

## References

1. KAWERAU, E., diese Z. 4, 224 (1966). — 2. WELLER, C. and M. LINDER, *Metabolism* 10, 669 (1961). — 3. FERRARI, A., G. KESSLER, F. M. RUSSO-ALESI, J. M. KELLY, C. VANDERWENDE and L. E. VAN PETTEN, *Ann. New York Acad. Sci.* 87, 729 (1960); 87, 745 (1960). — 4. BURNS, T. W., R. BREGNANT, H. J. VAN PEENAN and T. E. HOOD, *Diabetes* 14, 186 (1965). — 5. GALLI, A., J. JEANMAIRE, H. CHOISY and E. SCHULLER, *Ann. Biol. clin.* 19, 559 (1961). — 6. CÄSTAIGNE, P., J. CAMBIER and E. SCHULLER, *Technicon Symposium, Frankfurt* (1965). — 7. FITZGERALD, G. and H. KEEN, *Brit. Med. J.*, 1, 1568 (1964). — 8. HOFFMAN, W. S., *J. biol. Chemistry* 120, 51 (1937). — 9. KAWERAU, E., *Technicon Symposium*, p. 413, *Frankfurt* (1964). — 10. FIELD, J. B., H. E. WILLIAMS and G. E. MORTIMORE, *J. Clin. Invest.* 42, 497 (1963). — 11. ZAROWITZ, H. and B. EIS, *Ann. New York Acad. Sci.* 74, 662 (1959). — 12. CREUTZFELD, W., K. WILLE and H. KAUP, *Dtsch. med. Wschr.* 87, 2189 (1962). — 13. UNGER, R. H. and L. L. MADISON, *Diabetes* 7, 455 (1958). — 14. JACOBSEN, A., *Brit. Med. J.*, 1, 1507 (1962). — 15. FRANCKSON, J. R. M., H.-A. OOMS, R. BELLENS, V. CONRAD and P. A. BASTENIE, *Metabolism* 9, 482 (1962). — 16. SEARLE, G. L. and I. L. CHAIKOFF, *Amer. J. Physiol.* 170, 456 (1952). — 17. LUNDBAEK, K., *Triangle* 6, 194 (1964). — 18. SILVERSTONE, F. A., M. BRANDFONBRENEE, N. W. SHOCK and M. J. YIENGST, *J. Clin. Invest.* 36, 504 (1957). — 18a. SILVERSTONE, F. A., E. SOLOMONS and J. RUBRICIUS, *Diabetes* 12, 398 (1963). — 19. MOORHOUSE, J. A., J. STEINBERG and N. J. ROSEN, *Diabetes* 12, 371 (1963). — 20. STOWERS, J. M., P. D. BREWSHER and R. G. BRACKENRIDGE, *Diabetes* 11 (Supplement), 127 (1962). — 21. LAWRENCE, R. D., *Med. Clin. North America* 31, 289 (1947). — 22. MARKS, V. and D. MARRACK, *Clin. Sci., London* 23, 103 (1962). — 23. BUTTERFIELD, W. J. H. and H. E. HOLLING, *Clin. Sci., London* 18, 147 (1959). — 42. BUTTERFIELD, W. J. H., personal communication (1966). — 25. GUNDERSEN, K. and B. J. LIN, *Diabetes* 14, 805 (1965). — 26. DOLGER, H., J. J. BOOKMAN and C. NECHEMIAS, *Diabetes* 11 (Supplement), 97 (1962). — 27. POTE, W. W. H. and R. L. POUCHER, *Diabetes* 11 (Supplement), 132 (1962). — 28. WEST, K. M. and D. A. WOOD, *Amer. J. Med. Sc.* 238, 25 (1959). — 29. Office of Health Economics Publication, No. 13 (1964). — 30. TURNER, D. S. and N. McINTYRE, *Proc. Ass. Clin. Biochem.* 3, 256 (1965). — 31. ARNOULD, Y., R. BELLENS, J. R. M. FRANCKSON and V. CONRAD, *Metabolism* 12, 1122 (1963). — 32. SAMOLS, E. and V. MARKS, *Lancet* I, 462 (1965).

Dr. E. Kawerau, M. B., M. Sc., F. R. I. C.  
Department of Pathology,  
St. James Hospital,  
London, S.W.12/England

## Indirekte Bestimmung des Kohlenmonoxyds im Blut

Von G. CIUHANDU, V. RUSU, M. DIACONOVICI und L. KISS

*Aus dem Laboratorium für Toxikologie des Institutes für Hygiene und Arbeitsschutz, Timișoara, Rumänien  
(Direktor: Dr. E. Andriescu)*

(Eingegangen am 14. Mai 1965)

Eine früher ausgearbeitete Methode zur Bestimmung des ausgeatmeten Kohlenmonoxyds wurde verbessert. Bei 80 Personen, die beruflich dem Kohlenmonoxyd exponiert waren, wurde gleichzeitig die Konzentration des Gases im Blute sowie das in 5 Min. bei Rückatmung von Sauerstoff ausgeschiedene Gas bestimmt. Die graphische Darstellung der erhaltenen Werte ergibt eine langsam steigende Kurve, die mit einer mittleren Genauigkeit von  $\pm 0,5$  ml CO-proz. eine indirekte Bestimmung des CO-Hb ermöglicht. Bei einer 5 Min. währenden Rückatmung werden etwa 2% des gesamten, im Kreislauf befindlichen Kohlenmonoxyds ausgeschieden. Unter den beschriebenen Bedingungen wird ein Grenzwert von 2 ml/ausgeatmeten Kohlenmonoxyds als annehmbar vorgeschlagen.

Earlier methods for the determination of expired carbon monoxide have been improved. In 80 persons, who are exposed to CO in their occupations, the concentration of the gas was measured simultaneously in the blood and in the expired gas, following the reexpiration of oxygen. The resulting values show, graphically, a gradually increasing slope, from which the COHb level can be evaluated directly with a maximal dispersion of  $\pm 0.5$  ml CO%. During 5 min. reexpiration the sample contains about 2% of the total CO present in the circulation. Under the described conditions, a limit of 2 ml of expired CO is suggested.

Die Kenntnis des Gehaltes des Blutes an Kohlenmonoxyd in jedem beliebigen Moment einer gegebenen Zeitperiode — z. B. während der achtstündigen Arbeitszeit — ermöglicht die korrekte Deutung der unspezifischen Symptome, die bei Personen auftreten, die in einer CO-haltigen Atmosphäre arbeiten. Die bekannten, bei der Entnahme von signifikanten Blutproben auftretenden Schwierigkeiten ließen in letzter Zeit das Interesse an der Untersuchung *des ausgeatmeten Gases* wachsen. So schlug 1947 SHEPHERD (1) vor, die Analyse der ausgeatmeten Luft mit Hilfe eines Molybdät-Palladiumsalz-Indikatorröhrchens durchzuführen. Ein

Jahr später versuchte SJÖSTRAND (2) den CO-Hb-Spiegel indirekt dadurch zu bestimmen, daß er die CO- und O<sub>2</sub>-Konzentration in dem ausgeatmeten Gasgemisch nach Rückatmung von reinem Sauerstoff analysierte. — JONES und Mitarbeiter (3) gingen im Jahre 1958 den gleichen Weg und untersuchten das exhalierete Gas nach dem Einatmen von reinem Sauerstoff und darauffolgendem 20 Sek. langem Anhalten des Atems. Beide Verfahren wurden später in verschiedenen Modifikationen zur Erforschung des Kohlenmonoxyd-Sättigungszustandes des Organismus verwendet (4—7).

Die von JONES und Mitarbeitern (3) einerseits und von RINGOLD und Mitarbeitern (6) andererseits mit solchen Methoden erhaltenen Werte stimmen nicht überein. Bei den letzteren steigt der CO-Hb-Spiegel linear mit der Konzentration des ausgeatmeten Kohlenmonoxyds, bei den ersteren verläuft der Anstieg dagegen in Form einer Kurve. Die Differenzen sind mit der Veränderung der Sauerstoffkonzentration, mit möglichen Unterschieden im Restvolumen, im Sauerstoffverbrauch und in der unterschiedlichen Durchmischung der Gase zu erklären. HACKNEY und Mitarbeiter (5) lassen 2 Min. lang aus einem 4 l-Sack Sauerstoff rückatmen und analysieren anschließend den Sackinhalt; diese Werte ergeben eine Kurve. Die zur Gleichgewichtseinstellung erforderliche Zeit kann hierbei bis zu 4 Min. betragen. Bei dieser Methode können auch Unterschiede im Ausgangsvolumen des Sacks stören.

Diese beiden Methoden erfordern stets die gleichzeitige Bestimmung von CO und O<sub>2</sub> in der ausgeatmeten Probe und sind gegen Fehler, die durch die Änderung der Sauerstoffkonzentration im Gasmisch auf treten, empfindlich. Wir versuchten diese Fehler dadurch auszuschalten, daß wir die gesamte Menge des im Laufe von 5 Min. ausgeschiedenen Gases nach Rückatmung von 10 l Sauerstoff bestimmten, wobei das CO<sub>2</sub> gleichzeitig durch KOH-Lösung entfernt wurde. Wie wir in einer früheren Arbeit gezeigt haben (8) ist es möglich, das unter diesen Bedingungen ausgeschiedene CO — selbst bei beruflich nicht exponierten Nichtrauchern (0,1 bis 0,25 ml) — durch Farbreaktion mit alkalischer Silber-Sulfamoylbenzoesäure-Lösung<sup>1)</sup> photometrisch zu bestimmen. Die CO-Ausscheidung ist bei Rauchern 3 bis 6 mal höher, erreicht jedoch bei beruflich exponierten Personen bis zu 5 ml.

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir, ob das durch Atmung ausgeschiedene Kohlenmonoxyd unter den oben geschilderten Bedingungen zur indirekten Bestimmung dieses Gases im Blut dienen kann. Zu diesem Zweck wurden gleichzeitige Bestimmungen des ausgeatmeten und des im Blut enthaltenen Gases bei 80 in einem Hüttenwerk tätigen Personen durchgeführt. Die Bestimmung des Kohlenmonoxyds im Blute erfolgte dabei nach einem von uns ausgearbeiteten Verfahren (9) durch Diffusion des Gases in eine alkalische Silber-Sulfamoylbenzoesäure-Lösung.

### Methodik

Die für die Rückatmung und Sammlung des ausgeatmeten Kohlenmonoxyds und seine Bestimmung erforderliche Apparatur wurde verbessert. Sie ist in Abbildung 1 wiedergegeben.

Das Spirometer besteht aus zwei Glaskörpern, wobei der untere — etwa 20 ml fassende S<sub>1</sub> — an einem Holzstativ befestigt und der obere — etwa 10 l Inhalt S<sub>2</sub> — beweglich an einer Zugrolle angebracht ist. Als Sperrflüssigkeit dient destilliertes Wasser. Das Gerät wird mit genau abgemessenen, durch die Öffnung O<sub>2</sub> eingeführten Luftvolumina geeicht, wobei Klemme h<sub>1</sub> geschlossen ist. Die entsprechende Marke wird bei gewöhnlichem Luftdruck (Wasserspiegel in V<sub>2</sub>) eingetragen.

<sup>1)</sup> Sulfamoylbenzoesäure = p-Sulfamidbenzoesäure

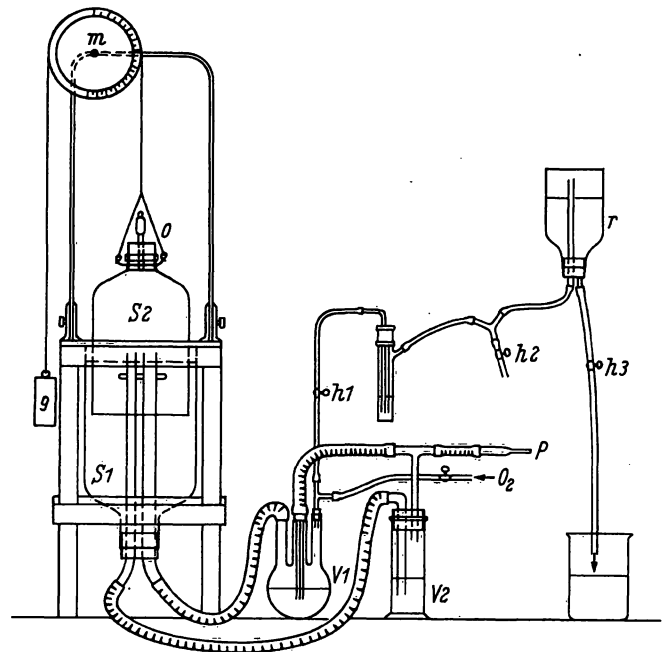


Abb. 1

Vor der Probenahme wird die obere Öffnung O aufgemacht, der bewegliche Körper S<sub>2</sub> hinuntergedrückt und die Restluft mit Hilfe eines durch O<sub>2</sub> eingeführten Sauerstoffstroms herausgetrieben. Man schließt O und spült weiter mit Sauerstoff nach P. Der Körper S<sub>2</sub> wird freigelassen und hebt sich. Es werden 9 l Sauerstoff eingesaugt, welche mit dem Restgas zusammen 10 l ergeben. Das Volumen wird bei Luftdruck abgelesen (Wasserspiegel in V<sub>2</sub>).

Die ausgeatmete Gasprobe wurde sofort nach der Blutentnahme durch das Glasmundstück P unter 5 Min. lang während dem Ein- und Ausatmen erhalten. Die Restluft wurde vorher so weitgehend wie möglich aus der Lunge evakuiert. An der Zugrolle m wird das Volumen des unverbrauchten Sauerstoffs abgelesen (Wasserspiegel in V<sub>2</sub>), wozu 1 l Restsauerstoff hinzugerechnet wird. Der Ausdruck „Restsauerstoff“ bezieht sich auf das in den Waschflaschen und Leitungen verbliebene Restvolumen Sauerstoff, dessen Größe als 1 l ermittelt wurde. Da sich das ausgeatmete CO auch in diesem mitverteilt, muß es entsprechend berücksichtigt werden. Nach etwa 10 Min. drückt man den beweglichen Glaskörper S<sub>2</sub> herunter und leitet den Sauerstoff durch eine Waschflasche mit 60-proz. Kalilauge (V<sub>3</sub>) in die Flasche r, die 1200 ml faßt. Die Klemme h<sub>2</sub> wird zur Entfernung kleiner, aus der Flasche r herrührender Wassermengen gelegentlich geöffnet. Nach Abfluß der letzten Wassertropfen werden in die umgedrehte Flasche r durch das längere Rohr 10 ml Natrium-Silber-Sulfamoylbenzoesäure-Lösung gegeben.

Der Farbumschlag nach gelb erfolgt umso schneller, je höher die CO-Konzentration im Gasmisch ist. Für eine näherungsweise Schnellbestimmung, vor allem bei akuten Vergiftungen, wird die Umschlagszeit nach Zugabe des Reagenzes gemessen, wobei eine 2 · 10<sup>-4</sup> molare Kaliumbichromatlösung als Vergleichsstandard dient (Abb. 2). Zur genauen Ermittlung des CO-Gehaltes wird nach 20 Stdn. stehen bei 420 mμ photometriert; Schichtdicke 1—20 mm. Die gesamte ausgeatmete Kohlenmonoxydmenge wird in der zuvor beschriebenen Weise berechnet (8). Die zur Aufstellung der Eichkurven benötigten CO/O<sub>2</sub>-Gemische können durch ein geeignetes Verfahren leicht hergestellt werden (10).

### Ergebnisse

Die Abhängigkeit des unter den oben beschriebenen Bedingungen ausgeschiedenen Kohlenmonoxyds vom Gehalt des Blutes an diesem Gas wird durch eine Kurve ausgedrückt, deren Steigung mit der Gaskonzentration im Blute zunimmt. Dieser Kurvenverlauf scheint auf

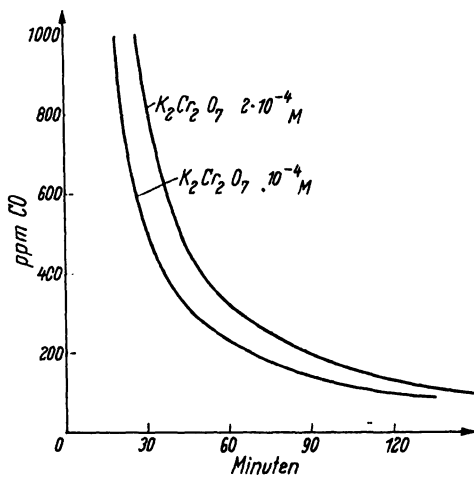


Abb. 2

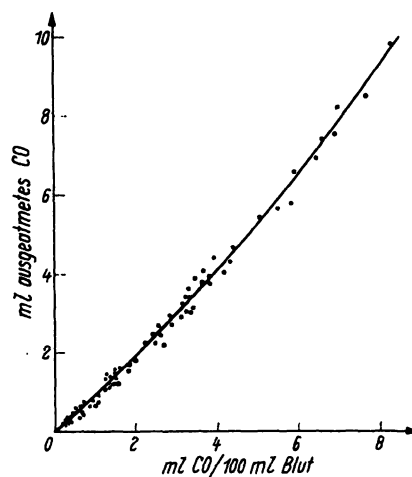


Abb. 3

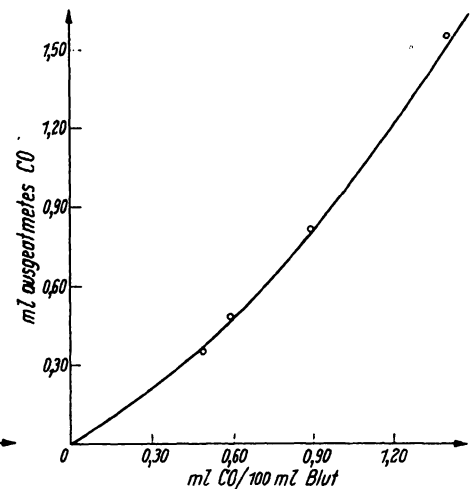


Abb. 4

eine Steigerung der Gasaustauschgeschwindigkeit bei höheren Kohlenmonoxydkonzentrationen hinzuweisen. Die Kurve ist in Abbildung 3 wiedergegeben.

Unsere Bestimmungen wurden an einer Gruppe ausgewählter Personen nach kurzer Unterweisung an Ort und Stelle ausgeführt. Die relativ geringe, unter  $\pm 0,5$  m/CO/100 m/Blut liegende Streuung weist auf den begrenzten Einfluß individueller Faktoren hin. Die in Abbildung 3 wiedergegebene Kurve ermöglicht die indirekte Bestimmung des Kohlenmonoxyds im Blute bei einer ganzen Gruppe von Personen durch relativ einfache Analyse der ausgetmeten Luft.

Bei ein und derselben Person erhielten wir für die Kohlenmonoxydausscheidung in Abhängigkeit von der Gaskonzentration im Blut eine übereinstimmende Kurve, wie Abbildung 4 verdeutlicht. Hier sind die Werte aufgetragen, die an einem der Autoren gemessen wurden, nachdem sich dieser freiwillig steigenden CO-Konzentrationen ausgesetzt hatte. Diese Kurve stimmt mit der in Abbildung 3 dargestellten gut überein. Beim Vergleich der in Abszisse und Ordinate aufgetragenen Werte fällt auf, daß das unter den von uns angegebenen Bedingungen ausgetmete Kohlenmonoxyd-Volumen größenordnungsmäßig dem Gasgehalt in 100 m/Blut ent-

spricht. Nach Multiplikation mit 4 ergibt dieses Volumen annähernd den Prozentsatz an CO-Hb. Nimmt man als Mittelwert für das Gesamtvolumen 5 l/Blut an, so ergibt sich, daß bei einer Probenahme etwa 2% des gesamten im Kreislauf befindlichen Kohlenmonoxyds erfaßt werden. Damit ist eine gute Voraussetzung für die möglicherweise notwendige Wiederholung der Analyse gegeben.

Geht man davon aus, daß bei Gehalten von mehr als 2 m/CO/100 m/Blut — entsprechend 8—10% CO-Hb — bereits die klinischen Symptome einer Kohlenmonoxydvergiftung auftreten, so liegt unter den hier geschilderten Bedingungen der Probenahme der Grenzwert einer Intoxikation bei 2 m/ausgetmetem CO. Unter diesen Grenzwert fällt auch die bei Rauchern vorkommende Ausscheidung.

Unspezifische Intoxikationserscheinungen — wie Kopfschmerz, Schwindel, Asthenie — die häufig mit einer erhöhten CO-Ausscheidung in Verbindung gebracht werden, lassen sich nunmehr gegen die bei CO-exponierten Personen auftretende Symptomatologie objektiv abgrenzen. Bei wiederholtem Auftreten dieser unspezifischen Symptome ist mit der Möglichkeit einer chronischen Intoxikation zu rechnen.

#### Literatur

1. SHEPARD, M., Ind. Engng. Chem. analyt. Edit. 19, 77 (1947).
2. SjöSTRAND, T., Acta physiol. scand. 16, 201 (1948).
3. JONES, R. H., M. P. ELLICOTT, J. B. CADIGAN und E. GAENSLER, J. Laborat. Clin. Med., S. Louis 51, 553 (1958).
4. PARMEGGIANI, L., S. CAMBRUZZI und G. COLOMBO, Med. lavoro, Milano 49, 428 (1958).
5. HACKNEY, J. D., G. A. KAUFMANN, H. LASHIER und K. LYNN, Arch. environment. Health 5, 300 (1962).
6. RINGOLD, A., P. ALTO, J. R. GOLDSMITH, H. L. HELWIG, R. FINN und F. SCHUETTE, Arch. environment. Health 5, 308 (1962).
7. GOLDSMITH, J. R., J. TERZAGHI und J. D. HACKNEY, Arch. environment. Health 7, 647 (1963).
8. CIUHANDU, G., M. DIACONOVICI, L. KISS und V. RUSU, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., 339, 104 (1964).
9. CIUHANDU, G. und V. RUSU, Z. analyt. Chem., im Druck.
10. CIUHANDU, G., V. RUSU und M. DIACONOVICI, Z. analyt. Chem. 208, 81 (1965).

Dr. G. Ciuhandu

Timișoara (Rumänien), Str. Michelangelo 1