

Die Vergiftung mit phosphororganischen Insektiziden bei Haus- und Nutztieren

Autor(en): **Leuzinger, S. / Pasi, A.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **112 (1970)**

Heft 6

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-590718>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus dem Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum
(Ärztlicher Leiter: Prof. F. Borbély) und aus dem
Gerichtlich-Medizinischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. H.P. Hartmann)

Die Vergiftung mit phosphororganischen Insektiziden bei Haus- und Nutztieren

Von S. Leuzinger und A. Pasi

Organische Phosphorsäureester werden in der Landwirtschaft als Schädlingsbekämpfungsmittel verwendet; sie können auch als Kampfstoffe (sogenannte Nervengase) im Krieg zum Einsatz gelangen. Sie werden rasch durch Atemwege, Konjunktiven, Haut und Gastrointestinaltrakt resorbiert. Viele Organophosphorsäureester sind dadurch charakterisiert, daß sie die Acetylcholinesterase der Erythrozyten und des Gewebes sowie die Butyrylcholinesterase des Plasmas hemmen können. Diese Mittel erlebten in den letzten Jahren einen starken Aufschwung, hauptsächlich dadurch bedingt, daß ihre Rückstände im biologischen Milieu im Vergleich zu denen der chlorierten Kohlenwasserstoff-Insektizide im allgemeinen weniger persistent sind.

Zu den phosphororganischen Insektiziden gehören bekannte Mittel, wie Parathion, Malathion, Diazinon und andere mehr, wobei auf das breit verwendete Parathion die meisten in der Literatur bisher beschriebenen Vergiftungen zurückzuführen sind.

Die zahlreichen toxikologischen Anfragen der Tierärzte an das Toxikologische Informationszentrum bei Vergiftungen durch diese Insektizide haben uns veranlaßt, diese Übersicht über die in der Literatur beschriebenen Vergiftungsfälle abzufassen. Ferner wurde das Problem der fötalen Wirkung und des Überganges dieser Stoffe in die Milch berücksichtigt.

Toxizität des Parathions

Genau bekannt sind die LD₅₀-Werte bei verschiedenen Versuchstieren, die jedoch bei verschiedenen Autoren recht große Unterschiede aufweisen. Solche Unterschiede erklären sich oft daraus, daß in einem Falle zur Toxizitätsprüfung die Reinsubstanz, im anderen aber das technische Produkt eingesetzt wurde. Dies gilt auch für Haus- und Nutztiere. Ferner werden für diese Tiere in der Literatur oft recht verschiedene Wertbegriffe (Tabelle 1) gebraucht, so daß ein direkter quantitativ-toxikologischer Vergleich nicht immer möglich ist.

Tabelle 1 Toxische Werte von Parathion bei Haus- und Nutztieren

Tierart	Toxikologischer Wert	Dosis in mg/kg KG	Quelle
Pferd	LD ₅₀ i.v.	20	41
	LD ₅₀ oral	5	39
Rind	min. tödl. Dosis	75	38
	min. tox. Dosis	25-50	38
Kalb	min. tödl. Dosis	1,5	38
	min. tox. Dosis	0,25-0,5	38
Schaf	tödl. Dosis in 4 Std.	60	30
	tödl. Dosis	50	30
	min. tödl. orale Dosis	20	38
Ziege	tödl. Dosis p.o.	50	38
	tödl. Dosis i.m.	5	43
Schwein	deutl. Vergiftung	25	18
Huhn	tödl. Dosis p.o.	3,13	20, 21
	tödl. Dosis parenteral	2,26	20, 21
Truthuhn	tödl. Dosis oral	0,6	35
Hund	LD ₅₀ i.p.	12-20	2, 17, 39
Katze	letale Dosis i.m.	15-20	10
	LD ₅₀ parenteral	15	24
	LD ₅₀	6-10	15
	LD ₅₀ i.p.	3-5	2, 17, 39

Allgemeines Symptomenbild der Vergiftung mit phosphororganischen Insektiziden

Die Symptome der Vergiftung sind sehr verschieden und hängen von Tierart, von der Dosis und Art des Alkylphosphates sowie von Applikationsart beziehungsweise Aufnahmeweg ab. Deshalb kommt es nicht selten vor, daß wegen der Vielfalt der Symptomatik die Vergiftung oft zu spät erkannt wird. So geschah eine endemische Malathionvergiftung in einem militärischen Hundelager [7], bei welcher die typischen Symptome, wie starke Müdigkeit, Bewegungsstörungen und Hypersalivation, während fünf Tagen als Zeichen einer unspezifischen gastrointestinalen Störung mißdeutet und behandelt wurden, so daß von 24 Hunden deren 16 ad exitum kamen.

Die Organophosphorsäureestervergiftung zeigt sich anfangs durch Erregungserscheinungen im Gebiet der parasympathisch innervierten Erfolgsorgane (*muskarinanaloge Symptome*). Diese manifestieren sich anfänglich in übermäßigem Speichel-, Nasen- und Tränenfluß. Anschließend tritt starkes Schwitzen auf, wobei zum Beispiel Katzen eine erhöhte Schweißsekretion an ihren Fußballen zeigen. Es folgen Übelkeit und Erbrechen sowie gastrointestinale Symptome (Aufstoßen, Bauchkolik, Durchfall), ferner Harndrang, eventuell sogar unwillkürlicher Harn- und Stuhlabgang. Die starke Vermehrung des Bronchialsekretes sowie die Bronchospasmen führen zu Husten

und Atembeschwerden und zusammen mit dem verstärkten Speichelfluß zu starker, weißlicher bis rosaroter Schaumbildung vor dem Maule. Dann kommt es zu Lufthunger, Zyanose, Angst und Erregung, zu Bewußtseins-trübung und zum Tod. Die oft beim Menschen als «Leitsymptom» auf-tretende Miosis darf bei Tieren nicht überschätzt werden. In fünf Fällen [5] konnte bei 13 Kühen keine Miosis beobachtet werden. Zuerrer [45] be-schreibt eine Massenvergiftung von Kühen, wobei nur die am stärksten exponierte Kuh verkleinerte Pupillen aufwies. Van Kampen [26] be-stätigt diese Beobachtungen auch durch die Beschreibung des schweren Unfalles mit einem Nervengift in Skull Valley, Utah, bei dem von 7866 Schafen deren 4453 infolge peroraler Vergiftung zugrunde gingen; auch hier zeigten keine der vergifteten Schafe Anzeichen einer Miosis, einzig die Pupillenkontraktion war verlangsamt. Auch wurde durch Erdmann [12] an Versuchen mit Hunden und Katzen bestätigt, daß bei peroraler und perkutaner Vergiftung selten eine eigentliche Miosis festgestellt werden konnte, im Gegensatz dazu aber fast immer ein Speichelfluß in extremen Ausmaßen. Fredriksson et al. [16] bestätigen in umfassenden Versuchen mit Sarin, daß eine ausgeprägte Miose nur bei Hunden, die per inhalationem vergiftet wurden, zu finden war, wogegen bei peroraler und perkutaner Giftaufnahme keine oder höchstens eine fragliche Miose festgestellt werden konnte.

Die *nikotinanalogen Wirkungen* äußern sich zunächst in isolierten und später in faszikulären Muskelzuckungen, die eine Acetylcholinansammlung an den Muskelendplatten zur Ursache haben. Bei höheren Dosen kommt es zu Muskelkrämpfen und anschließend zu Muskellähmungen, die sowohl die Extremitäten wie auch die Atemmuskulatur betreffen.

Die *zentralnervösen Störungen* werden durch direkte Hemmung der Acetylcholinesterase der Nervenzellen hervorgerufen, die zunächst zu einer Er-regung, dann zu einer Aktivitätsverminderung führen. Klinisch erscheinen zunächst Gereiztheit, Nervosität, Ängstlichkeit, Schlafstörungen und Zittern. Dann kommt es zu Konzentrations- und Koordinationsstörungen, Ver-wirrtheit, Ataxien, Verlangsamung aller Reaktionen, Apathie, Koma und zentraler Atemlähmung.

Offen ist heute noch die Frage, ob überhaupt die Blockierung der Gehirnocholinesterase als Todesursache in Frage kommt, konnten doch Kewitz und Nachmannson [27] zeigen, daß Mäuse unter Schutz von PAM, welches die Blut-Hirnschranke nicht passiert [12, 13], nach einer zwölffachen LD_{50} noch mit der extrem niedrigen Hirncholinesteraseaktivität von 2% weiterleben konnten. Erdmann [12] schreibt dieses Phänomen der «Adaptation» zu, die dann eintreten soll, wenn die Aktivität der Acetylcholinesterase ganz langsam gesenkt wird.

Bei Hunden und Katzen erscheinen die kardiovaskulären Wirkungen gleichzeitig mit der Atemlähmung [23]. Kommt es zu einer Blutdrucksteigerung, so ist dies auf eine direkte Esterasehemmung auf das Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata und im Rückenmark zurückzuführen [13]. Die auch oft beschriebene Blutdrucksenkung [24] ist auf die gefäßlähmende Eigenwirkung [13] des Acetylcholins zurückzu-

führen, wobei es jedoch zu keiner morphologischen Gefäßschädigung durch das Alkylphosphat kommt. Am Herz selbst zeigen sich bei schweren Vergiftungen starke Bradykardie [24], im EKG erkennt man Überleitungsverzögerungen [13], die in einen Atrio-Ventrikulärblock übergehen können.

Tabelle 2 Allgemeine Übersicht über die Hauptwirkungen bei Vergiftungen mit Organophosphorsäureestern

Wirkungstyp	Organ	Symptome
Muskarinanaloge Wirkung	<i>Drüsen</i> (Speichel-, Schweiß-,) Nasenschleimhaut, Bronchialschleimhaut, Mägen-Darmschleimhaut <i>Glatte Muskulatur</i> des Atemapparates Blutgefäße Magen-Darm Harnblase Iris (Auge)	Vermehrte Sekretion Bronchospasmen, Stridor, Atemnot Blutdruckabfall Erbrechen, Kolik, Durchfall Unwillkürliche Entleerung Miosis
Nikotinanaloge Wirkung	Motorische Endplatte der quergestreiften Muskulatur Ganglien	Faszikuläre Muskelzuckungen, Zittern und periphere Lähmungen Blutdruckerhöhung
Zentrales Nervensystem		Ängstlichkeit, Erregung, Schwäche, Kollaps, Koordinationsstörungen, Krämpfe, zentralbedingter Atemstillstand

Klinik der Alkylphosphatvergiftung bei verschiedenen Haus- und Nutztieren

Pferd

Beim Pferd unterscheiden sich die Vergiftungssymptome verschiedener Organophosphorsäureester deutlich gegenüber denjenigen anderer Nutztiere, fehlen doch in einem Untersuchungsgut von 48 Pferden die Atembeschwerden [25] ganz. Ebenfalls wurde durch Jackson et al. [25] nur in den seltensten Fällen eine Hypersalivation beobachtet. Das Fehlen der Atembeschwerden und der Hypersalivation läßt sich eventuell dahin erklären, daß Jackson et al. [25] mit geringen Giftdosen arbeiteten. Svetlicic und Vandekar [41] beobachteten auch die von Jackson et al. [25] beschriebenen Vergiftungssymptome, fanden jedoch bei einer höheren Dosierung von Parathion ein Auftreten von Hypersalivation und Speichelfluß. Beim Pferd stehen die abdominalen Vergiftungserscheinungen wie Bauchschmerzen, schwere Koliken sowie profuse Durchfälle im Vordergrund [25, 41, 42]. Dazu kommt es fast immer zu gespanntem Gang und zu allgemeiner Schwäche.

Rind

Bei Tiguvonvergiftungen beim Rind beschreibt Lemmermoehle [31] das Auftreten einer Tympanie, Pansenparese, Kurzatmigkeit und Steifheit der Hinterhand. Klinisch zeigen Rinder das Bild einer Allgemeinerkrankung mit Verminderung der Milchleistung, Freßunlust, Schwäche, Apathie und Schläfrigkeit. Fieber tritt typischerweise nicht auf. Sehr rasch nach der Exposition kommt es zu Durchfällen, unkoordinierter Muskelaktivität und Muskelzuckungen, ferner zu schlecht fühlbarem Puls. Eine Hypersalivation kann in vielen Fällen beobachtet werden [3, 42]. Eine Miosis dagegen tritt selten auf [3, 45]. Auch Knapp und Graden [28] beschreiben einen schweren Vergiftungsunfall mit Dichlorvos (DDVP), bei dem 54 Kühe betroffen wurden. Alle Tiere zeigten sehr rasch Gangschwierigkeiten, Muskelzittern und nach 30–40 Minuten Unvermögen zu stehen. Nur die am schwersten betroffenen Tiere zeigten Krämpfe. In keinem der bis heute beschriebenen Fälle trat eine Ausscheidung von Parathion oder dessen toxischer Stoffwechselprodukte in der Milch auf [36]. Dies wurde durch O'Brien et al. [4] für Malathion und durch Tracy et al. [42] für DDVP in spezifischen Untersuchungen bestätigt. Auch Dedeks [9] Arbeiten mit radioaktiv markiertem Bromophos zeigen, daß die Milch perkutan vergifteter Kühe insektizidfrei ist. Dedek und Schwarz [9] fanden eine geringe Ausscheidung von radioaktiv markiertem Dimethoat und PO-Dimethoat. Für den dünnschichtchromatographischen Nachweis behandelten Fechner et al. [15] laktierende Kühe mit einer 4%igen Dimethoatformulierung im Aufgießverfahren. Dabei fanden sie relativ hohe Rückstände bis zum dritten Gemelk (32 Std.), wobei das erste Gemelk (8 Std.) 0,5 mg Dimethoat und 0,8 mg PO-Dimethoat pro Liter Milch aufzeigte.

Schaf

Bei Schafen kommt es sehr rasch zu starkem Nasenausfluß, Muskelzuckungen und zu Tortikollis sowie akut auftretender thorako-lumbaler Skoliose. Es folgen sehr rasch Muskelschwäche, unkoordinierte Bewegungen mit häufigem Hinfallen und der Unfähigkeit, Sprünge auszuführen. Erst bei sehr starker Vergiftung kommt es zu Atembeschwerden und Muskelkrämpfen, die zum Tode führen. Bei dem durch van Kampen et al. [26] beschriebenen Unfall konnte bei keinem Schaf eine Miosis nachgewiesen werden. Die Futteraufnahme war bis kurz vor Eintritt des Exitus nicht beeinträchtigt.

Ziege

Bei Ziegen treten nach Medda et al. [34] folgende Symptome nacheinander auf: Unruhe, Ausstrecken der Glieder, beschleunigte Atmung, Zittern, Schiefhaltung des Kopfes (Tortikollis), Stöhnen, Meckern, Diarrhöe, Polyurie und manchmal verstärkter Speichel- und Tränenfluß. Dazu gesellen sich noch Steifheit der Beine, Muskelermüdung und Magen-Darmkoliken

[43]. Eine Miosis trat nach Wilber und Morrison [43] bei allen Ziegen, jedoch erst nach Auftreten aller andern Symptome auf. Medda et al. [34] beschrieben demgegenüber bei ihren Versuchen in keinem der 38 Versuchstiere eine Pupillenveränderung.

Hund und Katze

Klinisch erscheinen bei Hund und Katze Steigerung der Atemfrequenz, Unsicherheit, Koordinationsstörungen und vereinzelte Muskelzuckungen. Ziemlich regelmäßig treten Erbrechen, Defäkation, Urinabgang, Tränen, und Speichelfluß auf. Weiter kommt es zu Tremor, tonisch-klonischen Krämpfen, die zur Erschöpfung der Körperkräfte führen. So zeigten auch Siedeck und Thaler [40] bei mit Parathion peroral vergifteten Hunden, daß alle Tiere Hypersalivation, Erbrechen, Muskelzuckungen und -krämpfe aufwiesen, wobei sie aber bis zum Eintritt des Todes immer auf Zuruf reagierten. Über der Lunge fanden sie oft rasselnde, feuchte Geräusche und in vielen Fällen die Zeichen des Lungenödems.

Bei Katzen kommt es frühzeitig zu Faszikulationen und dann sehr rasch zu Muskelkrämpfen, die über den Tod hinaus dauern. Diese beginnen bei Katzen zuerst an der Kopfmuskulatur (Augenlider, Masseter), ergreifen dann die Muskeln der Vorder- und darauf der Hintergliedmaßen.

Spätschäden

Spezifische Spätschäden im Sinne von Dauerausfällen kommen bei Alkylphosphatvergiftungen selten vor. Es wurden für den Menschen erst wenige Fälle von Lähmungen der Extremitäten beschrieben, die der sogenannten durch Tri-ortho-kresylphosphat (ebenfalls ein Cholinesteraseblocker) induzierten «Ginger-Paralysis» gleichen. Lähmungen der Hinterextremitäten bei Hunden und Katzen durch chronisch fortgesetzte Gaben subletaler Dosen von DFP (Diisopropylfluorophosphat) konnten erstmalig von Koelle und Gilman [29] erzeugt werden.

Wirkung auf Föten

Über die fötalen Wirkungen der Organophosphorsäureester ist wenig bekannt. Nach Knapp und Graden [28] fand bei einer endemischen Vergiftung mit hochkonzentriertem Dichlorvos bei rund 35 tragenden Kühen kein einziger Abortus statt. Wilber und Morrison [43] entbanden operativ bei einer mit Parathion chronisch vergifteten Ziege kurz vor dem Termin zwei Föten, die unauffällig waren und deren Herzschlag kräftig war. Die Erythrozyten-Cholinesterase-Aktivität des Herzblutes dieser Föten war jedoch um rund 85% der Normalaktivität herabgesetzt. Hecht und Wirth [24] berichten über eine mit einem Thiophosphorsäureester vergiftete Katze, die am 10. Expositionstag termingerecht zwei Junge warf, welche gut ge-

diehen. Ob die nach Wilber und Morrison [43] beschriebene Verminderung der Cholinesteraseaktivität Ungeborener zu irgendwelchen Schädigungen führen kann, ist nicht bekannt. Jedenfalls sind bis heute zumindest bei humanen Parathionvergiftungen keine Schädigungen bekanntgeworden [12]. Unbekannt ist auch, ob eine Esterasehemmung im Zentralnervensystem während dessen Entwicklungsstadium ohne Schädigungen ertragen wird. So fand Erdmann [12] bei der Prüfung der Parathiontoxizität bei Ratten über mehrere Generationen keine Schädigungen.

Todesursache

Die Todesursache ist häufig auf das Versiegen der Atmung [13] zurückzuführen, welche durch Bronchospasmen, starke Bronchialsekretion und durch periphere Lähmung der Atemmuskulatur bedingt ist. Ein weiterer pathogenetischer Faktor ist die direkte Wirkung des Alkylphosphates auf das Zentralnervensystem [6, 37]. Vor allem beim Affen tritt der Tod infolge zentralbedingter Atemlähmung ein, wobei die sonst begleitenden Bronchospasmen und die Lähmung des Zwerchfells fehlen [6]. Auch beim Hund ist die zentralbedingte Atemlähmung von ausschlaggebender Bedeutung [5]. Bei der Katze ist die Todesursache auf die Bronchokonstriktion, Hyper-salivation, Bronchorrhöe, neuromuskuläre Blockade der Atemmuskulatur und zentrale Atemlähmung zurückzuführen [10, 13]. Daß bei Katzen die Bronchokonstriktion besonders gravierend ist, konnte dadurch gezeigt werden [6], daß allein schon mit dem Aufheben der Bronchokonstriktion durch Atropin die Überlebensrate stark erhöht werden konnte [10, 14], wobei bei den meisten anderen Tierarten die Überlebensrate nur verdoppelt wird [16, 32].

Pathologisch-anatomische Befunde

Die pathologisch-anatomische Untersuchung kann eine Alkylphosphatvergiftung beim Tier weder beweisen noch ausschließen. Die wenigen Befunde sind als Folgeerscheinungen der Anoxie anzusehen.

Makroskopisch findet man je nach Dauer der Intoxikation beziehungsweise des Überlebens eine mehr oder weniger starke Hyperämie des Gastrointestinaltraktes und des Zentralnervensystems. Bei infolge akuter Tiguvonvergiftung notgeschlachteten Kühen fanden sich Blutungen in den serösen Häuten, insbesondere im Endo- und Ektokard, sowie geschwollene Pansen- und Vormagenschleimhäute [31]. Koelle und Gilman [29] fanden bei chronisch DFP-vergifteten Hunden regelmäßig eine Milzschwellung. Siedeck und Thaler [40] beobachteten bei einigen an chronischer Parathionvergiftung gestorbenen Hunden ausgedehnte Hämorrhagien im Zentralnervensystem, die den agonalen Exzitationen zugeschrieben wurden. Im Gehirn fällt beim Großteil der Sektionen ein ausgeprägtes Ödem auf. Es wird angenommen [13], daß die pathologisch-anatomischen Veränderungen

des Zentralnervensystems (Ödem und Hämorrhagien) nicht durch eine spezifische Wirksamkeit des Phosphorsäureesters oder eine Hemmung der Gehirnocholinesterase bedingt sind, sondern durch die infolge der Atemlähmung sich entwickelnde Hypoxämie und lokale CO_2 -Vermehrung hervorgerufen werden. In der Trachea und in den Bronchien findet man eine schaumige Flüssigkeit; in der Lunge Ödem, Hyperämie und oft ein akutes Emphysem. Bei nach 2–3 Tagen verstorbenen Tieren ist meist eine aspirationsbedingte Bronchopneumonie nachweisbar.

Siedeck und Thaler [40] sowie Koelle und Gilman [29] wiesen in ihren Versuchen mit Hunden mikroskopisch Degenerationen der Ganglienzellen nach, die nach einer Intoxikationsdauer von 30 Std. auftraten. An den Markscheiden traten Degenerationen [40] nach einer dreiwöchigen Parathionexposition auf.

Therapie

Die Therapie der phosphororganischen Insektizidvergiftung besteht hauptsächlich in der Aufrechterhaltung der Atemfunktion mit künstlicher Beatmung und in der Verabreichung von Antidotem (Atropin, Cholinesteraseaktivatoren).

Atropin

Es hebt die muskarinanalogen Wirkungen auf, indem die weitere Einwirkung des Acetylcholins auf die Erfolgswelle unterbunden wird. Atropin bewirkt im besonderen eine Verminderung der Schweiß-, Speichel- und Tränensekretion. Es wirkt krampflösend auf die glatte Muskulatur des Magen-Darmtraktes, der Harnwege und vor allem der Atemwege. Am Auge wirkt es pupillenerweiternd. Die zentralnervösen Effekte (Unruhe, Krämpfe) werden günstig beeinflusst [10, 13, 19]. Atropin hebt jedoch nicht dijenikotinanalogen Vergiftungssymptome (zum Beispiel periphere Lähmung der Atemmuskulatur) auf. Die Initialdosen von Atropin dürften in der in Tabelle 3 angegebenen Größenordnung liegen.

Tabelle 3 Initialdosen der Atropintherapie für verschiedene Haus- und Nutztiere

Pferd	65 mg
Rind	50–80 mg
Schaf	4– 6 mg/kg KG
Hund	1– 3 mg
Katze	1 mg

Die Atropininjektion entbindet aber nicht von der Verpflichtung, andere lebensrettende Maßnahmen wie die künstliche Beatmung und die Therapie mit Cholinesterasereaktivatoren (Oxime) anzuwenden. Die zentrale Atem-

lähmung läßt sich mit Atropin verzögern, aber nicht nachhaltig oder vollständig aufheben. Bei Versagen der Atmung hat deshalb die künstliche Beatmung Priorität; die kombinierte Behandlung vermag die Letaldosen vieler Alkylphosphate stark zu erhöhen.

Bei Vorliegen eines geringen Vergiftungsgrades wird eine subkutane oder intramuskuläre Applikation genügen. Liegen jedoch Symptome schwererer Art vor, so ist es unumgänglich, die Hälfte des Atropins intravenös zu verabreichen, um dadurch rasch die Vergiftungssymptome unter Kontrolle zu bringen. Anschließend an die Initialdosis sollen zur Erhaltung einer leichten Atropinisierung (Sistieren der Salivation und des Tränenflusses) alle zehn Minuten 2–5 mg für Großtiere oder 0,5–1 mg für Kleintiere reinjiziert werden. Die beste therapeutische Atropinwirkung bei Rindern wird nach Woodard [44] durch die intravenöse Verabreichung von 12,5 bis 20 mg initial mit einer unmittelbar anschließenden subkutanen Injektion von weiteren 37,5 bis 50 mg erzielt. So konnte auch in einem eigenen Fall ein mit Parathion vergiftetes Rind, welches Freßunlust, Apathie, Atembeschwerden und Festliegen aufwies, mit der einmaligen Dosis von 80 mg Atropin innert 4½ Std. klinisch geheilt werden. Beim Schaf besteht jedoch die beste Behandlung in wiederholten Atropindosen von 4 bis 6 mg/kg KG [44].

Cholinesterasereaktivatoren

Pyridiniumoxime können die blockierte Cholinesterase reaktivieren, da sie in ihrem Molekül eine reaktive Gruppe [13] aufweisen, die mit dem Phosphorsäurerest der Organophosphorsäureester an ihrer anionischen Stelle eine Verbindung eingehen und somit diese von der Esterase verdrängen. Oxime können deshalb nikotin- und muskarinanaloge Wirkungen aufheben, indem sie die blockierte Cholinesterase reaktivieren. Sie beeinflussen aber nicht die zentralnervösen Wirkungen, da sie die Blut-Hirnschranke nicht zu durchdringen vermögen [11, 12]. Somit ist die Kombination von Oximen mit Atropin unumgänglich, wobei die Wirksamkeit der Cholinesterasereaktivatoren nur am Verhalten der Cholinesteraseaktivität im Blut gesichert kontrolliert werden kann. Auch die Frage, ob Oxime die Plazentarschranke passieren, ist bisher nicht beantwortet worden.

Heute sind zwei Oxime auf dem Markt: TOXOGONIN-Merk Bis-(hydroxy-imino-methyl-pyridinium-[1]-methyl-äther) sowie 2-PAM (N-methyl-jodid oder -chlorid des Pyridinium-2-aldoxims). PAM ist hauptsächlich in angelsächsischen Ländern, TOXOGONIN vor allem in Deutschland, in der Schweiz und in Schweden im Handel.

TOXOGONIN wird in Ampullen zu 250 mg geliefert und kann notfalls auch intramuskulär injiziert werden. TOXOGONIN soll alle zwei bis vier Stunden verabreicht werden, und zwar so lange, als der wiederholten Injektion eine deutliche Besserung des Allgemeinzustandes folgt, jedoch nicht länger als bis zu 48 Std. nach der Vergiftung. Es reaktiviert bei Hunden in

Einzel Dosen von 5 mg/kg KG (i.m. oder i.v.) die Erythrozytencholinesterase bei Parathion prompt und komplett, selbst noch, wenn es zwölf Stunden nach der Vergiftung injiziert wird [23]. Bei einer Malathionvergiftung ist die Reaktivierung der Erythrozytencholinesterase immer noch sehr deutlich, aber nicht mehr komplett. Wirkungslos ist TOXOGONIN bei Metasystox [33] wie auch bei der Somanvergiftung [13, 19, 33], wenn die Oximtherapie später als fünf Minuten nach der Vergiftung durchgeführt wird. Diese zeitlich eng beschränkte Wirkung von Oximen ist auf das Phänomen der Alterung des phosphorylierten Enzyms zurückzuführen. Man versteht darunter eine Wandlung des phosphorylierten Esterasekomplexes, der dadurch unspaltbar wird. Dieser Alterungsprozeß dauert bei Soman Minuten, bei anderen Alkylphosphaten jedoch Stunden. Deshalb muß die Oximtherapie so rasch wie möglich und stets unter Atropinschutz einsetzen.

Für Pferde und Rinder läßt sich eine TOXOGONIN-Dosis von 1000 mg (4 Ampullen) angeben. Zuerrer [45] fand jedoch schon eine überraschend gute Wirkung bei intravenöser Gabe von 500 mg bei einem Rind. Woodard [44] beschreibt bei mit Parathion vergifteten Schafen keine günstige Wirkung von Oximen und schlägt für das Schaf nur die alleinige Atropintherapie vor. Bei Ziege, Schwein und Kalb sollte 1 Ampulle (250 mg) gebraucht werden.

2-PAM wird in Trockenampullen mit 0,5 g Substanz für Injektionen als einprozentige Lösung angeboten. Es darf nur langsam und streng intravenös appliziert werden. Da die Ausscheidung sehr rasch erfolgt, muß nach 20 bis 30 Minuten eine Reinjektion folgen. 2-PAM wie auch andere Oxime haben keine toxischen Wirkungen auf das Euter und werden nicht mit der Milch ausgeschieden [4, 9, 36, 42]. Wird anstelle von TOXOGONIN das 2-PAM eingesetzt, so betragen die Dosen die doppelte TOXOGONIN-Menge.

Kombinierte Wirkung von Atropin und Oxim

Die Kombination von Atropin und Oximen wirkt mehr als additiv. So läßt sich an der mit Diazinon vergifteten Maus durch gleichzeitige intravenöse Applikation von 2-PAM und Atropin in Dosen, die allein gegeben noch unwirksam sind, eine intensive Antidotwirkung erzielen. Harris et al. [23] fanden, daß bei einer kombinierten Verabreichung von 2-PAM (104 mg/kg KG) und Atropin (1 mg/kg KG) zwölf von dreizehn vergifteten Hunden (Vergiftung mit Soman, etwa dreifache LD_{50}) überlebten, wogegen alle nur mit Atropin behandelten Tiere ad exitum kamen.

Nebenwirkungen der Oximtherapie

Bei zu rascher Verabreichung kommt es vorübergehend zu Schwäche, Sehstörungen, Akkommodationsstörungen und zu Schwindel [19]. Die intramuskuläre Injektion von 2-PAM kann zu Abszessen führen. Das phosphory-

lierte Oxim kann auch wiederum selber als Cholinesteraseblocker wirken. Diese Blockierung hat mehr theoretisches Interesse und darf bei einem praktischen Vergiftungsfall vernachlässigt werden.

Aufrechterhaltung der Atemfunktion

Bei übermäßiger Sekretion der Bronchialdrüsen und Hypersalivation wird durch Seiten- und Tieflagerung des Kopfes die natürliche Drainage der Luftwege gefördert. Bei allen Tieren sollten Schleim und Speichel aus Maul und Pharynx digital (mit Handschuhen) entfernt werden. Sicherer jedoch erweist sich bei Kleintieren das Einführen eines Trachealtubus mit aufblasbarer Manschette, damit eine Aspiration von Sekreten verhindert wird.

Die beim Menschen sehr oft durchgeführte künstliche Beatmung bereitet beim Tier Schwierigkeiten. Am einfachsten dürfte sie erfolgreich bei Kleintieren zur Anwendung gelangen. Barnes und Duff [1] konnten an Kaninchen zeigen, daß die Tiere eine 3- bis 4fache LD_{50} von Parathion überlebten, wenn sie nur künstlich beatmet wurden; die Kontrolltiere dagegen starben innerhalb von 10 bis 15 Minuten unter den Zeichen eines akuten Atemversagens mit Kreislaufkollaps und Muskelzuckungen.

Zusammenfassung

Die zahlreichen in der Literatur beschriebenen Vergiftungsfälle mit phosphororganischen Insektiziden bei verschiedenen Haus- und Nutztieren haben Anlaß zu dieser Übersichtsarbeit gegeben. Am Beispiel des Parathions wird gezeigt, daß ein quantitativ-toxikologischer Vergleich zwischen verschiedenen Tierarten nicht möglich ist, da von verschiedenen Autoren verschiedene Toxizitätsbegriffe gebraucht werden. Die Symptome der Vergiftung sind recht vielfältig. Die Vergiftung wird deswegen manchmal als solche nicht erkannt. Die für den Menschen typische Miosis tritt bei der peroralen Vergiftung von Haus- und Nutztieren selten auf. Auch beim Tier führt die Vergiftung infolge Blockade der Cholinesterase zu einer Acetylcholinansammlung, die sich in muskarinanalogen Symptomen (vermehrte Sekretion verschiedener Drüsen, Spasmen der glatten Muskulatur) mit nikotinanaloger Wirkung (Zuckungen und nachfolgende Lähmung der quergestreiften Muskulatur) sowie in einer Wirkung auf das Zentralnervensystem (Krämpfe, zentrale Lähmung der Kreislauf- und Atemzentren) manifestiert. Alle diese drei Wirkungen sind für die hauptsächliche Todesursache dieser Vergiftung, nämlich des Versagens der Atmung, verantwortlich. Beim Pferd fehlt allerdings dieses Kardinalsymptom. Eine Erklärung dafür wurde in der Literatur nicht gefunden. Über die Plazentarpassage dieser Stoffe und die Frage einer fötalen Wirkung liegen noch zu wenige Veröffentlichungen vor, um die Frage der Embryotoxizität zu beantworten. Ein Übergang in die Kuhmilch wurde für Dimethoat und dessen PO-Analogon beschrieben. Das pathologisch-anatomische Bild allein läßt eine Diagnose nicht stellen. Vielmehr wird diese durch den Nachweis der Cholinesterasehemmung im Plasma-, Erythrozyten- und Nervensystem erbracht.

Die Therapie besteht in der Aufrechterhaltung der Atemfunktion, in der Verabreichung von Atropin und von Reaktivatoren der Cholinesterasen (Oxim). Letztere haben aber beim Schaf keine günstige Wirkung.

Résumé

Les nombreux cas d'empoisonnement mentionnés dans la littérature chez les animaux domestiques par les insecticides organo-phosphorés ont conduit à cette étude de synthèse. L'exemple du parathion démontre qu'une comparaison toxicologique quantitative entre les différentes espèces animales n'est pas possible, car les divers auteurs utilisent des notions différentes de la toxicité. Les symptômes de l'intoxication sont multiples. C'est pourquoi une intoxication n'est parfois pas reconnue comme telle. La miase typique de l'homme se rencontre rarement chez les animaux domestiques après un empoisonnement par voie buccale. Chez l'animal aussi l'empoisonnement déclenche une accumulation d'acétylcholine à la suite du blocage de la cholinestérase, qui se manifeste par des symptômes analogues à l'intoxication par la muscarine (augmentation de la sécrétion glandulaire, spasmes de la musculature lisse) avec effet analogue à celui de l'intoxication par la nicotine (contractions suivies de paralysie de la musculature striée), ainsi que par un effet sur le système nerveux central (crampes, paralysie des centres respiratoire et circulatoire). Ces trois effets sont responsables de la cause principale de la mort par intoxication, à savoir le non-fonctionnement de la respiration. Chez le cheval cependant ce symptôme cardinal manque et la littérature ne fournit aucune explication à ce sujet. On trouve peu de relations sur le passage de ces substances à travers le placenta et sur la possibilité d'un effet sur le fœtus et on ne peut pas donner une réponse au problème de la toxicité embryonnaire. Un passage dans le lait de vache a été décrit pour le diméthoat et son dérivé organophosphoré. Le tableau anatomo-pathologique seul ne permet pas de poser un diagnostic. En revanche, celui-ci est confirmé lorsqu'on décèle une inhibition de la cholinestérase dans le système plasmatique, érythrocytaire et nerveux.

Le traitement consiste à maintenir la fonction respiratoire, à administrer de l'atropine et des stimulants de la cholinestérase (Oxim). Ces derniers cependant ont un effet défavorable chez le mouton.

Riassunto

I numerosi casi di avvelenamento con insetticidi a base di fosforo organico negli animali domestici e da reddito, descritti nella letteratura hanno dato luogo a questo studio. Riferendosi al parathion è dimostrato che non è possibile fare un raffronto quantitativo tossico fra le varie specie animali, poichè i vari autori usano diversi concetti in merito alla tossicità. I sintomi sono molto complessi. Perciò l'avvelenamento talvolta non viene riconosciuto come tale. La miosi, tipica per l'uomo, negli animali avviene raramente, anche se l'applicazione avviene per via perorale. Anche nell'animale l'avvelenamento porta con un blocco della colinesterasi ad un accumulo della acetilcolina. Ciò si manifesta con sintomi analoghi all'avvelenamento con muscarina (aumento della secrezione delle varie glandole, spasmo della musculatura liscia) con effetto analogo all'avvelenamento con nicotina (tremori con successiva paralisi della musculatura striata) come pure con una azione al sistema nervoso centrale (crampi, paralisi centrale dei centri della circolazione e della respirazione). Questi tre effetti, specialmente quello della respirazione, sono la causa principale della morte. Nel cavallo manca questo sintomo cardinale. La letteratura non ne indica la causa. Non vi sono ancora sufficienti pubblicazioni sul passaggio placentare e sugli effetti sul feto, per illustrare il problema della intossicazione fetale. Il passaggio nel latte bovino è stato descritto per il dimetoato ed i suoi PO-analoghi. Il solo quadro patologico-anatomico non permette di formulare una diagnosi. Essa si pone meglio con l'identificazione della colinesterasi nel sistema del plasma, del sangue e nervoso.

La terapia si indirizza sul mantenimento della respirazione, la somministrazione di atropina, la riattivazione delle colinesterasi (Oxim). Queste nella pecora non hanno effetto.

Summary

The numerous cases of poisoning caused by organic phosphate insecticides among domestic animals, as described in literature, have given rise to this survey. Parathion is taken as an example to show that a quantitative toxicological comparison among different kinds of animals is not possible, because the various authors do not all have the same conception of toxicity. The symptoms of poisoning are manifold, and for this reason a poisoning is not always recognised as such. The miosis so typical among affected human beings seldom occurs in peroral poisoning of domestic animals. In the animal the poisoning leads, through blockage of the cholinesterase, to an accumulation of acetylcholine, which is manifested in:

a) symptoms analogous to those of muscarin (increased secretion in various glands, spasms of the flat muscles)

b) an effect similar to that of nicotin (twitching and subsequent paralysis of the round muscles)

and c) affection of the central nervous system (cramps, central paralysis of the circulatory and respiratory centres).

All three effects are responsible for the main cause of death by this poisoning, i.e., respiration failure. But in the horse this cardinal symptom does not occur, and no explanation could be found in literature. The question of embryotoxicity cannot be answered, as too little has so far been published about the placental passage of these substances and the effect on the foetus in general. A transition into the milk of cows is described for dimethoate and analogous PO substances. The pathological-anatomical picture by itself does not permit a diagnosis; this can be made rather by ascertaining the blockage of cholinesterase in the plasma, erythrocyte and nervous systems.

Therapy consists in maintaining the functioning of respiration and in applying atropin and re-activators of the cholinesterase (Oxim). But in sheep the latter do not have a favourable effect.

Literatur

- [1] Barnes J.M. and Duff J.L.: *Brit. J. Pharmacol.* 9, 153 (1954). – [2] Du Bois K.P., Salerno P.R. and Coon J.M.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* 95, 79 (1949). – [3] Borbély F.: *pers. Mitt.* (1969). – [4] O'Brien R.D., Dauterman W.C. and Niedermeier R.P.: *J. Agr. Food Chem.* 9, 39 (1961). – [5] Brown R.V., Kungel A.M., Somers L.M. and Wills J.H.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* 120, 276 (1957). – [6] De Candole C.A., Douglas W.W., Lovatt E.C., Holmes R., Spencer K.E.V., Torrance R.W. and Wilson K.M.: *Brit. J. Pharmacol.* 8, 466 (1953). – [7] Mc Curnin D.M.: *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 155, 1359 (1969). – [8] Dedek W. und Schwarz H.: *Z. Naturf.* 22 b, 1166 (1967). – [9] *ibid.*: 24 b, 744 (1969). – [10] Duensing F. und Erdmann W.D.: *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 223, 506 (1954). – [11] Edelweijn Z. and Faff J.: *Acta Physiol. pol.* 17, 695 (1966). – [12] Erdmann W.D.: *pers. Mitt.* (1969). – [13] Erdmann W.D. und Lendle L.: *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* 10, 104 (1958). – [14] Erdmann W.D. und Schaeffer K.P.: *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 223, 519 (1954). – [15] Fechner G., Ackermann H. und Lexow B.: *Z. Lebensmitt. Untersuchg.* 140, 145 (1969). – [16] Fredriksson T., Hanson C.H. and Holmstedt B.: *Arch. int. pharmacodyn.* 126, 288 (1960). – [17] Garner R.J.: *Nord. Vet. Med.* 8, 514 (1956). – [18] McGirr J. L. and Papworth D. S.: *Vet. Rec.* 65, 857 (1953). – Grob D.: *Hdb. exp. Pharm.* XV Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963. – [20] Guarda F.: *Annali Fac. Med. Vet. Torino* 9, 373 (1959). – [21] *id.*: *Wien. tierärztl. Mschr.* 47, 842 (1960). – [22] Hahn H.L. und Henschler D.: *Naunyn-Schmiedbergs Arch. Pharmak. exp. Path.* 260, 130 (1968). – [23] Harris L.W., Fleisher J.H., Vick J. and Cliff W.J.: *Biochem. Pharmacol.* 18, 419 (1969). – [24] Hecht G. und Wirth W.: *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 211, 264 (1950). – [25] Jackson J.B., Drummond R.O., Buck W.B. and Hunt L.M.: *J. Econ. Ent.* 53, 602 (1960). – [26] Van Kampen K.R., James L.F., Rasmussen J., Huffaker R.H. and Fawcett M.O.: *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 154, 623 (1969). – [27] Kewitz H. und Nachmansohn D.: *Arch. Biochem.* 66, 271 (1957). – [28] Knapp F.W. und Graden A.P.: *J. Econ. Ent.* 57, 790 (1964). – Koelle G.B. and Gilman A.: *J. Pharmacol.*

exp. Ther. 87, 435 (1946). – [30] Konst H. and Plummer P.J.G.: Can. J. comp. Med. 14, 90 (1950). – [31] Lemmermoehle G.: Vet. med. Nachr. 1969, 139. – [32] Leuzinger S.: Festschr. Prof. Borbély, City-Druck, Zürich 1970. – [33] Lorke D. und Kimmerle G.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. exp. Path. 263, 237 (1969). – [34] Medda A., Reinhardt S. und Muscas L.: Vet. med. Nachr. 1969, 272. – [35] Munoz D.A.: Mem. IV Congr. Nav. Med. vet. Zootec. 116 (1962). – [36] Pankaskie J.E., Fountaine F.C. and Dahm P.A.: J. Econ. Ent. 45, 51 (1952). – [37] Polet H. and De Schaepdryver A.F.: Arch. int. pharmacodyn. 118, 231 (1959). – [38] Radeleff R.D. and Woodard G.T.: J. Amer. Vet. Med. Ass. 130, 215 (1957). – [39] Schrader G.: Die Entwicklung neuer insektizider Phosphorsäureester, Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1963. – [40] Siedek H. and Thaler H.: Arch. int. pharmacodyn. 91, 194 (1952). – [41] Svetlicic B. and Vandekar M.: J. comp. Path. 70, 257 (1960). – [42] Tracy R.L., Wodcock J.G. and Chodroff S.: J. Econ. Ent. 53, 593 (1960). – [43] Wilber C.G. and Morrison R.A.: Amer. J. vet. Res. 16, 308 (1955). – [44] Woodard G.T.: Vet. Med. 52, 571 (1957). – [45] Zuerrer O.: Schweiz. Arch. Tierheilkd. 111, 355 (1969).

Progressive Retinaatrophie beim Hund von K. C. Barnett, The Veterinary Record, 86, 20, 588.

Bekanntlich spielt in England die progressive Retinaatrophie beim Hund eine besonders große Rolle. Eine wirksame Behandlung ist nicht bekannt, die Erkrankung kann nur beschränkt oder schließlich ausgerottet werden durch Elimination der betroffenen Tiere aus der Zucht. Die britische Veterinärvereinigung hat schon früher, zusammen mit dem Kennel-Club, einen Nachweisdienst für diese Anomalie eingerichtet, der aber wegen der hohen Kosten nur spärlich benutzt wurde. Im Januar 1969 wurde der Nachweisdienst erweitert und verbilligt, was eine größere Beteiligung ergab. Während der ersten 12 Monate wurden 1067 Hunde untersucht. Die beiden Vereinigungen haben zusammen ein Untersuchungsformular aufgestellt, für welches aber vorläufig nur 18 Spezialisten verbindlich zeichnen können. Der Hundebesitzer geht zu seinem Tierarzt, der den Hund provisorisch untersucht und beim nächsten Spezialisten anmeldet. Diese sind über die ganzen Britischen Inseln verteilt, so daß die Distanzen nicht zu groß werden. Bei negativem Ausfall der Untersuchung stellt der Spezialist auf dem offiziellen Formular ein Attest aus, das für den Verkauf der Zuchtprodukte vom untersuchten Tier sehr wertvoll ist. Da die Erkrankung sich oft erst in einem gewissen Alter entwickelt, wurde für 15 Rassen und Unterrassen ein Schema aufgestellt, in welchem Alter ein definitives Zeugnis abgegeben werden kann. Die Altersgrenzen betragen 3–6 Jahre, je kleiner die Hunderasse, um so weniger Jahre. Für eine frühere Untersuchung kann ein provisorisches Zeugnis ausgestellt werden.

Beim Irish-Setter hat das Verfahren offenbar bereits zur Ausrottung der Erkrankung geführt. Besonders wichtig ist die Bekämpfung ferner für den Labrador, für den Collie, für alle Pudel und den kleinen langhaarigen Dackel.

A. Leuthold, Bern