

616—099/615.835.5[:546.74]—036.11

## AKÚTNA INHALAČNÁ OTRAVA TETRAKARBONYLOM NIKLU Z HĽADISKA NOVŠÍCH POZNATKOV

Pplk. MUDr. Pavol VENCEL, doc. RNDr. Jaromír JALŮVKA, MUDr. Tibor SZABÓ  
Interné oddelenie vojenskej nemocnice v Košiciach (náčelník plk. MUDr. Ján Matejka)  
Katedra anorganickej chémie Prírodovedeckej fakulty Komenského univerzity  
v Bratislave (vedúci katedry prof. RNDr. Miloslav Dillinger)

Problematika štúdia toxických vlastností tetrakarbonylu niklu vystúpila u nás do popredia po zriadení podzemného zásobníka plynu v Lodbodiciach pri Tovačove. Pri prvom vypúšťaní plynu v r. 1965 sa objavili potiaže u zapalovacích horáčkov prietokových ohrievačov a horáčkov plynových chladničiek. Deštrukciou tetrakarbonylu niklu a pentakarbonylu železa na kov a príslušné kyslíčníky sa nielen upchávali horáky a dochádzalo ku katalyzovanému rozkladu kyslíčnika uhoľnatého a uhlovodíkov za tvorby sadzí, ale sa aj výrazne zvýšila toxicita plynu. Preto sa už pri prvom vypúšťaní plynu muselo prikročiť k adsorpcii týchto látok na aktívnom uhlí a hľadať laboratórne iné spôsoby ich lacného priemyselného odstránenia.

Možnosť výskytu intoxikácie touto noxou sa môže prejavíť nielen u pracovníkov v praxi, ale i vo výskumných a vývojových laboratóriách. Cieľom tejto práce je oboznámiť sa s akútnou inhalačnou otravou tetrakarbonylom niklu, a to z hľadiska novších poznatkov.

Je to otrava s podobným priebehom ako po inhalácii dusivých otravných látok. I keď sme v našej literatúre (3) našli doposiaľ len jedno oznámenie, jej výskyt nie je tak vzácny, ako sa to uvádza, najmä v zahraničnej literatúre (3, 15). Akútne otravy karbonylmi kovov, ako aj ich derivátmi, najmä karbonylmi triedy železa, kovov skupiny chrómu i platiny sa vyskytujú najčastejšie u vedeckovýskumných pracovníkov (3, 15). V základnom výskume týchto látok sa preto v posledných rokoch venuje stále väčšia pozornosť ich toxickým účinkom, vzhľadom na možnosti ich využitia v technickej praxi (9, 10, 16, 19, 26).

Priemyslová intoxikácia týmito látkami nebola u nás v literatúre popísaná, na rozdiel od zahraničnej, ktorá popisuje ich toxické vlastnosti už od r. 1907 (6, 11).

Z doposiaľ známych karbonylov prechodných prvkov, charakteristických okrem iného aj tým, že prenikajú kožou a rozkladajú sa aktívnym uhlím masky na kov a kyslíčník uhoľnatý, zaujíma predné miesto, z hľadiska toxicity, tetrakarbonyl niklu  $\text{Ni}(\text{CO})_4$ , ktorého maximálne prístupná koncentrácia vo vzduchu bola stanovená na  $0,05 \cdot 10^{-6} \%$  (18, 25). Vzhľadom na to, že ide o východiskovú látku pri výrobe rafinovaného niklu, venuje sa mu v zahraničí značná pozornosť. Vysokú toxicitu tetrakarbonylu niklu, ktorá nie je doposiaľ celkom objasnená (8, 12), vysvetľujú autori rôzne a ich názory sa dajú v podstate rozdeliť do 4 skupín:

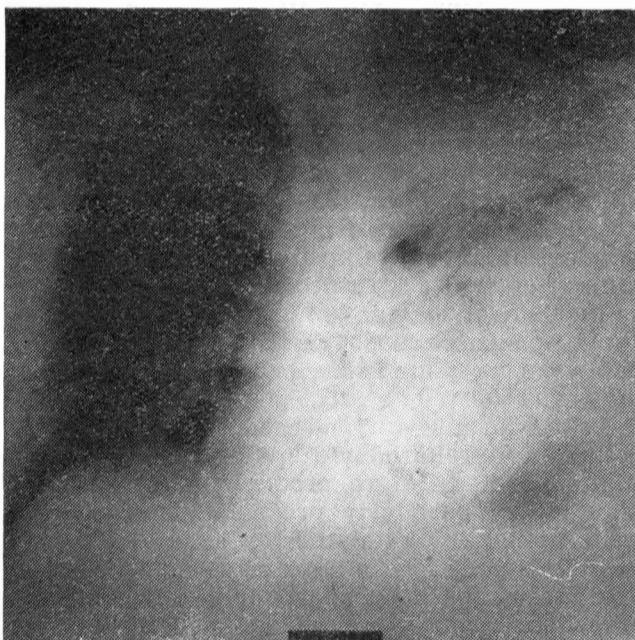
1. Toxikologicky charakteristická molekula, so špecifickým doposiaľ nie celkom jasným mechanizmom účinku, pôsobí redukčnými vlastnosťami ako katalytický jed, postihujúci nervstvo a celý metabolizmus (2, 17).
2. Reakčné splodiny, vzniklé rozpustením plynov v pľúcach, ako napr.  $\text{CO}$ ,  $\text{Ni}(\text{CO})_3$  a ďalšie plynné zlúčeniny niklu, prevyšujú vlastnú toxicitu  $\text{CO}$  a sú príčinou poškodenia dýchacích ciest, event. prechodných zmien na myokarde (15, 19).
3. Toxický aktívny nikel a  $\text{CO}$ , vznikajúci disociáciou tetrakarbonilu niklu, sú príčinou poškodenia epitelu dýchacích ciest (17).
4. Toxický aktívny nikel pôsobí na enzýmy endotelu kapilár. Značnou afinitou k sulfhydrylovej skupine cysteinu sa jeho toxicita znižuje. Účinok kovu na biologický systém je preto pripisovaný tvorbe merkaptidov so sulfhydrylovými skupinami bielkovín bunecného systému (1).

Prvé príznaky otravy tetrakarbonylom niklu, ktoré sa často objavujú už pri vystavení sa pôsobeniu látky, spočívajú v bolestiach hlavy, závratoch a vracaní. Často sa stáva, že obtiaže vymiznú už po prívode čerstvého vzduchu, avšak aj po 24 hod. alebo aj pozdejšie sa môžu niektoré z nich znovu objaviť. Platí to najmä o bolestiach hlavy, vracaní, nespavosti, potení a bolestiach v hrudníku. V mnohých prípadoch potom vzrastajú dýchacie obtiaže, úzkosť a môže sa dostaviť i delírium (4, 7, 8, 12, 17). Pri akútnych otravách dochádza pomerne často k vzniku bronchopneumónie (19), mnohokrát aj s edémom pľúc (6, 7, 8, 12, 15, 17). Pri tejto intoxikácii je poškodenie myokardu vzácnejšie (15), no súhlasne s Eislerom sme aj v našom prípade pozorovali prechodné ischemické poškodenie myokardu (3). Účinkom tetrakarbonylu niklu môže dôjsť aj k poškodeniu epitelu dýchacích ciest, tj. k podobným zmenám ako pri chrípkových ochoreniach, z prekrveniu event. až ku krvácaniu do pľúcneho parenchýmu. Pri rtg vyšetrení hrudníka sa zisťuje prítomnosť ložiskového zápalu pľúc, a to rôznej lokalizácie (6, 8, 15), môže dôjsť až k deštrukcii pľúcneho parenchýmu i epitelu a k drobným krvácaniam do bielej hmoty mozgovej (6, 13, 17). Taktiež bola študovaná patogenetická súvislosť medzi otravou tetrakarbonylom niklu a vznikom zhubných nádorov dýchacích ciest, vyskytujúcich sa častejšie u pracovníkov v závodoch pre rafináciu niklu karbonylovým postupom (25). Chronické otravy, spôsobené tetrakarbonylom niklu, nebo-

li popísané. Usudzuje sa, že ľudský organizmus je schopný stať sa odolným vóči opätovnému vystaveniu tejto látky [2].

Popis prípadu: Na int. odd. vojenskej nemocnice v Košiciach bol prijatý 40ročný pracovník R. A., čís. chorobopisu 379/69, vykonávajúci experimentálny výskum v odbore redukčnej karbonylácie. V laboratóriu skúšal bezchybný chod špeciálnej aparatury na výrobu tetrakarbonylu niklu. Pred vývojom plynu vyplnil aparaturu CO a zároveň skúšal utesnenie spojov pomocou indikátorov. Vlastný vývoj plynného karbonylu robil 4krát za sebou, a to v intervaloch 30, 60, 90 a 120 minút. Pritom zároveň plyn postupne rozpúšťal v zmesiach brómovej vody a chloridu uhličitého, lúčavky kráľovskej a roztoku monochlóridu v ľadovej kyseline octovej. Práca trvala asi 6 hod. V priebehu dňa sa u neho nevykytli žiadne subjektívne ťažkosti. Večer začal pociťovať celkovú slabosť, malátnosť a silný suchý dráždivý kašeľ, spojený s pichľavou bolesťou na ľavej strane hrudníka, zosilňujúci sa pri vdychu.

Teplota 37,5 °C. V noci pre spomínané obtiaže nemohol spať. Druhý deň ráno bol vyšetrený závodným lekárom bez určenia diagnózy, s odporúčením užívať Kodynal a Noxyron. Subjektívne obtiaže naďalej pretrvávali, navyše sa pridružilo nechutenstvo, podráždenosť a značná únava. V ďalších troch dňoch robil orientačné kvalitatívne syntézy, spojené so značným vývojom tetrakarbonylu niklu, ktorý ničil spaľovaním. V týchto dňoch, vždy k večeru, sa značne vystupňovala dušnosť, zväčšujúca sa pri sebamenšej námahe. Kašeľ zosilnil, zvýraznili sa aj bolesti na ľavej strane hrudníka a za sternom. Teplota vystúpila na 38 °C. Experimentálne práce prerušil a odišiel domov. V noci ho zobudil úporný záchvatovitý kašeľ, sprevádzaný vykašľávaním speneného naružovitého spúta. Dýchanie sa neprestajne sťažovalo, hĺbka dychu sa skracovala a objavili sa u neho náznaky straty vedomia. V tomto stave bol dopravený na naše oddelenie.

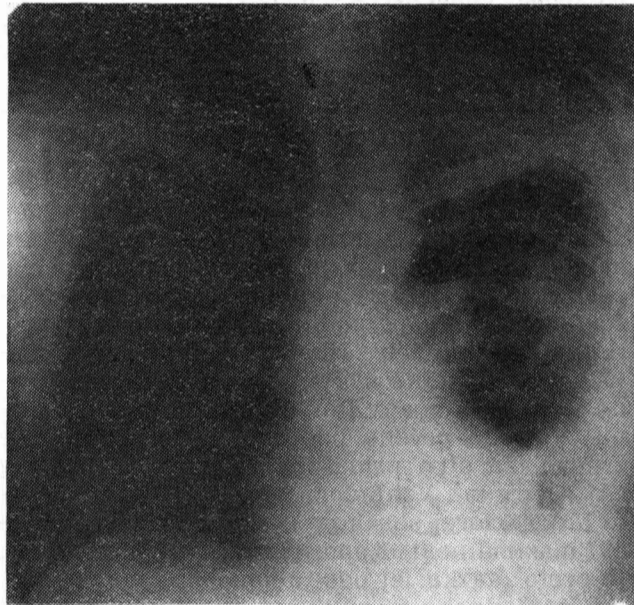


Obr. 1

Rtg snímok pľúc pri prijatí pacienta: rozstiahle hutné homogénne zatienenie ľavého hemitoraxu s výnimkou perihilárnej oblasti, v hornej časti vidieť opúzdrený exsudát

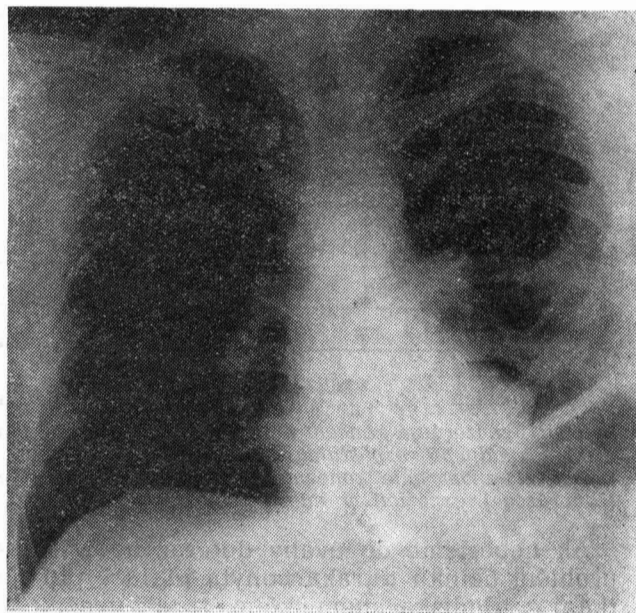
Pri prijatí pacient mierne cyanotický, dušný, jazyk povlečený, nosohltan prekrvený. Na ľavej strane pľúc od Th 6 poklepové skrútenie, dýchanie značne oslabené, v ľavej axile pleurálny trecí šelest, bronchofónia a fremitus oslabené. Srdce poklepovo nezväčšené, ozvy tupšie, ohraňované. P 120/min., TK 130/80 mm Hg. Pečeň naráža, patelárne reflexy mierne zvýšené.

Výšetrenia pri prijatí: Moč — chem. negat., reakcia alkal., sediment. negat., šp. v. 1010 FW: 120/128, KO: Hb 11,2 gr%, hematokrit 36 %, Le 4100, T 2 %, S 68 %, Ly 16 %, Mo 14 %. Transaminázy: GOT 43 K.j., GPT 22 K.j. Trombocyty 170 000.



Obr. 2

Kontrola o týždeň; značný ústup pleurálnych zmien, ostáva už len zatienenie okrajových častí hemitoraxu



Obr. 3

Kontrola o 2 mesiace; plastické zmeny nastennej a diafragmatickej pleury vo forme zosilnených pleurálnych pruhov, vysoká poloha ľavej bránice a jej obmedzená pohyblivosť

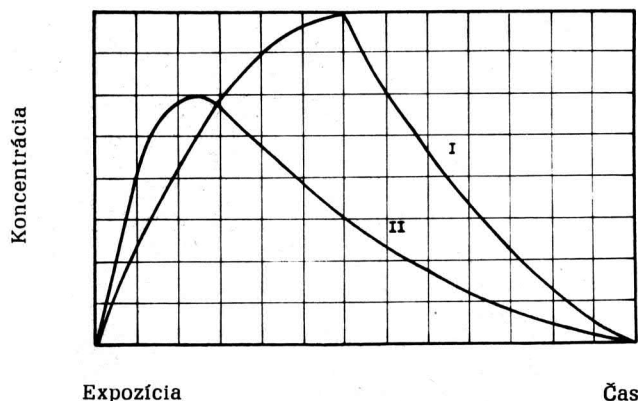
Doba krvácania: 2', doba zrážania: 9'. Vývoj rtg zmien hrudníka je znázornený na priložených snímkach (obr. 1—3). Ekg: Sin. tachykardia (110), ploché až izoelektrické T v končatinových zvodoch a nad ľavým prekordiom. Pleurálna punkcia: 10 ml serofibrinózneho exsudátu, kultivačné pôdy ostali sterilné. Spútum na kult. a citl.: E. coli. Spútum na BK: negat. Ftyzeologické vyšetrenie (plúcna klinika FN v Košiciach): vzhľadom na negat. Mantoux I. a II. ako aj ostatné laboratórne nálezy, rýchly klinický ústup, nie je možné proces považovať za špecifický.

Ide o pleuropneumóniu, ktorá nasadla na toxický poškodený epitel dýchacích ciest.

Vyšetrenia pri prepustení: FW: 40/75, KO: Hb 13,8 g %, hematokrit 36 %, Le 6400, S 54, L 34, Mo 6 a Eo 6 %. Trombocyty: 244 000. Ekg: normálna krivka, moč. chemicky a mikroskopicky negat., šp. v. 1020, hepatálne testy, transaminázy — norm. hodnoty.

Rozprava: Doposiaľ nevyriešený reakčný mechanizmus účinku tetrakarbonylu niklu pri inhalačnej expozícii, požití event. jednorázového postreknutia kože je predmetom výskumu. Riešenie problému je podnecované najmä zriaďovaním podzemných zásobníkov plynu, ktoré majú vyrovnávať veľké výkyvy medzi spotrebou plynu v lete a v zime. Z analytického rozboru plynu, z nášho prvého podzemného zásobníka, je zrejmé, že plyn prináša na povrch až 300 mg  $\text{Ni}(\text{CO})_4$  v  $\text{m}^3$ . Vzhľadom na vysokú toxicitu tejto látky, ktorej obsah vo vyčistenom plyne môže byť maximálne 0,01 ppm (1 ppm = 6,99 mg/cm<sup>3</sup>), je preto otázka jej odstránenia predmetom nielen základného a aplikovaného výskumu chemického, ale i výskumu toxikologického, nerozlučne spojeného s výskumom chemickým.

Tab. 1



Krivka I. znázorňuje koncentráciu karbonylu v krvi z hľadiska fyzikálneho rozpúšťania.  
Krivka II. znázorňuje koncentráciu karbonylu v krvi pri jednorázovej expozícii v mieste účinku.

Ak neberieme do úvahy doteraz nevyriešený problém účinku tetrakarbonylu niklu v pľúcnej tkáni z hľadiska chemického, tj. ak uvažujeme iba o fyzikálnom rozpúšťaní tejto látky bez zreteľa na chemickú reakciu, potom stúpanie a klesanie koncentrácie karbonylu pri inhalačnej alebo inej kontinuálnej expozícii možno znázorňovať exponenciálnou krivkou, udávajúcou v mies-

te účinku koncentráciu látky v krvi (tab. I., krivka I.). Z hľadiska teoretického bude hraničiaci rovnovážneho stavu tým vyššia, čím väčšia je koncentrácia karbonylu v alveolárnom vzduchu. V skutočnosti však koncentrácia karbonylu pri absorpcii bude nižšia a desaturácia rýchlejšia, pretože k rovnováham daným difúziou a rozpustnosťou pristúpia ešte rovnováhy reakčné. Novovzniklé látky sa už nezačlenia do pomerne jednoduchých fyzikálnych pochodov, ale môžu vstúpiť do ďalších reakcií, event. sa ukladať alebo vylučovať z organizmu. U tetrakarbonylu niklu, látky nepatrne rozpustnej, možno predpokladať pomerne rýchlu saturáciu i desaturáciu z organizmu (jej priebeh v skutočnosti nie je zrkadlovým odrazom absorpcie), na rozdiel od látok vo vode lepšie rozpustných, u ktorých sú pochody pomalšie, ale dosiahne sa vyšších koncentrácií. Pri rovnakých parciálnych tlakoch alebo koncentráciách vyjadrených objemove, dosiahne sa vyššej koncentrácie u látok vo vode lepšie rozpustných. Časový priebeh absorpcie tetrakarbonilu niklu bude pri väčšej ventilácii pľúc ovplyvnený (dôjde k rýchlejšej saturácii a rovnako desaturácii), avšak na polohu rovnováhy to nemá vliv. Na rozdiel od určitého plynulého deja pri inhalačnej expozícii dochádza pri požití tetrakarbonylu niklu k jednorázovému deju a k omnoho zložitejšiemu pomerom.

Rozdiel medzi teoretickým a skutočným stavom medzi koncentráciou látky v zažívacom trakte a koncentráciou v krvi a v tkaniach je zväčšovaný nielen rozpustnosťou látky vo vode, v pomerne silne kyslom žalúdočnom obsahu, v alkalickom črevnom obsahu, event. rozpustnosťou modifikovanou emulgačnými schopnosťami žlče, ale i látkovými premenami. Exponenciálne stúpajúcu koncentráciu látky v krvi v mieste účinku pri požití alebo pri inej jednorázovej expozícii za súčasného, podľa exponenciálneho prebiehajúceho vylučovania, event. látkovej premeny, vyjadruje tab. I. krivka II. V prípade jednorázového postreknutia kože karbonylom, zodpovedá koncentrácia látky v krvi približne krivke po požití. Záleží nielen na koncentrácii látky, ktorá prišla s kožou do styku, ale predovšetkým na veľkosti postriekanej plochy, ktorou dochádza k resorpcii.

Uvedenými základnými vzťahmi sa riadi expozícia i pri iných možných cestách sorpcie, i keď ich význam z hľadiska toxikologického je nepatrný.

Pri určovaní vzťahov medzi konštitúciou a účinkom tetrakarbonylu niklu vychádzame zo skutočnosti, že tetrakarbonyl niklu, podobne ako všetky karbonyly prechodných prvkov sa radí do skupiny katalytických jedov. Názory na toxický účinok týchto látok sú rôzne. Ich vysoká toxicita, najmä u tetrakarbonylu niklu, je pravdepodobne spôsobená nielen štruktúrou a redukčnými vlastnosťami molekuly, ale i jej schopnosťou vytvárať fosfíny, ktoré svojou silnou redukčnou schopnosťou môžu vyvolať buňnečné deštrukcie. Substitučné deriváty karbonylu niklu sú od iných karbonylových komplexov

menej rôznorodé a prevažne patria k typu fosfinov. Z pomerne netečného karbonylu niklu je možný vznik trikarbonylfosfinu event. dikarbonylfosfinu prostredníctvom nestálych medziproduktov, zložených  $\text{Ni}(\text{CO})_3$  a  $\text{Ni}(\text{CO})_2$ , ktoré možno považovať za jedny z možných východiskových látok pre vznik fosfinov ako iniciátorov neuroalergických reakcií a pod.

Vedľa pestrej škály možných reakcií s novovzniklými reakčnými produktmi neznámeho toxikologického účinku treba počítať tiež s účinkom uvoľneného CO z čiastočnej alebo úplnej disociácie karbonylu ako i s koloidne vylúčeným niklom. Taktiež rozpustnosť tetrakarbyly niklu v pľúcnom tkanive a vznik plyných zlúčenín, toxickejších CO, ako aj predpokladanú afinitu karbonylu k sulphydrilovej skupine cysteinu a určitú podobnosť k difosgénu nemožno opomenúť.

### Záver

V posledných rokoch sa venuje aj u nás čoraz väčšia pozornosť výskumu karbonylov kovov a ich derivátov. Zo známych karbonylov prechodných prvkov zaujíma z hľadiska toxicity tetrakarbyl niklu predné miesto. Jeho toxicita nie je doposiaľ v literatúre jednoznačne objasnená. V našom oznámení sme sa usilovali zhrnúť problematiku intoxikácií tetrakarbylom niklu, a to z hľadiska novších poznatkov a zároveň poukázať aj na mechanizmus toxického účinku na ľudský organizmus.

Pre široké možnosti využitia tetrakarbyly niklu sa stáva problém veľmi aktuálnym. Vzhľadom na uvedené fakty môžu prísť v budúcnosti do styku s touto otravou nielen odborné lekárske kruhy, ale aj závodný lekár, event. aj lekár na ošetrovní. Je preto treba zdôrazniť, že tetrakarbyl niklu sa radí do skupiny katalytických jedov. Jeho vysoká toxicita je daná okrem iného aj schopnosťou vytvárať fosfíny, ktoré môžu vyvolávať aj ťažké bunčné deštrukcie. I keď táto látka vstupuje do organizmu najmä dýchacími cestami, treba mať na mysli i možnosť otravy náhodným požitím, event. náhodným postriekaním.

### Súhrn

Autori zhrnuli najnovšie názory na intoxikáciu tetrakarbylom niklu a popísali akútnu inhalačnú otravu u vedeckého pracovníka, ktorý vykonával experimentálny výskum v odbore redukčnej karbonylácie. Po počiatočných necharakteristických ťažkostiach sa objavila cyanóza, inspiračný typ duš-

nosti, ťažká pleuropneumónia a počínajúci edem pľúc. Známky poškodenia myokardu a pečenej parenchýmy boli len prechodného rázu. Autori záverom upozorňujú, že so vzrastajúcou chemizáciou nášho súčasného života a vzhľadom k širokým možnostiam využitia týchto látok v technickej praxi, je nutné venovať tejto problematike zvýšenú pozornosť.

### Literatúra

1. Barnes, J. M., Denz, F. A.: The effect of BAL on experimental carbonyl poisoning. Brit. J. Industr., 1951, 8:117—120.
2. Carmichael, J. L.: Carbonyl poisoning. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 1953, 8:143—148.
3. Eisler, L., Rosmanith, J.: Akútna otrava tetrakarbylom niklu. Prakt. Lék., 40, 1960, 2:12—15.
4. Fairhall, L. T.: Industrial Toxicology. Baltimore, Williams a. Wilkins comp. 1949, 983 s.
5. Fink, Z., Beneš, A., Kos, J., Ševčík, V.: Sborník ved. prací. 1963, 5:24—26.
6. Hamilton, A., Hardy, H. L.: Industrial Toxicology. New York, Harper a. Brothers 1949, 1110 s.
7. Hauschild, F.: Farmakologie und Grundlagen der Toxikologie. Leipzig, Thieme Verlag 1956. 886 s.
8. Holomáň, K., Nosál, M.: Toxikológia. Martin, Osveta 1958. 214 s.
9. Jalůvka, J., Zima, J.: Chemické zvesti. 1968, 4:281 až 288.
10. Jalůvka, J., Smik, L.: Chemické listy., 1968, 9:1094 až 1098.
11. Kincaid, J. F., Strong, J. S., Sunderman, F. W.: Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 1953, 8:48—56.
12. Koelsch, F.: Handbuch der Berufskrankheiten. Jena, Fischer Verlag 1935. 355 s.
13. Lazarev, N. V.: Chimičeski vrednye veščestva v promyšlennosti. Moskva, Medgiz 1951. 260 s.
14. Marhold, J.: Přehled průmyslové toxikologie. Praha, SZdN 1964. 766 s.
15. Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Leipzig, Thieme Verlag 1956. 768 s.
16. Molnár, Š.: Sborník z I. celostátní konference o karbonylech. Košice, 1967. 120 s.
17. Patty, F. A.: Industrial Hygiene and Toxicology. New York, Interscience publishers 1949. 640 s.
18. Smeljanskij, E. B., Ulanova, I. P.: Gigiena truda i professionalnyje zabojevanije., 1959, 3:5—10.
19. Smik, L.: Příspěvek ke studiu halogenidů tetrakarbylnížeľeznatých. Dipl. práce, Prir. fakulta UK Bratislava 1968.
20. Szabó, T., Petrák, B. F., Pavlík, L.: Naše zkušenosti s léčbou akutních otráv exogenného původu extrakorporální hemodialýzou. Lek. Obzor., 17, 1968, 4: 257—267.
21. Ševčík, M.: Praktická toxikologie. Praha, SZdN 1965. 313 s.
22. Teisinger, J.: Hygiena práce a choroby z povolání. Praha, SZdN 1965. 460 s.
23. Vávra, R., Vokrouhlický, L.: Sborník vědeckých prací VLVDÚ. 1963, 6:16—24.
24. Vávra, R., Šulc, R.: Sborník vědeckých prací VLVDÚ. 1963, 5:30.
25. Vetejška, K.: Chemické listy. 1963, 57:711—718.
26. Zima, J., Dillinger, M.: Chemické zvesti. 1968, 11:867 až 870.

Dne 11. dubna 1970 oslavil své padesátiny plukovník PhMr. Jan BALČÁREK, dlouholetý známý pracovník v oblasti vojenské farmacie.

Blahopřejeme.