

p-Toluidin

Synonyme

p-Methylanilin, p-Methylaminobenzol, p-Aminotoluol, 4-Methylanilin

Chemische Formel

C_7H_9N



Wirkungscharakter

p-Toluidin gehört zur Substanzgruppe der Aromatischen Amine. Es handelt sich hierbei um Substanzen, deren gemeinsames Strukturmerkmal eine an einen aromatischen Kern gebundene Aminogruppe ist. Infolge der Übereinstimmung der für die toxische Wirkung relevanten Strukturmerkmale zeigen diese Verbindungen eine ähnliche Vergiftungssymptomatik, insbesondere Anilin (Aminobenzol) und die drei isomeren Toluidine (Methylaniline) o-, m- und p-Toluidin.

p-Toluidin ist wie o- und m-Toluidin sowie Anilin als eine stark toxische Substanz anzusehen. Intoxikationen können durch diese Substanzen infolge peroraler (über Magen-Darm-Trakt), pulmonaler (inhalativer, über die Lunge, durch Einatmen) sowie transkutaner (über die Haut) Aufnahme eintreten. Die Effizienz und die Gefährlichkeit insbesondere des letzten Aufnahmeweges wird von Laien im allgemeinen stark unterschätzt. Die genannten Substanzen können sowohl eine akute als auch eine chronische Intoxikation hervorrufen (→ Wolf, 1988).

Auch nach Bunge (1983) sind die Toluidine in Art und Schwere ihrer toxischen Wirkung anderen aromatischen Aminoverbindungen (wie dem Anilin) vergleichbar. Sie werden leicht über die Haut oder auch über die Schleimhäute resorbiert. Wie beim Anilin tritt auch bei den Toluidinen eine reversible Methämoglobinbildung mit nachfolgender Gewebshypoxie ein. Darüber hinaus können die roten Blutkörperchen irreversibel geschädigt werden (Anämie). Sehr hohe Konzentrationen greifen direkt am Zentralnervensystem an. Weiterhin kann die akute oder chronische Einwirkung von Toluidinen zu Reizungen an der Blasenschleimhaut mit Blutungen (Hämaturie) führen. p-Toluidin zeigt bei Mäusen, allerdings nicht bei Ratten, ein carcinogenes Potential.

Nach Beard und Noe (1981) erzeugt p-Toluidin wie Anilin im akuten Fall Methämoglobinämie und weiterhin Anoxie und Hämaturie.

Sekimpi und Jones (1986) berichten über 325 Fälle von Vergiftungen mit methämoglobinbildenden Industriechemikalien, die im Verlauf von 20 Jahren aufgetreten waren und in deren Verlauf Cyanose eines der Hauptsymptome war. Hiervon wurden 36 Fälle durch p-Toluidin ausgelöst.

Nach Rossberg et al. (1966) erzeugen Anilin und seine Derivate, z.B. p-Nitroanilin, eine starke Schädigung der Chorda tympani und eine schwache Schädigung des N. glossopharyngicus bei erhaltener Funktion des N. olfactorius.

In einer tierexperimentellen Arbeit (→ Kleniawska und → Maibach, 1980) wurde nachgewiesen, daß p-Toluidin am Meerschweinchen ein wirksames Allergen darstellt. Berichte über eine analoge Wirkung beim Menschen fehlen nach derzeitigem Kenntnisstand noch, jedoch ist davon auszugehen, daß auch beim Menschen eine derartige Wirkung auftreten kann.

Toxizität

In der Schweizer Giftliste wird p-Toluidin in der Klassifizierung "1" geführt. Dies kennzeichnet die höchste Gefahrstufe und entspricht einem LD₅₀-Wert von unter 5 mg/kg Körpergewicht bei Ratten. (Der LD₅₀-Wert ist hier definitionsgemäß derjenige Wert, der bei Ratten nach 5 Tagen Versuchsdauer zum Tod von 50% der Versuchstiere führt.) Da der Mensch im allgemeinen etwas empfindlicher reagiert als das Versuchstier Ratte, muß bei 70 kg schweren Menschen nach Aufnahme von 350 mg bereits mit Todesfällen gerechnet werden (→ Wolf, 1988).

p-Toluidin gilt als krebverdächtig (→ Seidenstücker et al., 1980).

Symptome

Als Folge einer akuten Belastung mit p-Toluidin und verwandten Verbindungen treten auf: Methämoglobinämie, Cyanose, Blässe, Brechreiz, Erbrechen, Kopfdruck, Kopfschmerzen, Mattigkeit, Verwirrtheit, Schwindel, Taumeln, Atemnot, Hämolyse, neurotoxische und asphyktische Erscheinungen, gelegentlich euphorische Zustände, Conjunctivitis, Hypotonie, Hämaturie, gelegentlich Krämpfe, Blasenreizung, Abdominalschmerz, Atem- und Pulsbeschleunigung, Herzrhythmusstörungen, Bewußtlosigkeit, Koma und Tod.

Als Folge einer chronischen Intoxikation bzw. als chronische Manifestation mehrerer akuter Intoxikationen ist die folgende Symptomatik zu nennen: Reizerscheinungen an den Augen und der Nasenschleimhaut, Conjunctivitis, Blut - und Leberschäden, Bradycardie, Blutdrucksteigerungen, Cyanose, Hautallergie im Sinne allergischer Ekzeme und andere allergische Erscheinungen, Leberzellschädigung mit eventuell tödlicher gelber Leberdystrophie, Atemnot, Asthma bronchiale, (hämolytische) Anämie, Reizungen der Blasenschleimhaut mit Blutungen (Hämaturie).

Eine Methämoglobinämie kann nach Wirth und Gloxhuber (1985) im Fall des chronischen Anilinismus fehlen. p-Toluidin neigt im Organismus zu Kumulation bzw. es zeigt kumulative Wirkungen. Außerdem besteht Verdacht auf ein carcinogenes Potential.

Therapie

Zur Vermeidung einer chronischen Vergiftung eignet sich die regelmäßige Kontrolle des Blutbilds. Personen mit Verdacht auf chronische Vergiftung müssen unbedingt von den mit p-Toluidin belasteten Arbeitsplätzen entfernt werden (→ Moeschlin, 1986).

Therapie - chronisch

– *Expositionsstopp:*

Alle diesbezüglichen Giftquellen meiden (siehe → Vorkommen)

– *Zusatzgifte meiden:*

Nahrungsgifte (Pestizide), Verkehrsgifte (Benzol, Blei, Formaldehyd), Wohngifte (Formaldehyd, Lösemittel, Biozide), Kleidergifte (Formaldehyd, Farben)

– *Vitamin- und eiweißreiche Nahrung:*

Frische Nahrung, Gemüse, Fleisch

viel Bewegung an frischer Luft.

Täglich zwei Liter Leitungswasser trinken.

Positives Denken, viel Freude, glückliches Sexualleben.

– *Erst nach erfolgreicher Durchführung obiger Maßnahmen Versuch einer medikamentösen Beeinflussung der Organschäden:*

Schwindel:	Gingko biloba - 3 x 20 mg Tebonin forte
Schwäche bei "MS":	Spasmocyclon - 3 x 200 mg Drgs.
Tetanie:	Ca-EAP - 3 x 2 Drgs.
Immun-/u. Nervenstrg.:	Johanniskraut-Tee trinken

– *Fettlösliches Gift aus Speicher entfernen:*

Unterbrechung des Leber-Galle-Blut-Kreislaufs durch das Bindemittel Kohle-/Paraffinöl (9:1) oder nur durch Paraffinöl. Täglich ein Esslöffel. 8 Tage Gabe, dann 8 Tage Pause.

Kasuistik

1. Fall:

E.E., 56 Jahre, w.

Frau E. begann ihre Tätigkeit als Laborantin am 10.03.1980.

Sie war für Honiganalysen eingesetzt worden, hierfür mußte sie mit p-Toluidin arbeiten.

Am 16.02.86 kam es zu einem körperlichen Zusammenbruch mit Kopfdruck, Schwindel, Herzrasen und Atemnot.

Im Rahmen der hausärztlichen Untersuchungen wurde eine neurotoxische Schädigung links präzentral-basal und des Gesichtsfelds sowie eine toxische Leberschädigung festgestellt.

Bei der Untersuchung am 02.07.90 befand sich die Patientin in einem reduzierten Allgemeinzustand.

Symptome:

Atrophie der Nasen-Rachen-Schleimhaut, Atembeschwerden (Atemnot), Augenbrennen, Conjunctivitis beidseitig, Leberzellveränderungen, Leberschädigung: adaptive Zellveränderungen, leichte bis mittelgradige Leberzellverfettung, leicht pathologische Leberenzymwerte, körperliche Abgeschlagenheit, Schwindel und Kopfdruck, Hyperalbuminämie, Blut im Stuhl, isolierte Hypogeusie.

Beim Vergleich der bei Frau E. festgestellten Symptomatik mit der in der Fachliteratur berichteten Symptomatik einer Vergiftung mit p-Toluidin kann festgestellt werden, daß ihre Beschwerden mit wenigen Ausnahmen (s.u.) mit der in der Literatur beschriebenen Symptomatik einer chronischen Intoxikation übereinstimmen oder zumindest starke Ähnlichkeiten aufweisen.

Die bei Frau E. festgestellte Hypogeusie wurde von einem der Untersucher als ausschließlich psychogen bezeichnet. Dies entspricht zumindest nach Rossberg, Schaupp und Schmidt (1966) nicht den Tatsachen, denn von diesen Autoren wurde durch Anilin und seine Derivate (z.B. p-Nitroanilin, in seiner Struktur dem p-Toluidin = p-Methylanilin ähnlich!) eine starke Schädigung der Chorda tympani und eine schwache Schädigung des N. glossopharyngicus bei erhaltener Funktion des N. olfactorius beschrieben. Dies bedeutet eine isolierte Schädigung des Geschmacksvermögens (Hypogeusie) bei erhaltenem Riechvermögen.

Somit kann die bei Frau E. vorliegende isolierte Hypogeusie nicht nur nicht als ein Argument *gegen* eine Schädigung durch p-Toluidin angesehen werden, sondern sie ist geradezu ein Hinweis *für* eine Schädigung durch diese Substanz.

Ausnahmen von dieser Übereinstimmung sind lediglich Hyperalbuminämie und Blut im Stuhl, die für eine chronische Intoxikation nicht explizit beschrieben werden.

Die Tatsache, daß sich bei Frau E. kaum Anzeichen einer Methämoglobinämie finden, kann nicht als Gegenargument gegen eine Intoxikation mit p-Toluidin gewertet werden. Sie kann vielmehr durch die sehr lange Zeit zwischen Expositionsende und erster Messung des Methämoglobins erklärt werden, denn die Bildung von Methämoglobin ist ein Prozeß, der praktisch innerhalb von Tagen nach Expositionsende reversibel ist. Außerdem können z.B. chronische Belastungen mit Anilin ohne signifikante Bildung von Methämoglobin verlaufen (→ [Wirth](#) und → [Gloxhuber](#), 1985; aus: → [Wolf](#), 1988).

4 Jahre nach Expositionsstopp lagen immuntoxikologische Schäden vor.

- starke Lymphopenie (14%)
- aktivierte T-Zellen 16%

Laborwerte:

T-Suppressor-Lymphozyten: 218,0 c/µl

Urin I

Kreatinin	1,5 g/l
γ-Hexacyclohexan	0,03 µg/l
Pentachlorphenol	10,0 µg/l
Ameisensäure	0,3 mg/g Kreat.

Diagnose:

Immunotoxikologische und neurotoxische Schäden und toxischer Leberschaden durch gewerbliche Inhalation von p-Toluidin.

Abschließende Bewertung und Schlußfolgerungen: Selbstverständlich kann jedes einzelne bei Frau E. festgestellte Symptom durch eine andere Erkrankung als durch eine p-Toluidin-Vergiftung hervorgerufen sein, da es sich nicht um Symptome handelt, die für eine solche Vergiftung spezifisch sind, die eine andere Ursache ausschließen. (Derartige sehr spezifischen Symptome sind in der klinischen Toxikologie außerordentlich selten). Die Häufung von Symptomen, die insgesamt für eine chronische Vergiftung mit p-Toluidin in der Literatur beschrieben werden, läßt jedoch den Schluß zu, daß das bei Frau E. beobachtete Krankheitsbild mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit durch eine chronische Belastung mit dieser Substanz verursacht wurde.

Diese Schlußfolgerung wird durch die Tatsache gestützt, daß Frau E. an ihrem Arbeitsplatz gegen die Aufnahme von p-Toluidin über die Lunge und gegen einen Hautkontakt mit dieser Substanz nicht geschützt war. p-Toluidin unterliegt der Gefahrstoffverordnung. In dieser Verordnung wird eine Reihe von Vorsorge-, Schutz- und Überwachungsmaßnahmen bindend vorgeschrieben, die nach gegenwärtigem Kenntnisstand von dem Arbeitgeber von Frau E. nahezu vollkommen ignoriert worden sind. Aus diesem Grund ist das Auftreten einer Vergiftung mit p-Toluidin nicht verwunderlich, durchaus plausibel und als beinahe zwingend zu bezeichnen. Andere Vergiftungsfälle, die unter offensichtlich ähnlichen Bedingungen aufgetreten sind, wurden in der Fachliteratur in erheblicher Anzahl erwähnt.

Aus diesen Fakten kann der Schluß gezogen werden, daß das bei Frau E. vorliegende Krankheitsbild mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit auf einen chronischen Kontakt mit p-Toluidin an ihrem früheren Arbeitsplatz zurückzuführen ist.

Literatur

Beard, R.R., Noe, J.T.: Aromatic Nitro and Amino Compounds. In: Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Vol. IIA, 3. ed.: 2483 (1981)

Bunge, W.: Toxikologie der Toluidine. In: Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 23, Textilhilfsmittel bis Vulkanfiber. Verlag Chemie Weinheim, Deerfield Beach Florida Basel: 298-299 (1983)

Kleniewska, D., Maibach, H.: Allergenicity of Aminobenzene Compounds: Structure-Function Relationships, Dermatosen 28: 11-13 (1980)

Kühn, R. Birett, K.: Merkblätter Gefährliche Arbeitsstoffe. ecomed verlagsgesellschaft, München, Landesberg, Datenblatt T 12 (1986)

Ludewig, R., Lohs, K.: Akute Vergiftungen, Gustav-Fischer-Verlag Stuttgart: 64 (1981)

Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen, 7. Aufl. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York: 416-417 (1986)

Rossberg, G., Schaupp, H., Schmidt, W.: Geruchs- und Geschmacksvermögen bei Arbeitern der chemischen und metallverarbeitenden Industrie (olfaktometrische und elgustometrische Schwellenuntersuchungen). Z. Laryng. Rhinol. 45: 571-590 (1966)

Roth, L., Dauderer, M.: Giftliste. ecomed verlagsgesellschaft, München, Landsberg, Datenblatt T 27, 25. Erg.-Lfg. 11/1986

Schweizer Giftliste, hrsg. vom Bundesamt für Gesundheitswesen Bern, Bd. 1, Grundstoffe - Ausgabe 1982

Seidenstücker, R., Wölcke, U.: Krebserzeugende Stoffe, chemische Kanzerogene im Laboratorium, "BAU-Liste", hrsg. von der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Unfallforschung (BAU) (1980)

Sekimpi, D.K., Jones, R.D.: Notifications of industrial chemical poisoning in the United Kingdom 1961-80. Brit. J. Ind. Med. 43: 272-279 (1986)

Wirth, W., Gloxhuber, Chr.: Toxikologie für Ärzte, Naturwissenschaftler und Apotheker. Georg Thieme-Verlag Stuttgart New York: 234-235 (1985)

Wolf, H.U.: Ärztliches Gutachten vom 24.5.1988