

Phosdrin

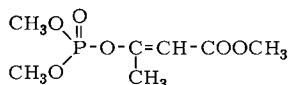
MAK 0,01 ppm
0,1 mg/m³

Datum der letzten Festsetzung: 1961

Synonyma: Mevinphos

Chemische Bezeichnung: 0,0-Dimethyl-0-(1-carbomethoxy-1-propen-2-yl)-phosphat

Formel: C₇H₁₃O₆P



Molekulargewicht: 224,15
Schmelzpunkt: -56 °C
Siedepunkt: 106–107 °C bei 0,1 Torr
Dampfdruck bei 20 °C: 2,2 × 10⁻³ Torr

1 ppm = 9,316 mg/m³ 1 mg/m³ = 0,107 ppm

Allgemeiner Wirkungscharakter

Phosdrin wirkt als Alkylphosphat hemmend auf die Cholinesterasen des Blutes und der Gewebe. Die Giftwirkungen lassen sich sämtlich auf die endogene Anhäufung des natürlichen Überträgerstoffes im autonomen und motorischen Nervensystem, Acetylcholin, zurückführen. Eine 50%ige Hemmung der Erythrocyten-Hirn- und Plasma-Cholinesterase von Ratten wird durch 1,5, 2,0 und 3,0 × 10⁻⁶ Mol. Phosdrin/l verursacht [1]. Technische Produkte sind Gemische aus cis- und trans-Phosdrin. Die pI 50-Werte von menschlicher Vollblut-Cholinesterase wurden mit 7,75 bzw. 6,1 für cis- und 5,93 bzw. 4,4 für trans-Phosdrin angegeben [2, 3]. Die entsprechenden Werte waren für Rindererythrocyten-Cholinesterase 6,75 und 4,75; für Mäusehirn-Cholinesterase 7,16 und 5,25 [4]. Die beiden Isomeren hatten dementsprechend bei Rindererythrocyten-Cholinesterase unterschiedliche Affinitätskonstanten und Phosphorylierungsbeträge [5] und eine rasche Spontanreaktivierung im Vergleich zu anderen Organophosphaten in vivo [6]. Phosdrin wird vom Intestinaltrakt, den Lungen, der Haut und dem Auge rasch resorbiert und im Organismus schnell abgebaut. Sowohl nach einmaliger oraler Gabe von 2 mg/kg wie auch nach 7 Tagen hintereinander erfolgter Verabreichung von täglich 1 mg Phosdrin/kg wurden in der Milch von Kühen an Phosdrin und Hydrolysenprodukten unter 0,3 ppm gefunden. Die Gewebe einer Kuh, die an 7 Tagen

2 Phosdrin

je 1 mg/kg mit ^{32}P markiertem Phosdrin oral erhalten hatte, enthielten neben geringen Mengen Metaboliten (einziger nachgewiesener Stoff Dimethylphosphat: Leber 0,9 ppm, Nieren 0,4 ppm) nur wenig Phosdrin: Leber 0,3 ppm, Nieren: 0,04 ppm, in allen anderen Geweben noch weniger. Im Blut ist Phosdrin nur 2–4 Stunden nachweisbar. Ca. 50–70 % der Metaboliten (vor allem Dimethylphosphat) fanden sich im Harn, 20–30 % in den Faeces [7].

Der Abbau von cis- und trans-Phosdrin im Mäuseleberhomogenat wurde untersucht [4, 8–10]. Cis-Phosdrin wurde Glutathion-abhängig enzymatisch zu cis-Desmethylphosdrin, trans-Phosdrin Glutathion-unabhängig zu Dimethylphosphat abgebaut.

Bei Mäusen und Ratten wurde durch vorherige Induktion der mikrosomalen Leberenzyme (Behandlung mit Phenobarbital) die akute Toxizität von Phosdrin etwas vermindert [11].

Erfahrungen beim Menschen

Beobachtungen über die Wirkung von Phosdrin am Menschen liegen nur nach akuten Vergiftungen vor. Diese waren meist durch Einatmung von Dämpfen, Aerosolen und Stäuben bzw. durch Hautkontamination bei gewerblichen Arbeiten zustandegekommen [12–23].

Im Rahmen der US-Registrierungen von Vergiftungen durch Pestizide waren von 32 Fällen in Florida (1964–1965) 7 auf Phosdrin zurückzuführen [24]. Von den 911 in Kalifornien gemeldeten Pestizidvergiftungen bei Arbeitern waren 254 durch organische Phosphorsäureverbindungen bedingt, 29 Fälle entstanden durch Phosdrin [23, 25]. Die Untersuchung von 114 Arbeitern, die vor 3 Jahren eine Pestizid-Vergiftung hatten (davon 30 Fälle durch Phosdrin), ergab keine Spätveränderungen [26].

In zwei Phosdrin-Fabriken wurde als Ursache der auftretenden Vergiftungen eine Aufnahme durch Inhalation festgestellt (Konzentrationsangaben fehlen!) [27]. Bei Einsatz von Phosdrin im Hopfenbau wurden Konzentrationen von 0,013 bis 0,029 mg/m³ gemessen. Ob die dabei festgestellte geringe Cholinesterase-Hemmung im Blut durch Inhalation oder Hautkontakt bedingt war, konnte nicht entschieden werden [28]. Bei vier mit Spritzarbeiten beschäftigten Männern, die eine Phosdrin-Vergiftung erlitten hatten, wurde dabei die Nierenfunktion geprüft: Die tubuläre Rückresorption von Phosphat war normal, zum Teil bestand vorübergehend eine Aminoacidurie [29, 30]. Über Selbstmorde mit Phosdrin wurde berichtet [31–34].

Die Wirkungen von Pralidoxim und Obidoxim als Antidote bei Phosdrin-Vergiftungen wurden unterschiedlich beurteilt. Die Reaktivierung der gehemmten Cholinesterase war teilweise gering [13, 14, 21, 35, 36].

Phenothiazin-Gaben erscheinen bei einer Phosdrin-Vergiftung kontraindiziert [12].

Über Versuche mit Phosdrin bei Freiwilligen liegen keine Angaben vor. Die Geruchs- und Reizschwelle ist nicht bekannt.

Tierexperimentelle Befunde

a) Akute Toxizität

Die LD 50 von technischem Phosdrin bei *oral*er Verabreichung war bei Ratten zwischen 3,7 und 7,0 mg/kg [37–43], bei Mäusen zwischen 4,3 und 12,3 mg/kg [40, 44] und Kühen 7,52 mg/kg [45]. Die Symptome traten rasch auf, und der Eintritt des Todes erfolgte stets in einer Stunde [38, 40, 41]. Es bestand eine deutliche Geschlechtsspezifität, insofern als die weiblichen Tiere stets empfindlicher als die männlichen waren. Cis-Phosdrin hat deutlich stärkere, die Cholinesterase inhibierende Wirkung und eine höhere Toxizität als trans-Phosdrin [2, 3, 8, 46, 48]. So waren die oralen LD 50-Werte bei Mäusen 2,0 bzw. 45,0 mg/kg [46]. – Die LD-50-Werte bei *intraperitonealer* Applikation waren bei Ratten 1,2–1,51 mg/kg [11, 40, 47] und bei Mäusen 2,51–3,2 mg/kg [11, 44], bei *subkutaner* bzw. *intravenöser* Injektion bei Mäusen 1,18 bzw. 0,68 mg/kg [44]. Die *perkutane* LD 50 von technischem Phosdrin lag bei Ratten zwischen 4,2 und 9,0 mg/kg [37–39] und war somit gleich hoch wie bei oraler Applikation. Lediglich einmal wurden 90 mg/kg angegeben [49]. Bei Kaninchen war die LD 50 33,8 mg/kg [40] und bei Meerschweinchen ca. 28,1 mg/kg [50].

Die Toxizität bei *Inhalation* (LC 50) von technischem Phosdrindampf betrug bei weiblichen Ratten bei einer Exposition von einer Stunde 14,4 ppm (132 mg/m³). Eine vierstündige Exposition einer gesättigten Phosdrin-Luftkonzentration (ca. 3 ppm) wurde von Mäusen und Ratten überlebt. 240 mg Phosdrin/m³ Luft (24 ppm) in Form eines Aerosols verursachten bei diesen Tieren nach 10–15 Minuten Vergiftungserscheinungen und innerhalb einer Stunde den Tod [40]. Eine potenzierende Wirkung konnte durch Phosdrin in Kombination mit anderen organischen Phosphorinsektiziden, wie z. B. EPN [48], Tetram [42], Delnav [43] und Ruelene [51] in Tierversuchen nicht festgestellt werden. Unterschiedliche Ergebnisse wurden mit Phenothiazinen gefunden: Potenzierung mit Chlorpromazin [52], keine Potenzierung mit Promazin [53]. Bei Hühnern war eine neurotoxische Wirkung wie sie z. B. durch DEP, Mipaflox oder EPN zustande kommt, nicht nachzuweisen [38].

Bei Phosdrin-Vergiftungen von Mäusen, Ratten und Hunden war die Behandlung mit Pralidoxim, Obidoxim und HS 6 (meist in Kombination mit Atropin) mäßig bis sehr gut [6, 36, 39, 40, 54, 55].

b) Chronische Toxizität

Länger dauernde Inhalationsversuche mit Phosdrin-Expositionen sind nicht bekannt. Es liegen nur Fütterungsversuche vor. Weibliche Ratten erhielten 60 Tage mit dem Futter 6,3, 12,5, 50 und 100 ppm technisches Phosdrin. 100 ppm verursachten den Tod der Tiere. Die Vergiftungserscheinungen bei 6,3 und 12,5 ppm waren fraglich. Die Körper- und Organgewichte unterschieden sich bei den Versuchsgruppen nicht von denen der Kontrolle. 6,3 ppm senkten die Aktivität der

Hircholinesterase um 10 %, 12,5 ppm um 60 % und 50 ppm um 80 % [1, 40]. 13 Wochen bekamen männliche und weibliche Ratten im Futter 25, 50, 100 bzw. 200 ppm Phosdrin. Zu Todesfällen kam es bei 200 ppm und zu Wachstumshemmung bei 100 ppm. Die Vergiftungserscheinungen waren bei 25 ppm minimal. Bei den Ratten mit 25 ppm und den höheren Dosierungen fanden sich nichtspezifische toxische Degenerationen und Nekrosen der Leber und Nierentubuli, sowie Veränderungen der exogenen Drüsen [56].

In einem weiteren 12-Wochen-Versuch waren die Dosierungen 0,3, 1, 2 und 5 ppm. Eine Hemmung der Cholinesterase von Plasma und Erythrocyten war noch bei 2 ppm nachweisbar. Dagegen hemmten 5 ppm die Hircholinesterase nicht [56]. Bei 12-Wochen-Fütterungsversuchen waren die Grenzen der signifikanten Hemmung der Erythrocyten-Cholinesterase männlicher Ratten bei 1,1 ppm, weiblicher bei 1,3 ppm Phosdrin im Futter [57].

Männliche und weibliche Hunde erhielten im Futter technisches Phosdrin während 14 Wochen in folgenden Mengen: 0,3 , 1,0 , 2,5 , 5,0 , 75 und 200 ppm. Todesfälle wurden bei 200 ppm und Vergiftungssymptome bei 75 ppm festgestellt. Die Cholinesterase von Erythrocyten und Plasma war bei 2,5 ppm und höher gehemmt, die des Hirns bei 5 ppm nicht gehemmt. Die bei den Ratten bei 25 ppm gefundenen Organschädigungen entsprachen denen der Hunde bei 200 ppm [56].

Somit war der no-effect-level für Phosdrin bei Ratten und Hunden im 3-Monate-Versuch 1,0 ppm.

Die Verabreichung von 1,0 , 5 und 20 ppm Phosdrin im Futter von Milchkühen während 12 Wochen hatte keinen Einfluß auf die Milchproduktion und den Fettgehalt der Milch. Die Erythrocyten-Cholinesterase war bei 5 und 20 ppm gehemmt. Erhielten Kälber in Milch für 3 Wochen 0,2 , 2 und 20 ppm Phosdrin, so war die Hemmung der Erythrocyten-Cholinesterase bei 2 und 20 ppm signifikant [7].

Begründung des MAK-Wertes

Der MAK-Wert von 0,01 ppm ist keine Toxizitätsgrenze. Eine solche kann wegen fehlender Inhalationsversuche im akuten und chronischen Bereich eben wirksamer Konzentrationen nicht genannt werden. Ebenso fehlen Angaben für den Menschen am Arbeitsplatz mit gemessenen Luftkonzentrationen und deren Auswirkungen auf die Cholinesterase.

Die bei Ratten, Hunden und Kühen in den langfristigen Fütterungsversuchen (3 Monate) festgestellten Wirkungen sind wegen der unterschiedlichen Resorptionsbedingungen, Verteilung im Organismus und damit verknüpfter Kinetik der Entgiftung nicht ohne weiteres auf wiederholte Inhalationsexpositionen zu übertragen.

Der Wert von 0,01 ppm beinhaltet nach Kalkulation von inhalierbarer Menge am Arbeitsplatz und bekannten Wirkungen durch perorale Aufnahme an Mensch und Tier eine große Sicherheitsspanne.

Wegen der Gefahr der Hautresorption (zahlreiche perkutane Vergiftungsfälle) ist die Kennzeichnung „H“ erforderlich.

Literatur

1. Morse, M. S., J. K. Kodoma, C. H. Hine: *Proc. Soc. exp. Biol.* 83, 765 (1953)
2. Casida, J. E.: *Science* 122, 597 (1955)
3. Gatterdam, P. E., J. E. Casida, D. W. Stoutamaire: *J. econ. Ent.* 52, 570 (1959)
4. Morello, A., E. Y. Spencer, A. Vardanis: *Biochem. Pharmacol.* 16, 1703 (1967)
5. Chiu, Y. C., W. C. Dautermann: *Biochem. Pharmacol.* 18, 359 (1969)
6. Hahn, H. L., D. Henschler: *Arch. Toxikol.* 24, 147 (1969)
7. Casida, J. E., P. E. Gatterdam, J. B. Knaak, R. D. Lance, R. P. Niedermeier: *J. agric. Food Chem.* 6, 658 (1958)
8. Morello, A., E. Y. Spencer: *Biochem. biophys. Res. Commun.* 29, 241 (1967)
9. Morello, A., A. Vardanis, E. Y. Spencer: *Canad. J. Biochem.* 46, 885 (1968)
10. Morello, A., A. Vardanis, E. Y. Spencer: *Biochem. Pharmacol.* 17, 1795 (1968)
11. Du Bois, K. P., F. K. Kinoshita: *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 129, 699 (1968)
12. Arterberry, J. D., R. W. Bonifaci, E. W. Nash, G. E. Quinby: *J. Amer. med. Ass.* 182, 848 (1962)
13. Bell, A., R. Barnes, G. R. Simpson: *Med. J. Aust.* 1, 178 (1968)
14. Brachfeld, J., M. R. Zavon: *Arch. environm. Hlth* 11, 859 (1965)
15. Cavagna, G., G. Locati: *Ann. Biol. clin.* 26, 1003 (1968)
16. Durham, W. F., H. R. Wolfe, G. E. Quinby: *Arch. environm. Hlth* 10, 55 (1965)
17. Hayes, W. J., C. I. Pirkle: *Arch. environm. Hlth* 12, 43 (1966)
18. Van Raalte, D.: *Arch. Mal. prof.* 23, 123 (1962)
19. Roche, L., E. Lejeune, J. M. Robert, M. Lachèze-Rey: *Arch. Mal. prof.* 22, 52 (1961)
20. Rossiter, E. J.: *Practitioner* 184, 769 (1960)
21. Meinecke, K. H., H. Stoeckel: *Arch. Toxikol.* 21, 284 (1966)
22. Warren, O.: *J. Amer. med. Ass.* 184, 260 (1966)
23. West, I., T. H. Milby: *Residue Rev.* 11, 141 (1965)
24. Davies, J. E., J. O. Welke, J. L. Radomski: *J. occup. Med.* 7, 612 (1965)
25. Kay, K.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 5, 737 (1964)
26. Tabershaw, I. R., W. C. Cooper: *J. occup. Med.* 7, 5 (1965)
27. Hartwell, W. V., G. R. Hayes: *Arch. environm. Hlth* 11, 564 (1965)
28. Winkler, K. O., H. Arent: *Zbl. Arbeitsmed.* 17, 373 (1967)
29. Davies, J. E., J. B. Mann, P. M. Tocci: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 160, 323 (1969)
30. Morgan, D. P., C. C. Roan: *Arch. environm. Hlth* 19, 633 (1969)
31. Burger, E., W. Janssen: *Arch. Kriminol.* 135, 34 (1965)
32. Farago, A.: *Arch. Toxikol.* 23, 233 (1968)
33. Farago, A.: *Arch. Toxikol.* 24, 309 (1969)
34. Ponsold, A., G. Bohn: *Arch. Toxikol.* 21, 163 (1965)
35. Quinby, G. E.: *J. Amer. med. Ass.* 187, 202 (1964)
36. Natoff, I. L., B. Reiff: *Brit. J. Pharmacol.* 38, 433P (1970)
37. Gaines, T. B.: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 2, 88 (1960)
38. Gaines, T. B.: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 14, 515 (1969)
39. Klotzsche, C.: *Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 21, 92 (1964)
40. Kodoma, J. K., M. S. Morse, H. H. Anderson, M. K. Dunlap, C. H. Hine: *Arch. industr. Hyg.* 9, 45 (1954)
41. Sanderson, D. M.: *J. Pharm. Pharmacol.* 13, 435 (1961)
42. Shaffer, B. C., B. West: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 2, 1 (1960)
43. Frawley, J. P., R. Weir, T. Tusing, K. P. Dubois, T. C. Calandra: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 5, 605 (1963)

6 Phosdrin

44. Natoff, I. L.: J. Pharm. Pharmacol. 19, 612 (1967)
45. Sherman, M., E. Ross: Toxicol. appl. Pharmacol. 3, 521 (1961)
46. Spencer, E. Y.: Canad. J. Biochem. 39, 1790 (1961)
47. Brodeur, J., K. P. Dubois: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 114, 509 (1963)
48. Seume, F. W., R. D. O'Brien: Toxicol. appl. Pharmacol. 2, 495 (1960)
49. Jones, K. H., D. M. Sanderson, D. N. Noakes: World Rev. Pest Control 8, 135 (1969)
50. Cartter, M. A.: Meded. Landbouwhooges. Opzoek. stat. Gent 26, 1553 (1961)
51. McCollister, D. D., K. J. Olson, V. K. Rowe: Food Cosmet. Toxicol. 6, 185 (1968)
52. Zavon, M. R.: persönliche Mitteilung, zit. [53]
53. Gaines, T. B.: Science 138, 1260 (1962)
54. Erdmann, W. D.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 263, 61 (1969)
55. Zech, R., W. D. Erdmann, H. Engelhard: Arzneimittel-Forsch. 17, 1196 (1963)
56. Cleveland, F. P., J. F. Treon: J. Agric. Food Chem. 9, 484 (1961)
57. Kettering Laboratory Cincinnati, Ohio 1957 und 1961: Food and Drug Org. of the United Nations, WHO: Evaluation of the Toxicity of Pesticide Residues in Food. FAO Meeting Report NO. PL/1965/10/1
WHO/Food Add./27 (1965), Rom 1965

abgeschlossen am 15. 10. 1971