Ein Update

Vergiftungen mit Kohlenmonoxid

Dr. med. Hugo Kupferschmidt, Dr. med. Colette Degrandi, Dr. med. Christine Rauber-Lüthy

Tox Info Suisse, Zürich

Kohlenmonoxidvergiftungen verursachen unspezifische Symptome. Während bei Rauchvergiftungen der Verdacht einer Kohlenmonoxidvergiftung naheliegt, kann diese Diagnose bei weniger offensichtlichen Expositionsquellen übersehen werden. Die Pathophysiologie der Kohlenmonoxidvergiftungen und die Therapieoptionen sind komplexer als meist angenommen. Das alles macht dieses Krankheitsbild zu einer Herausforderung.

Einführung

In der Schweiz starben gemäss Bundesamt für Statistik in den Jahren 1997 bis 2014 durchschnittlich jährlich 23 Menschen (10–37 Menschen) an einer Intoxikation mit Kohlenmonoxid (CO), was 3,0 Menschen auf eine Million Einwohner entspricht. Dabei fällt auf, dass die akzidentellen Expositionen eher ab-, die suizidalen eher zunehmen. In einer vergleichbaren Zeitperiode wurden in den USA pro Jahr durchschnittlich 2443 Todesfälle durch eine CO-Vergiftung registriert (8,2 pro Million Einwohner) und in Frankreich 300 (4,7 pro Million Einwohner). Der Grund für die deutlich tieferen Zahlen in der Schweiz ist unklar und liegt möglicherweise darin, dass in der Schweiz die Heizsysteme und deren Wartung anders sind.

Die ersten Publikationen zur Symptomatik und zum Wirkmechanismus der CO-Intoxikation wurden vor über 100 Jahren veröffentlicht. In den letzten zwanzig Jahren wurden neue Erkenntnisse bezüglich der toxischen Wirkmechanismen gewonnen, welche die Therapieoptionen in Zukunft beeinflussen dürften.

Kohlenmonoxid-Quellen

CO ist ein auch in hoher Konzentration geruchloses, farbloses Gas und leichter als Raumluft. Es entsteht bei der Verbrennung von kohlenstoffhaltigen Substanzen unter relativem Sauerstoffmangel, in erster Linie von Holz, Flüssigbrennstoffen, Erdgas und Kohle, aber auch von Kunststoffen und Textilien. CO-Quellen sind neben offenen Feuern (Bränden) defekte Heizungen, Grills, Kamine sowie alle anderen mit fossilen Brennstoffen betriebenen Geräte.

Bei Bränden entsteht Rauchgas, ein Gemisch von diversen Gasen, dessen Zusammensetzung vom Brandgut und den Brandbedingungen abhängig ist. Nach Einatmen der Brandgase wird der Verlauf des Inhalationstraumas neben den lokalen thermischen Auswirkungen auf die Atemwege vor allem durch die mannigfaltigen giftigen Bestandteile der Brandgase beeinflusst; therapeutische Konsequenzen haben in erster Linie das CO und das Blausäuregas (Wasserstoffzyanid, HCN).

Es ist allgemein bekannt, dass mangelhaft installierte oder ungenügend gewartete Geräte sowie der Betrieb von Verbrennungsmotoren in schlecht belüfteten Räumen die Ursache einer CO-Intoxikation sein können. Bei den durch Tox Info Suisse erfassten Fällen führten häufig defekte Durchlauferhitzer und Autoabgase zu CO-Intoxikationen. Schlecht belüftete Räume waren die Ursache der Vergiftung bei einem Bootsmotor, der unter der Schiffsabdeckung in Betrieb gesetzt wurde, ein laufender Rasenmäher in einer Garage und ein Benzinkocher in einer Höhle. In Stollen und Tunnels ereigneten sich CO-Unfälle durch benzinbetriebene Stromgeneratoren, wenn die Belüftung ausfiel.

Suizidversuche mit Autoabgasen, die in die Führerkabine geleitet werden, kommen immer noch vor, die CO-Emissionsminderung durch die Einführung der Abgaskatalysatoren führte aber zu einem starken Rückgang dieser Suizidmethode. Bei guten Betriebsbedingungen des Katalysators wird praktisch kein CO mehr ausgestossen. Ist kurz nach dem Anlassen des Motors die optimale Temperatur aber noch nicht erreicht oder ist der Katalysator defekt, sind CO-Intoxikationen mit Autoabgasen immer noch möglich, aber selten letal.

Demgegenüber haben CO-Vergiftungen durch glühende Holzkohle, auch in suizidaler Absicht, an Bedeutung gewonnen. Das Fehlen von sichtbarem Rauch verleitet dazu, einen noch warmen Grill ins Gebäude zu

Hugo Kupferschmidt

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

nehmen, wenn draussen das Wetter umschlägt oder wenn die Abwärme noch zum Heizen eines Zimmers, einer Garage oder einer geschlossenen Veranda benützt werden soll. Besonders problematisch sind in dieser Hinsicht die handlichen Tisch-Holzkohlegrills, die neuerdings speziell für den Indoor-Betrieb angepriesen werden. Sie sind lebensgefährlich und diese Holzkohlegefässe werden im Internet erschreckenderweise auch als (hochwirksame) Suizidmethode propagiert.

Ebenfalls im Internet beschrieben (z.B. lostallhope.com) wird eine weitere Suizidmethode, bei der CO durch das Zusammenmischen von Ameisen- und Schwefelsäure generiert wird.

Eine neuere und unerwartete Quelle für akzidentelle CO-Intoxikationen sind Holz-Pellets, die als praktischer alternativer, erneuerbarer, CO_2-neutraler Brennstoff in öffentlichen und privaten Gebäuden genutzt werden. Vor allem frisch produzierte Pellets sondern neben einer Reihe von Gasen, die durch die Zersetzung des Holzes aufgrund des ersterbenden Zellstoffwechsels entstehen, auch CO ab. Das Volumen der gelagerten Pellets, die Lagertemperatur und die Dauer der Lagerung spielen bei der Entstehung des Kohlenmonoxids eine wichtige Rolle. Todesfälle in Zusammenhang mit Holz-Pellets wurden als erstes bei Arbeitern auf Containerschiffen, die Pellets transportierten, beschrieben, traten aber auch in Pellet-Vorratsräumen privater Haushalte auf.

Eine sehr seltene, aber oft erwähnte Quelle für eine CO-Intoxikation ist Dichlormethan (Methylenchlorid), ein Lösemittel, das zum Beispiel beim Abbeizen von Farben verwendet wird. Im Körper wird diese Chemikalie zu CO metabolisiert. Da die Verwendung dieses Stoffes aber seit dem 1. September 2015 (Chemikalien-Risikoreduktions-Verordnung, ChemRRV) in der Schweiz verboten ist, dürften diese Intoxikationen wohl gänzlich verschwinden.

Eine mehr kuriose, im Einzelfall aber dennoch dramatische CO-Quelle stellen glühende Kohletabletten dar, die in Weihrauchgefässen, aber auch in Wasserpfeifen (sog. Shishas) zum Einsatz kommen. So kann es in einer kleinen Sakristei durchaus einmal zu gefährlichen CO-Konzentrationen kommen und in der Literatur wird von Patienten berichtet, die nach längerem Rauchen einer Wasserpfeife hohe COHb-Werte von 25–39% erreichten.

Mechanismen der Toxizität (Pathophysiologie)

Die Toxizität des CO beruht auf seiner Eigenschaft, stabile Komplexe mit Übergangsmetallen zu bilden. Dies führt zu einer hohen Affinität gegenüber Hämoproteinen (Hämoglobin, Myoglobin, Zytochromoxidase). Die Affinität von CO an Hämoglobin ist rund 200-mal höher als diejenige von Sauerstoff (O_2), sodass sich bereits unter geringen CO-Konzentrationen in der Atemluft und im Blutplasma hohe Anteile an Carboxyhämoglobin (COHb) bilden. Bei einem CO-Partialdruck im Blut von 0,16 mm Hg sind bereits 75% des Hämoglobins durch CO gebunden, selbst wenn der Sauerstoffpartialdruck normal ist. CO führt zudem zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve, sodass die Sauerstoffabgabe im Gewebe vermindert ist. Dies führt zur Gewebehypoxie, die zusammen mit den direkt gewebetoxischen Wirkungen zu den entsprechenden klinischen Auswirkungen führt (v.a. Bewusstseinsstörung, kardiale Dysfunktion).

Die CO-Affinität an Hämoglobin ist ca. 200-mal höher als diejenige von Sauerstoff, sodass sich bereits unter geringen CO-Konzentrationen hohe Anteile an Carboxyhämoglobin bilden.

Während die Bindung des CO ans Hämoglobin den Sauerstofftransport beeinträchtigt, wird das im Plasma gelöste CO in die Gewebe weitergegeben, wo es an andere Hämproteine bindet und deren Funktion beeinträchtigt. Beim Myoglobin, vor allem in der Herzmuskulatur, führt dies zu einer reduzierten Kontraktilität, verbunden mit einer Verminderung der Gewebeperfusion, was die Toxizität des CO verstärkt. Bei Hypoperfusion und hohen CO-Konzentrationen kommt es zudem zur Bindung des CO an die mitochondriale Zytochrom-c-Oxidase, mit einer Verminderung der ATP-Produktion und der Erzeugung von Hydroxylradikalen und oxidativem Stress.

CO erhöht die «steady state»-Konzentration von Stickstoffmonoxid (NO) von Thrombozyten und Endothelzellen. Ein Teil dieses NO reagiert mit dem Superoxidanion (O_2-) zu Peroxynitrit, das organische Moleküle nitriert (v.a. Nitrotyrosin). NO führt zudem zu einem «capillary leak»-Syndrom in Skelettmuskeln und Lunge. Pathophysiologisch entscheidend ist hier die Kombination von erhöhten NO-Konzentrationen mit einer Hypoperfusion, die durch die NO-bedingte Vasodilatation mit Blutduckabfall und einer kardialen Dysfunktion zustande kommt. Die NO-bedingten Veränderungen in den Geweben führen in hypoperfundierten Arealen zur Adhärenz der neutrophilen Granulozyten an Endothelien. Die adhärenten Neutrophilen werden aktiviert und setzen Proteasen und reaktive Sauerstoffspezies (ROS) frei, was eine Kaskade von Entzündungsprozessen auslöst. Dies wiederum hat die Konversion der Xanthindehydrogenase zur Xanthinoxidase

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

zur Folge, eine Voraussetzung für die Lipidperoxidation im Zentralnevensystems (ZNS). Auch kommt es, hauptsächlich im Hippocampus, zum beschleunigten Zelluntergang durch Apoptose. Neben dem Einfluss auf die NO-Homöostase und der vermehrten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies tragen höchstwahrscheinlich auch die Veränderung der CO-abhängigen zellulären Signalwege und die Interaktion mit wichtigen Ionenkanälen im Nerven- und Kreislaufsystem zur Gesamttoxizität bei.

Ein erhöhtes COHb führt zur Gewebehypoxie, die aber nur gemeinsam mit den toxischen Wirkungen des freien CO verantwortlich ist für Todesfälle, myokardiale Schädigung und akute neurologische Symptome. Weder Tierversuche noch Studien am Menschen zeigen dagegen eine Korrelation zwischen erhöhten COHb-Werten und neurologischen Spätschäden, die den Grossteil der CO-bedingten Morbidität ausmachen. Verschiedene Untersuchungen zeigten, dass zwischen 23 und 47% der Patienten mit CO-Intoxikation nach sechs Tagen bis drei Wochen Konzentrations- und Lernstörungen, Demenz, Amnesie, Depression und zahnradartige Rigidität entwickeln. Diese Folgen treten trotz rascher und adäquater Akutversorgung auf. Scheinbar leichte akute Vergiftungen können subtile neurologische Spätschäden erzeugen. Die Beurteilung der Schwere der Vergiftung aufgrund der akuten klinischen Zeichen ist daher unzuverlässig und das Ausmass der Carboxyhämoglobinämie erklärt die Prognose nicht vollständig.

Eine schwere CO-Vergiftung führt zu mitochondrialer Dysfunktion und oxidativem Stress im ZNS. Experimentell sind die Auswirkungen nicht gravierend, solange die zerebrale Perfusion aufrecht erhalten bleibt. Kommt es dagegen gleichzeitig mit hohen CO-Konzentrationen vorübergehend zur Abnahme derselben, zum Beispiel durch eine CO-bedingte kardiale Dysfunktion oder durch zerebrovaskuläre Läsionen, nehmen Morbidität und Mortalität dramatisch zu. Die CO-Gewebekonzentration scheint mindestens so grosse, wenn nicht grössere, Auswirkungen auf den klinischen Zustand und das Auftreten pathologischer Befunde zu haben wie die Blutkonzentration. Lange Exposition («soaking») und Synkope oder Bewusstlosigkeit sind vergesellschaftet mit einem höheren Risiko neurologischer Spätfolgen.

Symptome

Die Symptome einer CO-Vergiftung sind unspezifisch und erlauben ein breites Spektrum an Differentialdiagnosen. Betroffen sind vor allem Organe mit hohem Sauerstoffverbrauch wie Gehirn und Herz. Häufig kommt es zu Beginn zu Tachykardie, Kopfschmerzen, Schwindel und Benommenheit und im Verlauf zu Tachypnoe, Übelkeit und Erbrechen. Bei schwereren Vergiftungen treten auch Ataxie, Verwirrtheit, Synkope, Krampfanfälle und eine zerebrale Vasodilatation auf, welche zu einem Hirnödem führen kann.

Kardial vorbelastete Patienten sind besonders gefährdet bezüglich Rhythmusstörungen wie Sinustachykardie, Vorhofflattern, -flimmern, Kammertachykardie und -flimmern. Myokardinfarkte sind aber auch bei Patienten mit normalen Herzkranzgefässen beschrieben.

Selten sind Pankreatitis, Leberschäden und Rhabdomyolyse mit konsekutiver Niereninsuffizienz. Die als klassisch geltenden kirschroten Lippen, Zyanose und Retinablutungen treten selten auf.

Im Anschluss an schwere Vergiftungen können verzögerte neuropsychiatrische Symptome wie Gedächtnisstörungen, Persönlichkeitsveränderungen, Parkinsonismus, Inkontinenz, Demenz und Psychose mit einer Latenz von 2–40 Tagen auftreten. Das Risiko scheint bei älteren Patienten grösser zu sein. 50–75% der Patienten erholen sich innerhalb eines Jahres. In bildgebenden Verfahren konnten verschiedene Veränderungen im Gehirn dargestellt werden. Hauptsächlich betroffen sind der Kortex, der Hippocampus, die Substantia nigra und der Globus pallidus.

Diagnostik

Bei jedem Verdacht einer CO-Intoxikation soll die COHb-Konzentration gemessen werden. Die klassische Pulsoxymetrie ist bei CO-Intoxikationen nicht verwertbar, neuere Puls-Cooximeter können COHb aber messen. Hohe COHb-Werte bestätigen eine Exposition, der Schweregrad der Symptome korreliert aber nur bedingt mit dem gemessenen COHb. Normale COHb-Werte liegen bei Nichtrauchern bei 1–2%, bei Rauchern kann das COHb deutlich höher sein (5–10%). Grob lässt sich sagen, dass ab 10% leichte neurologische Symptome möglich sind und dass ab 40% schwere Symptome auftreten können. Bei schweren Intoxikationen soll auch eine Blutgasanalyse durchgeführt werden, da eine Azidose oder ein hohes Laktat weitere Hinweise auf die Schwere des Verlaufs geben. Das EKG soll bei symptomatischen Patienten und solchen mit kardialen Vorerkrankungen für die frühzeitige Erkennung von ischämischen Störungen und Herzrhythmusstörungen mehrere Stunden monitorisiert werden. Bei Ischämiezeichen im EKG sollen die kardialen Serummarker bestimmt werden. Eine zerebrale Computertomographie ist bei Anzeichen eines Hirnödems indiziert. Bei Schwangeren soll zusätzlich ein fetales Monitoring erfolgen, in erster Linie eine Überwachung der Herzfrequenz.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Therapie

Basistherapie

Der Patient soll sofort an die frische Luft gebracht werden (Deexposition). Dabei ist darauf zu achten, dass Helfer sich nicht selber gefährden (Expositionsschutz). Sobald wie möglich soll 100%iger Sauerstoff verabreicht werden, was nur über eine eng anliegende Maske mit Reservoir (!) oder durch Intubation möglich ist. Damit wird der Sauerstoffgehalt im Blut erhöht und die Dissoziation des CO vom Hämoglobin beschleunigt. Die Sauerstofftherapie kann im Allgemeinen bei einem COHb <5% beendet werden. Bei Schwangeren wird eine längere Sauerstoffgabe empfohlen, da der Fötus sehr empfindlich auf Sauerstoffmangel reagiert und man davon ausgehen muss, dass die COHb-Spiegel länger erhöht bleiben als bei der Mutter. Weitere Massnahmen entsprechen den ACLS-Richtlinien («advanced cardiac live support»).

Hyperbare Sauerstofftherapie

Bei Raumluft beträgt die Halbwertszeit des COHb 4–5 Stunden, mit 100% Sauerstoff circa 40 Minuten. Unter hyperbarer Sauerstofftherapie (HBO) bei 2,5 Atmosphären wird diese auf 20 Minuten reduziert. Ausserdem wird durch den Überdruck circa zehnmal mehr Sauerstoff im Blut gelöst, wodurch der Sauerstoffbedarf des Gewebes praktisch gedeckt wird, auch ohne Hämoglobin. Im Tierversuch konnte einerseits gezeigt werden, dass HBO die Peroxidation von Lipiden der Myelinscheiden verhindert, andererseits begünstigen die hohen Sauerstoffkonzentrationen das oxidative Milieu. Beim Menschen konnte jedenfalls kein eindeutiger Benefit der HBO nachgewiesen werden. Trotzdem wird von einigen Autoren die HBO empfohlen bei schweren neurologischen Symptomen wie Koma und Krampfanfällen sowie bei Schwangeren, zum Teil auch bei COHb ≥25% oder lange dauernder CO-Exposition. Falls eine HBO durchgeführt wird, soll dies möglichst innerhalb sechs Stunden nach der CO-Exposition erfolgen. Es gibt keine einheitliche Empfehlung, wie lange und wie häufig die HBO durchgeführt werden soll.

Neuere neuroprotektive Massnahmen

Eine Hyperglykämie hat auch bei anderen neuronalen Läsionen (zum Beispiel Schlaganfall) einen negativen Einfluss auf das Hirngewebe. Deshalb ist es sinnvoll, bei Hyperglykämie Insulin zu verabreichen.
Im Tierversuch konnte sowohl durch eine Blockade der NMDA-Rezeptoren als auch durch eine Hemmung der NO-Synthase ein neuroprotektiver Effekt gezeigt werden. Aus theoretischen Überlegungen könnten antioxidative Substanzen wie Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Disulfiram die Oxygenierung der Lipide verhindern. Diese Anwendungen wurden aber beim Menschen nicht untersucht und können zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden.

Korrespondenz:
Dr. med. Hugo Kupferschmidt
Tox Info Suisse
Freiestrasse 16
CH-8032 Zürich
hugo.kupferschmidt[at]toxinfo.ch

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Eine einzelne Studie aus China zeigt eine raschere klinische Verbesserung und weniger neurologische Folgeschäden nach Verabreichung von Erythropoetin [1].

Das Wichtigste für die Praxis

- Kohlenmonoxid(CO)-Quellen sind vielfältig. Bei unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Präsynkope muss an die Möglichkeit einer CO-Exposition gedacht werden.
- Für die Bestimmung des Carboxyhämoglobin (COHb) kann sowohl die arterielle als auch die venöse Blutgasanalyse verwendet werden. Die COHb-Werte sind praktisch identisch.
- Der Schweregrad der Symptome korreliert schlecht mit dem gemessenen COHb, hingegen scheint die Dauer der Exposition den Schweregrad zu beeinflussen.
- Nach der Verabreichung von Hydroxocobalamin bei gleichzeitigem Verdacht einer Cyanidintoxikation können die Messwerte des COHb erhöht, erniedrigt oder unverändert sein. Die Resultate sind abhängig vom Messgerät, von der Höhe des COHb und von der Konzentration des Hydroxocobalamins.
- Standardtherapie ist die Gabe von 100% Sauerstoff über eine enganliegende Maske mit Reservoir, solange bis das COHb <5% ist. Normalerweise reichen 4–6 Stunden.
- Eine hyperbare Sauerstofftherapie kann in Erwägung gezogen werden bei einem COHb ≥25%, schweren Intoxikationssymptomen, langdauernder CO-Exposition und Schwangerschaft. Es gibt aber keine absolute Indikation für die hyperbare Therapie.

Die Therapie der CO-Vergiftung bleibt hauptsächlich auf die Verabreichung von Sauerstoff und allgemein supportive Massnahmen beschränkt. Eine allfällige Hyperglykämie soll mit Insulin behandelt werden. Relative Indikationen für eine HBO-Therapie sind zurzeit schwere neurologische Symptome, Schwangerschaft oder ein COHb ≥25%.

Verdankung
Wir bedanken uns bei Frau Dr. med. Katharina Hofer für die kritische Durchsicht des Manuskripts und ihre wertvollen Ergänzungen.

Disclosure statement
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Bildnachweis
Schmuckbild S. 474: © Stefano Lunardi | Dreamstime.com

Literatur

1 Pang L, Bian M, Zang XX, Wu Y, Xu DH, Dong N, et al. Neuroprotective effects of erythropoietin in patients with carbon monoxide poisoning. J Biochem Mol Toxicol. 2013;27:266–71.

Empfohlene Literatur

– Roderique JD, Josef CS, Feldman MJ, Spiess BD. A modern literature review of carbon monoxide poisoning theories, therapies, and potential targets for therapy advancement. Toxicology. 2015;334:45–58.
– Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Practice Recommendations in the Diagnosis, Management, and Prevention of Carbon Monoxide Poisoning. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186:1095–101.
– Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G, Bennett MH, Lavonas EJ. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(4):CD002041.
– Wu PE, Juurlink DN. Carbon monoxide poisoning. CMAJ. 2014;186:611.
– Hampson NB. Myth busting in carbon monoxide poisoning. Am J Emerg Med. 2016;34:295–7.

Published under the copyright license “Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0”. No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html