

Richtwerte für die Innenraumluft*: Kohlenmonoxid

Stoffidentifizierung

Synonyme:	Kohlenoxid, Kohlenstoffmonoxid
CAS-Nummer:	630-08-0
EEC-Nummer:	006-001-00-2
Gefahrensymbole und Kennzeichnungen [1]:	F+, T; R; 61-12-23-48/23; S: 53-45
Chemische Summenformel:	CO

Physikalische und chemische Eigenschaften

Molekulargewicht:	28,01 g/mol
Schmelzpunkt:	-205,1 °C
Siedepunkt:	-191,5 °C (101,3 kPa)
Dichte:	1,250 kg/m ³ (0 °C)
Relative Gasdichte:	0,967 (Luft = 1)
Wasserlöslichkeit:	gering
Umrechnung:	1 ppm = 1,15 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,87 ppm bei 25 °C

Kohlenmonoxid ist ein farb- und geruchloses Gas, das in Wasser nur wenig löslich ist. Es ist unter Normalbedingungen relativ stabil und wird daher in der Troposphäre nur langsam zu Kohlendioxid oxidiert; die mittlere Verweilzeit wird mit einem Monat oder etwas länger angegeben. Wärme und UV-Strahlung begünstigen die Oxidation.

Kohlenmonoxid entsteht bei unvollständiger Verbrennung kohlenstoffhaltiger Materialien. Wahrscheinlich überwiegt im globalen Maßstab der Beitrag natürlicher Quellen (z. B. Vegetation, Waldbrände) an der Gesamtemission von CO. Bei den anthropogenen Quellen schiebt sich der Kraftfahrzeugverkehr gegenüber Kraftwerken, Industrie und Hausbrand immer mehr in den Vordergrund [2, 3, 4].

Exposition

Zu der CO-Konzentration in Innenräumen trägt zwar der CO-Gehalt der Außenluft, z. B. an verkehrsreichen Straßen, wesentlich bei, doch Quellen in Innenräumen können dafür sorgen, daß dort die CO-Konzentration um ein Mehrfaches über der Außenluftkonzentration liegt [5]. Wichtige Innenraum-Quellen sind Gasherde, die meist nicht

mit Abzug betrieben werden. Gasthermen und Durchlauferhitzer müssen in Deutschland an einen Abzug angeschlossen sein. Undichte Schornsteine und schlecht ziehende Öfen oder Kamine können ebenfalls in unterschiedlichem Ausmaß zu erhöhten Kohlenmonoxid-Konzentrationen in der Innenraumluft beitragen. Rauchen und Passivrauchen bewirken eine zusätzliche CO-Exposition [6].

In der Außenluft liegen die CO-Konzentrationen in ländlichen Gegenden im Mittel deutlich unter 1 mg/m³. In Ballungsräumen schwanken die Tagesmittelwerte meist um ein bis zwei Milligramm pro Kubikmeter, 10 mg/m³ als Tagesmittelwert dürften – im Gegensatz zu den siebziger und auch noch achtziger Jahren – derzeit nur noch sehr selten überschritten werden. Bei verkehrsnahen Messungen können jedoch Spitzenwerte in der Außenluft – besonders während des morgend- und abendlichen Berufsverkehrs – deutlich darüber liegen [7]; dies gilt auch für Garagen und Straßentunnel. Angaben für Innenräume gehen für Küchen mit Gasherden während des Kochens von etwa 10 bis über 100 mg/m³ [2, 3, 4].

Toxikokinetik

Kohlenmonoxid ist ein normales Stoffwechselprodukt, das in geringen Mengen beim Porphyrinabbau entsteht. Dadurch können bei zu vernachlässigender CO-Konzentration der eingeatmeten Luft COHb-Spiegel um 0,5–1 % erreicht werden. Bei äußerer Exposition gegenüber CO kann das endogen entstandene CO nicht mehr so leicht abgeatmet werden. Daher stellt sich ein Gleichgewicht ein, bei dem der endogen bedingte COHb-Spiegel um den exogen bedingten Anteil erhöht wird. Kohlenmonoxid wird bei inhalatorischer Aufnahme – andere Aufnahmepfade spielen praktisch keine Rolle – leicht resorbiert und verbindet sich in den Lungenkapillaren mit dem Hämoglobin des Blutes, zu dem es eine etwa 250mal größere Affinität als Sauerstoff hat. Zu anderen Hämoproteinen – wie z. B. Myoglobin – ist die Affinität nicht ganz so groß wie zum Hämoglobin, aber noch beträchtlich größer als diejenige von Sauerstoff, so daß ein Teil des aufgenommenen Kohlenmonoxids an diese Hämoproteine weitergegeben wird [2].

Da die Bindung von CO an Hämoglobin kompetitiv zu Sauerstoff erfolgt und reversibel ist, nimmt bei gleichbleibender Konzentration in der Atemluft die Netto-Aufnahme allmählich ab, bis sich ein Gleichgewicht zwischen Aufnahme und Abgabe ausbildet (sofern die Exposition so lange toleriert wird). Aus Angaben in [2] läßt sich errechnen, daß im Gleichgewicht eine Konzentration von 10 mg/m³ CO in der Einatemluft zu einer Erhöhung des COHb-Spiegels um etwa 1,4 % gegenüber demjenigen führt, der sich aufgrund der endogenen CO-Produktion individuell einstellt. Bei 30 mg/m³ beträgt die Erhöhung etwa 4,1 % und bei 100 mg/m³ etwa 12 %. (Zum Vergleich: Bei starken Rauchern kann der COHb-Spiegel um bis zu 10 % erhöht sein [3]). Die Geschwindigkeit, mit der CO durch die Alveolokapillarmembran diffundiert, ist zwar wesentlich geringer als bei CO₂, aber doch fast so hoch wie bei Sauerstoff und jedenfalls so hoch, daß das Atemminutenvolumen und damit die pro Zeiteinheit in die Lunge gelangende CO-Menge sich stark auf die tatsächlich pro Zeiteinheit resorbierte CO-Menge auswirkt. Das Atemminutenvolumen beeinflusst nicht die Höhe der COHb-Konzentration, die sich schließlich im Gleichgewicht einstellt, sondern vielmehr die Geschwindigkeit, mit der sich der aktuelle COHb-Spiegel an die Gleichgewichtskonzentration annähert. Körperliche Arbeit beschleunigt daher das Erreichen des Gleichgewichts. Dies gilt sowohl für den Anstieg der COHb-Konzentration während einer Exposition als auch für die Abgabe von Kohlenmonoxid und damit den Rückgang der COHb-Konzentration bei Beendigung oder Verminderung der Exposition. Bei der Elimination von CO kann unter Ruhebedingungen mit einer Halbwertszeit von drei bis vier Stunden gerechnet werden.

Wirkungen

Wenn sich Kohlenmonoxid anstelle von Sauerstoff mit Hämoglobin verbindet, schaltet es einen entsprechenden Anteil der Sauerstoff-Transportkapazität des Blutes aus und führt so zu einer funktionellen Anämie mit Mangelversorgung des Gewebes. Zusätzlich führt eine Verschiebung der Sauerstoff-Dissoziationskurve zu einer erschwerten Abgabe des noch transportierten Sauerstoffs an

* Das Basisschema zur Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft wurde im Bundesgesundhbl. 39, 11 (1996) 422–426 veröffentlicht.

das zu versorgende Gewebe [2]. Insofern ist der nachteilige Effekt auf die Sauerstoffversorgung größer, als dies die prozentuale COHb-Angabe zunächst vermuten läßt.

Ob Kohlenmonoxid zusätzlich zu der Beeinträchtigung der Sauerstoffversorgung noch substanzspezifische toxische Eigenschaften hat, ist nicht abschließend geklärt. In neuerer Zeit wird CO auch als körpereigene Überträgersubstanz beschrieben, so daß es – ähnlich wie NO – neben der zweifelsfrei erwiesenen negativen Seite auch physiologische Wirkungen zu haben scheint [8]. Unter toxikologischen Gesichtspunkten steht nach derzeitigem Wissensstand die Wirkung auf den Sauerstofftransport eindeutig im Vordergrund. Besonders sind davon Herz und Blutgefäße, das ZNS und die intrauterine Entwicklung betroffen. Kanzerogene Wirkungen sind nicht beschrieben.

Wirkung auf Herz und Blutgefäße

In kontrollierten Laborexperimenten wurden Verminderungen der körperlichen Leistungsfähigkeit noch bei COHb-Spiegeln im Bereich von 5–10 % festgestellt. Bei geringer Hypoxie können die Koronargefäße kompensatorisch erweitert werden; dieser Kompensationsmechanismus kann bei Erkrankungen der Herzkranzgefäße beeinträchtigt sein. Bei Patienten mit Angina pectoris setzten unter körperlicher Belastung die Beschwerden früher ein und dauerten länger an, wenn die COHb-Konzentration knapp unter 3 % betrug, teilweise traten vermehrt ischämische EKG-Veränderungen und Arrhythmien auf [9]. Diesen Befunden, die ältere Ergebnisse [10, 11, vgl. Übersicht in 12] bestätigen, stehen jedoch auch negative Befunde gegenüber [13, 14], was mit unterschiedlichen Randbedingungen und teilweise geringen Probandenzahlen erklärt werden kann [9]. Die Ergebnisse einer umfangreicheren und gut dokumentierten Studie über das Auftreten myokardialer Ischämien bei COHb-Konzentrationen von 2 und 4 % bestätigen Wirkungen schon bei sehr geringen COHb-Konzentrationen. In dieser Arbeit wird auch darauf hingewiesen, daß Gaschromatographie und Oximetrie zu unterschiedlichen Ergebnissen besonders im unteren Konzentrationsbereich führen, weshalb die vorliegenden Studien nur bedingt vergleichbar sind [15]. Bei der inhalatorischen Exposition gegenüber kurzzeitigen Spitzenkonzentrationen ist auch zu berücksichtigen,

daß bei einem hohen »Angebot« relativ viel CO in dem jeweils durch die Lungenkapillaren fließenden Blut gebunden wird, was zu hohen COHb-Konzentrationen in diesem Teilvolumen führt. Dieses Blut hat kaum Gelegenheit, sich mit anderem Blut zu vermischen, ehe es nach Passieren der linken Herzkammer die Koronararterien erreicht. Ein peripher gemessener COHb-Wert entspricht jedoch einem Mischwert und vermittelt deshalb bei schnellen Änderungen der CO-Konzentration der eingeatmeten Luft keinen realistischen Eindruck von der aktuellen wirkungsrelevanten COHb-Konzentration in den Koronararterien.

Wirkung auf das ZNS

Erste psychomotorische Effekte (Koordinationsstörungen, eingeschränkte Wachsamkeit) werden bei COHb-Spiegeln zwischen 5 und 10 % beobachtet. Kopfschmerzen werden etwa von 10 % COHb an angegeben. Befunde über Beeinträchtigungen der Vigilanz bei COHb-Werten unter 5 % sind widersprüchlich und in ihrer Wertigkeit schwer zu interpretieren [16].

Prä- und perinatale Wirkungen

Bei Schwangeren ist die endogene CO-Produktion erhöht, und die COHb-Konzentrationen beim Fetus sind zusätzlich noch etwas höher als bei der Mutter [2]. Es ist anzunehmen, daß die beobachteten Effekte bei Kindern rauchender Mütter – geringeres Geburtsgewicht und Verzögerung der mentalen Entwicklung – zu einem großen Teil mit der durch COHb beeinträchtigten Sauerstoffversorgung des sich entwickelnden Organismus zusammenhängen [17], auch wenn eine Mitbeteiligung anderer Rauchinhaltsstoffe nicht ausgeschlossen werden kann und eine Zuordnung zu bestimmten COHb-Spiegeln schwierig ist.

Kombinationswirkungen

Daten aus konkreten Untersuchungen über Kombinationswirkungen stehen kaum zur Verfügung [2]. Sicher ist jedoch, daß jede Exposition, die zu einer metabolischen Erhöhung der CO-Konzentration oder zu einer tatsächlichen oder funktionellen Anämie führt, die Wirkungen von inhaliertem Kohlenmonoxid verstärkt. Da beim Abbau z. B. von Dichlormethan CO entsteht, ist bei einer kombinierten Exposition gegenüber CO und Dichlormethan ein höherer COHb-Spiegel zu erwarten als

bei Exposition gegenüber nur einer der beiden Substanzen. Die Exposition gegenüber NO₂ führt erst bei hohen Konzentrationen zu einer über das physiologische Maß hinausgehenden verstärkten oxidativen Bildung von Methämoglobin, das ebenso wie COHb nicht mehr für den Sauerstofftransport zur Verfügung steht. Bei jeder Anämie ist – unabhängig von ihrer Ursache – die Sauerstoffversorgung beeinträchtigt, was durch zusätzliche Exposition gegenüber Kohlenmonoxid noch verstärkt wird.

Bewertung

Kohlenmonoxid ist unter toxikologischen Gesichtspunkten wegen seiner Fähigkeit, den Sauerstofftransport zu beeinträchtigen, von Bedeutung. Personen, bei denen die Sauerstoffversorgung gefährdet ist (Herzkrankte, Personen mit peripheren Durchblutungsstörungen), sind die wichtigsten Risikogruppen. Dazu kommen Schwangere, da Sauerstoffmangel die Entwicklung des Kindes im Mutterleib beeinträchtigen kann.

Bei Tätigkeiten, die besondere Aufmerksamkeit erfordern (z. B. Führen eines Kraftfahrzeuges), kann eine CO-bedingte Mangelversorgung ebenfalls ein Problem darstellen.

Bestehende Regelungen

Die Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK) für Kohlenmonoxid wurde 1981 auf 30 ppm bzw. 33 mg/m³ festgelegt, der doppelte Wert soll in keinem 15-Minuten-Zeitraum während der Schicht überschritten werden. Dieser Wert gilt nicht für Schwangere und bietet keinen sicheren Schutz für Personen mit latenten kardiovaskulären Erkrankungen. Der biologische Arbeitsstoff-Toleranzwert (BAT) für COHb beträgt 5 % [18, 19, 20].

Ein Grenzwert der EU für die Außenluft besteht zur Zeit noch nicht.

Als Luftqualitätsleitwerte gibt die WHO an: 100 mg/m³ für maximal 15 Minuten, 60 mg/m³ für maximal 30 Minuten, 30 mg/m³ für maximal eine Stunde und 10 mg/m³ für maximal acht Stunden [3].

Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft

LOAEL

Erste Wirkungen am Herz-Kreislaufsystem können bei vorgeschädigten Personen schon bei knapp unter 3 % COHb

angenommen werden. Zentralnervöse Wirkungen sind in diesem Konzentrationsbereich schwerer zu bewerten und sind erst bei höheren Konzentrationen als eindeutig advers einzuschätzen. Wirkungen auf den Fetus sind in diesem Bereich nicht dokumentiert. Der LOAEL kann daher auf kardiovaskuläre Wirkungen bezogen und bei 2,5–3 % COHb angesetzt werden, wobei angesichts unterschiedlicher Meßverfahren eine genauere Angabe nicht angemessen erscheint.

Richtwert II

Interspezies-Unterschiede müssen bei der Ableitung des Richtwertes II nicht mehr berücksichtigt werden, da der LOAEL von Humandaten abgeleitet ist, die an Risikogruppen erhoben worden sind. Die beobachteten Effekte sind statistisch signifikant, der Beginn einer klinischen Relevanz läßt sich jedoch nicht eindeutig definieren. Die Anwendung eines zusätzlichen Intraspeziesfaktors läßt sich nicht überzeugend begründen.

Da die Höhe des sich einstellenden COHb-Spiegels von der CO-Konzentration und von der Expositionsdauer abhängt, müssen Richtwerte mit verschiedenen Bezugszeiten angegeben werden. Dies ist auf der Grundlage der bekannten Kinetik [21] möglich. Die erhöhte Atemrate von Kindern führt per se nicht zu einer höheren Belastung, sondern bewirkt, daß sich das Gleichgewicht zwischen Aufnahme und Elimination schneller einstellt. Eine besondere Berücksichtigung der Situation bei Kindern (»Kinderfaktor«, vgl. Basischema) erscheint deshalb hier nicht erforderlich, zumal eine Schädigung der Koronararterien eher eine Erkrankung des Erwachsenenalters ist und weil bei der Berechnung der erwarteten COHb-Konzentration nicht Ruheatmung, sondern ein höheres Atemminutenvolumen zugrunde gelegt wird. Da der Fetus im Mutterleib nicht eigenständig atmet, ist die körperliche Aktivität der Mutter für deren Atemfrequenz ausschlaggebend; ein zusätzlicher Schutzfaktor ist unter diesem Gesichtspunkt ebenfalls nicht erforderlich.

Bei etwa 15 mg/m³ CO stellt sich eine Gleichgewichtskonzentration ein, die dem LOAEL entspricht. Die endogene Basiskonzentration ist dabei berücksichtigt. In Ruhe wird dieser Gleichgewichtszustand zwar erst nach etwa 24 Stunden erreicht, bei leichter körperlicher Aktivität jedoch schon nach etwa acht Stunden. Ein Richtwert II L von

15 mg/m³ CO sollte daher als »Langzeitwert« nicht auf 24 Stunden bezogen werden, sondern als Acht-Stunden-Mittelwert festgelegt werden. Ein zusätzlicher Richtwert für längere Zeiträume ist nicht erforderlich.

Bei der Festlegung eines Kurzzeitwertes können nicht alle eventuell auch für sehr kurze Zeiträume denkbaren Extremsituationen berücksichtigt werden. Für praktische Zwecke kann man davon ausgehen, daß die aufgenommene CO-Menge ebenso wie der sich ergebende Anstieg der COHb-Konzentration bei kurzfristiger Exposition annähernd zeit- und konzentrationsproportional ist. Daraus läßt sich ableiten, daß auch kurze Belastungsspitzen innerhalb eines Mittelungszeitraumes von 30 Minuten mit abgedeckt sind, da ihnen entsprechende Zeiten mit geringerer CO-Konzentration direkt vorausgehen oder folgen müssen. Als RW II K läßt sich aus dem LOAEL für einen Mittelungszeitraum von 30 Minuten eine CO-Konzentration von 60 mg/m³ ableiten. Selbst wenn über mehrere Halbstundenperioden hintereinander der RW II K »ausgeschöpft« wird, begrenzt die Einhaltung des RW II L, der für Acht-Stunden-Zeiträume gilt, den möglichen COHb-Anstieg auf vertretbare Werte.

Richtwert I

Der Richtwert I wird konventionsgemäß mit einem Faktor 10 aus dem Richtwert II abgeleitet. Damit ergeben sich als RW I K 6 mg/m³ (5 ppm) als Halbstundenwert und als RW I L 1,5 mg/m³ (1.5 ppm) als Acht-Stundenwert.

Richtwertevorschlag für Kohlenmonoxid

Richtwert II L (8 h)	15 mg/m ³
Richtwert II K (½ h)	60 mg/m ³
Richtwert I L (8 h)	1,5 mg/m ³
Richtwert I K (½ h)	6 mg/m ³

Danksagung:

Ich danke den Mitgliedern der Ad-hoc-Arbeitsgruppe IRK/AGLMB für konstruktive Hinweise und Diskussionsbeiträge.

Literatur:

- [1] Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften HVBG (Hrsg.): BIA-Report 1/97. Gefahrstoffliste 1997. Sankt Agustin 1997.
- [2] Environmental Health Criteria 13. Carbon Monoxide. Office of Publications, World Health Organization, Genf 1979.

- [3] World Health Organization, Regional Office for Europe: Air Quality Guidelines for Europe. WHO Regional Publications, European Series No. 23, Kopenhagen, 1987.
Anmerkung: Die Air Quality Guidelines werden zur Zeit überarbeitet. Eine Änderung der Empfehlungen für CO ist nach der WHO-Publikation EUR/ICP/EHAZ 94 05/PB01 (1995) »Update and Revision of the Air Quality Guidelines for Europe« nicht zu erwarten.
- [4] Lahmann, E.: Luftverunreinigung – Luftreinhaltung. Parey-Verlag Berlin, Hamburg, 1990.
- [5] Seitert, B.: Innenräume. In: Wichmann, Schlipkötter, Fülgraff (Hrsg.): Handbuch der Umweltmedizin. Ecomed-Verlag Landsberg, 1992.
- [6] Englert, N., und Moriske, H.-J.: Innenraumluft. In: Beyer und Eis (Hrsg.): Praktische Umweltmedizin. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1995.
- [7] Lahmann, E.: Anorganische Gase. In: Wichmann, Schlipkötter, Fülgraff (Hrsg.): Handbuch der Umweltmedizin. Ecomed-Verlag Landsberg, 10. Erg. Lfg. 2/97.
- [8] Verma, A., Hirsch, D. J., Glatt, C. E., Ronnett, G. V., and Snyder, S. H.: Carbon Monoxide: A Putative Neural Messenger. *Science* 259 (1993) 381–384.
- [9] Kleinman, M. T., Davidson, D. M., Vandagriff, R. B., Caiozzo, V. J., and Whittenberger, J. L.: Effects of Short-Term Exposure to Carbon Monoxide in Subjects with Coronary Artery Disease. *Arch. Environ. Health* 44 (1989) 361–369.
- [10] Aronow, W. S., and Isbell, M. W.: Carbon monoxide effect on exercise induced angina pectoris. *Ann. intern. Med.* 79 (1973) 392–395.
- [11] Anderson, E. W., Andelman, R. J., Strauch, J. M., Fortuin, N. J., and Knelson, J. H.: Effect of low-level carbon monoxide exposure on onset and duration of angina pectoris: a study in ten patients with ischemic heart disease. *Ann. intern. Med.* 79 (1973) 46–50.
- [12] Pankow, D., und Hoffmann, P.: Wirkungen von Kohlenmonoxid auf das kardiovaskuläre System. *Z. Umweltchem. Ökotox.* 5 (1993) 320–326.
- [13] Hinderliter, A. L., Adams jr., K. F., Price, C. J., Herbst, M. C., Koch, G., and Sheps, D. S.: Effects of Low-Level Carbon Monoxide Exposure on Resting and Exercise-Induced Ventricular Arrhythmias in Patients with Coronary Artery Disease and No Baseline Ectopy. *Arch. Environ. Health* 44 (1989) 89–93.
- [14] Sheps, D. S., Adams jr., K. F., Bromberg, P. A., Goldstein, G. M., O'Neill, J. J., and Horstman, D.: Lack of Effect of Low Levels of Carboxyhemoglobin on Cardiovascular Function in Patients with Ischemic Heart Disease. *Arch. Environ. Health* 42 (1987) 108–116.
- [15] Allred, E. N., Bleecker, E. R., Chaitman, B. R., Dahms, T. E., Gottlieb, S. O., Hackney, J. D., Pagano, M., Selvester, R. H., Walden, S. M., and Warren, J.: Effects of Carbon Monoxide on Myocardial Ischemia. *Environ. Health Perspect.* 91 (1991) 89–132.
- [16] Winneke, G.: Kohlenoxid: Humanexperimentelle Untersuchungen zur Fundierung eines MIK-Wertes. Medizinisches Institut für Lufthygiene und Silikoseforschung, Jahresbericht 1974, Band 7, Verlag W. Girardet, Essen, 1975, 70–90.

[17] Astrup, P.: Pathologische Wirkungen mäßiger Kohlenmonoxid-Konzentrationen. Staub - Reinhalt. Luft 32 (1972) 146-149.

[18] Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1996. Mitteilung XXXII der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. VCH Verlagsgesellschaft Weinheim, 1996.

[19] Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Nachtrag 1981. VCH Verlagsgesellschaft Weinheim, 1981.

[20] TRGS 900 Grenzwerte in der Luft am Arbeitsplatz - Luftgrenzwerte. BArbBl. 10 (1996), 106-128.

[21] Coburn, R. F., Forster, R. E., and Kane, P. B.: Considerations of the physiological variables

that determine the blood carboxyhemoglobin in man. J. Clin. Invest. 44 (1965) 1899-1910.

Anschrift des Verfassers:

Dr. Norbert Englert, Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene im Umweltbundesamt, Berlin

Resistenzen durch die Anwendung von Tierarzneimitteln und Futterzusatzstoffen*

Jeder Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen führt unvermeidlich zur Selektion resistenter Erreger. In der Veterinärmedizin werden diese Pharmaka nicht nur zur Therapie, sondern auch zur Prophylaxe eingesetzt. Bei der Tierernährung dienen sie der Wachstumsförderung. Die Hauptbedenken der Öffentlichkeit gelten der Gefahr, daß sich durch den dadurch ausgeübten Selektionsdruck der Resistenzpool vergrößert. Die Anwendung nutritiv wirkender, antimikrobiell wirksamer Substanzen wird in Europa seit 1987 durch eine Richtlinie des Rates geregelt. Darin werden wissenschaftliche Untersuchungen zur Sicherheitsprüfung des selektiven Potentials einer Substanz vorgeschrieben.

Neben diesem nutritiven Einsatz hat aber auch die Verwendung antimikrobiell wirksamer Substanzen zur Prophylaxe und Therapie in einigen Fällen zum Entstehen resistenter Bakterien geführt. Als Beispiel werden die molekularbiologischen Eigenschaften resistenter Salmonellen beschrieben, die nach dem prophylaktischen Einsatz von Gentamicin bzw. durch die therapeutische Anwendung von Quinolonen selektiert wurden.

Im Gegensatz zur Humanmedizin werden antimikrobiell wirksame Substanzen bei Nutztieren in drei Bereichen eingesetzt:

- zur Therapie,
- zur Prophylaxe,
- in der Tierernährung.

In allen Fällen wird durch ihren Einsatz auf die Mikroflora ein Selektionsdruck ausgeübt, der zur Selektion von Resistenzen führt. Daraus resultieren die in der Übersicht 1 zusammengefaßten Probleme für das Gesundheitswesen. Das höchste Risiko stellt dabei der ständig steigende Pool an Resistenzgenen dar, die sich auf Plasmiden oder Transposons befinden können und über diese genetischen Elemente verbreitet werden.

In der Europäischen Gemeinschaft werden eine große Zahl antimikrobiell wirksamer Substanzen in der Tierernährung eingesetzt. Unter ihnen sind Inhibitoren der Zellwand-, Protein- und DNS-Synthese sowie Modulatoren der

Übersicht 1: Durch den Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen in der Veterinärmedizin bedingte mögliche Gesundheitsrisiken

- Selektion von Antibiotika-resistenten Bakterien
- Selektion von Resistenzfaktoren
- Vergrößerung des vorhandenen Pools resistenter Gene
- Verstärktes Ausscheiden von enteropathogenen Erregern
- Subklinische Infektionen werden klinisch manifest
- nicht-mikrobiologische Risiken

Kationenpermeabilität (Ionophoren). Die meisten von ihnen sind gegen grampositive Bakterien aktiv, nur wenige besitzen ein größeres Wirkungsspektrum. Wachstumsförderer werden hauptsächlich bei der Schweinemast und Ferkelaufzucht, der Broilermast, der Kalbfleischproduktion und Rindermast eingesetzt. Im Jahr 1984 waren das in der EG 152 037 Tonnen.

Der Einsatz bei der Tierernährung führte nicht nur in Europa zu einer öffentlichen und wissenschaftlichen Diskussion über die Folgen und Auswirkungen auf die Gesundheit der Bevölkerung. Aus diesem Grunde wurden auf einem Symposium im Jahr 1984 am Bundesgesundheitsamt (BGA) Kriterien und Methoden für eine mikrobiologische Sicherheitsbewertung von Wachstumsförderern in der Tierernährung definiert [1]. Seit 1987 wird der Einsatz antimikrobiell-wirkender Stoffe in Europa durch die »Richtlinie des Rates zur Festlegung von Leitlinien zur Beurteilung von Zusatzstoffen in der Tierernährung« gesetzlich geregelt [2]. Sie fordert mikrobiologische Untersuchungen bei allen eingesetzten antimikrobiell wirksamen Substanzen und spezielle Untersuchungen zu ihrem Potential, die Arzneimittelresistenz zu erhöhen (Übers. 2).

Um dieser Richtlinie Rechnung zu tragen, wurde ein Konzept erarbeitet, das die Methoden der erforderlichen Untersuchungen spezifiziert [3]. Diese Untersuchungen müssen in zwei Phasen ablaufen. In der ersten Phase sollen Unter-

* Vortrag gehalten auf der Fortbildungsveranstaltung für den Öffentlichen Gesundheitsdienst vom 5. bis 7. 3. 1997.