Blut zur Bestimmung der Blutgase zur normalen täglichen Routine einer Intensivstation gehört. Eine zusätzliche Gewinnung von Blut war für diese Studie nicht notwendig. Ebenso wenig waren andere invasive Tätigkeiten am Patienten notwendig. Die Auswertungen der Ergebnisse wurden anonymisiert durchgeführt.

2.3 Laborchemische und hämatologische Bestimmungen

Ein aktuelles klinisches Labor (Kreatinin [Crea], Harnstoff, GOT, GPT, γ GT, LDH, Bilirubin [Bil], Lactat) sowie ein kleines Blutbild (Thrombozyten, Hämatokrit, Hb) mit Entzündungsparametern (Leukozyten [Leuk], C-Reaktives Protein [CRP]) wurden im

Rahmen der Kontrolluntersuchungen täglich durchgeführt und protokolliert. Die Bestimmung wurde im Zentrallaboratorium des Universitätsklinikums Münster durchgeführt.

Anhand einer zu Beginn und zum Schluss der Messung durchgeführten Blutgasanalyse wurden Kohlendioxid-Partialdruck ($p\text{CO}_2$), Sauerstoff-Partialdruck ($p\text{O}_2$) sowie der aktuelle pH-Wert ermittelt. Die Blutproben für die Blutgasbestimmung wurden in heparinisierten Röhrchen der Firma Sarsted gesammelt und sofort durch ein Blutgasanalysegerät (ABL 620, Radiometer Kopenhagen, Dänemark) analysiert.

Bei allen Patienten erfolgte durch eine arterielle Kanülierung der A. radialis oder A. femoralis eine kontinuierlich Blutdruckmessung, die im Rahmen der Studie stündlich protokolliert wurde. Der zentralvenöse Druck konnte durch einen in der V. jugularis bzw. V. subclavia liegenden Katheter erhoben werden.

In der 24 Stunden laufenden Messung wurden stündlich folgende Beatmungsparameter erhoben und dokumentiert: CO [ppm], Positiver endexpiratorischer Druck (PEEP), Atemminutenvolumen (AMV)[l/min], Atemfrequenz, Tidalvolumen, Kohlendioxid (CO_2) (endexpiratorisch), FIO_2 Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck, Temperatur (T)[°C] und Beatmungstyp.

Anschließend wurden die Patienten anhand des Scoresystems Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), sowie des Multiple Organ Dysfunktion Score (MODS) klassifiziert.

2.4 Studiendesign

Ziel der hier durchgeführten Studie war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen CO -Konzentration in der Exhalationsluft und Organdysfunktionen zu untersuchen. Diesbezüglich schloss die Studie Patienten mit Erkrankungen des respiratorischen, kardiovaskulären und renalen Systems ein. Jedoch wurden auch akute Erkrankungen zum Zeitpunkt der Messung erfasst, wie Pneumonien, Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Acute lung injury (ALI) und Sepsis. Die Expirationsluft wurde am Expirationsschenkel des Beatmungsgeräts gesammelt. Die CO -Konzentration wurde direkt mittels einer Polytron-Zelle gemessen. Aus 24 stündlichen CO -Messungen pro Person wurde jeweils ein Mittelwert gebildet.

Berechnet wurde die CO-Produktion nach folgender Formel:

$$e\text{CO}[\text{ppm}] * \text{AMV} [\text{l/min}] / \text{kg KG} * 60[\text{min}] = [\mu\text{l/kg}] \text{ pro h}$$

um gewichts- und größenspezifische Unterschiede zu berücksichtigen.

2.4.1 Versuchsaufbau

Die Expirationsluft wurde am Expirationsschenkel des Beatmungsgeräts gesammelt. Die Messung des CO-Gehalts wurde direkt mittels einer Polytron-Zelle gemessen. Abb. 3 wird der Versuchsaufbau schematisch dargestellt.

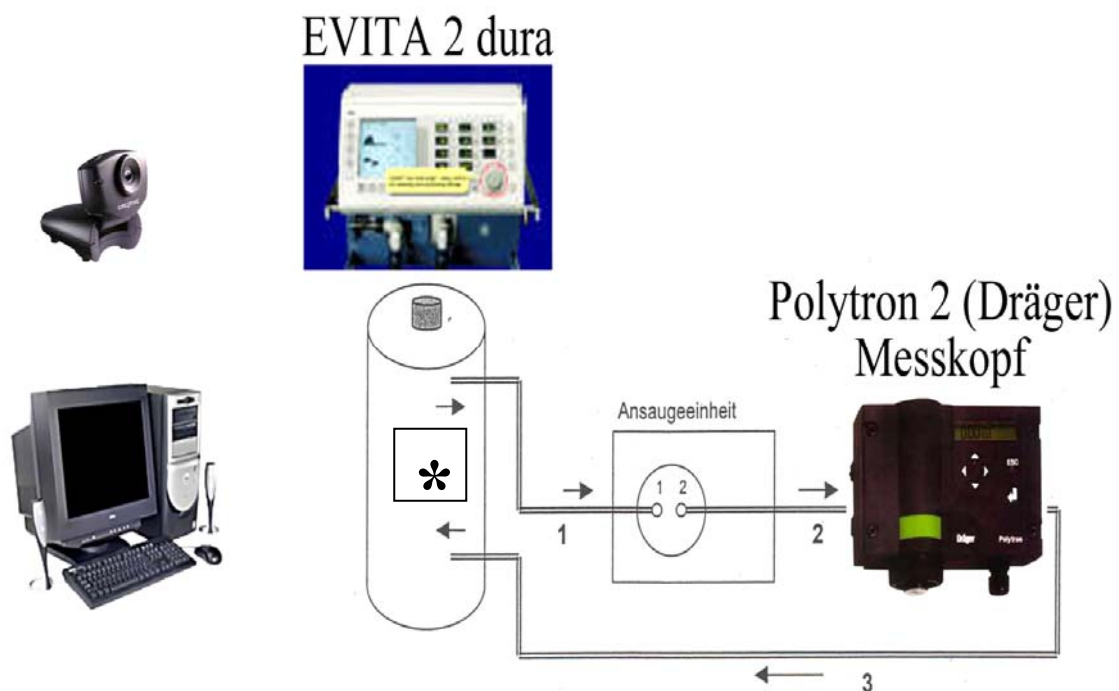


Abb. 3: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus

(* = Mischkammer)

Am Expirationsschenkel der Beatmungsmaschine (hier EVITA 2 dura von Dräger) wurde durch die Mischkammer über eine Ansaugereinheit das zu untersuchende Gasgemisch angesaugt und dem Messkopf Polytron 2 von Dräger zugeführt. Nach Vorbeiführung wurde das Gasgemisch zur Mischkammer rückgeführt und anschließend an die Umgebung abgegeben.

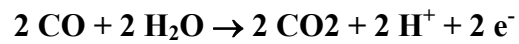
Die Dokumentation der gemessenen Werte am Display des Polytron Messkopfes erfolgte stündlich durch Aufnahme mit einer handelsüblichen Web-Kamera. Die Daten wurden anschließend auf einem PC gespeichert und nach Beendigung der Messung protokolliert.

2.5 Messung der CO-Konzentration

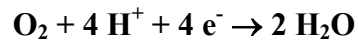
Die in dieser Studie eingeschlossenen, kritisch kranken Patienten wurden mit einem Respirator der Firma Dräger vom Typ EVITA 2 oder 4 beatmet. Die CO-Konzentrationsmessung erfolgte mittels einer Polytron Zelle der Firma Dräger. Der Sensor ist ein Messwandler zur Messung des Partialdruckes eines Gases unter atmosphärischen Bedingungen. Komponenten des Messkopfs sind ein Gehäuse, ein Sensor und eine mikroprozessorgesteuerte Elektronik. Das Messkopfgehäuse besteht aus nicht-leitfähigem Kunststoff, der elektrostatische Aufladungen verhindert und unempfindlich gegenüber Säuren und Basen ist (Drägerwerk, 1995). Das zu überwachende Gas diffundiert durch eine Membran in den flüssigen Elektrolyt des Sensors. Dieser Elektrolyt, bestehend aus Schwefelsäure, enthält eine Messelektrode, eine Gegenelektrode und eine Referenzelektrode. Durch eine Potentiostatschaltung wird erreicht, dass zwischen Messelektrode und Referenzelektrode eine konstante elektrische Spannung herrscht. Die Spannung, der Elektrolyt und das Elektrodenmaterial sind so gewählt, dass das zu messende Gas an der Messelektrode elektrochemisch umgewandelt wird und durch den Sensor ein Strom fließt. Dieser Strom ist der Gaskonzentration proportional (Drägerwerk, 1995). Der durch den Sensor fließende Strom wird von einer Elektronik verstärkt, digitalisiert und mit mehreren Parametern verrechnet (z.B. die gemessene Umgebungstemperatur). Der so gewonnene Messwert wird sowohl analog als 4 bis 20 mA-Signal als auch als digital HART-kompatible Messgröße ausgegeben (Drägerwerk, 1995). Dieser Polytron-Zelle wird eine Ansaugereinheit vorgeschaltet, die eine kontinuierliche Ansaugung des zu messenden Gas-Luft-Gemisches gewährleistet. In Verbindung mit der Zentraleinheit wird ein Alarm bei Unterschreitung der Mindest-Förderleistung ausgelöst. Die Ansaugereinheit besteht aus einer Pendelkolbenpumpe mit Gleichstrommotor und einem getakteten Spannungsregler zur Versorgung des Pumpmotors (Drägerwerk, 1995). Die Versorgung des Pumpmotors ist einstellbar, wodurch die Förderleistung der Pumpe über einen weiten Bereich an die gegebenen Verhältnisse angepasst werden kann. Das angesaugte Gas wird zur Abscheidung von Schwebstoffen zunächst über einen Staubfilter geleitet, bevor es die Drosselstrecke und die Pumpe passiert. Die Drosselstrecke mit der Differenzdruckschaltung und nachgeschalteter Elektronik dient zur Alarmierung im Falle einer Unterschreitung der Mindest-Förderleistung (Drägerwerk, 1995).

Reaktionen am Kohlenmonoxidsensor

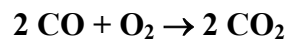
Reaktion an anode:



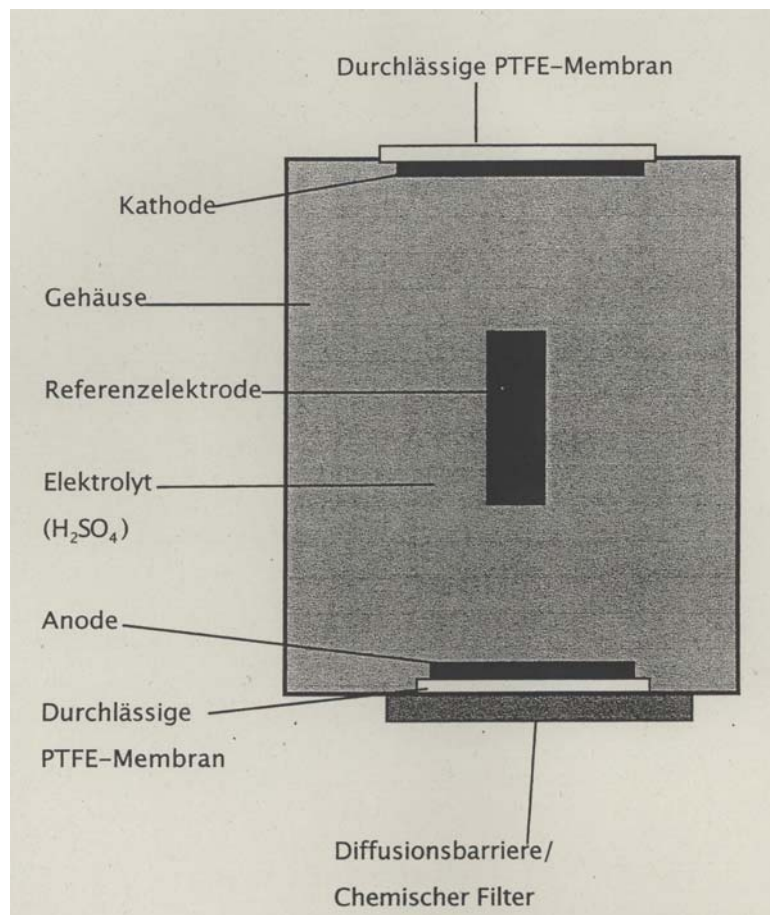
Reaktion an der Kathode:



Zellreaktion:



Die nachfolgende Abb. 4 zeigt den schematischen Aufbau einer CO-Zelle.



**Abb. 4: Schematische Darstellung einer CO-Messzelle
(Drägerwerke AG, Dr. Herbert Kiesele)**

2.6 Statistische Methoden

In der statistischen Auswertung wurden folgende Darstellungen gewählt:

Für normal verteilte und nominale Werte wurde die Pearson Product Moment correlation verwendet. Als nicht-parametrischer Test bei nicht-normalverteilten Werten wurde die Spearman Rank order correlation verwendet. Ferner wurde als nicht-parametrischer Test für nicht-normal verteilten Werten zum Vergleich zweier Gruppen der Mann-Whitney rank sum test verwendet.

Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$.

2.7 Scoringsysteme

In der vorliegenden Arbeit wurde der Gesamtzustand der einzelnen Patienten anhand von Scoresystemen beschrieben. In dieser Arbeit bediente man sich des APACHE II- und MODS-Score. Sinn der Anwendung eines Scoresystems ist die Kombination mehrerer Aspekte eines Krankheitsgeschehens. Jeder dieser Aspekte ist für sich messbar. Des weiteren können aber auch Aspekte berücksichtigt werden, die der Patient mitbringt, wie z.B. Alter und Vorerkrankungen. Auch therapeutische Maßnahmen finden Berücksichtigung, die Indikatoren für die Schwere der Erkrankung sein können.

2.7.1 APACHE II-Score-System

Das bekannteste Punktwertsystem ist die Klassifizierung nach APACHE, von welchem es inzwischen drei Versionen gibt. Die ursprüngliche Version des APACHE wurde 1981 von Knaus publiziert (Knaus WA et al., 1982). In der vorliegenden Studie wurde die zweite Generation des APACHE verwendet. 1985 publizierten Knaus den APACHE II-Score (Knaus WA et al., 1985). Hierbei werden 12 physiologische Parameter, sowie die der Glasgow Coma Scale (GCS), das Alter und Vorerkrankungen berücksichtigt. Bei den 12 physiologischen Parametern handelt es sich um die Temperatur [°C] den mittleren arteriellen Blutdruck [mmHg], die Herzfrequenz [pro Minute], und die Oxygenierung. Im Falle eines $FIO_2 < 0,5$ wird der paO_2 [mmHg] herangezogen, im Falle eines $FIO_2 \geq 0,5$ wird der $AaDO_2$ [mmHg] berechnet. Weitere Parameter, die miteinbezogen wurden, waren der arterielle pH, Natrium [mmol/l], Kalium [mmol/l], Kreatinin [mg/dl], Hämatokrit [%] und Leukozyten [$10^3/\mu l$]. Als relevante chronische Vorerkrankungen werden hierbei insbesondere Organsysteme berücksichtigt, die in Tab. 6 beschrieben werden.

Tab. 4: Chronische Vorerkrankungen, die in das Scoresystem APACHE II eingehen.

Organsystem	Erkrankungen
Lunge	Chronisch restriktive, obstruktive oder vaskuläre Erkrankungen, die eine erhebliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit bedingen (z.B. Unfähigkeit, Treppen zu steigen oder Hausarbeiten zu verrichten); gesicherte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzythämie, schwere pulmonale Hypertonie (> 40 mmHg); Ventilatorabhängigkeit
Herz-Kreislauf-System	Herzinsuffizienz NYHA Klasse V
Niere	Chronisches dialysepflichtiges Nierenversagen
Leber	Histologisch gesicherte Leberzirrhose und dokumentierte portale Hypertension; vorangegangene Ösophagusvarizenblutung; Zustand nach Leberversagen/Enzephalopathie/Koma
Immunsystem	Immunsupprimierende Therapie (Immunsuppressiva, Chemotherapie, Bestrahlung; Langzeit- (> 30 Tage) oder hochdosierte Steroidgabe); fortgeschrittene Immunerkrankung (Leukämie; AIDS, Lymphome)

Weitere Kriterien waren die Zuweisungen auf die Intensivstation nach elektiven Operationen, nach Notfalloperationen oder bei nichtoperativer Therapie.

2.7.2 MODS-Score-System

Der MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) wurde von Marshall publiziert (Marshall J et al. 1995). Er wurde ausgehend von der direkten Beziehung zwischen der Anzahl der erkrankten Organsysteme und der korrespondierenden Mortalität von Intensivpatienten entwickelt. Seine Bestimmung ist, im Gegensatz zum APACHE II-Score, der nur im Rahmen der stationären Aufnahme eines Intensivpatienten ermittelt werden kann, täglich möglich. Vorteile ergeben sich dadurch, dass beim einzelnen Patienten die Erkennung und Dokumentation eines wechselnden Mortalitätsrisikos im Verlauf seines Intensivaufenthaltes möglich ist. Die Grundlage dieses Punktwertsystems ist das Multiorganversagen, als Haupttodesursache auf der Intensivstation. Obwohl dieses Syndrom ein recht einheitliches Erscheinungsbild bietet, entwickelt es sich unabhängig von der Gesundheitsstörung bei der Aufnahme des Patienten auf der Intensivstation. Das Prinzip der Werteerhebung des MODS ähnelt dem des APACHE-Systems. Für die Bestimmung des MODS ist die Analyse von sechs

Organsystemen erforderlich. Durch diese Auswahl sind die wichtigsten physiologischen Systeme, die im Prozess des Multiorganversagens involviert sind, repräsentiert. Auch beim MODS werden dem Grad der Abweichung des jeweiligen Parameters von der Norm entsprechende Punktwerte von 0 bis 4 vergeben. Es ist nicht notwendig, dass jeder Parameter erhoben wird. Ein fehlender Wert geht mit 0 Punkten in die Wertung ein. Das Ziel, das die Autoren mit der Entwicklung dieses Scores verfolgten, war es, ein System hervorzubringen, das in erster Linie den intensivmedizinischen Therapieerfolg quantifiziert. Die prognostische Wertigkeit des MODS war von sekundärer Bedeutung. Für diese Arbeit war es von Interesse, die Erkrankungsschwere der Patienten am Untersuchungstag zu bestimmen.

Tab. 7 gibt das Scoresystem wieder.

Tab. 5: Darstellung des MODS Methode: Für jeden einzelnen Parameter Ermittlung des in einem Zeitraum von 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation am weitesten von der Norm abweichenden Messwertes und Bestimmung des korrespondierenden Punktwertes. Wurde ein Parameter nicht ermittelt, geht dieser mit 0 Punkten in die Wertung ein. Zur Berechnung des Score-Ergebnisses werden die korrespondierenden Punktwerte aller sechs Parameter addiert. Ein neuer Score kann im 24-stündigen Intervall ermittelt werden. (Marshall JC et al., (1995) Multiple organe dysfunktion score: a reliable predictor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 23: 1638-1652)

Parameter	Punkte				
	0	1	2	3	4
PaO₂/FIO₂	> 300	226-300	151-225	76-150	≤ 75
Serumkreatinin [μmol/l]	≤ 100	101-200	201-350	351-500	> 500
Serumbilirubin [μmol/l]	≤ 20	21-60	61-120	121-240	> 30
Pulse adjusted heartrate	≤ 10	10,1-15	15,1-20	20,1-30	> 30
Thrombozyten (1000/μl)	> 120	81-120	51-80	21-50	≤ 20
GCS	15	13-14	10-12	7-9	≤ 6

3. Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Daten

An der Studie nahmen insgesamt 95 kritisch kranke Patienten teil. Die Geschlechtsverteilung betrug 28 weibliche und 67 männliche Patienten. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 59,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 15,7 Jahren. Der älteste Patient war 87 Jahre, der jüngste Patient 22 Jahre alt.

Anhand des Scoresystems APACHE II wurden die Patienten beurteilt. Dabei war der durchschnittliche APACHE-Punktwert 22,2. Der höchste APACHE-Punktwert betrug 34 und der niedrigste 10 bei einer Standardabweichung von 4,9 (Tab.: 8).

Die Patienten wurden aus unterschiedlichen Fachdisziplinen rekrutiert (Abb. 5).

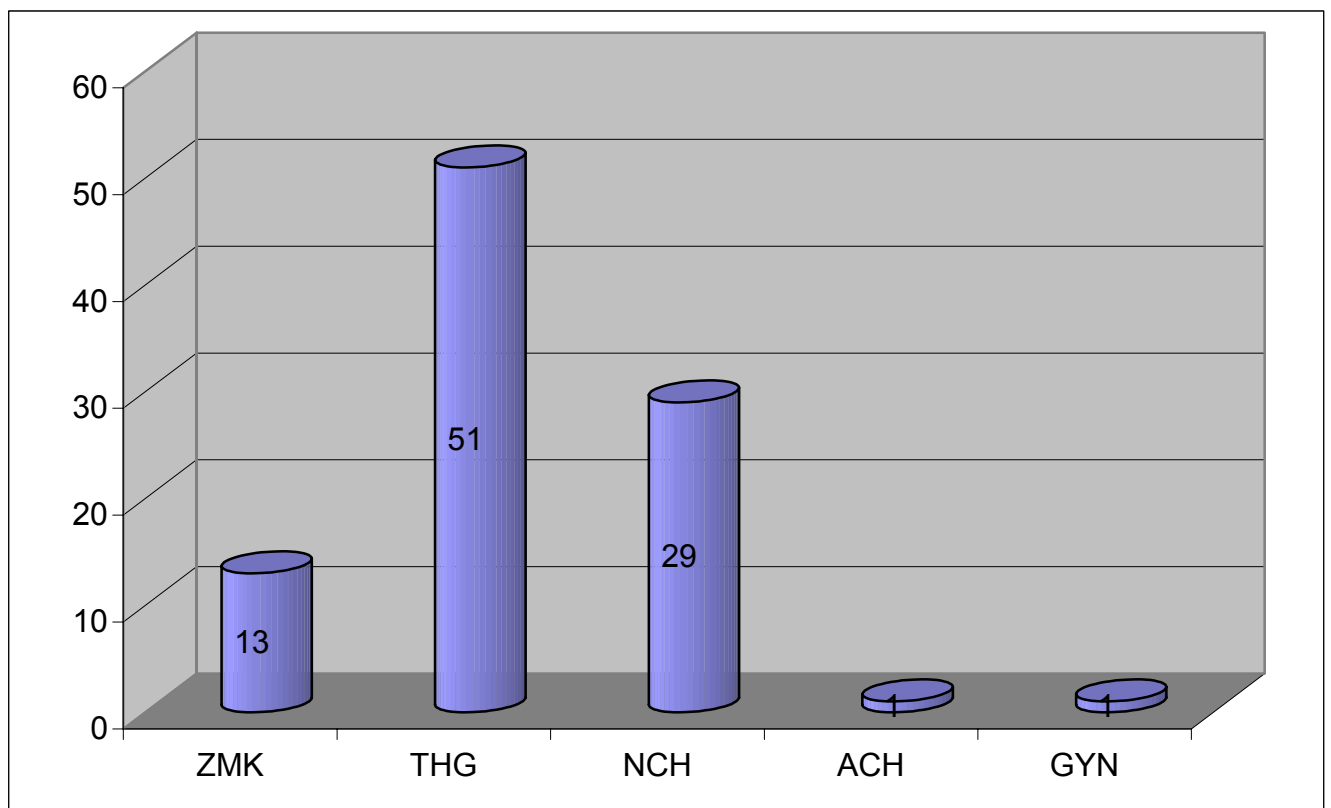


Abb. 5: Darstellung der Patientenanteile in relativen Zahlen aus den unterschiedlichen Fachdisziplinen (ZMK, THG, NCH, ACH, GYN)

3.1.1 Demographische Daten

Tab. 6: Demographische Daten der Studienpatienten (Mittelwert \pm Standardabweichung)

Alter	59.5 \pm 15.7
Geschlecht Ratio(W/M)	28/67
Komorbidität	
Kardiale Erkrankungen	54
Pulmonale Erkrankungen	24
Raucher	9
APACHE II-Score	22.2 \pm 4.9
MODS	9.4 \pm 3.6

3.2 Darstellung der exhalieren CO-Konzentrationen kritisch kranker Patienten

Wie bereits beschrieben, wurden pro Patient 24 Messungen des CO/d erhoben. Aus 24 CO-Messungen pro Person und Tag wurde jeweils der Mittelwert gebildet. Die CO-Produktion wurde in $\mu\text{l/kg/h}$ berechnet, um gewichts- und größenspezifische Unterschiede zu berücksichtigen. Dabei lagen die Ergebnisse im Mittel bei 22,5 $\mu\text{l/kg/h}$. Der Median lag bei 20,6 $\mu\text{l/kg/h}$, das 5%/95% Konfidenzintervall betrug 10,75 – 42,26. Die CO-Konzentration der Patienten variiert zwischen 0,86 und 8,47 ppm (Mittelwert \pm Standardabweichung: 3,13 \pm 1,38 ppm). Patienten produzierten endogenes CO in einer Konzentration von 7,3 und 97,9 $\mu\text{l/kg/h}$ (22, 5 \pm 12,3 $\mu\text{l/kg/h}$).

3.2.1 Zusammenhang zwischen APACHE II-Score bzw. MODS-Score und endogener CO-Produktion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Gesamtzustand der einzelnen Patienten anhand von Scoresystemen beschrieben. Dazu wurde jeweils zu Beginn der Messung der APACHE II-Score und MODS berechnet. Hingegen wurde, um die Schwere der Organdysfunktion einzuschätzen, der MODS benutzt. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der endogenen CO-Produktion und dem entsprechenden Score zu erfassen, wurde anhand der Spearman Korrelation die CO-Produktion [$\mu\text{l/kg/h}$] mit den Scoresystemem verglichen. Die Tab. 9 gibt die Ergebnisse wieder.

Tab. 7: Spearman-Korrelation zwischen CO-Produktion [$\mu\text{l}/\text{kg}/\text{h}$] und MODS, sowie APACHE II-Score

MODS	R=0,266	p=0,009
APACHE II-Score	R=0,04	p=0,699

Die CO-Produktion korreliert signifikant mit dem MODS ($R = 0,266$, $p = 0,009$) (Abb. 6). Keine Korrelation findet sich hingegen zwischen APACHE II-Score und der CO-Produktion ($R = 0,04$; $p = 0,699$).

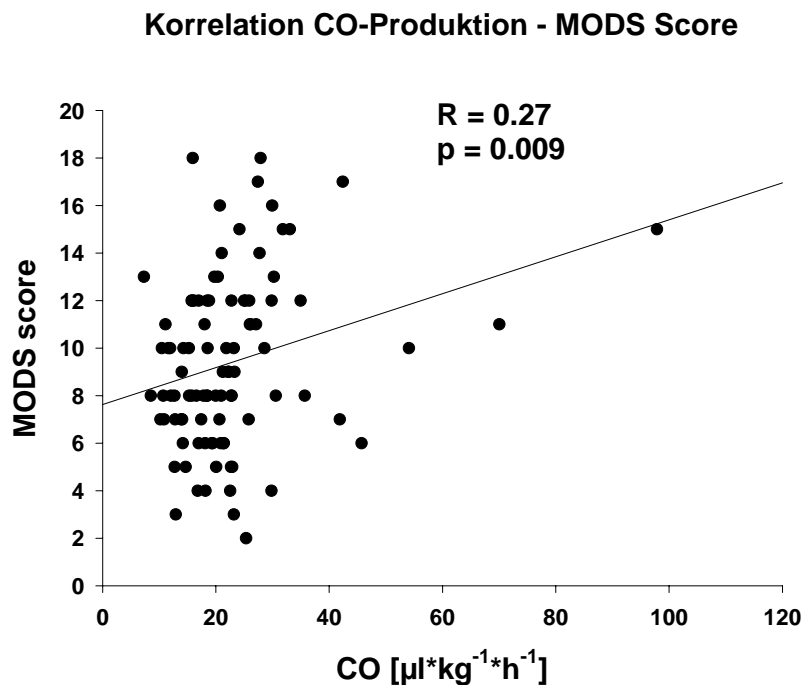


Abb. 6: Die endogene CO-Produktion kritisch kranker Patienten (ICU) wurde gegen den korrespondierenden MODS geplottet. Nachweisbar war eine signifikante Korrelation zwischen endogener CO-Produktion und MODS mit Hilfe der Pearson Product moment correlation ($p = 0,009$).

3.2.2 Zusammenhang zwischen endogener CO-Produktion und verschiedenen Laborparametern

Hb wird durch die HO zu gleichen Anteilen zu CO und Biliverdin, welches zu Bilirubin reduziert wird, abgebaut. Die Korrelation zwischen Bilirubin und endogener CO-Produktion wurde als eine Kontrolle für die Validität der CO-Konzentrationsmessung gewertet. Es wurde

eine signifikant positive Korrelation zwischen endogenen CO-Produktion dem und Serumbilirubin ($R = 0,295$; $p = 0,004$) gefunden.

Es konnte weder eine signifikante Korrelation zwischen CO-Produktion und dem Hb-Wert ($R = -0,022$; $p > 0,05$), noch zwischen der CO-Produktion und der Anzahl der verabreichten Erythrozyten Konzentraten, die in den letzten 7 Tagen der Messung verabreicht wurden ($R = 0,046$; $p > 0,05$), gefunden werden

Außerdem fand sich keine Korrelation zwischen endogener CO-Produktion und dem $paCO_2$, oder dem paO_2 ($R = -0,024$ und $R = 0,124$, bzw., $p > 0,05$).

Die endogene CO-Produktion korreliert signifikant mit der Leukozytenanzahl ($R = 0,291$; $p = 0,004$) und der Höhe des Serum-LDH ($R = 0,347$; $p = 0,0006$).

Keine Korrelation existiert zwischen Serumcreatinin und CO-Produktion ($R = 0,113$; $p > 0,05$).

Die Ergebnisse sind übersichtlich in Tab. 10 dargestellt.

Tab. 8: Zusammenhang zwischen endogener CO-Produktion und verschiedenen Laborparametern

Hb	$R=-0,022$	$p=0,83$	$n=95$
Leukozyten	$R=0,291$	$p=0,004$	$n=95$
LDH	$R=0,347$	$p=0,00057$	$n=95$
Bilirubin	$R=0,295$	$p=0,0037$	$n=95$
Creatinin	$R=0,113$	$p=0,276$	$n=95$
paCO₂	$R=-0,024$	$p=0,823$	$n=89$
Alter	$R=-0,083$	$p=0,42$	$n=95$

3.2.3 Zusammenhang zwischen endogener CO-Produktion und verschiedenen Erkrankungen der Organsysteme, sowie des Geschlechts

Zum Vergleich zweier unabhängiger Verteilungen wurden mit dem Rangtest Mann-Whitney rank sum test (Mann-Whitney U) folgende Ereignisse überprüft.

Patienten mit einer kardialen Vorerkrankung (n = 54) produzierten signifikant höhere endogene CO-Konzentrationen als Patienten ohne kardiale Vorerkrankungen (n = 41) (Median 22,5, 75% CI 10,8 zu 45,1 $\mu\text{l/kg/h}$ vs Median 18,2, 75% CI 10,6 zu 35,2 $\mu\text{l/kg/h}$, p = 0,008) (Abb. 7). Bei Patienten mit kardialer Vorerkrankung waren der MODS (Median 11, 75% CI 8 zu 11 vs Median 7, 75% CI 5 zu 8,25), sowie der APACHE II-Score (Median 24, 75% CI 20 zu 26 vs Median 20, 75% CI 17, 75 to 24) signifikant höher als bei Patienten ohne kardiale Vorerkrankungen.

Des weiteren produzierten renal erkrankte Patienten, die sich einer Dialyse (n = 14) unterziehen mußten, signifikant höhere CO-Konzentrationen, als Patienten ohne Nierenerkrankungen (n = 81) (Median 20,0, 75% CI 16,5 zu 41,0 $\mu\text{l/kg/h}$ vs Median 19,4, 75% CI 10,6 zu 43, 6 $\mu\text{l/kg/h}$; p = 0,004) (Abb. 8).

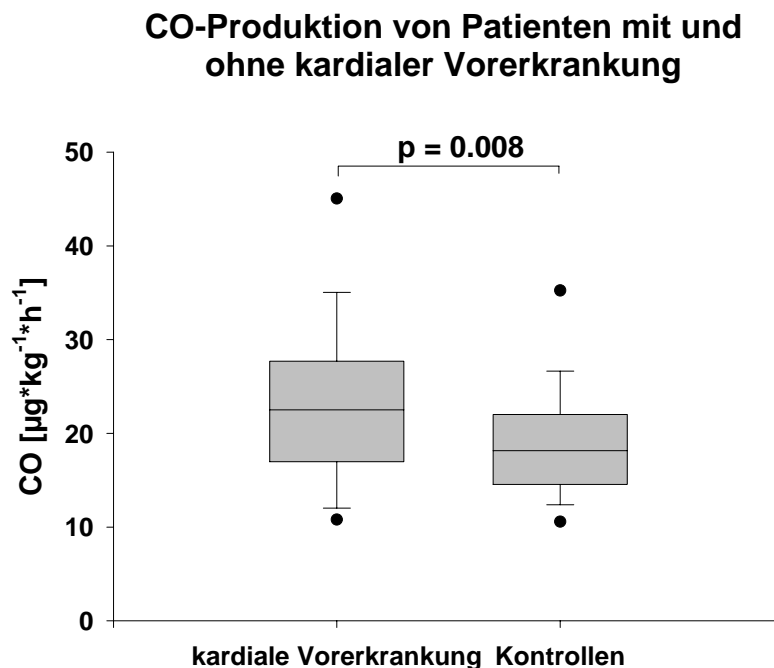


Abb. 7: Endogene CO-Produktion kritisch kranker Patienten mit und ohne kardiale Erkrankungen (ICU Kontrollen). Boxen –von der 25igsten bis zur 75igsten Perzentile- mit der Mittellinie als Median; SE Boxen –von den SE bars -von der 10er bis zur 90er Perzentile-; dots –von der 5er und 95er Perzentile; p = 0,008: Nachweis mit signifikant höherer CO-Produktion bei kritisch kranken Patienten mit kardialen Erkrankungen im Vergleich zu ICU Kontrollen mit Hilfe des Mann-Whitney rank sum test.

Entsprechend zu Patienten mit einer kardialen Vorerkrankung zeigten auch Patienten mit Nierenerkrankungen unter Dialyse signifikant höhere MODS-Werte (Median 13,5, 75% CI 10

zu 15 vs. Median 8, 75% CI 6,75 zu 11) und APACHE II-Score-Werte (Median 25,5, 75% CI 20 zu 30 vs Median 22, 75% CI 19 zu 24) verglichen zu Patienten ohne Nierenerkrankung (bzw. $p < 0,001$ und $p = 0,01$). Bei kritisch kranken Patienten mit Pneumonie ($n = 10$) konnte die erhöhte endogene CO-Produktion im Vergleich zu kritisch kranken Patienten ohne Pneumonie ($n = 85$) keine Signifikanz erreichen (Median 16,4, 75% CI 12,7 zu 20,6 vs Median 20,9, 75% CI 16,1 zu 25,9; $p = 0,07$). Interessant stellt sich die Tatsache dar, dass kritisch kranke Patienten mit Sepsis ($n = 10$) ähnlich viel endogenes CO verglichen mit kritisch kranken Patienten ohne Sepsis ($n = 85$) (Median 20,4, 75% CI 15,9 zu 27,9 vs Median 20,6, 75% CI 15,7 zu 25,4; $p > 0,05$) produzierten, und zwar trotz eines signifikant höheren MODS bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis (Median 12, 75% CI 10 zu 16 vs Median 8, 75% CI 6,75 zu 12; $p = 0,009$). Ein Geschlechtsspezifischer Unterschied konnte nicht festgestellt werden ($p=0,17$).

CO-Produktion von Dialyse-Patienten und Kontrollen

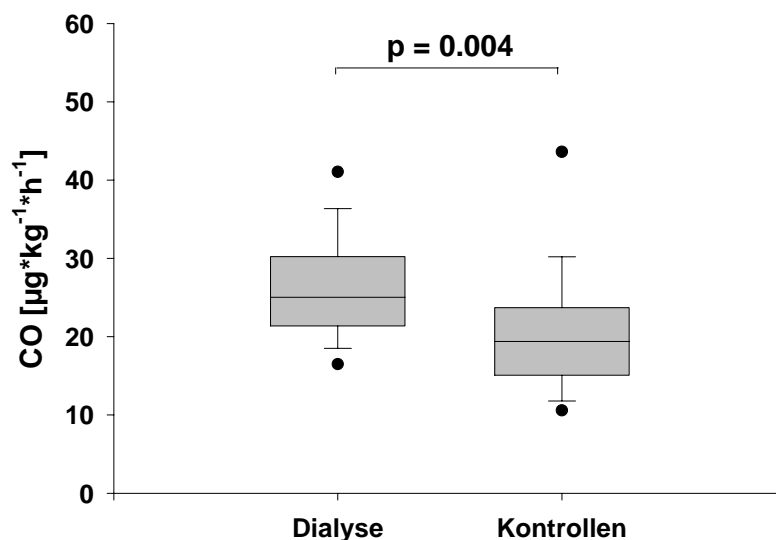


Abb. 8: Endogene CO-Produktion kritisch kranker Patienten mit Dialysepflicht und ohne renale Erkrankungen (ICU Kontrolle). Boxen -25er bis 75er Perzentile-, mit der Mittellinie als Median; SE bars, 10er bis 90er Perzentile; dots, 5er und 95er Perzentile; $p = 0,004$: Nachweis einer signifikant höheren CO-Produktion bei kritisch kranken Patienten mit schwerer renaler Erkrankung im Vergleich zu IUC-Kontrollen mit Hilfe der Mann-Whitney rank sum test.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad verschiedener Erkrankungen (kardiale, pulmonale, renale) bzw. der Zusammenhang zwischen bestimmten Organdysfunktionen und der Höhe der CO-Produktion untersucht.

Zum ersten Mal konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen MODS und endogener CO-Produktion demonstriert werden. Damit lassen sich möglicherweise über die Höhe der CO-Produktion Rückschlüsse auf den Schweregrad akuter Erkrankungen ziehen. Insbesondere bei kritisch kranken Patienten mit kardialen und renalen Vorerkrankungen konnte eine Korrelation mit der Höhe der endogenen CO-Produktion hergestellt werden.

In dieser Diskussion soll der Stellenwert des CO betrachtet werden. Insbesondere sollen die Fragen nach möglichen Gründen einer CO-Erhöhung in der Expirationsluft kritisch kranker Patienten diskutiert werden. Dabei scheinen Untersuchungen aus der Transplantationsmedizin hilfreich zu sein.

4.1 Diskussion der erhobenen Daten

4.1.1 Zusammenhang zwischen APACHE II-Score bzw. MODS und endogener CO-Produktion

Seit der Erstbeschreibung und Weiterentwicklung des APACHE II-Scores durch Knaus gilt er als ein gut validiertes Score-System zur quantitativen Beurteilung des Zustandes und der Prognose von Intensivpatienten (Knaus WA et al., 1985, Moscovitz H et al., 1994, Müller-Werdan U et al., 1999, Pilz G et al., 1990). Der APACHE II-Score erlaubt weiterhin im Vergleich mit anderen Scores und parallel erhobenen hämodynamischen und klinischen Parametern die sicherste Diskriminierung von Hochrisikopatienten (Pilz G et al., 1990).

In dieser Studie fand sich keine Korrelation zwischen APACHE II-Score und der Höhe der endogenen CO-Produktion ($R = 0,04$; $p = 0,699$). Ein Erklärungsversuch liegt in der Natur des APACHE-Scoresystems, das primär als ein Outcome-Score fungiert. Entgegen dem MODS der in erster Linie den intensivmedizinischen Therapieerfolg quantifiziert. Der APACHE II-Score reflektiert neben dem akuten Krankheitsgrad auch andere Parameter, die das Outcome des Patienten beeinflussen können. Im APACHE II-Score wird die Prognose des akuten Krankheitsbildes maßgeblich von den Vorerkrankungen des Patienten beeinflusst.

Daher lässt der APACHE II-Score neben dem akuten Krankheitsschweregrad auch die Krankheitsgeschichte des Patienten mit in die Bewertung einfließen. Das Einfließen kardialer Vorerkrankungen in den APACHE II-Score bei kritisch kranken Patienten, führt neben einem höheren MODS (Median 11, 75% CI 8 zu 11 vs Median 7, 75% CI 5 zu 8,25), auch zu einem höheren APACHE II-Score (Median 24, 75% CI 20 zu 26 vs Median 20, 75% CI 17, 75 to 24), als bei Patienten ohne kardiale Vorerkrankungen.

Gleiches findet sich bei Patienten mit Nierenerkrankungen, die dialysepflichtig sind. Neben einem signifikant höheren MODS (Median 13,5, 75% CI 10 zu 15 vs Median 8, 75% CI 6,75 zu 11) fanden sich hier wiederum höhere APACHE II-Score-Werte (Median 25,5, 75% CI 20 zu 30 vs Median 22, 75% CI 19 zu 24) im Vergleich zu Patienten ohne Nierenerkrankungen (bzw. $p < 0,001$ und $p = 0,01$). In dieser Studie konnte erstmals dargestellt werden, dass die endogene CO-Produktion signifikant mit dem MODS ($R = 0,266$, $p = 0,009$) (Abb. 6) korreliert. Die Korrelation zwischen endogener CO-Produktion und MODS -jedoch nicht mit dem APACHE II-Score- zeigt, daß die endogene CO-Produktion die Schwere der akuten Organfunktionsstörung reflektiert.

4.1.2 Zusammenhang zwischen endogener CO-Produktion und verschiedenen Laborparametern

Es stellte sich in dieser Studie eine Korrelation zwischen Billirubin, LDH, Leukozyten und der endogenen CO-Produktion heraus. Die starke Korrelation zwischen Leukozyten und endogener CO-Produktion ($R = 0,291$; $p = 0,004$) stützt die gegenwärtige Meinung, daß eine Entzündung bzw. entzündliche Prozesse im Allgemeinen zu einer Expression von HO-1 führt, die eine erhöhte CO-Produktion bedingt (Amersi F et al., 1999; Kudo S et al., 1999; Rizzardini M et al., 1993; Terry CM et al., 1998). Die signifikant positive Korrelation zwischen endogenen CO-Produktion und Serumbilirubin ($R = 0,295$; $p = 0,004$) wurde als eine Kontrolle für die Validität der CO-Konzentrationsmessung gewertet. Wie schon in der Einleitung beschrieben stammt die Hauptmenge des pro Tag gebildeten Bilirubins aus dem Abbau zirkulierender Erythrozyten in der Milz. CO entsteht beim Abbau von Hb (Abb. 1). Der Abbau des Hb beginnt mit der Abspaltung des Eisen- Porphyrins vom Globin. Dies geschieht vermutlich nach Umwandlung des Hb zu Methämoglobin, aus dem sich das Hämin leichter ablösen lässt. Das Globin wird zu Aminosäuren abgebaut. Hämin oder Häm wird zu Biliverdin unter Freisetzung von CO oxidiert. Das freiwerdende Eisen wird an Ferritin gebunden. Biliverdin wird mit NADPH zum Bilirubin reduziert. Die endogene CO-

Produktion korreliert folglich direkt mit dem Erythrozytenabbau und damit besteht auch eine direkte Korrelation zur Bilirubinproduktion.

Auch die Rolle des LDH ist interessant. So konnte gezeigt werden, dass eine Korrelation zwischen LDH und endogener CO-Produktion ($R = 0,347$; $p = 0,0006$) besteht. Ein Anstieg der LDH-Aktivität wird unter vielen pathologischen Bedingungen beobachtet. Die Freisetzung dieses intrazytoplasmatischen Enzyms gibt Aufschluß über die Zellschädigung. Somit stützt auch diese Beobachtung die These der HO-1-Induktion unter oxidativem Stress. Diese Beobachtung kann zudem mit der Arbeit von Müller in Einklang gebracht werden (Müller E, 2002). Der nach Leberoperation und -transplantation auftretende I/R und die konsekutive Inflammation des Lebergewebes stellen ein bedeutendes klinisches Problem dar. In der Arbeit von Müller wurden die Einflüsse der warmen und kalten Ischämie sowie der Exposition inflammatorischer Zytokine und Endotoxine auf die Expression der HO-1mRNA und ihres Proteins, der HO-1, in humanen Hepatozytenprimärkulturen untersucht. Warme und kalte Ischämie stimulierten die HO-1mRNA Expression in humanen Hepatozyten. Das HO-1 Protein wurde über 0,5-6h maximal exprimiert. Der Zellschaden, gemessen an der AST- und LDH-Freisetzung unter ischämischen Bedingungen, wurde insbesondere nach 24h beobachtet (Müller E, 2002). In Anlehnung an die Arbeit von Müller ist die Korrelation zwischen LDH und endogener CO-Produktion in meiner Arbeit durchaus mit einer möglichen Induktion der HO-1 durch einen inflammatorischen Prozeß zu begründen.

4.1.3 Zusammenhang zwischen endogener CO-Produktion und verschiedenen Erkrankungen der Organsysteme

Die HO-1 spielt eine zentrale Rolle bei der Abwehr von oxidativem Stress (Bandy B et al., 1990; Bauer I et al., 1998). Oxidativer Stress ist ein starker Induktor der HO-1 (Bauer M et al., 1997; Carraway MS et al., 2000; Carraway MS et al., 1998; Donnely LE et al., 2001; Elia G et al., 1999; Giaccia AJ et al., 1992; Hangalshi M et al., 2000; Lee PJ et al., 1996; Matz PG et al., 1996; Motterlini R et al., 2000). Hierdurch wird vermehrt endogenes CO produziert. Bei Organdysfunktion bzw.- versagen ist oxidativer Stress beteiligt

In dieser Arbeit konnte festgestellt werden, dass sich bei Patienten mit Nierenerkrankungen, die sich einer Dialyse ($n = 14$) unterziehen mussten, signifikant höhere CO-Konzentrationen nachweisen ließen, als bei Patienten ohne Nierenerkrankungen ($n = 81$) (Median 20,0, 75% CI 16,5 zu 41,0 $\mu\text{l/kg/h}$ vs Median 19,4, 75% CI 10,6 zu 43, 6 $\mu\text{l/kg/h}$; $p = 0,004$). Eine mögliche

Interpretation dieses Ergebnisses ist, dass -bedingt durch das Organversagen und den begleitenden oxidativem Stress- die HO-1 induziert wird. Möglicherweise können Studien, die sich mit Transplantation und dem damit verbundenen I/R beschäftigen, Hinweise auf die pathophysiologischen Vorgänge geben. Sass berichtet, dass die Induktion der HO-1 in vitro vor TNF-vermittelter Apoptose schützt und in vivo vor I/R induzierter Leberschädigung. Dabei untersuchte Sass die Wirkung der HO-1 und ihrer Reaktionsprodukte (CO, Biliverdin und Eisen/Ferritin) bei der Fas-induzierten, apoptotischen Leberschädigung der Maus. Zur HO-1-Induktion wurden Balb/c Mäuse mit Cobalt-Protoporphyrin-9 (CoPP) vorbehandelt oder HO-1 wurde durch adenoviralen Gentransfer bereitgestellt. Die Hemmung der HO erfolgte durch Vorbehandlung mit Zinn-Protoporphyrin-9 (SnPP). Die CO-Applikation erfolgte mit Hilfe einer speziellen Begasungsanlage. Biliverdin wurde i.p. appliziert. Ferritin wurde adenoviral verabreicht. Der Leberschaden wurde durch Aktivierung von Fas mit anti-CD95 erzeugt. Nach acht Stunden wurden die Transaminasen im Plasma und die Aktivierung der Caspase-3 in der Leber gemessen. Die Induktion der HO-1 wurde mit Hilfe von immunohistochemischen Färbungen und real-time RT-PCR nachgewiesen. Die Induktion oder Bereitstellung der HO-1 schützte vor apoptotischem Leberschaden, während die Hemmung der HO-1 den Leberschaden verschlimmerte. Von den Produkten der HO-1 war nur CO in der Lage, vor anti-CD95 induziertem Leberschaden zu schützen, während Biliverdin und Ferritin den Schaden verstärkten (Sass G et al., 2003).

Die Induktion der HO-1 in der Leber führt zum Schutz vor apoptotischer Leberschädigung. Diese Eigenschaft der HO-1 lässt sich auf ihr Produkt CO zurückführen, dessen anti-apoptotische Wirkung bereits in vitro nachgewiesen werden konnte (Liu XM et al., 2003; Zhang X et al., 2003; Brouard S et al., 2002).

Mit Hilfe eines rekombinanten Adenovirus, der die HO-1 (AdHO-1) als therapeutisches Transgen exprimiert, wurde am Beispiel eines Rattentransplantationsmodells für „marginale“ Lebern untersucht, ob die Hochregulation von HO-1 in „marginalen“ Lebern zu einer Verbesserung der Transplantatfunktion und -qualität führt. Das Lebertransplantationsmodell wurde deshalb ausgewählt, weil sich Leberzellen besonders gut mit rekombinanten Adenoviren transduzieren lassen und erwartet wurde, dass möglichst viele Zellen eines Transplantats das therapeutische Transgen exprimieren sollten. Es konnte zunächst in einem ex-vivo Leberperfusionsmodell gezeigt werden, dass die gentherapeutisch behandelten Lebern (AdHO-1) einen deutlich verminderten I/R Schaden aufwiesen. Dies konnte anhand der gemessenen Parameter (Blutfluss in der Portalvene, Gallenproduktion, Transaminasen)

eindrucksvoll belegt werden (Amersi F et al., 1999). Weiterhin konnte in einem isogenen Transplantationsmodell gezeigt werden, dass die AdHO-1 behandelten Lebern eine deutlich verlängerte Transplantatüberlebenszeit aufwiesen (mittlere Transplantatüberlebenszeit Kontrolle: 14 Tage, n=10-11, bei ca. 40% der Tiere; mittlere Transplantatüberlebenszeit AdHO-1: 14 Tage, n=10-11, ca. 80% der Tiere) (Amersi F et al., 1999). Ähnliche Ergebnisse brachte die Anwendung von CoPP sowohl im ex-vivo Perfusionsmodell als auch in den isogenen Transplantationsstudien (Amersi F et al., 1999). Mittlerweile liegen auch Untersuchungen in Nieren- bzw. Inselzell-Transplantationsmodellen vor, die zeigen, dass die Induktion von HO-1 zur Verbesserung der Organfunktion und somit auch zu einer Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit beiträgt (Tullius SG et al., 2001; Pileggi et al., 2001).

Aber auch das akute Nierenversagen (Tullius SG et al., 2001) ist ein Induktor der HO-1. Neben der schon genannten I/R (Amersi F et al., 1999) ist auch die Atherosklerose (Siow RC et al., 1999) Induktor der HO-1. Umso interessanter ist die Feststellung in dieser Studie, dass Patienten mit einer kardialen Vorerkrankung (n = 54) signifikant höhere endogene CO-Mengen als Patienten ohne kardiale Vorerkrankungen (n = 41) (Median 22,5, 75% CI 10,8 zu 45,1 $\mu\text{l/kg/h}$ vs Median 18,2, 75% CL 10,6 zu 35,2 $\mu\text{l/kg/h}$, p = 0,008) aufwiesen.

Die Atherosklerose ist eine allgemeine und häufig die zugrunde liegende Ursache einer breiten Vielzahl an kardialen Erkrankungen. Ferner spielt der I/R eine wichtige Rolle in der Pathologie von Myokardinfarkten und der koronaren Herzkrankheit. Diese Tatsachen spiegeln möglicherweise die erhöhten endogenen CO-Konzentrationen bei kardial vorerkrankten Patienten wieder. Auch die Hypoxie könnte eine weitere mögliche Erklärung für die erhöhten CO-Konzentrationen bei kardial erkrankten Patienten geben. Unter hypoxischen Bedingungen wird die HO-1 induziert (Katayose et al., 1993), wobei der molekulare Mechanismus dieser Induktion noch völlig unbekannt ist. Es wird angenommen, dass die Zellschädigung durch den Mangel an Sauerstoff und die damit verbundene Ausschüttung von freien Radikalen Grundlage des Regulationsmechanismus ist. Die durch die Radikale erzeugte Veränderung des Zellzustandes bewirkt eine Aktivierung des zellulären Schutzsystems und damit die Induktion der HO-1. Die Hypoxie wirkt zudem durch eine Drucküberlastung im rechten Herzventrikel verstärkend auf Herzerkrankungen. Katayose konnte eine Induktion der HO-1mRNA in beiden Herzventrikeln unter hypoxischen Bedingungen feststellen (Katayose et al., 1993). Die Induktion der HO-1 in kardialem Gewebe bildet möglicherweise einen Schutzmechanismus, da eine erhöhte HO-1-Aktivität eine erhöhte CO-Produktion zur Folge

hat, die koronare und arterielle Muskelgewebe relaxieren lässt (Maines MD et al., 1993) und damit die Bedingungen des Herzens unter Hypoxie durch eine Aufweitung der Arterien wesentlich verbessert.

Die HO-1 scheint eine wichtige Rolle bei der Verhinderung der Transplantatrejektion zu spielen, denn Herztransplantate von HO-1 defizienten Mäusen werden schneller abgestoßen (Soares MP et al., 1998). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Vorbehandlung von Mäusen mit Kobaltporphyrin (CoPP), einem bekannten Induktor von HO-1, zu einer verlängerten Überlebenszeit von Herztransplantaten aus diesen Mäusen führt, wenn sie in allogene Rezipienten transplantiert wurden (Woo et al., 1998). Auch diese Beobachtungen spiegeln möglicherweise die erhöhten endogenen CO-Konzentrationen bei kardial vorerkrankten Patienten wieder.

Kritisch kranke Patienten mit Sepsis (n = 10) produzieren ähnlich große Mengen von endogenem CO verglichen mit kritisch kranken Patienten ohne Sepsis (n = 85) (median 20,4, 75% CI 15,9 zu 27,9 vs median 20,6, 75% CI 15,7 zu 25,4; p > 0,05). Dies gilt trotz eines signifikant höheren MODS bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis (median 12, 75% CI 10 zu 16 vs median 8, 75% CI 6,75 zu 12; p = 0,009). Auch bei schweren septischen Krankheitsbildern und beim septischen Schock ist oxidativer Stress vorhanden (Zegdi R et al., 2002). Dass in dieser Arbeit keine Korrelation zwischen kritisch kranken Patienten mit Sepsis und endogener CO-Produktion festgestellt werden konnte, kann seine Ursache in der unterschiedlichen Definition der Sepsis haben. In dieser Studie wurde die Sepsis anhand der ACCP/SCCM Konsensus Konferenz definiert (Bone RC et al., 1992). Zegdi schloßen hingegen nur Patienten ein, die die Kriterien einer schweren Sepsis, oder eines septischen Schocks erfüllten (Zegdi R et al., 2002).

Bei kritisch kranken Patienten mit Pneumonie (n = 10) konnte die erhöhte endogene CO-Produktion im Vergleich zu kritisch kranken Patienten ohne Pneumonie (n = 85) keine Signifikanz erreichen (Median 16,4, 75% CI 12,7 zu 20,6 vs Median 20,9, 75% CI 16,1 zu 25,9; p = 0,07). Wie schon in der Einleitung beschrieben, konnten Studiengruppen bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege erhöhte CO-Konzentrationen feststellen. So konnten bei asthmakranken Patienten (Zayas K et al., 1997) sowie Patienten mit Infektionen der oberen Atemwege (Monma M et al., 1999) höhere CO-Konzentrationen in der Ausatemluft gefunden werden als in der Vergleichsgruppe. Erklärt wird dieses Phänomen mit der HO-1-Induktion in den Atemwegen durch Entzündungsreaktionen. Bei Patienten mit

bekannter saisonaler allergischer Rhinitis wurde in einem Experiment die exhalierte CO-Konzentration gemessen. Dabei konnten bei symptomatischen Patienten höhere Konzentrationen von CO gemessen werden. Die Exhalation via Nase oder Mund differierte nicht, so dass von einer CO-Produktion der tieferen Atemwege ausgegangen wurde (Monma M et al., 1999). Auch an Patienten mit einer Infektion des oberen Respirationstraktes konnten erhöhte CO-Werte gemessen werden. Dabei waren alle Probanden Nichtraucher und litten bis zu 4 Wochen vor der Messung an keiner Infektion des oberen Respirationstraktes (Yamaya M et al., 1999). In einem Tiermodell wurde die oben beschriebene Aussage durch Kitada reproduziert. Albuminsensible Mäuse wurden mit Albumin-Aerosol beatmet, um eine allergisch vermittelte Inflammation der Atemwege hervorzurufen (Kitada O et al., 2001). In der vorliegenden Untersuchung zeigen die Ergebnisse hingegen nur eine tendenziell erhöhte endogene CO-Produktion, die mit kritisch kranken Kontrollpatienten verglichen wurde (Median 16,4, 75% CI 12,7 zu 20,6 vs Median 20,9, 75% CI 16,1 zu 25,9; $p = 0,07$). Höchstwahrscheinlich bedingt durch die kleine Stichprobe ($n = 10$) konnte in dieser Untersuchung nur eine Tendenz, nicht hingegen eine statistische Signifikanz belegt werden.

Die Induktion der HO-1 scheint einen schützenden Effekt auf Zellen und Geweben zu haben. In Tiermodellen konnte dieser zellschützende Effekt reproduziert werden. Durch oxidationsvermittelte Zellverletzungen sowie bei akuten Entzündungen konnten erhöhte Konzentrationen von HO-1 gemessen werden. Die HO-1 schützt somit die Zelle vor zellschädigenden Effekten sowie vor lipopolysaccharid-vermitteltem Zelltod (Tamion F et al., 2001; Hancock WW et al., 1998; Li L et al., 2000). Die pharmakologische Induktion der HO-1 blockiert entzündliche Effekte (Amersi F et al., 1999; Wagener FA et al., 2001). Die genauen Regelmechanismen, die an den inflammatorischen und cytoprotektiven Effekten der HO-1 beteiligt sind, sind bisher nicht völlig geklärt. Jedoch scheint im Pathomechanismus die Downregulation von Adhäsionsmolekülen und eine verminderte Leukozytenadhäsion (Rucker M et al., 2001; Vachharajani TJ et al., 2000; Hayashi S et al., 1999) eine Rolle zu spielen.

Ähnlich dem Überexpressionseffekt der HO-1 hemmt exogen zugeführtes CO in niedrigen Konzentrationen die pro-entzündlichen Gene und stimuliert damit die antiinflammatorische Cytokinproduktion. Die Vermittlung des antiinflammatorischen Effekts von CO wird vermutlich durch die Aktivierung von p38 Mitogen-aktivierter Proteinkinase herbeigeführt (Song R et al., 2002; Brouard S et al., 2000; Otterbein LE, 2000). In einer Studie von Dolinay konnte ein entzündungshemmender Effekt an einem Tiermodell durch Inhalation von niedrigdosiertem CO demonstriert werden (Dolinay T et al., 2004). Abgesehen von seinem

antiinflammatorischen Effekt zeigt CO auch einen anti-apoptotischen Effekt in vitro und in vivo (Liu XM et al., 2003; Zhang X et al., 2003; Brouard S et al., 2002).

4.2 Zusammenfassung und Einordnung der erhobenen Daten

CO ist insbesondere als Gas bekannt, das bei unvollständiger Verbrennung, z. B. in schadhafte Öfen und Feuerstellen, als Autoabgas, aber auch an jeder Brandstätte entsteht. Das Krankheitsbild der CO-Intoxikation ist durch den ansteigenden Sauerstoffmangel der Organe gekennzeichnet (Schmailzl KJG et al., 1995; Dolan MC et al., 1985). Klinisch manifestiert sich die resultierende Hypoxie v.a. im zentralen Nervensystem und im Herz-Kreislauf-System. Die Therapie der CO-Vergiftung besteht in der Unterbrechung der Exposition und Beseitigung der Asphyxie.

In jüngerer Zeit wurde aber auch vermehrt die endogene Produktion von CO untersucht (Antuni JD et al., 2000; Horvath I et al., 1998; Kitada O et al., 2001; Monma M et al., 1999; Montushi P et al., 2001; Wakabayashi Y et al., 1999; Yamaya M et al., 1999; Zegdi R et al., 2000, 2002; Zayazu K et al., 1997). Endogenes CO entsteht beim Abbau von Hb. Im Abbauprozess von Hb kommt insbesondere einem Enzym eine tragende Rolle zu, der HO. Die HO ist beteiligtes und limitierendes Enzym im Hämoglobinabbauprozess. Die induzierbare Form der HO-1 und die konstitutiven Formen HO-2 und HO-3 sind als genetische Isoformen identifiziert worden (Maines MD et al., 1997; Terry MJ et al., 2002). Unter physiologischen Bedingungen werden HO-2 und HO-3 konstitutiv in den meisten Geweben exprimiert, während die meisten Gewebe nur niedrige oder unter der Nachweisgrenze liegende Konzentrationen von HO-1 exprimieren.

Beim Hämoglobinabbau wird Biliverdin, Fe^{2+} und CO produziert. Biliverdin wird bei Säugetieren weiter zu Bilirubin verstoffwechselt (Montellano PR et al., 2000).

Wie kein anderes Enzym reagiert die HO-1 extrem empfindlich auf verschiedene Stressoren, insbesondere auf Stimuli, die oxidativen Stress verstärken. Dazu gehören H_2O_2 , Lipopolysaccharide, NO, Ischämie, Heat Shock Proteine, Hypoxie und Hyperoxie (Wagener FA et al., 2003), I/R, (Takahashi S et al., 1999), inflammatorische Zytokine (Amersi F et al., 1999; Kudo S et al., 1999; Rizzardini M et al., 1993; Terry CM et al., 1998), Endotoxine (Amersi F et al., 1999; Camhi SL et al., 1995; Pellacani A et al., 1998), Häm (Taylor JL et al., 1998; Vesely MJ et al., 1998), Metalle (Immenschuh S et al., 1995), Hypothermie,

Hyperthermie (Shibahara S et al., 1987) sowie die portale Hypertension (Fernandez M et al., 1999).

Die Induzierbarkeit der HO durch Hormone wurde bereits eingehend von Bakken untersucht (Bakken AF et al., 1972). Die Arbeitsgruppe postulierte den Effekt verschiedener Hormone, wie z.B. Epinephrin und Glucagon, auf die hepatische HO-Aktivität. 3,5,3'-L-Triiodthyronin (T3) wirkt aktivierend auf die hepatische HO (Smith TJ, Drummond GS et al., 1982) und ALA-Synthase (Smith TJ, Drummond GS et al., 1988).

Die Eigenschaften von CO kann man als vasodilatierend, antioxidativ, antiinflammatorisch und antiproliferativ bezeichnen (Jernigan ML et al., 2001; Kuroki M et al., 1998; Matz PG et al., 1996; Morita T et al., 1995; Siow RC et al., 1999), aber auch als protektiv gegen apoptotischem Zellschaden (Sass G et al., 2003; Liu XM et al., 2003; Zhang X et al., 2003; Brouard S et al., 2002).

In dieser Arbeit wurde bei insgesamt 95 kritisch kranken Patienten, die unter verschiedenen Erkrankungen (pulmonalen, kardialen und renalen Vorerkrankungen) und ferner allesamt unter einer respiratorischen Insuffizienz mit mindestens 24 stündiger maschineller Beatmung litten, stündlich das exhalatorische CO gemessen.

Zum ersten Mal konnte ein bedeutender Zusammenhang zwischen MODS und endogener CO-Produktion demonstriert werden. Somit reflektiert die endogene CO-Produktion die Schwere der akuten Organdysfunktion. In diesem Zusammenhang können auch kritisch kranke Patienten mit Nierenversagen und Dialysepflichtigkeit, sowie Patienten mit kardialen Vorerkrankungen gesehen werden. Auch hier wird, möglicherweise durch die erhöhte endogene CO-Produktion, die Schwere der akuten Organdysfunktion dargestellt. Dies gilt insbesondere auch deswegen, weil –anders als beim APACHE II-Score- die Vorerkrankungen nicht in die Berechnung des MODS eingehen.

Als unterstützend für die gängige Meinung, daß eine Entzündung bzw. entzündliche Prozesse im Allgemeinen zu einer Expression von HO-1 und damit zu erhöhter CO-Produktion führt, kann die Korrelationen der Laborwerte LDH und Leukozyten bei kritisch kranken Patienten mit der endogenen CO-Produktion gelten.

Aufgrund der zu kleinen Stichprobe konnte keine statistische Signifikanz, sondern lediglich eine Tendenz, dass kritisch kranke Patienten mit Pneumonien erhöhte endogene CO-Werte exhalieren, dargestellt werden.

Bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis konnte entgegen der Studie von Zegdi (Zegdi R et al., 2002) keine erhöhte endogene CO-Produktion nachgewiesen werden, was durch die unterschiedlichen Sepsisdefinitionen bedingt sein kann.

4.3 Diskussion im Kontext zu möglichen zukünftigen Studien

Zum ersten Mal konnte ein bedeutender Zusammenhang zwischen MODS und endogener CO-Produktion demonstriert werden. Somit reflektiert die endogene CO-Produktion die schwere der akuten Organdysfunktion. Damit verfügt der Organismus offenbar über einen Schutzmechanismus gegenüber schädigenden Einflüssen.

Zwar konnten in dieser Arbeit Korrelationen zwischen der Produktion von endogenem CO und kardialen, sowie renalen Vorerkrankungen gezeigt werden. Es gelang bisher jedoch keine Aussage über die Prognose hinsichtlich der Morbidität und Mortalität der Patienten zu stellen. Jedoch reflektiert die erhöhte Produktion von CO bei kritisch kranken Patienten möglicherweise die Prognose hinsichtlich Morbidität und Mortalität. Für zukünftige Studien ist daher die Frage, ob die erhöhte endogene CO-Produktion bei kritisch kranken Patienten eine Aussage über Morbidität und Mortalität erlaubt, sicherlich äußerst interessant. So scheint es sinnvoll die Patienten, die in dieser Studie erhöhte CO-Konzentrationen exhalierten, retrospektiven Untersuchungen bezüglich Morbidität und Mortalität zuzuführen.

Bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis konnte entgegen der Studie von Zegdi (Zegdi R et al., 2002) keine erhöhte endogenen CO-Produktion nachgewiesen werden, was durch die unterschiedlichen Sepsisdefinitionen bedingt sein kann. In dieser Arbeit wurde die Sepsis nach der ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz definiert (Bone RC et al., 1992). In zukünftigen Studien sollte erneut unter den Bedingungen der ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz, möglichst mit einer größeren Stichprobe, die Korrelation zwischen endogener CO-Produktion und kritisch kranken Patienten mit Sepsis untersucht werden.

Unterschiedliche Studiengruppen konnten bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege erhöhte CO-Konzentrationen feststellen (Monma M et al., 1999; Zayasu K et al., 1997;

Yamaya M et al., 1999). In dieser Studie konnte aufgrund der zu kleinen Stichprobe eine Tendenz, jedoch keine statistische Signifikanz ermittelt werden. Jedoch sind die Hinweise einer HO-1-Induktion insbesondere in tieferen Atemwegen (Monma M et al., 1999) äußerst vielversprechend, weshalb zukünftige Studien insbesondere pulmonale Krankheitsbilder verstärkt einschließen sollten.

5. Literatur

- Abraham NG, da Silva JL, Lavrovsky Y, Stoltz RA, Kappas A, Dunn MW, Schwartzman ML (1995 Oct) Adenovirus-mediated heme oxygenase-1 gene transfer into rabbit ocular tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36(11): 2202-10
- Akamatsu Y, Haga M, Tyagi S, Yamashita K, Graca-Souza AV, Ollinger R, Czismadia E, May GA, Ifedigbo E, Otterbein LE, Bach FH, Soares MP (2004 Apr) Heme oxygenase-1-derived carbon monoxide protects hearts from transplant associated ischemia reperfusion injury. *FASEB J* 18(6): 771-2
- Akira S, Isshiki H, Sugita T, Tanabe, O, Kinoshita S, Nishio Y, Nakajima T, Hirao T, Kishimoto T (1990) *EMBO J* 9: 1897-1906
- Amersi F, Buelow R, Kato H, Ke B, Coito AJ, Shen XD (1999) Upregulation of hemeoxygenase-1 protects genetically fat Zucker rat livers from ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest* 104: 1631-9
- Antuni JD, Kharitonov SA, Hughes D, et al. (2000) Increased in exhaled carbon monoxide during exacerbations of cystic fibrosis. *Thorax* 55: 138-42
- Bakken AF, Thaler MM, Schmid R (1972 Mar) Metabolic regulation of heme catabolism and bilirubin production. I. Hormonal control of hepatic heme oxygenase activity. *J Clin Invest* 51(3):530-6
- Balla G, Jacob HS, Balla J, Rosenberg M, Nath K, Apple F, Eaton JW, Vercellotti GM (1992 Sep) Ferritin: a cytoprotective antioxidant strategem of endothelium. *J Biol Chem* 5;267(25):18148-53
- Balla J, Jacob HS, Balla G, Nath K, Vercellotti GM (1992) Endothelial cell heme oxygenase and ferritin induction by heme proteins: a possible mechanism limiting shock damage. *Trans Assoc Am Physicians* 105:1-6

- Balla J, Nath KA, Bella G, Juckett MB, Jacob HS, Vercellotti GM (1995) Endothelial cell heme oxygenase and Ferritin induction in rat lung by haemoglobin in vivo. *Am J Physiol* 268: L321-L327
- Bandy B, Davison AJ (1990) Mitochondrial mutations may increase oxidative stress: implications for carcinogenesis and aging. *Free Rad Biol Med*; 8:523-39
- Barbior BM, Stossel TP (1990) *Hematology: A pathophysiological Approach*, Churchill Livingstone New York, 2d ed
- Barnes PJ (1993) Anti-Inflammatory therapy for asthma. *Annu Rev Med* 44: 229-242
- Bauer M, Rensing H, Bauer C, Bauer I, Larsen R (1997) Organ specific expression pattern of a carbon monoxide generating stress protein (hemoxygenase-1/heatshock protein 32) following hemorrhagic shock. *Anaesthesist* 46(4): 339-42
- Bauer I, Wanner GA, Rensing H, Alte C, Miescher EA, Wolf B, Pannen BH, Clemens MG, Bauer M (1998 Mar) Expression pattern of heme oxygenase isoenzymes 1 and 2 in normal and stress-exposed rat liver. *Hepatology* 27(3):829-38
- Baumann H, Gauldie J (1994) The acute phase response. *Immunol. Today* 15: 74-80
- Baumann M, Bender E, Strommer G, Gross G, Brand K (1989) Effects of warm and cold ischemia on mitochondrial functions in brain, liver, and kidney. *Mol Cell Biochem* 87: 137-145
- Beck WS(ed) (1991) *Hematology*, MIT Press, Boston, 5th ed
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101: 1644-55
- Brouard S, Berberat PO, Tobiasch E, Seldon MP, Bach FH, Soares MP (2002) Hemeoxygenase-1-derived carbon monoxide requires the activation of transcription factor

- NF-kappa B to protect endothelial cells from tumor necrosis factor-alpha-mediated apoptosis. *J Biol Chem* 277: 17950-61
- Brouard S, Otterbein LE, Anrather J, Tobiasch E, Bach FH, Choi AM, et al. (2000) Carbon monoxide generated by heme oxygenase 1 suppresses endothelial cell apoptosis. *J Exp Med* 192: 1015-26
- Bruene B, Ullrich V (1987) Inhibition of platelet aggregation by carbon monoxide is mediated by activation of granulate Cyclooxygenase. *Mol Pharmacol* 32: 497-504
- Buddecke E (1985) *Grundriss der Biochemie*. Walter de Gruyter, 7. Auflage, 4 Kapitel, 259-262
- Bunn HF, Forget BG (1986) *Hemoglobin: Molecular Genetic and Clinical Aspects*. Saunders, Philadelphia Comp., Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokio, Hong Kong
- Butler LD, Layman NK, Riedl PE, Cain RL, Shellhaas J, Evans GF, Zuckerman SH (1989) Neuroendocrine regulation of in vivo cytokine production and effects: I. In vivo regulatory networks involving the neuroendocrine system, interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha. *J Neuroimmunol* 24(1-2): 143-153
- Camhi SL, Alam J, Otterbein L, Sylvester SL, Choi A (1995) Induction of heme oxygenase-1 gene expression by lipopolysaccharide is mediated by AP-1 activation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 13: 387-98
- Cantoni L, Rossi C, Rizzanrdini M (1991) Interleukin-1 tumor necrosis factor induce hepatic heme oxygenase: feedback regulation by glucocorticoids. *Biochem J* 279: 891-4
- Carini R, De Cesaris MG, Splendore R, Bagnati M, Albano E (2000) Ischemic preconditioning reduces Na(+) accumulation and cell killing in isolated rat hepatocytes exposed to hypoxia. *Hepatology* 31(1): 166-72
- Carraway MS, Ghio AJ, Carter JD, Piantadosi CA (2000) Expression of heme oxygenase-1 in the lung in chronic hypoxie. *Am J Physiol Lung Cell Mol* 278: L806-12

- Carraway MS, Ghio AJ, Suliman HB, Carter JD, Whorton AR, Piantadosi CA (2002) Carbon monoxide promotes hypoxic pulmonary vascular remodelling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 282: L693-702
- Carraway MS, Ghio AJ, Taylor HL, Piantadosi CA (1998) Induction of ferritin and HO-1 by endotoxin in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 275: L583-L592
- Choi AM, Alam J (1996) Heme oxygenase-1: function, regulation, and implication of a novel stress-inducible protein in oxidant-induced lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 15: 9-19
- Choi EM (2002) Parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *Eur Neurol* 48: 30-3
- Christou H, Morita T, Hsieh CM, Koibe H, Arkonac B, Perrella MA, Kourembanas S (2000) Prevention of hypoxia-induced pulmonary hypertension by enhancement of endogenous heme oxygenase-1 in the rat. *Circ Res Abstract* 86: 1224-9 Erratum in: *Circ Res* 2002 Mar 8;90(4):e66-a
- Churchill TA, Cheetham KM, Fuller BJ (1994) Glycolysis and energy metabolism in rat liver during warm and cold ischemia: evidence of an activation of the regulatory enzyme phosphofructokinase. *Cryobiology* 31: 441-452
- Clark JE, Foresti R, Green CJ, Motterlini R (2000 Jun) Dynamics of haem oxygenase-1 expression and bilirubin production in cellular protection against oxidative stress. *Biochem J* 15 348 Pt 3: 615-9
- Clark JS et al. (1992) Noninvasive assessment of blood gases. *Am Rev Respir Dis* 145(1): 220-232
- Clavien PA, Harvey PR, Strasberg SM (1992) Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. *Transplantation* 53(5): 957-78

- Clayton CE, Carraway MS, Suliman HB, Thalmann ED, Thalmann KN, Schmechel DE, Piantadosi CA (2001) Inhaled carbon monoxide and hyperoxic lung injury in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 281: L949-55
- Coburn RF, Blakemore WS, Forster RE (1963) Endogenous carbon monoxide production in man. *J Clin Invest* 42: 1172-1178
- Cooke JP, Tsao P (1992) The role of endothelial dysfunction in restenosis. *Rev Port Cardiol* 11(10): 889-92
- Cosman, D (1993) The hematopoietin receptor superfamily. *Cytokine* 5: 95-106
- Crapo RO, Forste RE II (1989) Carbon monoxide diffusine capacity. *Clin Chest Med* 10: 187
- Dinarello CA, Cannon JG, Mancilla J, Bishai I, Lees J, Coneani F (1991) Interleukin-6 as an endogenous pyrogen: induction of prostaglandin E2 in brain but not in peripheral blood mononuclear cells. *Brain Res* 562(2): 199-206
- Dolan MC (1985) Carbon monoxide poisoning. Symposium- carbon monoxide poisoning- mechanism of damage, late sequelae and therapy. *Clin Toxicol* 23: 247
- Dolinay T, Szilasi M, Liu M, Choi AM (2004) Inhaled Carbon Monoxide Confers Antiinflammatory Effects Against Ventilator-induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care* 13: 13
- Donnelly LE, Barnes PJ (2001) Expression of heme oxygenase in human airway epithelial cells. *Am J Respi Cell Mol Biol* 24: 295-303
- Drägerwerk AG, Polytron, Ansaugereinheit, Gebrauchsanweisung; 2. Ausgabe (1995); 31
- Drägerwerk AG, Polytron 2, Meßkopf für elektrochemische Sensoren, Gebrauchsanweisung; 4. Ausgabe (1995); 93.
- Durmaz E, Laurence S, Roden P, Carruthers S (1999) Carbon monoxide poisoning and hyperbaric oxygen therapy. *Br J Nurs* 111: 438-47

- Elbirt KK, Bonkovsky HI (1999) Heme oxygenase: recent advances in understanding its regulation and role. *Proc Assoc Am Physicians* 111: 438-47
- Elia G, Polla B, Rossi AM, Santoro MG (1999) Induction of Ferritin and heat shock proteins by prostaglandin A1 in human monocytes. Evidence for transcriptional and posttranscriptional regulations. *Eur J Biochem* 264: 736-45
- Falke K, Rossaint R, Pison U, Slama K, Lopez F, Santak B, Zapol W M (1991) Inhaled nitric oxide selectively reduces pulmonary hypertension in severe ARDS and improves gas exchange as well as right heart ejection fraction- A Case report. *Am Rev Respir Dis* 143: A248
- Fan C, Zwacka RM, Engelhardt JF (1999) Therapeutic approaches for ischemia/reperfusion injury in the liver. *J Mol Med* 77(8): 577-92
- Fernandez M, Bonkovsky HL (1999) Increased heme oxygenase-1 gene expression in liver cells and splanchnic organs from portal hypertensive rats. *Hepatology* 29(6): 1672-9
- Forresti R, Mottelini R (1999) The heme oxygenase pathway and its interaction with nitric oxide in the control of cellular homeostasis. *Free Radic Res* 31: 459-75
- Frieden E (1971) The ferrous to ferric cycles in iron metabolism. *Comprehens Biochem* 21: 41-44
- Fukuda Y, Sassa S (1993 May) Effect of interleukin-11 on the levels of mRNAs encoding heme oxygenase and haptoglobin in human HepG2 hepatoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 193(1): 297-302
- Furchgott RF (1988) Studies on the relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite: the basis for the proposal that the acid- activable factor from bovine retractor penis is inorganic nitrite and the endothelium- derived relaxing factor is nitric oxide. In: Vanhoutte PM (ed) *Mechanisms of vasodilatation*. New York Raven: 401- 414

- Furchgott R, Zawadzki J (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288: 373-376
- Gandini C, Castoldi AF, Xanura SM, Priori S, Locatelli C, Butera R, Bellet C, Manzo L (2002) Cardiac damage in pediatric carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 39: 45-51
- Giaccia AJ, Auger EA, Koong A, Terris DH, Minchinon AI, Hahn CM, Brown JM (1992) Activation of the heat shock transcription factor by hypoxia in normal and tumor cell lines in vivo and in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 891-7
- Ginsberg MD (1985) Carbon monoxide intoxication: clinical features, neuropathology and mechanisms of injury. *J of Toxicol Clin Toxicol* 23: 281-8
- Graven K, Farber HW (1997) Endothelial hypoxic stress proteins. *Kidney Int* 51: 426-437
- Griscavage J, Fukuto J, Komori Y, Ignarro L (1994) Nitric oxide inhibits neuronal nitric oxide synthase by interacting with the heme prosthetic group. Role of tetrahydrobiopterin in modulating the inhibitory action of nitric oxide. *J of Biol Chem* 269: 21644-21649
- Guo J, Panday M, Consigny L, Lefler A (1995) Mechanisms of vascular preservation by a novel NO donor following rat carotid artery intimal injury. *Am J of Physiol* 269: H1122-H1132
- Gurkan Y, Canatay H, Toprak A, Ural E, Toker K (2002) Carbon monoxide poisoning - a cause of increased QT dispersion. *Acta Anaesthesiol Scand Abstract* 46: 180-3
- Hampson NB, Simonsen SG, Kramer CC, Piantadosi CA (1996) Central nervous system oxygen toxicity during hyperbaric treatment of patients with carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyper Med Abstract* 23: 215-9
- Hampson NB, Zmaeff JL (2001 Jul) Outcome of patients experiencing cardiac arrest with carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg* 38(1): 36-41

- Hancock WW, Buelow R, Sayegh MH, Turka LA (1998) Antibody-induced transplant arteriosclerosis is prevented by graft expression of anti-oxidant and anti-apoptotic genes. *Nat Med* 4: 1392-6
- Hangalshi M, Ishizawa N, Aizawa T, Kurihara Y, Tagushi J, Nagai R, Kimura S (2000) Induction of heme oxygenase –1 can act protectively against cardiav ischemia/reperfusion in vivo. *Biochem Biophys Res Commun Abstract* 279: 582-8
- Hayashi S, Takamiya R, Yamaguchi T, Matsumoto K, Tojo SJ, Tamatani T, Kitajima M, Makino N, Ishimura Y, Suematsu M (1999 Oct) Induction of heme oxygenase-1 suppresses venular leukocyte adhesion elicited by oxidative stress: role of bilirubin generated by the enzyme. *Circ Res* 15 85(8): 663-71
- Higgenbottam T, Pepke- Zaba J, Scott J, Woolman P, Coutts C, Wallwork J (1988) Inhaled endothelium- derived relaxing factor (ERDF) in primary hypertension (PPH). *Am Rev Respir Dis* 137 Suppl 2: 107
- Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RR (1996) Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16: 250-255
- Horvath I, Donnelly LE, Kiss A, Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ (1998 Aug) 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* 53(8): 668-72
- Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, Kharitonov SA, Cole PJ, Barnes PJ (1998 Oct) Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. *Thorax* 53(10): 867-70
- Huang TJ, McCoubrey WK Jr, Maines MD (2001) Heme oxygenase-2 interaction with metalloporphyrins: function on oxygen saturation of haemoglobin. *Scand J Clin Lab Invest Abstract* 61: 83-7

- Huttler M, Beneke R, Littschwager A, Boning D (2001) Measured fraction of caroxyhaemoglobin depends on oxygen saturation of haemoglobin. *Scand J clin Lab Invest Abstract* 61: 83-7
- Immenschuh S, Hinke V, Ohlmann A, Gifhorn-Katz S, Katz N, Jungermann K, Kietzmann T (1998) Transcriptional activation of the haem oxygenase-1 gene by cGMP via a cAMP response element/activator protein -1 element in primary cultures of rat hepatocytes. *Biochem J* 334(Pt1): 141-6
- Immenschuh S, Iwahara S, Satoh H, Nell C, Katz N, Muller-Eberhard U (1995) Expression of the mRNA of heme-binding protein 23 is coordinated with that of heme oxygenase-1 by heme and heavy metals in primary rat hepatocytes and hepatoma cells. *Biochemistry* 34(41): 13407-11
- Immenschuh S, Ramadori G (2000) Gene regulation of heme oxygenase-1 as a therapeutic target. *Biochem Pharmacol* 15;60(8): 1121-8
- Jaekle RS, Nasrallah HA (1985) Major depression and carbon monoxide-induced parkinsonism. Diagnosis, computerized axial tomography, an response to L-dopa. *J Nerv Ment Dis Abstract* 173: 503-8
- Jaeschke H (1996) Preservation injury: mechanisms, prevention and consequences. *J Hepatol* 25(5): 774-80
- Jernigan ML, O Donughy TL, Walker BR (2001) Correlation of HO-1 expression with onset and reversal of hypoxia-induced vasoconstrictor hyoreactivity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281: H298-307
- Kaplowitz N (2000) Mechanisms of liver cell injury. *J Hepatol* 32(1Suppl): 39-47
- Katayose D, Isoyama S, Fujita H, Shibahara S (1993) Separate regulation of heme oxygenase and heat shock protein 70 mRNA expression in the rat heart by hemodynamic stress. *Biochem Biophys Res Commun* 15;191(2):587-94

- Keyse SM, Tyrrell RM (1989 Jan) Heme oxygenase is the major 32-kDa stress protein induced in human skin fibroblasts by UVA radiation, hydrogen peroxide, and sodium arsenate. *Proc Natl Acad Sci USA* 86(1): 99-103
- Kiger L, Poyart C, Marden MC (1998 Oct) CO binding and valency exchange in asymmetric Hb hybrids. *Biochemistry* 37(41): 14643-50
- Kitada O, Kodama T, Kuribayashi K, Ihaku D, Fujita M, Matsuyama T, Sugita M (2001 Sep) Heme oxygenase-1 (HO-1) protein induction in a mouse model of asthma. *Clin Exp Allergy* 31(9): 1470-7
- Knaus WA (1985) APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13: 818-829
- Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP (1981) APACHE – acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system. *Crit Care Med* 9: 591-597
- Koizumi T, Negishi M, Ichikawa A (1992) Induction of heme oxygenase by delta 12-prostaglandin J2 in porcine aortic endothelial cells. *Prostaglandins* 43(2): 121-131
- Koizumi T, Yamauchi R, Irie A, Negishi M, Ichikawa A (1991 Jul) Induction of a 31,000-dalton stress protein by prostaglandins D2 and J2 in porcine aortic endothelial cells. *Biochem Pharmacol* 42(4): 777-785
- Kudo S, Kawano K (1999) Role of interleukin-1 beta in the modulations of cytochrome P450 and heme metabolism in rat liver. *J Interferon Cytokine Res* 19(6): 601-7
- Kunz D, Zimmermann R, Heisig M, Heinrich PC (1989) Identification of the promoter sequences involved in the interleukin-6 dependent expression of the rat alpha 2-macroglobulin gene. *Nucleic Acids Res* 17: 1121-1138
- Kuroki M, Kanamaru K, Suzuki H, Waga S, Semba R (1998 Mar) Effect of vasospasm on heme oxygenases in a rat model of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 29(3): 683-8; discussion 688-9

- Kushida T, Li Volit G, Quan S, Goodman A, Abraham NG (2002) Role of human heme oxygenase-1 in attenuating TNF-alpha-mediated inflammation injury in endothelial cells. *J Cell Biochem* 87: 377-85
- Lavrovsky Y, Schwartzman ML, Levere RD, Kappas A, Abraham NG (1994) Identification of binding sites for transcription factors NF-kappa B and AP-2 in the promoter region of the human heme oxygenase 1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 91(13): 5987-91
- Lee PJ, Allam J, Sylvester SL, Inamdar N, Otterbein L, Choi AM (1996) Regulation of heme oxygenase-1 expression in vivo and in vitro in hyperoxic lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 14: 556-558
- Lee PJ, Allam J, Wiegand GW, Choi AM (1996) Overexpression of heme oxygenase-1 in human pulmonary epithelial cells results in cell growth arrest and increased resistance to hyperoxia. *Proc Natl Acad Sci USA Abstract* 93: 10393-10398
- Lee TS, Chau LY (2002 Mar) Heme oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effect of interleukin-10 in mice. *Nat Med* 8(3): 240-6
- Li L, Hamilton RF Jr, Holian A (2000) Protection against ozone-induced pulmonary inflammation and cell death by endotoxin pretreatment in mice: role of HO-1. *Inhal Toxicol* 12: 1225-38
- Liu XM, Chapman GB, Peyton KJ, Schafer AI, Durante W (2002 Aug) Carbon monoxide inhibits apoptosis in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 1;55(2): 396-405
- Liu XM, Chapman GB, Peyton KJ, Schafer AI, Durante W (2003) Antiapoptotic action of carbon monoxide on cultured vascular smooth muscle cells. *Exp Biol Med* Maywood 228: 572-5
- Liu Y, Christou H, Morita T, Laughner E, Semenza GL, Kourembanas S (1998) Carbon monoxide and nitric oxide suppress the hypoxic induction of vascular endothelial growth factor gene via the 5' enhancer. *J Biol Chem* 273(24): 15257-62
- Losser MR, Payen D (1996) Mechanisms of liver damage. *Semin Liver Dis* 16(4): 357-67

- Lutton JD, da Silva JL, Moqattash S, Brown AC, Levere RD, Abraham NG (1992 Jul) Differential induction of heme oxygenase in the hepatocarcinoma cell line (Hep3B) by environmental agents. *J Cell Biochem* 49(3): 259-65
- Maines MD (1997) The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 37: 517-54
- Maines MD, Mark JA, Ewing, JF (1993) The Roles of Nitric Oxide and Carbon Monoxide in the Survival of PC 12 Cells. *Mol Cell Neurosci* 4, 389-405
- Marckiewicz A, Kushner I, Baumann H (1993) Boca Raton CRC Press: 1-686
- Marks GS, McCluskey SA, Mackie JE, Riddick DS, James CA (1988) Disruption of hepatic heme biosynthesis after interaction of xenobiotics with cytochrome P-450. *FASEB J* 2(12): 2774-83
- Marshall J et al. (1995) Multiple Organ Dysfunction Score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 23: 1638-1652
- Martich GD, Danner RL, Ceska M, Suffredini AF (1991) Detection of interleukin 8 and tumor necrosis factor in normal humans after intravenous endotoxin: the effect of anti-inflammatory agents. *J Exp Med* 173(4): 1021- 1024
- Matz PG, Massa SM, Weinstein PR, Turner C, Panter SS, Sharp FR (1996 Nov) Focal hyperexpression of hemeoxygenase-1 protein and messenger RNA in rat brain caused by cellular stress following subarachnoid injections of lysed blood. *J Neurosurg* 85(5): 892-900
- Mayer M (2000) Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease. *Clin Chem* 46: 1723-1727
- Mc Coubrey WK Jr, Huang TJ, Maines MD (1997) Isolation and characterization of a cDNA from the rat brain that encodes hemoprotein heme oxygenase-3. *Eur J Biochem* 247: 725-32

- Mehta SR, Niyosi M, Kasthuri AS, Dubat U, Bindras S, Prased D, Lahiri AK (2001) Carbon monoxide poisoning. *J Assoc Physicans India* 49: 622-5
- Meyer J, Prien TH, Van Aken H, Bone HG, Waurick R, Theilmeier G, Booke M (1998) Arterio-venous carboxyhaemoglobin difference suggest carbon monoxide production by human lungs. *Biochem Biophys Research Comm* 244: 230-232
- Miro Alonso JR, Casdemont J, Jarreta D, Urbano-Marquez A, Cardellach F (1999) Oxidative damage on lymphyte membranes increase in patients suffering from acute carbon monoxide poisoning. *Toxicol Lett* 110: 219-23
- Mitani K, Kappas A, Sassa S (1992) Heme oxygenase is a positive acute phase reactant in human Hep3B hepatoma cells. *Blood* 79: 1255-1259
- Mochida S, Arai M, Ohno A, Masaki N, Ogata I, Fujiwara K (1994) Oxidative stress in hepatocytes and stimulatory state of Kupffer cells after reperfusion differ between warm and cold ischemia in rats. *Liver* 14(5): 234-40
- Mofenson HC et al (1993) Carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med* 2: 254
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA (1991 Jun) Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43(2): 109-142
- Moncure M, Brathwaite CE, Samaha E, Marburger R, Ross SE (1999 Mar) Carboxyhemoglobin elevation in trauma victims. *J Trauma* 46(3): 424-7
- Monma M, Yamaya M, Sekizawa K, Ikeda K, Suzuki N, Kikuchi T, Takasaka T, Sasaki H (1999 Nov) Increased carbon monoxide in exhaled air of patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 29(11): 1537-41
- Montellano PR (2000) The mechanism of heme oxygenase. *Curr Opin Chem Biol* 4: 221-7
- Montushi P, Kharitnov SA, Barnes PJ (2001) Exhaled carbon monoxide and nitric oxide in COPD. *Chest* 120: 496-501

- Morita T, Kourembanas S (1995 Dec) Endothelial cell expression of vasoconstrictors and growth factors is regulated by smooth muscle cell-derived carbon monoxide. *J Clin Invest* 96(6): 2676-82
- Morita T, Perrella MA, Lee M, Kourembanas S (1992) Smooth muscle cell-derived carbon monoxide is a regulator of vascular cGMP. *Proc Natl Acad Sci USA Abstract*: 1475-1479
- Morse D, Choi AM (2002) Heme oxygenase-1: the "emerging molecule" has arrived. *Am J Respir Cell Mol Biol* 27: 8-16
- Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Killpatrick L (1994) Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Crit Care Med* 22: 1102-1107
- Motterlini R, Foresti R, Bassi R, Calabrese V, Clark JE, Green CJ (2000 May) Endothelial heme oxygenase-1 induction by hypoxia. Modulation by inducible nitric-oxide synthase and S-nitrosothiols. *J Biol Chem* 275(18): 13613-20
- Müller E (2002) Induktion und Regulation der Hämoxygenase-1 in humanen Hepatozyten. Dissertation Klinik für Allgemein-, Visceral-, und Transplantationschirurgie der Medizinischen Fakultät Charite der Humboldt-Universität zu Berlin
- Müller-Werdan U, Werdan K, Schuster HP (1999) Monitoring von kritisch Kranken mit Sepsis, Multiorgan dysfunktionssyndrom und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Intensiv und Notfallbehandlung* 1: 10-24
- Nachar RA, Pastene CM, Herrers EA, Riquelme RA, Sanchueza EM, Troncoso S, Clavos AJ (2001) Low dose inhaled carbon monoxide reduces pulmonary vascular resistance during acute hypoxemia in adult sheeps. *High Alt Med Biol* 2: 377-85
- Nascimento AL, Luscher P, Tyrrell RM (1993 Mar) Ultraviolet A (320-380nm) radiation causes an alteration in the binding of a specific protein/protein complex to a short region of the promoter of the human heme oxygenase 1 gene. *Nucleic Acids Res* 21(5): 1103-1109

- Nathan C, Xie QW (1994 May) Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *J Biol Chem* 13;269(19): 13725-8
- Nunn J (1969) *Applied Respiratory Physiologie with special reerence to anaesthesia*, Butterworth and CO: 351-353
- Ohno K, Fujiwara M, Fukushima M, Narumiya S (1988) Induction of 68,000-dalton heat shock proteins by cyclopentenone prostaglandins. Its association with prostaglandin-induced G1 block in cell cycle progression. *J Biol Chem* 263(36): 19764- 19770
- Ohno K, Fujiwara M, Fukushima M, Narumiya S (1986 Sep) Metabolic dehydration of prostaglandin E2 and cellular uptake of the dehydration product: correlation with prostaglandin E2-induced growth inhibition. *Biochem Biophys Res Commun* 14;139(2):808-15
- Otterbein LE, Bach FH, Alam J, Soares M, Tao Lu H, Wysk M, Davis RJ, Flavell RA, Choi AM (2000 Apr) Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. *Nat Med* 6(4): 422-8
- Otterbein LE, Choi AM (2000) Heme oxygenase: colors of defense against cellular stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 279: L1029-37
- Otterbein LE, Sylvester SL, Choi AM (1995) Hamoglobin provides protection against lethal endotoxemia in rats: the role of heme oxygenase-1. *Am J Respir Cell Mol Biol* 13: 595-601
- Panahian N, Maines MD (2001 Jan) Site of injury-directed induction of heme oxygenase-1 and -2 in experimental spinal cord injury: differential functions in neuronal defense mechanisms? *J Neurochem* 76(2): 539-54
- Paredi P, Biernacki W, Invernizzi G, Kharitonov SA, Barnes PJ (1999) Exhaled carbon monoxide levels elevated in diabetes and correlated with glucose concentration in blood: a new test for monitoring the disease? *Chest* 116: 1007-1011

- Pellacani A, Wiesel P, Sharma A, Foster LC, Huggins GS, Yet SF, Perrella MA (1998) Induction of heme oxygenase-1 during endotoxemia is downregulated by transforming growth factor-beta1. *Circ Res* 83(4): 396-403
- Perella MA (2000) Endotoxin-induced, mortality is related to increased oxidative stress and end-organ dysfunction, not refractory hypotension, in heme-oxygenase-1 deficient mice. *Circulation* 102: 3015-3022
- Pilz G, Werdan K (1990) Cardiovascular parameters and scoring systems in the evaluation of response to therapy in sepsis and septic shock. *Infection* 18: 253-262
- Radomski MW, Palmer RM, Moncada S (1987 Sep) Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets. *Br J Pharmacol* 92(1): 181-7
- Raub JA, Mathieu-Nolf M, Hampson NB, Thom SR (2000 Apr) Carbon monoxide poisoning-a public health perspective. *Toxicology* 7;145(1): 1-14
- Rauen U, Polzar B, Stephan H, Mannherz HG, de Groot H (1999) Cold-induced apoptosis in cultured hepatocytes and liver endothelial cells: mediation by reactive oxygen species. *FASEB J* 13(1): 155-68
- Rauen U, Viebahn R, Lauchart W, de Groot H (1994) The potential role of reactive oxygen species in liver ischemia/reperfusion injury following liver surgery. *Hepatogastroenterology* 41(4): 333-6
- Rensing H, Bauer I, Peters I, Wein T, Silomon M, Jaeschke H, Bauer M (1999 Oct) Role of reactive oxygen species for hepatocellular injury and heme oxygenase-1 gene expression after hemorrhage and resuscitation. *Shock* 12(4): 300-8
- Rizzardini M, Terao M, Falciani F, Cantoni L (1993) Cytokine induction of haem oxygenase mRNA in mouse liver: Interleukin 1 transcriptionally activates the haem oxygenase gene. *Biochem J* 290: 343-347

- Rucker M, Schafer T, Roesken F, Spitzer WJ, Bauer M, Menger MD (2001) Reduction of inflammatory response in composite flap transfer by local stress conditioning-induced heat-shock protein 32. *Surgery* 129: 292-301
- Ryter SW, Otterbein LE, Morse D, Choi AM (2002 May-Jun) Heme oxygenase/carbon monoxide signaling pathways: regulation and functional significance. *Mol Cell Biochem* 234-235(1-2): 249-63
- Santoro MG, Benedetto A, Jaffe BM (1979) Prostaglandin A1 induces differentiation in Friend erythroleukemia cells. *Prostaglandins* 17(5): 719-727
- Sass G, Soares MC, Yamashita K, Seyfried S, Zimmermann WH, Eschenhagen T, Kaczmarek E, Ritter T, Volk HD, Tiegs G (2003) Heme oxygenase-1 and its reaction product, carbon monoxide, prevent inflammation-related apoptotic liver damage in mice. *Hepatology* 38(4):909-18
- Scharte M, Bone HG, Van Aken H, Meyer J (2000) Increased carbon monoxide in exhaled air of critically ill patients. *Biochem Biophys Res Commun* 267: 423-6
- Scheffer AL (1992) International consensus report on the diagnosis and management of asthma. *Clin Exp Allergy* 22: 1-72
- Schmailzl KJG (1995) *Harrisons Innere Medizin, deutsche Ausgabe der 13 Auflage; Kapitel 393, Teil 14, 2850*
- Schmailzl KJG (1995) *Harrisons Innere Medizin, deutsche Ausgabe der 13 Auflage; Kapitel 395, Teil 14, 2870*
- Schmidt H, Mertz K, Morgan JI (1999) Regulation of heme oxygenase-1 expression by dopamine in cultured c6 glioma and primary astrocytes. *Brain Res Mol Abstract* 73: 50-9
- Schmidt R, Stanbury JB, Wyngaarden JB (1972) Hyperbilirubinemia. In: Fredrickson DS (Eds.) *The metabolism basis of inherited disease*. New York: McGraw Hill

- Schnidt R (1972) Hyperbilirubinämia. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS The metabolism basis of inherited disease. New York: McGraw Hill, p. 1141-1178
- Seki T, Naruse M, Naruse K, Yoshimoto T, Tanabe A, Seki M, Tago K, Imaki T, Demura R, Demura H (1999) Induction of heme oxygenase produces load-independent cardioprotective effects in hypertensive rats. *Life Sci* 65(10): 1077-86
- Sethi JM, Otterbein LE, Choi AM (2002 Apr) Differential modulation by exogenous carbon monoxide of TNF-alpha stimulated mitogen-activated protein kinases in rat pulmonary artery endothelial cells. *Antioxid Redox Signal* 4(2):241-8
- Sever S, Degoriccia V, Bilic B, Trotic R, Milanowiz-Stipkovic B, Ratkovi-Gusic J, Kes P (1999) Acute carbon monoxide as the cause of rhabdomyolysis and acute renal failure. *Acta Med Croatica Abstract* 53: 199-202
- Shan Y, Pepe J, Lu TH, Elbirt KK, Lambrecht RW, Bonkovsky HL (2000) Induction of the heme oxygenase-1 gene by metalloporphyrins. *Arch Biochem Biophys* 380(2): 219-27
- Shibahara S, Muller RM, Taguchi H (1987) Transcriptional control of rat heme oxygenase by heat shock. *J Biol Chem* 262(27): 12889-92
- Shimazu T, Ikeuchi H, Sugimoto H, Goodwin CW, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr (2000 Jul) Half-life of blood carboxyhemoglobin after short-term and long-term exposure to carbon monoxide. *J Trauma* 49(1): 126-31
- Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL (2000) Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 505-11
- Siow RC, Sato H, Mann GE (1999 Feb) Heme oxygenase-carbon monoxide signalling pathway in atherosclerosis: anti-atherogenic actions of bilirubin and carbon monoxide? *Cardiovasc Res* 41(2): 385-94

- Smith TJ, Drummond GS (1988) Thyroid hormone regulation of heme synthesis in rat liver. *Endocrinology* 122(5): 1964-1967
- Smith TJ, Drummond GS, (1991) Retinoic acid can enhance the stimulation by thyroid hormone of heme oxygenase activity in the liver of thyroidectomized rats. *Biochim Biophys Acta* 1075(2): 119-122
- Smith TJ, Drummond GS, Kourides IA, Kappas A (1982) Thyroid hormone regulation of heme oxidation in the liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 79(23): 7537-7542
- Soares MP, Lin Y, Anrather J, Csizmadia E, Takigami K, Sato K, Grey ST, Colvin RB, Choi AM, Poss KD, Bach FH (1998) Expression of heme oxygenase-1 can determine cardiac xenograft survival. *Nat Med* 4(9):1073-7
- Song R, Mahidhara RS, Liu F, Ning W, Otterbein LE, Choi AM (2002) Carbon monoxide inhibits human airway smooth muscle cell proliferation via mitogen-activated protein kinase pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol* 27: 603-10
- Stevenson DK, Vreman HJ, Wong RJ, Contag CH (2001) Carbon monoxide and bilirubin production in neonates. *Semin Perinatol* 25: 85-93
- Stocker R, Yamamoto AF, McDonagh AM, Glazer AN, Ames BN (1987) Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 235(4792): 1043-1046
- Suematsu M, Kashiwagi S, Sano T, Goda N, Shinoda Y, Ishimura Y (1994 Dec) Carbon monoxide as an endogenous modulator of hepatic vascular perfusion. *Biochem Biophys Res Commun* 15; 205(2): 1333-7
- Suematsu M, Wakabayashi Y, Ishimura Y (1996 Oct) Gaseous monoxides: a new class of microvascular regulator in the liver. *Cardiovasc Res* 32(4): 679-86
- Suzuki H, Kanamaru K, Tsunoda H, Inada H, Kuroki M, Sun H, Waga S, Tanaka T (1999 Jul) Heme oxygenase-1 gene induction as an intrinsic regulation against delayed cerebral vasospasm in rats. *J Clin Invest* 104(1): 59-66

- Takahashi S, Takahashi Y, Ito K, Nagano T, Shibahara S, Miura T (1999) Positive and negative regulation of the human heme oxygenase-1 gene expression in cultured cells. *Biochim Biophys Acta* 1447(2-3): 231-5
- Taketani S, Kohno H, Yoshinaga T, Tokunaga R (1988) Induction of heme oxygenase in rat hepatoma cells by exposure to heavy metals and hyperthermia. *Biochem Int* 17(4): 665-672
- Tamion F, Richard V, Bonmarchand G, Leroy J, Lebreton JP, Thuillez C (2001) Induction of heme-oxygenase-1 prevents the systemic responses to hemorrhagic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 1933-8
- Taylor JL, Carraway MS, Piantadosi CA (1998 Apr) Lung-specific induction of heme oxygenase-1 and hyperoxic lung injury. *Am J Physiol* 274(4 Pt 1): L582-90
- Tenhunen R, Marver HS, Schmidt R (1968) The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. *Proc Natl Acad Sci* 61: 748-755
- Terry MJ, Linley PJ, Kohchi T (2002) Making light of it: the role of plant haem oxygenases in phytochrome chromophore synthesis. *Biochem Soc Trans* 30: 604-9
- Terry CM, Clikeman JA, Hoidal JR, Callahan KS (1998 Mar) Effect of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 alpha on heme oxygenase-1 expression in human endothelial cells. *Am J Physiol* 274(3 Pt 2):H883-91
- Thom SR, Keim LW (1989) Carbon monoxide poisoning: a review epidemiology, pathophysiology, clinical findings, and treatment options including hyperbaric oxygen therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 27(3): 141-56
- Thorup C, Jones CL, Gross SS, Moore LC, Goligorsky MS (1999) Carbon monoxide induces vasodilation and nitric oxide release but suppresses endothelial NOS. *Am J Physiol* 277(6 Pt 2): F882-9
- Togores B, Bosch M, Augustin AG (2000) The measurement of exhaled carbon monoxide is influenced by airflow obstruction. *Eur Respir J* 31: 335-40

- Tsuchiya Y, Hattori K, Hayashida K, Okubo H, Sakaki Y (1987) Sequence analysis of the putative regulatory region of rat alpha 2-macroglobulin gene. *Gene* 57(1): 73-80
- Tullius SG, Nieminen-Kelha M, Bachmann U, Reutzel-Selke A, Jonas S, Pratschke J (2001) Induction of heme-oxygenase-1 prevents ischemia/reperfusion injury and improves long-term graft outcome in rat renal allografts. *Transplant Proc* 33: 1286-7
- Tyrrell R (1999) Redox regulation and oxidant activation of heme oxygenase-1. *Free Radic Res* 31: 335-40
- Vachharajani TJ, Work J, Issekutz AC, Granger DN (2000) Heme oxygenase modulates selectin expression in different regional vascular beds. *Am J Physiol Heart CircPhysio* 278: H1613-7
- Verma A, Hirsch DJ, Galtt CE, Ronett GV, Synder SH (1993) Carbon monoxide: a putative neural messenger. *Science* 259: 381-384
- Vesely MJ, Exon DJ, Clark JE, Foresti R, Green CJ, Motterlini R (1998) Heme oxygenase-1 induction in skeletal muscle cells: hemin and sodium nitroprusside are regulators in vitro. *Am J Physiol* 275(4Pt1): C1087-94
- Wagener FA, Eggert A, Boerman OC, Oyen WJ, Verhofstad A, Abraham NG, Adema G, van Kooyk Y, de Witte T, Figdor CG (2001 Sep) Heme is a potent inducer of inflammation in mice and is counteracted by heme oxygenase. *Blood* 15;98(6):1802-11
- Wagener FA, Volk HD, Willis D, Abraham NG, Soares MP, Adema GJ, Figdor CG (2003) Different faces of the heme-heme oxygenase system in inflammation. *Pharmacol Rev* 55: 551-71. Epub 2003 Jul 17
- Wakabayashi Y, Takamiya R, Mizuki A, Kyokane T, Goda N, Yamaguchi T, Takeoka S, Tsuchida E, Suematsu M, Ishimura Y (1999 Nov) Carbon monoxide overproduced by heme oxygenase-1 causes a reduction of vascular resistance in perfused rat liver. *Am J Physiol* 277(5 Pt 1): G1088-96

- Weaver LK, Howe S, Hopkins R, Chan KJ (2000 Mar) Carboxyhemoglobin half-life in carbon monoxide-poisoned patients treated with 100% oxygen at atmospheric pressure. *Chest* 117(3): 801-8
- Westphal M, Weber TP, Meyer J, von Kegler S, Van Aken H, Booke M (2002 Jul) Affinity of carbon monoxide to hemoglobin increases at low oxygen fractions. *Biochem Biophys Res Commun* 26;295(4): 975-7
- Wiesel P, Patel AP, DiFonzo N, Marria PB, Sim CU, Pellacani A, Maemura K, LeBlanc BW, Marino K, Doerschuk CM, Yet SF, Lee ME, Perrella MA (2000 Dec) Endotoxin-induced mortality is related to increased oxidative stress and end-organ dysfunction, not refractory hypotension, in heme oxygenase-1-deficient mice. *Circulation* 12;102(24): 3015-22
- Willis D, Moor AR, Frederick R, Paul Clark MJ, Willoughby DA (1995) Modulation of heme oxygenase activity in rat brain and spleen by inhibitors and donors of nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun* 214: 1152-6
- Willis D, Moore AR, Frederick R, Willoughby DA (1996) Heme oxygenase: a novel target for the modulation of the inflammatory response. *Nat Med* 2(1): 87-90
- Wolff E (1994) Carbon monoxide poisoning with severe myonecrosis and acute renal failure. *Am J Emerg Med*; 12: 347-9
- Woo YJ, Zhang JC, Vijayasathy C, Zwacka RM, Englehardt JF, Gardner TJ, Sweeney HL (1998) Recombinant adenovirus-mediated cardiac gene transfer of superoxide dismutase and catalase attenuates postischemic contractile dysfunction. *Circulation* 10;98(19 Suppl):II255-60; discussion II260-1
- Yamada N, Yamaya M, Okinaga S, Lie R, Suzuki T, Nakayama K, Takeda A, Yamaguchi T, Itoyama Y, Sekizawa K, Sasaki H (1999 Sep) Protective effects of heme oxygenase-1 against oxidant-induced injury in the cultured human tracheal epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 21(3): 428-35

- Yamaya M, Hosoda M, Ishizuka S, Monma M, Matsui T, Suzuki T, Sekizawa K, Sasaki H (2001 Mar) Relation between exhaled carbon monoxide levels and clinical severity of asthma. *Clin Exp Allergy* 31(3): 417-22
- Yamaya M, Sekizawa K, Ishizuka S, Monma M, Mizuta K, Sasaki H (1998 Jul) Increased carbon monoxide in exhaled air of subjects with upper respiratory tract infections. *Am J Respir Crit Care Med* 158(1): 311-4
- Yamaya M, Sekizawa K, Ishizuka S, Monma M, Sasaki H, Yamara M (1999 Apr) Exhaled carbon monoxide levels during treatment of acute asthma. *Eur Respir J* 13(4): 757-60
- Yasuda H, Yamaya M, Yanai M, Ohrui T, Sasaki H (2002 Sep) Increased blood carboxyhaemoglobin concentrations in inflammatory pulmonary diseases. *Thorax* 57(9): 779-83
- Zayasu K, Sekizawa K, Okinaga S, Yamaya M, Ohrui T, Sasaki H (1997) Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 1140-3
- Zayazu K, Sekizawa K, Okinaga S, Yamaya M, Ohuri T, Sasaki H,. Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J respir Crit Care Med* (1997); 156: 1140-1143.
- Zegdi R, Caid R, Van De Louw A, Perrin D, Burdin M, Boiteau R, Tenailon A (2000 Sep) Exhaled carbon monoxide in mechanically ventilated critically ill patients: influence of inspired oxygen fraction. *Intensive Care Med* 26(9): 1228-31
- Zegdi R, Perrin D, Burdin M, Boiteau R, Tenailon A (2002 Jun) Increased endogenous carbon monoxide production in severe sepsis. *Intensive Care Med* 28: 793-6
- Zhang F, Kaide J, Wei Y, Jiang H, Yu C, Balazy M, Abraham NG, Wang W, Nasjletti A (2001 Jul) Carbon monoxide produced by isolated arterioles attenuates pressure-induced vasoconstriction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281(1): H350-8

Zhang F, Kaide JI, Rodriguez-Mulero F, Abraham NG, Nasjletti A (2001 Jun) Vasoregulatory function of the heme-heme oxygenase-carbon monoxide system. *Am J Hypertens* 14(6 Pt 2): 62S-67S

Zhang X, Shan P, Alam J, Davis RJ, Flavell RA, Lee PJ (2003) Carbon monoxide modulates Fas/Fas ligand, caspases, and Bcl-2 family proteins via the p38alpha mitogen-activated protein kinase pathway during ischemia-reperfusion lung injury. *J Biol Chem* 278: 22061-70

6. Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Hans-Georg Bone, der mir das Thema der Arbeit überließ, mich bei der Planung und Durchführung der Studie und dem Verfassen der Arbeit außerordentlich unterstützte und mir bei allen Fragen wertvoll zur Seite stand.

An dieser Stelle danke ich insbesondere Frau Dr. Marion Scharte für Ihre stets vorhandene Hilfsbereitschaft in praktischen und theoretischen Fragen und Ihren Engagement bei der Unterstützung meiner Dissertation.

Ferner danke ich den Mitarbeitern der Intensivstation 1 der Universitätsklinik Münster.

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Hugo Van Aken für die freundliche Unterstützung dieser Arbeit.

7. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Thomas Adam von Ostrowski
Adresse Kögelweg 19a
46282 Dorsten
Tel.: 02362/24854
E-Mail: toka2000@gmx.de

Geburtsdatum 02.11.1974
Geburtsort Danzig (Polen)
Staatsangehörigkeit deutsch
Familienstand ledig
Vater Adam J. von Ostrowski
Facharzt für Allgemeinmedizin
Mutter Maria E. Kobus von Ostrowski
Pharmazeutin

Schulausbildung

1981-1985 Buschei Grundschule Dortmund
1985-1994 Mittelstufe und gymnasiale Oberstufe
1994 Erlangung der allgemeinen Hochschulreife (Abitur)

Zivildienst

1994-1995 Zivildienst im Malteser Hilfsdienst Dortmund als Rettungssanitäter
1994 Ausbildung und Prüfungsabnahme zum Rettungssanitäter in Straubing/Regensburg

Hochschulausbildung

1995-2002 Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (WWU)
1998 Ärztliche Vorprüfung
2000 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2000 Dissertation an der [Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin](#) der WWU
2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2001-2002 Praktisches Jahr: Chirurgie, Psychiatrie und Innere Medizin am Universitätsklinikum Münster
2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Auslandsaufenthalte und Tätigkeiten.

1998 einmonatiger Aufenthalt am Kreiskrankenhaus Chojnice (Polen: Wojewodztwo Pomorski) im Bereich Anästhesiologie
Ab 1995 ehrenamtliche Mitarbeit im Rettungsdienst des Malteser Hilfsdienstes in Dortmund
2001 lehrende Tätigkeit an der Rettungsassistentenschule des Malteser

2000-2002 Hilfsdienstes in Dortmund
praktische Tätigkeit auf der Intensivstation der Universitätsklinik
Münster im Rahmen der Dissertation

Beruflicher Werdegang

12/2002 Berufserlaubnis als Arzt im Praktikum
03/2003-09/2004 Arzt im Praktikum an den Kliniken Essen Mitte in der Klinik und
Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, CA. Dr. U. Rademacher,
ab 07/04 CA. Dr. M. Schütte
Ab 09/2004 Assistenzarzt an den Kliniken Essen Mitte in der Klinik und Poliklinik
für Gynäkologie und Geburtshilfe CA. Dr. M. Schütte
Schwerpunktbildung: Pränataldiagnostik

Mitgliedschaften

06/03 Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin e.V.
09/03 Deutsche Gesellschaft für perinatale Medizin und Neonatologie