

# Wirkungen von Kohlenmonoxid auf das kardiovaskuläre System

Dieter Pankow, Peter Hoffmann

Doz. Dr. sc. nat. D. Pankow und Prof. Dr. sc. med. P. Hoffmann, Institut für Industrietoxikologie der Martin-Luther-Universität, Franzosenweg 1 a, D-06112 Halle/Saale

**Zusammenfassung.** Wirkungen einer Kohlenmonoxidhypoxie bis zu 25 % Carboxyhämoglobin auf das kardiovaskuläre System werden beschrieben. Dabei wird von bekannten Wirkprinzipien, insbesondere der CO-Bindung an Hämoproteine, des HALDANE-Effektes und von Änderungen im Energiehaushalt aufgrund der Tendenz zum anaeroben Stoffwechsel ausgegangen. Empfindlich reagieren ältere Personen, Menschen mit einer Vorschädigung des Herzkreislaufsystems und der Fetus, darauf weisen morphologische, funktionelle und biochemische Veränderungen hin. Bei Exponierten imponieren Kompensations- und Adaptationsreaktionen, die aber unter gewissen Voraussetzungen mit Regressivelementen verbunden sein können. Die Aussage vorliegender epidemiologischer Daten ist gering.

## 1 Einleitung und Problemstellung

Heute schließen Diskussionen über die Luftverunreinigung im wesentlichen geruchlich wahrnehmbare Gase und Stäube, weniger das farb-, geruch- und geschmacklose Kohlenmonoxid (CO) ein. Dabei wurden im gesamten Deutschland in den Jahren 1988/1989 jährlich etwa 11,3 Millionen t CO, dagegen 6,3 Millionen t Schwefeldioxid, 3,1 Millionen t Stickoxide und 2,7 Millionen t Staub emittiert. Schadstoffe der Luft können primär oder sekundär durch Hypoxie auf Herz, Blutgefäße, korpuläre Elemente und deren Wechselwirkungen mit der Gefäßinnenwand wirken. Bei irritativen und allergischen Schadstoffen sind primär Luftwege und Lunge, beim CO primär Herzkreislauf- und Zentralnervensystem betroffen. Es existieren vielfältige Möglichkeiten der CO-Exposition durch Motorabgase, Industrieemission, Hausbrand und Tabakrauch. Auch die Biotransformation von Dihalomethanen kann zu einer beträchtlichen Erhöhung der Carboxyhämoglobin (COHb)-Konzentration im Blut führen. Das Ziel dieser Übersicht ist es, Wirkungen einer CO-Hypoxie bis 25 % COHb auf das empfindlich reagierende Herzkreislaufsystem darzustellen. Die Effekte höhergradiger CO-Hypoxie einschließlich der akuten Vergiftung wurden zusammenfassend beschrieben (Dwyer und Turino 1989; Gras 1967; Penney 1984, 1988, 1990; Turino 1981; Zorn 1975).

## 2 Wirkungsmechanismen

Die CO-bedingte Hypoxie im Säugetierorganismus kann aufgrund der CO-Bindung an Hämoproteine und des HALDANE-

NE-Effektes erklärt werden. Nach Aufnahme wird CO in analoger Weise wie Sauerstoff kovalent an das zweiwertige Eisen des Hämoglobins gebunden, vier Moleküle CO an ein Molekül Hämoglobin. Das entstehende COHb dissoziiert wesentlich langsamer als Oxyhämoglobin. Die Affinität von Hämoglobin zu CO ist etwa 240fach höher als zu Sauerstoff. So führt Inhalation von 0,1 Vol% CO in Luft (1000 ppm CO) bereits nach 60 min zu 25 % COHb. Außerdem erfolgt in Gegenwart von COHb im Blut eine festere Bindung des Sauerstoffs im verbliebenen Oxyhämoglobin, d.h. der Sauerstoff wird in den Kapillaren schlechter an das Gewebe abgegeben (HALDANE-Effekt).

Eine Beeinflussung der Myoglobinfunktion im Sinne einer Verstärkung der Hypoxie kann angenommen werden. Der Herzmuskel enthält wesentlich mehr Myoglobin als der Skelettmuskel. Bei Ratten konnten direkte Beziehungen der Anstiegswerten von COHb und Carboxymyoglobin (COMb) nachgewiesen werden: 25 % COHb korrelierten mit 10 % COMb (DATSENKO et al., 1973). Als Ausdruck der Hypoxie sinkt mit steigender COHb-Konzentration der Sauerstoffpartialdruck im venösen Blut ( $\rightarrow$  Abb. 1): Der Effekt ist mit konventioneller Technik ab 4 % COHb nachweisbar. 20 % COHb sind beim Menschen mit einer Verminderung des venösen Sauerstoffpartialdruckes um 35 % verbunden. Bei etwa 50 % COHb ist mit Bewußtlosigkeit zu rechnen. Sind zwei Drittel des Hämoglobins CO-blockiert, so tritt im allgemeinen der Tod auf.

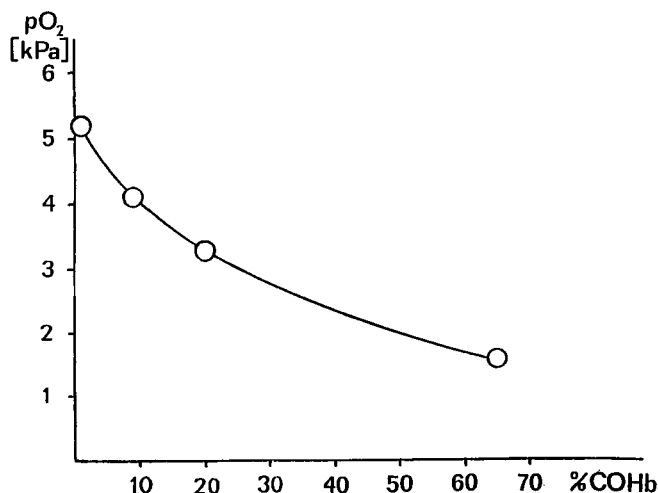


Abb. 1: Sauerstoffpartialdruck im venösen Humanblut in Abhängigkeit von der Carboxyhämoglobinkonzentration (Literatur vgl. PANKOW 1981)

Erst bei schwerer Vergiftung entwickelt sich eine Azidose; es resultiert eine vermehrte Freisetzung von Catecholaminen, von Corticotropin (adrenocorticotrophes Hormon = ACTH), von Corticosteroiden und auch die CO-Bindung an weitere Hämoproteine wie Cytochromoxydase, Cytochrom P-450, Katalase und Peroxidasen kann erfolgen (PANKOW 1981; RAFF et al., 1985).

*In-vitro*-Befunde weisen darauf hin, daß der vasodilatatorische CO-Effekt – ähnlich wie die Wirkungen von Stickstoffmonoxid bzw. EDRF (endothelium derived relaxing factor) – zu einer Aktivierung von Guanylatcyclase und zu einer Senkung der extrazellulären freien  $Ca^{2+}$ -Konzentration in der glatten Gefäßmuskulatur führt (GRÄSER et al., 1990). Freie Sauerstoffradikale und Lipidperoxidation spielen bei der CO-Vergiftung möglicherweise ebenfalls eine Rolle (WERNER et al., 1985).

Änderungen im Energiehaushalt des Herzens können nachgewiesen werden: Unter Bedingungen ausreichenden Sauerstoffangebotes werden (neben Fettsäuren) Glucose und Lactat aus dem Koronarblut extrahiert und zu Pyruvat metabolisiert. Dieses Pyruvat, direkt extrahiertes Pyruvat und Acetatfragmente vom Fettsäureabbau werden zu Acetyl-Coenzym A aktiviert und letztlich im Citronensäurecyclus unter Freisetzung von Energie zu Kohlendioxid und Wasser oxydiert. CO-Hypoxie führt über eine Inaktivierung des Citronensäurecyclus zu einer Akkumulation von Pyruvat im Cytoplasma. Es resultiert die Tendenz zum anaeroben Stoffwechsel, und damit kann Energie freigesetzt werden, indem das angesammelte Pyruvat mit Hilfe von NADH<sub>2</sub> zu Lactat reduziert wird. Das entstehende NAD vermag dann eine der glykolytischen intermediären Verbindungen (z.B. 3-Phosphoglycerinaldehyd) zu oxydieren. Entsprechende Erkenntnisse liegen vorwiegend aufgrund von Tierversuchen vor. Allerdings fehlen noch Daten über Schwellenwerte der CO-Einwirkung, welche diese biochemischen Veränderungen auslösen. Untersuchungen an Taubenherzmitochondrien zeigten, daß die Cytochromkette in einer Phase des Übergangs von metabolisch bedingter Anoxie in Normoxie besonders CO-empfindlich ist. Bereits 100 ppm CO führten zu einer deutlichen Beeinträchtigung bei diesen *in-vitro*-Untersuchungen (CHANCE et al., 1970).

### 3 Wirkungen auf das Herz

Todesursache infolge CO-Vergiftungen ist in den meisten Fällen zentrales Atemversagen; gerichtsmedizinische Studien zeigten jedoch, daß fast bei jeder zweiten tödlichen Vergiftung Zeichen eines akuten Kreislaufversagens beobachtet wurden (MAREK und PIEJKO 1972). Aus klinischen Erhebungen folgt eine kardiale Symptomatik bei 62 % der Fälle von chronischen CO-Vergiftungen (ZORN 1975). In Versuchen an Kaninchen wurden morphologische Veränderungen des Herzens infolge längerdauernder moderater Carboxyhämoglobinämie nachgewiesen (→ Tabelle 1).

Im funktionellen Bereich ist die bei Vergiftung des Menschen ausgelöste Herzfrequenzerhöhung auch nach moderater CO-Exposition erkennbar. Sie übersteigt aber bei Werten unter 25 % COHb 10 % des Ausgangswertes nicht (DAHLSTRÖM

et al., 1947; EKBLÖM und HUOT 1972; HEISTAD und WHEELER 1972; HORVATH et al., 1971; KILLICK 1948). Bereits 9 % COHb können eine Steigerung des Herzminutenvolumens um 10 % bewirken (AYRES et al., 1970).

Tabelle 1: Morphologische Veränderungen am Kaninchenmyokard infolge moderater Kohlenmonoxideinwirkung

Expositionsbedingungen	Erfaßte Veränderungen	Autoren
100 ppm CO 2500 h	Diskrete interfasciculäre Ödeme	TRUHAUT et al., 1968
184 ppm CO kontinuierl. 2 Wochen (16,7 ± 1,2 % COHb)	Ultrastruktur: Lokale Flächen partieller oder totaler Nekrosen der Myofibrillen mit Erweiterung der Z-Banden; degenerative Veränderung der Mitochondrien; extra- und intrazelluläre Ödeme; Zunahme der Zahl von Ribosomen und Lipofuscin-Granula	KJELSDEN et al., 1974
90 ± 40 ppm CO kontinuierl. 3 Monate (11 % COHb)	Zonen mit Hyperämie und/oder Hämorrhagien, vorwiegend im linken Ventrikel und im Papillarmuskel	WANSTRUP et al., 1969

Elektrokardiogramm (EKG)-Veränderungen sind Spiegel der einwirkenden CO-Konzentration und der Expositionsdauer. Sie hängen aber u.a. auch vom Alter ab. Die Frage nach Schwellenkonzentrationen, bei denen EKG-Veränderungen auftreten, wurde teilweise von KNELSON (1972) beantwortet. Vor und nach 4stündiger Exposition von Versuchspersonen gegenüber 100 ppm CO, die zu 5 – 9 % COHb führte, zeigten sich in Verbindung mit nahezu maximaler körperlicher Belastung bei 25- bis 36jährigen Versuchspersonen keine Abweichungen im EKG. Unter den 26 älteren Versuchspersonen (41 – 60 Jahre) wiesen sieben ein verändertes EKG auf. Einmal trat eine ischämische Reaktion nach Belastung auf, die durch Exposition nicht modifiziert wurde. Bei den anderen sechs Männern ergab sich eine objektive Verschlechterung ihrer Befunde; zwei von ihnen entwickelten infolge CO-Exposition Arrhythmien. Die systolischen Zeitintervalle waren bei den älteren Exponierten „verschlechtert“. Ein Teil der Bevölkerung kann also auf eine Exposition gegenüber relativ niedriger CO-Konzentration so reagieren, daß die Herzfunktion beeinträchtigt, eine myokardiale Ischämie verschlimmert und die Ausbildung von Arrhythmien während physischer Belastung begünstigt werden kann.

Der Organismus reagiert auf Veränderungen des Sauerstoffpartialdruckes mit **Kompensationsreaktionen**. Im Koronarkreislauf werden unter Ruhebedingungen 60 – 75 % des Sauerstoffs extrahiert. Damit weist das Herz die höchste Sauerstoffextraktion aller Organe auf, die sich kaum weiter steigern läßt. Erhöhter Sauerstoffbedarf durch Belastung wird durch eine Erweiterung der Koronararterien und daraus resultierende verstärkte Durchblutung des Herzens gedeckt (Koronarreserve). Weitere Möglichkeiten der Anpassung des Kreislaufs an CO-Hypoxie schließen Zunahmen von Herzfrequenz, Herzminutenvolumen und Blutdruck ein.

Paradigma: Versuchspersonen inhalieren 30–120 s lang 5 Vol% CO. Der COHb-Spiegel steigt von 1 % auf 9 %. Arterieller und venöser Sauerstoffpartialdruck nehmen um 6 % bzw. 20 % ab, das Herzminutenvolumen von 5,0 auf 5,6 l/min zu. Exposition gegenüber 0,1 Vol% CO, 8–15 min, ließ die COHb-Konzentration im Blut ähnlich steigen, führte aber nicht zu einer Zunahme des Herzminutenvolumens. Der koronare Blutfluß nahm unter beiden Expositionsbedingungen in gleicher Größenordnung zu (AYRES et al., 1970). Tierversuche bestätigen diese Beobachtung. Bei Hunden war eine Carboxyhämoglobinämie von 26 % mit Erhöhungen des Koronarblutflusses um das 1,7- bis 1,9fache und der Herzfrequenz um fast 30 % verbunden. Der arterielle Blutdruck tendierte zur Zunahme (EINZIG et al., 1980). Im Verlauf einer zweistündigen Exposition anästhesierter Ratten gegenüber 150 ppm CO bis zu maximalen Werten von 16 % COHb stiegen Herzfrequenz, Herzminutenvolumen und Aortenblutfluß, während mittlerer arterieller Blutdruck und peripherer Widerstand abnahmen (KANTEN et al., 1983).

Es existieren also zunächst Reaktionen, die verhindern, daß der Sauerstoffpartialdruck im Koronarsinusblut und Myokard absinkt. Verminderte Fähigkeit der Sauerstoffextraktion, HALDANE-Effekt und vermehrte Ventrikelarbeit sowie erhöhter Sauerstoffbedarf aufgrund einer Stimulierung des adrenergen Systems als kombinierte Wirkung der CO-Exposition vermindern dann aber den Sauerstoffpartialdruck im Myokard. Bei anästhesierten Katzen nahm der mittlere Sauerstoffpartialdruck im Myokard infolge CO-Exposition (COHb-Anstieg von 0,8–1,5 % auf 4–7 %) um 4 bis 17 % ab (RINK 1978).

Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen sollten wegen der Störung der Myokarddurchblutung, d.h. wegen der Einschränkung der Koronarreserve, besonders gefährdet sein. Der Frage, ob bei einer moderaten CO-Hypoxie diese höhere Gefährdung quantifizierbar ist, wurde in Versuchen nachgegangen, bei denen die Auswirkungen eines experimentell erzeugten Myokardinfarktes bei CO-exponierten und nichtexponierten Tieren verglichen wurde. Eine Reihe von Versuchsergebnissen bestätigt die genannte These:

- bei Affen nach Exposition gegenüber 100 ppm CO im Verlauf von 3 Monaten (23 h/d, 12,4 % COHb) anhand der T-Zackeninversion (DE BIAS et al., 1973),
- bei Affen nach 6stündiger Exposition gegenüber 100 ppm CO anhand der Senkung der Schwelle zur Auslösung von ventrikulären Fibrillationen (DE BIAS et al., 1978).
- bei Hunden nach Exposition (15 min 3000 ppm CO, dann 60 min 130 ppm CO), die zu 15 % COHb führte, anhand der ST-Streckenerhöhung mit zusätzlich verlängerter Erholungsphase (SEKIYA et al., 1983) oder
- bei Hunden nach zweistündiger Exposition gegenüber 100 ppm CO mit einer Erhöhung des COHb-Spiegels von 1,2 auf 6,3 % ebenfalls aufgrund der verminderten Reizschwelle bis zum Auftreten von ventrikulären Fibrillationen (ARONOW et al., 1978).

Daß auch Patienten mit Verschlüßerkrankungen oder Anämie infolge CO-Einwirkung besonders gefährdet sind, wurde unter 1- bis 4stündiger Exposition gegenüber 50 oder 100 ppm CO bei einem COHb-Anstieg um 1–2 % angedeutet, und zwar aufgrund der Verkürzung der Zeit bis zum Auftreten von Anfällen oder Schmerzen bei Ergometerbelastung (→ Tabelle 2).

Tabelle 2: Rascheres Auftreten von Ischämiezeichen bei verschiedenen Herzkreislauferkrankungen infolge Fahrradergometerbelastung unter der Einwirkung geringer CO-Konzentrationen (Mittelwerte ± Standardfehler des Mittelwertes)

Patienten mit	Expositionsbedingungen	% Carboxyhämoglobin		Zeit (s) bis Anfall/ Schmerz nach Belastung		Autoren
		vorher	nachher	vorher	nachher	
Angina pectoris (n = 24)	Luft, 1 h	1,5 ± 0,1	1,4 ± 0,1	–	393 ± 28	KLEINMAN et al., 1989
	100 ppm CO, 1 h	1,5 ± 0,1	2,9 ± 0,1	–	370 ± 28*	
Angina pectoris (n = 10)	Luft, 2 h	1,1 ± 0,1	0,8 ± 0,1	227 ± 9	223 ± 9	ARONOW & ISBELL 1973
	50 ppm CO, 2 h	1,0 ± 0,1	2,7 ± 0,1	224 ± 10	188 ± 8*	
Angina pectoris (n = 10)	Luft, 4 h	1,6 ± 0,2	1,4 ± 0,1	–	309 ± 20	ANDERSEN et al., 1973
	50 ppm CO, an 5 d je 4 h	1,4 ± 0,2	2,9 ± 0,2	–	264 ± 33*	
Angina pectoris (n = 10)	Luft, 1 h	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1	324 ± 25	330 ± 26	ARONOW 1981
	50 ppm CO, 1 h	1,1 ± 0,1	2,0 ± 0,1	322 ± 25	289 ± 23*	
Claudicatio intermittens (n = 10)	Luft 2 h	1,1 ± 0,1	0,9 ± 0,1	169 ± 10	173 ± 10	ARONOW et al., 1974
	50 ppm CO, 2 h	1,1 ± 0,1	2,8 ± 0,1	174 ± 11	144 ± 8*	
Anämie (n = 10)	Luft, 1 h	2,2 ± 0,2	1,9 ± 0,2	268 ± 20	272 ± 21	ARONOW et al., 1984
	50 ppm CO, 1 h	2,1 ± 0,2	3,4 ± 0,3	271 ± 23	221 ± 23*	

\* p < 0,05

Ähnliche Effekte wurden auch bei **Passivrauchern** im nicht-ventilerten Raum (COHb-Anstieg von 1,3 ± 0,2 auf 2,3 ± 0,2 %) ermittelt (ARONOW 1978). Demgegenüber zeigten Versuche von HINDERLITER et al. (1989), daß nach ein-

stündiger Exposition von Patienten mit Koronararterienerkrankungen gegenüber 100 oder 200 ppm CO die COHb-Werte von 1,8 ± 0,2 % auf 4,0 ± 0,1 % bzw. 5,8 ± 0,1 % steigen, ohne daß die Häufigkeit oder der Schweregrad der

ventrikulären Heterotopie zunahm. Eine Maskierung möglicher arrhythmogener CO-Effekte durch die Therapie konnte nicht ausgeschlossen werden. Die in den Gefäßen von Affen und Kaninchen erfaßten morphologischen Veränderungen (→ Tabelle 3) ließen sich bei späteren Untersuchungen an Kaninchen, die bis zu 12 Wochen gegenüber 200 ppm CO exponiert wurden, nicht reproduzieren (HUGOD et al., 1978).

Tabelle 3: Morphologische Veränderungen an Gefäßen infolge moderater Kohlenmonoxideinwirkung

Spezies	Expositionsbedingungen	Erfaßte Veränderungen	Autoren
Affen	250 ppm CO 2 Wochen (21 % COHb)	Koronararterien: Subendotheliale Ödeme, Erweiterung des subendothelialen Raumes, Ansammlung von lipidbeladenen Zellen	THOMSEN 1974
Kaninchen	180 ppm CO 2 Wochen (16–18 % COHb)	Ödematöse Reaktionen in der inneren Aorta mit ausgedehnten Schwellungen, subendotheliale Blasen, Plaque-Bildung	KJELDEN et. al., 1972
Kaninchen	184 ± 18 ppm CO 2 Wochen (16,7 ± 1,2 % COHb)	Kapillarödeme, Stasis, gelegentliche kleine perivaskuläre Hämorrhagien in den Venen; in den Arterien Endothelschwellung, subendotheliale Ödeme	KJELDEN et al., 1974
Kaninchen	90 ± 40 ppm 3 Monate (11 % COHb)	Koronararterien: o.B. Plaque-Bildung im Aortenbogen	WANSTRUP et al., 1969

#### 4 Bedeutung für Arterioskleroseentwicklung

Tierversuche haben gezeigt, daß moderate CO-Exposition in Verbindung mit einer cholesterolreichen Diät (1–2 %) die Entwicklung einer Koronararteriosklerose begünstigen kann. ASTRUP et al. (1967, 1972) fanden nach 8wöchiger Exposition von Kaninchen gegenüber 170 ± 20 ppm CO (15 ± 4 % COHb) und anschließender zweiwöchiger Exposition gegenüber 350 ± 40 ppm CO (33 ± 3 % COHb) im Vergleich zu luftatmenden Kontrolltieren eine 2,5fache Zunahme der Cholesterolkonzentration in der Aorta, wenn den Tieren beider Gruppen eine 2 %ige Cholesteroldiät verfüttert wurde. Histologisch waren vaskuläre Lipidfiltrationen erkennbar. Unter modifizierten Versuchsbedingungen (2 % Cholesteroldiät; 10wöchige Exposition von Kaninchen gegenüber 250 ppm CO, 4 h/d mit 19,8 ± 1,8 % COHb oder Luftatmung) konnten Veränderungen der Konzentrationen von Cholesterol, Triglyceriden und Phospholipiden in Aorta oder Plasma zwar nicht nachgewiesen werden; die histopathologische Untersuchung der Koronarien ließ aber

vermehrt arteriosklerotische Bilder erkennen (DAVIES et al., 1976). Bei hypercholesterolämischen Tauben (1 % Cholesterol im Futter) verstärkte sich das Ausmaß der Koronararteriosklerose infolge CO-Exposition (150 ppm CO, 6 h/d, 5 d/Woche; 9,3 ± 1,1 bis 13,9 ± 0,5 % COHb) nach 52 Wochen. Dieser Effekt war nach 84 Wochen nicht mehr nachzuweisen (ARMITAGE et al., 1976).

Um Hinweise auf den Mechanismus dieser Wirkungen zu erhalten, wurde die Lipidaufnahme in Arterienwände unter *in-vitro*-Bedingungen untersucht (SARMA et al., 1975): Human-koronararterien mit Zeichen einer Atherosklerose, die 5–6 h nach dem Tod von 48- bis 86jährigen Patienten gewonnen wurden, wurden 4 h mit Humanblut unter Zusatz von <sup>3</sup>H-Cholesterol und <sup>14</sup>C-Acetat bei Begasung mit 75 % Stickstoff/20 % Sauerstoff/5 % Kohlendioxid perfundiert. Im Vergleich zu Kontrollen führte die Gegenwart von 15 % COHb in 4 von 5 Fällen zu einer wesentlich erhöhten Cholesterolaufnahme. Der <sup>14</sup>C-Einbau in Lipide blieb unbeeinflusst. Bereits moderate CO-Hypoxie scheint demnach zu einer erhöhten Permeabilität der Arterienendothelschicht zu führen.

#### 5 Adaptive und regressive Prozesse

Kompensationsreaktionen bei akuter CO-Einwirkung wurden bereits erwähnt. Bei wiederholter, langdauernder CO-Exposition zeigt der Organismus eine erstaunliche Vielfalt von Adaptationsreaktionen mit der Tendenz, den energetisch günstigeren aeroben Stoffwechsel zu stimulieren (PANKOW und PONSOLD 1986). Als empfindliche Antwort erweist sich die CO-induzierte Polyglobulie. PENNEY et al. (1974) wiesen infolge 30- bis 46tägiger kontinuierlicher Exposition von Ratten gegenüber 100 ppm CO (9,3 ± 0,9 %) oder 200 ppm CO (15,8 ± 1,0 % COHb) Zunahmen der Gesamthämoglobin(Hb)-Konzentration im Blut um 6 % bzw. 13 % nach. Bei Rauchern, die im „freiwilligen Selbstversuch“ ständig CO-haltige Luft inhalieren, nahm mit steigendem Tabakkonsum nicht nur die COHb-, sondern auch die Hb-Konzentration zu. Der Effekt war ab etwa 5 % COHb erkennbar (→ Abb. 2). Diese „adaptive“ Reaktion kann mit Regressivelementen verbunden sein, die durch Zunahme der Blutviskosität und Reduktion des peripheren, koronaren und zerebralen Blutflusses charakterisiert sind. Diese regressiven Prozesse vermögen einzelne Symptome der chronischen CO-Intoxikation erklären (SCHMIDT 1988; SCHÜTZ et al., 1988; TIEDT et al., 1989).

Nahezu parallel zur Zunahme der Erythrozytenzahl nimmt die Thrombozytenzahl ab (KALMAZ et al., 1980; PENNEY und BISHOP 1978). Bei Kaninchen führte kontinuierliche Exposition gegenüber 50 ppm CO nach zwei Wochen zu deutlich, nach vier Wochen zu maximal verminderten Werten. Die Aggregation der Thrombozyten von Rauchern (Kontrolle: Nichtraucher) sowie nach 30 min dauernder Inkubation von thrombozytenreichem Plasma mit CO (Kontrolle: Luft) war gehemmt (MANSOURI und PERRY 1984). Diese Hemmung wird durch Aktivierung von Guanylatcyclase ausgelöst, die ihrerseits zu einer Zunahme des Gehalts an cyclischem Guanosinmonophosphat führt. Eine toxikologische

Bedeutung kommt diesem Effekt wahrscheinlich nicht zu (BRÜNE und ULLRICH 1987).

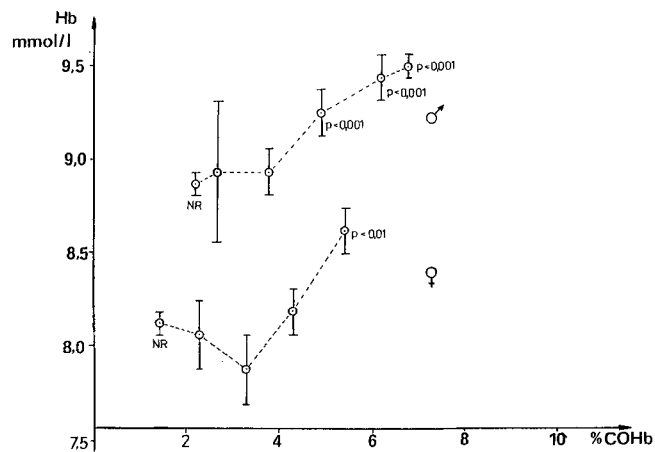


Abb. 2: Zusammenhang zwischen Carboxyhämoglobin (COHb)- und Hämoglobin (Hb)-Konzentration im Blut nichtrauchender (NR) und rauchender Frauen und Männer (n = 8 – 350 je Wert, gezeichnet nach PANKOW et al., 1976)

Infolge kontinuierlicher CO-Einwirkung und der damit verbundenen hämodynamischen Belastung entwickelt sich ein beschleunigtes Herzwachstum, z.B. nach 30tägiger Exposition adulter Ratten gegenüber 200 ppm CO (etwa 16 % COHb). Ein niedrigerer Schwellenwert wird vermutet (PENNEY et al., 1974). Weitere Experimente zeigten, daß die Kardiomegalie der Ratten in der fetalen Periode deutlicher ausgeprägt war (PENNEY 1984) und daß dieser Effekt durch eine verstärkte Myozytenhyperplasie ausgelöst wird (CLUBB et al., 1986). Eine 9- oder 10 %ige Zunahme der absoluten bzw. relativen Herzmasse wurde bei Feten ermittelt, nachdem die trächtigen Ratten 21 d lang gegenüber 60 ppm CO exponiert waren (PRIGGE und HOCHRÄINER 1977). Infolge pränataler Exposition (Muttertiere: 150 ppm CO; 15 % COHb) waren bei den Neugeborenen die absolute Herzmasse um 40 %, die relative Herzmasse um 47 % gestiegen. Die Trockenherzmasse veränderte sich aber nicht deutlich (FECHTER et al., 1980). Bei Meerschweinchen führte prä- oder prä- und postnatale Exposition gegenüber 200 ppm CO (25 d) nicht zu erkennbaren Zunahmen der relativen Herzmasse (SCHIRMER und SCHWARTZE 1989).

## 6 Epidemiologische Befunde

Es wird versucht, Beziehungen zwischen Mortalität durch Herzinfarkt bzw. andere Herzkreislauferkrankungen und der CO-Konzentration der Umwelt abzuleiten (COHEN et al., 1969; HERBERG et al., 1976; HEXTER und GOLDSMITH 1971; JONES und SINCLAIR 1975; MALL et al., 1985). Obwohl diese Zusammenhänge bestehen können, sind die vorliegenden Studien insofern kritisch zu bewerten, weil Korrelationen oft ausbleiben, wenn andere Kovarianten wie Lufttemperatur, andere Luftschadstoffe, Jahreszeit, Grippeepidemien, arbeits-

freie Tage und sozialökonomische Verhältnisse zur Beurteilung hinzugezogen wurden. KULLER et al. (1975) fanden keine Korrelation zwischen der Zahl der Fälle mit Herzinfarkt oder arteriosklerotischen Herzerkrankungen und der atmosphärischen CO-Konzentration. *Post mortem* waren die COHb-Spiegel im Blut nach arteriosklerotisch bedingten plötzlichen Todesfällen höher als in Fällen mit anderen Todesursachen, und Rauchen schien der Hauptgrund dafür zu sein.

Die Schwierigkeit der Bewertung epidemiologischer Untersuchungen wird deutlich, wenn die Problematik der Ermittlung von Daten bei diesen Studien, das geringe Ausmaß der Effekte nach Exposition gegenüber niedrigen CO-Konzentrationen, die Fähigkeit des Organismus zur Adaptation und das üblicherweise Auftreten von mehreren Noxen eingeschlossen wird (HENSCHLER 1974).

## 7 Forschungsbedarf

Die Darstellung wäre ohne Hinweise auf noch zu beantwortende aktuelle Fragen der Wirkung einer CO-Exposition auf das kardiovaskuläre System unvollständig:

1. Welcher Parameter vermag eine CO-bedingte Schädigung am Herzkreislaufsystem nach akuter oder chronischer Exposition am empfindlichsten zu charakterisieren? Welcher Parameter gibt Aufschluß über eine Beeinflussung des kardiovaskulären Systems in der präorbiden Phase?
2. Wie werden Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen beeinflusst
  - unter Berücksichtigung der Expositionszeit,
  - bei zusätzlicher körperlicher Belastung,
  - bei Exposition von Vorgeschädigten mit Ischämiezuständen im Vergleich zu Gesunden?
3. Welche Rolle spielt eine CO-Exposition bei der Ausprägung arteriosklerotischer Prozesse? Diese Frage ist insbesondere in Anbetracht der Bedeutung von Erkrankungen des myokardischämischen Formenkreises für die Morbidität und Mortalität in industrialisierten Ländern zu stellen. Welche Bedeutung haben in diesem Zusammenhang mögliche Einflüsse auf den Lipoproteinstoffwechsel incl. LDL (low density lipoprotein)-Rezeptoren und auf hochpotent wirksame endogene Stoffe wie Eikanoide, EDRF, Endothelin?
4. Welche neuen Aspekte molekularer Mechanismen der CO-Wirkung auf wichtige intrazelluläre Prozesse wie Energiestoffwechsel,  $Ca^{2+}$ -Homöostase, Gehalt cyclischer Nucleotide oder G-Protein sind zu erkennen?
5. Kann die vermutete Beteiligung freier Sauerstoffradikale oder reaktiver Sauerstoffspezies bei toxischen Effekten des CO nachgewiesen werden?
6. Welche Veränderungen am Herzkreislaufsystem treten bei kombinierter Einwirkung von CO mit anderen Xenobiotika in der Luft, im Wasser und in Nahrungsmitteln auf?
7. Wie wird die Wirksamkeit von Arzneimitteln durch eine mäßige CO-Hypoxie beeinflusst? Beispielsweise blieb das EKG von Hunden nach CO-Exposition (18 – 22 % COHb) normal. Durch intravenöse Herzglykosidinfusion ließen sich bei den Tieren Arrhythmien auslösen; die er-

forderliche Schwellendosis war bei CO-exponierten um fast 40 % niedriger als bei luftatmenden Hunden (KAUL et al., 1974).

## 8 Literatur

- ANDERSON, E. W.; R. J. ANDELMAN; J. STRAUCH; N. J. FORTUIN; J. H. KNELSON: Effect of low-level carbon monoxide exposure on onset and duration of angina pectoris. *Ann. Int. Med.* **79**, 46 – 50 (1973)
- ARMITAGE, A. K.; R. F. DAVIES; D. M. TURNER: The effects of carbon monoxide on the development of atherosclerosis in the white carneau pigeon. *Atherosclerosis* **23**, 333 – 334 (1976)
- ARONOW, W. S.: Effect of passive smoking on angina pectoris. *New Engl. J. Med.* **299**, 21 – 24 (1978)
- ARONOW, W. S.: Aggravation of angina pectoris by two percent carboxyhemoglobin. *Amer. Heart J.* **101**, 154 – 157 (1981)
- ARONOW, W. S.; M. W. ISBELL: Carbon monoxide effect on exercise-induced angina pectoris. *Ann. Int. Med.* **79**, 392 – 395 (1973)
- ARONOW, W. S.; W. J. SCHLUETER; M. A. WILLIAMS; M. PETRATIS; M. H. SKETCH: Aggravation of exercise performance in patients with anemia by 3 % carboxyhemoglobin. *Environm. Res.* **35**, 394 – 398 (1984)
- ARONOW, W. S.; E. A. STEMMER; M. W. ISBELL: Effect of carbon monoxide exposure on intermittent claudication. *Circulation* **49**, 415 – 417 (1974)
- ARONOW, W. S.; E. A. STEMMER; B. WOOD; S. ZWEIF; K.-P. TSAO; L. RAGGIO: Carbon monoxide and ventricular fibrillation threshold in dogs with acute myocardial injury. *Amer. Heart J.* **95**, 754 – 756 (1978)
- ASTRUP, P.: Pathologische Wirkungen mäßiger Kohlenmonoxid-Konzentrationen. *Staub – Reinh. Luft* **32**, 146 – 150 (1972)
- ASTRUP, P.; K. KJELDEN; J. WANSTRUP: Enhancing influence of carbon monoxide on the development of atheromatosis in cholesterol-fed rabbits. *J. Atheroscler. Res.* **7**, 343 – 354 (1967)
- AYRES, S. M.; S. GIANNELLI; H. MUELLER: Myocardial and systemic responses to carboxyhemoglobin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **174**, I, 268 – 293 (1970)
- BRÜNE, B.; V. ULLRICH: Inhibition of platelet aggregation by carbon monoxide is mediated by activation of guanylate cyclase. *Mol. Pharmacol.* **32**, 497 – 504 (1987)
- CLUBB, F. J.; D. G. PENNEY; M. S. BAYLERIAN; S. P. BISHOP: Cardiomegaly due to myocyte hyperplasia in perinatal rats exposed to 200 ppm carbon monoxide. *J. Mol. Cell Cardiol.* **18**, 477 – 486 (1986)
- COHEN, S. I.; M. DEANE; J. R. GOLDSMITH: Carbon monoxide and survival from myocardial infarction. *Arch. Environm. Health* **19**, 510 – 517 (1969)
- DAHLSTRÖM, H.; G. OBRESCHKOW; T. SJÖSTRAND: A comparison between the effects of carbon monoxide poisoning and inhalation of air with low oxygen content upon respiration, circulation, alkaline reserve of the plasma and patellar reflex in normal subjects and in cases of „chronic producer gas poisoning“. *Acta pharmacol. et toxicol.* **3**, 105 – 123 (1947)
- DATSENKO, I. I.; T. M. HLADYSHEVSKA; L. T. TCHOA; B. A. SOBCHUK: Myoglobin in intoxication of the organism with carbon monoxide. *Ukrain. Biochim. Z.* **45**, 146 – 150 (1973)
- DAVIES, R. F.; D. L. TOPPING; D. M. TURNER: The effect of intermittent carbon monoxide exposure on experimental atherosclerosis in the rabbit. *Atherosclerosis* **24**, 527 – 536 (1976)
- DE BIAS, D. A.; C. M. BANERJEE; N. C. BIRKHEAD; C. H. GREENE; S. D. SCOTT; W. V. HARRER: Effects of carbon monoxide inhalation on ventricular fibrillation. *Arch. Environm. Health* **31**, 42 – 46 (1978)
- DE BIAS, D. A.; C. M. BANERJEE; N. C. BIRKHEAD; W. V. HARRER; L. A. KAZAL: Carbon monoxide inhalation effects following myocardial infarction in monkeys. *Arch. Environm. Health* **27**, 161 – 167 (1973)
- DWYER, D. M.; G. M. TURINO: Carbon monoxide and cardiovascular disease. *New Engl. J. Med.* **321**, 1474 – 1475 (1989)
- EINZIG, S.; D. M. NICOLOFF; R. V. LUCAS: Myocardial perfusion abnormalities in carbon monoxide poisoned dogs. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* **58**, 396 – 405 (1980)
- EKBLOM, B.; R. HUOT: Response to submaximal and maximal exercise at different levels of carboxyhemoglobin. *Acta physiol. scand.* **86**, 474 – 482 (1972)
- FECHTER, L. D.; M. THAKUR; B. MILLER; Z. ANNAU; U. SRIVASTAVA: Effects of prenatal carbon monoxide exposure on cardiac development. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **56**, 370 – 375 (1980)
- GRÄSER, T.; Y. P. VEDERNIKOV; D. S. LI: Study on the mechanism of carbon monoxide induced endothelium independent relaxation in porcine coronary artery and vein. *Biomed. Biochim. Acta* **49**, 293 – 296 (1990)
- GRAS, G.: L'intoxication oxycarbonée aiguë et ses manifestations cardio-vasculaires (a propos de 960 observations). Masson, Paris 1967
- HEISTAD, D. H.; R. C. WHEELER: Effect of carbon monoxide on reflex vasoconstriction in man. *J. Appl. Physiol.* **32**, 7 – 11 (1972)
- HENSCHLER, D.: Zur Problematik der Grenzwerte (MAK, MIK) bei inhalativen Noxen. *Pneumologie* **150**, 77 – 82 (1974)
- HENSCHLER, D. (Hrsg.): Passivrauchen am Arbeitsplatz. VCH Weinheim 1985
- HERNBERG, S.; R. KÄRÄVÄ; R.-S. KOSKELA; K. LUOMA: Angina pectoris, ECG findings and blood pressure of foundry workers in relation to carbon monoxide exposure. *Scand. J. Work Environm. & Health* **2**, Suppl. 1, 54 – 63 (1976)
- HEXTER, A. C.; J. R. GOLDSMITH: Carbon monoxide association of community air pollution with mortality. *Science* **172**, 265 – 267 (1971)
- HINDERLITER, A. L.; K. F. ADAMS; C. J. PRICE; M. C. HERBST; G. KOCH; D. S. SHEPS: 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. Environm. Health* **44**, 89 – 93 (1989)
- HORVATH, S. M.; T. E. DAHMS; J. F. O'HANLON: Carbon monoxide and human vigilance. A deleterious effect of present urban concentrations. *Arch. Environm. Health* **23**, 343 – 347 (1971)
- HUGOD, C.; L. H. HAWKINS; K. KJELDEN; H. K. THOMSON; P. ASTRUP: Effect of carbon monoxide exposure on aortic and coronary intimal morphology in the rabbit. *Atherosclerosis* **30**, 333 – 342 (1978)
- JAIN, K. K.: Carbon monoxide poisoning. Warren H. Green, Inc. St. Louis, Missouri, USA 1990
- JONES, J. G.; A. SINCLAIR: Arterial disease amongst blast furnace workers. *Ann. occup. Hyg.* **18**, 15 – 20 (1975)
- KALMAZ, E. V.; L. W. CANTER; J. W. HAMPTON: Effect of long-term low and moderate levels of carbon monoxide exposure on platelet counts of rabbits. *J. Environm. Pathol. Toxicol.* **4**, 351 – 358 (1980)
- KANTEN, W. E.; D. G. PENNEY; K. FRANCISCO; J. E. THILL: Hemodynamic responses to acute carboxyhemoglobinemia in the rat. *Amer. J. Physiol.* **244**, H320 – H327 (1983)
- KAUL, B.; J. CALABRO; D. E. HUTCHENSON: Effects of carbon monoxide on the vulnerability of the ventricles to drug induced arrhythmias. *J. clin. Pharmacol. & J. New Drugs* **14**, 25 – 31 (1974)
- KILLICK, E. M.: The nature of acclimatization occurring during repeated exposure of the human subject to atmospheres containing low concentrations of carbon monoxide. *J. Physiol.* **107**, 27 – 44 (1948)
- KJELDEN, K.; P. ASTRUP; J. WANSTRUP: Ultrastructural intimal changes in the rabbit aorta after a moderate carbon monoxide exposure. *Atherosclerosis* **16**, 67 – 82 (1972)
- KJELDEN, K.; H. K. THOMSEN; P. ASTRUP: Effects of carbon monoxide on myocardium. Ultrastructural changes in rabbits after moderate, chronic exposure. *Circulation Res.* **34**, 339 – 348 (1974)
- KLEINMAN, M. T.; D. M. DAVIDSON; R. B. VANDAGRIFF; V. J. CALOZZO; J. L. WHITTENBERGER: Effects of short-term exposure to carbon monoxide in subjects with coronary artery disease. *Arch. Environm. Health* **44**, 361 – 369 (1989)
- KNELSON, J. H.: Luftqualitätskriterien und Immissionsgrenzwerte für Kohlenmonoxid in den Vereinigten Staaten. *Staub – Reinhalt. Luft* **32**, 180 – 185 (1972)

- KULLER, L. H.; E. P. RADFORD; D. SWIFT; J. A. PERPER; R. FISHER: Carbon monoxide and heart attacks. *Arch. Environm. Health* 30, 477–482 (1975)
- MALL, T.; M. GROSSENBACHER; A. P. PERRUCHOUD; R. RITZ: Influence of moderately elevated levels of carboxyhemoglobin on the course of acute ischemic heart disease. *Respiration* 48, 237–244 (1985)
- MANSOURI, A.; C. A. PERRY: Inhibition of platelet ADP and serotonin release by carbon monoxide and in cigarette smokers. *Experimentia* 40, 515–517 (1984)
- PANKOW, D.: Toxikologie des Kohlenmonoxids. Volk u. Gesundheit, Berlin 1981
- PANKOW, D.; B. PANKOW; W. PONSOLD: Gibt es bei Rauchern Anpassungsreaktionen an die Verminderung der Sauerstofftransportkapazität des Blutes infolge der chronischen Kohlenmonoxid-Inhalation? *Dt. Gesundh.-Wesen* 31, 2045–2048 (1976)
- PANKOW, D.; W. PONSOLD: Biochemische Aspekte der Adaptation des Organismus an Kohlenmonoxid. *Arbeitsmedizininformation* 13, 150–152 (1986)
- PENNEY, D. G.: Carbon monoxide induced cardiac hypertrophy. In: R. ZAK (Hrsg.): *Growth of the heart in health and disease*. Raven Press, New York 1984, 337–362
- PENNEY, D. G.: A review: Hemodynamic response to carbon monoxide. *Environm. Health Persp.* 77, 121–130 (1988)
- PENNEY, D. G.: Acute carbon monoxide poisoning: animal models: A review. *Toxicology* 62, 123–160 (1990)
- PENNEY, D.; M. BENJAMIN; E. DUNHAM: Effect of carbon monoxide on cardiac weight as compared with altitude effects. *J. Appl. Physiol.* 37, 80–84 (1974)
- PRIGGE, E.; D. HOCHRAINER: Effects of carbon monoxide inhalation on erythropoiesis and cardiac hypertrophy in fetal rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 42, 225–228 (1977)
- RAFF, H.; R. W. GOLDMANN; E. P. KINDWALL: Adrenocortical function after carbon monoxide exposure in humans. *Arch. Environm. Health* 40, 88–90 (1985)
- RINK, R. D.: The acute effects of nicotine, tobacco smoke and carbon monoxide on myocardial oxygen tension in anaesthetized cat. *Brit. J. Pharmacol.* 62, 591–597 (1978)
- SARMA, J. S. M.; H. THILLMANN; S. IKEDA; R. J. BING: The effect of carbon monoxide on lipid metabolism of human coronary arteries. *Atherosclerosis* 22, 193–198 (1975)
- SCHIRMER, E.; H. SCHWARTZE: Effect of mild chronic hypoxia on the infantile heart: ECGs of guinea pigs pre- and postnatally treated with carbon monoxide. *Biomed. Biochim. Acta* 48, S118–S121 (1989)
- SCHMIDT, P.: *Biologische Kontrollmethoden in der Arbeitsmedizin*. Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1988
- SCHÜTZ, H.; G. MACHBERT; H. J. GIBITZ; G. MACHATA; L. von MEYER: Photometrische Bestimmung von Carboxyhämoglobin (COHb) im Blut. *VCH Weinheim* 1988
- SEKIYA, S.; S. SATO; H. YAMAGUCHI; K. HARUMI: Effects of carbon monoxide inhalation on myocardial infarct size following experimental coronary artery ligation. *Jap. Heart J.* 24, 407–416 (1983)
- TIEDT, N.; H. LEISNER; W.-D. KAISER; P. BÖTTNER; R. UHLIG: Kohlenmonoxidintoxikation durch Tabakrauch. *Mitt.-B. Ges. exper. Med. DDR* 26, 3, 8–15 (1989)
- THOMSEN, H. K.: Carbon monoxide induced atherosclerosis in primates. An electron-microscopic study on the coronary arteries of *Macaca irus* monkeys. *Atherosclerosis* 20, 233–240 (1974)
- TRUHAUT, R.; C. BOUDENE; J. R. CLAUDE; B. JACOTOT: Recherches sur les effets de l'exposition prolongée du lapin et du rat à de très faibles concentrations d'oxyde de carbone. III. Étude de l'action sur le système cardiovasculaire. *Arch. Mal. prof.* 29, 189–196 (1968)
- TURINO, G. M.: Effect of carbon monoxide on the cardiorespiratory system. Carbon monoxide toxicity: Physiology and biochemistry. *Circulation* 63, 253A–259A (1981)
- WANSTRUP, J.; K. KJELDSEN; P. ASTRUP: Acceleration of spontaneous intimal-subintimal changes in rabbit aorta by a prolonged moderate carbon monoxide exposure. *Acta pathol. microbiol. scand.* 75, 353–362 (1969)
- WERNER, B.; W. BÄCK; H. AKERBLUM; P. O. BARR: Two cases of acute monoxide poisoning with delayed neurological sequelae after a „free“ interval. *Clin. Toxicol.* 23, 249–265 (1985)
- ZORN, H.: Die chronische Kohlenmonoxidvergiftung. *Med. Klin.* 70, 441–451 (1975)

## Glossar

<b>ACTH:</b>	Adrenocorticotropes Hormon (Corticotropin)
<b>Arrhythmie:</b>	Alle Abweichungen von einer regelmäßigen Erregungsfolge mit identischen Intervallen
<b>Atherosklerose:</b>	Arteriosklerose
<b>Azidose:</b>	Senkung des pH-Wertes unter 7,38 bzw. Steigerung der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes
<b>COHb:</b>	Carboxyhämoglobin
<b>COMb:</b>	Carboxymyoglobin
<b>EDRF:</b>	Endothelium derived relaxing factor
<b>Haldane-Effekt:</b>	In Gegenwart von COHb erfolgt im Blut eine festere Bindung des Sauerstoffs im verbliebenen Oxyhämoglobin, d.h. der Sauerstoff wird in den Kapillaren schlechter an das Gewebe abgegeben
<b>Herzminutenvolumen:</b>	Förderleistung des Herzens, definiert als Blutvolumen pro Minute
<b>Hypoxie:</b>	Sauerstoffmangel in den Körpergeweben
<b>Ischämie:</b>	Blutleere eines Gewebes oder Organs durch Unterbrechung der arteriellen Blutzufuhr (z.B. durch embolischen Gefäßverschluss)
<b>Koronararterien-sklerose:</b>	Arterienverkalkung der Herzkranzgefäße
<b>Lipidperoxidation:</b>	Ein Radikal entzieht einer Fettsäurekette ein H-Atom, dadurch bildet diese ein freies Radikal, woraus durch Resonanz eine Dienkonjugation und durch Sauerstoffeinwirkung am radikalischen C-Atom ein Hydroperoxid entstehen
<b>Myoglobin:</b>	roter Muskelfarbstoff
<b>Polyglobulie:</b>	Funktionelle, im allgemeinen durch Sauerstoffmangel ausgelöste Vermehrung der roten Blutzellen über das physiologische Maß
<b>Vasodilatoren:</b>	Reize oder Substanzen, die infolge Erschlaffung der Gefäßwandmuskulatur zu Gefäßerweiterung und damit zu Blutdrucksenkung führen
<b>Ventrikuläre Heterotopie:</b>	Erregungsbildungsstörung in der Herzkammer