

## **Zusammenfassung des Technical Support Document (TSD) zu: Kohlenmonoxid (Status: „final“, Stand: 11/2006)**

**Kohlenmonoxid** (CO) ist eine geschmacklose, nichtreizende, geruchlose und farblose Substanz. Die Hauptquelle der CO-Freisetzung stellt die Verbrennung von Brennstoffen dar. Eine Exposition am Arbeitsplatz erfolgt bei Hochofenarbeiten in der Stahlindustrie und wenn benzin- oder propanbetriebene Gabelstapler, Kettensägen oder andere Maschinen in beengten Räumen wie Tunnel oder Minen eingesetzt werden.

Zur Exposition gegenüber CO kann es während der Fahrt in Kraftfahrzeugen (9-25 und bis zu 35 ppm), in städtischen Bereichen mit stark befahrenen Straßen (bis zu 50 ppm), beim Kochen und Heizen mit Erdgas, Kerosin, Kohle oder Holz (bis zu 30 ppm) als auch bei Feuer und durch Passivrauchen kommen. Die endogene CO-Bildung im Zuge des normalen Metabolismus führt zu Hintergrundkonzentrationen an Carboxyhämoglobin (COHb) von etwa 0,5-0,8 %. Raucher sind beträchtlichen CO-Konzentrationen ausgesetzt, was zu einer COHb von 3-8 % führt.

CO bindet unter Bildung von COHb an Hämoglobin und reduziert damit die Sauerstoffbindungsfähigkeit des Hämoglobinmoleküls. Aufgrund dieses Mechanismus sind der Sauerstofftransport mit dem Blut und die Freisetzung des gebundenen Sauerstoffs im Gewebe reduziert. Eine Gewebeschädigung resultiert aus einer lokalen Hypoxie. Organe mit einem hohen Sauerstoffbedarf, wie das Herz und das Gehirn, sind für diesen Effekt besonders empfindlich.

AEGL-1-Werte werden nicht empfohlen, da empfindliche Personen schwerere Effekte (äquivalent dem AEGL-2-Niveau) bei Konzentrationen aufweisen können, die noch keine AEGL-1-Effekte in der Allgemeinbevölkerung verursachen.

Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigen gesundheitliche Effekte bei niedrigeren COHb-Gehalten als Kinder, schwangere Frauen oder gesunde Erwachsene und stellen daher die empfindlichste Bevölkerungsgruppe dar. Für die Ableitung der AEGL-2-Werte wurde ein Niveau von 4 % COHb gewählt. Bei dieser Expositionshöhe kann es bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zu einem rascheren Eintreten von Angina pectoris-Beschwerden (Brustschmerzen) bei körperlicher Anstrengung kommen (Allred et al., 1989; 1991). In den vorliegenden Studien verursachte die CO-Exposition allein, d.h. bei ruhenden Probanden, keine Angina, während körperliche Anstrengung allein diesen Effekt hervorrief. Da jedoch alle Studien Patienten mit stabiler, anstrengungsbedingter Angina, bei denen im ruhendem Zustand keine Angina auftrat, untersuchten, kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei empfindlicheren Individuen (ein Teil der Patienten mit instabiler Angina pectoris könnte zu dieser Gruppe gehören) die Exposition gegenüber CO allein Angina-Symptome verursachen oder erhöhen kann. Die mit Angina-Symptomen zusammenhängenden Veränderungen im Elektrokardiogramm (Erniedrigung der ST-Strecke von 1 mm (entspricht 0,1 mV) oder mehr) wurden als reversibel erachtet. Ein Expositionsniveau von 4 % COHb führt wahrscheinlich nicht zu einem signifikanten Anstieg in der Häufigkeit anstrengungsbedingter Arrhythmien. Ventrikuläre Arrhythmien wurden bei COHb von 5,3 %, nicht jedoch bei 3,7 % beobachtet (Sheps et al., 1990; 1991), während in einer weiteren Untersuchung kein Effekt der CO-Exposition auf ventrikuläre Arrhythmien bei 3 und 5 % COHb festgestellt wurde (Dahms et al., 1993). Dieses Expositionsniveau, das COHb-Werten von 5,0-5,6 % bei Neugeborenen und Kindern entspricht, wurde als ausreichend erachtet für den Schutz von Kindern vor akuten neurotoxischen Effekten, wie Ohnmacht, Kopfschmerz, Übelkeit, Schwindel und Atemnot (Klasner et al., 1998; Crocker und Walker, 1985), sowie vor lang anhaltenden neurotoxischen Wirkungen (Defizite in der kognitiven Entwicklung und Verhaltensänderungen) (Klees et al., 1985). Es wurde ein mathematisches Modell (Coburn et al.,

1965; Peterson und Stewart, 1975) verwendet, um Expositionskonzentrationen in der Luft zu berechnen, die am Ende der Expositionsdauern von 10 und 30 Minuten sowie 1, 4 und 8 Stunden in einer COHb von 4 % resultieren. Es wurde ein Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 1 veranschlagt. Ein Gehalt von 4 % COHb war der NOEL für AEGL-2-Effekte in Patienten mit koronarer Herzkrankheit, während der LOEL zu 6-9 % abgeschätzt wurde. Zum Vergleich betrug der LOEL etwa 10-15 % bei Kindern und 22-25 % bei schwangeren Frauen. Da die AEGL-2-Werte auf experimentellen Daten in der empfindlichsten Bevölkerungsgruppe basieren, wurden sie als ausreichenden Schutz gewährend auch für andere Bevölkerungsgruppen erachtet und ein Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 1 verwendet.

Es wird eingeräumt, dass neben Störfallsituationen bestimmte Szenarien zu CO-Konzentrationen führen können, die bei Personen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen schwere Effekten verursachen können. Diese Szenarien umfassen z.B. die vermehrte Exposition gegenüber Verkehrsabgasen (z.B. in Tunnel oder in Autos mit defekten Abgassystemen), Kohle und Holzöfen sowie die Innenraumverschmutzung durch Tabakrauch.

Die Ableitung der AEGL-3-Werte erfolgte auf Basis von Beobachtungen am Menschen. Mehrere Fallberichte weisen darauf hin, dass eine CO-Exposition bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zu einem Herzinfarkt beitragen kann (was als AEGL-3 Endpunkt angesehen wurde). Bei den veröffentlichten Herzinfarktfällen wurde die folgenden COHb-Werte nach Transport in ein Krankenhaus gemessen: 52,2 % (Marius-Nunez, 1990), 30 %, 22,8 % (Atkins und Baker, 1985), 21 % (Ebisuno et al., 1986) und 15,6 % (Grace und Platt, 1981). Fallberichte von Totgeburten nach CO-Vergiftungen von Schwangeren berichteten gemessene maternale COHb von 22-25 % oder darüber (Caravati et al., 1988; Koren et al., 1991). Diese anekdotenhaften, empfindliche Bevölkerungsgruppen betreffenden Fallberichte wurden als wichtige unterstützende Informationen erachtet, aber nicht als adäquate Basis für die Ableitung von AEGL-3-Werten angesehen aufgrund der Unsicherheiten in der COHb-Konzentration bei Expositionsende und ob wiederholte und/oder anhaltende Expositionen den Infarkt ausgelöst hatten. Die Analyse von 101 tödlich verlaufenden und 158 nicht tödlich verlaufenden Vergiftungsfällen durch Pach et al. (1978; 1979) wurde als Basis für die Ableitung von AEGL-3-Werten herangezogen. In der Gruppe der überlebenden Patienten wurde nur diejenigen einbezogen, für die Blutproben für die COHb-Analyse innerhalb von 2 Stunden nach Expositionsende erhalten worden waren. COHb bei Expositionsende wurde von den Autoren des Berichtes berechnet. Die Analyse ergab, dass nur etwa 2 % der verstorbenen Personen COHb-Gehalte unter 40 % auswies, während bei den überlebenden Patienten etwa 16 % COHb-Werte über 40 % hatten. Aus dieser Studie kann ein Schwellenwert für tödliche Vergiftungen von etwa 40% abgeleitet werden. Dieses Niveau wird durch experimentelle Studien an gesunden Personen unterstützt. Untersuchungen von Chiodi et al. (1941), Henderson et al., (1921) und Haldane (1895) legen nahe, dass COHb von etwa 34-56 % keine tödlichen Wirkungen in gesunden Individuen verursachen. Dies wird weiter unterstützt durch die Studien von Kizakevich et al. (2000), Stewart et al. (1970) und Nielsen (1971), die Kopfschmerz als einziges Symptom bei Versuchspersonen mit 20-33 % COHb berichteten. Ein Gehalt von 40 % COHb wurde als Basis für die AEGL-3-Ableitung verwendet. Dieser Ausgangspunkt wird durch Tierstudien unterstützt, die minimale letale COHb-Gehalte in Ratten und Mäusen von etwa 50-70 % berichten (E.I. du Pont de Nemours und Co., 1981; Rose et al., 1970). Es wurde ein mathematisches Modell (Coburn et al., 1965; Peterson und Stewart, 1975) verwendet, um Expositionskonzentrationen in der Luft zu berechnen, die am Ende der Expositionsdauern von 10 und 30 Minuten sowie 1, 4 und 8 Stunden in einer COHb von 40 % resultieren. Es wurde ein Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 3 veranschlagt. Ein Faktor von 3 für die Intraspezies-Variabilität wurde basierend auf unterstützenden Hinweisen für empfindliche Bevölkerungsgruppen als adäquat erachtet: 1) Exposition gegenüber den abgeleiteten AEGL-3-Konzentrationen führt zu

COHb-Werten von etwa 14-17 % in Erwachsenen, was auf Basis von Fallberichten zum Schutz von Herzpatienten vor CO-induzierten Herzinfarkten als ausreichend erachtet wurde. Es ist allerdings zu beachten, dass ein eindeutiger Schwellenwert für diesen Endpunkt nicht definiert werden kann, weil ein Herzinfarkt in überempfindlichen Individuen bei niedrigeren COHb ausgelöst werden kann. 2) Dieser COHb-Gehalt wurde als Schutz während vor letalen Effekten auf die Leibesfrucht angesehen, da in den vorliegenden Fallstudien Totgeburten erst bei gemessenen maternalen COHb von etwa 22-25 % oder darüber beobachtet wurden (Caravati et al., 1988; Koren et al., 1991) und der Gehalt wurde durch Tierstudien unterstützt.

Die abgeleiteten Werte sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

ZUSAMMENFASSENDE TABELLE DER AEGL-WERTE FÜR KOHLENMONOXID						
Klassifizierung	10-Minuten	30-Minuten	1-Stunde	4-Stunden	8-Stunden	Endpunkt (Quelle)
AEGL-1 (Spürbares Unwohlsein)	N.E. <sup>a</sup>	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	-
AEGL-2 <sup>b</sup> (Schwerwiegende, lang andauernde oder fluchtbehindernde Wirkungen)	420 ppm (480 mg/m <sup>3</sup> )	150 ppm (170 mg/m <sup>3</sup> )	83 ppm (95 mg/m <sup>3</sup> )	33 ppm (38 mg/m <sup>3</sup> )	27 ppm (31 mg/m <sup>3</sup> )	Herzeffekte in Menschen mit koronarer Herzkrankheit (Allred et al., 1989; 1991)
AEGL-3 <sup>c</sup> (Letale Wirkungen)	1700 ppm (1900 mg/m <sup>3</sup> )	600 ppm (690 mg/m <sup>3</sup> )	330 ppm (380 mg/m <sup>3</sup> )	150 ppm (170 mg/m <sup>3</sup> )	130 ppm (150 mg/m <sup>3</sup> )	Tödlich verlaufende Vergiftungen bei COHb $\geq$ 40 % in 98 % der Fälle (Pach et al., 1978; 1979); keine schweren oder lebensbedrohlichen Effekte bei Menschen (Chiodi et al., 1941; Henderson et al., 1921; Haldane, 1895)

<sup>a</sup> N.E., nicht empfohlen, weil empfindliche Personen schwerer Effekte (äquivalent dem AEGL-2-Niveau) bei Konzentrationen aufweisen können, die noch keine AEGL-1-Effekte in der Allgemeinbevölkerung verursachen.

<sup>b</sup> Es wurde geschätzt, dass Exposition gegenüber den AEGL-2 Konzentrations-Zeit-Kombinationen in COHb-Gehalten von 5,3-5,6 % in Neugeborenen, 4,9-5,2 % in 5 Jahre alten Kindern, 4 % in Erwachsenen und 6,2-11,5 % in erwachsenen Rauchern resultiert.

<sup>c</sup> Es wurde geschätzt, dass Exposition gegenüber den AEGL-3 Konzentrations-Zeit-Kombinationen in COHb-Gehalten von 19,5-20,1 % in Neugeborenen, 18,1-18,7 % in 5 Jahre alten Kindern, 13,8-17,2 % in Erwachsenen und 16,1-23,0 % in erwachsenen Rauchern resultiert.

## Literatur

Allred, E.N., E.R. Bleecker, B.R. Chaitman, T.E. Dahms, S.O. Gottlieb, J.D. Hackney, M. Pagano, R.H. Selvester, S.M. Walden and J. Warren, 1989. Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* 321, 1426-1432.

Allred, E.N., E.R. Bleecker, B.R. Chaitman, T.E. Dahms, S.O. Gottlieb, J.D. Hackney, M. Pagano, R.H. Selvester, S.M. Walden and J. Warren, 1991. Effects of carbon monoxide on myocardial ischemia. *Environmental Health Perspectives* 91, 89-132.

Atkins, E.H. and E.L. Baker, 1985. Exacerbation of coronary artery disease by occupational carbon monoxide exposure: A report of two fatalities and a review of the literature. *American Journal of Industrial Medicine* 7, 73-79.

- Caravati, E.M., C.J. Adams, S.M. Joyce and N.C. Schafer, 1988. Fetal toxicity associated with maternal carbon monoxide poisoning. *Annals of Emergency Medicine* 17, 714-717.
- Chiodi, H., D.B. Dill, F. Consolazio and S.M. Horvath, 1941. Respiratory and circulatory responses to acute carbon monoxide poisoning. *American Journal of Physiology* 134, 683-693.
- Coburn, R.F., R.E. Forster and P.B. Kane, 1965. Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. *Journal of Clinical Investigation* 44, 1899-1910.
- Crocker, P.J. and J.S. Walker, 1985. Pediatric carbon monoxide toxicity. *The Journal of Emergency Medicine* 3, 443-448.
- Crocker, P.J. and J.S. Walker, 1985. Pediatric carbon monoxide toxicity. *J. Emerg. Med.* 3, 443-448.
- Dahms, T.E., L.T. Younis, R.D. Wiens, S. Zarnegar, S.L. Byers and B.R. Chaitman, 1993. Effects of carbon monoxide exposure in patients with documented cardiac arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology* 21, 442-450.
- Ebisuno, S., M. Yasuno, Y. Yamada, Y. Nishino, M. Hori, M. Inoue and T. Kamada, 1972. Myocardial infarction after acute carbon monoxide poisoning: case report. *Angiology* 37, 621-624.
- E.I. du Pont de Nemours and Co., 1981. Inhalation Toxicity of Common Combustion Gases. Haskell Laboratory Report No. 238-81. Haskell Laboratory, Newark, DE, USA, 1981.
- Grace, T.W. and F.W. Platt, 1981. Subacute carbon monoxide poisoning. *Journal of the American Medical Association* 246, 1698-1700.
- Haldane, J., 1895. The action of carbonic acid on man. *Journal of Physiology* 18, 430-462.
- Henderson, Y., H.W. Haggard, M.C. Teague, A.L. Prince and R.M. Wunderlich, 1921. Physiological effects of automobile exhaust gas and standards of ventilation for brief exposures. *Journal of Industrial Hygiene* 3, 79-92.
- Kizakevich, P.N., M.L. McCartney, M.J. Hazucha, L.H. Sleet, W.J. Jochem, A.C. Hackney and K. Bolick, 2000. Noninvasive ambulatory assessment of cardiac function in healthy men exposed to carbon monoxide during upper and lower body exercise. *European Journal of Applied Physiology* 83, 7-16.
- Klasner, A.E., S.R. Smith, M.W. Thompson and A.J. Scalzo, 1998. Carbon monoxide mass exposure in a pediatric population. *Academic Emergency Medicine* 5, 992-996.
- Klees, M., M. Heremans and S. Dougan, 1985. Psychological sequelae to carbon monoxide intoxication in the child. *The Science of the Total Environment* 44, 165-176.
- Koren, G., R. Sharav, A. Pastuszak, L.K. Garrettson, K. Hill, I. Samson, M. Rorem, A. King and J.E. Dolgin, 1991. A multicenter, prospective study of fetal outcome following accidental carbon monoxide poisoning in pregnancy. *Reproductive Toxicology* 5, 397-403.
- Marius-Nunez, A.L., 1990. Myocardial infarction with normal coronary arteries after acute exposure to carbon monoxide. *Chest* 97, 491-494.
- Nielsen, B., 1971. Thermoregulation during work in carbon monoxide poisoning. *Acta Physiol. Scand.* 82, 98-106.
- Peterson, J.E. and R.D. Stewart, 1975. Predicting the carboxyhemoglobin levels resulting from carbon monoxide exposures. *Journal of Applied Physiology* 39, 633-638.
- Rose, C.S., R.A. Jones, L.J. Jenkins and J. Siegel, 1970. The acute hyperbaric toxicity of carbon monoxide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 17, 752-760.
- Sheps, D.S., M.C. Herbst, A.L. Hinderliter, K.F. Adams, L.G. Ekelund, J.J. O'Neill, G.M. Goldstein, P.A. Bromberg, J.L. Dalton, M.N. Ballenger, S.M. Davis and G.G. Koch, 1990. Production of arrhythmias by elevated carboxyhemoglobin in patients with coronary artery disease. *Annals of Internal Medicine* 113, 343-351.
- Sheps, D.S., M.C. Herbst, A.L. Hinderliter, K.F. Adams, L.G. Ekelund, J.J. O'Neill, G.M. Goldstein, P.A. Bromberg, M. Ballenger, S.M. Davis and G. Koch, 1991. Effects of 4 Percent and 6 Percent Carboxyhemoglobin on Arrhythmia Production in Patients with Coronary Artery Disease. Research Report No. 41, Health Effects Institute, Cambridge, Massachusetts.
- Stewart, R.D., J.E. Peterson, E.D. Baretta, R.T. Bachand, M.J. Hosko and A.A. Herrmann, 1970. Experimental human exposure to carbon monoxide. *Arch. Environ. Health* 21, 154-164.