

TYÖTURVALLISUUSSÄÄNNÖKSIÄ VALMISTELEVA NEUVOTTELUKUNTA

13.3.2017

Hiilimonoksidi**BIOLOGISEN VIITERAJA-ARVON PERUSTELUMUISTIO****Yksilöinti ja ominaisuudet**

<i>CAS No:</i>	630-08-8
<i>EINECS No:</i>	211-128-3
<i>Kaava:</i>	CO
<i>Synonyymit:</i>	häkä, hiilioksidi
<i>Molekyylipaino:</i>	28,01 g/mol
<i>Sulamispiste:</i>	-205 °C
<i>Kiehumispiste:</i>	-191,5 °C
<i>Muuntokerroin:</i>	1 ppm = 1,145 mg/m ³ (20 °C, 101kPa) 1 mg/m ³ = 0,873 ppm
<i>Höyrynpaine:</i>	> 101 kPa

Hiilimonoksidi on väritön, hajuton kaasu.

Luokitus ja merkinnät:

CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Press. Gas, Flam. Gas 1, Acute Tox. 3, STOT RE 1, Repr. 1A
CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H220, H331, H372, H360D.

Valmistajien ja maahantuojien ehdottamat luokitukset löytyvät osoitteesta <http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/cl-inventory-database>.

Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

Ilmakehä sisältää on normaalisti pieniä määriä hiilimonoksidia. Erilaisten prosessien yhteydessä syntyvä hiilimonoksidi (pakokaasut, tupakansavu, epätäydellinen palaminen) voi merkittävästi nostaa ilman hiilimonoksidipitoisuutta.

Hiilimonoksidia voidaan tuottaa hiilipitoisten aineiden epätäydellisessä palamisreaktiossa, hiilidioksidin pelkistymistuotteena, sekä aldehydein ja muiden orgaanisten yhdisteiden hajoamistuotteena. Hiilimonoksidin teollinen tuotanto tapahtuu yleensä tuottamalla kaasuseos, josta hiilimonoksidi erotetaan. (Bierhals 2001)

Hiilimonoksidia käytetään yhä enemmän teollisena kaasuna kemiallisten välituotteiden tuotannossa. Epäorgaanisten yhdisteiden, kuten metallien tuotannossa hiilimonoksidia käytetään pelkistäjänä. Syngas on hiilimonoksidista ja vedystä koostuva kaasuseos jota käytetään mm. synteettisen luonnonkaasun, ammoniakkin, metanolin, hiilivetyjen ja lineaaristen alifaattisten aldehydien tuotannossa. (Bierhals 2001)

Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin mukaan hiilimonoksidin pääasiallinen käyttökohde Suomessa on polttoaineena. Pieniä määriä käytetään myös laboratoriokemikaalina.

Työterveyslaitoksen altistumismittausrekisterin mukaan veren häkähemoglobiinin (COHb) pitoisuutta määrittävissä biomonitorointimittauksissa vuosina 2010–2016 COHb:n keskiarvopitoisuus oli 2,3 % ja mediaanipitoisuus 1,6 %. Korkein mitattu työilman pitoisuus oli 19,9 %. Altistumattomien (tupakoimattomien) viitearvo on noin 1,5 %. Näytteitä analysoitiin yhteensä 501 kpl. Tässä muistiossa ehdotettu biologinen viiteraja-arvo 4 % COHb ylittyi 54 mittauksessa, lähinnä valimotyössä sekä muovi- ja metalliteollisuudessa (TTL 2017).

Terveysvaikutukset

Hiilimonoksidin terveysvaikutuksista on julkaistu useita laajoja katsauksia, joista löytyy yksityiskohtaista tietoa (ATSDR 2012, Stockmann-Juvala 2012, IPCS 1999). Tässä perustelumuistiossa keskitytään tärkeimpiin havaintoihin.

Aineenvaihdunta (toksikokinetiikka)

Hengitysteitse tapahtuvaa hiilimonoksidialtistumista pidetään ainoana relevanttina altistumisreittinä.

Hiilimonoksidin imeytymiseen keuhkoista vaikuttavat hiilimonoksidipitoisuuden lisäksi erilaiset seikat, kuten fyysinen rasitus sekä olosuhteet (mm. korkeus merenpinnasta, ikä, suokupuoli). Keuhkorakkuloista hiilimonoksidi kulkeutuu nopeasti verenkiertoon ja veren punasoluihin, joissa se sitoutuu hemoglobiiniin, muodostaen ns. häkähemoglobiinia (COHb). Häkähemoglobiinipitoisuudella (COHb %) tarkoitetaan COHb:n osuutta hemoglobiinin kokonaiskapasiteetista sitoa hiilimonoksidia. (IPCS 1999)

Hiilimonoksidimolekyylit voivat myös sitoutua lihaskudoksen myoglobiiniin aiheuttaen jonkinasteista varastoitumista. Miehillä hiilimonoksidia sitoutuu lihaksiin runsaammin kuin naisilla, suuremmasta lihasmassasta johtuen. Hiilimonoksidin sitoutuminen lihasten myoglobiiniin voi estää hapen sitoutumisen, mikä merkittävästi voi vähentää lihaskudosten hapensaantia. Hiilimonoksidi saattaa myös pienissä määrin sitoutua esimerkiksi sytokromeihin. Tätä ei kuitenkaan pidetä fysiologisesti merkittävänä. (Stockmann-Juvala 2012)

Hiilimonoksidin kulkeutumista kehoon ihon tai ruoansulatuskanavan kautta pidetään merkityksettömänä.

Hiilimonoksidi poistuu elimistöstä pääasiassa uloshengityksen mukana. Pieniä määriä eliminoituu myös endogeenisten hapetusreaktioiden kautta. Poistuminen tapahtuu kah-

dessa vaiheessa; heti altistumisen jälkeen nähdään nopea pitoisuuden lasku, minkä jälkeen seuraa pidempi, hitaan poistumisen vaihe. (ATSDR 2012, Bruce ja Bruce 2006, Shimazu ym. 2000).

Elimistössä muodostuu aina endogeenisesti pieniä hiilimonoksidimääriä hemoglobiinin ja muiden hemoproteiinien (myoglobiini, sytokromit, peroksidaasit, katalaasit) hajontatuotteena. Tupakoimattomien henkilöiden normaali COHb-pitoisuus on yleensä noin 2 %, josta noin 0,4–0,7 % on peräisin endogeenisestä hiilimonoksidimuodostumisesta. Tupakoivilla henkilöillä COHb-pitoisuus voi olla jopa 10 % heti tupakoinnin jälkeen. (ATSDR 2012)

Dikloorimetaani ja muut dihalometaanit metaboloituvat ihmisen kehossa hiilimonoksidiksi. Tämän takia samanaikainen altistuminen hiilimonoksidille ja dihalometaaneille johtaa korkeampiin COHb-pitoisuuksiin kuin pelkän hiilimonoksidialtistumisen seurauksena (IPCS 1996).

Toksisuusmekanismit

Pitkään on jo tiedetty, että hiilimonoksidin toksiset vaikutukset johtuvat hemoglobiiniin sitoutumisesta, jonka seurauksena happea varastoivaa hemoglobiinia (oksihemoglobiini) on veressä normaalia vähemmän. Tästä seuraa solujen ja kudosten hapenpuute. Tämän lisäksi hiilimonoksidi voi aiheuttaa suoria toksisia vaikutuksia soluissa, sekä epäsuoria haitallisia vaikutuksia altistumisen seurauksena esiintyvien solujen kohonneiden typpioksidipitoisuuksien seurauksena (Stockmann-Juvala 2012). Hiilimonoksidialtistumisen ja COHb:n muodostumisen korrelaatio voidaan laskea ns. Coburn-Forster-Cane (CFK) kaavan avulla (Coburn ym. 1965, referoitu Stockmann-Juvala 2012)

Ihmisiä koskevat tiedot

Lyhytaikaisen altistumisen vaikutukset

Akuutin altistumisen aiheuttamat oireet riippuvat hiilimonoksidipitoisuudesta ja altistumisen kestosta. Hiilimonoksidialtistuminen, jonka seurauksena COHb-pitoisuus nousee yli 60 %:iin, johtaa usein kuolemaan. Herkillä henkilöillä (esim. sydänsairauksista kärsivät tai lapset) vakavia oireita voi esiintyä huomattavasti alhaisemmilla pitoisuuksilla. Alla olevassa taulukossa on kuvattu terveillä aikuisilla havaittavia oireita lyhytaikaisen hiilimonoksidialtistumisen yhteydessä. (IPCS 1999, NRC 2010)

COHb-pitoisuus (%)	Oireet
10	Hengenahdistus kovan rasituksen aikana, ihon verisuonten laajeneminen, ihon punotus, kiristävä tunne otsassa.
20	Hengenahdistus keskivertoisen rasituksen aikana, satunnainen päänsärky.
30	Päänsärky, ärsyntyvyys, väsymys, näön sumentuma.
40–50	Päänsärky, sekavuus, kollapsi, pyörtyminen.
60–70	Tajuttomuus, kouristuksia, hengitysvaikeuksia. Kuolema jos altistuminen jatkuu.
80	Nopea kuolema.

Keskushermostoon liittyviä vaikutuksia on pääasiassa nähty akuuteissa myrkytystapauksissa (COHb > 20 %). Alhaisemmilla pitoisuuksilla raportoidut tulokset ovat osittain ristiriitaisia. (Stockmann-Juvala 2012)

Kirjallisuudesta löytyy jonkin verran raportteja kontrolloiduista kliinisistä kokeista, joissa henkilöitä on altistettu hiilimonoksidille. Daviesin ja Smithin (1980) julkaisussa 15 vapaaehtoista henkilöä altistettiin jatkuvasti 15 ppm tai 50 ppm hiilimonoksidille kahdeksan vuorokauden ajan suljetussa tilassa. Tupakointi ei ollut sallittua kokeen aikana. Altistumisen seurauksena ryhmien COHb-pitoisuudet olivat 2,4 % ja 7,1 %. Altistumisen jälkeen elektrokardiografiassa havaittiin P-aallon muutoksia kolmella henkilöllä 15 ppm:n ryhmässä ja kuudella henkilöllä 50 ppm:n ryhmässä. Näiden havaintojen kliininen merkitys on kuitenkin epäselvä.

Toisessa kokeessa terveitä, vapaaehtoisia miehiä (n=4/ryhmä) altistettiin 75 ppm tai 100 ppm hiilimonoksidipitoisuuksille altistuskammiossa kolmena peräkkäisenä päivänä (altistusajaa ei raportoitu), jolloin COHb-pitoisuudet nousivat 3,4 % ja 4,3 %:iin. Altistumisjakson päätyttyä henkilöt osallistuivat fyysiseen rasituskokeeseen. Havaittiin maksimaalisen aerobisen kapasiteetin (V_{O2max}) alenemista korkeamman altistuspitoisuuden ryhmässä sekä keuhkoventilaation alenemista maksimaalisen rasituksen aikana kummassakin ryhmässä. (Horvath ym. 1975).

Adir ym. (1999) altistivat 15 tervettä vapaaehtoista miestä korkealle hiilimonoksidipitoisuudelle neljän minuutin ajan, minkä seurauksena COHb-pitoisuudet olivat keskimäärin 5,1 %. Tämän jälkeen suoritettuna fyysisen rasituskokeen yhteydessä havaittiin maksimaalisen ponnistuksen vähenemistä sekä kokeen keston lyhenemistä. Seuratuissa sydänparametreissa ei nähty muutoksia. Vastaavia tuloksia nähtiin myös Kizakevich ym. (2000) tutkimuksessa.

Kontrolloiduissa altistumistutkimuksissa, joissa koehenkilöinä oli sydänpotilaita, nähtiin oireita (rintakivun ilmenemisajan lyhentyminen, EKG-muutoksia) jo 2,4 % COHb-pitoisuudessa (Allred ym. 1989, 1991) sekä korkeammissa pitoisuuksissa. Sydämen rytmihäiriöitä ja sykkeen nousua havaittiin sydänpotilailla COHb-pitoisuudessa 5,9 % (Sheps ym. 1990). Toisaalta Hinderliter ym. (1999) eivät nähneet tämän kaltaisia vaikutuksia COHb 5,8 %:ssa.

Hiilimonoksidialtistuminen yhdessä melun kanssa on yhdistetty voimakkaampaan kuolon heikkenemiseen kuin pelkän melunaltistumisen seurauksena, mutta näyttää myös siltä että hiilimonoksidi vaikuttaisi kuuloon myös tilanteissa, joissa samanaikaista melunaltistumista ei ole (Johnson ja Morata 2010).

Pitkäaikaisen altistumisen vaikutukset

Krooniseen hiilimonoksidialtistumiseen tai myrkytykseen liittyy yleensä päänsärkyä, sekavuutta ja väsymystä. Tällaisia tapauksia esiintyy nykyään harvoin, mutta Tvedt ja Kjuus (1997) raportoivat muutamista tapauksista. Ulkoilman saasteiden (ml. hiilimonoksidi) ja astman sekä muiden hengitystieoireiden yhteyttä on myös yritetty selvittää, mutta seka-altistumisen takia on vaikea tehdä johtopäätöksiä hiilimonoksidin roolista oireiden aiheuttajana. (Stockmann-Juvala 2012)

Genotoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus

Genotoksisuuteen, karsinogeenisuuteen tai fertilitateettivaikutuksiin viittaavia tutkimuksia ei löytynyt.

Hiilimonoksidi kulkeutuu istukan kautta sikiöön ja sitoutuu sikiön hemoglobiiniin tehokkaammin kuin aikuisen hemoglobiiniin. Hiilimonoksidi poistuu lisäksi hitaammin sikiöstä kuin aikuisesta. Korkeat hiilimonoksidipitoisuudet voivat johtaa ennenaikaiseen synnytykseen, kehitysvaikeuksiin, sikiön hidastuneeseen kasvuun tai sikiön kuolemaan (ATSDR 2012, IPCS 1999).

Norman ja Halton (1990) analysoivat 60 tapausta, joissa nähtiin selkeä yhteys sikiövaikutusten, äidin COHb:n ja äidin oireiden välillä. Vain yksi tapauksista liittyi työperäiseen hiilimonoksidialtistumiseen. Tutkimuksessa, jossa selvitettiin sikiövaikutuksia hiilimonoksidimyrkytyksen yhteydessä, nähtiin kehitysviivettä vauvoilla, joiden äitien COHb-pitoisuus raskauden aikana oli ollut 21–50 %. Jos äidillä oli ollut lieviä hiilimonoksidimyrkytyksen oireita (COHb 0,8–18 %), vauvat kehittyivät normaalisti (Koren ym. 1991).

Sikiövaikutuksiin liittyvät epidemiologiset tutkimukset koskevat pääasiassa ympäristöperäistä altistumista. Seka-altistumisen vuoksi ei ole mahdollista tehdä päätelmiä hiilimonoksidin mahdollisista vaikutuksista näissä tapauksissa (ATSDR 2012, Stockmann-Juvala 2012).

Eläinkokeiden havainnot

Akuutit vaikutukset

Hiilimonoksidin akuutteja vaikutuksia on selvitetty useissa tutkimuksissa. LC₅₀-arvot rotilla ovat olleet 1800–14200 ppm, ja hiirillä 2400–10100 ppm (kooste Stockmann-Juvala 2012).

Koe-eläimillä tehdyissä tutkimuksissa lyhytaikainen altistaminen 50–100 ppm hiilimonoksidipitoisuuksille on aiheuttanut vaikutuksia keuhkoverenkierrossa ja 150–250 ppm pitoisuuksissa taas on havaittu sydänvaikutuksia. (kooste Stockmann-Juvala 2012)

Pitkäaikaisen altistumisen vaikutukset

Pitkäkestoisen hiilimonoksidialtistamisen hematologisia vaikutuksia on tutkittu paljon. Vaikutukset kohdistuvat mm. hemoglobiiniin, hematokriittiin, erytrosyyttilukumäärään ja veren volyymiin, ja niitä on havaittu rotilla $\geq 7,5$ % COHb ja apinoilla ≥ 10 % COHb-pitoisuudessa (DeBias ym. 1972, Jones ym. 1971, Penney ym. 1974).

Genotoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus

Valideja genotoksisuus- tai karsinogeenisuustutkimuksia ei löytynyt.

Raskauden aikana tai juuri syntymän jälkeen tapahtuvan hiilimonoksidialtistumisen vaikutuksia on selvitetty suuressa määrässä tutkimuksia (kooste ATSDR 2012, Stockmann-Juvala 2012). Raskaana olevien kaniin altistuminen 90 ppm hiilimonoksidipitoisuuksille koko raskauden ajan johti syntymäpainojen alenemaan sekä lisääntyneeseen

vastasyntyneiden kuolleisuuteen (Astrup ym. 1972). Myös rottien poikasten syntymäpainot alenivat hiilimonoksidialtistumisen seurauksena (Fechter ja Annau 1977, Lynch ja Bruce 1989). Keskushermoston kehittymiseen liittyviä vaikutuksia on myös selvitetty useissa tutkimuksissa, ja vaikutuksia on nähty jos emoja altistettiin 125–150 ppm hiilimonoksidille koko raskauden ajan (Singh 1986, Fechter ja Annau 1980, Mactutus ja Fechter 1984, De Salvia ym. 1995).

Viime aikoina useassa tutkimuksessa on selvitetty alhaisten hiilimonoksidipitoisuuksien vaikutusta perifeerisen auditivisen järjestelmän kehitykseen altistamalla vastasyntyneitä rottia. 25 ppm pitoisuuden on osoitettu aiheuttavan mm. sisäkorvan hermopäättyjen turpoamista, c-Fos-transkriptiotekijän tuotannon vähenemistä ja 8. aivohermon aktiopotentiaalin muutosta (Lopez ym. 2003, 2008, 2010, Stockard-Sullivan 2003). Näiden havaintojen merkitystä ihmisille on kuitenkin vaikea tulkita.

Hiilimonoksidin riskinarviointia

SCOEL (1995) suosittelee hiilimonoksidille kahdeksan tunnin työhygieenistä raja-arvoa 20 ppm (23 mg/m³) sekä lyhytaikaiselle altistumiselle arvoa 100 ppm (117 mg/m³). SCOEL:in muistiossa todetaan, että COHb-pitoisuuden ollessa noin 5 % voi keskushermosto- ja kardiovaskulaarisia vaikutuksia esiintyä. SCOEL:in laskelmien mukaan 4 % COHb vastaisi 8 h altistumista 30 ppm hiilimonoksidille. Asettaessaan raja-arvoehdotuksia SCOEL noudattaa ns. ”preferred value” lähestymistapaa, minkä seurauksena päädyttiin ehdottamaan arvoa 20 ppm (23 mg/m³).

ACGIH (2016) arvioi että työssä altistuvien COHb-pitoisuuksien tulisi olla alle 3,5 %. Suositus perustuu terveillä koehenkilöillä tehtyihin altistumiskokeisiin, joissa nähtiin maksimaalisen suorituskyvyn laskua altistumistasojen noustessa. ACGIH totesi, ettei arvoa voida soveltaa työssään hiilimonoksidille altistuville tupakoijille. Työilman hiilimonoksidin pitoisuuden rajaksi ACGIH suosittelee 25 ppm (29 mg/m³).

IPCS (1999) arvioi että työperäisesti hiilimonoksidille altistuvien henkilöiden COHb:n ei tulisi ylittää 5 %. Herkille ryhmille (ml. raskaana olevat ja sydän- ja verisuonitautipotilaat) suositus on 2,5 % COHb.

WHO:n (2010) sisäilmasuosituksissa päädyttiin ehdottamaan hiilimonoksidin ylärajaksi 9 ppm (8 h) ja 6 ppm (24 h). Kriittisinä vaikutuksina pidettiin maksimaalisen fyysisen suorituksen heikkenemistä ja sydänoireiden esiintymistä potilailla. Tämän takia COHb-pitoisuuden tulisi olla < 2 %.

Biologisen viiteraja-arvon perusteet

Hiilimonoksidin työilmaraaja-arvoa asetettaessa keskeisiä ovat sen hemoglobiiniin sitoutumisen seurauksena esiintyvät kardiovaskulaariset ja keskushermostovaikutukset. Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu vaikutuksia COHb-pitoisuudessa 4.3 %. Tämä pitoisuus voidaan saavuttaa altistuttaessa kahdeksan tunnin ajan 26 ppm:n hiilimonoksidipitoisuudelle kovassa fyysisessä työssä, tai 33 ppm:n pitoisuudelle levossa (Stockmann-Juvala 2012). Tupakoivilla henkilöillä on korkeammat COHb:n taustapitoisuudet.

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että hiilimonoksidin haittoja voidaan vähentää asettamalla sen biologiseksi viiteraja-arvoksi veren häkähemoglobiinipitoisuus (COHb; osuus hemoglobiinista) 4 %.

Työilmaa koskevaksi 8 tunnin HTP-arvoksi on ehdotettu 20 ppm (23 mg/m³) ja lyhytaikaisen (15 min) altistumisen raja-arvoksi 75 ppm (87 mg/m³).

Eri asettajien ilman biologisten näytteiden raja-arvojen vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työperäistä altistumista koskevia biologisten näytteiden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi*	Raja-arvo	Huomautus
		veren COHb %	
Suomi	2016	-	
Saksa (DFG)	2017	5	Näytteenotto työvuoron päättyttyä.
USA (ACGIH)	2016	3,5	Näytteenotto altistumisen päättyessä tai heti korkeimman altistumisen jälkeen.
Ehdotus, Suomi	2017	4	Näytteenotto välittömästi altistumisen päättyttyä.

(ACGIH 2016, DFG 2016, STM 2016)

Viitteet

- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2015): 2015 TLVs® and BEIs® with 7th Edition Documentation, CD-ROM, Publication #0114CD. Cincinnati, USA.
- Adir Y, Merdler A, Ben Haim S, Front A, Harduf R, Bitterman H. (1999). Effects of exposure to low concentrations of carbon monoxide on exercise performance and myocardial perfusion in young healthy men. *Occup Environ Med*, 56:535-538.
- Allred EN, Bleecker ER, Chaitman BR, Dahms TE, Gottlieb SO, Hackney JD, Pagano M, Selvester RH, Walden SM, Warren J. (1989). Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med*;321:1426-1432.
- Allred EN, Bleecker ER, Chaitman BR, Dahms TE, Gottlieb SO, Hackney JD, Pagano M, Selvester RH, Walden SM, Warren J. (1991). Effects of carbon monoxide on myocardial ischemia. *Environ Health Perspect*, 91:89-132.
- Astrup P, Olsen HM, Trolle D, Kjeldsen K. (1972). Effect of moderate carbon-monoxide exposure on fetal development. *Lancet*, 2:1220-1222.
- ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2012). Toxicological profile for carbon monoxide. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Bierhals J. (2001). Carbon monoxide. *Julkaisussa: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*. Weinheim, Saksa. Wiley-VCH Verlag.
- Bruce MC, Bruce EN. (2006). Analysis of factors that influence rates of carbon monoxide uptake, distribution, and washout from blood and extravascular tissues using a multicompartiment model. *J Appl Physiol*, 100:1171-1180.
- Coburn RF, Forster RE, Kane PB. (1965). Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. *J Clin Invest*, 44:1899-1910.
- Davies DM, Smith DJ. (1980). Electrocardiographic changes in healthy men during continuous low-level carbon monoxide exposure. *Environ Res*, 21:197-206.
- DeBias DA, Birkhead NC, Banerjee CM, Kazal LA, Holburn RR, Greene CH, Harrer WV, Rosenfeld LM, Menduke H, Williams N, Friedman MH. (1972). The effects of chronic exposure to carbon monoxide on the cardiovascular and hematologic systems in dogs with experimental myocardial infarction. *Int Arch Arbeitsmed*, 29:253-267.
- De Salvia MA, Cagiano R, Carratu MR, Di Giovanni V, Trabace L, Cuomo V. (1985). Irreversible impairment of active avoidance behavior in rats prenatally exposed to mild concentrations of carbon monoxide. *Psychopharmacology (Berl)*, 122:66-71.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2016). The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Wiley-VCH.
- EU, Euroopan Unioni (2017). Komission direktiivi (EU) 2017/164, annettu 31 päivänä tammikuuta 2017, työperäisen altistumisen viiteraja-arvojen neljännen luettelon laatimisesta neuvoston direktiivin 98/24/EY nojalla ja komission direktiivien 91/322/ETY, 2000/39/EY ja 2009/161/EY muuttamisesta.
- Fechter LD, Annau Z. (1977). Toxicity of mild prenatal carbon monoxide exposure. *Science*, 197:680-682.
- Fechter LD, Annau Z. (1980). Prenatal carbon monoxide exposure alters behavioral development. *Neurobehav Toxicol*, 2:7-11.
- Hinderliter AL, Adams KF, Jr., Price CJ, Herbst MC, Koch G, Sheps DS. (1989). Effects of low-level carbon monoxide exposure on resting and exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease and no baseline ectopy. *Arch Environ Health*, 44:89-93.
- Horvath SM, Raven PB, Dahms TE, Gray DJ. (1975). Maximal aerobic capacity at different levels of carboxyhemoglobin. *J Appl Physiol*, 38:300-303.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1996). Environmental Health Criteria 164. Methylene chloride. 2nd ed. Geneva: World Health Organization.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999). Environmental Health Criteria 213. Carbon monoxide. 2nd ed. Geneva: World Health Organization.
- Johnson AC, Morata TC. (2010). The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 142. Occupational exposure to chemicals and hearing impairment. *Arbete och Hälsa* 44(4).
- Jones RA, Strickland JA, Stunkard JA, Siegel J. (1971). Effects on experimental animals of long-term inhalation exposure to carbon monoxide. *Toxicol Appl Pharmacol*, 19:46-53.
- Kizakevich PN, McCartney ML, Hazucha MJ, Sleet LH, Jochem WJ, Hackney AC, Bolick K. (2000). Noninvasive ambulatory assessment of cardiac function in healthy men exposed to carbon monoxide during upper and lower body exercise. *Eur J Appl Physiol*, 83:7-16.

- Koren G, Sharav T, Pastuszak A, Garrettson LK, Hill K, Samson I, Rorem M, King A, Dolgin JE. (1991). A multicenter, prospective study of fetal outcome following accidental carbon monoxide poisoning in pregnancy. *Reprod Toxicol*, 5:397-403.
- Lopez I, Acuna D, Webber DS, Korsak RA, Edmond J. (2003). Mild carbon monoxide exposure diminishes selectively the integrity of the cochlea of the developing rat. *J Neurosci Res*, 74:666-675.
- Lopez IA, Acuna D, Beltran-Parrazal L, Espinosa-Jeffrey A, Edmond J. (2008). Oxidative stress and the deleterious consequences to the rat cochlea after prenatal chronic mild exposure to carbon monoxide in air. *Neuroscience*, 151:854-867.
- Lopez IA, Acuna D, Shahram Y, Mowlds D, Ngan AM, Rungvivatjarus T, Sharma Y, Edmond J. (2010). Neuroglobin expression in the cochlea of rat pups exposed to chronic very mild carbon monoxide (25ppm) in air during and after the prenatal period. *Brain Res*, 1327:56-68.
- Lynch AM, Bruce NW. (1989). Placental growth in rats exposed to carbon monoxide at selected stages of pregnancy. *Biol Neonate*, 56:151-157.
- Mactutus CF, Fechter LD. (1984). Prenatal exposure to carbon monoxide: learning and memory deficits. *Science*, 223:409-411.
- Norman CA, Halton DM. (1990). Is carbon monoxide a workplace teratogen? A review and evaluation of the literature. *Ann Occup Hyg*, 34:335-347.
- NRC, National Research Council (2010). Acute exposure guideline levels for selected airborne chemicals. Vol 8. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=12770. Committee on Acute Exposure Guideline Levels, Committee on Toxicology, Washington, DC: National Academies Press.
- Penney D, Dunham E, Benjamin M. (1974). Chronic carbon monoxide exposure: time course of hemoglobin, heart weight and lactate dehydrogenase isozyme changes. *Toxicol Appl Pharmacol*, 28:493-497.
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (1995): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Carbon monoxide. SCOEL/SUM/57.
- Sheps DS, Herbst MC, Hinderliter AL, Adams KF, Ekelund LG, O'Neil JJ, Goldstein GM, Bromberg PA, Dalton JL, Ballenger MN, ym. (1990). Production of arrhythmias by elevated carboxyhemoglobin in patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med*, 113:343-351.
- Shimazu T, Ikeuchi H, Sugimoto H, Goodwin CW, Mason AD, Jr., Pruitt BA, Jr. Half-life of blood carboxyhemoglobin after short-term and long-term exposure to carbon monoxide. *J Trauma* 2000;49:126-131.
- Singh J. (1986). Early behavioral alterations in mice following prenatal carbon monoxide exposure. *Neurotoxicology*, 7:475-481.
- STM, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö. HTP-arvot 2016. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet. Helsinki, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön julkaisu 2016:8. <http://julkaisut.valtioneuvosto.fi/handle/10024/79109>
- Stockard-Sullivan JE, Korsak RA, Webber DS, Edmond J. (2003). Mild carbon monoxide exposure and auditory function in the developing rat. *J Neurosci Res*, 74:644-654.
- Stockmann-Juvala H. (2012). The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 147. Carbon monoxide. *Arbete och hälsa*, 46(7).
- TTL, Työterveyslaitos. Biomonitorointimittausten rekisteri, Helsinki, 2017.
- Tvedt B, Kjuus H. (1997). Kronisk CO-forgiftning. Bruken av generatorgass under den annen verdenskrig og nyere forskning. (Chronic CO poisoning. Use of generator gas during the second World War and recent research). *Tidsskr Nor Laegeforen*, 117:2454-2457.