

Kohlenmonoxid – Addendum zur Reevaluierung des BAT-Wertes

Beurteilungswerte in biologischem Material

B. Brinkmann¹
R. Bartsch¹
C. van Thriel²
H. Drexler^{3,*}
A. Hartwig^{4,*}
MAK Commission^{5,*}

Keywords

Kohlenmonoxid; Biologischer
Arbeitsstoff-Toleranzwert;
BAT-Wert

- ¹ Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe
 - ² Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund, Ardeystraße 67, 44139 Dortmund
 - ³ Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen
 - ⁴ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe
 - ⁵ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn
- * E-Mail: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the biological tolerance value (BAT value) of carbon monoxide (CO) [630-08-0].

Exercising healthy test persons became statistically significantly faster exhausted at CO exposures resulting in a CO-Hb content of 3.35 to 5.1%. This was only observed with very high physical activity (minute volume of 100 l/min) which is much higher than that assumed to be realistic in workplaces (20 l/min). Moreover, specific parameters such as heart rate, oxygen intake and oxygen partial pressure as well as blood pressure, haemoglobin content and lactate values were unchanged by CO exposure.

Adverse neurobehavioural effects in humans were reported in some, but not all, studies at a CO-Hb value of about 5%. Furthermore, in some studies no behavioural effects were described at far higher CO-Hb values of up to 17%. In most studies using within-subject design, which is more meaningful than between-subject design, no behavioural effects were demonstrated. Data from a review indicate that a 10% change in adverse behavioural effects can only be expected at concentrations of 15 to 20% CO-Hb. The current BAT value of 5% CO-Hb is therefore confirmed. The BAT value corresponds to an 8-hour exposure to the current maximum workplace concentration (MAK value) of 30 ml/m³ with moderate physical work. It is derived as ceiling value because of acute toxic effects. The BAT value only applies to non-smokers.

Citation Note:

Brinkmann B, Bartsch R,
van Thriel C, Drexler H,
Hartwig A, MAK Commission.
Kohlenmonoxid – Addendum
zur Reevaluierung des
BAT-Wertes. Beurteilungswerte
in biologischem Material. MAK
Collect Occup Health Saf. 2021
Sep;6(3):Doc063.
DOI: [https://doi.org/10.34865/
bb63008d6_3ad](https://doi.org/10.34865/bb63008d6_3ad)

Manuskript abgeschlossen:
05 Feb 2020

Publikationsdatum:
30 Sep 2021

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative
Commons Namensnennung 4.0
International Lizenz](#).



BAT-Wert (1982)	5 % CO-Hb Ableitung des BAT-Wertes als Höchstwert wegen akut toxischer Effekte, für Nichtraucher abgeleitet Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende
MAK-Wert (1981)	30 ml/m³ \approx 35 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2011)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (1985)	Gruppe B
Keimzellmutagene Wirkung	–

Reevaluierung

Der Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwert (BAT-Wert) für Kohlenmonoxid (CO) von 5 % CO-Hb wurde in Übereinstimmung zur bestehenden Maximalen Arbeitsplatz-Konzentration (MAK-Wert) von 30 ml/m³ abgeleitet. Auf Basis der Formel von Coburn et al. (1965) errechnet sich für eine 8-stündige Exposition gegen 30 ml/m³ bei körperlicher Ruhe ein CO-Hb-Wert von 4,1%, bei mittlerer körperlicher Arbeit ein CO-Hb-Wert von 4,94%. Seit der letzten Begründung (Bolt 1983) wurden neue Daten veröffentlicht, die eine Überprüfung des BAT-Wertes erfordern.

1 Kritische Toxizität

Die Schwere einer CO-Vergiftung hängt neben der Konzentration in der Luft von weiteren Faktoren ab: Expositionsdauer, Atemtätigkeit, Luftzirkulation, Luftdruck, zerebrale und kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Lungenfunktion. Ungeborene, Neugeborene sowie Kinder und alte Menschen sind besonders empfindlich. Die Affinität von CO zum Hämoglobin des Menschen ist 240-mal höher als von Sauerstoff, abhängig von Temperatur und pH-Wert. CO bindet an Cytochrom-Oxidase und greift damit in den oxidativen Metabolismus ein. Aufgrund der Bindung an Cytochrom-Oxidase wird der Elektronentransport gestört und die Bildung von Adenosintriphosphat (ATP) inhibiert. Durch die Hypoxie des Gehirns kommt es zu erhöhten Mengen an Glutamat und Nitrit, sowie zum Abbau von ungesättigten Fettsäuren und weiterhin zu oxidativem Stress, Nekrose und Apoptose. Durch CO wird die Aktivität der löslichen Guanylatcyclase erhöht, was zu einer Aktivierung von verschiedenen Proteinkinasen, Phosphodiesterasen und zur Beeinflussung von Ionen-Kanälen führt. Weiterhin wirkt CO direkt auf die membrangebundene Na⁺-K⁺-ATPase. Endogen gebildetes CO wirkt als „second messenger“ auch über die Stimulierung der Guanylatcyclase, was zu einem erhöhten intrazellulären Spiegel von cyclischem Guanosinmonophosphat führt. Dies bewirkt eine Relaxation der glatten Muskulatur und eine Vasodilatation, ähnlich der Wirkung von Stickstoffmonoxid (NO). Weitere oxidative Schäden im Zentralnervensystem werden durch die Aktivierung von Neutrophilen ausgelöst, die wiederum verstärkt Myeloperoxidase, Proteasen und reaktive Sauerstoff-Spezies produzieren, was zur Lipidperoxidation im Gehirn führt. CO induziert den „hypoxia-inducible factor 1 α “ (Hif-1 α), der an der Genregulierung beteiligt ist (Sykes und Walker 2016).

Die beschriebenen Wirkmechanismen können zu verhaltenstoxischen Effekten und Störungen von Gehirnfunktionen führen, die aber erst oberhalb von ca. 18 % CO-Hb auftreten (Benignus und Coleman 2010).

2 Kinetik

Es wurden neun Männer und neun Frauen (alle Nichtraucher, gesund, normale Lungenfunktion) an drei unterschiedlichen Tagen 30 bis 60 Minuten gegen CO-Konzentrationen im Bereich von 900 bis 1300 ml/m³ exponiert, bis CO-Hb-Werte von 10 bis 12 % erreicht wurden. Nach Adjustierung gegen den Gesamt-Hämoglobingehalt korrelierte bei Männern und bei Frauen die Halbwertszeit mit der inversen alveolaren Ventilation. Ein Geschlechterunterschied wurde nach dieser Adjustierung nicht mehr beobachtet (Zavorsky et al. 2014).

3 Experimentelle Studien

In [Tabelle 1](#) sind die Probandenstudien ausführlich dargestellt, die mit CO-Konzentrationen bis zu 100 ml/m³ durchgeführt wurden. Studien, in denen höhere Konzentrationen verwendet wurden, sind in der Dokumentation der Nordic Expert Group (Stockman-Juvala 2012) aufgeführt.

3.1 Studien zur Belastbarkeitsdauer

Bei zehn gut trainierten Probanden im Alter von 22 bis 34 Jahren wurden CO-Hb-Werte zwischen 4,8 und 21,2 % eingestellt. Eine Angabe der CO-Konzentration erfolgte nicht (Expositionsdesign siehe [Tabelle 1](#)). Der CO-Hb-Gehalt korrelierte positiv mit der prozentualen Abnahme der Belastbarkeitsdauer (Zeit bis zur Erschöpfung, Trainingsdauer) und der maximalen Sauerstoffaufnahme (Ekblom und Huot 1972). Da in der Studie keine Einzeldaten berichtet werden, wird sie zur Bewertung nicht herangezogen.

Während der Exposition gegen 50 ml CO/m³ und einer Umgebungstemperatur von 35 °C wurde bei zehn gesunden Nichtrauchern eine mittlere Abnahme der Belastbarkeitsdauer auf dem Laufband von einer Minute beobachtet. Der CO-Hb-Gehalt wurde als Mittelwert vier Minuten nach der Exposition mit 2,5 % angegeben. Eine Änderung der Belastbarkeitsdauer bei den Rauchern wurde nicht beobachtet. Das Erreichen der Erschöpfung wurde von den Probanden subjektiv angegeben (Drinkwater et al. 1974).

Bei zehn Probanden im Alter von 45 bis 55 Jahren wurde nach einstündiger Exposition gegen 100 ml CO/m³ und anschließender Belastung auf dem Laufband, eine statistisch signifikant schnellere Erschöpfung von im Mittel 35 Sekunden gemessen. Die CO-Hb-Werte betragen nach der einstündigen Exposition im Mittel 3,95 % (3,0 bis 4,9 %). Keine Effekte wurden auf Blutdruck und Herzfrequenz beobachtet (Aronow und Cassidy 1975). Nachträglich wurde aus den Einzeldaten die Abnahme der Belastbarkeitsdauer berechnet und gegen die CO-Hb-Werte aufgetragen. Eine Korrelation ergab sich nicht.

Bei vier gesunden Probanden (24 bis 33 Jahre, drei Nichtraucher und ein Pfeifenraucher) wurden in einer einfach verblindeten Studie nach dreimaliger Exposition jeweils im Abstand von einer Woche gegen 0, 75 und 100 ml CO/m³ die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}), die Herzfrequenz, die Belastbarkeitsdauer, der Hämoglobingehalt, die CO-Hb-Werte und der Laktatgehalt im Blut bestimmt. Angaben zum Expositionsdesign sind in [Tabelle 1](#) angegeben. Die VO_{2max} war geringfügig gesenkt, die Herzfrequenz, der Hämoglobingehalt und die Laktatwerte waren im Vergleich zur Kontrollexposition ohne CO ohne auffälligen Befund. Eine statistisch signifikante Abnahme der Belastbarkeitsdauer wurde bei CO-Hb-Werten von 3,35 % und 4,3 % nach Exposition gegen 75 bzw. 100 ml CO/m³ beobachtet (Horvath et al. 1975). Es kann der Publikation nicht entnommen werden, wie die Erschöpfung definiert wurde. In einer früheren Publikation der Autoren Drinkwater und Horvath (1971) wird beschrieben, dass bei diesem Test die Probanden subjektiv entschieden, wann die Belastung abgebrochen wurde.

In einer verblindeten Cross-over-Studie wurden 15 Nichtraucher drei bis vier Minuten lang gegen Raumluft oder 100 ml CO/m³ in einem Abstand von einem Monat exponiert. Direkt nach der Exposition erfolgte eine Belastung auf dem Laufband nach dem Bruce-Protokoll, wobei die Belastung (Geschwindigkeit oder Neigungswinkel des Laufbands) alle drei Minuten erhöht wurde. Die Zeit bis zur Erschöpfung wurde bestimmt, wobei in der Publikation nicht angegeben wird, ob das Ende der Belastung von den Probanden selbst oder durch objektive Änderungen im Elek-

trokardiogramm (EKG) oder der Herzfrequenz bestimmt wurde. Nach der Belastung auf dem Laufband wurden im Vergleich zur Kontrollbedingung keine Effekte auf die Herzfrequenz, den Blutdruck, die Konzentration an Pyruvat und Laktat im Blut sowie keine Herzrhythmusstörungen durch die CO-Exposition verursacht. Nur bei einem Probanden wurden EKG-Veränderungen beobachtet. Die CO-Hb-Gehalte betragen im Mittel vor der Exposition 0,51 % und nach der Kontrollexposition 0,54 %. Nach der Exposition gegen CO wurden 5,1 % (2,3 bis 8,9 %) CO-Hb gemessen. Nach Exposition gegen CO trat bei den Probanden eine statistisch signifikant schnellere Erschöpfung ein (13,7 Minuten, 95%-Konfidenzintervall (KI): 13,2 bis 14,3) als nach Exposition gegen Raumluft (15,3 Minuten, 95%-KI: 14,7 bis 15,9). Die Herzperfusion wurde nicht beeinflusst (Adir et al. 1999). Aus den Daten wurde nachträglich die Differenz der Belastbarkeitsdauer mit und ohne CO-Exposition berechnet und in Abhängigkeit vom CO-Hb-Gehalt aufgetragen. **Abbildung 1** zeigt, dass sich keine Korrelation zwischen dem CO-Hb-Wert nach Exposition gegen CO und der Differenz der Belastbarkeitsdauer ergibt.

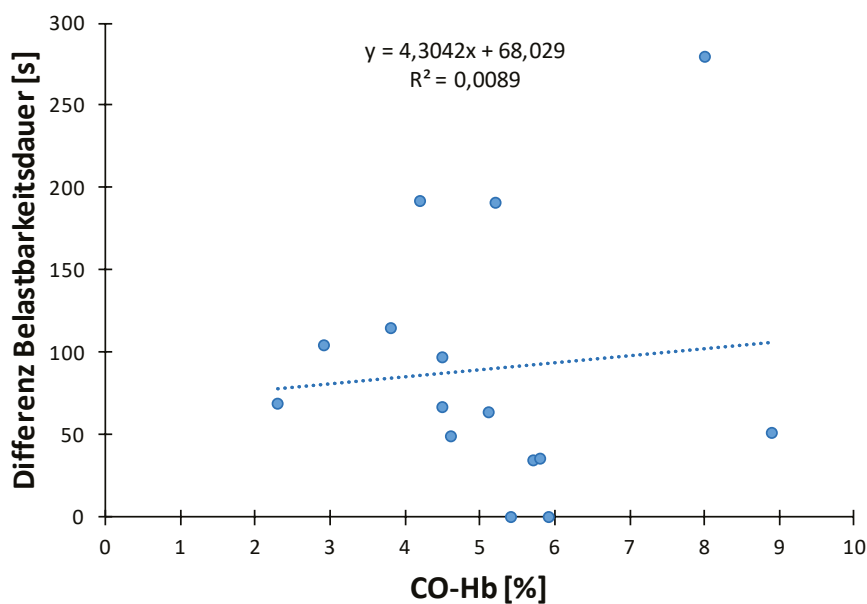


Abb. 1 Differenz der Belastbarkeitsdauer mit und ohne CO-Exposition und CO-Hb-Wert, berechnet aus Daten von Adir et al. (1999)

In weiteren Studien wurde keine Abnahme der Belastbarkeitsdauer beobachtet:

Bei neun Probanden traten nach 15-minütiger Exposition gegen 320 ml CO/m³ auf einem Fahrradergometer (6 Minuten Ruhe, dann Erhöhung der Belastung in Schritten von 50 Watt (W) in 3-minütigen Intervallen von 50 auf 150 W (submaximale Belastung)) im Vergleich zur Kontrollexposition ohne CO keine Effekte auf die Herzfrequenz, den Blutdruck, das Atemminutenvolumen und das Atemvolumen auf. Es wurde auch kein Leistungsabfall beobachtet. Der CO-Hb-Wert betrug nach Exposition und gleichzeitiger Belastung 6,9 % (Turner und McNicol 1993).

Neun Probanden wurden unter Belastung zwei Stunden lang gegen 18,9 ml CO/m³ exponiert. Dabei wurde eine Abnahme der Sauerstoff-Versorgung in der Skelettmuskulatur beobachtet, die jedoch zu keinem Abfall der Belastbarkeitsdauer führte (Arbeitsleistung: 112 ± 5 W; Ende der Belastung: unterhalb von 70 % der bevorzugten Drehzahl von 60 bis 90 Umdrehungen/min für mehr als 5 Sekunden). Auch im frontalen Kortex zeigte sich kein Einfluss auf das Gleichgewicht zwischen O₂-Zufuhr und -Verwendung (Keramidas et al. 2012).

Neun trainierte Probanden wurden an 10 aufeinander folgenden Tagen jeweils 30 Sekunden pro Tag gegen 1,2 ml CO/kg Körpergewicht exponiert. Sechzehn Stunden nach der letzten Exposition trainierten sie auf einem Fahrradergometer mit einer Belastung von 50 W, die alle vier Minuten um 30 W gesteigert wurde. Dabei wurden keine Effekte auf

Hämoglobin, Laktatkonzentration, O₂-Aufnahme oder Belastbarkeitsdauer im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von neun nicht exponierten Probanden beobachtet. Die Zunahme des CO-Hb-Gehalts wurde mit 4,4 % angegeben. In der Kontrollgruppe betrug die Zunahme 0 % (Ryan et al. 2016).

Tab. 1 Studien zur Belastbarkeitsdauer nach CO-Exposition gesunder Probanden

Probanden, Alter	Studiendesign	CO in der Luft [ml/m ³]	CO-Hb [%]	Effekte	Literatur
10 (Nichtraucher, gut trainiert), 22–34 Jahre	Versuch 1 (n = 5): submax. Belastung (6 min Fahrradergometer): niedrig (30 % VO _{2max}), hoch (70 % VO _{2max}) max. Arbeitsbelastung (Fahrradergometer, Laufband)	k. A.	Kontrolle (k. A.) 7 20	bei 30 % VO _{2max} : 7 % CO-Hb: keine statistisch signifikanten Effekte, 20 % CO-Hb: HF ↑* (14 Schläge/min) kein Effekt: VO ₂ , Laktat bei 70 % VO _{2max} : 7 % u. 20 % CO-Hb: V _E ↑*, HF ↑*, kein Effekt: VO ₂ , 20 % CO-Hb: Laktat ↑ bei max. Belastung: 7 % u. 20 % CO-Hb: VO ₂ ↓, Belastbarkeitsdauer ↓, 20 % CO-Hb: HF ↓	Ekblom und Huot 1972
	Versuch 2 (n = 10): max. Arbeitsbelastung Laufband (15 min Aufwärmen, 15 min Exposition bis zur Erschöpfung)	k. A.	3 verschiedene CO-Hb-Werte zwischen 4,8 und 21,2	Belastbarkeitsdauer ↓, VO ₂ ↓ korreliert mit CO-Hb-Wert, keine Angabe von Einzeldaten	
20 ♂ (10 Raucher, 10 Nichtraucher)	Temperatur 35 °C, Laufband (94 m/min; Neigung ↑ um 1 %/min) bis zur subjektiven Erschöpfung, AMV bis 112 l/min doppel-blind	Kontrolle 50	Nichtraucher: 0,9 Raucher: 2,6 Nichtraucher: 2,5 Raucher: 4,1	Nichtraucher: Belastbarkeitsdauer ↓*, CO ₂ -Ausatmung ↑, Raucher: Belastbarkeitsdauer unverändert, Ventilationsäquivalent ↑, AF ↑ als bei Nichtrauchern, Ventilationsvolumen ↑ Nichtraucher und Raucher: Respiratorischer Quotient ↑*	Drinkwater et al. 1974
4 ♂ (3 Nichtraucher, 1 Raucher, 12 h vorher nicht geraucht)	Laufband (3,45 mph, Neigung ↑ um 1 %/min) bis zur subjektiven Erschöpfung, AMV bis 120 l/min einfach-blind			kein statistisch signifikanter Effekt: VO _{2max} , HF, Hämoglobingehalt, Laktat	Horvath et al. 1975
	Versuch 1: CO-Exposition 15 min vor Belastung und während Belastung	Kontrolle 75 100	nach: 0,33 nach: 3,35 nach: 4,3	Belastbarkeitsdauer 4,9% ↓* Belastbarkeitsdauer 7,0 % ↓*	
	Versuch 2: Bolus-Exposition vor Belastung mit Erhaltungskonzentration während Belastung	Kontrolle 17,7 23,6	nach: 0,35 nach: 3,18 nach: 4,25	Belastbarkeitsdauer ↓* Belastbarkeitsdauer ↓*	
9 ♂, 1 ♀ (Nichtraucher), 45–55 Jahre	Laufband, Maximalbelastung vor und nach 1 h CO-Exposition, k. A. zum AMV doppel-blind cross-over	0 100	1,67 3,95	schnellere Erschöpfung ^{a)} : 697,7 sec → 662,7 sec (11,63 → 11,1 min*) kein Effekt: RR, HF, keine ST-Strecken-Senkung, keine Korrelation von Belastbarkeitsdauer ↓ mit CO-Hb	Aronow und Cassidy 1975

Tab. 1 (Fortsetzung)

Probanden, Alter	Studiendesign	CO in der Luft [ml/m ³]	CO-Hb [%]	Effekte	Literatur
9 ♂ (4 Nicht-raucher, 3 Exraucher, 2 Raucher), 21–31 Jahre	15 min (6 min ohne Belastung, 9 min Fahrradergometer (50 bis 150 W))	0	2,41	kein Effekt auf RR, HF, Atemvolumen, AMV und Belastbarkeitsdauer	Turner und McNicol 1993
		320	6,9		
15 ♂ (Nicht-raucher)	Laufband, 4 min CO-Exposition doppelt-blind cross-over	Kontrolle	vor: 0,51 nach: 0,54	kein Effekt auf HF, RR, Brenztraubensäure, Milchsäure, Herzrhythmus, schnellere Erschöpfung*: Kontrolle: 15,3 min (95%-KI: 14,7–15,9); Exponierte: 13,7 min (95%-KI: 13,2–14,3), nicht abhängig von CO-Hb-Wert, siehe <i>Abbildung 1</i> EKG-Veränderungen bei einem Probanden	Adir et al. 1999
		100	vor: 0,59 (0–1,2) nach: 5,1 (2,3–8,9)		
9 ♂ (Nicht-raucher)	Fahrradergometer, 85% der max. Belastung (~300 W, AMV ~115 l/min) Kontrolle: 3 h Luft Exposition 1: 1 h Luft, 2 h CO Exposition 2: 2 h CO, 1 h 100% O ₂	Kontrolle	k. A.	Exposition 1 und 2: O ₂ -Gehalt im M. vastus lateralis (Oberschenkel) und M. serratus anterior (Intercostal) während Belastung 25–30% ↓, Desoxyhämoglobin im Gehirn ↓, Exposition 1: Desoxyhämoglobin nicht erhöht, Gesamthämoglobin ↓, Exposition 2: Desoxyhämoglobin ↑, kein Effekt auf endexpiratorischen O ₂ - und CO ₂ -Partialdruck, VO ₂ , V _E , HF, Belastbarkeitsdauer, O ₂ -Versorgung der Frontal-Cortex-Region	Keramidas et al. 2012
		18,9	nicht gemessen (ca. 1,6% über Hintergrundwert (Carlisle und Sharp 2001))		
18 ♂ (Nicht-raucher, seit mindestens 3 Monaten)	Fahrradergometer (50 W, alle 4 min um 30 W ↑ bis zur Erschöpfung) > 16 h nach CO-Exposition, CO-Exposition für je 30 sec pro Tag an 10 aufeinander folgenden Tagen	Kontrolle 1,2 ml/kg KG (Gewicht: 76 ± 12 kg)	0% Zunahme 4,4% Zunahme	kein Effekt: Hämoglobin, VO ₂ , Laktat, Leistung (W), Belastbarkeitsdauer	Ryan et al. 2016

a) Erschöpfung: > 80% der maximal erreichbaren Herzfrequenz ($208 - 0,7 \times \text{Alter}$)

*p < 0,05; AF: Atemfrequenz; AMV: Atemminutenvolumen; EKG: Elektrokardiogramm; HF: Herzfrequenz; k. A.: keine Angaben; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; RR: Blutdruck; Ventilationsäquivalent: Quotient aus Ventilationsvolumen u. Sauerstoffaufnahme; V_E: ausgeatmetes Atemminutenvolumen; VO₂: Sauerstoffaufnahme; VO_{2max}: maximale Sauerstoffaufnahme

3.2 Kardiotoxische Effekte

Insgesamt 55 Probanden, die Hälfte davon Raucher, wurden in der Studie von Davies und Smith (1980) auf vier Expositionsgruppen verteilt. Die Exposition erfolgte sieben bis acht Tage kontinuierlich gegen 0, 15, 50 oder 75 ml CO/m³. Die Probanden hatten einen geregelten Tagesablauf, auch mit physischer Aktivität. Die während der Exposition gemessenen CO-Hb-Werte betragen in der Kontrollgruppe 0,5% (0,1 bis 2,1%), in der niedrigsten Expositionsgruppe 2,4% (0,9 bis 3,1%) und in der mittleren 7,2% (6,4 bis 8,9%). In der höchsten Expositionsgruppe der Pilotstudie (10 Probanden: 14 Tage Frischluft, 7 Tage 75 ml CO/m³, 7 Tage Erholung) wurden die CO-Hb-Werte getrennt nach Rauchern und Nichtrauchern bestimmt. Bei den nicht exponierten Nichtrauchern und Rauchern wurden 0,5% bzw. 5,1% CO-Hb und bei der CO-Exposition 10,9% bzw. 14,9% CO-Hb gemessen. Nach Exposition gegen 15 ml CO/m³ traten bei 3 von 15 Probanden unspezifische P-Wellen-Veränderungen im EKG auf. Dieser Effekt wurde auch bei 50 ml/m³ bei 6 von 15 Probanden beobachtet (Davies und Smith 1980). Im Dokument der Nordic Expert Group werden unspezifische P-Wellen-Veränderungen im EKG als nicht advers angesehen (Stockman-Juvala 2012).

3.3 Studien zur Verhaltenstoxizität/Neurotoxizität

In *Tabelle 2* sind die Probandenstudien zu verhaltenstoxischen Effekten nach Exposition gegen CO dargestellt.

In den Probandenstudien von Putz et al. (1976, 1979) und Putz (1979) werden Effekte nach Exposition ab 35 ml CO/m³ in folgenden Tests beschrieben: auditive Vigilanzaufgabe und ein Leistungstest für zwei gleichzeitig ausgeführte Aufgaben, bei dem die Auge-Hand-Koordination und die Reaktionszeit auf ein peripheres Lichtsignal gemessen werden (dual task). Der CO-Hb-Wert lag nach Exposition im Bereich von 5 %.

Verhaltenstoxische Effekte wurden an 12 Probanden (6 Männer, 6 Frauen), die vier Stunden im Messwiederholungsdesign gegen 70 ml CO/m³ oder Raumluft exponiert waren, untersucht. Zwei neuropsychologische Tests dienten als abhängige Variable und wurden von den Probanden insgesamt drei- bzw. sechsmal bearbeitet. In einer Doppelaufgabe wurden eine Tracking-Aufgabe mit einer visuellen Reaktionszeitaufgabe (einfache Reaktionszeit; SRT) kombiniert und fünf Leistungsparameter erfasst (u. a. Tracking-Fehler). Die zweite Aufgabe war eine auditive Vigilanzaufgabe, in der ein seltener Ton in einer kontinuierlichen Tonfolge erkannt werden musste. Beide Aufgaben wurden von den Probanden unter Exposition statistisch signifikant schlechter und langsamer bearbeitet. Vor allem in der Doppelaufgabe verschlechterten sich die Leistungen im Laufe der vierstündigen Expositionsphase. Unter CO-Exposition wurden nach vier Stunden statistisch signifikant mehr Fehler gemacht und die SRT waren statistisch signifikant länger. In der auditiven Vigilanzaufgabe ergab sich im Vergleich zur Kontrollbedingung eine statistisch signifikante Leistungsminderung (Putz et al. 1979). Die Studie von Putz et al. (1979) ist extrem sensitiv (siehe MAK-Wert-Begründung zu Dichlormethan (Hartwig 2015)), da die Varianzen in den Tests niedrig waren (Variationskoeffizient: 7 %).

Die beiden Publikationen von Putz (1979) und Putz et al. (1976) beschreiben dieselbe doppelt-blind durchgeführte Studie im Between-Subject-Design. 20 Männer und 10 Frauen wurden jeweils in drei Gruppen zu zehn Personen gegen 5, 35 oder 70 ml CO/m³ vier Stunden lang exponiert. Es wurden die gleichen Tests wie bei Putz et al. 1979 durchgeführt. Der CO-Hb-Wert betrug in der Kontrollgruppe (5 ml CO/m³) unter 1 %, vor der Exposition gegen 35 ml CO/m³ 1,5 %, nach Exposition 3 % und nach 70 ml CO/m³ 5,1 %. Auch in diesen Studien zeigen die Effekte in Abhängigkeit von der Zeit eine klare Abhängigkeit von der CO-Konzentration. Die Effekte waren allerdings auch von der Aufgabenschwierigkeit abhängig. Das ist in gewisser Weise plausibel, da komplexe kognitive Leistungen wahrscheinlich stärker von einer Reduktion des Blutsauerstoffs abhängen.

In einer weiteren Studie wurden sieben Männer und acht Frauen 2,5 Stunden gegen 100 ml CO/m³ exponiert (Within-Subject-Design), wobei der CO-Hb-Wert innerhalb dieses Zeitraums auf ca. 6 % anstieg. Als Tests wurden eine kompensatorische Tracking-Aufgabe, eine visuelle Signalentdeckungsaufgabe und die Kombination dieser Aufgaben durchgeführt (dual task performance). Während der Exposition wurden diese Aufgaben einzeln (single attention) oder kombiniert (divided attention) bearbeitet und dieser Faktor wurde in den statistischen Analysen berücksichtigt. Es wurden verhaltenstoxische Effekte zum Ende der Exposition beobachtet, die durch eine Minderung der Leistung in der visuellen Signalentdeckungsaufgabe charakterisiert waren, wenn beide Tests kombiniert durchgeführt wurden (divided attention). Die Leistungen in der Tracking-Aufgabe waren nicht beeinträchtigt (Gliner et al. 1983). Die beschriebenen Effekte auf die Kombination dieser Aufgaben stimmen mit den Ergebnissen von Putz et al. (1979) überein.

Die Studie von Wright et al. (1973) ist aufgrund methodischer Mängel (nicht validierte Testsysteme) für die Bewertung der verhaltenstoxischen Effekte nicht geeignet. Es wurden Raucher und Nichtraucher untersucht, die sich in ihren CO-Hb-Werten vor und nach der Exposition deutlich unterschieden. Die Auswertungen wurden aber nicht getrennt für Raucher und Nichtraucher durchgeführt.

Es liegen jedoch auch einige Studien vor, in denen keine verhaltenstoxischen Effekte bei einem CO-Hb-Wert im Bereich von 5 % beobachtet wurden (Benignus et al. 1990; Christensen et al. 1977; Harbin et al. 1988; Mihevic et al. 1983; Roche et al. 1981):

Nach Exposition gegen 114 ml CO/m³ für 50 bzw. 120 Minuten (doppelt-blind, Within-Subject-Design) wurden bei fünf Männern und fünf Frauen keine Effekte im Aufmerksamkeitstest, auf Herzfrequenz, Blutdruck und Atmung beobachtet. Auch in Kombination mit 17 % Sauerstoff wurden keine Effekte im Vergleich zur Exposition gegen Frischluft beobachtet. Nach alleiniger Exposition gegen 17 % Sauerstoff wurde jedoch eine Abnahme der Aufmerksamkeitsleistung

beobachtet, was auf hypoxische Effekte hinweist. Erklärt wird dieses Ergebnis damit, dass der Sauerstoffpartialdruck nach alleiniger Exposition gegen 17 % Sauerstoff stärker abnimmt als nach Exposition gegen das Gasgemisch mit 17 % Sauerstoff und CO (Christensen et al. 1977).

Auch bei zwölf Männern und sechs Frauen (doppelt-blind, Within-Subject-Design), die eine Stunde gegen 28 ml CO/m³ exponiert wurden, um den nach der Inhalation eines CO-Bolus (40 bis 60 ml CO je nach individuellem Blutvolumen der Probanden, 10 Minuten Rückatmung) erreichten CO-Hb-Wert von 5 % weiterhin aufrechtzuerhalten, wurden keine Effekte auf Herzfrequenz, Blutdruck, Ventilation und Atemvolumen, im Alertness- und Vigilanztest festgestellt. Während der CO-Exposition berichteten die Exponierten über schwache Irritationen im Rachen und an den Augen (Roche et al. 1981).

Keine Effekte auf die motorische Leistungsfähigkeit und Reaktionszeit (Reciprocal Tapping Task, Digit-Manipulation) wurden bei acht Männern und acht Frauen nach Exposition gegen 100 ml CO/m³ beobachtet. Die Leistungsfähigkeit und Reaktionszeit hingen aber, wie auch bei Putz et al. (1976) und Putz (1979), von dem Schwierigkeitsgrad der Aufgabe ab (Mihevic et al. 1983).

In einer Stichprobe wurden jüngere (im Mittel 22,8 Jahre) und ältere (im Mittel 68,7 Jahre) Männer eine Stunde gegen 200 ml CO/m³ exponiert und nach Einstellung des CO-Hb-Wertes auf ca. 5 % (siehe Tabelle 2) anschließend weitere zwei Stunden gegen 50 ml CO/m³ exponiert. Während dieser zweistündigen Exposition wurden eine Mehrfach-Reaktionszeitaufgabe und EEG (Elektroenzephalogramm)-Messungen zur Erfassung visuell-evozierter Potentiale (VEPs) gleichzeitig mit einer Oddball-Aufgabe durchgeführt. Im Vergleich zur Kontrollexposition wurden nur altersabhängige Effekte auf die Testleistungen und VEPs beobachtet (Harbin et al. 1988). Die Altersunterschiede bei der Aufnahme von CO zeigten sich in statistisch signifikant höheren CO-Hb-Werten der jüngeren Männer (im Mittel 5,6 %) im Vergleich zu den Älteren (im Mittel 5,0 %).

In der Studie von Benignus et al. (1987) wurde das Versuchsdesign von Putz et al. (1976) wiederholt, um die beobachteten Effekte in dieser Studie zu überprüfen. Gesunde Männer (Nichtraucher) wurden gegen 0 und 100 ml CO/m³ vier Stunden lang exponiert. Die Studie wurde wie bei Putz et al. (1976) im Between-Subject-Design durchgeführt. Die CO-Hb-Werte lagen vor der Exposition bei der Kontrollgruppe im Bereich von 0,9 bis 2,32 % und bei den Exponierten im Bereich von 1,07 bis 1,57 %. Nach der Exposition betrug die CO-Hb-Werte 0,87 bis 1,55 % (Kontrollgruppe) und 7,57 bis 9,03 % (Exponierte). Die beobachteten Effekte in der kompensatorischen Tracking-Aufgabe fielen im Vergleich zur Studie von Putz et al. (1976) geringer aus. In der visuellen Signalentdeckungsaufgabe wurden keine verlängerten Reaktionszeiten in Abhängigkeit von der Expositionsdauer und im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet (Benignus et al. 1987). Die Autoren erklären die Unterschiede in den Ergebnissen mit der großen Variabilität zwischen den Probanden, was durch den unterschiedlichen Trainingszustand erklärt werden könnte. Die Effekte hätten aufgrund des höheren CO-Hb-Wertes (8,2 %) eigentlich stärker ausfallen müssen als in der Studie von Putz et al. (1976) (CO-Hb-Wert: 5,1 %).

In einer weiteren Studie wurden 74 gut trainierte Männer vier bis fünf Minuten gegen hohe CO-Konzentrationen exponiert (siehe Tabelle 2), um CO-Hb-Werte von ca. 5 %, 12 % oder 17 % zu erreichen. Anschließend erfolgte eine vierstündige Exposition gegen CO-Konzentrationen von 32 bis 149 ml CO/m³, um den entsprechenden CO-Hb-Wert zu halten. Die Probanden wurden in fünf Gruppen je nach CO-Hb-Wert eingeteilt (0,4 bis 1,2 % (Kontrolle); 4,6 bis 7,2 %; 4,9 bis 6,3 %; 10 bis 12,8 %; 15,6 bis 17,9 %). In der kompensatorischen Tracking-Aufgabe und der visuellen Signalentdeckungsaufgabe wurden im Gruppenvergleich keine statistisch signifikanten Effekte gefunden, auch nicht bei einem CO-Hb-Wert von 16,6 % (Benignus et al. 1990).

Fazit: Der Vergleich der unterschiedlichen Studien ist schwierig, da nicht nur die Verblindung variierte, sondern auch das generelle Design der Studien. Es gibt Studien, die komplett im Messwiederholungsdesign (Within-Subject-Design) durchgeführt wurden, andere im Gruppenvergleich (Between-Subject-Design). Benignus et al. (1987) nutzten eine Kombination, die eine expositionsfreie Phase zur Ausgangslagenkorrektur zwischen den Gruppen verwendet. Auch die Expositionsdauern und die Art der Exposition sind nicht gut vergleichbar (siehe auch Benignus et al. 1990). Die Studien im Within-Subject-Design sind von ihrer Aussagekraft höher einzuschätzen, da keine latenten Gruppenunterschiede vorliegen. In den meisten Studien, die im Within-Subject-Design durchgeführt wurden, konnten im Bereich von einem 5 % CO-Hb-Wert keine verhaltenstoxischen Effekte nachgewiesen werden.

In einer Metaanalyse von Raub und Benignus (2002) zu CO und neurotoxischen Effekten wird darauf verwiesen, dass erst bei einem Wert von 15 bis 20 % CO-Hb mit einer 10%igen Änderung von verhaltenstoxischen Indikatoren, wie der Reaktionszeit in Aufmerksamkeitstests, zu rechnen ist. Die Grundlage für diese Aussage war eine kritische Sichtung und quantitative Zusammenfassung der Literatur zu verhaltenstoxischen und sensorischen Effekten, zur Interpretation von physiologischen Effekten von CO-Hb im zentralen Nervensystem, zur Extrapolation der Effekte durch Hypoxie auf Effekte nach CO-Hypoxie und zur Extrapolation von verhaltenstoxischen Effekten bei der Ratte auf den Menschen. Neben der CO-bedingten Hypoxie könnten auch intrazelluläre Wirkungen, wie die Bindung an Cytochrom-Oxidasen und die Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase mit Aktivierung von verschiedenen Proteinkinase, Phosphodiesterasen und Ionen-Kanal-Änderungen zur Neurotoxizität beitragen. Es liegen sowohl aussagekräftige Studien vor, die im Bereich von 5 % bis 10 % CO-Hb verhaltenstoxische Effekte beschreiben, als auch solche, die keine Effekte beschreiben.

Tab. 2 Probandenstudien zu verhaltenstoxischen Effekten nach CO-Exposition

Probanden, Alter, Expositionsdauer, Testdesign	CO in der Luft [ml/m ³]	CO-Hb [%]	Tests	Effekte	Literatur
20 ♂, 10 ♀, Nichtraucher, 18–26 Jahre, 4 h, Between-Subject-Design, doppelt-blind	5 (Kontrolle)	<1	dual task: tracking task und peripheral light detection, auditiver Vigilanztest, akustisch evozierte Potentiale	ab 35: Reaktionszeit ↑ in der light detection task 70: 30 % Beeinträchtigung in der tracking task ^{a)} , keine Beeinträchtigung im auditiven Vigilanztest, unterschiedliche Verhältnisse der P1- und N1-Amplituden im EEG ^{a)}	Putz 1979; Putz et al. 1976
	35	vor: 1,5 nach: 3,03			
	70	vor: 1,3 nach: 5,1			
5 ♂, 5 ♀, Nichtraucher, 22–34 Jahre, 0, 50, 120 min, Within-Subject-Design, doppelt-blind	21 % O ₂	50 min: 0,54 120 min: 0,54	visueller Vigilanztest	keine Effekte auf HF, RR, Atmung und im visuellen Vigilanztest	Christensen et al. 1977
	114	50 min: 2,53 120 min: 4,76			
	17 % O ₂	50 min: 0,48 120 min: 0,49			
	113 + 17 % O ₂	50 min: 2,62 120 min: 5,12			
6 ♂, 6 ♀, Nichtraucher, 18–40 Jahre, 4 h (3 × mit 7 Tagen Unterbrechung), Testphase jeweils 3 × 80 min, Within-Subject-Design	6 (Kontrolle)	vor: 1,6 nach: 1,4	dual task: tracking task und peripheral light detection, auditiver Vigilanztest	Tracking-Fehler ↑, Reaktionszeit ↓, korrekte Antworten mit der Zeit ↓	Putz et al. 1979
	70	vor: 1,5 nach: 4,9			
12 ♂, 6 ♀, Nichtraucher, 20–30 Jahre, Within-Subject-Design, doppelt-blind	0	1,01–1,07	visueller Alerttest, visueller Vigilanztest	keine Effekte auf HF, RR, AF, V _E , im Alert- und Vigilanztest, leichte Rachen- und Augenirritationen	Roche et al. 1981
	40–60 für 10 min, dann 28 (Erhaltungsdosis)	vor Test: 5,25 ± 1,01 nach Test: 4,95 ± 0,87			
7 ♂, 8 ♀, 20–32 Jahre, 2,5 h, Within-Subject-Design, einfach-blind	0	1	tracking task, peripheral light detection single tasks und dual task	Leistungsabnahme in beiden Tests	Gliner et al. 1983
	100	vor Test: 3,45 nach Test: 5,78			
8 ♂, 8 ♀, Nichtraucher, 20–36 Jahre, 2,5 h, Within-Subject-Design	0	1,5	reciprocal tapping task, digit-manipulation	keine Effekte auf die motorische Leistungsfähigkeit und Aufmerksamkeit	Mihevic et al. 1983
	100	vor Test: 4,33 nach Test: 5,67			

Tab. 2 (Fortsetzung)

Probanden, Alter, Expositionsdauer, Testdesign	CO in der Luft [ml/m ³]	CO-Hb [%]	Tests	Effekte	Literatur
24 ♂, Nichtraucher, 19–31 Jahre, 4 h, Between-Subject-Design, doppelt-blind	0	vor: 1,42 nach: 1,22	dual task: tracking task und peripheral light detection, auditiver Vigilanztest	geringere Effekte auf Leistung in der tracking task keine Effekte in der light detection task	Benignus et al. 1987
	100	vor: 1,36 nach: 8,24			
11 ♂, 7 ♀, Nichtraucher, 18–29 Jahre, 9 Versuchsdurchgänge: Ruhe oder Belastung 50 min: 35 % oder 60 % der VO _{2max} , Laufband 3,5 mph, Within-Subject-Design, einfach-blind	0	0,7–1 Ruhe: 0,66 35 % der VO _{2max} : 0,82 60 % der VO _{2max} : 0,7	5 kognitive Tests: Manikin spatial processing, Sternberg memory, Stroop word-color interference, visual search, dual axis tracking mit und ohne anschließenden Mathematik-Test	keine Zunahme von Symptomen in Abhängigkeit vom CO-Hb-Wert, kein statistisch signifikanter Einfluss auf absolute und relative O ₂ -Aufnahme, Atemvolumen, HF ↑ (Ruhe u. Belastung), keine Effekte auf Manikin-Test, Sternberg-Test, tracking/divided attention-Test, Effekte ab 7 % CO-Hb: auf Stroop-Test, visual search task (auch bei hoher Belastung)	Bunnell und Horvath 1988
	45	7 Ruhe: 6,74 35 % der VO _{2max} : 7,16 60 % der VO _{2max} : 7,4			
	65	10 Ruhe: 9,31 35 % der VO _{2max} : 9,99 60 % der VO _{2max} : 10,2			
33 ♂, 18–28 Jahre, 22 ♂, 60–86 Jahre, 2 Versuchsdurchgänge, Within-Subject-Design, doppelt-blind	200 (1 h) anschließend 50 (2 h)	vor: 1,3 nach: jung: 5,6; alt: 5,0	visual oddball task, reaction time task	Änderungen nur altersabhängig, nicht von CO-Konzentration	Harbin et al. 1988
74 ♂, gut trainiert, 18–35 Jahre, 4 h, Between-Subject-Design, 5 Gruppen, doppelt-blind	0	gesamte Gruppe vor Exposition: 1,11 (0,6–1,9)	dual task: tracking task und peripheral light detection, auditiver Vigilanztest	keine statistisch signifikanten Effekte	Benignus et al. 1990
	70	0,9 (0,4–1,2)			
	2600 (5 min), dann 32	6,1 (4,6–7,2)			
	6000 (5 min), dann 86	5,6 (4,9–6,3)			
	9600 (5 min), dann 149	11,4 (10,0–12,8) 16,6 (15,6–17,9)			

^{a)} statistisch signifikant

AF: Atemfrequenz; EEG: Elektroenzephalogramm; HF: Herzfrequenz; RR: Blutdruck; V_E: ausgeatmetes Atemminutenvolumen; VO_{2max}: maximale Sauerstoffaufnahme

4 Epidemiologische Studien

In einer populationsbasierten Kohortenstudie in Schweden wurde der Zusammenhang zwischen dem CO-Hb-Gehalt bei 4111 Rauchern, 1229 ehemaligen Rauchern und 2893 Nierauchern und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht. Die geometrischen Mittelwerte des CO-Hb-Wertes betragen für Nichtraucher 0,59 % (maximal 5,47 %) und für ehemalige Raucher 0,61 % und lagen damit in gleicher Größenordnung. Für Raucher stiegen die geometrischen Mittelwerte in Abhängigkeit von der Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag auf bis zu 2,22 % (bei > 20 g Tabak/Tag) an. Die zum Teil sehr hohen CO-Hb-Werte bis 5,47 % bei Nichtrauchern werden mit der Exposition gegen Passivrauch erklärt. Die Autoren geben an, dass im Nebenstromrauch die Konzentration an CO 2,5-mal so hoch ist wie im Hauptstromrauch. Bei den Nichtrauchern nahm das Risiko für Herzinfarkt und das Versterben an chronischer ischämischer

Herzerkrankung mit zunehmendem CO-Hb-Gehalt zu, über 0,7%-CO-Hb statistisch signifikant (relatives Risiko 3,34 bis 3,71, 95%-KI: 1,82 bis 7,03 je nach Modell und Adjustierung) im Vergleich zu denjenigen mit einem CO-Hb-Gehalt < 0,5%. Adjustiert wurde nach Alter, Einsekundenkapazität (FEV₁), Body-Mass-Index, Diabetes mellitus, Blutdruck, Cholesterin, bewegungsarme Berufe, Trinkgewohnheiten und Angina pectoris in der Anamnese. In einer zusätzlichen Analyse für Nichtraucher unter Ausschluss derer mit einem CO-Hb-Wert von mehr als 1,7% waren das relative Risiko für Herzinfarkt, das Versterben an chronischer ischämischer Herzerkrankung sowie die Mortalität insgesamt erhöht. In der Gruppe mit CO-Hb-Werten von 0,66 bis 1,66% waren die Risiken statistisch signifikant erhöht. Die Autoren diskutieren einen Beitrag von Passivrauchen für die erhöhten Erkrankungsrisiken und für die erhöhte Mortalität (Hedblad et al. 2006). Dass die Ursache für die erhöhten Risiken allein auf die Exposition gegen Kohlenmonoxid zurückzuführen ist, ist nicht anzunehmen.

In einer Metaanalyse wurden zehn Studien zu unmittelbaren und verzögerten neuropsychologischen Effekten nach akuter CO-Vergiftung einbezogen. Die Autoren wiesen darauf hin, dass die neuropsychologischen Effekte mit der Zeit schwächer werden und es sich damit um keine permanenten Schäden im Gehirn handelt. Da keine Angaben zu Expositionshöhen und CO-Hb-Werten gemacht wurden, ist die Studie nicht bewertungsrelevant (Watt et al. 2018).

5 Hintergrundbelastung

Kohlenmonoxid wird auch endogen gebildet, so dass der CO-Hb-Gehalt bei Nichtrauchern 0,4 bis 0,7% beträgt. Während der Schwangerschaft kann der Gehalt auf bis zu 2,6% ansteigen. Bei Patienten mit hämolytischer Anämie liegt der prozentuale CO-Hb-Gehalt bei 4 bis 6%. Bei der urbanen Bevölkerung wurde ein durchschnittlicher CO-Hb-Wert von 1 bis 2% gemessen. Raucher haben einen deutlich höheren CO-Hb-Wert der zwischen 5 und 9% betragen kann, je nach der Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten. Der CO-Hb-Wert schwankt sowohl bei Nichtrauchern als auch bei Rauchern sehr stark (ACGIH 2001, 2015).

6 Reevaluierung des BAT-Wertes

Insgesamt zeigen die Studienergebnisse keine konsistenten Effekte bei einem CO-Hb-Gehalt von 5%. In einigen Studien wurde eine statistisch signifikant schnellere Erschöpfung bei einem CO-Hb-Gehalt von 5,1% (2,9 bis 8,9%, ohne Konzentrationsabhängigkeit) (Adir et al. 1999) bzw. eine statistisch signifikante Abnahme der Belastbarkeitsdauer nach CO-Hb-Werten zwischen 3,35% und 4,3% (Aronow und Cassidy 1975; Horvath et al. 1975) beobachtet. Spezifische Parameter wie Herzfrequenz, Sauerstoffaufnahme und Sauerstoffpartialdruck sowie Blutdruck, Hämoglobingehalt und die Laktatwerte waren jedoch durch CO unverändert. Die Abnahme der Belastbarkeitsdauer wurde unter einer hohen körperlichen Belastung (ca. 100 l/min Atemminutenvolumen) beobachtet, die an Arbeitsplätzen so nicht vorliegt (20 l/min). In einer unter geringerer Belastung (50 bis 150 W) durchgeführten Studie (Turner und McNicol 1993) wurde bei einem CO-Hb-Wert von 6,9% dagegen keine Abnahme der Belastbarkeitsdauer beobachtet.

Es liegen sowohl Studien vor, die verhaltenstoxische Effekte bei einem CO-Hb-Wert im Bereich von 5% bis 10% beschreiben, als auch Studien in diesem Bereich ohne Effekte. Weiterhin wurden keine verhaltenstoxischen Effekte bei weitaus höheren CO-Hb-Werten bis zu 17% beschrieben. Die Studien im Within-Subject-Design sind von ihrer Aussagekraft höher einzuschätzen, da keine latenten Gruppenunterschiede vorliegen. In den meisten Studien im Within-Subject-Design konnten im Bereich von 5% CO-Hb keine verhaltenstoxischen Effekte nachgewiesen werden. In einer Übersichtspublikation von Raub und Benignus (2002) wird darauf verwiesen, dass erst bei einem Wert von 15 bis 20% CO-Hb mit einer 10%igen Änderung von verhaltenstoxischen Effekten zu rechnen ist.

Die vorliegenden Daten bestätigen den evaluierten BAT-Wert von 5% CO-Hb.

Der BAT-Wert von 5% CO-Hb wird daher beibehalten.

Wegen akut toxischer Effekte wird der BAT-Wert als Höchstwert abgeleitet. Der BAT-Wert von 5 % CO-Hb korreliert zu einer 8-Stunden-Exposition gegenüber Kohlenmonoxid in Höhe des MAK-Werts von 30 ml/m³ mit moderater physischer Belastung. Er gilt nur für Nichtraucher. Der Probenahmezeitpunkt ist am Expositionsende bzw. Schichtende.

Fruchtschädigende Wirkung

CO wurde der Schwangerschaftsgruppe B zugeordnet. Da der BAT-Wert für CO in Übereinstimmung zum MAK-Wert in Höhe von 30 ml/m³ abgeleitet wurde, ist auch bei Einhaltung des BAT-Wertes in Höhe von 5 % CO-Hb eine fruchtschädigende Wirkung nicht auszuschließen.

7 Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (https://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/interessenkonflikte/index.html) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2001) Carbon monoxide. In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati, OH
- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2015) Carbon monoxide. In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati, OH
- Adir Y, Merdler A, Ben Haim S, Front A, Harduf R, Bitterman H (1999) Effects of exposure to low concentrations of carbon monoxide on exercise performance and myocardial perfusion in young healthy men. *Occup Environ Med* 56(8): 535–538. DOI: <https://doi.org/10.1136/oem.56.8.535>
- Aronow WS, Cassidy J (1975) Effect of carbon monoxide on maximal treadmill exercise. A study in normal persons. *Ann Intern Med* 83(4): 496–499. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-83-4-496>
- Benignus VA, Coleman TG (2010) Simulations of exercise and brain effects of acute exposure to carbon monoxide in normal and vascular-diseased persons. *Inhal Toxicol* 22(5): 417–426. DOI: <https://doi.org/10.3109/08958370903576806>
- Benignus VA, Muller KE, Barton CN, Prah JD (1987) Effect of low level carbon monoxide on compensatory tracking and event monitoring. *Neurotoxicol Teratol* 9(3): 227–234. DOI: [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(87\)90007-9](https://doi.org/10.1016/0892-0362(87)90007-9)
- Benignus VA, Muller KE, Smith MV, Pieper KS, Prah JD (1990) Compensatory tracking in humans with elevated carboxyhemoglobin. *Neurotoxicol Teratol* 12(2): 105–110. DOI: [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(90\)90120-2](https://doi.org/10.1016/0892-0362(90)90120-2)
- Bolt HM (1983) Kohlenmonoxid. In: Lehnert G, Henschler D (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 1. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb63008d0001>
- Bunnell DE, Horvath SM (1988) Interactive effects of physical work and carbon monoxide on cognitive task performance. *Aviat Space Environ Med* 59(12): 1133–1138
- Carlisle AJ, Sharp NC (2001) Exercise and outdoor ambient air pollution. *Br J Sports Med* 35(4): 214–222. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjism.35.4.214>
- Christensen CL, Gliner JA, Horvath SM, Wagner JA (1977) Effects of three kinds of hypoxias on vigilance performance. *Aviat Space Environ Med* 48(6): 491–496
- Coburn RF, Forster RE, Kane PB (1965) Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. *J Clin Invest* 44(11): 1899–1910. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI105296>
- Davies DM, Smith DJ (1980) Electrocardiographic changes in healthy men during continuous low-level carbon monoxide exposure. *Environ Res* 21(1): 197–206. DOI: [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(80\)90022-5](https://doi.org/10.1016/0013-9351(80)90022-5)
- Drinkwater BL, Horvath SM (1971) Responses of young female tract athletes to exercise. *Med Sci Sports* 3(2): 56–62
- Drinkwater BL, Raven PB, Horvath SM, Gliner JA, Ruhling RO, Bolduan NW, Taguchi S (1974) Air pollution, exercise, and heat stress. *Arch Environ Health* 28(4): 177–181. DOI: <https://doi.org/10.1080/00039896.1974.10666465>

- Ekblom B, Huot R (1972) Response to submaximal and maximal exercise at different levels of carboxyhemoglobin. *Acta Physiol Scand* 86(4): 474–482. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1972.tb05350.x>
- Gliner JA, Horvath SM, Mihevic PM (1983) Carbon monoxide and human performance in a single and dual task methodology. *Aviat Space Environ Med* 54(8): 714–717
- Harbin TJ, Benignus VA, Muller KE, Barton CN (1988) The effects of low-level carbon monoxide exposure upon evoked cortical potentials in young and elderly men. *Neurotoxicol Teratol* 10(2): 93–100. DOI: [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(88\)90072-4](https://doi.org/10.1016/0892-0362(88)90072-4)
- Hartwig A (2015) Dichlormethan. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 59. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7509d0059>
- Hedblad B, Engström G, Janzon E, Berglund G, Janzon L (2006) COHb% as a marker of cardiovascular risk in never smokers: results from a population-based cohort study. *Scand J Public Health* 34(6): 609–615. DOI: <https://doi.org/10.1080/14034940600590523>
- Horvath SM, Raven PB, Dahms TE, Gray DJ (1975) Maximal aerobic capacity at different levels of carboxyhemoglobin. *J Appl Physiol* 38(2): 300–303. DOI: <https://doi.org/10.1152/jap.1975.38.2.300>
- Keramidas ME, Kounalakis SN, Eiken O, Mekjavic IB (2012) Carbon monoxide exposure during exercise performance: muscle and cerebral oxygenation. *Acta Physiol (Oxf)* 204(4): 544–554. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2011.02363.x>
- Mihevic PM, Gliner JA, Horvath SM (1983) Carbon monoxide exposure and information processing during perceptual-motor performance. *Int Arch Occup Environ Health* 51(4): 355–363. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00378349>
- Putz VR (1979) The effects of carbon monoxide on dual-task performance. *Hum Factors* 21(1): 13–24. DOI: <https://doi.org/10.1177/001872087902100103>
- Putz VR, Barry LJ, Setzer JV (1976) Effects of CO on vigilance performance – effects of low level carbon monoxide on divided attention, pitch discrimination, and the auditory evoked potential. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/PB274219.xhtml#>, abgerufen am 08 Jul 2021
- Putz VR, Johnson BL, Setzer JV (1979) A comparative study of the effects of carbon monoxide and methylene chloride on human performance. *J Environ Pathol Toxicol* 2(5): 97–112
- Raub JA, Benignus VA (2002) Carbon monoxide and the nervous system. *Neurosci Biobehav Rev* 26(8): 925–940. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(03\)00002-2](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(03)00002-2)
- Roche S, Horvath S, Gliner J, Wagner J, Borgia J (1981) Sustained visual attention and carbon monoxide: elimination of adaptation effects. *Hum Factors* 23(2): 175–184. DOI: <https://doi.org/10.1177/001872088102300205>
- Ryan BJ, Goodrich JA, Schmidt W, Kane LA, Byrnes WC (2016) Ten days of intermittent, low-dose carbon monoxide inhalation does not significantly alter hemoglobin mass, aerobic performance predictors, or peak-power exercise tolerance. *Int J Sports Med* 37(11): 884–889. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-108197>
- Stockman-Juvala H (2012) 147. Carbon monoxide. *Arbete och Hälsa*. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals (Hrsg). Arbets- och miljömedicin, Göteborgs universitet, Gothenburg. https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/31966/1/gupea_2077_31966_1.pdf, abgerufen am 19 Mai 2020
- Sykes OT, Walker E (2016) The neurotoxicology of carbon monoxide – Historical perspective and review. *Cortex* 74: 440–448. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.07.033>
- Turner JA, McNicol MW (1993) The effect of nicotine and carbon monoxide on exercise performance in normal subjects. *Respir Med* 87(6): 427–431. DOI: [https://doi.org/10.1016/0954-6111\(93\)90068-b](https://doi.org/10.1016/0954-6111(93)90068-b)
- Watt S, Prado CE, Crowe SF (2018) Immediate and delayed neuropsychological effects of carbon monoxide poisoning: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 24(4): 405–415. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1355617717001035>
- Wright G, Randell P, Shephard RJ (1973) Carbon monoxide and driving skills. *Arch Environ Health* 27(6): 349–354. DOI: <https://doi.org/10.1080/0039896.1973.10666400>
- Zavorsky GS, Tesler J, Rucker J, Fedorko L, Duffin J, Fisher JA (2014) Rates of carbon monoxide elimination in males and females. *Physiol Rep* 2(12): e12237. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.12237>