

Tödliche Vergiftungen mit Propoxur*

J. Pfordt, H. Magerl und R. Vock

Institut für Rechtsmedizin der Universität Würzburg, Versbacher Str. 3, D-8700 Würzburg, Bundesrepublik Deutschland

Fatal Intoxications with Propoxur

Summary. The insecticide propoxur (2-isopropoxyphenyl-*N*-methylcarbamate) acts by blocking cholinesterase. This inhibition is fast and, unlike that brought about by organophosphorus compounds, reversible. The toxicity of propoxur to man is stated to be low compared with that of parathion. Only a small number of fatal intoxications have been published; at the Würzburg University Institute of Legal Medicine eight cases have been observed since 1978. In seven cases death occurred after deliberate oral ingestion of solutions of propoxur with suicidal intent, while in the other, intoxication was accidental, following inhalation of an aerosol containing propoxur. Organs and body fluids were investigated toxicologically and histologically. The results are presented and discussed. Special attention is paid to the combination of propoxur and alcohol.

Key words: Propoxur – carbamate-type insecticide – poisoning, propoxur

Zusammenfassung. Das Insektizid Propoxur (2-Isopropoxyphenyl-*N*-methylcarbamate) wirkt über eine Blockierung der Cholinesterase. Diese Enzymhemmung erfolgt schnell und ist, im Gegensatz zu der von Organophosphaten, spontan reversibel. Propoxur gilt als wenig toxisch für den Menschen. Bisher wurden nur wenige tödliche Propoxur-Vergiftungen bekannt. Im Würzburger Institut für Rechtsmedizin wurden seit 1978 acht derartige Intoxikationen beobachtet. Dabei handelte es sich siebenmal um Todesfälle nach oraler Aufnahme von Propoxur-Lösungen in suizidaler Absicht, einmal lag eine akzidentelle Vergiftung durch Inhalation eines Propoxur-haltigen Aerosols vor. Organe und Körperflüssigkeiten wurden chemisch-toxikologisch sowie histologisch untersucht.

Schlüsselwörter: Propoxur – Carbamat-Insektizid – Vergiftungen, Propoxur

* Herrn Prof. Dr. H. B. Wuermeling zum 60. Geburtstag gewidmet
Sonderdruckanfragen an: J. Pfordt (Adresse siehe oben)

Einleitung

Die insektizide Wirkung der organischen Carbamate wurde Ende der 40er Jahre erkannt [3]. Es zeigte sich, daß diese Substanzklasse Eigenschaften besitzt, die denen der organischen Phosphorsäureester ähneln, jedoch ist die Toxizität für Warmblüter deutlich geringer. So besitzt Propoxur¹, 2-Isopropoxyphenyl-*N*-methyl-carbamat, für die Maus bei oraler Gabe einen LD₅₀-Wert von 109 mg/kg [3], während der vergleichbare Wert des Parathion bei ca. 10 mg/kg liegt.

Die Carbamate wirken durch eine Hemmung der Cholinesterase-Aktivität [3, 9, 17]. Die Symptome, die bei Vergiftungen mit Propoxur beobachtet wurden [5, 19], sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Der Wirkungsmechanismus ist bei Carbamaten und Organophosphaten weitgehend gleich. Die Enzymhemmung erfolgt durch Veresterung einer Hydroxygruppe im reaktiven Zentrum der Cholinesterase. Ein wesentlicher Unterschied besteht jedoch in der Wirkungs-dauer: Bei Phosphorsäureestern ist die Blockierung irreversibel, eine Wiederherstellung der Aktivität ist nur möglich durch Neusynthese des Enzymes (ein Prozeß, der mehrere Tage bis Wochen in Anspruch nehmen kann) oder durch Verdrängung der Phosphorsäureester von den Rezeptorbindungsstellen mittels Toxogonin oder anderer Oxime. Die durch Carbamate erfolgte Enzymhemmung ist dagegen reversibel. Es konnte gezeigt werden, daß beim Menschen nach oraler Aufnahme von 1.5 mg/kg KG Propoxur eine schnelle Hemmung der Cholinesterase erfolgte, aber bereits nach 3 Std. wieder die Ausgangsaktivität erreicht war [19].

Aufgrund der geringen Toxizität des Propoxur für den Menschen verlaufen gewerbliche Vergiftungen, wie sie bei Landarbeitern nach dem Versprühen Propoxur enthaltender Insektizide beobachtet wurden, in der Regel ohne schwere oder länger anhaltende Schäden [11, 18]. Auch nach Aufnahme von Propoxur in suizidaler Absicht konnten die Patienten meist nach zwei bis drei Tagen symptomfrei entlassen werden [5]. Unseres Wissens wurden nur drei tödlich verlaufene, offenbar suizidale Intoxikationen mit Propoxur beschrieben [4, 9, 10].

Im Gegensatz zu dieser geringen Zahl stehen allein 8 Todesfälle nach Propoxur-Aufnahme, die seit 1978 in Unterfranken beobachtet wurden und über die hier berichtet wird.

Tabelle 1

Symptome bei Carbamat-Vergiftungen

Gehirn/ZNS: Somnolenz, Unruhe. Müdigkeit
 Augen: enge Pupillen, Sehstörungen
 Mund: vermehrter Speichelfluß
 Lunge/Atmung: Ateminsuffizienz. Bronchialsekretion
 Herz/Kreislauf: Blutdruck und Herzfrequenz erhöht
 Magen/Darm: Übelkeit, Erbrechen
 Haut: Schweißausbrüche
 Skelettmuskulatur: Zucken, Krämpfe

Kasuistiken

S 312/78

78jähriger Mann wurde mit Nulllinien-EEG auf die Intensivstation eingeliefert, nachdem er in seiner Wohnung eine nicht bekannte Menge "Unden flüssig" genommen hatte. Bei der Sektion fanden sich im Magen ca. 250 ml eines hellen, bläulichgrauen bis grünlichen, dicken Breis von leicht stechendem Geruch.

¹Wichtigstes Handelspräparat ist "Unden^R flüssig" mit einem Wirkstoffgehalt von 200 g/l

S 34/82

48jähriger Mann wurde tot in seiner Wohnung auf dem Sofa sitzend aufgefunden. Neben ihm stand eine fast leere Flasche, in der Propoxur nachgewiesen werden konnte. An Vorerkrankung war ein Leberschaden bekannt. Material für chemisch-toxikologische Untersuchungen wurde bei der Sektion nicht asserviert, so daß lediglich aufgrund der Auffindesituation auf eine tödliche Propoxur-Intoxikation geschlossen werden konnte.

S 279/84

56 Jahre alter Mann wurde im Keller seiner Wohnung tot aufgefunden. Vor dem Mund befand sich ein zusammengeknülltes knebelartiges Stück Tuch, das durch eine um das Gesicht gebundene Schlinge festgehalten wurde. Neben der Leiche stand ein Plastikgefäß mit blauem, intensiv riechendem Inhalt. Bei der Sektion zeigte der Mageninhalt deutlichen Geruch nach dem gleichen Präparat.

S 303/84

56jähriger Mann wurde im Wohnungsflur tot aufgefunden. Neben der Leiche fand sich das Präparat "Unden flüssig".

S 352/84

52jähriger Mann wurde tot an einem Baggersee aufgefunden. In der Nähe der Leiche lagen eine leere Weinbrandflasche sowie ein leeres Glas.

S 294/85

50jähriger Mann wurde unbekleidet in seiner Kellerwohnung tot aufgefunden. In der Nähe fanden sich Flaschen alkoholischer Getränke sowie ein Maßkrug mit einer aus Bier sowie einer unbekanntem Substanz bestehenden Flüssigkeit. Außerdem lag ein Abschiedsbrief vor. Aus der Vorgeschichte war ein längerdauernder Alkoholabusus bekannt.

S 232/84

44jähriger Landwirt versprühte "Unden" im Stall seines Anwesens. Wenig später wurde er von seinem Sohn auf dem Klosett sitzend vorgefunden. Sein Vater habe nur noch lallen können. Der herbeigerufene Notarzt stellte, nach vergeblichen Wiederbelebungsmaßnahmen, den Tod fest. Der Landwirt soll seit Jahren alkoholabhängig gewesen und bereits eine Entzugsbehandlung durchgemacht haben.

S 281/81

36jähriger Mann wurde bewußtlos aufgefunden, nachdem er ca. 200 ml "Unden flüssig" getrunken hatte. Trotz intensivmedizinischer Behandlung starb er infolge einer Aspirationspneumonie und eines Nierenversagens am 4. Tag nach der stationären Aufnahme. Aus der Vorgeschichte waren ein chronischer Alkoholismus und seit einem Jahr eine Epilepsie mit Grand-mal-Anfällen bekannt.

Sektionsbefunde und Histologie

Die 7 Verstorbenen mit kurzer Überlebenszeit wiesen enge Pupillen auf. Bei den feingeweblichen Untersuchungen fanden sich in wechselnder Ausprägung als wesentliche Befunde: Blutstauung der parenchymatösen Organe, Hirnödem, intrazerebrale Mikroblutungen, intraalveoläres, z. T. hämorrhagisches Lungenödem, unterschiedlich starke Verfettung der Leberzellen, Kernpolymorphie und Kernvakuolen der Hepatozyten, diffuse Verteilung kleiner Glykogentropfen in den Leberzellen, Nekrosen der Tubulusepithelien der Niere mit Bevor-

Tabelle 2. Postmortale Propoxur-Konzentrationen in den untersuchten Körperflüssigkeiten und Organen sowie Blutalkoholkonzentrationen

S-Nummer	Mageninhalt (mg/g)	Blut (µg/ml)	Gallenflüssigkeit (µg/ml)	Niere (µg/g)	Leber (µg/g)	Urin (µg/ml)	BAK (%)
312/78	1,83	1,34	71,8	9,36	5,43	8,10	0,01
281/81	0	0	0	0	0	0	0,00
34/82	–	–	–	–	–	–	0,22
279/84	2,30	13,6	15,9	2,2	15,4	–	2,26
232/84	0,084	0,6	–	0,28	0,84	–	1,67
303/84	0,73	7,46	5,4	18,5	37,0	(nur qual.)	0,04
352/84	0,123	41,1	–	–	–	–	1,38
294/85	6,6	0,31	–	25,3	8,1	–	0,07

zungung der geraden Nephronenabschnitte, trübe Schwellung und Kernpyknoten der Tubulusepithelien mit vereinzelt randständigen Nukleoli. In 3 Fällen (S 34/82, S 279/84 und S 303/84) bestanden außerdem zirrhotische Umbauvorgänge der Leber.

Bei dem nach 4 Tagen Verstorbenen (S281/81) lagen weite Pupillen sowie morphologische Zeichen eines Coma depasse vor. Im rechten Lungenoberlappen ließ sich eine Aspirationspneumonie nachweisen. Ferner bestanden eine Verfettung und zentrolobuläre Einzelzell- und Gruppennekrosen von Hepatozyten.

Toxikologie

Die Mehrzahl der publizierten Methoden zur quantitativen Propoxur-Bestimmung beruht auf einer Hydrolyse, bei der Propoxur zu 2-Isopropoxyphenol abgebaut wird. Dieses wird anschließend kolorimetrisch [6, 13] oder chromatographisch [4, 6, 12] bestimmt. Oft wird noch eine Wasserdampfdestillation als Reinigungsschritt dazwischengeschaltet [4, 6]. Bei diesen Verfahren werden auch einige der Propoxur-Metaboliten, die vorhanden sein können, zu 2-Isopropoxyphenol abgebaut. Daneben wurde auch die direkte gaschromatographische Bestimmung von Propoxur beschrieben [5].

Ein solches gaschromatographische Verfahren wurde für die chemisch-toxikologischen Untersuchungen der Organe und Körperflüssigkeiten herangezogen. Zu Beginn der Aufarbeitung wurde den Proben Parathion als interner Standard zugesetzt, dann wurde zweimal mit Essigsäureäthylester/Diäthyläther (1:1) extrahiert. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurden die Extrakte zur Trockne eingedampft und die Rückstände in je 100 µl Methanol gelöst. Jeweils 1–2 µl wurden gaschromatographisch untersucht.

GC-Bedingungen: Gaschromatograph Perkin-Elmer Sigma 1B; gepackte Glasäule 1,8 m × 2 mm mit 3% OV1 auf Chromosorb; W-HP (80/100 mesh). Temperaturprogramm: 150–200°C mit 10°C/min; Initialzeit 1 min; Endzeit 10 min; Injektortemperatur 250°C.

Detektor: PND, 300°C

Trägergas: Stickstoff (50 ml/min)

Zur Erfassung und Auswertung der Analysenergebnisse wurde ein Labor-datensystem Sigma 10 (Perkin-Elmer) verwendet.

Die quantitativen Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Diskussion

Siebenmal wurde eine Propoxur-Lösung oral aufgenommen, einmal kam es zur Vergiftung durch akzidentelle Inhalation. Die Vergifteten wurden in sieben der acht Fälle tot aufgefunden oder starben kurze Zeit danach. Der schnelle Eintritt des Todes entspricht dem zeitlichen Verlauf der Cholinesterase-Hemmung durch Propoxur [19].

Die Obduktionsbefunde ergaben bei den Vergifteten mit kurzer Überlebenszeit Blutstauungen der Organe. Die feingeweblichen Untersuchungen zeigten bei der Leber trübe Schwellungen, eine Kernpolymorphie und Glykogenverarmung der periportalen Hepatozyten sowie vereinzelt Kernpyknosen der von Kupfferschen Sternzellen. Zellnekrosen ließen sich nicht nachweisen.

Die Veränderungen an den Nieren waren – sofern nicht eine Fäulnis vorlag – durch trübe Schwellungen sowie Nekrosen und Kernpyknosen der Tubulusepithelien gekennzeichnet.

Die mikroskopischen Veränderungen an der Leber und der Niere entsprechen im wesentlichen den Befunden, wie sie von Adebahr [1, 2], Fazekas [8] und Pribilla [14] bei E 605-Vergiftungen und von Farago [7], Geldmacher-von Mallinckrodt und Schaidt [10] sowie Reich und Welke [15] bei Carbamat-Vergiftungen festgestellt wurden.

Die feingeweblichen Untersuchungsergebnisse des Verstorbenen mit 4tägiger Überlebenszeit weichen hingegen von denen der übrigen ab. In diesem Fall lag eine Aspirationspneumonie vor. Außerdem entwickelte sich infolge des zerebralen Sauerstoffmangels ein dissoziierter Hirntod. Die im Lappchenzentrum gelegenen Einzelzell und Gruppennekrosen der Hepatozyten sind auf den protrahierten Kreislaufschock zurückzuführen.

Bei drei der vorgestellten Intoxikationen bestand eine Alkoholbeeinflussung. 1,67‰ bei S 232/84, 2,26‰ bei S 279/84 und 1,38‰ bei S 352/84. In drei weiteren Fällen war aus der Vorgeschichte Alkoholismus bekannt (S 281/81, S 34/82 und S 294/85).

Aus unseren Untersuchungen läßt sich nicht ableiten, daß eine Wechselwirkung zwischen Propoxur und Alkohol besteht. Verschiedene Autoren wollen eine verminderte Cholinesterase-Aktivität nach Äthanolgabe beobachtet haben, doch scheint dieser Effekt nicht signifikant zu sein [16].

Ein vergleichbarer Effekt bei organischen Phosphorsäureestern und Alkohol, wo besonders rasche und fatal verlaufende Vergiftungen verursacht werden, wird auf Verbesserung der Löslichkeit und der Resorption durch Äthanol zurückgeführt [16]. Der Gedanke an einen ähnlichen Mechanismus bei Carbamaten liegt nahe.

Danksagung. Unser Dank gilt Fräulein U. Hofmann und Fräulein P. Weißenberger für die Durchführung der Propoxur-Bestimmungen. Ferner danken wir Herrn Priv. Doz. Dr. J. Epping (Intensivstation der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg), der uns Einsicht in die Krankenunterlagen ermöglichte.

Literatur

1. Adebahr G (1960) Nierenveränderungen bei der E 605-Vergiftung des Menschen. Arch Toxikol 18: 107-119
2. Adebahr G (1963) Leberveränderungen bei der E 605-Vergiftung des Menschen. Beitr Gerichtl Med 22: 1-9
3. Behrenz W, Böcker E (1965) ^RBlattanex, ein neues, aussichtsreiches Hygiene-Insektizid aus der Gruppe der organischen Carbaminsäureester. Pflanzenschutz-Nachr "Bayer" 18: 53-81
4. Bohn G, Audick W (1980) Vergiftungen mit Propoxur (Uden^R (Baygon)-Bayer). Toxichem (Mitteilungsblatt der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie und der Arbeitsgruppe Forensische und Toxikologische Chemie der Fachgruppe Lebensmittel- und Gerichtliche Chemie der GDCh) 10: 13-14
5. Daldrup T, Susanto F (1981) Vergiftungen mit Propoxur. In: Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (Hrsg) Symposium Pestizide und Brände-Explosionen, S 62-73
6. Dawson JA, Heath DF, Rose JA, Thain EM, Ward JB (1964) The Excretion by Humans of the Phenol Derived in vivo from 2-Isopropoxyphenyl *N*-methylcarbamate. Bull Org Mond Sante/Bull WHO 30: 127-134
7. Farago A (1969) Suicidale, tödliche Sevin^R-(1-Naphthyl-*N*-methyl-carbamat-) Vergiftung. Arch Toxikol 24: 309-315
8. Fazekas IG (1971) Über die makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen bei der Wofatox-Vergiftung (Methyl-Parathion). Z Rechtsmed 68: 189-194
9. Geldmacher-von Mallinckrodt M, Ong G-L (1970) Dünnschichtchromatographische-enzymatische Prüfung auf cholinesterasehemmende Insektizide in der forensischen Toxikologie. Arch Kriminol 146: 154-163
10. Geldmacher-von Mallinckrodt M, Schaidt G (1971) Tödliche Vergiftung mit 2-Isopropoxyphenyl-*N*-methyl-carbamate (Uden^R). Lebensmittelchemie und gerichtliche Chemie 25: 349-353
11. Hayes JR WJ (1971) Studies on Exposure during the Use of Anticholinesterase Pesticides. Bull Org Mond Sante/Bull WHO 44: 277-288
12. Krechniak J, Foss W (1979) Determination of Propoxur and 2-Isopropoxyphenol in Blood, Urine and Tissues. Bull Environm Contam Toxicol 23: 531-535
13. Niessen H, Frehse H (1964) Colorimetric method for determining residues of the insecticide ^RUden in plant material. Pflanzenschutz-Nachr "Bayer" 17: 25-32
14. Pribilla O (1955) Vergiftungen mit E 605 (0,0-Diäthyl-0,p-nitrophenyl-thiophosphorsäureester). Arch Toxikol 15: 210-284
15. Reich GA, Welke JO (1966) Death Due to a Pesticide. N Engl J Med 274: 1432
16. Rengei B, Mindszenty L, Ember M, Csiszar B (1973) Die Wirkung einmaliger, oral gereicher Äthanolgaben auf die Cholinesterase-, GOT-, GPT-, alkalische Phosphataseaktivität und den Vitamin-A-Spiegel des menschlichen Blutes mit besonderer Berücksichtigung der Vergiftungen mit organischen Phosphorsäure-Insektiziden. Z Rechtsmed 73: 45-51
17. Schlagbauer BGL, Schlagbauer AWJ (1972) The metabolism of carbamate pesticides - A literature analysis, Part I. In: Gunther FA (Hrsg) Residue Reviews. Springer, Berlin Heidelberg New York (Vol 42, S 1-84)
18. Vandekar M, Hedayat S, Plestina R, Ahmady G (1968) A Study of the Safety of 0-Isopropoxyphenylmethylcarbamate in an Operational Field-trial in Iran. Bull Org Mond Sante/Bull WHO 38: 609-623
19. Vandekar M, Plestina R, Wilhelm K (1971) Toxicity of Carbamates for Mammals. Bull Org Mond Sante/Bull WHO 44: 241-249

Eingegangen am 17. November 1986