

Laborchemikalien der Elektronenmikroskopie

Fixierung	Einbettung		Kontrastierung
Osm umtetroxid Formaldehyd Acrolein Qlutaratdehyd Pikrinsäure	Harze	Zusätze	Osmiumtetroxid Uranylacetat Bleicitrat
	Methacrylate Butylmethacrylat Methylmethacrylat (Styrol) Epoxide Araldit Durcupan EPON ERL Polyester Rigolac Vestopal Viapal	Härter Nonenylbernsteinsäure- anhydrid Dodecenybernsteinsäure- anhydrid Methyl-nadic-anhydrid 2,4,6-Tris-(dimethyl- aminomethyl)phenol N-Benzyl-dimethylamin Härtungsbeschleuniger t-Butylperbenzoat 2-Dimethylaminoäthanol Weichmacher Dibutylphthalat	

1. Osmiumtetroxid

(Osmium-VIII-oxid; fälschlicherweise auch Osmiumsäure genannt), M_{O} -Molekulargewicht 254,20; Dichte 4,906. Je nach Modifikation liegt es als farblose blaßgelbliche Nadeln oder als gelbes kristallines Pulver vor. Es bildet sich, wenn feinpulverisiertes Osmium in Luft oder im Sauerstoffstrom erhitzt wird oder durch Oxidation (z. B. mit HNQ); es entsteht aber auch, wenn das pulverisierte Osmium bei Raumtemperatur der Luft ausgesetzt wird (7,23). Der Siedepunkt liegt bei 130°C . OsO_4 ist in Wasser mäßig löslich mit neutraler Reaktion, besser löslich in CCl_4 , Alkohol, Äther und Benzol. Es verflüchtigt sich schon bei niederen Temperaturen sehr leicht und bildet dann stark giftige Dämpfe, deren Geruch an Chlordioxid erinnert. Die MAK beträgt $0,002 \text{ mg/m}^3$.

Der Nachweis des OsO_4 in Körperflüssigkeiten gelingt mittels Atom-Absorption oder Gaschromatographie. Die toxische Wirkung des Stoffes beruht auf einer intrazellulären Ablagerung reduzierten Osmiums.

Symptomatik: Im Vordergrund stehen Reizwirkungen auf die Schleimhäute. Inhalativer Aufnahme kann es zu Rhinitis, Anosmie, Schlaflosigkeit, fronto lokalisierten Kopfschmerzen, Dyspnoe, Tracheitis, Bronchitis, Asthma (vor allem bei wiederholter Exposition), purulenter Bronchopneumonie und toxischem Lungenödem kommen (6, 7, 15). Werden stärker konzentrierte OsO_4 -Dämpfe durch den Mund eingeatmet (Pipettieren ohne Ball), beobachtet man zusätzlich eine Schwarzfärbung der Zähne, die monatelang bestehen bleiben kann.

Bearbeitung: H. Hees

Der direkte Kontakt mit der Haut führt zu squamösen Dermatitis, Ulzerationen mit schlechter Heilungstendenz und Schwarzverfärbung der Epidermis. Die Symptome nach peroraler Giftaufnahme umfassen: Gastroenteritiden mit blutigen Diarrhoen sowie schwere Nierenfunktionsstörungen (Proteinurie; histopathologisch: fettige Degeneration des renalen Tubulusepithels).

Das Auge ist gegenüber einer OsO_4 -Exposition besonders empfindlich. Es resultieren: ausgeprägtes Fremdkörpergefühl, Blepharospasmus, Photophobie, Epiphora, Hyperämie des Auges, Konjunktivitis, Keratitis epithelialis mit Cornealödem, reduzierte Sehschärfe. Der Patient sieht charakteristischerweise farbige Höfe um Lichter (12). Eine nur 1 %ige Lösung von OsO_4 (kann - wie im Tierversuch gezeigt wurde - ohne adäquate Therapie zu schweren Hornhautschäden führen: zunächst Braunverfärbung von Cornea und Konjunktiven, dann milchige Trübung des Cornealstroma mit oberflächlicher Vaskularisierung. Einige Fälle dauernder Erblindung sind bekannt (7,12).

Therapie: Nach oraler Aufnahme sofort Milch nachtrinken und erbrechen lassen; besser ist die sofortige Magenspülung unter Zusatz von Aktivkohle oder Lutrol mit nachfolgender Instillation von Natriumsulfat. In schweren Fällen kann Dimercaprol versucht werden; ein spezifisches Antidot existiert nicht. Nach inhalativer Aufnahme: Sofort Auxilison-Dosier-Aerosol (5 Hübe alle 15 Minuten) applizieren, Ruhe, Wärme; Beobachtung des Patienten hinsichtlich der Entwicklung eines toxischen Lungenödems.

Verletzung des Auges: sofortige Augenspülung für mindestens 15 Minuten bei gut geöffnetem Lidspalt unter fließendem Wasser; der Patient muß danach unverzüglich einem Augenarzt vorgestellt werden. Unter diesen Voraussetzungen ist die Prognose von Augenschädigungen - auch bei wiederholter Intoxikation - im allgemeinen als gut zu bezeichnen.

Nach direktem Hautkontakt ist längere Spülung unter fließendem Wasser unter Verwendung von Detergentien oder Roticlean (G 33) erforderlich.

Bei Verätzung der Haut und offenen Wunden ist - eventuell nach enzymatischer Ablösung der Ätzschorfe - eine Abdeckung mit sterilem Wundtextil und Applikation corticosteroidhaltiger Salben oder Locacorten-Schaum erforderlich.

Eine Nachbehandlung mit Heparinsalben zur Verhütung von Keloidbildung ist zu empfehlen.

2. Aliphatische Aldehyde

a) Formaldehyd

(Methanal) $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$; Molekulargewicht 30,03; ein farbloses und durchdringend stechend riechendes Gas, etwas schwerer als Luft. Formaldehyd ist in Wasser sehr leicht löslich und gelangt als 30-40 %ige wäßrige Lösung (Formalin) in c

Handel; häufig wird ihr Methanol als Lösungsstabilisator beigegeben, um die Ausscheidung von Paraformaldehyd zu verhindern. Die MAK beträgt 1,2 mg/m³. Bereits 10-20 ml der 35 %igen Formaldehydlösung können bei oraler Aufnahme für den Menschen tödlich sein, mehr als 60 ml dürfen als sicher Letaldosis angesehen werden (10). Der typische Formalingeruch ist noch bei Konzentrationen feststellbar, die unter 1 ppm liegen; 10-15 ppm rufen bereits Dyspnoe, Husten und evtl. eine Tracheobronchitis hervor. Formaldehyd wird besonders in der Leber und in den Erythrozyten metabolisiert. Dabei entsteht Methanol und Ameisensäure. Letztere wird in Form ihrer Salze (Formate) mit dem Urin ausgeschieden. Aus Formaldehyd und Ammoniak entsteht über Aldehydammoniak und Formaldimin durch Zyklisierung Hexahydro-1,3,5-triazin, das sofort zu dem tetrazyklischen Hexamethylentetramin reagiert (4,18).

b) Glutaraldehyd

(Glutardialdehyd; 1,5-Pentandial), $O=CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH=O$; Molekulargewicht 100,13; dünnflüssiges Öl mit einem Siedepunkt von 187-189°C, in Wasser gut löslich.

c) Acrolein

(2-Propenal, Acrylaldehyd, Allylaldehyd), $CH_2=CH-CH=O$; Molekulargewicht 56,06; eine wasserhelle, giftige, leicht bewegliche Flüssigkeit von stechem Geruch; Siedepunkt 52 °C; Acrolein ist leicht entflammbar und sehr reaktiv, es ist in Alkohol und Äther sehr leicht, in Wasser gut löslich. In der Elektronenmikroskopie wird es zur Verbesserung der Formalinhärtung benutzt. Die MAK beträgt 0,1 ppm (= 0,25 mg/m³); Konzentrationen ab 1,0 ppm in der Einatemluft bewirken starken Tränenfluß; eine Konzentration von 10,5 ppm führte nach 6-stündiger Expositionszeit zum Tod von 50 % der Versuchstiere (22). Konzentrationen von 30 ppm werden vom Menschen höchstens für eine Minute ertragen; 150 ppm führen nach 10 Minuten zum Tod.

Symptomatik: Als pathogenetisches Grundprinzip ist die eiweißfällende Wirkung der Aldehyde zu nennen. Inhalation von Aldehyddämpfen verursacht Reizescheinungen an den Schleimhäuten des Respirationstraktes mit Hypersekretion und Dyspnoe; in schweren Fällen: Glottisödem, Bronchitis, Lungenödem, Pneumonie.

Bei längerdauernder Exposition kann sich ein Asthma bronchiale entwickeln. Nach Inhalation von Acroleindämpfen können die Lungenschäden auch erst nach einer Latenzzeit von 4-24 Stunden manifest werden (26).

Bronchiale Hypersekretion, massive Ödeme in der Schleimhaut und desquamierte nekrotische Epithelien bewirken vor allem bei Acrolein-Intoxikationen eine tödliche Obturation der Trachea (11).

Nach oraler Aufnahme von Formalin und anderen Aldehyden kommt es zu Nekrosen durch Verätzungen in Mundhöhle, Oesophagus, Magen und Darn verbunden mit Blutungen und starken Schmerzen im Bereich der lädierten Schleimhäute. Dysphagie, Würgekrämpfe, evtl. blutiges Erbrechen, Diarrhoe und Tenesmen sind die Folgen.

Bei Acrolein-Vergiftung wurden punktförmige Hämorrhagien und perivaskuläre Ödeme in Nieren, Nebennieren und im Gehirn, herdförmige Nekrosen in der Leber sowie eine Hyperplasie des retikuloendothelialen Systems beschrieben (10).

Bei schweren Formalin-Vergiftungen kommen rauschartige Zustände, Benommenheit und schließlich langanhaltende Bewußtlosigkeit vor. Der Tod tritt in sehr schweren Fällen schon 10-20 Minuten, sonst bis zu 24 Stunden nach der Giftaufnahme durch Atemlähmung oder Kreislaufkollaps ein oder noch später nach einer Phase vorübergehender Erholung - infolge Perforationsperitonitis oder Nierenversagen: Parenchymschaden, Proteinurie, Anurie (5).

In einem Fall bewirkte die Ingestion von 120 ml 10 %igem Formalin eine diffuse Ulzeration mit nachfolgender Fibrosierung und Kontrahierung des gesamten Magens, der dann nur noch plumpe, starre Falten aufwies, ein an Linitis plastica erinnerndes Zustandsbild (18).

Nach chronischer Exposition gegenüber Acroleindämpfen wurden beobachtet Abnahme des Körpergewichts, Reflexanomalien, Abfall der Cholinesterase und eine Leukozytose (26).

Besonders Formalin kann, konzentrationsabhängig, am Auge schwere Schäden verursachen. Auch bei Kontakt mit höher konzentrierten Lösungen ist das Auge, abgesehen vom Sofortschmerz, scheinbar nicht betroffen. Aber nach einer Latenzzeit von wenigstens zwei Stunden treten die Läsionen in Erscheinung: Lidschwellung, Cornealödem, Fältelung der Descemet'schen Membran, Ischämie der Konjunktiven, Hypästhesie der Cornea, Schäden an Iris, Linse und Corpus ciliare, Blutungen in die vordere Augenkammer. Die Entwicklung eines Katarakt oder eines Glaukoms ist möglich.

Ähnlich sind die durch Acrolein und Glutaraldehyd hervorgerufenen Augenschäden; letztere können nach Grant (12) die Stufe 9 einer Zehnerskala erreichen. Hautkontakt mit aliphatischen Aldehyden kann allergische Kontaktdermatitiden, Ekzeme, Urtikaria; Rissigwerden, Erweichen und bräunliche Verfärbung der Nägel und Entzündungen des Nagelfalzes bewirken (15).

Therapie: Bei Inhalationsvergiftungen mit Aldehyddämpfen muß für sofortige Frischluftzufuhr gesorgt werden, falls erforderlich: ∂ Beatmung, Bronchialtoilette und Freihaltung der Atemwege. Sofort Auxiloson-Dosier-Aerosol (5 Hül alle 10 Min.) einatmen lassen.

Nach oraler Aufnahme von Aldehyden ist unverzüglich eine Magenspülung durchzuführen. Dem Spülwasser kann zur Neutralisierung 60-70 g Harnstoff und Aktivkohle beigemischt und am Schluß instilliert werden.

Milch und Fette sind bei Aldehydvergiftungen kontraindiziert. In harmloseren Fällen die Gabe von Laxantien und Phosphalugel ausreichend (16).

Während einer Intoxikation mit Formalin dürfen vor der Giftfreiheit des Patienten keine Sulfone gegeben werden, weil diese mit dem Formaldehyd eine nicht lösliche Verbindung eingehen, welche im Tubulusapparat der Niere ausfällt und somit den Tod des Patienten im Coma uraemicum zur Folge haben kann.

Der Säure-Basen-Haushalt muß laufend überwacht werden, um eine eventuell entstehende Azidose (Methanol als Metabolit des Formaldehyds!) sofort mit Natriumbicarbonat behandeln zu können. Bei starken Schmerzen sollte der Patient zur Oberflächenanaesthetie der gastrointestinalen Schleimhäute 30 ml einer 0,5-1 %igen Lidocainlösung (G61) trinken (erforderlichenfalls wiederholt). Es können aber auch zentral wirkende Analgetika gegeben werden (Cave Opiate wegen atemdepressiver und antidiuretischer Nebenwirkungen!).

3. Pikrinsäure

(2,4,6-Trinitrophenol), $\text{QH}^{\wedge}\text{NC}^{\wedge}\text{sOH}$; Molekulargewicht 229,11; Dichte 1,763; blaßgelbe, geruchlose Nadeln von intensiv bitterem Geschmack, löslich in Wasser, Alkohol, Benzol, Chloroform und Äther. Pikrinsäure wirkt eiweißfällend. Vergiftungssymptome treten bereits nach Einnahme von 1-2 g auf. Die höchste überlebte Dosis liegt bei 25 g (15). Die Giftwirkung der Pikrinsäure beginnt entweder sofort oder aber erst nach einer Latenzzeit von mehreren Stunden.

Pikrinsäure wird nicht nur über den Atem- und Verdauungstrakt resorbiert, sondern auch über die Haut und von Schleimhäuten und entzündeten Wunden aufgenommen.

Die Ausscheidung erfolgt in der Hauptsache über den Harn, der orange-gelb bis rot gefärbt ist und sich beim Stehenlassen an der Luft braunschwarz verfärbt. Teil der resorbierten Pikrinsäure wird zur toxischeren Pikraminsäure metabolisiert.

Symptomatik: Nach inhalativer, perkutaner oder oraler Aufnahme: Brennen im Mund und Rachen, Stomatitis, Übelkeit, Dysphagie, Erbrechen gelbgefärbter, später auch rötlicher fleischwasserähnlicher Massen, Schwindelgefühl, Abdominalschmerz, Magen-Darm-Kolik, Diarrhoe; Gelbfärbung von Haut, Skleren und Konjunktiven für mehrere Tage (kein Ikterus! Pikrinsäure wurde aber schon in kleinen Mengen zur Vortäuschung eines solchen benutzt). Die kleinste Menge, die Gelbfärbung hervorruft, liegt bei etwa 1 g. Die Verfärbungen können sich auf den ganzen Körper, einschließlich der Haare, erstrecken.

Weitere Symptome: Pruritus, Exanthem, Hautekzem (Ekzema vesiculosum).

Pikrinsäure kann als lokales oder allgemeines Allergen wirken.

Nach einer Latenzzeit von Stunden bis Tagen können neuritische Symptome Kopfschmerzen und Koordinationsstörungen auftreten. Nach Einnahme von 0,3 g Pikrinsäure wurde Gelbsehen für etwa 2 Stunden beobachtet (15), Vereinzelt sind auch Tränenfluß, konjunktivale Injektion, Lidödem, Hyperämie der Papilla nervi optici, einseitige Netzhautblutungen und tagelang anhaltende Trübungen des Glaskörpers sowie profuse Hypersekretion der Nasenschleimhaut beobachtet worden.

Weiterhin traten Nierenfunktionsstörungen auf: Druckschmerz in der Nierengegend, Dysurie, Strangurie, seltener Albuminurie, Hämaturie. Im Urin finden sich granulierte Zylinder und erhöhte Indikan-Werte. Gelangt Pikrinsäure ins Auge, so können Cornealulzera entstehen.

Zusätzliche Symptome bei chronischer Intoxikation: Schlafstörungen, Adynamie, Prostration, andauerndes Fieber mit morgendlichen Remissionen.

Therapie:

Bei peroraler Aufnahme ist Erbrechen auszulösen; es wird aber in den meisten Fällen aufgrund des bitteren Geschmackes von selbst eintreten. Nach Klinikaufnahme muß eine Magenspülung (unter Zusatz von Roticlean) durchgeführt werden, Instillation von Kohle und Natriumsulfat.

Bei inhalativer Aufnahme: Auxiloson-Spray Frischluftzufuhr, \bar{O} -Beatmung. Nach epikutaner Einwirkung: Kleidung entfernen, die betroffenen Hautpartien sofort intensiv unter fließendem Wasser spülen, evtl. mit Roticlean.

Ansonsten sind, je nach dem Schweregrad der Vergiftung, Volumensubstitution, Kreislaufstützung und Überwachung der Vitalfunktionen nach den allgemeinen Grundsätzen der Intensivtherapie erforderlich.

4. Kunstharze zur Einbettung

Polymere Kunstharze sind meist flüssige oder viskose Substanzen, die vor ihrer Verarbeitung mit Lösungsmitteln, Weichmachern, Härtern oder Härtungsbeschleunigern vermischt werden müssen.

a) Methacrylate

Bei der Methacrylat-Einbettung wird Butylmethacrylat mit Methylmethacrylat in einem Verhältnis gemischt, das 7:3 bis zu 9,5:0,5 schwanken kann.

In anderen Gemischen wird das Methylmethacrylat durch Äthylmethacrylat oder Vinylbenzol (Styrol) ersetzt. Butylmethacrylat: $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOC}_4\text{H}_9$ (Molekulargewicht 142,19) ist weniger toxisch als Methylmethacrylat: $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3$ (Molekulargewicht 100,11).

Für die Ester der Methacrylsäure wurden bei der Ratte orale LD_{50} -Werte von 7900 mg/kg Körpergewicht festgestellt. Die Geruchsschwelle für Methylmetha

crylat liegt bei 130-250 mg/m³ Schleimhautschädigungen treten erst bei Konzentrationen über 500 mg/m³ auf (27). Der MAK-Wert beträgt beim Acrylsäuremethylester ($H_2C=CH-COO-C_2H_5$) 10 ppm (= 35 mg/m³).

Trotz der hohen LD₅₀-Werte im Tierversuch und ihrer geringeren Toxizität sind Methacrylate aber für den Menschen nicht ungefährlich.

Als Symptome einer Methacrylat-Vergiftung sind zu nennen: anfängliche Erregbarkeit (allgemeine ZNS-Stimulierung), Krämpfe, Kopfschmerzen; dann Müdigkeit, Somnolenz, Schwindel, Bewußtseinsverlust; Appetitlosigkeit, Hyperthermie, Hypersalivation, atrophische Rhinitis, Konjunktivitis, Blutdruckabfall (Methacrylate haben kardiodepressive Eigenschaften), Störungen der Atemfunktion (Schleimhautreizungen ab 62 ppm; toxisches Lungenödem bei sehr hohen Konzentrationen), allgemeine neurovegetative Störungen. Lokaler Hautkontakt kann zu Reizerscheinungen und allergischen Reaktionen führen. Nach verlängerter Einwirkung auf die Haut sind Ulzerationen möglich (17, 23,27). Pathologisch-anatomisch fanden sich im Tierversuch neben Lungenstauung Herzmuskelnnekrosen und Lungenblutungen trübe Schwellungen in Leber und Niere (23).

Styrol (Vinylbenzol, Phenyläthylen, Styrene, Cinnamol), QHs-CT^C^; Molekulargewicht 104,14; eine brennbare, farblose bis gelbliche Flüssigkeit von durchdringendem benzolartigem Geruch; dem Toluol verwandt; löslich in Äthanol, Methanol, Aceton, Äther und Schwefelkohlenstoff. Die MAK beträgt 420 mg/m³ (=100 ppm); orale LD₅₀ (Ratte) 4,92 g/kg Körpergewicht. Styrol wird rasch über den Verdauungs- und Respirationstrakt resorbiert.

Symptome: Leibschmerzen, Übelkeit, Erbrechen mit Gefahr der Aspiration (daher: Magenspülung nur nach vorheriger Intubation!), Schwindel, Erregungszustände, Rhinitis, Pharyngitis, Bronchitis, Tachykardie, Arrhythmien, Blutdruckabfall, Dyspnoe.

Bei hohen Konzentrationen: narkotische Wirkung, Schwächezustände, Ataxie Krämpfe, Koma. Der Tod tritt, auch noch nach Tagen, durch Atemlähmung oder Herz-Kreislauf-Versagen ein.

b) Epoxidharze

yO\

Epoxide enthalten die Epoxygruppe $-HC-CH_2-$, sind sehr reaktiv und stellen die Grundstoffe zur Synthese vernetzter unlöslicher Kunststoffe dar. Diese Epoxidharze sind Polyäther und werden durch Kondensation von Epoxidverbindungen, die in Nachbarstellung zur Epoxidgruppe noch einen reaktionsfähiger Substituenten tragen, mit einem mehrwertigen Alkohol oder Phenol hergestellt (4). Die Toxizität der Epoxidharze ist, von einigen Ausnahmefällen abgesehen, vergleichsweise gering. Die im Tierversuch bestimmten oralen LD₅₀-Werte (Ratte) betragen meist einige 1000 mg/kg Körpergewicht.

Allgemein gilt, daß die chemische und biologische Reaktivität und damit auch die Toxizität mit steigender Molekülmasse rasch abnimmt (2).

Die aliphatischen Mono- und Diepoxide sowie Glyzidyläther mit niedriger Molekulargewicht sind Verbindungen von hoher Reaktionsbereitschaft, während die polymeren Harze mit nur wenigen freien Epoxygruppen praktisch in und damit auch kaum toxisch sind.

Die bei niedermolekularen Verbindungen beobachteten Vergiftungssymptome lassen sich in drei Gruppen zusammenfassen (23):

(a) ZNS-Symptomatik:

Eine schwach anaesthesierende Wirkung kann durch Reizeffekte überlagert werden. Die meisten Monoepoxide bewirken in höheren Dosen Atemstörungen, eine unspezifische ZNS-Depression, Koordinationsstörungen oder Atax sowie Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit und Impotenz. Vinylcyclohexendioxid führte im Tierversuch durch Lähmung des Atemzentrums zum Tode. Äthylenoxid hatte in hohen Konzentrationen eine reversible Lähmung der unteren Extremität zur Folge.

(b) Reizwirkung auf Oberflächenepithelien:

Haut und Schleimhäute des Atem- und Verdauungstraktes, Konjunktiven, Cornea.

Inhalation hoher Konzentrationen kann zu Bronchitis, Pneumonie und toxischem Lungenödem führen. Direkter Hautkontakt kann einerseits Reizerscheinungen, Erytheme, Dermatosen und in schweren Fällen Nekrosen (z. B. Proyloxid) bewirken, andererseits zur Sensibilisierung Anlaß geben.

(c) Radiomimetische Wirkungen:

Diepoxide können zur biologischen Alkylierung führen und haben damit den gleichen Wirkungsmechanismus wie alkylierende Cytostatika, einschließlich der cancerogenen Eigenschaften. So kann z.B., wie im Tierversuch nachgewiesen Vinylcyclohexendioxid Sarkome bei der Ratte und Karzinome bei Mäusen hervorrufen. Von einigen dieser Verbindungen ist bekannt, daß sie eine dem Benzol ähnliche Wirkung auf das Blutbild haben.

Therapie:

Giftentfernung: Haut und Augen spülen, Roticlean (G 33), Magenspülung Auxiloson-Dosier-Aerosol (G 7) einatmen lassen, Sauerstoffzufuhr.

c) Polyester

Polyester entstehen durch Polykondensation von mehrwertigen Alkoholen mit aliphatischen bzw. aromatischen Dicarbonsäuren oder deren Anhydriden (4), z.B. mit Maleinsäure bei dem Einbettungsharz Vestopal.

Die Polymerisation geschieht in der Wärme unter Zusatz eines Initiators und

eines Aktivators. Diese beiden Stoffe dürfen wegen Explosionsgefahr nicht miteinander gemischt werden.

Polyester sind kaum toxisch, allenfalls wurden flüchtige Symptome beobachtet: Abgespanntheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, verminderter Appetit, Perspirationsneigung. Diese uncharakteristischen Symptome waren auch bei längerer Exposition am nächsten Tag gänzlich abgeklungen (17).

5. Zusatzstoffe für die Verarbeitung der Einbettungsharze

a) Nonenylbernsteinsäureanhydrid ($\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3$; Molekulargewicht 428,5) und Dodecylbernsteinsäureanhydrid ($\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_3$; Molekulargewicht 414,5) werden als Härter für Epoxidharze verwendet und sind - von einer lokalen Ätzwirkung abgesehen - in toxikologischer Hinsicht unbedenklich.

b) Kobalt-Naphthenat als Bestandteil eines Härters für das Epoxidharz Vestopal-W ist ebenfalls untoxisch. Es sind allerdings einige Fälle von Kontaktallergien bekanntgeworden (17).

c) Methylnadic-anhydrid (Endomethylen-tetrahydrophthalsäureanhydrid; Methylnorbonen-2,3-dicarbonsäureanhydrid), $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$, Molekulargewicht 172,2 ist ein Härter für Polyester- und Epoxidharze.

Es liegt nicht in chemisch reiner Form vor, sondern ist stets durch das toxische Maleinsäureanhydrid sowie durch Naphthochinon verunreinigt. Sehr toxisch! Im Vordergrund des Vergiftungsbildes stehen Reizerscheinungen an der Schleimhäuten der oberen Luftwege, die schon bei Konzentrationen von 25 mg/m³ vorkommen. Nach Inhalation beobachtet man folgende Symptome: Schleimhautschwellungen, Hypersekretion mit Bronchusobstruktion, sekundäre Pneumonien, Rhinitis, Epistaxis, Hämoptysis, Asthma bronchiale. Im Auge kann eine Keratokonjunktivitis auftreten. Perorale Aufnahme führt zu Übelkeit, Gastralgien, Erbrechen, Diarrhoe und in schweren Fällen zu akuten Leber- und Nierenfunktionsstörungen infolge von Nekrosen des Tubulusepithels und Leberzellnekrosen (16,17).

Als Allgemeinsymptome sind Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Schwächegefühl zu nennen.

Bei chronischer Exposition ergaben sich an zusätzlichen Befunden: leichte Anämie, Leukocytose, Retikuloctose, Abfall des Serum-Kalziums, Veränderungen im Verteilungsmuster der Serumproteine, positiver Rumpke-Leed-Test Hypotonie und Hyperreflexie (19).

Phthalsäureanhydride sind bei Kontakt mit trockener Haut relativ ungefährlich auf feuchter Haut aber werden sie zur korrespondierenden Säure hydriert und verursachen als solche Erytheme, Ekzeme, urtikarielle Dermatitis und Verätzungen 1. bis 2. Grades (17).

d) t-Butylperbenzoat

$C_6H_5COOOC(CH_3)_3$, Molekulargewicht 194,2; eine farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit von mildem, aromatischem Geruch, löslich in organischen Lösungsmitteln, nicht aber in Wasser; wird in der Elektronenmikroskopie als Härting beschleuniger verwendet.

Butylperbenzoat hat eine Reizwirkung auf Haut, Schleimhäute und Augen.

e) 2-Dimethylaminoäthanol

$(CH_3)_2N-CH_2CH_2-OH$, Molekulargewicht 89,14; in Wasser vollständig löslich dient als Härtingbeschleuniger für Epoxidharze und ist, abgesehen von einer mäßigen Laugenwirkung, kaum akut toxisch. Bei Resorption können sich muskarin- und nikotinartige Wirkungen einstellen.

f) 2,4,6-Tris-(dimethylaminomethyl)phenol

$C_{15}H_{27}N_3O$, Molekulargewicht 265,4; und N-Benzyl-dimethylamin $C_{12}H_{19}N$ sind Härtingkatalysatoren für Epoxidharze. Vergiftungen mit diesen tertiären Aminen entsprechen hinsichtlich ihrer Symptome und der Therapie den Laugenvergiftungen (10,16, 20).

g) Dibutylphthalat

$C_6H_4(COOC_4H_9)_2$, Molekulargewicht 278,34; Dichte 1,0465; Siedepunkt 340 wird als Weichmacher für Acrylpolymere verwendet. Dibutylphthalat hat eine geringe akute Toxizität. Als Ester einer monozyklischen aromatischen Carbonsäure wird es hydrolytisch gespalten. Die bei der Verseifung entstehenden Alkohole werden teils unverändert ausgeschieden, teils oxidativ abgebaut. Einwertige Alkohole haben eine unspezifische narkotische Wirkung; außerdem sind sie neuro- und hepatotoxisch. Zwei- und mehrwertige Alkohole sind dagegen vorwiegend nephrotoxisch.

In einem Fall wurden bei oraler Aufnahme von 10 g Dibutylphthalat nach einer Latenzperiode von wenigen Stunden starke Augen- und Stirnkopfschmerzen, Übelkeit, Brechreiz, Benommenheit, Schwindelgefühl, Tränenfluß und Photophobie beobachtet. Hierauf folgten nach kurzer Zeit eine erosive Keratitis, eine Konjunktivitis sowie leichte Nierenfunktionsstörungen (Albuminurie).

Die Symptome schwanden bald unter entsprechender Therapie. Folgeschäden traten nicht auf (8).

Therapie:

Eine spezifische Antidot-Therapie für Vergiftungen mit den hier genannten Zusatzstoffen existiert nicht. Behandlung ist daher primär auf die Giftentfernung (Roticlean), die Auxilosonspray-Gabe und die Elementarhilfe erforderlich.

6. Uranylacetat

$UO_2(CH_3COOH)_2$; Molekulargewicht 242,13; bildet gelbe fluoreszierende rhombische Prismen; Dichte 2,893. Die MAK beträgt wie bei allen Uranverbindungen $0,25 \text{ mg/m}^3$. Uranylacetat wirkt stark eiweißfällend. Es kann sowohl enteral als auch inhalativ resorbiert werden, erscheint im Blut als Uranyl-Kation (UO_2)²⁺ und bildet dort einen nicht filtrierbaren und nicht diffusiblen Uran-Protein-Komplex sowie einen filtrierbaren Uran-Bikarbonat-Komplex. Beide stehen miteinander im Gleichgewicht. 47 % des im Plasma enthaltenen Urans sind an Bikarbonat gebunden, 32 % an Plasmaproteine und 20 % an Erythrocyten (3). Die Ausscheidung des Urans geschieht hauptsächlich über die Niere (28). Der Uran-Bikarbonat-Komplex passiert den Nierenfilter, wobei der Serum-Bikarbonat Spiegel die Filtrationsrate regelt. Im Tubulusapparat der Niere dissoziiert der Uran-Bikarbonat-Komplex, da der Tubulusharn einen niederen pH-Wert hat. Das Uranyl-Ion schädigt dabei die Epithelzellen vor allem des proximalen Tubulus und die Basalmembranen der Glomerulumkapillaren (3). Bei hoher Alkalireserve und erhöhter Bikarbonatkonzentration im Urin wird dagegen entsprechend wenig Uran in der Niere abgelagert werden (1).

Etwa 20 % des im Blut enthaltenen Uran werden sofort über die Niere ausgeschieden, weitere 50-60% innerhalb von 24 Stunden; 10-30 % der Dosis werden dagegen im Knochen abgelagert und aus diesem Depot nur sehr langsam mobilisiert. Eine nennenswerte Uran-Ausscheidung über den Gastrointestinaltrakt besteht nicht.

Im Gegensatz zum 4-wertigen Uran hat das 6-wertige eine sehr geringe Affinität zu Sulfhydryl-Gruppen; bei physiologischem pH hat das 6-wertige Uran kaum enzymhemmende Eigenschaften (21).

Symptomatik:

Bei inhalativer Aufnahme steht die schwere Lungenschädigung im Vordergrund. Lösliche Uranverbindungen, zu denen auch das Uranylacetat zählt, werden schnell aus den Alveolen resorbiert, während andere, unlösliche Verbindungen vor allem in den Lymphknoten stärker retiniert werden und neben ihrer eiweißfällenden Wirkung zusätzliche Strahlenschäden verursachen.

Zunächst zeigen sich Reizerscheinungen der betroffenen Schleimhäute, starke Dyspnoe, heftige Retrosternalschmerzen, Reizhusten; schließlich kann sich unter Cyanose und schwerer Beeinträchtigung des Herz-Kreislaufsystems ein toxisches Lungenödem entwickeln.

Der Lungenaffektion folgt ziemlich bald eine schwerwiegende, aber unter adäquater Therapie meist reversible Nierenschädigung: Polyurie, Proteinurie, Katalasurie, Phosphatasurie, Aminoazidurie (24), Leukocyturie, Erythrocyturie, dann Oligurie und Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Serum; Hypertonus, Azidose; möglicherweise Ödeme und Aszites.

Wenn die Patienten nicht kurz nach der Intoxikation an ihren Lungen- oder Nierenschäden sterben, so können nach wenigen Tagen Temperatursteigerung und sekundäre Bronchopneumonien auftreten.

Außerdem werden beobachtet: beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit, Leukocytose, Hämolyse, Retikulocytose, Methämoglobinämie, Leberfunktionsstörungen (Hyperbilirubinämie, Urobilinogenurie, Bilirubinurie, pathologisch Gerinnungswerte), seröse Ergüsse in Körperhöhlen sowie Myokardschäden, die für mehrere Wochen bestehen bleiben können (9,15).

Die Regeneration des Tubulusepithels beginnt schon 2-3 Tage nach der Intoxikation und ist innerhalb weniger Wochen beendet.

Bei peroraler Giftaufnahme treten zu den beschriebenen Symptomen noch gastrointestinale Reizerscheinungen und Schleimhautschädigungen besonders des Magens (hämorrhagische Gastroenteritis) sowie Abdominalkrämpfe. Diarrhoen wurden nicht beobachtet (14).

Bei Resorption großer Giftmengen ist ein apoplektiformer Zustand mit Exitus durch Atemlähmung möglich.

Nach Hautkontakt können Dermatitis und ähnliche Verätzungen auftreten, wie sie durch Flußsäure hervorgerufen werden. Lösliche Uranverbindungen bewirken auf der Cornea Ulzerationen, die sogar zur Perforation führen können.

Therapie:

Bei Inhalationsvergiftungen: Sofort Auxilosonspray-Gabe, \bar{Q} -Atmung, Horizontallagerung, Ruhe (wenn notwendig: Sedierung), Wärme.

Bei peroraler Giftaufnahme: sofort Milch nachtrinken und erbrechen lassen; besser ist die unverzügliche Magenspülung unter Gabe von Aktivkohle oder Lutrol mit nachfolgender Gabe von Laxantien.

Möglicherweise ist $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ (i.V.) erfolgreich; Dimercaprol (BAL) ist bei Uranvergiftungen wirkungslos (9,21).

Gustafson (13) hat im Tierversuch mit Natriumeitrat gute Erfolge erzielt, die sie aber durch die Harn-Alkalisierung erklären lassen und wohl nicht auf eine spezifische Wirkung des Natriumeitrats zurückzuführen sind.

Das wichtigste Prinzip der kausalen Therapie einer Uranvergiftung ist die Alkalisierung des Harns, die sich aus dem oben beschriebenen Ausscheidungsmodus des Uranyl-Ions ergibt.

Die Zufuhr von Natriumbikarbonat fördert also die Uran-Elimination und ist gleichzeitig gegen die Azidose gerichtet.

7. Bleicitrat

$\text{Pb}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$; Molekulargewicht 1053,88; weißes kristallines Pulver. Da Schwermetallsalz wird in der Elektronenmikroskopie zur Kontrastierung verwendet. Hinsichtlich seiner toxischen Wirkungen bestehen keine Unterschiede gegenüber anderen Bleisalzen (s. dort) (6,16, 20, 25).

Literatur

1. Barnett, T.B. and Metcalf, R.G.: The pathological anatomy of uranium poisoning, In: Pharmacy and toxicology of uranium Compounds, vol. I, chapter 4, pp. 207-235 (C. Voegtlin and H Hodge, eds.) New York: McGraw-Hill 1949
2. Batzer, H. und Lohse, F.: Epoxidverbindungen. In: Ullmanns Encyklopädie der technis Chemie, 4. Auflage, Band 10, pp. 563-580, Weinheim/Bergstraße: Verlag Chemie 1975
3. Berlin, M. and Rudell, B.: Uranium. In: Handbook on the toxicology of metals, chapter 40, 647-658 (L. Friberg, G.F. Nordberg, V.B. Vouk, eds.) Amsterdam: Elsevier 1979
4. Beyer, H.: Lehrbuch der organischen Chemie, 17. Aufl., Stuttgart: Hirzel 1973
5. Böhmer, K.: Formalinvergiftung. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 23, 7-18 (1934)
6. Browning, E.: Toxicity of industrial metals, 2nd ed., London: Butterworths 1969
7. Brunot, F.R.: The toxicity of osmium tetroxide. J. industr. Hyg. Tox. 15,136-143 (1933)
8. Cagianut, B.: Keratitis erosiva und Nephritis toxica nach Einnahme von Dibutylphthlat. S Med. Wschr. 84,1243-1244 (1954)
9. Csapö, G. und Andrassy, L.: Über einen mit EDTA behandelten Versuch von peror Uranylacetatvergiftung (Suizidversuch). Wiener klin. Wschr. 70, 788-789 (1958)
10. Dreisbach, R.H., Handbook of poisoning, 9th ed., Los Altos (Calif.): Lange Med. Publ. 197
11. Gosseini, B. et al.: Intoxication aiguë par l'acroleine. La nouvelle Presse Medicale 8,2469 (1979)
12. Grant, W.M.: Toxicology of the eye, 2nd ed., Springfield (Ill.): C.C. Thomas Publ. 1974
13. Gustafson, G. et al.: Effect of sodium citrate on uranium poisoning in dogs. Arch. intern. 416-423(1944)
14. Howland, J.W.: Studies on human exposures to uranium Compounds. In: Pharmacology toxicology of uranium Compounds, vol. II, chapter 16, pp. 993-1017 (C. Voegtlin and H.C. Hc eds.) New York: McGraw-Hill 1949
15. Lewin, L.: Gifte und Vergiftungen, 4. Aufl., Berlin: Stilke 1929
16. Ludewig, R. und Lohs, K.: Akute Vergiftungen, 5. Aufl., Jena: Fischer 1975
17. Malten, K.E. and Zielhuis, R.L.: Industrial toxicology and dermatology in the production processing of plastics, Amsterdam: Elsevier 1964
18. Martindale, W.: The extra pharmacopoeia (A. Wade, ed.) 27th ed., London: The Pharmac Press 1977
19. Menschik, H.: Gesundheitliche Gefahren bei der Hersteilung von Phthalsäureanhydrid. Gewerbepathol. Gewerbehyg. 13,454 ff. (1955)
20. Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen, 6. Aufl., Stuttgart: Thieme 1980
21. Neumann, W.F. and Allen, R.P.: The failure of 2,3-Dithiopropanol (BAL) to affect acute sy uranium poisoning. J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 95-98 (1946)
22. Pattle, R.E. and Collumbine, H.: Toxicity of some atmospheric pollutants. Brit. med. J 913-916(1956)
23. Patty, F.A. (Ed.): Industrial hygiene and toxicology, vol II, 2nd ed., New York and Lon Interscience Publ. (Wiley) 1963
24. Rothstein, A. and Berke, H.: Amino aciduria in uranium poisoning. J. Pharmacol. exp. Th 96,179-187; 198-208 (1949)
25. Sax, I.N. (Ed.): Dangerous properties of industrial materials. New York: Reinhold Publ. 19
26. Smith, C.W.: Acrolein, Heidelberg: Hüthig 1975
27. Wenzel, F. und Lehmann, K.: Methacrylsäure und Methacrylate. In: Ullmanns Encyklopäie technischen Chemie, 4. Aufl., Band 16, pp. 609-614, Weinheim/Bergstraße: Verlag Chemie 19
28. Wills, J.H.: Characteristics of uranium poisoning. In: Pharmacology and toxicology of ur Compounds, vol. I, chapter 5, pp. 237-280 (C. Voegtlin and H.C. Hodge, eds.) New York: McGraw-Hill 1949