Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 14 (1958)

Heft: 1

Artikel: Zur Toxikologie neuerer Insektizide, speziell der Alkylphosphate beim Menschen

Autor: Dettling, J.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307356

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 17.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

D. K.: 614.449.57:615.777.099

Aus dem gerichtlich-medizinischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. J. Dettling

Zur Toxikologie neuerer Insektizide, speziell der Alkylphosphate beim Menschen

Von J. Dettling

In seinem Buche «Die toxische Gesamtsituation auf dem Gebiet der menschlichen Ernährung» (1956) gab *Eichholtz*, Direktor des pharmakologischen Institutes in Heidelberg, eine aufschlußreiche Orientierung auch über die Stellung der neuen Insektizide und nannte diese Orientierung etwas ironisch «Umrisse einer unbekannten Wissenschaft». Im Zusammenhang mit neuen prophylaktischen Aufgaben, welche zur Zeit die Akademie beschäftigen (wie die Bekämpfung der Zahnkaries durch Fluorierungen, die Stellungnahme zu Strahlungsschäden durch Atomenergie, das Studium des Mißbrauches von Analgetica, die Verwendung von Antibiotica in Nahrungsmitteln usw.) haben wir heute auch auf der Traktandenliste: «gesetzliche Maßnahmen zum Schutze der Lebensmittel vor Verunreinigungen mit Insektiziden» (worüber der Kantonschemiker Dr. *Staub*, Zürich, referiert). In der Schweiz wurde dieses Thema in der letzten Zeit besonders behandelt in einer Denkschrift der interkantonalen Giftkommission des Verbandes der Kantons- und Stadtchemiker der Schweiz vom Dezember 1954, zu welcher ich zu Handen der Sanitätsdirektion des Kantons Bern Stellung zu nehmen hatte und die Gründung eines noch fehlenden eidgenössischen zentralen toxikologischen Institutes sehr empfahl unter Ausnützung bereits bestehender Teilinstitutionen wie die IKS[1], das eidg. Gesundheitsamt usw. Das Fehlen eines eidg. Giftgesetzes wird praktisch immer untragbarer bei der Flut eindringender nichts weniger als harmloser chemischer Stoffe in die Landwirtschaft, die Lebensmittelindustrie, in das Kleingewerbe, in die Familie usw., ganz abgesehen von der Industrie und der Technik im Großen.

Was das Gebiet neuerer Insektizide anbelangt, hat sich die gerichtliche Medizin und Toxikologie in erster Linie mit den tödlichen Vergiftungen zu beschäftigen, speziell was die Gefahr des Übersehens solcher

[1] Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel in Bern.

Vergiftungen bei schnell verlaufenden, außerordentlichen Todesfällen anbelangt; aber daneben überwiegt das allgemeine sanitäre Interesse an der Bekämpfung von Gefahren einer möglichen toxischen Verunreinigung des Nutzbodens, der Lebensmittel, speziell der Milch und des Fleisches der Nutztiere, des Getreides usw.[1]

Neben dem Fehlen eines eidg. Giftgesetzes oder einer eidg. Untersuchungskontrollstelle besteht heute die Schwierigkeit der prophylaktischen Maßnahmen auch darin, daß die landwirtschaftlichen Organisationen die Abgabe mit den Anweisungen der Hersteller ziemlich selbständig betreiben, so daß nicht ohne weiteres eine medizinisch-toxikologische Überwachung vorliegt, wenn auch die Kantonschemiker eingreifen können.

Unter den neueren Insektiziden interessieren uns zusammenfassend:

1. Chlorierte Kohlenwasserstoffe; das bekannteste unter ihnen ist das DDT (Dichlor-Diphenyl-Trichloräthan).

Bei allen chlorierten Insektiziden stehen die Leberveränderungen im Vordergrund, besonders auffällig bei denjenigen Stoffen, wie DDT, die lange im Fettgewebe festgehalten werden.

2. Hexa (Hexachlorverbindungen, wie Hexachlorcyclohexan usw.)
3. Organische Phosphorverbindungen (Alkylphosphate).
4. Neuerdings Thiozyanate und Urethanester usw.

Wegen der enormen Giftigkeit wurde auch von der schweizerischen Industrie nach weniger giftigen Verbindungen gesucht, wie z. B. das Diazinon und ein Urethanester mit dem Namen Isolan, welche angeblich eine 10- bis 20mal geringere Toxität als Parathion oder das deutsche E 605 usw. haben sollen.

Folgende zusammenfassende Gesichtspunkte können die Problematik dieses Themas umreißen:

1. Die Zahl der Insektizide des Weltmarktes, mit ihren schillernden und oft nichtssagenden Pseudonymen, geht ins Unermeßliche; in einem amerikanischen Handbuch der Analyse für Insektizide und Acariciden werden analytische Methoden von ungefähr 90 Stoffen angegeben. In der Schweiz geben die landwirtschaftlichen Versuchsanstalten (Wädenswil, Oerlikon, Lausanne) ein Pflanzenschutzmittelverzeichnis heraus; 1956 sind 367 Mittel, vertrieben von 65 schweizerischen Firmen, angegeben. In USA sind bei der amtlichen Kontrollstelle 35 000 solche Mittel verzeichnet, darunter viele von ähnlicher Zusammensetzung (in Kanada 2000, in Belgien 750, in Italien 350).

---

[1] Seit ich dieses Kurzreferat übernommen, publizierte Dr. *Gassmann* (Praxis Nr. 18/19 1957) über 26 leichte Vergiftungsfälle der SUVA von 1950–1956 durch Insektizide vom Typus der Anticholinesterasen, auch mit Vorschlägen für Schutzmaßnahmen und einer ausführlichen Literaturangabe, wie auch bei *Eichholtz*.

Schon dies zeigt, wie schwierig es ist, als Arzt einer solchen chemischen Entwicklung und auch den chemisch-pharmakologischen Laboratoriumsversuchen dieser Firmen in bezug auf Toxizität auf Mensch und Tier, Frucht und Boden zu folgen, aber die Entwicklung und Anwendung dieser Insektizide ist bis heute weit fortgeschritten, ohne daß sich die Medizin und Toxikologie in der Schweiz oder der Gesetzgeber entscheidend einschalten konnten!

2. Diese Mittel kommen tonnenweise in den Handel (wie auch z. B. die Arseniate).

3. Hauptgruppen nach Applikation:

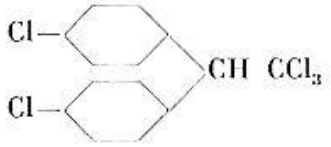
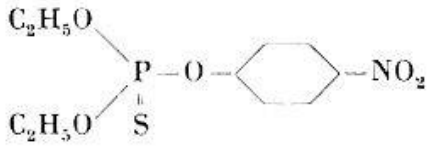
a) DDT und Hexachlorpräparate werden gewöhnlich auf den Pflanzen versprüht zu einem oberflächlichen Film, der insecticid wirkt – zum Teil abwaschbar. Verzögerte Wirkung, mehr chronisch.

b) Alkylphosphate gehen durch die Wurzeln zur Resorption – Waschmittel zwecklos. Wirken toxisch fast ohne Latenzzeit, oral und percutan. Es sind aber auch langdauernde Effekte kleiner Mengen in Lebensmitteln zu erwarten.

4. *Ungefähre tödliche Dosis* für den Menschen, nach der Literatur über Tierversuche schätzungsweise zusammengestellt (nur unter Berücksichtigung vieler anderer Faktoren wie Verbrauchsweise, Stabilität, Löslichkeit im Wasser, Fett usw., Ausscheidung und aller der anderen mitspielenden Faktoren ist die Giftigkeit für Menschen abzuschätzen).

Phosphorester/Kriegsgase	0,05 – 0,2	mg/kg
Parathion (Alkylphosphate)	3 – 7	mg/kg
Diazinon	70 – 100	mg/kg
Malathion	1400	mg/kg
Nikotin	20	mg/kg

Einen Einblick in die Steigerung der Giftigkeit neuerer Insektizide (begründet durch das Resistentwerden wichtiger Schädlingsinsekten) gibt folgender Vergleich anderer Insektizide anderer organischer Wirkstoffe im Verhältnis zu DDT = 1:

DDT (Dichlor-Diphenyl-Trichloräthan)		1
HCH/HEXA/Hexachlorcyclohexan usw.		2
Phosphorsäureester		39
Bleiarsen Pb $(AsO_1)2$		8,3

Letale Dosis geschätzt aus praktischen Fällen:

1. DDT (nach Robinson) 150 bis 600 mg/kg.
2. Hexa (Nervengift) ca. 200 mg/kg.
3. E 605[1] (Typus der Alkylester) unter 1 g Reinsubstanz.

5. Es können Umwandlungsprodukte auftreten, giftiger als das Insektizid. So ist z. B. bekannt, daß Heptachlor im Stoffwechsel des Hundes in eine Substanz übergeht, die dreimal giftiger ist als Heptachlor selbst.

6. Die Geschmack- und Geruchgebung ist oft irreführend; es wird versucht, sie harmlos zu gestalten.

7. Besonders zu fürchten ist eine falsche Anwendungszeit, z. B. zu kurz vor der Ernte oder eine willkürliche Dosierung.

8. Was in der Schweiz fehlt, sind eigene Toleranzangaben bei allen Insektiziden (wie sie in Amerika vorliegen); zu fordern ist die Bezeichnung von Nahrungsmitteln, wie Milch, Getreide, Fleisch, welche keine Insektizide haben dürfen, was gleichzeitig eine automatische Kontrolle verlangen würde; gilt auch für die Arseniate.

Speziellen Anlaß für diese kurze Publikation im Rahmen der heutigen Referate, gibt mir die eigene Beobachtung von zwei außerordentlichen Todesfällen in den letzten Jahren durch die suicidale Einnahme von Phosphorester in landwirtschaftlichen Betrieben und Gärtnereien. Seit Jahren zeigen viele ausländische Mitteilungen die Notwendigkeit, daß bei schnell verlaufenden, unerwarteten Todesfällen, also im sogenannten außerordentlichen Todesfall, Alkylphosphorester- und Nicotinvergiftungen in die Differentialdiagnose der Ärzteschaft einbezogen werden müssen; wenn nicht ganz besondere Umstände einen bestimmten Verdacht auf die Ätiologie lenken, so ist die Gefahr des Versehens groß, selbst wenn Autopsien und histologische Befunde vorliegen oder wenn eine Untersuchung auf unbekanntes Gift nach Stas-Otto durchgeführt wird. Denn beim physiologisch-chemischen Nachweis müssen ganz spezielle Nachweismethoden angewendet werden, wie z. B. die Bestimmung der Cholinesteraseaktivität beim Überlebenden oder bei frischen Todesfällen (bis zum Eintritt von Hämolyse), d. h. der untersuchende Chemiker müßte auf die Möglichkeit einer solchen Vergiftung vom Arzte aufmerksam gemacht werden.

Zum chemischen Nachweis der Alkylphosphate, wie z. B. Parathion, E Bayer 605 usw. kann ich kurz folgendes anführen:

Bei Todesfällen ist meistens kein Urin vorhanden wegen Spontanmiktion oder Miktionskrampf; der Hauptnachweis wird im Magen-

[1] Ausschlaggebend waren die Versuche und auch der Selbstversuch von *H. Velbinger*, welcher 1946 bei einem Selbstversuch mit E 605 den Tod fand, wahrscheinlich infolge eines Irrtums über die Konzentration einer neuen Zusammensetzung.

Darminhalt versucht. Im Magen der Leiche könnte das Gift monatelang halten; im Körper scheint der Abbau rasch zu sein (zu uncharakteristischen Spaltprodukten).

Die genaueste Methode soll nach *Schmidt* die spektro-photometrische Messung der Lichtextinktion im UV-Licht sein. Auch *Machata* bedient sich dieser Methode; er empfiehlt zur quantitativen Ermittlung des unzerstörten Estermoleküls die Bestimmung des Phosphors als Phosphorsäure. Besonders geeignete Untersuchungsobjekte an der Leiche sind Magen-Darminhalte und Harn. Der Nachweis von unzersetztem E 605 in Organteilen gelang noch nach mehr als einem Jahr. Eine Zusammenstellung der wichtigsten Nachweismethoden gibt *Priballa*[1]. Beim Lebenden gibt uns der Nachweis der ChE-Hemmung im Blut wertvolle Hinweise, ob bereits eine Gefährdung für den Menschen vorliegt oder nicht. Die genauesten Werte ergibt dabei die manometrische Methode in der Warburgschen Apparatur nach *Ammon*.

Für praktische Zwecke verwenden wir eine Vorprobe als Schnellmethode (Nachweis als Nitrophenol durch Kochen einer Destillationsprobe mit etwas NaCH. Eine intensive Gelbfärbung zeigt die wahrscheinliche Anwesenheit von Phosphorester an).

Da es sich ergab, daß wichtige Schadeninsekten, welche zuerst erfolgreich mit Wirkstoffen wie DDT und HCH vertilgt werden konnten, bald Stämme entwickelten, die sich resistent erwiesen, griff die Technik zu giftigeren Mitteln, auch giftiger für den Menschen, zu stärker chlorierten Kohlenwasserstoffen und zu den Phorphorsäureestern; speziell schädliche Insekten für den Erwerbsobstbau, Weinbau, Rübenbau, die verschiedenen Läusearten, die Blutlaus, die Spinnenmilben, Sägewespen, auch der Kartoffelkäfer, gehören hieher (der Kartoffelkäfer setzt sich sogar gegen Alkylester wie E 605 durch – man entwickelt nun ein Cumarin-Präparat, Potasan usw.). Alle Phosphorsäureester sind flüchtig, lipoidlöslich. In der Schweiz werden heute laut eidgenössischem Pflanzenschutzmittel-Verzeichnis von ca. 10 Firmen 11 verschieden benannte Emulsionen und 18 Spritzpulver von Phosphorester vertrieben, unter Pseudonymen wie Aramul, Aralo, Parathion, Etilon, Ekatox, Rhodiatox usw.

Es bleibt in diesem Zusammenhang festzuhalten, daß die im zweiten Weltkrieg entwickelten Nervengase wie Tabun, Soman und Sarin zu den organischen Phorphorsäureestern gehören (vorwiegend fluorierte oder cyanierte Verbindungen). Zwischen diesen ungemein toxischen Stoffen und den handelsüblichen Thiophosphorsäureestern besteht allerdings toxisch ein großer gradueller Unterschied. Während die ersteren

---

[1] *Priballa, O.:* Arch. Toxik. **15**, 210–282 (1955).

schon bei Aufnahme eines Spritzers den Tod herbeiführen können, seien nach der Fabrikationsliteratur bei den letzteren Vergiftungssymptome bei vorschriftsgemäßer Anwendung kaum zu befürchten. Im Ausland aber und in der Schweiz sind trotzdem immer wieder tödliche Vergiftungsfälle gemeldet worden, sei es, daß die primitivsten Vorsichtsmaßregeln nicht ergriffen wurden oder Schutzvorrichtungen versagten oder als Mißbrauch, als Selbstmord- oder Mordmittel.

Der Mechanismus der Wirkung der Phosphorsäureester auch auf den Warmblüter besteht im wesentlichen aus folgenden physiologisch-chemischen Störungen:

1. In einer Hemmung des Warburgschen Atmungsferments;

2. in einer erheblichen Hemmung der Cholinesterasewirkung, so daß die physiologische Zerstörung des an den Nervenendigungen entstehenden Acetylcholins weitgehend unterbunden wird;

3. in der Überreizung des parasympathischen Anteiles des vegetativen Nervensystems; vor allem wird das vom Nervus vagus versorgte Gebiet beeinflußt.

Als Zeichen einer Phosphorsäureestervergiftung[1] der Parathionverbindungen finden wir:

1. bei niedriger Dosis, bzw. bei leichteren Vergiftungsfällen: Reizung des Parasympathicus: Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbruch, Tränenfluß, vermehrte Darmentleerungen, dann Schwindelgefühl und Schwäche; meist ohne Behandlung in wenigen Stunden zurückgehend;

2. bei schwereren Vergiftungen: stets eine starke Myosis, vermehrter Speichelfluß, starke Sekretion im Magen und in den Atmungsorganen; heftige Darmkoliken, Muskelzittern, Zuckungen und tonisch-klonische

---

[1] Zum Versuche einer *Therapie* muß auf die diesbezügliche Literatur hingewiesen werden, besonders was die eventuelle Gegengift-Therapie mit Atropin anbelangt. Nicht ungefährlich, setzt diese Anwendung eine möglichst sichere Diagnosestellung voraus; eventuell weisen die besonderen Umstände auf eine solche Vergiftung hin oder es wäre ein chemischer Schnell-Vorversuch nötig.

In der bereits zitierten Publikation der SUVA wird darauf hingewiesen, es lasse sich nicht entscheiden, ob Atropin oder z. B. Parpanit, Geigy Basel (1-Phenyl-cyclopentan-1-Karbonsäurediäthyl-aminoäthylester-hydrochlorid) in jedem Falle zuverlässig und genügend rasch wirke; das SUVA-Beobachtungsgut erlaube nicht eine bestimmte Therapie darzustellen. In der Sammlung von Vergiftungsfällen 1955/56 wird von *Georg Schmidt-Erlangen* beim Vorliegen einer E 605-Vergiftung folgendes angeregt (wobei eben der Zeitpunkt des therapeutischen Einsatzes wichtig ist):

1. eine ausgiebige Magenspülung mit Aktiv-Kohle-Aufschwemmung, da E 605 quantitativ an Tierkohle adsorbiert werde.

2. Atropin in relativ hohen Dosen bis zum Auftreten von Gegenvergiftungserscheinungen (Trockenheit im Mund, bleibende Mydriasis).

3. Ausschwemmung des meist, aber nicht immer vorhandenen Lungenödems mit Quecksilberdiureticis.

4. Sauerstoff, Analeptica, Blutaustausch.

Krämpfe; Tremor, Pulsverlangsamung, oft Lungenödem (eventuell Schaumpilz vor den Atmungsöffnungen), kollapsartige Zustände, einhergehend mit Dyspnoe und Cyanose.

Autoptische Befunde konnten wir in eigenen Fällen folgendermaßen bestätigen: ein 18jähriger Gärtnerlehrling mit psychopathischer Vorgeschichte und schwierigen sozialen Verhältnissen, ist nach dem Nachtessen ganz unerwartet und schnell in seinem Zimmer gestorben (nachdem er sich noch rasiert hatte und einen Moment in der Gärtnerei gewesen war); der zugezogene Arzt fand ihn im Coma, Lungenödem, hoher Dyspnoe; der Zusammenbruch war erfolgt unter typischem Schweißausbruch, Zittern und Krämpfen, Sehstörungen, psychischer Verwirrung, irregulärer Herzaktion; es ergaben sich Anhaltspunkte, daß er vom Maag-Produkt Aramul (20%iges flüssiges Parathionpräparat) eingenommen hatte – aufgenommen in das erwähnte Pflanzenschutzmittelverzeichnis; die Flüssigkeit riecht etwas nach Petrol, wie auch der Mageninhalt des Toten gerochen hat; der chemische Nachweis im Mageninhalt fiel positiv aus. Bei der Sektion fand sich ein ungeheurer Blutreichtum der Brustorgane, speziell im Herzen, auch der in der Literatur beschriebene strotzende Blutreichtum der Magengefäße und das Lungenödem, ein Ödem des Herzmuskels, maximale Blutstauungen in Lungen, Bauchspeicheldrüse, der Milz, den Nieren, der Leber usw.

Die mikroskopisch-histologische Untersuchung bestätigte das Ödem der Lungen, des Herzmuskels; es fand sich auch ein Ödem der Hoden; auffallend waren trübe Schwellungen der Körpermuskulatur, des Herzmuskels, der Nieren, der Hypophyse; das Gehirn war geschwollen.

In Deutschland ist gerade dieses Insektizid in den letzten Jahren sehr berüchtigt geworden durch das Präparat Bayer E605; eine Welle von tödlichen Vergiftungen, Selbstmorden und Morden, wegen Verwechslungen im Beruf, ging durch Deutschland (viele Publikationen), indessen in der Schweiz nur relativ wenig Fälle bekannt wurden, wobei aber damit zu rechnen ist, daß die Ätiologie solcher unklarer Todesfälle nicht abgeklärt werden konnte.

Da ich mich wegen der Kürze der Zeit heute auf die akuten Vergiftungssymptome beschränken mußte, so möchte ich in bezug auf die mögliche chronische Schädigung nur folgendes hier anfügen.

Nach *Eichholtz* ergäbe ein richtiges Bild für die chronische Schädigung durch Phosphorestervergiftung die Bestimmung der Cholinesterase im Gehirn, im Plasma und in den roten Blutkörperchen. Eine Konzentration von 5 ppm (5 mg/kg Futter) zwei Wochen lang gefüttert, genüge im Rattenversuch, um den Cholinesterasespiegel im Gehirn auf 95%, im

Plasma auf 87%, in roten Blutkörperchen gar auf 46% zu senken; bei dieser Konzentration im Futter ließe sich also eine sehr deutliche biochemische Läsion nachweisen. Erst nach mehr als 4 Wochen war diese Läsion im Experiment repariert. Entnimmt man aus den Daten für akute Giftigkeit, daß der Mensch gegen das Gift 20–30mal empfindlicher ist als die Ratte, so würde man schließen müssen, daß beim Menschen schon bei Konzentrationen in der Nahrung von 0,1–0,25 ppm Giftwirkungen zu erwarten sind.

Zusammenfassung

Im Zusammenhang mit einer großen Reihe von prophylaktischen Arbeiten im Rahmen der Akademie über die toxische Gesamtsituation auf dem Gebiet der menschlichen Ernährung, griff ich die Toxikologie der neueren Insektizide, speziell der Alkylphosphate, beim Menschen heraus und hauptsächlich die akute letale Vergiftung durch Alkylester (wie Parathion, E 605 Bayer und viele ähnliche Verbindungen) mit dem Zweck, einen Beitrag zu leisten für die nötig gewordene Differentialdiagnose des praktischen Arztes bei suspekten, unerwarteten, schnell verlaufenden Todesfällen (im sogenannten außerordentlichen Todesfall).

Die Symptomatik, welche sich bei der akuten Vergiftung durch Phosphorester infolge einer Hemmung der Cholinesterasewirkung ergibt, wird zusammenfassend dargestellt. Die zu wenig medizinisch-toxikologisch kontrollierbare, aber sehr ausgedehnt gewordene Verwendung auch dieses schwersten insektiziden Giftes (die Pflanzenschutzmittel sind zur Zeit dem kantonalen Verordnungswesen unterworfen, selbständig durch die landwirtschaftlichen Organisationen vertrieben), zeigt einen weiteren Nachteil, daß noch kein eidgenössisches Giftgesetz mit entsprechenden wissenschaftlichen eigenen Kontrollinstituten existiert. Mit diesem Beitrag soll auch die Gründung eines eidgenössischen toxikologischen Zentralinstituts unterstützt werden.

Vorauszusehende Aufgaben für ein zu gründendes Eidg. Toxikologisches Institut wären meines Erachtens vorläufig folgende:

1. Ein kausales Forschungsinstitut, besonders auch für neu auf den Markt kommende Mittel dieser Reihen.
2. Die Prüfung der Notwendigkeit der Anwendung, speziell bei den Pflanzenschutzmitteln, Aufstellung von Gefahrenkategorien, Bevorzugung der relativ ungiftigen Mittel, was über alle Reklame und Privatindustrie hinaus neutral bekannt gegeben werden müßte; eventuell Ausschluß von Mitteln, wegen zu hoher relativer Giftigkeit für Mensch, Tier, Pflanzen.
3. Arbeiterschutz. Richtlinien für die Therapie. Atmungs-, Haut-, Augenschutz.
4. Das Studium der Rückstände aus Pflanzen und Früchten, der Kulturerde usw.
5. Prophylaktische Maßnahmen zum Schutze vor Betriebsrückständen (Verwendung, Beseitigung usw.).
6. Aufstellung von Richtlinien und Sicherheitsmaßnahmen; öffentliche Aufklärung

über die Toxizität als Stelle, welche auch von der Industrie vollständige Unterlagen verlangen kann.

7. Spezielles Studium der chronischen Toxizität, auch percutan, durch Nahrung und Gebrauchsmittel (also unfreiwilliger Art), mit genügend groß angelegten Anlagen.

8. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für exponierte Stellen, wie Verkauf in Lebensmittelgeschäften (Verbot), besonders exponierte industrielle Einrichtungen wie Mühlen usw.

Der Druck der sich überstürzenden Fabrikationen von mehr oder weniger, z. T. aber hochgiftigen Fabrikaten (oft aus dem Ausland kommend) ist zweifellos so groß geworden, daß man alle Kräfte einsetzen sollte für ein baldiges eidg. Giftgesetz und für die Gründung einer ausreichend ausgerüsteten toxikologischen Institution unter eidgenössischer Obhut; meines Erachtens ist für die Lösung dieser Aufgaben tatsächlich ein landeseigenes toxikologisches Institut mit eigenen medizinisch-toxikologischen, physiologischen, chemischen Fachleuten, mit eigenem Personal, mit eigenen Räumen, Apparaten, Tierversuchsanlagen nötig, gestützt auf eidg. Gesetzgebung, mit Erfassung aller derzeitigen Teilinstitutionen, im Sinne eines «Teamwork».

Résumé

Dans le cadre d'un grand nombre de travaux inspirés par l'Académie sur le problème de la toxicologie de l'alimentation humaine, je me suis occupé de la toxicologie des nouveaux insecticides, en particulier des alkylphosphates, chez l'homme, et surtout de l'intoxication aiguë mortelle par les Alkylesters (comme le Parathion, le E605 Bayer et grand nombre de substances analogues sous des pseudonymes différents), dans le but de permettre plus facilement le diagnostic de ces cas mortels suspects, à évolution étonnamment rapide (des cas dits «décès inattendus»). Puis, vient l'exposé de la symptomatologie de l'intoxication aiguë par les esters phosphoriques due à l'inhibition de l'activité de la cholinestérase. Il est très regrettable qu'il n'y ait pas encore de réglement fédéral pour les substances toxiques, avec laboratoires de contrôle adéquats propres, pour pouvoir surveiller l'utilisation de ces insecticides très toxiques, qui sont très largement utilisés, sans avoir été soumis à un contrôle médico-toxicologique suffisant (les substances de protection des plantes sont actuellement soumises au contrôle cantonal, mais en vente libre dans les organisations coopératives paysannes). C'est un argument de plus en faveur de la création d'un Institut Central Fédéral de Toxicologie.

Riassunto

In relazione alla grande mole di lavori profilattici eseguiti sotto gli auspici dell'Accademia, ed aventi quale oggetto la nutrizione umana nei suoi aspetti tossicologici, mi sono occupato della tossicologia dei nuovi insetticidi, in particolare dei fosfati alchilici, nella specie umana, studiando principalmente l'intossicazione letale acuta da esteri alchilici (come ad esempio il Parathion, l'E605 Bayer ed innumerevoli simili composti con attraenti pseudonimi). Lo scopo che mi sono proposto é quello

di portare un contributo alla soluzione del problema diagnostico differenziale che ora si impone al medico pratico nei casi di morte improvvisa, sospetta ed inaspettata (cioè nei casi cosiddetti di «morte straordinaria»). Viene esposta nelle sue grandi linee la sintomatologia dell'intossicazione acuta da estere fosforico, dovuta ad inibizione dell'attività colinesterasica. L'uso di questo pericolosissimo veleno insetticida, divenuto molto frequente, e difficilmente controllabile dal punto di vista medico-tossicologico (i prodotti di protezione delle piante, distribuiti in modo autonomo dalle organizzazioni agricole, sono attualmente sottoposti alla legislazione cantonale) presenta un'altro lato negativo, derivante dalla mancanza di una legge federale sui veleni con relativi organi scientifici di controllo. Questo lavoro é pure destinato ad appoggiare la creazione di un Istituto centrale federale di tossicologia.

Summary

In connection with a large series of studies under the auspices of the Academy on the whole situation of toxins in human nutrition, the author has selected the toxicology of the newer insecticides, especially the alkylphosphates, for humans, and above all the acute lethal poisoning with alkylester (such as Parathion, E605 Bayer and innumerable similar compounds with attractive pseudonyms) with the object of making a contribution to the differential diagnosis which has become necessary to the practical physician in cases of suspicious, unexpected rapid deaths (the so-called unusual cases of death). Symptomatology is summarised, which, in cases of acute poisoning through phosphorus ester, follows from the inhibition of cholinesterase action. The very wide-spread growing use, which is too little controlled from the medical-toxicological aspect, of these most severe insecticidal poisons (plant protective substances are at present under the control of the cantonal authorities, handled independently by the agricultural organisations) has a further disadvantage that no federal law exists as yet with a corresponding scientific institute for their control. The author offers this contribution in support of the foundation of such a Federal Toxicologic Central Institute.

DISKUSSION

F. Schwarz: Den Ausführungen *Prof. Dettlings* seien ein paar Erfahrungen des Zürcher Institutes angefügt. Es hat sich gezeigt, daß Gifte bzw. Giftpräparate, die neu in den Handel kommen, zu fahrlässig herbeigeführten oder zufälligen Vergiftungen führen können, daß sie aber darüber hinaus, gleichsam automatisch, auch auf ihre Tauglichkeit zur Begehung eines Giftverbrechens bzw. eines Giftselbstmordes «abgetastet» werden. Diese Erfahrung läßt sich in besonderem Masse an Präparaten, die der Schädlingsbekämpfung dienen, erhärten. So sahen wir in den vergangenen 15 Jahren eine Reihe von vorsätzlichen Tötungsdelikten mit *Thalliumpräparaten*, und zwar vorwiegend mit der Paste. Wegen ihrer Form ist sie viel leichter applizierbar als die Körner. In der Mehrzahl der Fälle fand die Giftzufuhr in wiederholter Darreichung statt. Die Diagnose der Vergiftung oder wenigstens des Vergiftungsverdachtes sollte leicht zu stellen sein auf Grund der schon in den ersten Tagen einsetzenden polyneuritischen Störungen, hauptsächlich der unteren Extremitäten, ferner auf Grund der meist vorhandenen, aber eher diskret in Erscheinung tretenden Magen-Darmstörungen und der encephalotischen Symptome. Es fällt auf, wie oft die Diagnose spät gestellt wird, manchmal erst bei beginnendem Haarausfall. Das ist nicht nur vom therapeutischen, sondern auch vom kriminalistischen Standpunkt aus bedauerlich, hat doch die Erfahrung gezeigt, daß die Aufklärung eines Giftverbrechens umso leichter möglich ist, je rascher damit begonnen werden kann. Der Nachweis des Thalliums wird in allen Fällen zur Erhärtung der medizinischen Diagnose und zur rechtlichen Erledigung nötig sein. Bei schweren akuten Vergiftungen fanden wir Thallium in der Größenordnung eines Milligrammes, bezogen auf 1000 g Ausgangsmaterial, im Stuhl, Blut und Urin bzw. in den Leichenorganen. In den letzten Jahren scheint die Frequenz des Thalliumverbrechens im Einzugsgebiet des Zürcher Institutes zurückgegangen zu sein. Die Zürcherische Verordnung über die Gifte vom 14. Dezember 1950 scheint sich günstig ausgewirkt zu haben.

Neben dem Verbrechen, begangen durch Mittel der Schädlingsbekämpfung, spielt aber auch der Selbstmord eine gewisse Rolle, wobei daran zu erinnern ist, daß gerade beim Gift die Differentialdiagnose zwischen Delikt und Selbstmord außerordentlich schwierig sein kann. Thalliumselbstmorde kommen vor, scheinen aber recht seltene Ereignisse zu sein; es dürfte beim Versuch bleiben. Umso bemerkenswerter ist es, daß wir vom Sommer 1953 bis zum Sommer 1955 auf dem Gebiet des Kantons Zürich 5 vollendete Selbstmordfälle mit Aralo, einem pulverförmigen Spritzpräparat von 15% *Parathiongehalt*, beobachten konnten. Bei den Lebensmüden handelte es sich um 3 Männer und 2 Frauen. Aufschlußreich sind die Berufe: 2 Bauernknechte, 1 Gärtner, 1 Bäuerin. Das 5. Opfer war eine depressive Psychopathin, die in einer Anstalt interniert war. Sie erblickte in der Anstaltsgärtnerei eine Büchse Aralo und führte den Entschluß zum Selbstmord prompt durch. Die kürzeste Zeit zwischen Giftaufnahme und Todeseintritt betrug 30 Minuten, die längste 4 Stunden. Die gerufenen Ärzte berichteten über Schwierigkeiten der Magenausheberung wegen heftiger Kieferkrämpfe. Die Diagnose war in unseren 5 Fällen auf Grund der Gesamtsituation und der Leichenuntersuchung unschwer zu stellen. Im Magen fand sich jeweils reichlich Aralopulver, und zwar in Mengen, die beim Verbrechen und bei der zufälligen Aufnahme kaum vorhanden gewesen wären. Mikroskopisch enthielt das Pulver Panzerreste fossiler Kieselalgen, welche zur Auflockerung und zur Vermeidung der Knollenbildung zugesetzt werden. Der chemische oder der fermentative Nachweis gelang in allen Fällen. Stets war ein Lungenödem vorhanden. In 4 Fällen zeigte sich bei der ersten Leichenschau ein *Schaumpilz* vor Mund und Nase. Auf dieses Phänomen sei nachdrücklich hinge-

wiesen. Es wird anläßlich der Leichenschau außergewöhnlicher Todesfälle nicht selten angetroffen und dann vielleicht allzu kritiklos als Ausdruck eines natürlichen Todes durch Herzversagen gedeutet. Wir wollen nicht vergessen, daß der Schaumpilz bei vielen akuten Vergiftungen, gelegentlich auch beim elektrischen Tod durch Niederspannung – vom Ertrinkungstod ganz abgesehen – zur Ausbildung kommen kann. Seine Anwesenheit verpflichtet uns also stets, u. a. auch an die Möglichkeit einer akuten Parathionvergiftung zu denken.

Vorsätzliche Tötungen mit parathionhaltigen Präparaten sind aus der Schweiz nicht bekannt geworden; die schweizerische Kriminalstatistik sondert die Giftdelikte nicht aus. In Deutschland dagegen wurden mehrere Fälle beobachtet, vielleicht deshalb, weil dort im allgemeinen stärker gifthaltige Präparate verwendet werden.

Abschließend seien, angeregt durch die Thematik der Sitzung, ein paar Gedanken über die *toxikologische Gesamtsituation des modernen Menschen* angefügt. Bevor heute von der Technik ein neuer Stoff in den Lebensraum des Menschen eingeführt oder bevor ein bekannter Stoff neuen Verwendungszwecken dienstbar gemacht wird, holt man sich meist Rat bei der Toxikologie. Das ist anerkennenswert. Man will sich Rechenschaft geben über eine allfällig schädliche Wirkung des betreffenden Stoffes auf den Menschen, nicht nur bei einmaliger Aufnahme in größeren Mengen, sondern auch bei dauernder Aufnahme in Spuren. Dabei sollte sich der Toxikologe nicht nur aussprechen über *toxische Eigenschaften*, sondern wenn immer möglich auch über *allergisierende, karzinogene und mutagene Wirkungen*. Das verlangte Gutachten sollte schließlich innerhalb nützlicher Frist, d. h. innerhalb Monaten, abgegeben werden.

Seien wir ehrlich: eine zuverlässige Beantwortung der gestellten Fragen ist in solchen Fällen außerordentlich schwer, oft unmöglich. Es sei beispielsweise an die chronische Blei- und Quecksilbervergiftung erinnert, wie sie uns in der gewerblichen Toxikologie entgegentritt. Es gibt wohl keine anderen Giftstoffe, die seit Jahrzehnten derart intensiv und allseitig untersucht worden wären wie Blei und Quecksilber. Trotz aller Bemühungen sind verschiedene Fragen, z. B. über Speicherung, Ausscheidung und Mobilisierung oder über eine allfällige Gefäßwirkung, noch nicht völlig abgeklärt worden. Ich weise darauf hin, damit uns bewußt werde, wie schwer es sein kann, zu Fragen einer chronischen Schädigung verbindlich Stellung zu nehmen, auch wenn wir über jahrzehntelange Erfahrungen und über Ergebnisse intensiver Forschungsarbeit verfügen. Ein ähnliches Beispiel ist dasjenige des Tabakrauches: erst in den letzten Jahren ist man auf seine karzinogene Wirkung aufmerksam geworden.

Schwierigkeiten ganz anderer Art kommen hinzu, nämlich die Problematik einer *Kombinationswirkung*. Der moderne Mensch nimmt ja nicht nur ein einziges Gift, sondern eine ganze Reihe von Giften auf, Gifte der verschiedensten Art und mit den verschiedensten Angriffspunkten im Organismus; die Exposition besteht mehr oder weniger konstant während des ganzen Lebens. Die Bedingungen des Menschen sind damit grundsätzlich andere als diejenigen der Versuchstiere. So wird sich die Frage stellen müssen: Haben wir beim Menschen nicht in zunehmender Weise mit Kombinationswirkungen zu rechnen und dadurch mit nicht voraussehbaren und schwer zu deutenden Schädigungen? Bis heute besitzen wird für die Annahme einer solchen Entwicklung allerdings noch keine Hinweise. Wenn wir uns aber vergegenwärtigen, was alles an toxischen Substanzen auf den modernen Menschen einwirkt, wäre eine Bagatellisierung nicht zu verantworten. Zu vorderst stehen Alkohol und Nikotin. In den vergangenen Jahrzehnten sind Medikamente hinzugekommen, die in steigendem Ausmaß, teilweise mit medizinischer Indikation, teilweise ohne oder gegen ärztlichen Rat eingenommen werden. Die Einatmung von Blei mit dem Straßenstaub trifft jeden von uns, ebenso die Einatmung von Auspuffgasen und von feinsten Partikelchen, die von den Autoreifen abgerieben worden sind. Große Menschengruppen sind Giftstoffen bei der Arbeit ausgesetzt. Hinzu kommen in jüngster Zeit, als neuste Glieder in dieser Kette, kosmetische Präparate, Putz- und Reinigungsmittel, Reste von Fremdstoffen in unserer Nahrung und Gifte, die von der Schädlingsbekämpfung herrühren. Die Ex-

position des Menschen solchen Stoffen gegenüber ist bekannt und unbestritten. Über allfällige Schädigungen als deren Folge aber tappen wir im Dunkeln. Wir können dieses Dunkel zur Zeit nicht erhellen: vielleicht wird dies erst durch jahrzehntelange Erfahrung möglich sein. Es stellt sich daher die grundsätzliche Frage: muß nicht heute schon alles versucht werden, um dieser Entwicklung Einhalt zu gebieten, ja um sie wieder rückläufig werden zu lassen?

P. Müller (Basel): Es scheint überflüssig, in einem Gremium von Wissenschaftern über die Notwendigkeit der Schädlingsbekämpfung viele Worte zu verlieren. Dennoch will ich versuchen, in Kürze an Hand einiger Zahlen zu zeigen, daß die Schädlingsbekämpfung und insbesondere die Bekämpfung mit chemischen Mitteln, notwendig ist, um die Schäden, die durch Insekten angerichtet werden, in einem vernünftigen Rahmen zu halten.

Es ist bekannt, daß die Insekten von den ca. 916 000 beschriebenen Tierarten mit ca. 650 000 Arten die größte Klasse sind. Trotzdem sie im Bezug auf Körpergröße im allgemeinen sehr klein sind, kommt ihnen dank ihrer zum Teil ungeheuer großen Massenvermehrung eine ausschlaggebende Bedeutung in der Übertragung von Krankheiten und als Schädlingen von Kulturpflanzen, Stoffen, Vorräten usw. zu. Unsere heutige Produktion an Nahrungsmitteln genügt bei einer täglichen Zunahme der Erdbevölkerung von 70–80 000 bei weitem nicht, um nur den elementarsten Nahrungsbedarf zu decken.

Es gibt zur Erhöhung der Nahrungsmittelproduktion gewiß auch noch andere Möglichkeiten wie: Erhöhung der landwirtschaftlichen Produktion durch Verbesserung der Kulturmethoden, z. B. Düngung, Hebung der allgemeinen Hygiene, Ausbau der Sanitätsdienste, Einführung neuer Medikamente, Impfstoffe usw. Alle diese Mittel aber genügen bei weitem nicht ohne eine vernünftige und gezielte Schädlingsbekämpfung. Hat sich doch gezeigt, daß sie durch Bekämpfung von Krankheiten und Seuchen übertragenden Insekten die Produktivität einer Bevölkerung enorm zu steigern vermag; ja einzelne Gegenden der Erde sind durch die Anwendung der modernen Kontaktinsektizide überhaupt erst bewohnbar geworden.

In der Bekämpfung von Schädlingen unserer Kulturpflanzen und Vorräte sind vielleicht folgende Zahlen von Interesse:

1947 wurde der Verlust an Brotgetreide und Reis durch die Einwirkung von Schädlingen von der FAO für die ganze Erde auf 33 Millionen Tonnen geschätzt, eine Menge mit der man 150 Millionen Menschen ein ganzes Jahr ernähren könnte. In USA rechnet man im Pflanzenschutz mit einem jährlichen Gesamtschaden von 4 Milliarden Dollar. Das zeigt, daß, wenn wir nichts tun, wir nur das essen, was uns die Schädlinge übrig lassen. Daß diese Menge mit der Vergrößerung der Anbauflächen durch Monokulturen nicht proportional sondern wesentlich weniger zunimmt, ist eine Tatsache, die mit der Anpassung der Schädlinge an unsere Produktionsmethoden zusammenhängt.

Aus den gemachten Angaben dürfte zur Genüge die Notwendigkeit der Schädlingsbekämpfung erhellen.

Natürlich wäre es ein gewaltiger Fortschritt, wenn wir Schädlingsbekämpfungsmittel besässen, die für Insekten sehr giftig, für höhere Lebewesen wie Menschen und Haustiere dagegen ungiftig wären. Das ist nun leider bis heute nicht möglich und wird wahrscheinlich auch unmöglich bleiben, weil beide Arten von Lebewesen eben doch in ihrem Stoffwechsel und ihren Lebensfunktionen zu nahe verwandt sind.

Man wird somit danach trachten müssen, zu einem vernünftigen Kompromiß zu kommen, der es gestattet, unsere Kulturpflanzen vor Schädlingen zu schützen, ohne den sie konsumierenden Warmblüter der Gefahr einer Vergiftung auszusetzen. Das ganze Problem ist damit zu einer typischen Fragestellung der Toxikologie geworden und es wird gut sein sich einige Grundsätze und Erkenntnisse dieser Wissenschaft in Erinnerung zu rufen.

Es ist darauf hinzuweisen, daß es im wesentlichen zwei Arten von modernen Insektiziden gibt, nämlich die relativ beständigen Kontaktinsektizide mit langer Dauerwirkung

vom Typus der DDT-Insektizide und anderer chlorierter Kohlenwasserstoffe und auf der andern Seite die kurz wirksamen, rasch zerfallenden Insektizide, zu denen z. B. Pyrethrum, Derris und die modernen Phosphorester gehören. Während nun die ersteren mit einigen Ausnahmen akut wenig giftig sind, sind die letzteren z. T. gefährliche akute Gifte wie besonders einzelne Phosphorester, ich erwähne z. B. Parathion, Systox usw. Chronische Vergiftungen sind damit kaum möglich, wegen der leichten Spaltbarkeit. Dagegen können die relativ wenig akut giftigen chlorierten Kohlenwasserstoffe zufolge ihrer Beständigkeit im Organismus gespeichert werden und bei genügender Zufuhr eventuell chronische Vergiftungen geben.

Ich möchte der toxikologischen Behandlung des Problemes einen Ausspruch von Paracelsus, dem Begründer der chemischen Behandlung von Krankheiten, voranstellen, den er vor rund 400 Jahren getan hat und der auch heute noch volle Gültigkeit besitzt.

«Alle Dinge sind Gift,
Und nichts ist ohne Gift.
Allein die Dosis macht,
Daß ein Ding kein Gift ist.»

Wie schon erwähnt, sind vor allem die Phosphorester im allgemeinen starke akute Gifte. Man muß sich aber hier sehr vor einer Verallgemeinerung hüten, denn auch unter diesen gibt es je nach der Konstitution alle Abstufungen der Toxizität von den stärksten wie Systox bis zu den relativ wenig giftigen Verbindungen Malathion, Diazinon, usw.

Natürlich kann der Fall eintreten, daß bei der Spaltung wieder giftige Bestandteile entstehen (z. B. p-Nitrophenol bei Parathion), die dann zu Spätfolgen (Nierenschäden) führen können, welche eine chronische Wirkung vortäuschen. Solche Spätvergiftungsfolgen sind aber von Fall zu Fall genau zu untersuchen, und vor einer Verallgemeinerung kann, besonders bei den Phosphorestern, nicht genug gewarnt werden.

Während die Phosphorester im allgemeinen eher als akute Gifte gefährlich sind, in der chronischen Giftwirkung meist kaum ins Gewicht fallen, haben die chlorierten Kohlenwasserstoffe, die als Insektizide verwendet werden, im allgemeinen eine geringe akute Toxizität. (Auch hier gibt es Ausnahmen, z. B. Chlordan, Aldrin und Dieldrin, die auch akut eine ganz erhebliche Toxizität zeigen.) Die beiden wichtigsten, HCH- und DDT-Wirkstoff, sind jedoch akut sehr wenig giftig und die Zahl der sicheren Todesfälle durch akute Vergiftung mit diesen Stoffen ist trotz der enormen verbrauchten Mengen äußerst klein geblieben.

Dagegen besitzen die chlorierten Kohlenwasserstoffe eine ausgesprochene Tendenz, sich in Fetten und fetthaltigen Stoffen zu speichern. Da sie chemisch sehr beständige und wenig zersetzliche Stoffe sind, so bleiben auch nach Wochen, trotz den Einflüssen von Regen, Wind und Sonnenbestrahlung, besonders beim DDT-Insektizid, Spuren auf den gespritzten Pflanzen zurück. Das ist einerseits ein großer Vorteil, weil der Pflanze dadurch ein langer Dauerschutz gegen Insektenbefall verliehen wird, andererseits können diese Spuren beim Essen oder Verfüttern der Pflanzenteile in den Verdauungstraktus gelangen und werden im Fett des Menschen oder Tieres gespeichert.

Von Interesse ist dabei die analytische Feststellung, daß diese Speicherung im menschlichen und tierischen Organismus nicht ad infinitum weitergeht, sondern nur bis zur Erreichung einer oberen Grenze, deren Höhe mit der zugeführten Einzeldosis in einer bestimmten Relation steht, und die nach ca. 1 Jahr kontinuierlicher Verabreichung erreicht wird. Gleichzeitig erfolgt ein ständiger Abbau der Wirksubstanz zu wasserlöslicheren Stoffen (Dichlordiphenylessigsäure!), die mit dem Urin ausgeschieden werden.

Die Erscheinung der Speicherung z. B. der DDT-Wirksubstanz ist bei den chemischen und physikalischen Eigenschaften des Stoffes zu erwarten, die Frage ist nur die, was diese Erscheinung zu bedeuten hat.

Hier sind wir nun in der glücklichen Lage, besonders für das Dichlorphenyltrichloräthan (DDT-Wirksubstanz) sehr genaue und eingehende Untersuchungen zu besitzen, die in der Hauptsache in USA durchgeführt worden sind. Wir können uns dabei nicht nur auf Tierversuche stützen, die ja bei der Übertragung auf den Menschen immer

etwas problematisch sind, sondern auch auf Versuche an Freiwilligen, die vor einigen Jahren in einem Gefangenenlager in Amerika durchgeführt worden sind.

Für diese Versuche, die von *Hayes*, *Durham* und *Cueto* angelegt und überwacht wurden, stellten sich 51 Mann freiwillig zur Verfügung. Das Experiment dauerte 1½–2 Jahre. ⅓ der Leute erhielt eine Nahrung ohne Zusatz von Dichlordiphenyltrichloräthan, ⅓ erhielt täglich 3,5 mg und ein weiteres Drittel erhielt einen Zusatz von 35 mg pro Mann und Tag. Die letztere Dosis ist das 200 fache dessen, was ein Amerikaner durchschnittlich in der Nahrung regelmäßig aufnimmt.

Ich darf hier noch einschieben, daß in USA die Vegetationen viel intensiver gespritzt werden als bei uns, und daß darum mit einer wesentlich größeren Aufnahme durch Nahrungsmittel zu rechnen ist als hier in Europa.

Die Versuchsteilnehmer, die selbst nicht wußten, in welcher Gruppe sie eingeteilt waren, wurden regelmäßig mit allen verfügbaren Methoden ärztlich untersucht. Darüber hinaus wurden ihnen Fettproben entnommen, die auf ihren Gehalt an Dichlordiphenyltrichloräthan untersucht wurden. Wie erwartet, zeigten die Teilnehmer je nach der Menge des zugeführten Insektizides teilweise recht beträchtliche Speicherung der Wirksubstanz in ihrem Körperfett, die nach ca. 1 Jahr ein Maximum erreichte und dann nicht weiter anstieg.

Es ist speziell zu erwähnen, daß die objektiv überprüfbaren Werte, wie Körpergewicht, Hämoglobingehalt, rote und weiße Blutkörperchen, Herztätigkeit in Ruhe und nach Arbeit, Blutdruck, Puls, Plasmocholinesterase, Funktion der Sinnesorgane, nervöse Reflexe usw. sowie das subjektive Befinden der Versuchspersonen, auch nicht die geringste Abweichung von der Norm zeigten, die irgendwie in Zusammenhang mit dem zugeführten Insektizid hätte gebracht werden können.

Abschließend geben die Autoren des Experimentes der Überzeugung Ausdruck, daß zwischen den geringen Mengen DDT-Wirksubstanz, wie sie in der Nahrung des amerikanischen Volkes vorkommen, und der untersten Menge, die anfängt schädlich zu wirken, eine sehr breite Sicherheitsmarge liegt.

Die Food and Drug Administration (FDA), die wegen ihrer strengen Einstellung gegen alle Verunreinigungen der Nahrung bekannt ist, hat die auf Pflanzen tolerierte Menge auf 7 ppm festgelegt und hat neuerdings auch eine Menge von 7 ppm in Fleisch zugelassen, wohl auf Grund obiger Versuche.

Wenn nun schon die amerikanischen Gesundheitsbehörden, die sich immerhin die Mühe genommen haben, die vorliegenden toxikologischen Fragen in zahllosen sorgfältigen Untersuchungen zu klären, zum Schluß kommen, daß bei vernünftiger Anwendung der DDT-Insektizide im Pflanzenschutz nichts zu befürchten ist, dann dürfen wir uns, glaube ich, mangels genügender eigener Untersuchungen, dieser Auffassung ruhig anschließen.

Ich möchte am Schluß meiner Ausführungen nochmals auf den Ausspruch von Paracelsus zurückkommen, der zwar, wie erwähnt, schon 400 Jahre alt ist, aber in mancher Beziehung auch heute noch eine Grundlage der Toxikologie bildet.

Grundsätzlich kann man für jede Substanz eine tödliche, eine giftige, eine ungiftige und eine völlig unwirksame Dosis angeben. Ebenso wie es möglich ist, einen Menschen selbst mit Kochsalz umzubringen, Anwendung genügender Mengen vorausgesetzt, so können an sich hochgiftige Substanzen in genügend kleiner Menge unwirksam bleiben: es kommt immer auf die Dosis an. Denken wir ferner an die vielfach tödlichen Mengen, die von der Menschheit im Laufe der Zeit an Alkohol und Nikotin umgesetzt werden und die bestimmt lebensverkürzend wirken, so muß man sich wirklich fragen, ob wir nicht etwas viel Lärm um eine an sich sicher wichtige Frage machen, die aber doch stark aufgebauscht worden ist.

W. R. Schulch (Basel): *Über die Resorptionswirkung einiger Insektizide bei conjunctivaler Applikation:*

Die Bewertung der Gefährlichkeit vieler insektizider Präparate stützt sich im wesentlichen auf vergleichende Toxizitätsversuche mit oraler Applikation. Zusätzlich zu

dieser Testierung werden in geringerem Umfange auch andere Methoden gewählt, so z. B. die Prüfung eines Produktes bei Benetzung der Haut von Tieren oder der Versuch mit dem Präparat in Aerosol-Form oder eine Toxizitätsbestimmung bei subcutaner Injektion.

Aus der Reihe solcher Testierungen sei hier der Versuch mit *conjunctivaler Applikation* näher besprochen, da er zu unerwarteten Resultaten geführt hat.

Die Methodik einer derartigen Prüfung ist sehr einfach. Sie wird so ausgeführt, daß 0,2 ml Versuchsflüssigkeit mit abgestuftem Wirkstoffgehalt in den Conjunctival-Sack je eines Auges eines Kaninchens eingeträufelt werden, und daß man anschließend Unter- und Oberlid über 2 Minuten von Hand leicht zusammenhält.

Bei solchen Versuchen, welche ursprünglich zur Prüfung der lokalen Verträglichkeit angelegt waren, hat sich gezeigt, daß die Resorptionswirkung unter Umständen außerordentlich intensiv sein kann.

Dies war z. B. der Fall bei einem bekannten insektiziden Wirkstoff, dem Diaethyl-p-nitrophenylphosphat. Im Versuch mit diesem tritt schon nach 3–4 Minuten Pupillenverengerung ein, gefolgt von allen weiteren an sich bekannten Symptomen, wobei Ataxie und ausgeprägt schlaffe Lähmung der Körpermuskulatur besonders hervortreten. Bei Anwendung einer letalen Konzentration sterben die Tiere nach etwa ½–1 ½ Stunden. Die Menge 2,0 mg/kg tötet alle Kaninchen. Die DL 50 – gleicherweise bestimmt – beträgt etwa 0,8 mg/kg.

Diese letztere Dosis ist beim erwähnten Präparat auffallend klein, sie ist *7mal kleiner* als die orale DL 50, dabei jedoch 2mal größer als der entsprechende subcutane Wert.

Ein anderer von uns geprüfter Phosphorsäure-ester (der Diaethyl-thiophosphorsäure-ester des Aethylthioglykols) läßt etwas günstigere Verhältnisse erheben, indem bei conjunctivaler Testierung die DL 50 3–4mal größeren Wert hat als die 50%-letale Gabe oral.

Schließlich ist hier aber auch zu erwähnen, daß sich im Handel Produkte befinden, so z. B. Nikotin oder Thiometon-Präparate, welche in dieser Versuchsanordnung keinen letalen Effekt mehr zu erzeugen vermögen.

Aus diesen vorliegenden Versuchen ist zu entnehmen, daß bei einzelnen insektiziden Präparaten die Resorption durch die Conjunctiva und die abführenden Tränenwege so hochgradig sein kann, daß starke bis stärkste Allgemeinwirkungen eintreten. Die näheren Bedingungen eines solchen Effektes sind uns vorläufig noch unbekannt. Es ist zu vermuten, daß Umgehung der Leberpassage, direkter Transport zum Gehirn auf Lymphwegen und hochgradige Affinität des Wirkstoffes zum Nerven- und Hirngewebe maßgebliche Faktoren darstellen.

Für die Praxis mit Insektiziden ergibt sich hier erneut die Folgerung, daß Maßnahmen zum Schutze der Augen von nicht zu unterschätzender Bedeutung sind.

(Fortsetzung der wissenschaftlichen Sitzung im nächsten Heft)