

## Vorkommen

### Peroxide:

Spielt beim Wäsche waschen als Bleichmittel eine entscheidende Rolle.

### → Ethylenoxid:

Findet als Desinfektionsmittel Anwendung in Praxen und Kliniken, in denen sich hauptsächlich Personen mit vorgeschädigtem Immun- und Nervensystem aufhalten.

Ein weiteres Anwendungsgebiet ist die Ethylenoxid-Sterilisation. Man nimmt an, daß der Zelltod von Bakterien und anderen Keimen durch Alkylierung eintritt. Dabei reagiert Ethylenoxid mit verschiedenen prosthetischen Gruppen der Proteine und mit den Nukleinsäuren unter Bildung von Phosphortriestern. Diese Eigenschaft wird bei medizinischen Geräten benutzt, die nicht durch trockene Hitze oder Dampf sterilisiert werden können, ohne daß Materialschäden auftreten. Obwohl die Sicherheit für das Bedienungspersonal durch Gesetze und Verordnungen geregelt ist, gehen sowohl Gefahren von der Sterilisation aus, als auch von den sterilisierten Gegenständen. Hohe Ethylenoxid-, Ethylenglykol- und Ethylenchlorhydrin-Rückstände in sterilisierten Gegenständen führen zu toxischen Wirkungen (→ Star, 1979). Reizungen und Entzündungen der Trachea durch Endotracheal- bzw. Tracheotomie-Tuben, Gesichtsschwellungen und Erytheme infolge ungenügend gelüfteter Narkosemasken, Verbrennungen der Hände von Chirurgen durch Ethylenoxid-Rückstände in Gummihandschuhen wurden beschrieben.

Aufgrund der 1981 in Kraft getretenen Pflanzenschutzmittel-Anwendungsverordnung darf Ethylenoxid in diesem Bereich nicht mehr angewandt werden. Lebensmittel, die Rückstände von Ethylenoxid enthalten, durften nur noch bis zum Jahresende 1984 in Verkehr gebracht werden.

Weiterhin verwendet wird Ethylenoxid zum Zwecke der Kaltentkeimung von Kräutern und Gewürzen. Nach vorliegenden Angaben können Gewürze, die mit 500 g Ethylenoxid/m<sup>3</sup>, der geringsten Aufwandmenge für die Kaltentkeimung, behandelt wurden, Restmengen bis zu 500 ppm Ethylenoxid enthalten. In anderen Gewürzproben, bei denen die Anwendungsmenge von Ethylenoxid unbekannt ist, wurden bis zu 5000 ppm gefunden. Sollte sich Ethylenoxid als karzinogen erweisen, so sind Höchstmengen nicht zu vertreten, und demzufolge wäre aus gesundheitlicher Sicht zu fordern, Ersatztechnologien zur Ethylenoxid-Entkeimung zu entwickeln.

## Wirkungscharakter

### Peroxide:

Die Dämpfe und der Kontakt mit der Flüssigkeit verursachen Haut- und schwere Augenschäden, Nekrosen, schlecht heilende Ekzeme. Weitere Symptome sind Brechreiz, Kopfschmerzen, Reizhusten, Atemnot, Bewußtlosigkeit.

Die Möglichkeit der Chemocancerogenese, vermittelt durch Reaktionen freier Radikale, ist Gegenstand älterer wie aktueller wissenschaftlicher Beiträge zur mechanistischen Interpretation der Krebsentstehung durch chemische Verbindungen.

Während der Gesichtspunkt der Chemocancerogenese durch radikalische Metabolite indirekt wirkender Cancerogene betont wird, haben Kotin und Falk (1963) hervorgehoben, daß auch primäre organische Peroxide aufgrund nachgewiesener mutagener Eigenschaften als mögliche Cancerogene zu betrachten und eingehend zu untersuchen seien.

Die toxische Wirkung organischer Peroxide im Organismus wird durch inaktivierende Peroxidasen bzw. durch Umwandlung in weniger giftige Stoffwechselprodukte eingeschränkt. Die vorherrschende Metabolisierung organischer Hydroperoxide ist ihre Reduktion zu den entsprechenden Alkoholen (→ **Chance** et al., 1979). Diese Reaktion wird durch Glutathion (GSH)-Peroxidasen katalysiert (→ **Flohe** et al., 1976). Wasserstoffdonor ist reduziertes Glutathion, das hierbei zu Glutathiondisulfid (GSSG) oxidiert wird. Bei physiologischen GSH-Konzentrationen ist die Reaktionsgeschwindigkeit der GSH-Peroxidasen dem GSH-Gehalt proportional (→ **Flohe**, 1971). Der jeweilige Umsatz organischer Hydroperoxide ist somit abhängig von der zellulären Ausstattung mit GSH und GSH-Peroxidasen sowie der Rückbildungsrate von GSH und GSSG. Über die Aktivität und Kapazität dieser Reaktionen in verschiedenen Organen bestehen derzeit, insbesondere für den Menschen, unzureichende Angaben. Eine nicht ausreichende oder GSH-erschöpfende Reduktion der Peroxide könnte in Folgeprozessen zur Bildung von freien Alkoxy- und/oder Peroxi-Radikalen führen.

### → Ethylenoxid:

Vergiftungen bei akuten Expositionsbedingungen sind durch lokale Reizungen auf Haut (Erythem, Blasenbildung) oder Schleimhaut (Rötung, Ödem, Hustenreiz) und durch systemische Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (Kopfschmerzen, Übelkeit, periodisches Erbrechen, narkotisches Exzitationsstadium, Bewußtlosigkeit), Herz und andere Organe gekennzeichnet. Neben lokalen werden systemische Wirkungen auch infolge ausschließlich resorptiver Aufnahme über die Haut hervorgerufen, wenn gasförmiges Ethylenoxid oder wäßrige Ethylenoxidlösungen einwirken. Hierbei treten häufig die systemischen Vergiftungssymptome früher als die lokalen Wirkungen auf.

Vergiftungserscheinungen bei chronischen Expositionsbedingungen betreffen insbesondere das zentrale und periphere Nervensystem (Enzephalopathie, Polyneuropathie), aber auch innere Organe wie Leber, Lunge, Niere und Testis.

Aufgrund der alkylierenden Wirkung erweist sich Ethylenoxid sowohl an prokaryotischen Organismen als auch an eukaryotischen als mutagenes Agens. Positive Befunde wurden unter anderem an *Salmonella typhimurium* (→ **Rannug** et al., 1976; → **Peiffer** und → **Dunkelberg**, 1979), *E. coli* (→ **Hussain** und → **Osterman-Golkar**, 1976) und *Neurospora crassa* (→ **Kolmark** und → **Westergaard**, 1953; → **Kilbey** und → **Kolmark**, 1968) beobachtet. Diese an Mikroorganismen erhobenen Befunde bestätigen sich durch Untersuchungen an in vitro exponierten Zellen des Säugers. Die Induktion von Punktmutationen war nachweisbar im CHO/HGPRT-Testsystem (→ **Tan** et al., 1981). Bei *Drosophila* schließlich induziert Ethylenoxid "Sex-linked recessive lethals" (→ **Bird**, 1952; → **Rapport**, 1948a,b) und Deletionen (→ **Fahmy** und → **Fahmy**, 1970).

Die an Nicht-Säugern aufgezeigte mutagene Wirksamkeit von Ethylenoxid bestätigte sich durch Mutagenitätstest an Säugern in vivo.

Strukturelle Chromosomenaberrationen fanden sich im Knochenmark der Ratte nach oraler Applikation von 9 mg/kg (→ [Strekalova](#), 1971), nach Exposition per Inhalation mit Dosen von 250 ppm für 7 h pro Tag an drei Tagen (→ [Embree](#) et al., 1975) und mit Konzentrationen unter 63 ppm (→ [Fomenko](#) und → [Strekalova](#), 1973; → [Strekalova](#) et al. 1975). Als Folge induzierter Brüche in Metaphasen aus dem Knochenmark waren ebenfalls Mikronuklei in polychromatischen Erythrozyten nachweisbar (→ [Appelgreen](#) et al., 1978). Da Ethylenoxid strukturelle Chromosomenaberrationen induziert und zudem autoradiographisch unter Verwendung von <sup>14</sup>C-markiertem Ethylenoxid nachgewiesen wurde, daß Ethylenoxid die Keimzellen exponierter Säuger erreicht (→ [Appelgreen](#) et al., 1977), ist verständlich, daß die Substanz erbgutschädigende Wirkung besitzt. Dominant-letal-Mutationen fanden sich sowohl bei Mäusen nach einmaliger intraperitonealer Injektion von 150 mg/kg (→ [Generoso](#) et al., 1980) als auch nach einmaliger Exposition mit 1000 ppm für 4 h (→ [Embree](#) et al., 1977). Desweiteren waren die Befunde im »heritable-translocations-text« nach Behandlung männlicher Mäuse positiv (→ [Generoso](#) et al., 1980).

Thiess et al. (1981) untersuchten Arbeiter der BASF, die mit Ethylenoxid am Arbeitsplatz bei der Herstellung oder Verarbeitung exponiert waren. Bei Arbeitern, die länger als 20 Jahre tätig waren, fand sich eine signifikante Erhöhung an strukturellen Chromosomenaberrationen. Da die Arbeiter auch Kontakt mit anderen Chemikalien hatten, kann allerdings nicht zwingend ein Beweis geführt werden.

Weitere Hinweise ergeben sich jedoch aus einer in der Firma JOHNSON & JOHNSON (1980) erstellten Studie. Auch hier wurden Chromosomenanalysen an Ethylenoxid-exponierten Arbeitern erhoben. Die Exposition betrug in den Gruppen 1 ppm, 1-10 ppm und 5-200 ppm (TWA = time weighted average in ppm of ethylene oxide). Die Analyse von stabilen Chromosomenaberrationen (z.B. quadridiale und triradiale) und des Schwester-Chromatid-Austausches (SCE) hat bis jetzt zu folgenden Ergebnissen geführt:

- Arbeiter, die mit weniger als 1 ppm exponiert waren, wiesen keine erhöhte Zahl an SCE auf.
- Es fand sich ein dosisabhängiger, signifikanter Anstieg an SCE.
- Während die Zahl der SCE pro Zelle in der Kontrollgruppe unter 10 betrug, fanden sich bei stark Ethylenoxid-belasteten Arbeitern im Mittel 35 SCE bei einer Streubreite von 23-43.
- Strukturelle Chromosomenaberrationen fanden sich ebenfalls in dosisabhängiger Weise.

Die Zahl der bisher untersuchten Arbeiter ist allerdings zu klein, um zum jetzigen Zeitpunkt die Befunde abschließend zu werten. Da jedoch ein Exchange in Kontrollen ein seltenes Ereignis ist, gilt das gehäufte Vorkommen als sicherer Hinweis für eine chromosomenschädigende Wirkung von Ethylenoxid bei exponierten Arbeitern.

Pero et al. (1981; 1982) zeigten, daß bereits minimale Ethylenoxid-Konzentrationen am Arbeitsplatz zytotoxische Effekte auslösen. Sie kultivierten Lymphozyten von Arbeitern, die mit Konzentrationen von 0,5 bis 1 ppm exponiert waren, sowie von nicht exponierten Probanden. Nach Zugabe von N-Acetoxy-2-acetylaminofluoren wurden die "unscheduled DNA synthesis" (UDS) gemessen. Hierbei zeigte sich, daß die Repair-Kapazität von Ethylenoxid-exponierten Arbeitern deutlich reduziert war.

## Stoffwechselverhalten

### → Ethylenoxid:

Als elektrophiles alkylierendes Agens reagiert Ethylenoxid mit nukleophilen Gruppen wie Carboxyl-, Amino-, phenolischen Hydroxyl- und Sulfhydrylgruppen (→ [Fraenkel-Courat](#), 1994). Die generell bioziden Eigenschaften des Ethylenoxids sind auf diese Reaktivität zurückzuführen. Eine biologische Halbwertszeit von 9 Minuten wurde für Mäuse ermittelt, die im Inhalationsversuch für 1-2 Stunden gegenüber 1-35 ml/ pro m<sup>3</sup> radioaktiv markiertem Ethylenoxid exponiert waren (→ [Ehrenberg](#) et al., 1974). 60-100% der Radioaktivität erschienen innerhalb von 48 Stunden nach der Exposition im Urin. Bis zu 4 Stunden nach der Exposition war die Radioaktivität in Leber und Niere gegenüber anderen Organen deutlich erhöht. Nach intravenöser Applikation von Ethylenoxid an Hunden in einer Dosis von 25 und 75 mg pro kg Körpergewicht wurde für die Blutplasmakonzentration eine Halbwertszeit von 27,7 bzw. 30,1 Minuten gefunden. Die Plasmakonzentration sank innerhalb von 5 Stunden auf weniger als 2% des Ausgangswertes unmittelbar nach der Applikation. Innerhalb von 24 Stunden wurden 7-24% des Ethylenoxids als Ethylenglycol im Urin ausgeschieden (→ [Martis](#) et al., 1982). Im Inhalationsversuch mit Ratten (100 ml/m<sup>3</sup> <sup>14</sup>C-markiertes Ethylenoxid, 6 Stunden) erschienen 18 Stunden nach der Exposition 60% der wiedergefundenen Dosis im Urin und etwa 9%, 6% und 1% der Dosis als abgeatmetes CO<sub>2</sub>, im Fäces und als abgeatmetes Ethylenoxid (→ [Tyler](#) et al., 1980). Die Radioaktivität war am höchsten in der Leber, gefolgt von roten Blutkörperchen, Nieren und Nebenniere. Eine Vorbehandlung der Versuchstiere mit Ethylenoxid (100 ml/m<sup>3</sup>, 6 Stunden pro Tag, 5 Tage/Woche) beeinflusste den Metabolismus nicht.

Eine Alkylierung von Guanin an der N-7-Position wurde bei der untersuchten DNA von Leber, Milz und Testis der mit <sup>14</sup>C-Ethylenoxid intraperitoneal behandelten Mäuse nachgewiesen (→ [Segerbäck](#), 1983). Auch die Alkylierung der DNA von Spermienzellen Ethylenoxid-exponierter Mäuse konnte nachgewiesen werden (→ [Sega](#) et al., 1981). Ethylenoxid hatte von 8 getesteten 1,2-Alkenepoxiden die geringste Affinität gegenüber der Epoxidhydratase (→ [Wills](#) et al., 1979). Die Glutathion-S-Transferase erwies sich dagegen als wirksames Enzym gegenüber den 1,2-Alkenepoxiden (→ [Fjellstedt](#) et al., 1973)

## Toxizität

Tab. 1: Folgende Werte wurden für die LD<sub>50</sub> von Ethylenoxid ermittelt

Tierart	Applikationsart	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Literatur
Ratte	oral	330	Smyth et al., 1941
Ratte	intraperitoneal	100	Ehrenberg et al., 1967
Maus	intravenös	290	Appelgreen et al., 1978

Tab. 2: Folgende Werte wurden für die LC<sub>50</sub> (4 h) von Ethylenoxid ermittelt

Tierart	LC <sub>50</sub> ppm	Literatur
Maus	835	Joyner, 1964
Ratte	1460	Joyner, 1964
Hund	960	Joyner, 1964

250 ppm (8 h) werden von Meerschweinchen ohne Vergiftungserscheinungen vertragen, 600-1300 ppm (8 h) bewirken Schleimhautreizungen. 3000 ppm (1 h) werden überlebt; 50000-100000 ppm wirken nach wenigen Minuten letal (→ Waite et al., 1930).

## Chronisch:

Konzentrationen von 841 ppm (7 h/Tag) führen beim Säuger nach 1-8 Expositionen zum Tod. Konzentrationen von 350-400 ppm (6-7 h/Tag, 7-123 Expositionen) bewirken Wachstumsverzögerungen, Gewichtsverlust, Schleimhautreizungen der Atemwege (→ Jacobsen et al., 1956; → Hollingworth, 1956). 204 ppm (122-157 Expositionen in 176-226 Tagen) bewirken bei Ratten Wachstumsverzögerungen. Eine Anzahl von Ratten und Mäusen starb, während Meerschweinchen, Kaninchen und Affen diese Expositionen überleben. Die Affen zeigen jedoch abgeschwächte Patellarsehnenreflexe, positives Babinskisches Zeichen, teilweise Paralyse und Muskelatrophie. Blutbild und Harn zeigten keine pathologischen Werte. 113 ppm (7 h/Tag, 122-157 Expositionen an 176-226 Tagen) bewirken bei männlichen Ratten vermindertes Wachstum. 49 ppm (127-131 Expositionen an 180-184 Tagen) werden ohne nachweisbare Schädigung von Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen vertragen (→ Hollingworth et al., 1956).

## Teratogenität:

Ratten des Stammes Fischer 344 wurden während des 6. bis 15. Tages der Trächtigkeit für 6 h täglich mit Dosen von 33, 10 oder 1090 ppm Ethylenoxid exponiert. Teratogene Effekte wurden nicht beobachtet (→ Snellings, 1979). In einer weiteren Studie wurden CD-1 Mäuse eingesetzt. Dosen von 75 oder 150 mg/kg wurden während der Organogenese den Muttertieren intravenös appliziert. In der 75 mg/kg Dosisgruppe fanden sich im Vergleich zur Kontrollgruppe keine gesteigerten embryotoxischen Effekte. 150 mg/kg (1/3 bis 1/2 der LD<sub>50</sub>), appliziert am 6. bis 8. Tag der Trächtigkeit, führte hingegen zu Fehlbildungen (→ La Borde und → Kimmel, 1980). Bei dieser hohen Dosis kann die toxische Wirkung auf die Muttertiere als Ursache der teratogenen Effekte nicht ausgeschlossen werden.

## Karzinogenität:

In Tricarpylin suspendiertes Ethylenoxid wurde weiblichen Mäusen des Stammes NMRI subkutan injiziert. Die wöchentlich verabreichten Dosen betrugen 0,1, 0,3 und 1,0 mg pro Tier. Die Behandlung erfolgte für die Dauer von 91 Wochen. Eine Kontrollgruppe blieb unbehandelt, einer weiteren wurde das Lösemittel injiziert. In dosisabhängiger Weise traten subkutane Tumore (Sarkome) bei Ethylenoxid-exponierten Mäusen auf. Obwohl die Relevanz dieser Untersuchung anzuzweifeln ist, belegt sie doch die potentielle karzinogene Wirksamkeit von Ethylenoxid (➔ Dunkelberg, 1979).

Des weiteren wurden Sprague-Dawley-Ratten Ethylenoxid per os als Lösung in Salatöl verabreicht (➔ Dunkelberg, 1982). Die Dosierungen betrugen 7,5 und 30 mg/kg zweimal wöchentlich für die Dauer von 107 Wochen. 50 weibliche Ratten wurden pro Dosisgruppe eingesetzt. In der höchsten Dosisgruppe traten bei 25 Ratten im Vormagen squamöse Zellkarzinome auf. Zwei weitere Ratten wiesen Fibrosarkome im Vormagen auf. Bei vier Ratten entwickelten sich Karzinome in situ. In der 7,5-mg/kg-Dosisgruppe traten squamöse Zellkarzinome bei 8 Tieren auf. Bei 4 Ratten entwickelten sich Karzinome in situ. In der Kontrollgruppe (die Tiere erhielten nur das Lösemittel) traten keine Tumore im Vormagen auf.

In einer weiteren Carcinogenitätsstudie (➔ Snellings et al., 1981) wurden männliche und weibliche Ratten des Stammes Fischer 344 mit Ethylenoxid per Inhalation exponiert. Die Exposition erfolgte für 6 h pro Tag, an 5 Tagen der Woche für die Dauer von 2 Jahren. 120 Ratten pro Geschlecht wurden in der Kontrollgruppe und im Versuch eingesetzt. Bei weiblichen Ratten wurden eine dosisabhängige mononukleare Leukämie beobachtet. Die Häufigkeit in 2 Kontrollgruppen betrug 21 bzw. 28% und stieg in den behandelten Gruppen auf 41%, 55% bzw. 61%. Eine statistisch signifikante Erhöhung fand sich jedoch nur in der Gruppe, die mit 100 ppm exponiert worden war. Bei männlichen Ratten traten sowohl in der 33-ppm-Gruppe als auch nach Exposition mit 100 ppm gehäuft peritoneale Mesotheliome auf. Signifikante Unterschiede wurden allerdings nur in der 100-ppm-Gruppe beobachtet. Die gefundenen Werte betrugen 5% in der Kontrollgruppe und stiegen nach Ethylenoxid-Exposition auf 8%, 25% bzw. 47%.

Eine Nachuntersuchung der Hirngewebe im Anschluß an die 2-Jahres-Inhalationsstudie ergab des weiteren folgende Befunde (➔ Garman and ➔ Snellings, 1983):

Die Exposition mit 100 ppm Ethylenoxid führte bei männlichen Ratten zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Inzidenz primärer Hirntumore. Eine biologisch signifikante Erhöhung trat bei männlichen Tieren nach Exposition mit 33 ppm und bei Weibchen mit 100 und 33 ppm auf.

## **Symptome**

### **Peroxide:**

Verätzung der Augen, der Schleimhäute, der Atemwege, Lungenödem nach Verschlucken, Verätzung des Verdauungstraktes.

### **Ethylenoxid:**

Inhalation von Ethylenoxid führt zu Nausea, Magenbeschwerden, Erbrechen und Diarrhoe. Bei längerer Exposition gehen Erregungszustände in einen narkoseähnlichen Zustand über. Seltener werden Lungenödeme, häufig dagegen Leber- und vor allem Nierenschäden beobachtet. Bei lokaler Einwirkung können Blasen und Nekrosen mit schlechter Heilungstendenz z.T. noch nach Stunden auftreten. Ethylenoxid ist stark reizend für Augen und Schleimhäute.

## Therapie

### Akute Intoxikation:

#### ***Frischlucht:***

Sofort Frischluft, besser mit Sauerstoff angereicherte Luft zuführen.

#### ***Künstliche Beatmung:***

Bei Patienten mit blauen Lippen sofort mit der künstlichen Beatmung beginnen, am besten mit einem Beatmungsbeutel; nur im Notfall durch Mund-zu-Mund- oder Mund-zu-Nase-Beatmung. Der Retter vermeidet einen Kontakt mit der Ausatemluft des Vergifteten.

Die Beatmungsfrequenz beträgt bei Erwachsenen 15-10mal pro Minute, bei Kindern 30mal pro Minute. Am Ende des Beutels kann eine Sauerstoffleitung angeschlossen werden, falls mit sauerstoff-angereicherter Luft beatmet werden soll. Richtige Maskengröße wählen!

Der Arzt wird Bewußtlose *intubieren* und bei geblockter Manschette mit dem Atembeutel beatmen. In der Klinik wird die Beatmung maschinell, z.B. mit PEEP, durchgeführt.

#### ***Rettung aus Gasmilieu:***


Zur Rettung von bewußtlosen Vergifteten aus gasverseuchten oder verrauchten Räumen möglichst vorher Brandschutzkleidung (Wolle statt Kunststoff) und Atemschutzmaske anlegen und anseilen, die Sicherungen herausdrehen (Explosionsgefahr), sofort Fenster aufreißen oder einschlagen, kein Licht machen und den Vergifteten rasch aus dem Raum entfernen. Bei Bränden zum Schutz vor giftigem Rauch und zur besseren Orientierung mit dem Kopf nahe am Boden (30 cm) kriechen.

Bei Bergung aus *Gruben und Silos* unbedingt vorheriges Anlegen von schwerem Atemschutz beim Retter und Anseilen.

Kontaminierte Kleidung sofort entfernen, Haut mit warmem Wasser duschen oder PEG 400 auftragen, Augen spülen.

#### ***Lungenödem, toxisches:***

Die eingeatmeten oder beim Erbrechen in die Luftröhre gelangten ätzenden Substanzen können zu einem toxischen Lungenödem führen. Hier kann trotz späterer Behandlung der Tod eintreten. Frühzeichen sind: Hustenreiz, Kratzen im Hals, Atembeschwerden, Unruhe. Nach einer beschwerdefreien Zeit von einigen Stunden bis 48 Stunden kann das Vollbild mit Hämoptoe (Bluthusten), Zyanose (blauen Lippen), Aspiration (Erstickung) oder Herzversagen auftreten.

Vorbeugend sollte in jedem geringsten Verdachtsfall sofort ein Dexamethasonspray (Ventolair  Dosier-Aerosol 5 Hübe alle 10 Minuten) inhaliert werden. Dieses kristalline Kortison dichtet die Lungenwände ab und verhindert rechtzeitig angewandt in jedem Fall ein toxisches Lungenödem. Der Reizgasvergiftete sollte stets warm zugedeckt ruhig in Frischluft liegen.

Therapie des ausgebildeten Lungenödems:

- a) Sedieren, z.B. mit Diazepam i.v.
- b) Digitalisieren, mit Metildigoxin i.v.



- c) Kortikosteroide: Dexamethason-Spray lokal und Triamcinolonacetonid i.v.
- d) Hypertonie: Furosemid oder Nitroglycerin
- e) Intubation, PEEP-Beatmung
- f) Azidoseausgleich: Natriumbikarbonat

### **Haut:**

Bei *Verätzungen* sofort unter die lauwarne Dusche gehen oder ein Vollbad nehmen, in jedem Fall benetzte Kleider entfernen, sofort Wasser trinken. Benetzte Haut mit Wasser und Seife reinigen. Bei fettlöslichen Stoffen, bei Säuren oder Laugen sollte Polyethylenglykol 400 verwandt werden. In keinem Fall Benzin oder andere Lösungsmittel, die die Resorption des Giftes fördern könnten, verwenden! Das volle Ausmaß der Hautschäden kann erst nach Stunden sichtbar werden.

Nach Verätzungen Grad I und II Flumetason-Schaum auftragen. Bei Verbrennungen ebenfalls sofort mit Kleidern in kaltes Wasser springen bzw. Extremitäten unter fließendes kaltes Wasser mindestens 15 (!) Minuten halten; dabei Kleider entfernen. Dann in Rettungsdecke (Aluminiumfolie) einwickeln und wie unter Schocktherapie angegeben verfahren. Viel trinken lassen; Volumina notieren, keine Hautcremes, -puder oder -salben auftragen, steril verbinden. Als Schmerzmittel kann Metamizol oder, nur durch den Arzt, Morphin gegeben werden.

### **Augen:**

Mit beiden Händen das Auge weit aufhalten und ca. 10 Min. unter fließendem Wasser oder mit der Augenspülflasche oder mit einer Plastikspritzflasche, die mit Leitungswasser oder physiologischer Kochsalzlösung gefüllt ist oder mit Isogutt-Augenspülflasche spülen.

Bei Schmerzen in das betroffene Auge zur Schmerzlinderung Chibro-Kerakain-Tropfen tropfen und anschließend zur Pufferung bei Säuren und Laugen mit Isogutt-Augenspülflasche beide Augen spülen. Anschließend wird ein Deckverband (Taschentuch oder Halstuch) über das vergiftete Auge gelegt und der Verletzte möglichst bald zum Augenarzt geführt.

### **Entgiftung bei Ätzmittelingestion:**

Nach Verschlucken des Ätzmittels sofort Wasser oder irgendeine schnell greifbare Flüssigkeit, außer Alkohol, trinken lassen. Die Verätzung tritt im Magen innerhalb von 20 Sek. ein!

Ein herbeigerufener Notarzt kann bei größeren verschluckten Ätzmittellösungen über eine Magensonde und angesetzte Spritze den Mageninhalt absaugen bzw. Granula herauspülen. Ein Erbrechen von konzentrierter Ätzmittellösung sollte verhindert werden, da die Speiseröhre empfindlich ist. Falls jedoch trotzdem ein Erbrechen eintritt, muß durch eine Kopftieflage des Patienten verhindert werden, daß Erbrochenes in die Luftröhre gelangt und zur Lungenentzündung führen kann.

Weiteres Vorgehen siehe Therapieschema Ätzmittelingestion.

### **Gegengift:**

Dexamethason-Spray

## Kasuistik

Hogstedt et al. (1979) berichteten über das Auftreten von Leukämien bei Arbeitern einer Fabrik, in der Ethylenoxid zur Sterilisation medizinischer Geräte eingesetzt wurde. Die Konzentrationen (8 h TWA) betrugen  $20 \pm 10$  ppm. In den Jahren 1972 bis 1977 traten unter 230 Arbeitern 3 Fälle (2 Frauen, 1 Mann) von Leukämien auf; 0,2 Fälle wären zu erwarten gewesen. In einer epidemiologischen Studie (→ [Hogstedt et al., 1979](#)) wurden Arbeiter einer Ethylenoxid-herstellenden Fabrik untersucht. In die Studie einbezogen wurden nur Arbeiter, die mindestens 1 Jahr in der Fabrik tätig waren. Des weiteren wurde gefordert, daß zwischen der Einstellung und dem Zeitpunkt der Untersuchung mindestens 10 Jahre vergangen sein mußten. Für drei Gruppen wurden Daten erhoben:

- I. 89 Personen waren ständig im Ethylenoxid-produzierenden Bereich tätig. Registriert wurden 9 Krebstote; 3,4 wären zu erwarten gewesen. Zwei hiervon verstarben an einer Leukämie (erwartet: 0,14).
- II. 86 Probanden waren nur zwischenzeitlich beruflich Ethylenoxid-exponiert. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe war die Mortalitätsrate nicht erhöht. Allerdings trat ein Todesfall durch chronisch-lymphatische Leukämie auf (erwartet: 0,13).
- III. 86 Arbeiter arbeiteten nie in der Ethylenoxid-Produktion. Die Mortalität und Carcinogenität war nicht erhöht, wie Vergleiche mit dem schwedischen Krebs-Register ergaben. Leukämien wurden in dieser Gruppe nie beobachtet.

In einer weiteren Studie (→ [Jay et al. 1982](#)) wurden 12 Arbeiter untersucht, die Ethylenoxid-Sterilisatoren bedienten. Bei den 4 Arbeitern, die an einem defekten Sterilisator arbeiteten, wobei die durch die Undichtigkeit entstandenen Ethylenoxid-Konzentrationen auf über 700 ppm geschätzt wurden, traten neurologische Störungen auf. Die Symptome waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Apathie, gefolgt von krampfartigen Anfällen. Des weiteren traten bei 3 dieser Arbeiter Katarakte auf.

## Literatur

- Agnet, M., Dorange, J.L., Dupuy, P.: *Mutat. Res.* 38, 119 (1976)
- Altenberg, L.S.: *Genetics* 43, 662 (1958)
- Altenberg, L.S.: *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 40, 1037 (1940)
- Amdur, M.O., Mead, J.: *Arch. industr. Hlth* 14, 553 (1957)
- Ando, A.: *Techn. Rep. Ser.* 86, 7 (1968), Int. Atomic Energy Agency, Wien, Österreich
- Appelgren, L.E., Eneroth, G., Grant, C., Landstrom, L.E., Tenghagen, K.: *Acta Pharmacol. Toxicol.* 43, 69-71 (1978)
- Appelgren, L.E., Eneroth, G., Grant, C.: in: *Chemical Toxicology, Proceedings of the Meeting Held at Edinburgh, 1976. European Soc. Toxicol. Vol. 18. Experta Medica Amsterdam*, 315-317 (1977)
- Bär, R., Griepentrog, F.: *Bundesgesundheitsblatt* 12, 106 (1969)
- Basler, A.: Ethylenoxid. In: *Sonneborn M., Kayser, D.: Gesundheitliche Bewertung ausgewählter chemischer Stoffe. BGA 4/1985.*
- Bird, M., J.: *J. Genet*, 50, 480-485 (1952)
- Blandin, P.D.: *Berufsdermatosen* 6, 217 (1958)
- Buu-Hoi, N.P.: *Cancer Res.* 9, 1511 (1964)
- Calleman, C.J., Ehrenberg, L., Jansson, B., Osterman-Golkar, S., Segerbäck, D., Svensson, K., Wachtmeister, C.A.: *J. environm. Path. Toxicol.* 2, 427 (1978)
- Chance, B., Sies, H., Boveris, A.: *Physiol. Rev.* 59, 527 (1979)
- Chevallier, M.R., Luzatti, D.: *Compt. Rend.* 250, 1572 (1960)
- DHEW (NIOSH) Publication No. 77-200, 1-58 (1977)
- Dickey, F.H., Cleland, G.H., Lotz, C.: *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 35, 581 (1949)
- Dittmar, P., Cantzler, A.: *Arbeitsschutz* 9, 202 (1956)
- Dunkelberg, H., Hartmetz, G.: *Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. B* 164, 271 (1977)
- Dunkelberg, H.: *Brit. J. Cancer* 39, 588-589 (1979)
- Dunkelberg, H.: *Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. B* 174, 383 (1981)
- Dunkelberg, H.: *Brit. J. Cancer* 46, 924 (1982)
- ECETOC: Technical report No 5: Toxicity of Ethylene Oxide and its Relevance to Man, 1-75 (1982)
- Ehrenberg, L., Gustafsson, A.: *Hereditas* 43, 595 (1957)
- Ehrenberg, L., Gustafsson, A., Lunqvist, U.: *Hereditas* 45, 351 (1959)
- Ehrenberg, L., Hällström, T.: *Int. Atomic Energy Agency, Proc. Ser.* 311 (1967)

- Ehrenberg, L., Hiesche, K.D., Osterman-Golkar, S., Weinberg, J.: *Mutat. Res.* 24, 83 (1974)
- Ehrenberg, L., Hussain, S.: Genetic Toxicity of Some Important Epoxides. *Mutat. Res.* 86, 1-112 (1981)
- Embree, J.W., Lyon, J.P., Hine, C.H.: *J. Toxicol. Appl. Pharmacol.* 33, 172 (1975)
- Embree J.W., Lyon, J.P., Hine, C.H.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 40, 261-267 (1977)
- Fahmy, O.G., Fahmy, M.J.: *J. Genet.* 54, 146 (1956)
- Fahmy, O.G., Fahmy, M.J.: *Cancer Res.* 30, 195-205 (1970)
- Filler, R.D.: In Mc Brien, D. C. H., T.F. Slater (Eds.): "Free Radicals, Lipid Peroxidation and Cancer", p. 55, Academic Press, London, New York (1982)
- Finelli, P.F., Morgan, Th.F., Yaar, J., Granger, C.V.: *Arch. Neurol. (Chic.)* 40, 419 (1983)
- Fjellstedt, Th.A., Allen, R.H., Duncan, B.K., Jakoby, W.B.: *J. biol. Chem.* 248, 3702 (1973)
- Flohé, L., Günzler, W.A., Ladenstein, R.: In Arias, I. A., W.B. Jakoby (Eds.): "Glutathione: Metabolism and Function", p. 115, Raven Press, New York, USA (1976)
- Flohé, L.: *Klin. Wschr.* 49, 669 (1971)
- Floyd, R.A., Soong, L.M., Stuart, M.A., Reigh, D.L.: *Arch. Biochem.* 185, 450 (1978)
- Fomenko, V.N., Strkalova, E.Y.: *Toxikol. Nov. Prom. Khim. Veshchestv.* 7, 51-57 (1973)
- Garman, R.H., Snellings, W.M.: Addendum Final Rep. 44-20, June 7, Bushy Run Research Center, Mellon Road, Export, Pa. 15632, USA (1983)
- Garman, R.H., Snellings, W.M.: Addendum 44-20, Final report ethylene oxide two-year inhalation study on rats; Bushy Run Research Center, June 7. (1983)
- Garry, V.F., Hozier, J., Jacobs, D., Wade, R.L., Gray, D.G.: *Environm. Mutagenesis* 1, 375 (1979)
- Generoso, W.M., Cain, K.T., Krishna, M., Sheu, C.W., Gryder, R.M.: *Mutat Res.* 73, 133-142 (1980)
- Gross, J.A., Haas, M.L., Swift, T.R.: *Neurology (Minneap.)* 29, 978 (1979)
- Heidelberger, C.: *Cancer Res.* 30, 1549 (1970)
- Hemminki, K., Mutanen, P., Saloniemi, J., Niemi, M.-L., Vainio, H.: *Brit. med. J.* 285, 1461 (1982)
- Henschler, D. (Hrsg.): Ethylenoxid. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Verlag Chemie, Weinheim, 1981
- Hirose, T., Goldstein, R., Bailey, Ch. P.: *J. thorac. Surg.* 45, 245 (1963)
- Hirota, N., Yokoyama, T.: *Gann* 72, 811 (1981)
- Hogstedt, C., Malmqvist, N., Wadman, B.: *JAMA*, 241, 1132-1133 (1979)
- Hogstedt, C., Rohlen, O., Berndtsson, B.S., Axelson, O., Ehrenberg, L.: *Brit. J. Ind. Med.* 36, 276-280 (1979)
- Holligworth, R.L., Rowe, V.K., Oyen, F., McCollister, D.D., Spencer, H.C.: *Arch. Industr. Health* 13, 217-227 (1956)
- Hueper, W.C., Conway, W.D.: "Chemical Carcinogenesis and Cancers", Charles C. Thomas, Springfield, Ill. USA (1964)

- Hussain, S., Osterman-Golkar, S.: Chem. Biol. Interact. 12, 265-267 (1976)
- IARC: Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man - Ethylene Oxide. Vol. 11, 157-167 (1976)
- Jacobsen, K.H., Hackley, E.R., Feinsilver, L.: Arch. Industr. Health 13, 237-244 (1956)
- Jana, M.K. Roy, K.: Mutat. Res. 28, 211 (1975)
- Jay, W.M., Swift, T.R., Hull, D.S.: Am. J. of Ophthalmology 93, 727-732 (1982)
- Jensen, K.A., Kirk, I., Kolmark, G., Westergaard, M.: Cold Springs Harbor Symp. quant. Biol. 16, 245 (1951)
- Jenssen, D., Ramel, C.: Mutat. Res. 75, 191 (1980)
- Johnson & Johnson: Preliminary Report of Pilot Research Chromosome Study of Workers at Sites where Ethylene Oxide Gas is Utilized as a Sterilant. Submitted to NIOSH (1980)
- Joyner, R.E: Arch. Environm. Health 8, 700-710 (1964)
- Kilbey, B.J., Kolmark, H.G.: Mol. Gen. Genet. 101, 185-188 (1968)
- Kliewe, H., Lammers, Th.: Prakt. Schädlingsbekämpf. 8, 51 (1956)
- Kligerman, A.D., Erexon, G.L., Phelps, M.E., Wilmer, J.L.: Mutat. Res. 120, 37 (1983)
- Kolmark, G., Westergard, M.: Hereditas 39, 209 (1953)
- Kotin, P., Falk, H.L.: Rad. Res. Suppl. 3, 193 (1963)
- La Borde, J.B., Kimmel, C.: Toxicol. Appl. Pharmacol. 56, 16 (1980)
- Lambert, B., Lindblad, A.: J. Toxicol. environm. Hlth 6, 1237 (1980)
- Latarjet, R., Rebeyrotte, N., Demerseman, P.: In Haissinsky, M. (Ed.): "Organic Peroxides in Radiobiology", 61, Pergamon Press, Oxford, England 1958
- Lehmann, Ch.: Z. prakt. Anästhes. 2, 305 (1967)
- Levin, D.E., Hollstein, M., Christman, M.F., Schwiers, E.A., Ames, B.N.: Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 79, 7445 (1982)
- Lindgren, C., Sulovska, K.: Hereditas 63, 460 (1969)
- Lipton, B., Gutierrez, R., Blaugrund, S., Litwak, R.S., Rendell-Baker, L.: Anesth. et Analg. 50, 578 (1971)
- Lohmann, W., Bensch, K.G., Sapper, H., Pleyer, A., Schreiber, J., Kang, S.O., Löffler, H., Pralle, H., Schwemmle, K., Loveless, A.: Nature 167, 338 (1951)
- Luzzati, D., Chevallier, M.R.: Ann. Inst. Pasteur 93, 366 (1957)
- Lynch, D.W., Lewis, T.R., Moorman, W.J.: Toxicologist 2, 11 (1982)
- Lynch, D.W., Lewis, T.R., Moorman, W.J.: 21st Ann. Meeting Society of Toxicology, Feb. 22-26, Boston, Mass., USA (1982)
- Lynch, D.W., Lewis, T.R., Moorman, W.J., Sabharwal, P.S., Burg, J.A.: Toxicologist 3, 60 (1983)
- Mantz, J.M., Tempe, J.D., Jaeger, A., Vidal, S.: Sem. Hop. Paris 48, 3367 (1972)

- Martis, L., Kroes, R., Darby, T.D., Woods, E.F.: J. Toxicol. environm. Hlth 10, 847 (1982)
- Marx, G.F., Steen, S.N., Schapira, M., Erlanger, H.L., Arkins, R.E., Jadwat, C.M., Kepes, E.: N.Y. St. J. Med. 69, 1319 (1969)
- Miller, J.A.: Cancer Res. 30, 559 (1970)
- Morgan, R.W., Claxton, K.W., Divine, B.J., Kaplan, S.D., Harris, V.B.: J. occup. Med. 23, 767 (1981)
- Moutschen-Dahmen, J., Moutschen-Dahmen, M., Sulovska, K., Lindgren, D., Eriksson, G., Nagata, C., Ioki, Y., Kodama, M., Tagashira, Y.: Ann N.Y. Acad. Sci. 222, 1031 (1973)
- Nakao, Y., Auerbach, C.: Z. Vererbungsl 92, 457 (1961)
- NIOSH: Ethylene Oxide. Current Intelligence Bulletin 35 DHHS (NIOSH) Publication No. 81-130, 1-15 (1981)
- NIOSH: Special Occupational Hazard Review with Control Recommendations for the Use of Ethylene Oxide as a Sterilant in Medical Facilities.
- Oehlkers, F.: Heredity Suppl. 6, 95 (1953)
- Pero, R. W., Bryngelsson, T., Widegren, G., Högstedt, B., Welinder, H.: Mutat. Res. 104, 193-200 (1982)
- Pero, R.W., Widegren, B., Högstedt, B., Mittelman, F.: Mutat. Res. 83, 271-289 (1981)
- Pfeiffer, E.H., Dunkelberg, H.: Food Cosmet, Toxicol. 18, 115-118 (1980)
- Poirier, V., Papadopoulo, D.: Mutat. Res. 104, 255 (1982)
- Rannug, U., Göthe, R., Wachtmeister, C.A.: Chem.-Biol. Interact. 12, 251 (1976)
- Rapoport, J.A.: Dokl. Akad. Nauk SSR. 60, 469-472 (1948)
- Reid, E.: "Biochemical Approaches to Cancer", Pergamon Press, Oxford, England (1965)
- Revell, S.H.: Heredity 6, 107 (1953)
- Roy, K., Jana, M.K.: Indian Agric. 17, 301 (1973)
- Royce, A., Moore, W.K.S.: Brit. J. industr. Med. 12, 169 (1955)
- Sega, G.A., Cumming, R.B., Owens, J.G., Horton, C.Y., Lewis, L.A.: Environm. Mutag. 3, 371 (1981)
- Segerbäck, D.: Chem.-Biol. Interact. 45, 139 (1983)
- Shupack, J.L., Andersen, S.R., Romano, S.J.: J. Lab. clin. Med. 98, 723 (1981)
- Slaga, T.J., Klein-Szanto, A.J.P., Triplett, L.L., Yotti, L.P., Trosko, J.E.: Science 213, 1023 (1981)
- Slater, T.F.: "Free Radical Mechanisms in Tissue Injury", p. 223, Pion Ltd., London, England , 1972
- Snellings, W.M., Maronpot, R.R., Zelanak, J.P., Laffon, Ch.P.: Toxicol. appl. Pharmacol. 64, 476 (1982)
- Snellings, W.M., Weil, C.S., Maronpot, R.R.: Final Report on Ethylene Oxide two-Year Inhalation study on Rats. Toxicologist 2, 12 (1982)
- Snellings, W.M., Zelanak, J.P., Weil, C.S.: Toxicol. appl. Pharmacol. 63, 382 (1982)
- Snellings, W.M.: Ethylene Oxide Teratology Study. Project Report 42, no 13, CIIT In: ECETOC, Technical Report No 5 (1982)

- SRI (Scientific Research Information): Directory of Chemical Producers - Western Europe. Menlo Park, USA (1980)
- Snellings, W.M., Weil, C.S., Maronpot, R.R.: Project Rep. 44-20, Bushy Run Research Center, 4400 Fifth Ave., Pittsburgh, Pa. 15213, USA (1981)
- Stanley, P., Bertranou, E., Forest, F., Langevin, L.: J. thorac. cardiovasc. Surg. 61, 309 (1971)
- Star, E.G.: Ethylenoxid-Sterilisation. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1979)
- Stoelting, R.K., Procter, J.: J. Amer. med. Ass. 206, 1558 (1968)
- Strekalova, E.Y., Chirkova, Y.M., Golubovich, Y.Y.: Toksikol. Nov. Prom. Khim. Veshebestv. 6, 11-16 (1975)
- Submitted by Union Carbide Corporation to the US EPA under Section 8 (e) of the Toxic Substances Control Act (1981)
- Sulovska, K., Lindgren, D., Eriksson, G., Ehrenberg, L.: Hereditas 62, 264 (1969)
- Tan, E.L., Cumming, R.B., Hsie, A.W.: Environm. Mutagenesis 3, 683-686 (1981)
- Thies, A.M., Schwegler, H., Fleig, J.: J. Occup. Med. 23, 343-347 (1981)
- Thiess, A.M., Goldmann, P.: Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg. 2, 29 (1968)
- Thiess, A.M., Schwegler, H., Fleig, I., Stocker, W.G.: J. occup. Med. 23, 343 (1981)
- Thiess, A.M.: Arch. Toxikol. 20, 127 (1963)
- Tyler, T.R., Mc Kelvey, J.A.: Fed. proc. 39, 749 (1980)
- van Duuren, B.L., Nelson, N., Orris, L., Palmes, E.D., Schmitt, F.L.: J. nat. Cancer Inst. 31, 41 (1963)
- van Duuren, B.L., Orris, L., Nelson, N.: J. nat. Cancer Inst. 35, 707 (1965)
- Waite, C.P., Patty, F.A., Yant, W.P.: Publ. Health. Rep. 45, 1832-1843 (1930)
- Walpole, A.L.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 68, 750 (1958)
- Weichardt, H.: Berufsdermatosen 4, 174 (1956)
- Wills, J.H., Glaser, Z.R.: Amer. Chem. Soc. Meeting, Session Div. Chem. Safety and Health, Sept. 10-15, Washington, D.C., USA (1979)
- Yager, J.W., Benz, R.D.: Environm. Mutag. 4, 121 (1982)
- Yager, J.W., Hines, C.J., Spear, R.C.: Science 219, 221 (1983)