

# Osmiumtetroxid

<b>MAK-Wert</b>	nicht festgelegt, vgl. Abschn. II b der MAK- und BAT-Werte-Liste
<b>Spitzenbegrenzung</b>	–
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung</b>	–
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
<b>Synonyma</b>	Osmiumsäure Osmiumtetraoxid Tetraoxoosmium
<b>Chemische Bezeichnung</b>	Osmiumtetroxid
<b>CAS-Nr.</b>	20816-12-0
<b>Formel</b>	OsO <sub>4</sub>
<b>Molmasse</b>	254,2
<b>Schmelzpunkt</b>	40,6°C
<b>Siedepunkt</b>	129,7°C
<b>Wasserlöslichkeit</b>	70 g/l
<b>log P<sub>ow</sub></b>	n. a.

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Beim Menschen rufen Osmiumtetroxiddämpfe Augenreizungen und Sehstörungen hervor. Kontakt mit der Haut kann zu einer Dermatitis und bei gleichzeitiger Verletzung der Haut zu Nekrosen führen. Atemschwierigkeiten, Kopfschmerzen, chronische Bronchitis und Asthma werden nach Exposition am Arbeitsplatz beobachtet. Von metallischem Geschmack im Mund, der mehrere Monate anhalten kann, wird nach sowohl systemischer als auch inhalativer Exposition berichtet. Nach Injektionen von Osmiumtetroxid in Gelenke im Rahmen einer chemischen Synovektomie treten vereinzelt Symptome einer vorübergehenden Nieren- und Leberschädigung auf.

Bei Kaninchen werden bei 30-minütiger Inhalation von bis 1316 mg Osmiumtetroxid/m<sup>3</sup> Lungenödeme festgestellt, die zum Tode führen. Für Ratte und Maus werden 4-Stunden-LC<sub>Lo</sub>-Werte von 400 mg/m<sup>3</sup> berichtet. Für die Maus beträgt die orale LD<sub>50</sub> 162 mg/kg KG. Eine Studie an Meerschweinchen lässt auf eine mögliche schädigende Wirkung auf das Knochenmark schließen. Eine einprozentige Osmiumtetroxidlösung verursacht schwere Schäden an der Cornea von Kaninchenaugen.

Osmiumtetroxid ruft in vitro DNA-Schäden hervor. Bei Osmiumtetroxid-Exposition werden an *Drosophila melanogaster* keine signifikanten letalen geschlechtsgebundenen Mutationen, erkennbare Mutationen in lebenden Tieren oder Veränderungen in der Fruchtbarkeit herbeigeführt.

## **2 Osmiumtetroxid**

### **2 Wirkungsmechanismus**

Die lokale Reizwirkung beruht vermutlich auf dem Oxidationspotenzial des Stoffes. Lichtmikroskopische Untersuchungen haben gezeigt, dass Augenirritationen auf die Ablagerung kleiner, glänzender Partikel auf der Cornea, die aber nicht eindeutig als Osmiumkristalle zu identifizieren waren, zurückzuführen sein könnten (McLaughlin et al. 1946).

Osmiumtetroxid oxidiert Pyrimidinbasen (Thymin und Cytosin), wobei die entsprechenden Glykole und weitere Folgeprodukte entstehen (Dizdaroglu et al. 1987; Hayes et al. 1988). Dabei wird die Glykosylbindung zwischen Deoxyribose und den modifizierten Pyrimidinresten geschwächt (Talpaert-Borlè 1987). Die Oxidation von Thymin zu Thyminglykol stellt wahrscheinlich eine letale Reaktion dar, während die Oxidation von Cytosin zu Cytosinglykol Mutationen auslösen kann (Hayes et al. 1988; Najrana et al. 2000). Osmiumtetroxid reagiert in geringem Umfang mit Doppelstrang-DNA. Aus sterischen Gründen kann der Stoff allerdings nur mit der DNA reagieren, wenn Verformungen der Doppelhelix vorliegen (Lukášová et al. 1984).

Eine Reihe von biochemischen Studien, die primär die Untersuchung von DNA-Reparaturmechanismen zum Gegenstand haben, machen sich die Eigenschaft von Osmiumtetroxid zunutze, DNA zu oxidieren. Osmiumtetroxid scheint bevorzugt mit nicht gepaarten und fehlgepaarten DNA-Basen zu reagieren (Saleeba und Cotton 1993) und kann als Werkzeug für den Nachweis von Mutationen dienen (z. B. als Nachweis für fehlgepaarte Basen).

## **3 Toxikokinetik und Metabolismus**

### **3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung**

Von intraartikulär (d.h. in Gelenke) injiziertem Osmiumtetroxid bleibt ungefähr ein Drittel an der synovialen Membran haften. Der Rest diffundiert schnell in den Kreislauf und wird über die Nieren ausgeschieden. Signifikante Mengen von Osmiumtetroxid akkumulieren nicht im Blut oder in den Organen (Oka et al. 1969).

### **3.2 Metabolismus**

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## **4 Erfahrungen beim Menschen**

### **4.1 Einmalige Exposition**

Ein Großteil der Erfahrungen zur Toxizität von Osmiumtetroxid beruht auf Fallberichten.

Die schädliche Wirkung von Osmiumtetroxid wurde schon im 19. Jahrhundert beschrieben. Nach versehentlicher Exposition kam es in einem Fall zu einer 24-stündi-

gen, fast vollständigen Erblindung. Die Entzündung der Augen hielt mehrere Wochen an, und es wurden weiterhin leichte asthmatische Symptome sowie ein Hautausschlag beobachtet. Bei einem Arbeiter wurde eine tödlich verlaufene Exposition beschrieben, wobei Osmiumtetroxiddämpfe eine Lungenentzündung und eine fettige Degeneration des Epithels der Nierenkanäle hervorriefen (McLaughlin et al. 1946).

Zehn Minuten nach Öffnen von vier Ampullen Osmiumtetroxid (je 0,25 g) trat bei einem Wissenschaftler ein metallischer Geschmack im Mund auf, 30 Minuten später fingen die Augen zu brennen und tränen an, und nach drei Stunden setzten Atemschwierigkeiten ein. Lichtquellen erschienen von einem Lichthof umgeben (Brunot 1933).

Bei einem Angestellten einer Apotheke kam es bei der Vorbereitung von Osmiumtetroxidlösungen (ohne Abzug und bei 35°C Raumtemperatur) zu einer Augenirritation und zu Atembeschwerden. Es gab keine Auffälligkeiten bei einer Röntgenaufnahme der Lungen, aber eine Erniedrigung des Kohlendioxidgehaltes des Blutes (arterieller CO<sub>2</sub>-Partialdruck 33 mmHg, pH 7,52) lag vor. Es wurde eine unspezifische Hyperreaktivität der Bronchien diagnostiziert sowie eine Hyperventilation bei Anstrengung. Nach einem Jahr bestanden noch immer eine Hyperventilation bei Anstrengung sowie Atemschwierigkeiten bei bestimmten Witterungsverhältnissen (Odou 1994).

In einem kurzem Bericht ohne Angaben von Primärliteratur und Details wird erwähnt, dass schon kleine Mengen Osmiumtetroxid Atemwege, Lungen und Augen reizen und einen widerlichen Geschmack im Mund erzeugen. Bindehautentzündungen treten auf, und es ist auch ein Fall von Erblindung beschrieben worden. Die Haut kann sich durch reduziertes Osmiumdioxid oder metallisches Osmium schwärzlich verfärben; auch Hautausschläge an Gesicht, Armen und Händen wurden beobachtet. Länger fortgesetzte Einatmung auch kleinerer Mengen führt zu Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Verdauungsstörungen, heftigen Diarrhöen, hartnäckigen Reizzuständen der Atemorgane mit meist geringer Sekretion, unter Umständen zu Lungenentzündung. Auch Nierenentzündungen kommen vor. Die höchste Konzentration, die ohne Nebenwirkungen sechs Stunden lang toleriert werden konnte, war 0,001 mg/m<sup>3</sup> (k.w.A.; Flury und Zernik 1931).

In der Medizin wird Osmiumtetroxid zur Behandlung von Gelenkerkrankungen verwendet (Synovektomie). Osmiumtetroxid, beziehungsweise Osmiumsäure, wird hierzu in das Gelenk injiziert. Ein Teil des injizierten Stoffes kann dabei auch in die systemische Zirkulation gelangen. Nach der Injektion treten meist die Symptome einer Entzündung auf (Nissilä 1975). Sonst wird die Behandlung im allgemeinen gut vertragen, aber im Einzelfall sind auch Nebenwirkungen aufgetreten.

In einem Fall hatte der Patient einen metallischen Geschmack auf der Zunge, der kurz nach der Injektion (10 ml 10%iges Osmiumtetroxid in das linke Kniegelenk) begann und länger als 400 Tage andauerte (Bakken und Blichfeldt 1976).

Von 101 Patienten, denen 5–10 ml 10%ige Osmiumsäurelösung in das Knie injiziert worden war, hatten 35 anomale Urinwerte nach der Injektion. Proteinurie und Haematurie waren häufiger nach der Injektion als vor der Injektion. Diese Veränderungen waren nach drei Tagen verschwunden (Nissilä et al. 1978).

In einer Studie zur Effektivität und Verträglichkeit intraartikulärer Osmiumsäureinjektionen bei Kindern und Jugendlichen (n = 129, 249 Injektionen in 190 Knien) wurden diverse Nebenwirkungen berichtet, die aber teilweise auch auf andere Ursachen zurückzuführen sein könnten. Nach neun von 249 Injektionen (3%) trat eine Erhöhung

## 4 Osmiumtetroxid

der Körpertemperatur über 37,5°C ein, ein Patient entwickelte ein leichtes Hautekzem, in einem Fall kam es zu verdunkeltem Urin und geschwollenen Augenlidern während mehrerer Tage nach der Injektion, ein Patient entwickelte eine Leuko- und Thrombozytopenie (aber wahrscheinlich wegen gleichzeitiger Gabe von Salazopyrin), Nierenstörungen wurden sekundär zu einer Amyloidose beobachtet, die bei einigen Patienten auftrat, und ein Patient starb aufgrund ungeklärter Ursachen (Martio et al. 1972).

Eine akute adverse Reaktion trat bei einer Frau mit Rheuma und Arzneimittelallergien in der Anamnese nach intraartikulärer Injektion von Osmiumtetroxid auf. Diese wird von den Autoren als Immunantwort gedeutet, aber es bestehen keine weiteren Hinweise, dass die Reaktion wirklich auf einen immunologischen Mechanismus zurückzuführen war. Die Frau hatte vier Jahre vor der Injektion von 100 mg Osmiumtetroxid in das linke Knie eine ähnliche Injektion in das rechte Knie erhalten. Drei Stunden nach der Injektion bekam die Patientin hohes Fieber (k. w. A.) mit leichter Hautrötung, sowie Schwellung und Rötung der beiden Knie. Nach drei Tagen traten Symptome eines Leber- und Nierenschadens auf (Serum-Kreatinin erhöht auf 14,7 mg/l, Erhöhung von Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase und alkalischer Phosphatase), die nach einer Woche wieder verschwunden waren (Collan et al. 1971).

### 4.2 Wiederholte Exposition

Bei sieben Arbeitern, die mit Osmiumlegierungen arbeiteten, wurden Reizungen berichtet. Es wurden Konzentrationen von 0,13 bis 0,64 mg Osmiumtetroxid/m<sup>3</sup> in der Arbeitsumgebung gemessen. Fast alle Arbeiter klagten über Augenreizungen mit zum Teil tränenden Augen. Alle nahmen Lichtquellen mit einem Lichthof wahr. Ein Teil der Arbeiter klagte über Kopfschmerzen und über Reizungen der Atemwege (mit Atemschwierigkeiten und Husten). Alle Beschwerden waren 24 Stunden nach der Exposition verschwunden (McLaughlin et al. 1946).

In zwei Fällen von Osmiumtetroxidvergiftung bei medizinischen Angestellten wurde eine veränderte Atemfunktion, die auf eine Bronchitis mit Neigung zur Chronizität hindeutete, festgestellt (Viotti et al. 1969).

Osmiumtetroxid wird als Auslösefaktor für chronische Bronchitis (Kilburn 1986) und arbeitsbedingtes Asthma betrachtet (White und Cordasco 1988). Die Quellen erläutern diese Aussage nicht näher.

### 4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Es wurden zwei Fälle von Hautnekrosen nach Injektion von 3 ml einprozentiger Osmiumtetroxidlösung in den Fußknöchel bei einem Kind und bei einer jungen Frau bekannt (Jean et al. 1986; Koeppel et al. 1990).

Bei Exposition einer Hand, verursacht durch ein zerbrochenes Glasgefäß mit vierprozentiger wässriger Osmiumtetroxidlösung, wurden eine Hautnekrose an der Schnittstelle und Eosinophilie beobachtet, was als Symptome einer allergischen Kontaktdermatitis gedeutet wurde (Ligon et al. 2001). Es liegen jedoch nicht genug Angaben vor, um diesen Verdacht zu bestätigen.

Osmiumtetroxid ist ätzend an der Haut und kann Dermatitis auslösen (ACGIH 2000).

#### 4.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

#### 4.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

#### 4.6 Genotoxizität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

#### 4.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

### 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

#### 5.1 Akute Toxizität

Bei vier Kaninchen, die einer anfänglichen (berechneten) Konzentration von 1316 mg Osmiumtetroxid/m<sup>3</sup> 30 Minuten lang ausgesetzt waren, wurden Lungenödeme beobachtet, und der Tod trat nach vier Tagen ein (Brunot 1933).

LD<sub>50</sub>- und LC<sub>Lo</sub>-Werte für Maus und Ratte sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tab. 1. Untersuchungen zur akuten Toxizität von Osmiumtetroxid

Applikationspfad	Spezies	Konzentration/Dosis	Endpunkt	Literatur
Inhalativ	Ratte	400 mg/m <sup>3</sup> (4 Stunden)	LC <sub>Lo</sub>	ACGIH 2000
Inhalativ	Maus	400 mg/m <sup>3</sup> (4 Stunden)	LC <sub>Lo</sub>	ACGIH 2000
Oral	Maus	162 mg/kg KG	LD <sub>50</sub>	ACGIH 2000
Intraperitoneal	Ratte	14,1 mg/kg KG	LD <sub>50</sub>	Richardson und Gangolli 1994
Intraperitoneal	Maus	13,5 mg/kg KG	LD <sub>50</sub>	Richardson und Gangolli 1994

#### 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

In einem ungefähr 2-monatigen Experiment, in dem zehn Meerschweinchen täglich acht Stunden lang in einer 0,12 m<sup>3</sup> großen Kammer den Dämpfen aus einer Ampulle, die 50 mg Osmiumtetroxid enthielt (maximale abgeschätzte Konzentration 416,7 mg/m<sup>3</sup>), ausgesetzt wurden, wurden das periphere Blutbild und das Knochenmark untersucht. Die Tiere starben nach ungefähr 60 Tagen. Gegen Ende des Experiments wurde eine Reduktion der Retikulozyten und der Leukozyten im peripheren Blut beobachtet, die als

## **6 Osmiumtetroxid**

Schädigung des Knochenmarks interpretiert wurde. Bei dieser Studie wurden nur zwei Kontrolltiere untersucht, und es wurden keine statistischen Auswertungen durchgeführt. Der Befund ist daher nicht bewertbar (Masturzo 1951).

### **5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute**

#### **5.3.1 Haut**

Hierzu liegen keine Angaben vor.

#### **5.3.2 Auge**

Ein Tropfen einprozentiger Osmiumtetroxidlösung verursachte an Kaninchenaugen (keine Angabe zur Anzahl) schwere Schäden an der Cornea, insbesondere permanente Trübung nach zwei Tagen und oberflächliche Vaskularisierung nach drei Tagen (Brunot 1933).

### **5.4 Allergene Wirkung**

Hierzu liegen keine Angaben vor.

### **5.5 Reproduktionstoxizität**

#### **5.5.1 Fertilität**

Intratestikuläre Injektion von 20,3 mg Osmiumtetroxid/kg KG führte bei Albinoratten zu fokaler Nekrose nach zwei Tagen (n=3) und vollständiger Nekrose nach sieben Tagen (n=3). Spermatozoen wurden im gleichen Zeitraum vollständig zerstört. Einmalige subkutane Injektion von 20,3 mg Osmiumtetroxid/kg KG blieb bei Albinomäusen ohne Effekt auf die Hoden (n=3), aber tägliche subkutane Injektion der gleichen Menge über bis zu 30 Tage führte zu einem Gewichtsverlust der Hoden ohne nekrotische Veränderungen (n=6). Es fand eine Hemmung der Spermatogenese statt (Kamboj und Kar 1964).

#### **5.5.2 Entwicklungstoxizität**

Im Hühnerembryotest hatte Osmiumtetroxid einen LD<sub>50</sub>-Wert von 1,2 mg pro Ei. Teratogenität und anomale Entwicklung wurden nicht beobachtet (Ridgway und Karnofsky 1952).

### **5.6 Genotoxizität**

#### **5.6.1 In vitro**

Osmiumtetroxid (0,005 M (1270 mg/l)) rief DNA-Schäden hervor, wie das positive Ergebnis im rec-Versuch unter Benutzung von rekombinationsreparaturfähigen und

-unfähigen *Bacillus-subtilis*-Stämmen zeigte (Kada et al. 1980; Kanematsu et al. 1980).

Bei Ether-permeabilisierten *Escherichia-coli*-Bakterien induzierte Osmiumtetroxid in Konzentrationen von 0,1 – 1 µM (0,025 – 0,25 mg/l) DNA-Reparatursynthese (erhöhter <sup>3</sup>H-Thymidin-Einbau). In Konzentrationen von mehr als 1 µM (0,25 mg/l) wurde die DNA-Synthese gehemmt (Thielmann und Gersbach 1978). Auch bei Syrischen Hamsterembryozellen induzierte Osmiumtetroxid in einer Konzentration von 200 µM (50,84 mg/l) DNA-Reparatursynthese mit einem Verhältnis von inkorporiertem <sup>3</sup>H-Thymidin zu <sup>32</sup>P-markierter DNA von 0,159 (Kontrolle: 0,029) (Robison et al. 1984).

### 5.6.2 In vivo

In einem Test auf geschlechtsgebundene rezessive Letalmutationen in Keimzellen bei *Drosophila melanogaster* führte die Inhalation von Osmiumtetroxiddämpfen (Expositionskonzentration und -dauer nicht angegeben, letal für die meisten behandelten männlichen *Drosophila*) zu nach Meinung der Autoren unklaren, aber wahrscheinlich negativen Ergebnissen (Auerbach und Robson 1947). Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine der ersten Untersuchungen auf mutagene Wirkung.

## 5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## 6 Bewertung

Es liegen keine für die Aufstellung eines Grenzwertes am Arbeitsplatz verwertbaren Studien bei Mensch und Tier vor. Der bisherige MAK-Wert wird daher ausgesetzt.

Angaben zur Aufnahme nach Hautkontakt fehlen. Aufgrund der starken Reizwirkung ist ein länger dauernder, unbemerkter epikutaner Kontakt mit Vergiftungsfolgen unwahrscheinlich. Der Stoff wird nicht mit „H“ markiert.

Zu einer möglichen sensibilisierenden Wirkung liegen nicht genügend Daten vor. Der Stoff wird nicht mit „S“ markiert.

Zur Bewertung der keimzellmutagenen Wirkung liegen keine ausreichenden Daten vor.

## 7 Literatur

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2000) Osmium tetroxide. In: Documentation of the TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- Auerbach C, Robson JM (1947) Tests of chemical substances for mutagenic action. *Proc R Soc Edinburgh*, Sect B 62: 284–291
- Bakken AF, Blichfeldt P (1976) Post-yersinotic Reiter's disease in a physician treated with osmium tetroxide. *Scand J Rheumatol* 5: 174–176
- Brunot FR (1933) The toxicity of osmium tetroxide (osmic acid). *J Ind Hyg* 15: 136–143
- Collan Y, Servo C, Winblad I (1971) An acute immune response to intra-articular injection of osmium tetroxide. *Acta Rheumatol Scand* 17: 236–242
- Dizdaroğlu M, Holwitt E, Hagan MP, Blakeley WF (1987) Formation of cytosine glycol and 5,6-dihydrocytosine in deoxyribonucleic acid on treatment with osmium tetroxide. *Gov Rep Announce* 19: 183

## 8 Osmiumtetroxid

- Flury F, Zernik F (1931) Osmiumtetroxyd. In: *Schädliche Gase, Dämpfe, Nebel, Rauch- und Staubarten*, Julius Springer Verlag, Berlin, 253–254
- Hayes RC, Petrullo LA, Huang H, Wallace SS, LeClerc JE (1988) Oxidative damage in DNA—lack of mutagenicity by thymine glycol lesions. *J Mol Biol* 201: 239–246
- Jean P, Jullian E, Rodor F, Kevorkian B, Jean-Pastor MJ, Gailhaguet AM, Jouglard J (1986) Nécrose cutanée consécutive à une synoviorthèse au tétroxyde d'osmium. *Thérapie* 41: 357–359
- Kada T, Hirano K, Shirasu Y (1980) Screening of environmental chemical mutagens by the Rec-assay system with *Bacillus subtilis*. *Chem Mutagen* 6: 149–173
- Kamboj VP, Kar AB (1964) Antitesticular effect of metallic and rare earth salts. *J Reprod Fertil* 7: 21–28
- Kanematsu N, Hara M, Kada T (1980) Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat Res* 77: 109–116
- Kilburn KH (1986) Chronic bronchitis and emphysema. In: *Occupational respiratory diseases*, NIOSH Pub No 86-102, NIOSH, Department of Health and Human Services, Washington, 503–529
- Koeppel MC, Jouglard J, Sayag J (1990) Accident de synoviorthèse à l'acide osmique. *Allerg Immunol (Paris)* 22: 343–344
- Ligon JJ, Abraham JL, Boyd AS (2001) Traumatic osmium tetroxide inoculation. *J Am Acad Dermatol* 45: 949–952
- Lukášová E, Vojtíšková M, Jelen F, Sticzay T, Paleček E (1984) Osmium-induced alterations in DNA structure. *Gen Physiol Biophys* 3: 175–191
- Martio J, Isomäki H, Keikkola T, Laine V (1972) The effect of intra-articular osmic acid in juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1: 5–8
- Masturzo A (1951) Sangue periferico e mielogramma nella intossicazione sperimentale da osmio. *Folia Med (Neapel)* 34: 27
- McLaughlin AIG, Milton R, Perry KMA (1946) Toxic manifestations of osmium tetroxide. *Br J Ind Med* 3: 183–186
- Najrana T, Saito Y, Uraki F, Kubo K, Yamamoto K (2000) Spontaneous and osmium tetroxide-induced mutagenesis in an *Escherichia coli* strain deficient in both endonuclease III and endonuclease VIII. *Mutagenesis* 15: 121–125
- Nissilä M (1975) Osmic acid treatment for rheumatoid sinovitis. *Ann Clin Res* 7: 202–204
- Nissilä M, Isomäki H, Jalava S (1978) Reversible renal side effects of intra-articular osmic acid injection. *Scand J Rheumatol* 7: 79–80
- Odou P (1994) Intoxication imprévue par l'acide osmique: analyse d'un accident prévisible. *Pharm Hosp Fr* 108: 355–358
- Oka M, Rekonen A, Ruotsi A (1969) The fate and distribution of intra-articularly injected osmium tetroxide (Os-191). *Acta Rheumatol Scand* 15: 35–41
- Ridgway LP, Karnofsky DA (1952) The effects of metals on the chick embryo toxicity and production of abnormalities in development. *Ann N Y Acad Sci* 55: 203–250
- Richardson ML, Gangolli S (Hrsg) (1994) Osmium (IV) tetroxide. In: *The dictionary of substances and their effects*, Band 6, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 351–352
- Robison SH, Cantoni O, Costa M (1984) Analysis of metal-induced DNA lesions and DNA-repair replication in mammalian cells. *Mutat Res* 131: 173–181
- Saleeba JA, Cotton RGH (1993) Chemical cleavage of mismatch to detect mutations. *Methods Enzymol* 217: 286–295
- Talpaert-Borlè M (1987) Formation, detection and repair of AP sites. *Mutat Res* 181: 45–56
- Thielmann HW, Gersbach H (1978) The nucleotide-permeable *Escherichia coli* cell, a sensitive DNA repair indicator for carcinogens, mutagens and antitumor agents binding covalently to DNA. *Z Krebsforsch* 92: 177–214
- Viotti G, Valbonesi M, Ardoino V (1969) Su tre casi di intossicazione da osmio. *Lav Med* 23: 77–82
- White RP, Cordasco EM (1988) Occupational asthma. In: *Zenz C (Hrsg) Occupational medicine: principles and practical applications*, Year Book Med Publ, Chicago, MI, USA, 235–242

abgeschlossen am 28.02.2002