

Fatale Intoxikation mit Dimethoat

Ulrich Hoffmann

Institut für Pharmakologie, Abt. Toxikologie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität, F.-Loeffler-Str. 23 d, D-17487 Greifswald, Tel.: 03834/865636, Fax.: 03834/865631. e-mail: jaki@mail.uni-greifswald.de

Zusammenfassung

Intoxikationen mit organischen Phosphorsäureestern sind selten, haben aber wegen der geringen therapeutischen Breite häufig eine schlechte Prognose. Wir berichten über eine letale Intoxikation mit Dimethoat in suizidaler Absicht. Die toxikologische Analyse aus Magensaft, Serum und Urin erfolgte dünnschichtchromatographisch und durch Gaschromatographie/Massenspektrometrie. Der Verlauf der Vergiftung wird beschrieben und die Möglichkeiten der Therapie mit Cholinesterase-Reaktivatoren werden diskutiert.

1. Einleitung

Zahlreiche Phosphorsäureester werden als Insektizide in der Landwirtschaft und im Gartenbau verwendet. Derartige Organophosphate sind weit verbreitet, da ihre Wirksamkeit hoch ist und sie, bedingt durch die chemische Struktur, rasch hydrolysiert werden und die Umwelt nicht belasten.

Ihre spezifische und hauptsächliche Wirkung beim Menschen besteht in der Inaktivierung der Acetylcholinesterase (AChE), während cytotoxische Schädigungen in Leber, Niere und hämatologischem System nur untergeordnete Bedeutung haben. Vom Dimethoat (Bi 58, Roxon, Fosfamid) sind vier inhibierende Metaboliten identifiziert, von denen einer das Sauerstoffanalogon Omethoat ist [1]. Durch kovalente Bindung an das esteratische Zentrum erfolgt eine irreversible Hemmung des Enzyms und die Folge ist eine Überflutung des Organismus mit dem Transmitter Acetylcholin (Abb. 1).

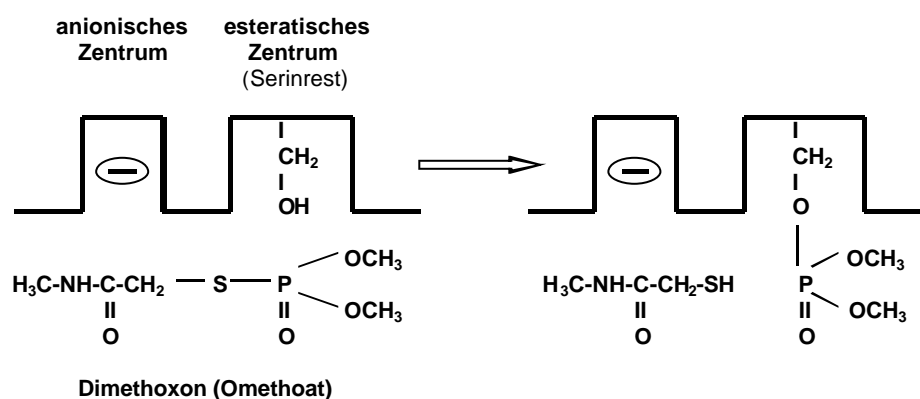


Abb. 1. Schematische Darstellung der Acetylcholinesteraseblockade durch den wirksamen Metaboliten des Dimethoat Dimethoxon

Resultierende muskarinerge Effekte insbesondere am glatten Muskel sind: Kontraktion der Darmmuskulatur, der Bronchien, der Blase, Miosis und Stimulierung sekretorischer Drüsen.

Daneben werden auch die präganglionären sympathischen Nervenendigungen stimuliert, es kommt zu nikotinerger Effekten des Acetylcholin an der motorischen Endplatte, zur Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark und zur Erregung, später Lähmung des zentralen Nervensystems [2]. Die Symptome sind Faszikulationen, Anstieg von Blutdruck und Tachykardie, dann Hemmung jeglicher Aktivität und Koma. Die Spontanreaktivierung des Enzyms ist gering und klinisch ohne Bedeutung.

Nach Ingestion wird Dimethoat zu mehr als 90 % resorbiert, aber auch die inhalative und dermale Aufnahme ist leicht und schnell. Die Verteilung erfolgt insbesondere in Leber, Niere und ZNS. Dimethoat zeigt einen ausgeprägten "first pass Effekt" und wird durch Austausch des Schwefels gegen Sauerstoff zum Omethoat oxidiert, was eine Giftung und damit ein langsames Einsetzen toxischer Effekte bewirkt. Die Halbwertszeit liegt zwischen 12 und 24 h. Nach Hydrolyse zu Thiocarboxyderivaten werden diese zu über 80 % renal ausgeschieden. Die letale orale Dosis beim Menschen wird mit 50-500 mg/kg angegeben [3].

2. Kasuistik

Ein 43-jähriger Mann, 70 kg, 1,80 m, wurde gegen Morgen mit einer Messerstichverletzung im Thorax aufgefunden. Das Badezimmer und der Patient rochen stark nach Pflanzenschutzmittel. Durch den Notarzt erfolgte eine Einweisung in die Chirurgische Klinik. Es wurde eine Stichverletzung der Lunge im 4. Segment mit erheblicher Sanguination, aber keine Perforation des Herzbeutels festgestellt. Die Pupillen waren mittel bis eng, der Patient desorientiert bei eingetrübtem Bewußtsein. Der Blutdruck war nicht meßbar, Puls 68, SpO₂ 97, und Rasselgeräusche der Atmung wurden registriert.

Wegen des Verdachtes einer Pflanzenschutzmittelintoxikation wurden mehrfache Magenspülung, die Gabe von Aktivkohle und Laxans durchgeführt sowie eine toxikologische Analyse angefordert.

Nach Öffnen des Brustkorbes wurde das Lungengefäß vernäht und der Patient chirurgisch versorgt. Er erhielt in Abständen mehrfache Dosen von 2-5 mg/h Atropin i.v., 30 mg/h Obidoxim, und zur Aufrechterhaltung des Kreislaufes mehrmals 60 mg/h Dopamin und 1 mg Adrenalin i.v., neben Sterofundin und Ringer/Lactat-Lösung.

Im weiteren Verlauf war die Haut blaß, die Pupillen weit und ein deutlicher Geruch nach Pflanzenschutzmittel zu bemerken. Der Patient zeigte eine ausgeprägte cholinerge Symptomatik trotz Antidottherapie. Der Blutdruckwerte verringerten sich zunehmend von 100/80 auf 60/40 und rezidivierendes Kammerflimmern erforderte mehrmalige Defibrillation. Ein einsetzendes Lungenödem wurde durch Absaugen des Sekretes behandelt. Es schloß sich ein Schock mit intravasaler Gerinnung an. Der Patient verstarb am darauffolgenden Tag infolge toxischem Multiorganversagen. Die post mortem Untersuchung zeigte massive Thromben in Lunge und Herz, besonders im R. interventrikularis. Es wurden ein ausgedehnter Vorderwandinfarkt und eine ausgeprägte Schocklunge obduziert.

3. Analytik

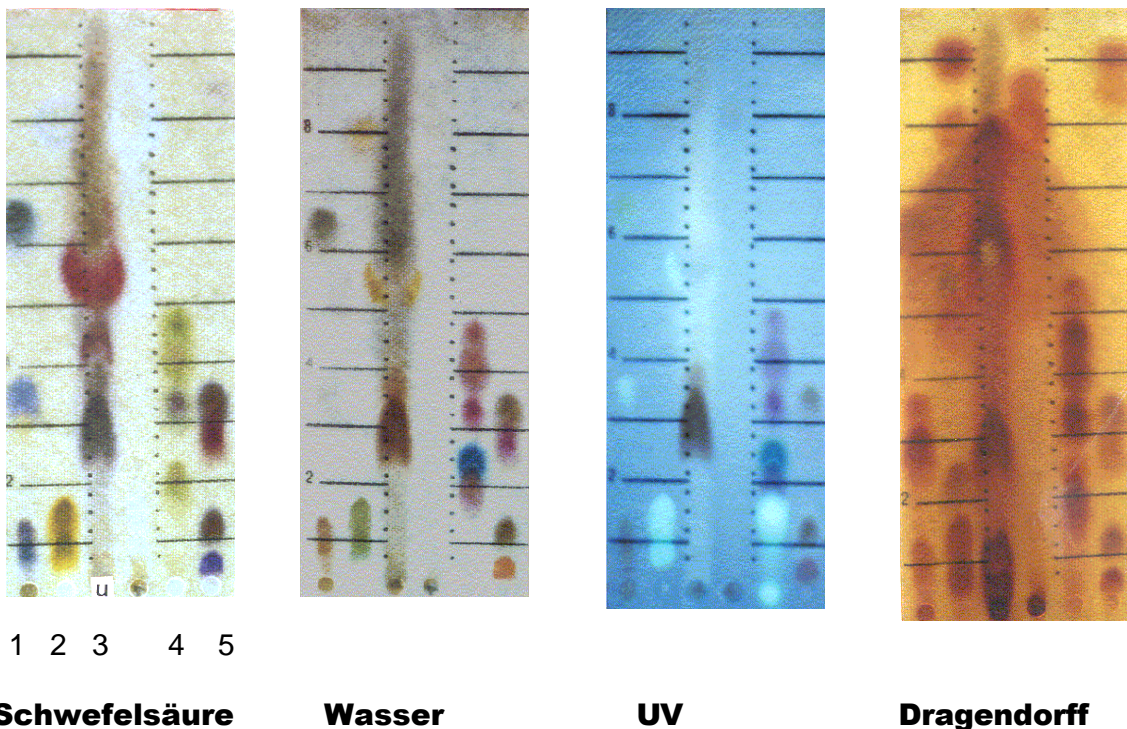
Dimethoat wurde während des Arzneimittelscreening im Magensaft und Urin dünnschicht-chromatographisch (TLC) nachgewiesen. Die Proben wurden mit Extraktionsmittel in Toxi-Tube A versetzt, ausgeschüttelt und das Lösungsmittel eingedampft. Die Disk wurden in das Toxigram eingefügt und das Chromatogram in Laufmittel A (Wasser/Methanol/Ethylacetat = 1 : 2 : 58)

entwickelt. Die Detektion erfolgte nacheinander in konz. Schwefelsäure, Wasser, UV-Licht und Dragendorff Reagenz. Als Referenzsubstanz dienten Rückstände des Pflanzenschutzmittels.

Eine parallel durchgeführte GC-MS Analyse im Magensaft, Serum und Urin zeigte Dimethoat in allen Proben. Diese wurden mit Na_2CO_3 alkalisiert und mit Chloroform/Acetonitril/Ethyl-acetat (4 : 3 : 2) extrahiert. Jeweils 1 μl wurden in einen HP 5890 Gaschromatographen mit massenselektivem Detektor 5972 eingespritzt. Die Injektortemperatur betrug 270°C , der Ofen war von $100\text{-}300^\circ\text{C}$ bei einer Heizrate von 20°C programmiert und die Transferline-Temperatur war 300°C .

4. Ergebnisse

Dimethoat konnte sowohl durch TLC als auch GC-MS eindeutig nachgewiesen werden. Ein charakteristischer Substanzfleck erscheint im Dünnschichtchromatogramm bei $R_f = 0,55$. Die Farben waren in Stadium 1 leuchtend rot, in Stadium 2 rosa bis schwach rot, in Stadium 3 keine Fluoreszenz und in Stadium 4 braun (Abb. 2).



1, 2, 4, 5 Vergleichssubstanzen
3 Urinprobe-Dimethoat

Abb. 2. Dünnschichtchromatographische Analyse von Dimethoat aus Urin. Das vollständige Chromatogramm besteht aus vier nacheinander gefärbten Streifen, auf denen Dimethoat als deutlicher Spot bei $R_f = 0,55$ erscheint.

Die GC-MS Analyse zeigte einen Dimethoat-Peak bei $R_t = 5,8$ min (Abb. 3). Charakteristische Massenzahlen sind bei 87, 125 und 129 registriert worden und dienten zum Substanznachweis, neben einem Vergleich mit der Ausgangssubstanz (Abb. 4).

Die gastrointestinale Entgiftung wurde innerhalb mehrerer Stunden wiederholt. Auch nach der raschen Gabe hoher Dosen Atropin konnte die muskarinerge Acetylcholinwirkung nicht unterdrückt werden. Wegen der starken Hypersekretion wurde der Patient intubiert, beatmet und permanent abgesaugt. Trotzdem führte die schwere respiratorische Insuffizienz zum Lungenödem. Im

kardiovaskulären System konnten Hypotonie und Bradykardie auch durch Gabe von Katecholaminen nicht behoben werden. Anschließendes Kammerflimmern und nachfolgende intravasale Gerinnung führten zum Tod des Patienten.

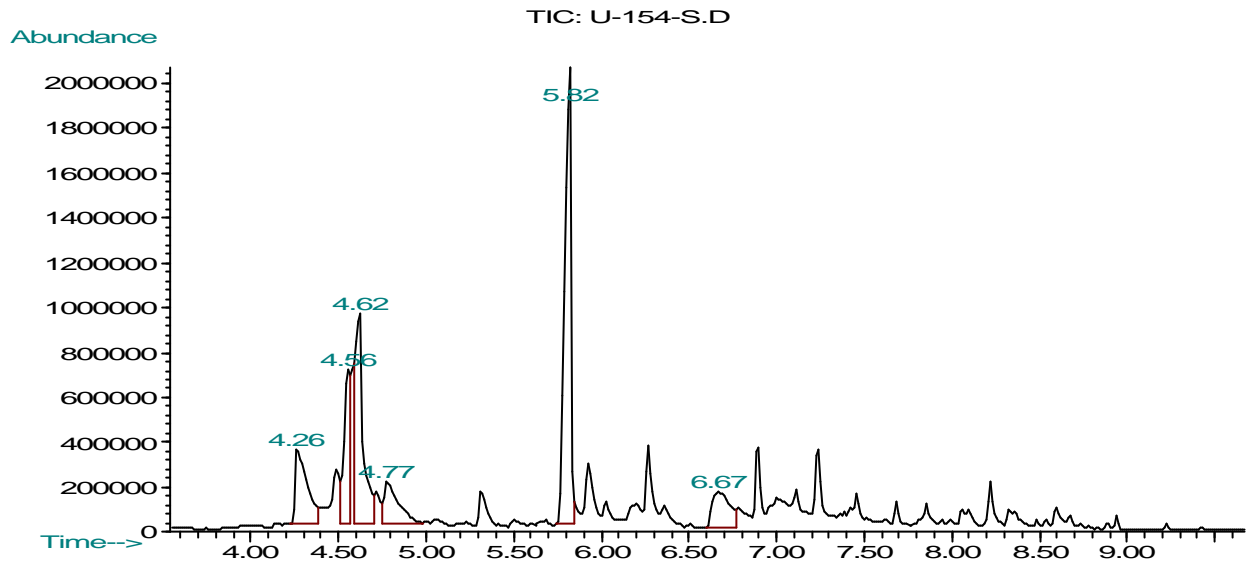
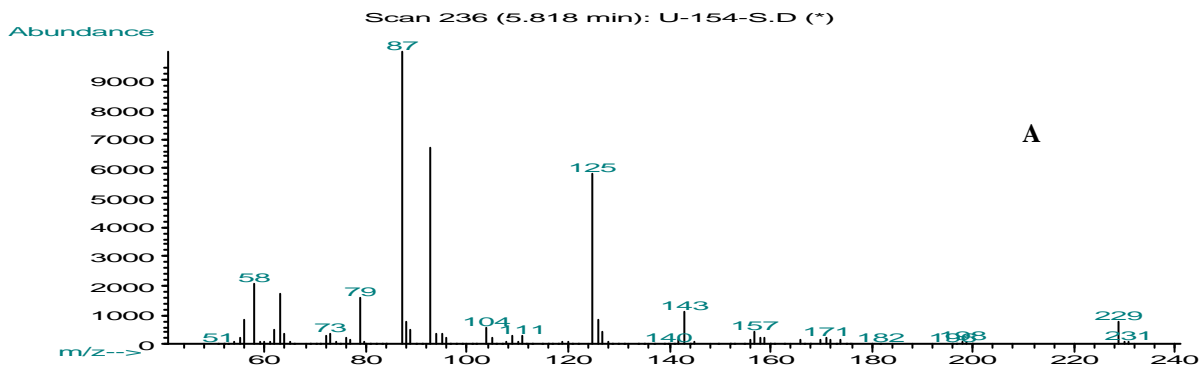
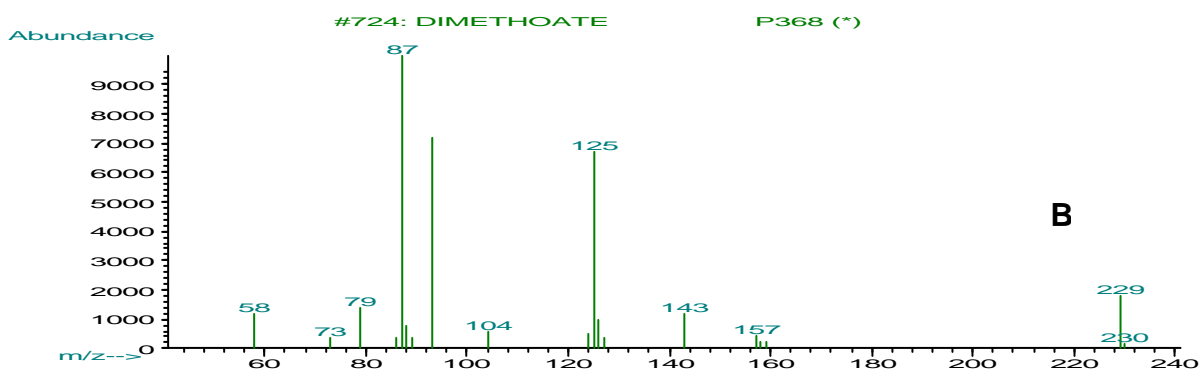


Abb. 3 : Totalionenchromatogramm einer Urinprobe mit Dimethoat bei $R_t = 5.82$ min



A



B

Abb. 4. Massenspektrogramm A des Dimethoatpeaks der Urinprobe mit dem Vergleichschromatogramm B aus der PM-Bibliothek. Charakteristische Massenzahlen sind 229, 125, 87.

5. Diskussion

Der Ausgang einer akuten Organophosphatvergiftung ist häufig unsicher und hängt neben der resorbierten Menge vor allem vom Beginn der therapeutischen Maßnahmen ab. Die Todesrate ist hoch und wird mit bis zu 40% angegeben [4]. Atropin ist das kausale Antidot gegen die muskarinerge Wirkung. Es kann jedoch nicht das Acetylcholin hydrolysieren oder die Cholinesterase reaktivieren. Atropin vermindert vor allem die bronchioläre Hypersekretion und sollte immer appliziert werden bevor andere spezifische Antidote wie Obidoxim oder Pralidoxim gegeben werden. Diese reaktivieren das Enzym durch Aufspaltung der Acetylcholinesterase-Phosphat-Bindung und sollen andererseits auch direkt mit dem Organophosphat reagieren können [5]. Ihre Wirkung ist umstritten und neuere Studien lassen Zweifel an der Wirksamkeit von Cholinesterase-Reaktivatoren bei akuter Organophosphatintoxikation. Ein Vergleich einer effektiven Therapie mit und ohne Pralidoxim in Sri Lanka ergab keine signifikanten Differenzen in der Behandlung [6]. Nachdem sich die Symptome zunächst besserten traten sie vor allem nach massiver Überdosierung innerhalb von Stunden wieder ein. Die Überlebensrate wurde durch diese Medikamente nicht wesentlich gebessert. Die Akzeptanz über die Antidotwirkung von Reaktivatoren stammt in erster Linie aus Tierversuchen und aus deren Fähigkeit die Cholinesterase des Blutes *in vitro* zu reaktivieren [7]. Bei methoxysubstituierten Phosphaten sollten diese Antidote nicht gegeben werden.

Eine Hypotonie spricht auf Katecholamine gewöhnlich nicht an, da durch Stimulation der nikotinergeren Rezeptoren an den Ganglien und Freisetzung aus dem Nebennierenmark diese ohnehin schon erhöht sind [8].

Hämodialyse und Hämoperfusion sind in Anbetracht der guten Lipidlöslichkeit und des hohen Verteilungsvolumens ohne Effekt. Austauschtransfusionen sind gelegentlich vorgenommen worden, wobei eine bleibende Wirkung nicht erzielt worden ist [9].

Bleibt die Schlußfolgerung, daß neben der primären Giftentfernung die rasche intravenöse Gabe von Atropin die wohl wichtigste Maßnahme einer akuten Organophosphatintoxikation ist.

Literatur

- [1] Industrieverband Agrar e.V. (Hrsg.) : Wirkstoffe in Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln, Physikalisch-chemische und toxikologische Daten, 2. Aufl., BLV Verl., München-Wien-Zürich, 1990
- [2] G. Seyffart, Giftindex, Therapie der akuten Intoxikationen : Pabst Science Publishers, Lengerich 1996, S.555-567
- [3] Poisindex, Medizinisches Informationssystem, Wiss.Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2000
- [4] T. Zilker, A. Hibler : Evaluation of 55 severe parathion intoxications. In : L. Szinicz, P. Eyer, R. Klimmek : Role of Oximes in the treatment of anticholinesterase agent poisoning. Akad. Spektrum Verl., Heidelberg, Berlin, Oxford, 1996, p 9
- [5] W. J. Hayes : Toxicology of pesticides. Williams & Wilkins, Baltimore 1975, 410-517
- [6] H.J. de Silva, R. Wijewickrema, N. Senanayake : Does pralidoxime affect outcome of management in acute organophosphorus poisoning ?, *Lancet* **339** (1992), 1136-1138
- [7] R. Kusic, D. Jovanovic, S. Randjelovic : HI-6 in man : efficacy of the oxime in poisoning by organophosphorus insecticides. *Hum. Exp. Toxicol.* **10** (1991) 113-118
- [8] G. Kauert, B. Schoppek, M. von Clarmann, N. Felgenhauer : Plasma- und Urin-Katecholamine bei einer 7 Tage überlebten Parathion-Intoxikation. *Klin. Wschr.* **12** (1978) 435

- [9] G. Boelcke, N. Butigan, H. Davar : Neue Erfahrungen bei der toxikologisch kontrollierten Therapie einer ungewöhnlich schweren Vergiftung mit Nitrostigmin (E 605 forte[®]). Dtsch. Med. Wschr. **95** (1970) 2516