

De veiligheids- en gezondheidseffecten van werken in een besloten hypoxische omgeving

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)
Centrum voor Stoffen en Integrale Risicoschatting (SIR)
Dr. M.T.M. van Raaij en Ir. G.J. Schefferlie
SIR adviesrapport no 10223A00.
23 juni-2006

1	<i>Inleiding en probleemstelling</i>	3
2	<i>Doel en Vraagstelling</i>	3
3	<i>Algemene informatie over hypoxie</i>	4
3.1	Definities	4
3.2	Oorzaken	4
4	<i>Blootstellingsscenario's</i>	5
5	<i>Gevoelige groepen</i>	6
5.1	Longaandoeningen	6
5.2	Cardiovasculaire aandoeningen	7
5.3	Verminderd zuurstoftransport	7
6	<i>Gezondheidseffecten van hypoxie</i>	8
6.1	Algemene fysiologische reactie	8
6.2	Algemeen	10
6.3	Hoogte	11
6.4	Vliegen	13
6.5	Experimentele gegevens	14
7	<i>(Inter)nationale grenswaarden voor zuurstofarme omgeving</i>	14
7.1	Nationale beleidsregels	14
7.2	ACGIH aanbeveling	14
7.3	NIOSH richtlijn	15
8	<i>Discussie en Conclusies</i>	16
8.1	Zuurstofgehalte en gezondheidseffecten	16
8.2	Normstelling besloten ruimten	19
8.3	Conclusies	20
9	<i>Review</i>	21
10	<i>Literatuur</i>	21

1 Inleiding en probleemstelling

Binnen het ministerie van SZW (Directie Arbeidsomstandigheden) is behoefte ontstaan om (meer) inzicht te verkrijgen op het gebied van de wetenschappelijke kennis omtrent verstikkingsgevaar in besloten ruimtes. De directe aanleiding hiervoor is de (mogelijke) introductie van nieuwe producten op de markt die ervoor zorgen dat het zuurstofgehalte van de lucht in bepaalde ruimten omlaag gebracht kan worden. Door het inbrengen van inerte gassen wordt het gehalte zuurstof verlaagd (hypoxie) hetgeen uit het oogpunt van brandpreventie als voordelig kan worden beschouwd. Verlaging van het zuurstofgehalte in de lucht kan op zichzelf echter aanleiding geven tot gezondheidseffecten. In welke mate deze effecten schadelijk zijn hangt o.a. af van de mate van zuurstofreductie, de duur van de blootstelling aan deze reductie en de fysieke toestand van de blootgestelde personen.

In Nederland bestaan er beleidsregels die bepalen dat werken in een besloten ruimte met een zuurstofgehalte van 18% of minder alleen wordt toegestaan indien onafhankelijke adembescherming wordt toegepast. Bovengenoemde systemen kunnen het zuurstofgehalte zelfs tot 13% verlagen. Op basis van een literatuurstudie heeft een Duitse Berufsgenossenschaft besloten dat bij dergelijke concentraties arbeid kan worden verricht door gezonde personen. Het ministerie van SZW acht het noodzakelijk om – alvorens een standpunt over deze kwestie in te nemen - een overzicht op hoofdlijnen te verkrijgen van de huidige wetenschappelijke kennis op het gebied van verstikkingsgevaar in besloten ruimten. Hierbij wordt gevraagd om het wetenschappelijke overzicht van Angerer en Nowak (2003) te betrekken aangezien deze tot stand is gekomen in opdracht van het bedrijf Wagner GmbH die o.a. bovengenoemde producten op de Nederlandse markt brengt.

2 Doel en Vraagstelling

SZW heeft het volgende doel geformuleerd: Het doel van het onderzoek is om inzicht te krijgen in wat er algemeen (in de literatuur) geaccepteerd wordt over het effect van lage zuurstofgehalten op de gezondheid van de mens en bij welke zuurstofconcentratie deze effecten zich manifesteren.

Hiertoe worden de volgende vragen gesteld:

1. Wat is de stand van zaken met betrekking tot de wetenschappelijke kennis over de relatie tussen de zuurstofconcentratie in de lucht en de gezondheidsrisico's van de mens?
 - Beschouw hierbij de invloed van blootstellingduur van de mens aan de verlaagde zuurstofconcentratie, de invloed van mogelijke werkzaamheden welke fysieke inspanning kosten, en de invloed van mogelijke ziektes (zoals longaandoeningen en hartziekten) op de gevoeligheid van de mens voor effecten van lage zuurstofconcentraties.
 - Beschouw hierbij de mogelijke invloed van het introduceren van een inert gas als de oorzaak van het verlagen van de zuurstofconcentratie en vergelijk deze met andere oorzaken.
2. Waar komt de 18% zuurstofgrens in de beleidsregel vandaan en wat is de onderbouwing van deze zuurstofgrens?
 - Zijn er vergelijkbare waarden vanuit andere organisaties of andere landen? Zo ja, wat zijn deze waarden en hoe zijn deze onderbouwd?
 - Wordt er in het bepalen van de zuurstofgrens onderscheid gemaakt in gevoelige groepen? Zo ja, welke groepen worden er onderscheiden?

Voor het beantwoorden van deze vraag heeft het RIVM een literatuuronderzoek uitgevoerd naar publicaties omtrent de effecten van hypoxie bij de mens. Dierexperimentele literatuur is

grotendeels buiten beschouwing gelaten. De wetenschappelijke publicatie van Angerer en Nowak (2003) over de effecten van werken in een hypoxische omgeving is hierin meegenomen.

Bovenstaande vragen zullen in de volgende paragrafen worden beantwoord. Eerst volgt een paragraaf met de achtergronden van zuurstofarme milieus (hypoxie), een paragraaf over blootstellingsscenario's, een paragraaf over gevoelige groepen waarna een paragraaf volgt over algemene fysiologische reactie van de mens op hypoxie en mogelijk schadelijke gezondheidseffecten. Separaat hieraan volgt een paragraaf over thans geldende zuurstoflimieten, zowel nationaal als internationaal. Als laatste volgt een discussieparagraaf met conclusies.

3 Algemene informatie over hypoxie

3.1 Definities

In de literatuur over hypoxie worden vele termen en definities gebruikt. Hieronder volgen een aantal termen met verklaring die in dit document aan de orde komen.

Normoxie	Een omgeving waarin het zuurstofgehalte normaal is (20,9%).
Hypoxie	Een omgeving waarin het zuurstofgehalte lager dan normaal is.
Anoxie	Een omgeving zonder zuurstof.
Asphyxie	Verstikking, zuurstoftekort.
Hypoxaemie	Bloed met een verlaagd zuurstofgehalte.
Anoxaemie	Bloed zonder zuurstof.
Anemie	Algemene term voor een 'tekort aan bloed', ook wel gebruikt om verminderde zuurstoftransportcapaciteit weer te geven.
Normobaar	Normale luchtdruk (op zeeniveau).
Hypobaar	Lagere luchtdruk in vergelijking met zeeniveau.
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (verzamelnaam voor obstructieve longziekten).
PaO ₂	Partiële zuurstofspanning in het arterieel bloed.
PaCO ₂	Partiële kooldioxidespanning in het arterieel bloed.
SaO ₂	Zuurstofverzadiging in het arterieel bloed.

3.2 Oorzaken

Lucht op zeeniveau heeft normaliter een samenstelling van 78% stikstof, 20,9% zuurstof en een klein deel overige gassen (argon, kooldioxide, e.a.). Er zijn twee voornamelijk oorzaken waardoor de hoeveelheid zuurstof in de lucht verlaagd zou kunnen worden. Enerzijds door 'verdunning' van de lucht, zoals bij verplaatsing naar grotere hoogte. De luchtdruk neemt hierbij af (hypobaar). Anderzijds door het vrijkomen van andere gassen die daarmee het aanwezige stikstof en zuurstof verdringen. De luchtdruk blijft hierbij gelijk (normobaar).

Bij toenemende hoogte vanaf zeeniveau wordt de lucht 'dunner'. De relatieve samenstelling van de lucht verandert dan echter niet. Ook op grote hoogte is er nog steeds sprake van 78% stikstof en 20,9% zuurstof. Echter, het gehalte aan zuurstof per volume (bijvoorbeeld in één ademteug of in één kubieke meter) is dan minder. Op zeeniveau is de gemiddelde luchtdruk 760 mm Hg. De partiële zuurstofspanning is dan $20,9\% \times 760 = 159$ mm Hg. Op een hoogte van ongeveer 2500 meter is de luchtdruk slechts 564 mm Hg (hypobaar). De partiële zuurstofspanning is dan $20,9 \times 564 = 118$ mm Hg hetgeen equivalent is aan een

zuurstofgehalte van 15,5% op zeeniveau. In de onderstaande tabel worden dergelijke data weergegeven voor verschillende hoogtes. Deze tabel is afkomstig uit het boek 'Medical Physiology' (Guyton, 1991) aangevuld met data van Buck et al. (1992) (20 min blootstelling), Li et al. (2000) (1 uur blootstelling) and Westerman and Demedts (1999).

Hoogte (ft)	Hoogte (m)	Luchtdruk (mm Hg)	PO ₂ in lucht (mm Hg)	O ₂ saturatie in arterieel bloed (%)	Geschat % zuurstof t.o.v. zeeniveau
0	0	760	159	97	20,9
5000	1524	632	133	93	17,5
8000	2438	564	118	91	15,5
9186	2800			90	
9840	3000			90,3	
10.000	3048	523	110	90	14,5
11.810	3600			82	
14.440	4400			74	
14.760	4500			74,1	
20.000	6096	349	73	73	9,6
30.000	9144	226	47	24	6,2

N.B.: waarden in deze tabel refereren aan droge lucht, d.w.z. zonder waterdamp.

Bij de zogenaamde verdringing blijft de luchtdruk gehandhaafd (bijvoorbeeld op 760 mm Hg) maar komen er andere gassen in de plaats van stikstof en zuurstof. Stikstof en zuurstof komen in normale lucht ongeveer voor in een verhouding van 4:1. Indien er dus een gas vrijkomt dat 5% van het volume inneemt, zal de bijdrage van stikstof 4% afnemen en die van zuurstof ongeveer 1%. Het vrijkomen van gassen / dampen waarbij verdringing zuurstof in de lucht optreedt, is een bekend risico van besloten ruimtes met weinig tot geen ventilatie. Diverse case studies beschreven in de literatuur laten zien dat dit tot ernstige gezondheidsproblemen en zelfs letaliteit kan leiden¹ (CDC, 1989; James en Kalder, 1991) hoewel bijdragen van toxische gassen niet altijd kan worden uitgesloten. Zie verder paragraaf 7.

4 Blootstellingscenarios

Naast het feit dat in dit rapport de gezondheidseffecten van hypoxie worden beschreven, is het relevant om vast te stellen welk soort blootstelling betrokken is in dit vraagstuk.

Verdringingsasphyxie (hypoxie t.g.v. verdringing van zuurstof door andere gassen) kan voornamelijk optreden in besloten of gesloten ruimten waar gassen kunnen vrijkomen die de plaats van lucht innemen. Dit probleem kan zich voordoen in opslagtanks waar nog een restant van een product aanwezig is (bijvoorbeeld dampen van een oplosmiddel na het leegpompen van een tank). Indien zo'n tank moet worden schoongemaakt worden werkers blootgesteld aan een omgeving waarin het zuurstofgehalte kan zijn gedaald t.g.v. verdringingsasphyxie. Blootstelling kan incidenteel optreden maar ook met enige frequentie in het geval van loonwerkers.

In het geval van brandpreventiesystemen zoals OxyReduct® (producent Wagner Nederland B.V.) wordt het zuurstofgehalte bewust verlaagd door middel van het extra inbrengen van stikstof in een bepaalde ruimte. In de brochure waarin de toepassingen worden beschreven wordt melding gemaakt van computerruimten, koel- en vrieshuizen, opslag van gevaarlijke goederen (waaronder chemische stoffen), magazijnen, bibliotheken, archieven,

¹ http://www.courts.sa.gov.au/courts/coroner/findings/findings_2002/richardson.finding.htm

seizoensgebonden producten en levensmiddelenopslag. Dit is een zeer breed toepassingsgebied waardoor er in essentie twee soorten blootstellingsscenario's mogelijk zijn: 1) incidentele kortdurende blootstelling en 2) chronische dagelijkse blootstelling.

Ad 1) In deze situatie is er sprake van een toepassing in ruimten waar mensen niet gedurende een langere aaneengesloten periode aanwezig hoeven te zijn. Blootstelling aan de hypoxische omgeving zal dan voornamelijk incidenteel plaatsvinden gedurende korte periodes (bijvoorbeeld voor reparatie, onderhoud of het ophalen van goederen). Voorbeelden hiervan kunnen zijn computerruimten, koel- en vrieshuizen, of archieven.

Ad 2) In deze situatie is er sprake van een toepassing in ruimten waar mensen continu aan het werk kunnen zijn gedurende een groot deel van de dag. De blootstelling kan dan tot 8 uur per dag bedragen en kan in principe dagelijks plaatsvinden. Voorbeelden hiervan kunnen zijn computerruimten, onderdelenmagazijnen of bibliotheken.

5 Gevoelige groepen

Er zijn diverse groepen mensen die als gevoelig zouden moeten worden beschouwd ten aanzien van hun reactie ten gevolge van hypoxie: 1) mensen met longziekten en zoals astma of COPD, 2) mensen met cardiovasculaire aandoeningen en 3) mensen met een verminderde zuurstoftransport capaciteit van het bloed (diverse vormen van anemie, afwijkend hemoglobine). Deze groepen worden hieronder besproken².

5.1 Longaandoeningen

Mensen met longaandoeningen zoals astma en COPD moeten worden gezien als een gevoelige groep ten aanzien van hun reactie op hypoxie omdat zij een (mogelijk) verminderde capaciteit hebben tot zuurstofopname.

Mensen met astma hebben naast perioden met astmatische verschijnselen ook symptoomvrije perioden. In die perioden zullen zij niet een wezenlijk afwijkende capaciteit hebben voor zuurstofopname ten opzichte van gezonde werknemers. In een periode met symptomen kan dat wel het geval zijn. In Nederland waren er in 2000 bijna 450.000 mensen met astma waarvan naar schatting zo'n 153.000 in de beroepsbevolking (Baars et al., 2005). In een periode dat astmapatiënten last hebben van luchtwegobstructie hebben zij een verminderde ventilatiecapaciteit. Dit komt vooral tot uitdrukking bij fysieke inspanning (bijv. Schwartz et al., 1984).

Mensen met COPD ondervinden een chronische luchtwegobstructie (bijv. chronische bronchitis, longemfyseem). In Nederlands waren er in 2000 zo'n 290.000 mensen met COPD waarvan naar schatting 53.000 in de beroepsbevolking (Baars et al., 2005). Bij mensen met longoedeem is de totale afstand van de alveoli (longblaasjes) naar het bloed toegenomen waardoor de diffusie van zuurstof is beperkt. Bij mensen met longemfyseem is het totale longoppervlak verminderd hetgeen leidt tot een (soms zelfs sterke) afname in de capaciteit voor zuurstofopname. Eenzelfde conditie treedt op bij mensen met longfibrose. Bovenstaand getal voor de werkplek is wellicht iets overschat. Het is namelijk onwaarschijnlijk dat mensen met klinisch longoedeem of emfyseem deel nemen aan het arbeidsproces. Naast het feit dat deze ziekten zich vooral manifesteren op oudere leeftijd, zal een deel van de mensen met ernstige COPD niet in staat zijn om te werken. Daarnaast blijkt uit recent onderzoek dat een deel van de COPD patiënten ook te maken kan hebben met hartfalen (Mediator, maart 2006 no. 2).

² Zie voor verdere uitleg van deze ziekten het Nationaal Kompas Volksgezondheid van RIVM/VTV (http://www.rivm.nl/vtv/object_class/kom_ziekaandoen.html).

In algemene zin kunnen dit soort groepen worden beschouwd als risicogroep omdat zij een hogere mate van respiratie nodig hebben om eenzelfde niveau van zuurstofverzadiging in het arteriële bloed te bereiken. Scharf et al. (2002) geeft aan dat een groep van 120 mensen met ernstig emfyseem (gemiddelde FEV₁ is 27 ± 7%) een PaO₂ van 65,9 mm Hg en een SaO₂ van 95 ± 3% hadden, hetgeen lager is dan normaal. De mate van zuurstofverzadiging in het arteriële bloed bij patiënten met een longaandoening zou dus al dichtbij het z.g. ‘steile gedeelte’ van de hemoglobine-dissociatie-curve (zie figuur 1, pag. 9) kunnen liggen waardoor zij eerder last zullen hebben van hypoxie dan een gemiddeld gezond mens (Gong, 1992). Het verschil in gevoeligheid komt vooral tot uiting bij het leveren van inspanning (bijvoorbeeld fysiek werk).

5.2 Cardiovasculaire aandoeningen

Mensen met een hartaandoening kunnen op twee manieren worden gezien als gevoelige groep. Ten eerste is het hart één van de organen die het meest gevoelig zijn voor hypoxie. Daarnaast kan hartfalen ertoe leiden dat er minder zuurstofrijk bloed in het lichaam wordt getransporteerd.

In Nederland waren er in 2000 zo'n 860.000 mensen met een cardiovasculaire aandoening waarvan naar schatting zo'n 115.000 in de werkzame beroepsbevolking (Baars et al., 2005). Binnen deze groep vallen aandoeningen zoals coronaire hartziekten (acuut hartinfarct of angina pectoris), beroerte, hartfalen, en aneurysma. Met betrekking tot gevoeligheid voor hypoxie zijn met name mensen met coronaire hartziekten en hartfalen van belang. Deze mensen zijn minder in staat om zich aan te passen aan een hypoxische belasting omdat de output van het hart beperkt is. Echter, Gong (1992) meldt dat patiënten met cardiovasculaire aandoeningen beter in staat zijn om adequate zuurstofverzadigingsniveaus te behalen in het arteriële bloed dan mensen met longaandoening. Cardiovasculaire patiënten zijn namelijk wel in staat om middels hyperventilatie een deel te kunnen compenseren.

Omdat het hart gevoelig is voor zuurstoftekort, is verminderde doorbloeding van de hartspier (ischemie, ‘aderverkalking’) per definitie een risicofactor. Hypoxie legt bij deze mensen een grotere belasting op de hartspier met een verhoogd risico op hartfalen of een infarct. Wat hierbij een belangrijk aspect is om te noemen is dat veel mensen niet weten of zij coronaire obstructies hebben. Veel mensen (ook in het arbeidsproces) worden zich pas bewust van een coronaire obstructie op het moment dat er klachten optreden (bijvoorbeeld een hartinfarct).

5.3 Verminderd zuurstoftransport

Een andere groep van gevoelige individuen zijn mensen met een verminderde capaciteit om zuurstof te transporteren naar de diverse weefsels. Dit betreft mensen met anemie (‘bloedarmoede’) of afwijkende vormen van hemoglobine. Anemie kan verschillende oorzaken hebben (ijzer-tekort, vitamine B12 tekort, bloedverlies (bijvoorbeeld tijdens de menstruatie), of genetische afwijkingen (thalassemia)). In algemene zin zijn er minder rode bloedcellen per volume beschikbaar om zuurstof te transporteren waardoor vermoeidheid kan optreden of kortademigheid bij fysieke inspanning.

Een specifieke risicogroep zijn mensen met sikkelcelziekte, een aandoening waarbij rode bloedcellen de vorm van een sikkel aannemen en minder goed door de bloedvaten getransporteerd kunnen worden. Deze rode bloedcellen worden ook sneller afgebroken dan normaal waardoor anemie ontstaat. Ook de arteriële zuurstofverzadiging in rust kan verlaagd zijn tot mogelijk 80%. Sikkelcelziekte komt vooral voor in Afrika en mediterrane landen. In Europa kan sikkelcelziekte bij 2 tot maximaal 15% van een bevolkingsgroep voorkomen, afhankelijk van de etnische achtergrond van de betreffende populatie.

5.4 Vrouwen in de zwangerschap

Een specifieke groep die als potentieel gevoelig kunnen worden beschouwd zijn vrouwen tijdens de zwangerschap. De zich ontwikkelende foetus is gevoelig voor zuurstoftekort. Uit proefdieronderzoek blijkt dat de foetus vertraging in de groei oploopt bij blootstelling aan hypoxie van het moederdier (Neubauer, 2001). Er zijn geen kwantitatieve data over blootstelling van zwangere vrouwen aan hypoxie en de ontwikkeling van de foetus. Hoewel er uiteraard ook zonder problemen kinderen worden geboren in hooggelegen gebieden, moet hierbij worden opgemerkt dat de individuen die daar wonen fysiologisch geadapted zijn aan deze omgeving. Dit is niet het geval bij vrouwen die bijvoorbeeld tijdens het werk incidenteel een hypoxische ruimte moeten betreden.

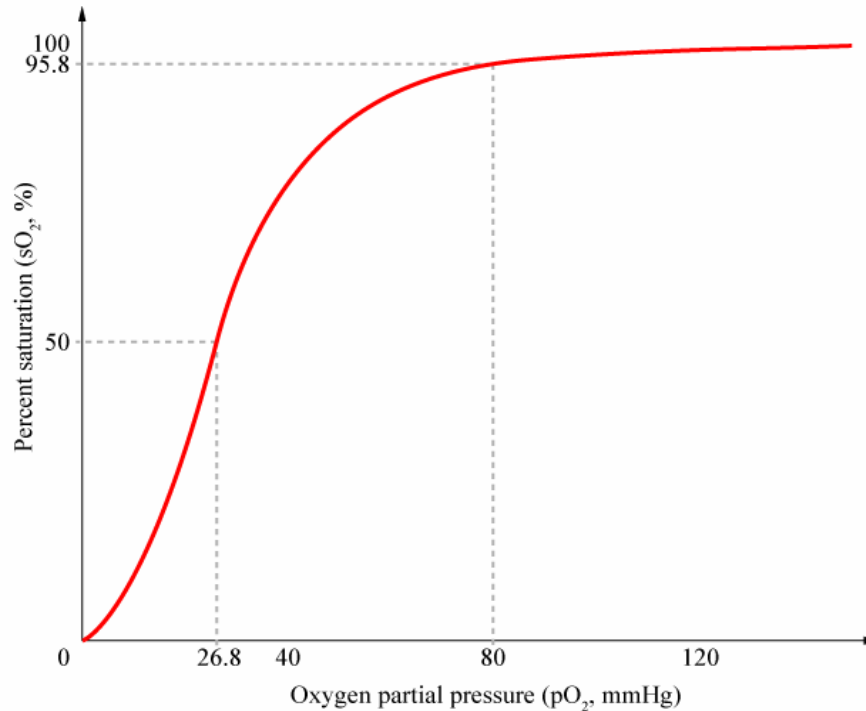
6 Gezondheidseffecten van hypoxie

6.1 Algemene fysiologische reactie

Ademhaling is een proces dat in zoogdieren (incl. de mens) strak gereguleerd is. De CO_2 spanning in arterieel bloed (PaCO_2) en de concentratie van of waterstofionen (pH) zijn de belangrijkste regulators voor de ademhaling. Arteriële zuurstofspanning (PaO_2) is onder normale condities geen belangrijke regulator. Iedere conditie die resulteert in een toename van PaCO_2 zal leiden tot een toename van de ademhaling ten einde het overschot aan CO_2 kwijt te raken. Een te hoog gehalte aan CO_2 zal namelijk leiden tot verzuring van het bloed en de weefsels wat schadelijk is voor het functioneren van cellen.

Zuurstof wordt in het bloed vrijwel volledig getransporteerd gebonden aan hemoglobine. Onder normale condities is al het hemoglobine verzadigd met zuurstof (arteriële zuurstofverzadiging (SaO_2) is 97-99%). De dissociatiecurve van hemoglobine is echter S-vormig (zie figuur 1, pag. 9) zodat een kleine daling in het zuurstofgehalte van de lucht slechts tot een geringe daling van de arteriële zuurstofverzadiging zal leiden, hetgeen dus nauwelijks invloed zal hebben op de fysiologie. Het is echter deze arteriële zuurstofverzadiging die bepaald hoeveel zuurstof er naar de organen wordt getransporteerd. Er is dus geen lineair verband tussen het externe zuurstofgehalte en de mogelijke gezondheidseffecten.

Zie ter illustratie onderstaand figuur waarin de partiële zuurstofspanning en het bijbehorende zuurstofverzadigingsniveaus worden uitgezet (hemoglobine dissociatiecurve). Een daling van de PaO_2 van 120 naar 80 mm Hg heeft dus nauwelijks invloed op de SaO_2 ; een daling van 80 naar 40 mm Hg echter wel.



Figuur 1. Hemoglobine dissociatiecurve die het verband beschrijft tussen zuurstofspanning in het bloed en de zuurstofverzadiging van het hemoglobine.

Wanneer het zuurstofgehalte van de lucht verder daalt (in het steile gedeelte van de S-vormige dissociatiecurve), zal de arteriële zuurstofspanning dalen met als gevolg een sneller dalende zuurstofverzadiging. Hierdoor worden chemoreceptoren in de arteriële bloedvaten gestimuleerd (“aortic and carotid bodies”). Deze chemoreceptoren zullen leiden tot een stimulatie van de ademhaling. De toename in ademhaling zal echter ook leiden tot een lagere PCO₂ in het arterieel bloed hetgeen de ademhaling weer remt. Daarom is de toename in ademhaling gedurende hypoxie vaak minder dan verwacht.

Op basis van deze fysiologische inzichten is het dus gemakkelijk voor te stellen dat een toename van CO₂ in de lucht fundamenteel andere effecten zal opleveren dan een inert gas zoals stikstof of argon. Inademing van CO₂ zal namelijk direct leiden tot een toename van de PaCO₂, hyperventilatie, en verzuring hetgeen niet gebeurt bij inademing van een inert gas.

Naast een toename in ademhaling (vooral ademfrequentie maar deels ook het ademvolume), treden er ook snelle effecten op in de hartfunctie bij hypoxie. De output van het hart neemt toe en de distributie van bloed naar de organen verandert. De doorbloeding van de longen neemt toe ten einde meer zuurstof te kunnen extraheren uit de lucht. De hersenen en het hart zijn de organen die het meest gevoelig zijn voor de effecten van hypoxie (Watanabe et al., 1998; Cervos-Navarro and Diemer, 1991). Daarom zal er vooral een verschuiving van bloedstromen plaatsvinden ten voordele van de vitale organen (hersenen en hart) met verminderde doorbloeding van andere weefsels (bijv. darmen). Deze effecten zijn geïllustreerd door Buck et al. (1998) die PaO₂ en SaO₂ waarden heeft gemeten in 8 gezonde vrijwilligers op basisniveau (450 m hoogte) en op 3000 m en 4500 m hoogtesimulaties. Op basisniveau werden PaO₂ waarden van 93,9 mm Hg en SaO₂ waarden van 98,5% gemeten. Op 3000 m waren deze waarden respectievelijk 57,2 mm Hg en 90,3% en op 4500 m 40,9 mm Hg en 74,1%. Op hoogte werd een toename waargenomen van de cerebrale doorbloeding.

6.2 Algemene gegevens over effecten van hypoxie

De relatie tussen zuurstofniveaus en gezondheidseffecten zijn in diverse naslagwerken beschreven. Helaas wordt in de meeste gevallen volstaan met meer kwalitatieve beschrijvingen en zijn kwantitatieve relaties tussen zuurstofniveaus en gezondheidseffecten niet direct voorhanden. Met name de invloed van (korte) blootstellingstijden in de niveau-tijd-effect relaties zijn zeer beperkt. Kwantitatieve niveau-tijd-effect relaties zijn niet 'kant en klaar' beschreven in de literatuur. Deze zouden mogelijk alleen kunnen worden afgeleid door een zeer groot aantal primaire literatuurgegevens te analyseren hetgeen een grote hoeveelheid tijd zou vergen. Deze analyse is verder niet gemaakt in dit project.

Comroe et al. (1962) stelt dat een verminderd zuurstofgehalte in het bloed niet noodzakelijkerwijs gekoppeld is aan verminderde gezondheid aangezien er vele mensen gezond en actief leven op grotere hoogte met zuurstofverzadigingsniveaus van 85-95% in arterieel bloed. In die situaties is er echter wel sprake van lange termijn adaptatie. Verder wordt gesteld dat er slechts weinig patiënten zijn die O₂-verzadigingsniveaus hebben van minder dan 85%. Uitzonderingen zijn patiënten met ernstige pulmonaire aandoeningen. In patiënten met aangeboren hartaandoeningen of pulmonaire hemangioma's (bepaalde tumoren in de bloedvaten van de longen), kunnen zuurstofverzadigingsniveaus lager zijn dan 80% zonder directe gezondheidskundige belemmeringen. Echter, deze verzadigingsniveaus kunnen meestal alleen gehaald worden doordat deze individuen structureel meer energie steken in hun ademhaling.

Lippsett et al. (1994) geeft een tabel van niveaus van omgevingshypoxie en gezondheidseffecten. Dezelfde tabel wordt ook gepresenteerd door de Candian Centre of Occupational Health and Safety (CCOHS). Blootstellingstijden zijn niet gemeld bij deze tabel.

Zuurstofniveau in de lucht (% t.o.v. zeeniveau) <i>Normale waarde is 20,93%</i>	Geschatte O ₂ verzadiging in arterieel bloed tijdens lichte activiteit #	Gezondheidseffecten
12-16%	92-98%	Respiratie en hartfrequentie zijn verhoogd. Coördinatie van de spieren is licht verminderd.
10-14%	72-97%	Abnormale vermoeidheid, bij uitputting verstoorte respiratie, emotionele reacties.
6-10%	< 72%	Misselijkheid en braken, onvermogen om vrij te bewegen, mogelijk bewusteloosheid.
< 6%		Stuip trekkingen, naar adem snakken, respiratie stopt na een paar minuten gevolgd door hartfalen.

Geschat met SatCur model (zie appendix)

In een artikel op de website van EMBE Environmental Communications (www.ebme.co.uk/arts/gasafe4.htm) wordt een vergelijkbare tabel gepresenteerd met een iets andere invulling. Ook hier zijn geen blootstellingstijden vermeld.

Zuurstofniveau in de lucht (% t.o.v. zeeniveau) <i>Normale waarde is 20,93 %</i>	Geschatte O ₂ verzadiging in arterieel bloed tijdens lichte activiteit #	Gezondheidseffecten
14-21%	97-99%	Hartfrequentie verhoogd, vermoeidheid.
11-14%	56-97%	Lichamelijke en mentale prestatie wordt moeilijk.
8-11%	< 56%	Hoofdpijn, duizeligheid en flauwvallen na een korte tijd.
6-8%		Flauwvallen binnen een paar minuten, reanimatie mogelijk indien direct toegepast.
0-6%		Flauwvallen vrijwel direct, letaliteit of ernstige hersenbeschadiging.

Geschat met SatCur model(zie appendix)

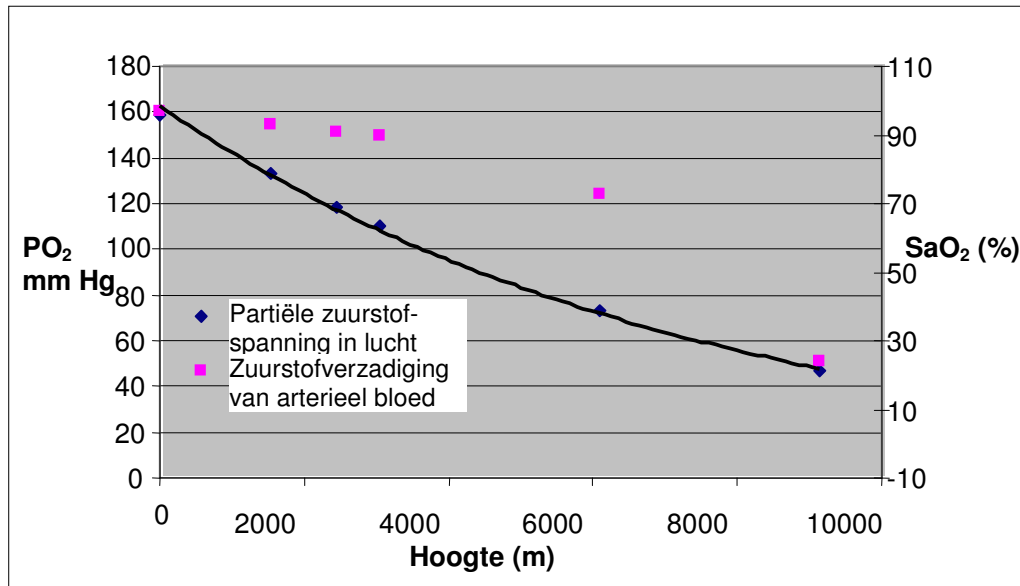
In POISINDEX[®] worden vier verschillende stadia van fysiologische effecten gepresenteerd, gekoppeld aan arteriële zuurstofverzadigingsniveaus. Herkomst van deze kwantitatieve data zijn echter niet gegeven. Ook is geen relatie gelegd tussen de interne verzadigingsniveaus in bloed en de externe zuurstofconcentraties in de lucht.

Stadia met O ₂ verzadiging in arterieel bloed	Gezondheidseffecten
1. Onaangedaan 90% O ₂ verzadiging	Nachtzicht verminderd.
2. Compensatie 82-90% O ₂ verzadiging	Compensatie middels verhoogde respiratie en hartfrequentie. Nachtzicht is verder verminderd. Licht verminderde prestatie, symptomen kunnen beginnen in gevoelige individuen.
3. Verstoring 64-82% O ₂ verzadiging	Compensatiemechanismen worden onvoldoende. Snakken naar adem, vermoeidheid, tunnelvisie, duizeligheid, visuele accuratesse verminderd, euforie, tintelingen in handen/voeten, hyperventilatie, verminderde beoordelingscapaciteit, geheugen verlies, cyanose, verminderd vluchtvermogen.
4. Kritieke stadium ≤60-70% O ₂ verzadiging	Verminderd vermogen tot beoordeling en coördinatie binnen 3 tot 5 min. Totale incapaciteit en bewusteloosheid volgen snel.

6.3 Effecten bij hoogte

Verblijf op grote hoogte gaat gepaard met ijlere lucht waardoor de hoeveelheid zuurstof per volume-eenheid in de lucht ten opzichte van zeeniveau afneemt. Er zijn veel studies gedaan naar de effecten van blootstelling aan hoogte zowel in werkelijkheid als tijdens gesimuleerde experimentele condities. Een aandachtspunt hierbij kan zijn dat hoogteblootstelling een hypobare hypoxie is terwijl de vraagstelling voor deze notitie gericht is op normobare hypoxie. Angerer en Nowak (2003) geven echter aan dat studies met hypobare en normobare hypoxie redelijk vergelijkbare resultaten opleveren. Probleem is vaak wel dat deze onderzoeken zijn gedaan met gezonde vrijwilligers of bijvoorbeeld relevante beroepsgroepen

(militairen en/of piloten). Hieronder wordt een samenvatting gegeven van enkele relevante resultaten.



Figuur 2 Relatie tussen hoogte, zuurstofspanning in de lucht (zwarte lijn, diamanten) en zuurstofverzadiging in het bloed (lichte vierkantjes)

“Acute Mountain Sickness” (AMS) is een regelmatig voorkomend syndroom waarbij mensen die reizen naar hoogte last kunnen krijgen van een reeks symptomen waaronder hoofdpijn, misselijkheid, duizeligheid, braken, slapeloosheid en vermoeidheid. Deze symptomen treden meestal pas op hoogtes boven 2500 m (equivalent aan 16,3% zuurstof). Bij ernstige vormen van AMS kan er ook oedeemvorming (vochtophoping) in de hersenen of longen optreden, hetgeen levensbedreigend kan zijn (Angerer en Nowak, 2003). Symptomen van AMS treden meestal pas op na enige uren blootstelling waarbij 6 uur als minimum wordt genoemd (Angerer en Nowak, 2003). AMS is wel een verschijnsel dat bij veel mensen voorkomt. Boven 3000 m hoogte (equivalent aan 15,5% O₂) heeft meer dan de helft van de mensen last van symptomen (Curtis, 1999). De milde symptomen verdwijnen meestal na 2 tot 4 dagen als het lichaam zich aanpast aan het verblijf op hoogte.

Maggiorini et al. (1990) heeft de frequentie en ernst van AMS in kaart gebracht bij bergbeklimmers. Op 2850 m hoogte (equivalent aan 15,7% O₂) had 9% van de mensen AMS, op 3050 m (15,4% O₂) was dit 13%, op 3650 m (14,5% O₂) was dit 34% en op 4559 m (13,2% O₂) was dit 52%. De meest voorkomende symptomen waren slapeloosheid, hoofdpijn en misselijkheid. Het aantal symptomen en de ernst nam toe met de hoogte.

Schlaepfer et al. (1992) onderzochten de latentietijd voor het identificeren van letters door 10 gezonde vrijwilligers (4 vrouwen, 6 mannen) onder twee condities: 1) een acute verplaatsing naar een hoogte van 3450 m (equivalent met 14,8% O₂) met een heli-copter en 2) een laboratoriumtest met een 14,5% O₂ niveau. De arteriële zuurstofverzadiging was 97-99% tijdens controle maar was gedaald naar 83,4% bij een hoogte van 3450 m en naar 91,0% tijdens de laboratoriumtest. In beide testen werd een afname waargenomen in de tijd die nodig was voor het adequaat identificeren van letters.

Het effect van hoogte op patiënten met coronaire hartziekten werd bestudeerd door Erdmann et al., 1998. Een groep van 23 patiënten en 23 controles werd gevraagd een fietstest af te leggen bij 1000 m en 2500 m hoogte (met 2 dagen tussenruimte). In beide groepen was de maximale inspanning significant lager bij 2500 dan bij 1000 m. De patiënten met coronaire hartziekten hadden een maximaal inspanningsniveau dat 20% lager was dan dat van controle individuen. Hartfrequentie en bloeddruk waren niet verschillend. Arteriële zuurstofverzadiging in controles was $97 \pm 3\%$ en $94 \pm 4\%$ bij respectievelijk 1000 en 2500 m. In patiënten waren deze waarden respectievelijk $95 \pm 4\%$ en $94 \pm 3\%$. Bij 2500 m werd de test vaker afgebroken ten gevolge van ademnood maar er waren geen verschijnselen van ischemie (= hartklachten t.g.v. verminderde doorbloeding van de hartspier).

Bij hypoxie door hoogte kan naast de verminderde beschikbaarheid van zuurstof ook een element als kou een rol spelen. De meeste effecten van hypoxie zijn echter ook in laboratoriumomstandigheden waar te nemen. Een combinatiewerking van kou en hypoxie lijkt dus beperkt maar kan niet worden uitgesloten.

6.4 Vliegen

De kruishoogte van commerciële vliegtuigen is globaal genomen zo'n 10 kilometer ten einde brandstof te besparen. Op deze hoogte is de luchtdruk slechts 120-170 mm Hg met PaO_2 waarden van 22-37 mm Hg. In de vliegtuigcabines wordt een hogere luchtdruk opgebouwd maar die blijft lager dan zeeniveau. Normaal is de cabinedruk 560-690 mm Hg met PaO_2 waarden van 117-140 mm Hg (vergelijkbaar met een hoogte van 1700 m tot 2400 m). In vergelijking met zeeniveau betekent dit 16-18% O_2 . Het aantal vliegbewegingen op jaarbasis is ongeveer $1,5 \times 10^9$ waarbij grote aantallen passagiers zijn betrokken, waaronder vele mensen met (milde vormen van) long- of hartaandoeningen. Niettemin zijn er slechts in beperkte mate meldingen van gezondheidsproblemen. Wel worden COPD-patiënten aangeraden hun medicatie af te stemmen op de vliegreis (Gong, 1992; Lien and Turner, 1998; Westermann and Demedts, 1999).

Lien and Turner (1998) rapporteerden cijfers over gezondheidsproblemen bij passagiers die aankomen op Los Angeles International Airport: slechts 0,003% van de passagiers meldt significante gezondheidseffecten tijdens de vlucht. Van de 260 patiënten met klachten hadden er 12 een toename van hun COPD klachten tijdens vliegen.

Dillard et al. (1991) rapporteert de bevindingen omtrent klachten van mensen ernstige COPD tijdens vliegreizen (zelf-rapportage) over een tijdstraject van een jaar. Acht van de 44 COPD-patiënten (18%) die in dat jaar een vliegreis hadden gemaakt, melden een toename van klachten ten opzichte van hun normale patroon. Vijf patiënten hadden klachten die meer dan 48 uur aanhielden. Drie van de acht hadden meerdere symptomen. Twee patiënten vroegen om zuurstof tijdens de vlucht. Medische behandeling bleek niet noodzakelijk.

Schwartz et al. (1984) onderzocht de zuurstofspanning in het bloed van COPD patiënten bij een gesimuleerde vliegsituatie, hoewel de blootstelling slechts 25 minuten bedroeg. De gemiddelde arteriële PaO_2 daalde van 68,2 mm Hg naar $51,0 \pm 9,1$ mm Hg bij 1650 m hoogte (equivalent aan 17,7% O_2) en 44,7 mm Hg bij 2250 m hoogte (equivalent aan 16,7% O_2).

Geen van de proefpersonen meldde symptomen tijdens deze korte simulatie.

Harinck et al. (1996) onderzochten de zuurstofverzadiging in het bloed van 12 mensen met een aangeboren cyanotische hartafwijking tijdens een gesimuleerde vlucht van 1,5 of 7 uur bij 2438 m (equivalent aan 16,4% O_2). De zuurstofverzadiging van het bloed was te allen tijde lager in de patiënten ten opzichte van de controlegroep. Op zeeniveau 86% in patiënten t.o.v. 98% in controles tijdens de vlucht zo'n 78% in patiënten en 90% in controles. Hoewel niet statistisch significant, steeg het gehalte aan melkzuur (lactaat) in het bloed van patiënten tijdens 6 uur blootstelling van 2,0 naar 4,2 mmol/L hetgeen duidt op anaeroob metabolisme en dus zuurstoftekort in de weefsels.

6.5 Experimentele gegevens

De effecten van hypoxie zijn in een reeks van experimentele studies onderzocht. De onderzochte effecten kunnen worden gerangschikt in een aantal categorieën. Omdat het functioneren van de zenuwen (en hersenen) als eerste worden beïnvloed zijn er tamelijk veel studies gedaan naar de effecten op het gezichtsvermogen, reactietijd en mentale prestaties. Daarnaast zijn er studies verricht naar effecten op het hart en fysieke inspanning. In dit rapport wordt geen compleet overzicht geleverd van alle beschikbare literatuur op dit terrein doch wordt getracht een zoveel mogelijk relevant beeld te geven van de kennis op dit terrein. Dit wordt gedaan door een selectie van relevante studies samen te vatten. De samenvatting van de individuele studies is weergegeven in Appendix B. Een samenvatting van de voornaamste uitkomsten wordt gegeven in hoofdstuk 8.

7 (Inter)nationale grenswaarden voor zuurstofgehalten in de werkomgeving

In deze paragraaf worden de voornaamste grenswaarden voor zuurstofgehalten in de lucht voor de werkplek in kaart gebracht. Daarbij wordt nadrukkelijk gekeken naar de achterliggende basis voor deze waarden. Een drietal grenswaarden zal worden bekeken: de Nederlandse beleidsregels, de aanbeveling van de ‘American Conference of Governmental Industrial Hygienists’ (ACGIH) en de richtlijn van de ‘National Institute for Occupational Safety and Health’ (NIOSH).

7.1 Nationale beleidsregels

In de Nederlandse situatie gelden de beleidsregels op het gebied van de arbeidsomstandighedenwetgeving. In hoofdstuk 4 (gevaarlijke stoffen en biologische agentia) is in beleidsregel 4.6 -1 een regel opgenomen omtrent verstikking. De letterlijke tekst is hieronder overgenomen.

“Er is sprake van een zodanige mate van blootstelling aan stoffen in een ruimte dat gevaar voor verstikking, bedwelming of vergiftiging dan wel brand of explosie als bedoeld in artikel 4.6, eerste lid, van het Arbeidsomstandighedenbesluit bestaat, indien in ieder geval in die ruimte:

- a. de concentratie aan zuurstof lager is dan 18 volumepercent en als deze hoger is dan 21 volumepercent, of.....”*

Verder geeft deze beleidsregel nog aanwijzingen voor het vaststellen en meten van dit niveau.

De grondslag voor deze grenswaarde is niet vastgelegd. Het is zeer waarschijnlijk dat dit getal voortkomt uit een eerdere aanbeveling van de TLV commissie van de ACGIH, aangezien veel grenswaarden voor stoffen in Nederland hiervan afkomstig zijn (zie volgende paragraaf).

7.2 ACGIH aanbeveling

De American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) in de Verenigde Staten van Amerika (VS) is een non-profit organisatie die verantwoordelijk is voor het afleiden van de z.g. Threshold Limit Values (TLVs). Deze TLV zijn chronische referentiewaarden voor stoffen in de lucht, bedoeld als veilige waarden voor werknemers. De TLV-waarden zijn vergelijkbaar met de Nederlandse MAC-waarden die door een commissie

van de Gezondheidsraad worden vastgesteld. Een groot deel van de in Nederland beschikbare ‘bestuurlijke’ MAC-waarden is rechtstreeks afgeleid van deze Amerikaanse TLV-waarden. De TLV commissie stelt dat een aantal gassen en dampen, wanneer zij in hoge concentraties voorkomen in de lucht, primair zullen acteren als ‘simple asphyxiants’ zonder andere significante fysiologische of toxische effecten. Het enige effect van dergelijke (inerte) gassen dat een risico vormt voor de gezondheid, is de verdringing van zuurstof uit de lucht. Tot in januari 2006 gaf de TLV commissie aan (bron website ACGIH):

“A TLV may not be recommended for each simple asphyxiant because the limiting factor is the available oxygen. The minimal oxygen content should be 18% by volume under normal atmospheric pressure (equivalent to a partial pressure of PO₂ of 135 mm Hg). Atmospheres deficient in O₂ do not provide adequate warning and most simple asphyxiants are odorless. Several simple asphyxiants present an explosion hazard. Account should be taken of this factor in limiting the concentration of the asphyxiant”.

Deze aanbeveling stelt dus dat indien er een gas aanwezig is dat als enige effect verdringingsasphyxie heeft, het zuurstofgehalte niet lager mag zijn dan 18%. De tekst zegt dus niet dat een omgeving met >18% zuurstof per definitie veilig is. De tekst geeft ook niet aan op welke gronden de 18% gekozen is. Naar aanleiding van opgevraagde documentatie bij de ACGIH heeft het RIVM een achtergrond document ontvangen over ‘Minimal Oxygen Content’ met een revisiedatum van oktober 2005. Hoewel dit document wordt gepresenteerd als ‘draft’ en de inhoud dus nog kan veranderen is de inhoud hiervan zeer relevant. In dit concept document zijn de volgende passages te vinden:

- “The brain and myocardium are the most sensitive tissues to oxygen deficiency”
- “The initial symptoms.....become evident when hemoglobin saturation is reduced to below 90%”
- “As long as the partial pressure of oxygen in pulmonary capillaries stays above 60 mm Hg, hemoglobin will be more than 90% saturated and normal levels of oxygen transport will be maintained in normal adults”
- “The alveolar PO₂ of 60 mm Hg corresponds to 120 mm Hg in ambient air”
- “The minimum requirement of 19.5% oxygen at sea level.....provides an adequate amount of oxygen for most work assignments and includes a margin of safety”
- “.....symptoms include increased pulmonary ventilation and cardiac output, incoordination and impaired attention and thinking. The symptoms are recognized as being incompatible with safe performance of duties”

Opvallend is dat in deze conceptdocumentatie de ACGIH een aanbeveling geeft van 19,5% zuurstofgehalte terwijl dat in eerdere teksten 18% was. Overigens is de eerder genoemde tekst met de 18%-regel vanaf april 2006 niet meer op de ACGIH website te vinden. Uit de achtergronddocumentatie blijkt duidelijk dat men bij de afleiding van deze waarde primair uitgaat van de fysiologische effecten van zuurstofvermindering, dat men rekening houdt met gevoelige groepen en dat men een veiligheidsmarge in acht neemt.

7.3 NIOSH richtlijn

De National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) heeft reeds in 1987 een richtlijn gepubliceerd over het veilig werken in besloten ruimten (“A Guide to Safety in Confined Spaces”, NIOSH publication 87-113). Naast aanbevelingen over diverse andere factoren (o.a. explosiegevaar, ventilatie, isolatie, meetapparatuur) is in deze richtlijn een paragraaf opgenomen over de risico’s van een zuurstofarme omgeving. De NIOSH richtlijn vermeldt:

“An oxygen-deficient atmosphere has less than 19.5% available oxygen. Any atmosphere less than 19.5% oxygen should not be entered without an approved self-contained breathing apparatus. The oxygen level in a confined space can decrease because of work being done, such as welding, cutting or brazing; or, it can be decreased by certain chemical reactions (rusting) or through bacterial action (fermentation). The oxygen level is also decreased if oxygen is displaced by another gas, such as carbon dioxide or nitrogen.....”

Deze tekst wordt begeleid door een figuur waarin de relatie tussen het zuurstofniveau en effecten wordt weergegeven. Deze figuur stelt dat 19,5% zuurstof het minimum is voor veilige toegang tot een besloten ruimte. Bij 16% zuurstof wordt een afname van de mentale beoordeling en moeilijke ademhaling aangegeven. Bij 14% wordt gesteld dat er foute beoordelingen kunnen worden gemaakt en dat er snel vermoeidheid optreedt. Op welke gronden deze relaties worden gelegd wordt niet aangegeven. De wetenschappelijke basis is dus onbekend. Net als bij de ACGIH aanbeveling wordt er dus niet gesteld dat een ruimte met een zuurstofgehalte hoger dan 19,5% per definitie veilig is omdat er bijvoorbeeld wel andere giftige stoffen aanwezig kunnen zijn.

7.4 OSHA richtlijn

De Occupational Safety and Health Agency van de Amerikaanse overheid maakt ook melding van een grens van 19,5% voor z.g. simple asphyxiants. Waarschijnlijk is de OSHA uitspraak gebaseerd op die van de NIOSH omdat de documenten waarin de 19,5% wordt genoemd al redelijk gedateerd zijn. Het is daarom niet mogelijk dat men de richtlijn van de ACGIH volgt die 18% was. Een verdere onderbouwing van OSHA zelf is niet gevonden.

8 Discussie en Conclusies

8.1 Zuurstofgehalte en gezondheidseffecten

In deze rapportage worden de gezondheidseffecten van een verlaagd zuurstofgehalte in de lucht geëvalueerd. Deze situatie kan zich voordoen indien er bepaalde gassen in de lucht aanwezig zijn die op zichzelf geen toxische werking hebben (inerte gassen) maar vooral de aanwezige lucht (zuurstof) kunnen verdringen. Uitgaande van deze situatie is dus het zuurstofniveau de enige parameter die de potentiële gezondheidseffecten bepaald.

In de voorgaande paragrafen zijn de gezondheidseffecten van hypoxie beschreven in algemene termen, in relatie tot hoogte, in relatie tot vliegen en in experimentele bevindingen. Dit overzicht is niet uitputtend of compleet maar geeft een overall beeld van de kennis op dit vlak. In zijn algemeenheid nemen de effecten gradueel toe bij verlaging van het zuurstofgehalte in de lucht. In toenemende ernst worden de volgende effecten waargenomen.

- Verhoogde ademfrequentie (en ademvolume)
- Verhoogde hartfrequentie / hart-output
- Verminderd nachtzicht
- Lichte neurologische verschijnselen (verminderd zichtvermogen, reductie visuele discriminatie, toename reactietijd, toename in fouten tijdens neurologische testen)
- Hoofdpijn
- Verminderd vermogen tot fysieke prestatie
- Duizeligheid, misselijkheid, hyperventilatie
- Vermoeidheid, slaapstoornis
- Uitputting, geheugenverlies
- Bewusteloosheid, irreguliere respiratie

- Respiratie stopt, hartfalen, letaliteit

Gevoelige groepen

Deze effecten zijn in algemene zin eerder waar te nemen bij gevoelige groepen (hartpatiënten en mensen met COPD/astma). Studies naar de reactie op hypoxie in individuen met verminderd zuurstoftransport (anemie, sikkelcelziekte, thalassemia) zijn niet direct voorhanden (zie ook Angerer en Nowak, 2003). Hoewel mensen met ernstige hartkwalen en ernstige COPD zeer waarschijnlijk niet (meer) deelnemen aan het arbeidsproces, zullen individuen met mildere vormen van deze aandoeningen wel degelijk in het arbeidsproces betrokken zijn. Dit geldt ook voor diverse groepen mensen met verminderd zuurstoftransport. Mensen met een hartkwaal zijn zich vaak niet eens bewust van hun kwaal totdat zich een acute gezondheidsklacht aandient. Gezien de brede toepassingen die worden voorgesteld voor brandpreventieapparatuur die resulteren in hypoxie, is het zeer goed mogelijk dat ook bovengenoemde groepen kunnen werken in dergelijke ruimten.

Bij de vaststelling van een eventuele grens voor veilig werken onder hypoxie dient rekening te worden gehouden met gevoelige groepen.

Blootstellingstijd

Zeker bij kortdurende blootstellingen van maximaal enkele uren, is de blootstellingstijd aan hypoxie medebepalend voor de effecten. Hoewel hypoxie vaak zeer snel leidt tot effecten (binnen minuten) kunnen bij voortdurende blootstelling de effecten in ernst toenemen. Het meest duidelijk over tijdseffecten is de literatuur over hoogteziekte. Deze wordt meestal pas waargenomen indien mensen meer dan enkele uren boven een bepaalde hoogte verblijven. Is het verblijf korter, dan treden de effecten meestal niet op (zie onder). Verder zijn kwantitatieve relaties tussen zuurstofniveau – tijd – effect zeer beperkt beschikbaar. In het onderstaande wordt er vanuit gegaan dat de effecten snel zullen optreden.

Gezondheidseffecten en mate van schadelijkheid

Een verhoogde ademfrequentie en hartfrequentie als enig effect van een hypoxische omgeving worden niet beschouwd als nadelige gezondheidseffecten. Een matig hypoxische omgeving waardoor dergelijke fysiologische effecten kunnen optreden wordt dan ook niet als nadelig beschouwd voor werknemers. Als de effecten al worden waargenomen zal dit eenzelfde soort effect zijn als wanneer men zich fysiek iets meer inspannt. Vanuit het oogpunt van gezondheidsbescherming en arbeidsveiligheid kan gesteld worden dat het echter onwenselijk is als individuen in een omgeving moeten werken welke tot neurologische verschijnselen kan leiden. Dit uitgangspunt is ook door de ACGIH gehanteerd. In het onderstaande is daarom uitgegaan van het optreden van neurologische effecten als ijkpunt.

Uit fysiologisch oogpunt is het percentage zuurstof in de lucht wellicht niet de belangrijkste maat om te bepalen op welk niveau er schadelijke effecten van hypoxie zullen plaatsvinden. Een betere maat is de zuurstofhoeveelheid en daarmee de zuurstofverzadiging in het arteriële bloed (zie paragraaf 6.1). Uit een aantal experimentele studies is af te leiden dat milde neurologische en coördinatie-effecten waarneembaar zijn bij een arterieel zuurstofverzadigingsniveau van 75-90% (Carlile et al., 1992; Schlaepfer et al., 1992; Davis et al., 1995; Li et al., 2000). Daarnaast wordt in de tabel van Poisindex ® gepresenteerd dat arteriële zuurstofverzadigingsniveaus van 82-90% kunnen resulteren in verhoogde respiratie en hartfrequentie, verminderd nachtzicht, en licht verminderde fysieke prestatie en dat deze symptomen als eerste worden waargenomen in gevoelige individuen. Studies met COPD patiënten (Berg et al., 1993; Schwartz et al., 1984) laten zien dat de partiële zuurstofspanning in arterieel bloed 45 mm Hg is tijdens lichte inspanning onder hypoxie (bij 17,2% O₂ of hoogtes tot 2438 m). Deze PaO₂ waarden corresponderen met SaO₂ waarden van 75-80%. Berg et al. (1993) meldt dat 1 op de 18 patiënten een toename in ectopische activiteit in het

ECG had maar verder warden geen symptomen beschreven. Schwartz et al. (1984) melde geen symptomen tijdens blootstelling aan hoogte. Echter, Dillard et al. (1991) geeft aan dat 18% van de COPD patiënten die reist met een vliegtuig symptomen vertoonde (verstoorde respiratie, oedeem, niezen, cyanose, en pijn op de borst).

Deze informatie geeft aan dat een SaO₂ waarde van 80% als veilig kan worden beschouwd, ook voor gevoelige groepen. Gebruik makend van het model SatCur (zie Appendix) wordt ingeschat welk percentage zuurstofgehalte in de lucht hiermee geassocieerd is. Voor deze berekening wordt gebruik gemaakt van een COPD patiënt die lichte inspanning pleegt (zie de invoerparameters in Appendix). Hieruit volgt dat 80% SaO₂ overeenkomt met 17% zuurstof in de lucht op zeeniveau.

In gecontroleerde situaties (dwz de oorzaak van verminderde zuurstofpercentage is bekend en niet te wijten aan het toevoegen van giftige gassen) zullen tot op een niveau van 17% zuurstof in de lucht op zeeniveau er geen nadelige gezondheidseffecten waarneembaar zijn, ook niet in relevante gevoelige individuen.

Naast deze kwantitatieve fysiologische berekening kan ook op hoofdlijnen gekeken worden naar de diverse literatuur die effecten rapporteren bij hoogte, vliegen en experimentele hypoxie. De equivalente hypoxieniveaus zijn in dit rapport met een generieke formule berekend en geven dus slechts een indicatie van het zuurstofgehalte in de lucht en geen exacte waarde zoals die werkelijk in de studies was.

Ten aanzien van hoogte zijn de volgende observaties van belang. Op een hoogte van 2850 m ($\pm 15,7\%$ O₂) had 9% van de individuen klachten van AMS (Maggiorini et al., 1990), hoewel moet worden aangetekend dat dit meestal blootstelling betreft > 6 uur. In ouderen was het niveau van maximale inspanning verlaagd bij 2500 m (16,3% O₂) (Levine et al., 1997). Bij eenzelfde hoogte moesten hartpatiënten een inspanningstest vaker afbreken dan normaal (Erdmann et al., 1998).

Schwartz et al. (1984) vonden geen nadelige effecten bij 25 min blootstelling aan 16,7% O₂. Harinck et al. (1996) vonden geen noemenswaardige effecten tijdens 7 uur hypoxie (16,4% O₂) hoewel de melkzuurspiegels in het bloed wel licht stegen hetgeen duidt op zuurstoftekort in de weefsels.

Uit de experimentele literatuur zijn de volgende waarnemingen van belang. Bij een 35 min simulatie bij 15,6% O₂ was het visueel vermogen tot accuraat waarnemen verminderd (Leber et al., 1986). Bij eenzelfde niveau en blootstelling van 1,5 uur was de kleurdiscriminatie verminderd (Vingrys en Garner, 1987). Bij een niveau van $\leq 15,7\%$ (1 uur) melden Li et al. (2000) dat de reactietijd in een complexe test was toegenomen. Een significante vermindering van het fysieke prestatievermogen werd gevonden bij 15,5% O₂ in normale individuen en hartpatiënten (Agostoni et al., 2000). Het aantal fouten in logische redentietesten of 'rekentesten' was toegenomen tijdens korte blootstelling bij 14,5% O₂ (Crow en Kelman, 1971; Green en Morgan, 1985; Paul en Fraser, 1994). In overeenstemming met de opinie van de ACGIH worden dergelijke effecten als ongewenst beschouwd voor het veilig uitvoeren van taken.

Bij niveau's van 14-16% O₂ zullen globaal genomen (milde) neurologische effecten en een vermindering van de fysieke prestatie in het algemeen optreden. De effecten treden mogelijk in hogere mate op in gevoelige groepen dan in normale individuen.

Onderzoek dat op dit moment wordt uitgevoerd (Prof. A. Dahan, Leiden, persoonlijke mededeling) geeft aan dat de zuurstofgehalten in de hersenen tijdens hypoxie verbeterd kunnen worden indien de concentratie CO₂ in de buitenlucht wordt verhoogd. Dit zou neurologische effecten mogelijk kunnen voorkomen. Het onderzoek is echter nog prematuur

en op basis van deze voorlopige resultaten kunnen daar nog geen conclusies aan worden verbonden.

Zuurstofpercentages lager dan 14% moeten worden beschouwd als nadelig voor de gezondheid. Zeker omdat dergelijke hypoxie zal leiden tot een zuurstofverzadigingsniveau in het arteriële bloed waarbij men op het 'steile deel' van de hemoglobine-dissociatiecurve terecht komt. Een verdere verlaging van het zuurstofgehalte zal dan heel snel leiden tot een dalend zuurstofverzadigingsniveau. Dit moet beschouwd worden als een ongewenste situatie omdat dit snel kan leiden tot negatieve gezondheidseffecten, met name bij gevoelige groepen en bij fysieke inspanning.

Acute en herhaalde blootstelling

De factor tijdsduur is een essentieel element in de beschouwing van de effecten van hypoxie. De eerste (fysiologische) reacties treden meestal op binnen enkele minuten. Bij milde hypoxie stelt zich een nieuwe 'steady-state' in waardoor de effecten niet zullen toenemen. Bij iets diepere blootstelling aan hypoxie kunnen gezondheidseffecten zich na verloop van tijd progressief manifesteren. Het beste voorbeeld hiervan is hoogteziekte die pas optreedt bij blootstelling van meer dan enkele uren. De meeste experimentele studies beschrijven de effecten van kortdurende acute blootstelling aan hypoxie. De effecten van herhaalde (dagelijkse) blootstelling aan hypoxie zijn naast het voorkomen van AMS veel minder duidelijk onderzocht.

Bij herhaalde of langdurige blootstelling treedt er in ieder geval een bepaalde mate van adaptatie op (Hochachka et al., 1993). Dit gegeven wordt positief gebruikt in de sport (hoogtetraining) waardoor het lichaam beter in staat is om zuurstof naar de weefsels te transporteren (zie Neubauer, 2001 en referenties hierin; zie de websites ^{3,4}). Echter, herhaalde blootstelling heeft ook nadelige effecten. Hoewel de humane literatuur op dit punt beperkt is geeft Neubauer (2001) een overzicht van dierexperimentele literatuur. Hieruit blijkt dat herhaalde blootstelling aan hypoxie kan leiden tot verminderde groei van de foetus in ratten, een verhoogde reactie van het sympathisch zenuwstelsel op acute hypoxie, verstoring van het vetmetabolisme in de hersenen en schade aan de wanden van bloedvaten. Zonder in de details van dit soort onderzoek te kunnen treden kan gesteld worden dat enige voorzichtigheid met herhaalde blootstelling aan hypoxie in acht moet worden genomen.

8.2 Normstelling besloten ruimten

De huidig geldende normstelling voor het werken in besloten ruimten zoals gesteld in de Nederlands beleidsregels voor arbeidsveiligheid geven aan dat in ruimten met minder dan 18% zuurstof niet gewerkt mag worden zonder persoonlijke beschermingsmiddelen (ademapparaat). De grenswaarde van 18% is zeer waarschijnlijk afkomstig van eerdere aanbevelingen van de ACGIH in de Verenigde Staten, die aangaf dat voor 'simple asphyxiants' (stoffen die zuurstofverdringing als enig (toxisch) effect hebben) een waarde van 18% zuurstof zou moeten gelden. Uit recente achtergronddocumenten van de ACGIH blijkt echter dat men thans een waarde adviseert van 19,5% zuurstof. Deze waarde is gebaseerd op fysiologische effecten van zuurstofvermindering, rekening houdend met gevoelige groepen en een veiligheidsmarge.

Naast het feit of het zuurstofniveau van 18% of 19,5% tot een (on)aanvaardbaar gezondheidsrisico leidt, moet vastgesteld worden dat in deze grenswaarde voor besloten

³ <http://www.hypoxia.ru/ghpm.htm>

⁴ <http://www.hypoxia.ch/method.html>

ruimten in ieder geval ook arbeidshygiënische aspecten een rol spelen. In de tekstuele formuleringen die gekozen zijn, zowel voor de Nederlandse beleidsregels als voor de aanbevelingen van de ACGIH en NIOSH, wordt nadrukkelijk gewezen op het feit dat een ruimte met minder dan 18% (ACGIH) of 19,5% (NIOSH) als onveilig of ongewenst moet worden beschouwd. Niet dat een zuurstofgehalte van meer dan 18 of 19,5% veilig is. Voor de ACGIH aanbeveling geldt dat deze uitsluitend bedoeld is als alternatief voor een stofspecifieke TLV-waarde wanneer het een 'simple asphyxiant' betreft. In deze situatie wordt dus in ogenschouw genomen dat het gaat om een grenswaarde bij blootstelling aan een toxicologisch gezien inerte stof.

In de richtlijn van NIOSH wordt expliciet uitgegaan van besloten of afgesloten ruimten. Deze richtlijn is met name opgesteld vanuit de filosofie dat lucht in een ruimte 20,9% zuurstof hoort te hebben. Lucht met een lager zuurstofgehalte zoals 19,5% geeft dus per definitie aan dat er qua gassamenstelling iets niet in orde is in zo'n ruimte.

In een publicatie van Rekus (1999) wordt dit element nader belicht. Omdat zuurstof en stikstof in normale lucht voorkomen in een verhouding van 1:4 betekent een zuurstofgehalte van 19,5% dat er dus ongeveer 1,5% zuurstof en 6% stikstof is verdrongen door een ander gas. Dit betekent dat er dus 7,5% van een ander gas (oftewel 75.000 ppm) aanwezig is. Ter vergelijking: de hoogste MAC-waarden zijn vastgesteld voor chloorfluorkoolwaterstoffen en bedragen ongeveer 2000 ppm. Als dit gas een toxicologisch inert gas is, geeft 75.000 ppm geen probleem. Indien dit echter dampen betreft van oplosmiddelen, brandstoffen, of fermentatiegassen van bacteriën kan er een acuut gezondheidsrisico optreden bij concentraties van 75.000 ppm. Met andere woorden de 19,5% is niet alleen afgeleid van de risico's van verminderd zuurstof maar ook ter bescherming van acute risico's door blootstelling aan andere gassen.

De NIOSH richtlijn van 19,5% O₂ voor het werken in besloten ruimten moet dus worden beschouwd als een signaal dat er iets mis is in die ruimte.

In de Nederlandse beleidsregels wordt 18% zuurstof gehanteerd voor het werken in besloten ruimtes waarvoor dus mede de overwegingen gelden als die voor de NIOSH richtlijn gelden. Het feit dat de lucht in een besloten ruimte slechts 18% zuurstof bevat geeft aan dat er een ander gas aanwezig is in die ruimte. Op het moment dat dit feit wordt geconstateerd betekent dit dat er 15% ($21 - 18 = 3\%$ minder zuurstof; plus $3 \times 4 = 12\%$ minder stikstof) van een ander gas aanwezig is (150.000 ppm). Een ruimte met 18% zuurstof is dus niet per definitie veilig.

Alleen indien vaststaat dat het zuurstofgehalte in een specifieke ruimte is gedaald ten gevolge de aanwezigheid van een toxicologisch inert gas (zoals stikstof of argon), worden de gezondheidsrisico's uitsluitend bepaald door het zuurstofniveau in die ruimte. In die omstandigheden zouden er andere uitgangspunten kunnen worden gehanteerd dan de 18% beleidsregel.

8.3 Conclusies

Op basis van dit literatuuronderzoek worden de volgende conclusies getrokken.

1. Systemen waarmee het zuurstofgehalte in een ruimte verlaagd kan worden kennen een brede toepassing waardoor veel verschillende werknemers hiermee in aanraking kunnen komen.
2. Hoewel mensen met ernstige hartkwalen en ernstige COPD waarschijnlijk niet meer deelnemen aan het arbeidsproces, bevinden er zich binnen de werknemerspopulatie diverse gevoelige groepen m.b.t. hypoxie. In het geval van hartaandoeningen is een deel van de werknemers zich hiervan pas bewust nadat er (acute) hartklachten optreden.

3. Bij het vaststellen van grenswaarden in de lucht voor aanvaardbare niveaus van hypoxie dient daarom rekening te worden gehouden met gevoelige groepen.
4. Bij een zuurstofgehalte in de lucht van $\geq 17\%$ (volume) op zeeniveau worden geen nadelige gezondheidseffecten verwacht anders dan normaal fysiologische reacties. Het nachtzicht zou iets verminderd kunnen zijn.
5. In het gebied van 14 tot 17% zuurstof op zeeniveau worden milde neurologische effecten en een afname van de fysieke prestatie waargenomen. Deze effecten treden eerder en in hogere mate op bij gevoelige individuen (hartpatiënten, COPD/astma patiënten, individuen met verminderde capaciteit voor zuurstoftransport in het bloed). Deze effecten treden al op bij kortdurende blootstelling.
6. Bij wat langer durende blootstelling (> 6 uur) zal zo'n 10% van de individuen last krijgen van gezondheidseffecten vergelijkbaar met Acute Mountain Sickness (hoogteziekte) bij een niveau tussen 15 en 16% O_2 .
7. Zuurstofgehalten van $< 14\%$ op zeeniveau moeten worden beschouwd als nadelig voor de gezondheid.
8. De grenswaarde van 18% O_2 voor het veilig werken in besloten ruimten is (waarschijnlijk) gebaseerd op samenstelling van overwegingen. Enerzijds de effecten van verminderde zuurstofbeschikbaarheid; anderzijds het voorkomen van nadelige effecten ten gevolge van de aanwezigheid van andere stoffen/gassen.
9. Een gehalte van $\geq 18\%$ O_2 is niet per definitie 'veilig'. Andere gassen aanwezig in de lucht kunnen voor aanzienlijke toxicologische problemen zorgen.
10. Alleen indien met zekerheid vastgesteld kan worden dat het zuurstofgehalte in de lucht is verminderd door de aanwezigheid van een toxicologisch inert gas, kunnen de gezondheidsrisico's van het werken in zo'n ruimte worden bepaald door het niveau van de hypoxie.

9 Review

Deze rapportage is becommentarieerd door een tweetal wetenschappers, met name gericht op de juistheid van de fysiologische gegevens en de gezondheidseffecten van hypoxie. Wij zijn deze personen zeer erkentelijk voor hun bijdrage.

Dit rapport is gereviewed door:

Prof. Dr. A. Dahan
Hoogleraar anesthesiologie
Leids Universitair Medisch Centrum
Rijksuniversiteit Leiden

Dr. L. Hoofd
Docent Fysiologie
Afdeling Integratieve fysiologie
Medisch Centrum, Radboud Universiteit, Nijmegen.

10 Literatuur

- Agostoni, P., Cattadori, G., Guazzi, M., Bussoti, M., Conca, C., Lomanto, M., Marenzi, G., Guazzi, M.D. (2000) Effects of simulated altitude induced hypoxia on exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Am. J. Med* 109(6); 450-455.
- Angerer, P., Nowak, D. (2003) Working in permanent hypoxia for fire protection-impact on health. *Int. Arch. Occup. Health* 76; 87-102.
- Beach C., Fowler, B. (1998) Evidence that the slowing caused by acute hypoxia is modality dependent. *Avat. Space Environ. Med.* 69; 887-891.
- Berg, B.W., Dillard, T.A., Derderian, S.S., Rajagopal, K.R. (1993) *Am. J. Med.* 94; 407-412.
- Buck, A., Schirlo, C., Jasinsky, V., Weber, B., Burger, C., Schulthess, G.K., Koller, E.A., Avlicek, V. (1998) Changes of cerebral blood flow during short-term exposure to normobaric hypoxia. *J. Cerebr. Blood Flow Metab.* 18: 906-910.
- Carlile, S., Bascom, D.A., Paterson, D.J. (1992) The effect of acute hypoxia on the latency of the human auditory brainstem evoked response. *Acta Otolaryngol.* 112; 939-945.
- CCOHS. Internet site: www.ilpi.com/msds/ref/asphyxiant.html.
- Comroe, J.H., Forster, R.E., Dubois, A.B., Briscoe, W.A., Carlsen, E. (1962) *The Lung – Clinical physiology and pulmonary function tests.* Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, USA.
- Crow, T.J., Kelman, G.R. (1971) Effect of mild acute hypoxia on human short term memory. *Br. J. Anaesthesia* 43(6); 548-552
- Davis, H.Q., Kamimori, G.H., Kulesh, D.A., Mehm, W.J., Anderson, L.H., Elsayed, A.M., Burge, R., Balkin, T.J. (1995) Visual performance with the aviator night vision imaging system (ANVIS) at a simulated altitude of 4300 meters. *Aviat. Space Environ. Med.* 66; 430-434.
- Dillard, T.A., Beninati, W.A., Berg, B.W. (1991) Air travel in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 151; 1793-1795.
- Dillard T.A. et al. (1998) Lung function....*Aviat Space Environ Med* 69(10); 979-985
- Erdmann, J., Sun, K.T., Masar, P., Niederhauser, H. (1998) Effects of exposure to altitude on men with coronary artery disease and impaired left ventricular function. *Am. J. Cardiol.* 81; 266-270.
- Gong, H. (1992) Air travel and oxygen therapy in cardiopulmonary patients. *Chest* 101: 1104-1113.
- Green, R.G. and Morgan D.R. (1985) The effects of mild hypoxia on a logical reasoning task. *Aviat. Space Environ Med.* 56 (10); 1004-1008.
- Guyton, A.C. (1991) *Textbook of medical physiology.* 8th Edition. W.B. Saunders Company, USA.
- Harinck, E. et al. (1996) Air travel and adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 93 (2); 272-276.

- Hochachka, P. W., Lutz, P. L., Sick, T., Rosenthal M. and G. van den Thillart. Surviving Hypoxia. C.R.C.Press. Boca Raton, Florida. 570pp. 1993
- Knight, D.R, Schlisting, C.L., Fulco, C.S., Cymerman, A. (1990) Mental performance during submaximal exercise in 13 and 17% oxygen. Undersea Biomed. Res. 17(3); 223-230
- Kozora E. et al. (1999) Cognitive functioning....Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 12(3); 178-183.
- Leber, L.L., Roscoe, S.N., Southward, G.M. (1986) Mild hypoxia and visual performance with night vision goggles. Aviat. Space Environ. Med. 57; 318-324.
- Levine B.D. et al. (1997) Effect of high altitude exposure in the elderly. The tenth mountain division study. Circulation 96(4); 1224-1232.
- Li, X., Wu, X., Fu, C., Shen, X., Yang, C., Wu, Y. (2000) Effects of acute exposure to mild or moderate hypoxia on human psychomotor performance and visual reaction time. Space Med. Med. Engineering, 13; 235-239.
- Lien, D., Turner, M. (1998) Recommendations for patients with chronic respiratory disease considering air travel: A statement from the Canadian Thoracic Society. Can. Respir. J. 5; 95-100.
- Lindeis, A.E. (1997) Performance during positive pressure breathing after rapid decompression up to 72000 feet. Human Factors 39; 102-110.
- Lippsett, et al. (1994) In: Patty's Industrial Hygiene and Toxicology Vol. II, part F. 4th edition.
- Loeppky, J.A., Kuethe, D.O., Altobelli, S.A., Scotto, P., Piiper, J. (1999) Effects of gas density on experimentally obstructed ventilation during acute hypoxia. Respir. Physiol. 117; 151-160.
- Maggiorini M et al. (1990) Prevalence of acute mountain sickness in the Swiss Alps.Br. Med. J. 301(6756); 853-855.
- NIOSH (1987) A guide to Safety in Confined Spaces. Pettit, T. and Linn, H. U.S. Department of Health and Human services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health.
- Neubauer, J.A. (2001) Physiological and pathophysiological responses tot intermittent hypoxia. J. Appl. Physiol. 1593-1599.
- Paul, M.A. and Fraser W.D. (1994) Performance during mild acute hypoxia. Aviat Space Environ Med 65(10Pt 1): 891-899.
- Piehl Aulin, K., Svedenberg, J., Wide, L., Berglund, B., Saltin, B. (1998) Short term intermittent normobaric hypoxia – hematological, physiological and mental effects. Scand J. Med Sci. Sports 8(3); 132-137.
- Rekus, J.F. (1999). Is 19.5 percent oxygen really safe ? Occup. Haz. 61; pp. 49-56.
- Scharf, S.M., Iqbal M., Keller, C., Criner, G., Lee, S., Fessler, H.E. (2002) Hemodynamic characterisation of patients with severe emphysema. Am. J. Crit. Care Med. 166; 314-322.

Schlaepfer, T.E., Bärtsch, P., Fisch, H.U. (1992) Paradoxal effects of mild hypoxia and moderate altitude on human visual perception. *Clinical Science* 83; 633-636.

Schwartz, J.S., Bencowitz, H.Z., Moser, K.M. (1984) Air travel hypoxemia with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Int. Med.* 100; 473-477.

Vingrys, A.J., Garner, L.F. (1987) The effect of moderate level of hypoxia on human color vision. *Documenta Ophthalmol.* 66; 171-185.

Westerman, C.J.J., Demedts, M. (1999) Vliegereizen en longaandoeningen. In: *Longziekten Band II*; pp. 1326-1335. Van Gorcum Assen, Universitaire Pers Leuven.

APPENDIX A

Description of the SatCur model

There are various 'models' or computerized calculations that describe the oxygenation of arterial blood. A number of them are freely available on the internet. Mostly these are primarily designed for educational purposes.

These models make use of the standard formulas that can be found in most textbooks on respiratory physiology.

One of these models is the SatCur-model which is designed by dr. L. Hoofd of the Department of Physiology, (University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands). This department is specialised in tissue oxygenation and exercise physiology. In addition, high altitude physiology has been a topic of research⁵.

A full operating demo-version of the SatCur model can be freely downloaded at <http://www.baloh.nl>. The preference of SatCur above other available models is that SatCur provides the possibility to take into account the environmental conditions (e.g. oxygen content of the atmosphere, barometric pressure) but also ventilation, cardiovascular, energy consumption, and blood characteristics.

Below follows the explanation of SatCur as is providing along with the model:

Blood plays an important role in the oxygen transport in the body, in particular, the hemoglobin in the blood. Oxygen is taken up in the lungs, arterial or oxygen-rich blood, and released in the tissues, resulting in venous or oxygen-poor blood. Various regulation systems in the body guarantee adequate functioning of this step in the oxygen transport. The various concepts and notions can be found under menu title 'Help', options 'O2 and Hb' and 'Keywords'.

SatCur shows you the oxygen status of the blood for any situation, as determined by the parameter values corresponding to a certain situation. This is done graphically - though numerical values are available also. The left panel shows oxygen saturation against oxygen pressure. As standard, the letter a is for arterial, the v for (mixed) venous, and the A for Alveolar situation. For explanation of details, click the question mark button and then the requested location; also, a right mouseclick can do the job. The right panel shows the amount of bound oxygen per litre of blood, in terms of oxygen gas volume under standard conditions (STPD). Above are the options for showing curves, for an additional panel representing 'free' oxygen, not bound to hemoglobin, and for calculated values (#) momentarily.

The oxygen status of the blood depends on various conditions. The programme SatCur calculates the oxygen status for the various parameter values representing these conditions. You can change values through the menu 'Parameters', option 'Edit'. For clear organization, the parameters are ordered in five distinct groups, 'Outside world', 'Respiration', 'Transfer', 'Blood', and 'Metabolism'. NOT implemented in SatCur are the regulation mechanisms themselves; these would act through altering parameter values which, however, are under direct control of the user. Consequently, it is possible to choose parameter sets representing situations the body never would accept. For instance, very low environmental oxygen would result in increase in ventilation and cardiac output to sustain adequate organ tissue oxygenation, but since the automaticity of such regulations is disabled you will have to do that yourself.

SatCur is intended as a learning aid. Additionally, it can have its value for simulating patient situations, but exclusively if you are experienced enough to adequately handle the results. It cannot be guaranteed that the simulated situation represents an actual patient situation under all circumstances, even though utmost care is taken to simulate adequately. It is not allowed to use a SatCur result as decisive for patient treatment.

⁵ See Website www.umcn.nl/scientist (options Research Departments – Physiology).

Although SatCur is intended to be used a teaching tool, the model can be used for setting AEGL-values for simple asphyxiants because: 1) SatCur provides the opportunity to simulate a COPD patient and 2) the extrapolations will finally provide a rough estimate of the environmental oxygen deprivation which would be coupled to the AEGL-tiers.

In the table below all parameter settings of the SatCur model are described for the default conditions as well as for a simulated moderate COPD patient (being the most sensitive sub population for asphyxia) performing moderate exercise. The latter values are chosen by the present author based on textbook and research values.

Because SatCur only operates from external characteristics towards blood oxygenation but not vice versa, one has to do a trial and error type of approach to find the external oxygen level that results (given the parameters settings as shown below) in the target SaO₂ value.

	Normal individual			Moderate COPD patient with moderate exercise used for AEGL calculations
Parameter	Default value SatCur	min	max	Sensitive population
Outside				
Barometric pressure	1.0 atm	0.3	10.0	1.0
Inspired O ₂	20.93%	5.0	20.93	To be varied
Inspired CO ₂	0.034%	0.0	20.0	0.034
Inspired CO	0.0%	0.0	1.0	0.0
Respiration				
Frequency	12.0 min ⁻¹	1	100	16.0 (exercise)
Tidal volume	0.5 L	0.1	5.0	1.0 (exercise + COPD)
Dead Space	0.15 L	0.05	4.0	0.15
Transfer				
Transfer factor	20 (ml/min)/mm Hg	2.0	40.0	10.0 (COPD)
Cardiac output	5 L/min	1.0	20.0	10 (exercise)
Shunt flow	1.5%	0.0	90.0	1.5
Blood				
Hematocrit	45 ml/dL	10.0	70.0	45
Inactivated Hb	0.0%	0.0	100	0.0
DPG content	1.0 [DPG]/[Hb]	0.0	2.0	1.0
O ₂ solubility	0.024 (L/L)/atm	0.021	1.20	0.024
Base Excess	0.0 mEq/L	-25.0	20.0	0.0
Metabolism				
Body Temperature	37.0	26.0	42.0	37.0
O ₂ consumption	0.25 L/min	0.05	3.0	0.65 (exercise)
Respiration Quotient	0.83	0.7	1.0	0.83

Note: the bold + italic parameters are the parameters that are changed to simulate a moderate COPD patient performing light exercise

APPENDIX B

Samenvattingen van experimentele literatuur

Visuele effecten

Leber et al. (1986) heeft 4 US Air Force piloten blootgesteld aan gesimuleerde hoogte middels een gezichtsmasker. De hoogtes waren controleniveau (1630 m), 2134 m (19,58% environmental oxygen), 3048 m (17,52% O₂), and 3962 m (15,58% O₂). Blootstelling was normobaar. Het visuele vermogen werd getest bij dag- en nachtzicht en iedere hoogtelooststelling duurde 35 minuten. Het visuele vermogen was niet beïnvloed bij 2134 of 3048 m. Bij 3962 m (15,58% O₂) werd een afname waargenomen in het accuraat waarnemen van signalen.

Twee air force stafleden voerden een test uit op kleurdiscriminatie op zeeniveau en 3657 m hoogte (Vingrys en Garner, 1987). De blootstelling werd uitgevoerd in een decompressiekamer en duurden 1,5 uur. Het vermogen voor kleurdiscriminatie was significant lager bij hoogte dan op zeeniveau maar de resultaten vielen wel binnen de spreiding van de normale populatie (match met leeftijd)

Het effect van kortdurende blootstelling aan een gesimuleerde hoogte van 4300 m (equivalent aan % O₂) op visuele prestatie werd getest in 17 militairen (Davis et al., 1995). De arteriële zuurstofverzadigingsniveaus daalden tot 80% in mannen en tot 72% in vrouwen. Van de vrijwilligers rapporteerden 76% ten minste één visueel symptoom, 69% verminderde zichtscherpte en moeite met lezen, terwijl 23% moeite met focussen aangeeft. Een test voor zichtscherpte gaf significant lagere resultaten bij hypoxie terwijl de contrastgevoeligheid was toegenomen.

Gebruik makend van snelle decompressie onderzocht Lindeis (1997) het effect van grote hoogte (ongeveer 18.200 m; equivalent aan 4% O₂). Zes vrijwilligers (2 vrouw, 4 man) warden blootgesteld aan hypobare hypoxie gedurende 1-3 minuten. De arteriële zuurstofverzadiging daalde naar 88% na 2 min en naar 73% op het einde van de test. De reactietijd in een visuele reactietest was niet verhoogd hoewel dit wel het geval was na de blootstelling onder normoxie. Het kan zijn dat de korte blootstellingstijd onvoldoende is om effecten te induceren.

Effecten op reactietijd en mentale prestatie

Het effect van hypoxie op het korte termijn geheugen werd getest door Crow en Kelman (1971) middels hoogtesimulaties. Zowel de herkenningstijd als het aantal fouten in een cijferherkenningstest was verhoogd bij een hoogte van 3656 m (equivalent aan 14,5% O₂) maar niet bij hoogtes van 2438 m of lager.

Green en Morgan (1985) onderzochten of hypoxie een invloed had op het aantal fouten in een test voor logische redenering. In totaal werden 150 individuen, verdeeld over verschillende groepen, getest bij hoogtesimulaties (0 – 305 – 2440 – 3050 – 3660m). Bij hoogtes van 3050 m en lager (equivalent aan >15,4% O₂) werden geen significante verschillen gevonden in het percentage fouten in de test. Bij een hoogte van 3660 m (equivalent aan 14,5%) was het gemiddeld aantal fouten in de test echter significant verhoogd (21% fouten ten opzichte van 11% in de controle).

Beach en Fowler (1998) onderzochten de reactietijd tijdens een auditorische-motorische reactietest. De blootstelling was kortdurend (waarschijnlijk maximaal 30 min) en het zuurstofniveau in de lucht werd zodanig ingesteld dat er een zuurstofverzadigingsniveau van 65% werd gehaald. De reactietijd nam gemiddeld met zo'n 10% toe, met name bij zachte stimuli.

Li et al. (2000) stelde 18 gezonde vrijwilligers bloot aan gesimuleerde hoogte in een hypobare ruimte: 300 m (controle), 2800, 3600, and 4400 meter gedurende 1 uur met 48 uur tussenpozen. Tijdens de blootstelling werd de reactietijd in een tweetal testen bepaald. Arteriële zuurstofverzadigingsniveaus waren respectievelijk 98, 90, 82, and 74% bij de verschillende hoogtes. De bloeddruk was niet veranderd maar de hartfrequentie was licht verhoogd bij 2800 en 3600 m maar significant bij 4400 m. Een simpele test voor reactietijd gaf geen afwijkingen aan maar een meer complexe test liet zien dat de reactietijd significant langer was bij 3600 and 4400 m (niet bij 2800 m).

Paul en Fraser (1994) vonden geen substantieel effect van hoogtesimulatie op enkele mentale prestatietesten bij kortdurende (30 min) blootstelling aan hypoxie. De geteste hoogtes waren zeeniveau, 1524 m, 2438 m, 3048 m, en 3658 m en de testen werden zowel bij rust als tijdens inspanning gedaan. Hoewel het aantal fouten in een test voor logisch redeneren licht toenam bij hoogte (met name bij 3658 m (equivalent aan 14,5% O₂)) en de reactietijd in een ruimtelijke inzichttest toenam waren de verschillen gering ten opzichte van zeeniveau bij deze korte blootstelling.

Carlile et al. (1992) stelde 6 gezonde vrijwilligers (2 vrouw, 4 man) bloot aan normobare hypoxie gedurende 30 minuten. De arteriële zuurstofverzadiging was tussen 75 en 85% (PO₂ 45-50 mm Hg). In het EEG van deze personen werd na 20 min een afname waargenomen in de snelheid van de signalen in de hersenstam (vertraging van neurotransmissie).

Cardiovasculaire effecten en fysieke inspanning

Berg et al. (1993) vonden geen effecten op de bloeddruk en hartfrequentie bij mensen met ernstige COPD na 45 minuten hypobare hypoxie (simulatieblootstelling aan 2438 m hoogte; equivalent aan 16,4% O₂). Eén van de 18 patiënten vertoonde een toename van ectopische signalen in het ECG.

Levine et al. (1997) hebben vooral gekeken naar de effecten van hoogte op 20 ouderen (68 ± 3 jaar) met coronaire hartziekten. Deze personen werden blootgesteld aan een acute hoogtesimulatie van 2500 m (16,3% O₂). Onder deze omstandigheden was de arteriële zuurstofverzadiging gedaald van gemiddeld 96% naar 92% en waren de pulmonaire bloeddruk en de output van het hart beiden verhoogd. Het niveau van maximale inspanning was significant verlaagd bij deze blootstelling maar was gelijk aan controleniveaus na 5 dagen acclimatisatie. Eén patiënt kreeg een hartinfarct tijdens hypoxie maar in het algemeen waren aan de ECG metingen van de proefpersonen geen afwijkingen te zien die duiden op een verhoogd risico op hartritme stoornissen.

Loeppky et al. (1999) onderzocht het effect van hypoxie met of zonder artificiële toename in de luchtwegweerstand (normobare hypoxie; 13,7% O₂). De artificiële luchtwegweerstand is een simulatie voor de ademhalings effecten van COPD. Blootstelling was 15 minuten. Arteriële zuurstof-verzadigingsniveaus waren 94-96% bij normoxie en 82-83% bij hypoxie. Het ademminuutvolume was licht toegenomen. Verder werden er geen klachten onderzocht.

Agostoni et al. (2000) onderzochten de effecten van hoogtesimulatie op de inspanningsmogelijkheden van normale individuen en hartpatiënten. De maximale inspanning bij hartpatiënten was 140 ± 33 W op controlehoogte (92 m boven zeeniveau) ten opzichte van 237 ± 57 W bij controle individuen. De maximale inspanning van hartpatiënten is dus slechts 60% van dat van gezonde individuen. Dit betrof de hartpatiënten met een relatief normale zuurstofopname; de maximale inspanningsniveaus van patiënten met een verlaagde zuurstofopname waren nog lager. Zowel bij hartpatiënten als controle individuen nam het maximale inspanningsniveau geleidelijk af met toenemende hoogte. Het verschil was significant bij een hoogte van 3000 m (equivalent met 15,5% O₂). De afname ten opzichte van

een hoogte van 92 m was 8% in controle individuen en 14% of hoger in hartpatiënten. Er was geen verschil in zuurstofverzadigingsniveaus tussen gezonde individuen en hartpatiënten.

Gezonde werknemers van een onderzeebootdienst werden gedurende 15 dagen ondergebracht in een verblijf waar de zuurstofniveaus konden worden geregeld (Knight et al., 1990). Na 26 uur en 57 uur werden er twee test afgelegd waarbij de proefpersonen werden blootgesteld aan 21 – 17 – 21 – 13 – 21% zuurstof (tijdsduur van blootstelling niet herleidbaar). De arteriële zuurstofverzadigingsniveaus waren zo'n 95% bij 17% hypoxie en tussen 80 en 90% bij 13% hypoxie. Er waren geen verschillen waarneembaar ten aanzien van zuurstofconsumptie bij submaximale inspanning en in de vaardigheid om rekensommen te maken. De testresultaten werden echter beïnvloed door het 'leergedrag' tijdens experiment (rekensommen werden steeds beter gemaakt waardoor eventuele negatieve effecten van hypoxie niet duidelijk getraceerd kunnen worden).

Overige studies

Vijftien gezonde vrijwilligers werden blootgesteld aan hoogtesimulaties van 2000 of 2700 m (Piehl Aulin et al. 1998) gedurende 10 dagen (12 uur per dag). Bij 2000 m zakte de arteriële zuurstofverzadigingsniveaus naar iets onder de 95%, bij 2700 m was dit ongeveer 90%. Naast enkele effecten op klinische bloedparameters die te wijten waren aan hyperventilatie was duidelijk dat de erythropoietine (epo) spiegels stegen in het bloed. Een indicator voor de gemoedstoestand van de deelnemers liet geen effecten van hypoxie zien.

Nordahl et al. (1998; 2002) rapporteerden in een tweetal publicaties over de effecten van hoogtesimulatie op de controle van de lichaamshouding. In een studie met 16 militairen met de controle van de lichaamshouding getest bij 2440, 4260 en 5490 m. Significante afname van lichaamscontrole werd waargenomen bij alle hoogtes, vooral met de ogen open. (Nordahl et al., 1998). In een tweede simulatie van 80 min bij een hoogte van 4260 m werd een significante afname van de lichaamscontrole waargenomen (12 vrijwilligers). Eén deelnemer moest de test onderbreken vanwege duizeligheid (Nordahl et al., 2002).