

## **Chemisch-Toxikologische Befunde bei einer tödlich verlaufenen suicidalen Vergiftung mit Demeton-S-Methyl\***

**D. Schludecker and R. Aderjan**

Institut für Rechtsmedizin der Universität Heidelberg, Voßstrasse 2, D-6900 Heidelberg, Bundesrepublik Deutschland

### **Lethal Suicidal Intoxication with Demeton-S-Methyl**

**Summary.** A case of lethal suicidal intoxication with demeton-S-methyl is reported. Capillary chromatography on wide-bore columns (CP-sil 5, 0.53 mm ID, 1 µm film thickness) was used for the quantitative determinations of this substance in the body fluids and tissues.

**Key words:** Intoxication, demeton-S-methyl – demeton-S-methyl, intoxication

**Zusammenfassung.** Fallbericht über eine tödlich verlaufene suicidale Vergiftung mit Demeton-S-Methyl (Metasystox) nach oraler Aufnahme. Mittels Gaschromatographie an einer wide bore Kapillare CP-sil 5, 0.53 mm ID, 1 µm Filmdicke, wurde der unveränderte Wirkstoff in Körperflüssigkeiten und Organen einfach und quantitativ bestimmt.

**Schlüsselwörter:** Demeton-S-Methyl, Intoxikation – Intoxikation, Demeton-S-Methyl

### **Einleitung**

Intoxikationen durch cholinesterasehemmende phosphororganische Insektizide vom Typ des Metasystox sind in der neueren Literatur selten beschrieben. Jährlich kommen im Obduktionsgut und bei klinisch-toxikologischen Untersuchungen einige Fälle von Intoxikationen mit diesem Wirkstoff vor.

Da Metasystox-Präparate schon seit den 50er Jahren in das Repertoire toxikologischer Untersuchungen gehören [8, 17, 28, 34] sind besonders in der frühen Zeit nach Einführung des Präparates Metasystox R vielfältige Labormethoden erarbeitet worden, die zumindest einen qualitativen Nachweis des Wirkstoffes

\*Diese Arbeit ist Herrn Professor Dr. med. Georg Schmidt zu seinem 65. Geburtstag gewidmet.

*Sonderdruckanfragen an:* R. Aderjan

gewährleisten. Zunächst wurden wirksame biologische Screening-Methoden, z.B. Fliegentest [1], Mäusetest [10] eingesetzt. Trotz der rapiden Entwicklung der instrumentellen Analytik zählen gegenwärtig immer noch dünn-schichtchromatographische bzw. kombinierte enzymatisch-dünn-schichtchromatographische Verfahren zu den gebräuchlichen Verfahren zum raschen Nachweis von cholinesterasehemmenden Stoffen [9]. Im Gegensatz zu Parathion wird jedoch kaum über den gaschromatographischen Nachweis von Demeton-S-Methyl bei Vergiftungen berichtet [6, 7, 11, 16, 19].

Literaturbekannte Publikationen über Demeton-S-Methyl beschränken sich meist auf den Einsatz von extrakorporalen Gifteliminationstherapien und deren Verlauf [18, 38], wobei außer der Bestimmung der Cholinesteraseaktivität nur selten weiterführende toxikologische Diagnostik durchgeführt wurde [22–27]. Der Grund hierfür ist nicht zuletzt darin zu suchen, daß dieser Wirkstoff kaum geeignet an gepackten Standardsäulen wie z.B. OV-101, für die toxikologische Analytik darzustellen war. Für Demeton-S-Methyl wurde ein Retentionsindex an OV-1 von 1628 beschrieben [20, 30, 32]. Die meisten Arbeiten über quantitative gaschromatographische Nachweisverfahren stammen aus der Rückstandsanalytik [12, 14, 38].

Mit Einführung der Kapillartrennsäulen ist es möglich, eine Reihe von Verbindungen chromatographisch weit besser darzustellen, als auf gepackten Säulen [29, 35, 37, 39, 40], zu denen auch Demeton-S-Methyl zu zählen ist. Eine empfohlene Bestimmung für die Rückstandsanalytik ist die NIOSH-Methode S280, die für die Analyse von Luft gedacht ist [4, 5, 31, 33].

## Kasuistik

Ein 50jähriger verheirateter Bauingenieur wurde von seiner Ehefrau im Schlafzimmer der Wohnung tot aufgefunden. Auf dem Nachttisch stand eine Tasse, in der sich eine rötlich-weißliche Flüssigkeit befand. Nach Angaben der Ehefrau sei ihr Mann beruflich sehr engagiert gewesen, habe aber in letzter Zeit sich in neurologische Behandlung begeben müssen, da er unmittelbar hintereinander zwei Unfälle verursacht habe, ohne sich an die Vorgänge zu erinnern. Als er aufgefordert wurde, ein ärztliches Gutachten über seine Kraftfahreignung vorzulegen, habe er Selbstmordabsichten geäußert. Zuletzt lebend gesehen wurde er gegen 21.00 Uhr. Am Todestag um 5.00 Uhr wurde er leblos von seiner Frau aufgefunden und der herbeigerufene Notarzt konnte nur noch den Tod feststellen.

## Material und Methoden

Bei der Sektion des Verstorbenen wurden für chemisch-toxikologische Untersuchungen die auf Tabelle 1 ersichtlichen Körperflüssigkeiten und Organteile asserviert.

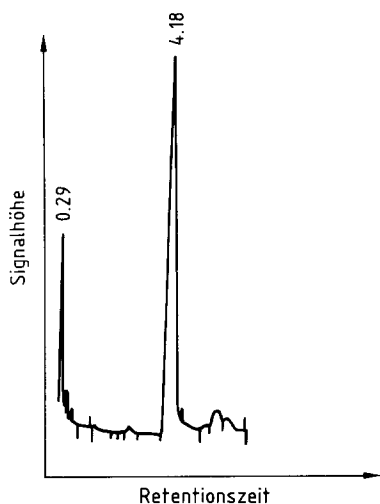
Die quantitativen gaschromatographischen Untersuchungen erfolgten nach Direktextraktion mit n-Hexan. Für die Bestimmungen wurden jeweils 1 ml Körperflüssigkeit oder Anteile von wäßrigen Gewebehomogenaten entsprechend 1 g Gewebe eingesetzt. Die Chromatographie erfolgte an einer „wide-bore“ Kapillarsäule mit folgenden chromatographischen Bedingungen:

Verwendet wurde ein Gaschromatograph der Firma Shimadzu GC-9A mit einem Phosphor-Stickstoff-Detektor, Trennkapillare CP-sil 5, Länge: 10 m, Säulentemperatur 170°C, Detektor 210°C.

**Tabelle 1.** Gaschromatographisch bestimmte Demeton-S-Methylkonzentrationen in Körperflüssigkeiten und Organen

|                               | Demeton-S-Methylkonzentrationen<br>mg/l, bzw. mg/kg |
|-------------------------------|---|
| <i>Untersuchungsmaterial:</i> |   |
| Schenkelvenenblut             | 7,4   |
| Herzblut                      | 16,1  |
| Augenflüssigkeit              | 54,6  |
| Liquor                        | 83,8  |
| Gallenflüssigkeit             | 59,8  |
| Mageninhalt                   | 61,1 <sup>a</sup>                                   |
| Gehirn                        | 43,7  |
| Leber                         | 7,0   |
| Niere                         | 31,6  |
| Lunge                         | 31,9  |
| Muskel                        | 58,8  |
| Oberer Dünndarm               | 165,3   |
| Mittlerer Dünndarm            | 54,3  |
| Unterer Dünndarm              | 54,7  |

<sup>a</sup>42,8 mg bezogen auf 700 ml asservierten Mageninhalt

**Abb.1.** Chromatographische Darstellung von Demeton-S-Methyl nach Zusatz von 10 µg zu 1 ml wirkstofffreiem Blut. Rt.: 4.18 min

Die Detektorsignale zur Standardmeßreihe verlaufen in linearer Abhängigkeit zu zugesetzten Konzentrationen in wirkstoffreiem Blut oder entsprechenden Gewebehomogenaten. Die Meßwerte sind Mittelwerte aus zwei Bestimmungen. Die Peakflächen wurden mit einem Hewlett Packard 3390 A Integrator ausgewertet (Abb.1).

## Ergebnisse und Diskussion

In Tabelle 2 ergibt die Bilanzierung von Demeton-*S*-Methyl-Konzentrationen in Körperflüssigkeiten und Geweben eine Menge, die die Aufnahme im Bereich der einfach letalen Dosis von ca. 5 g vermuten läßt [13]. Bei der Mengenberechnung sind allerdings die Metabolite, das entsprechende Sulfoxid, bzw. die Sulfonverbindung [21] nicht berücksichtigt, über deren Bildungsgeschwindigkeit wenig bekannt ist. Unklar ist daher, inwieweit Metabolite bei einer Überlebenszeit im Bereich unter 6 Std gebildet werden konnten. Die Konzentration im Lebergewebe spricht für Metabolisierungsprozesse. Die von Hall und Carson (1970) angegebenen Konzentrationsdaten betrugen 10 mg/l im Blut, 58,8 mg/l in der Gallenflüssigkeit, 5 mg/kg in der Niere, 17 mg/kg in der Leber und 121 mg/l im Urin [13]. Unsere Ergebnisse zeigen, daß Metasystox wesentlich höhere Gewebe- als Blutkonzentrationen aufweist, was auf einen hohen Verteilungskoeffizienten hinweist. Damit reiht sich Demeton-*S*-Methyl unter die Substanzen ein, für die eine postmortale Rückverteilung von Gewebe ins Blut angenommen werden kann [2, 3]. Auch wir konnten unterschiedliche Konzentrationen in Herzblut und Schenkelvenenblut feststellen (s. Tabelle 1), wie bereits bei anderen Wirkstoffen mit hohen Verteilungsvolumen beschrieben wurde [2, 15], z.B. trizyklische Antidepressiva, Herzglykoside. Unsere Befunde stimmen überein mit Berichten, wonach Demeton-*S*-Methyl zwar mit einer Clearance von 52,98 ml/min durch Hämodialyse, bzw. von 83,7 ml/min durch Hämo-perfusion aus dem Blut eliminiert werden kann, beide Methoden dennoch eher wenig effizient sind. Der Rückstrom des Wirkstoffes aus den Geweben [23, 27] ins Blut dürfte bei lebenden Menschen für die extrakorporale Giftelimination der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein. Über Kinetik und Verteilung der Metabolite von Demeton-*S*-Methyl, die vergleichbare Toxizität aufweisen [21], gibt es praktisch keine Erfahrung. Dies gilt auch für die routinemäßige quantitativ-gaschromatographische Bestimmung der Metabolite [38].

Für Demeton-*S*-Methyl konnten wir einen Kovats-Retentionsindex von 1560 ermitteln, bezogen auf CP-sil 5 Kapillaren, die hinsichtlich ihrer Polarität

**Tabelle 2.** Schätzung des Körperbestandes an Demeton-*S*-Methyl nach einer tödlich verlaufenen Vergiftung

| Organproben | Gewicht (kg) | Demeton- <i>S</i> -Methyl (mg) |
|-------------|--------------|--------------------------------|
| Blut        | 7            | 51,8                           |
| Muskulatur  | 31           | 1820                           |
| Leber       | 1,87         | 13,2                           |
| Nieren      | 0,32         | 10,1                           |
| Lungen      | 1,26         | 40,2                           |
| Gehirn      | 1,43         | 62,5                           |
| Mageninhalt | 0,7          | 42,8                           |
| Summe       | 43,6         | 2,04 g <sup>a</sup>            |

<sup>a</sup>ca. 50 mg Demeton-*S*-Methyl/kg Körpergewicht, bezogen auf 90% von 71 kg = 3 g

dem Trägermaterial OV-1 bei gepackten Säulen entsprechen. Unser Verfahren kann auch für eilige klinische Blutspiegelbestimmungen verwendet werden, weil es sich um eine einfache Extraktions- und Bestimmungsmethode ohne Derivatisierung des Wirkstoffes handelt, die an meist bereitgehaltenen Trennsäulen ausgeführt werden kann.

## Literatur

1. Ackermann H, Lexion B, Plewka E (1969) Nachweis und Identifizierung von insektiziden Phosphor-, Thiophosphor-, Phosphon- und Carbaminsäureestern im biologischen Material. *Arch Toxicol* 24:316–324
2. Aderjan R, Mattern R (1980) Zur Wertigkeit postmortaler Digoxin-Konzentrationen im Blut. *Z Rechtsmed* 86:13–20
3. Aderjan R, Buhr H, Schmidt G (1979) Investigation of cardiac glycosid levels in human postmortem blood on tissues determined by a special radioimmunoassay. *Arch Toxicol* 42:107–114
4. Anon (1979) Demeton-Oa and Demeton-Sb: Collection on mixed cellulose ester filter followed by XAD-2, desorption with toluene, GC/FPD (Demeton analytical method S 280). Nat Inst Occup Safety and Health, Cincinnati, OH
5. Anon (1985) Demeton-S-Methyl EPA chemical profiles, United States environmental protection agency, Washington D.C., WA 20460, USA, Dec. 4 p
6. Carrington da Costa RB, Maul ER, Pimentel J, Goncalves JS, Rebelo A, Oliveira LC, Rebelo A (1982) A case of acute poisoning by methyl demeton in a female 5 months pregnant. *Arch Toxicol [Suppl]* 5:202–204
7. Felsenstein WC, Staiff DC, Miller GC (1976) Acute demeton poisoning in a child. *Arch Environ Health*, Vol. 31, ISS 5:266–269
8. Fest C, Schmidt KJ (1973) The chemistry of organophosphorus pesticides; reactivity, synthesis, mode of action. *Toxicology*. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
9. Ganguly SK, Bhattacharyya J (1973) Detection of small amounts of pesticides in human biological material by thin-layer chromatography. *Forensic Sci*, Vol. 2, ISS 3:333–338
10. Geldmacher-v. Mallinckrodt M (1967) Der forensische Nachweis von Insektiziden der Systoxgruppe. *Arbeitsmethoden der medizinischen und naturwissenschaftlichen Kriminalistik*, Verlag Max-Römhild, Lübeck
11. Goebel R, Zeichen R, Giessauf W (1969) Eine schwere Vergiftung mit dem Insektizid Metasystox R. *Wien Med Wochenschr*, 119 (39):649–651
12. Greenhalg R, King RR, Marshall WD (1978) Trifluoro-acetylation of pesticides and metabolites containing a sulfoxide moiety for quantification by gas chromatography and chemical confirmatory purposes. *Agric J Food Chem* 26 (2):475–480
13. Hall RA, Carson ED (1970) Case report. *Bull Int Ass Forens Toxicol* 7 (3):6
14. Hill ARC, Wilkins JPG, Findlay NRJ, Lontay KEM (1984) Organophosphorus sulfides, sulfoxides and sulfones. Part I, Determination of residues in fruit and vegetables by gas liquid chromatography. *Analyst (London)* 109:483–487
15. Jones GR, Pounder DJ (1987) Site dependence of drug concentrations in postmortem blood – A case study. *J Anal Toxicol* 11:186–190
16. Jones RD (1982) Organophosphorus poisoning at a chemical packaging company. *Br J Ind Med* 39 (4):377–381
17. Klimmer OR (1971) Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel. *Hundt-Verlag Hattingen*
18. Klose R, Gutensohn G (1976) Behandlung einer Alkylphosphatintoxikation mit gereinigter Serum-Cholinesterase. *Prakt Anesth* 11 (1):1–7
19. Knolle J (1970) Suicidal Vergiftung durch subcutane Injektion eines Gemisches von Parathion und Demeton-O-Methylsulfoxid (E 605 MR). *Arch Toxicol* 26 (1):29–39
20. Nesemann EJR, Seehofer FJR (1970) Screening procedures for organophosphorus, organochlorine and carbamate pesticide residues on tobacco. *Beitr Tabakforsch* 5 (5):207–214

21. Niessen H, Tietz H, Hecht G, Kimmerle G (1963) Über Vorkommen von Sulfoniumverbindungen in Metasystox (i) und Metasystox R und ihre physiologische Wirkung. *Arch Toxicol* 20:44–60
22. Okonek S (1975) Aktuelle Gesichtspunkte zur Intoxikation durch Alkylphosphate. *Biochemische Befunde, Symptomatik und Therapie. Internist* 16:123–130
23. Okonek S (1976) Probable progress in the therapy of organophosphate poisoning. Extracorporale hemodialysis and hemoperfusion. *Arch Toxicol* 35:221–227
24. Okonek S, Hoffmann A (1975) On the question of extracorporal hemodialysis in diquat intoxication. *Arch Toxicol* 33:251–275
25. Okonek S, Hoffmann A, Hemmingsen B (1976) Efficiency of gut lavage, hemodialysis and hemoperfusion in the therapy of paraquat or diquat intoxication. *Arch Toxicol* 36:43–51
26. Okonek S, Kilbinger H (1974) Determination of acetylcholin, nitrosthigmine and acetylcholinesterase activity in four patients with severe nitrosthigmine (E 605 forte) intoxication. *Arch Toxicol* 32:97–108
27. Ozdural AR, Mann H, Brunner H, Piskin E (1982) Adsorption studies on a new immobilized charcoal powder for hemoperfusion. *Proc Int Symp Hemoperfusion Artif Organs*, 4th, 172–174
28. Perkow W (1971/72) Wirksubstanzen der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel. Paul Parey, Berlin Hamburg
29. Prinsloo SM, De Beer PR (1985) Gas chromatographic relative retention data for pesticides on nine packed columns: I. Organophosphorus pesticides, using flame photometric detection. *J Assoc Off Anal Chem* 68(6):1000–1008
30. Ramsey J, Lee P, Osselton MD, Moffat A (1980) Gas-liquid chromatographic retention indices of 296 non-drug substances on SE-30 or OV-1 likely to be encountered in toxicological analyses. *J Chromatogr* 184:185–206
31. Roseboom H, Groenemeijer GS (1981) Residues of organophosphorus pesticides as determined by capillary gas chromatography. *Meded Fac Landbouwwet, Rijksuniv* 46(1):325–330
32. Salame M (1968) Advantage of electron capture gas chromatography for the analysis of organophosphorus pesticides. *Ann Biol Clin (Paris)* 26(7–9):1011–1021
33. Schaeffers FI (1982) Preparation of capillary columns. *Lebensm Chem Gerichtl Chem* 36(4):83–87
34. Schrader G (1963) Die Entwicklung neuerer insektizider Phosphorsäure-Ester. Verlag Chemie Weinheim
35. Schronk LR, Colvin BM, Hanks AR (1978) Gas liquid chromatographic determination of oxydemeton-methyl in commercial formulations. *J Assoc Off Anal Chem* 61(3):500–503
36. Schultek T, Schwieder G (1985) Schwere Alkylphosphat-Intoxikation sofort mit Antidot behandeln. *Notfallmedizin* 11:1282–1300
37. Thompson JF, Mann JB, Apodaca AO, Kantor EJ (1975) Relative retention ratios of ninety-five pesticides and metabolites on nine gas-liquid chromatographic columns over a temperature range of 170 to 204, deg. in two detection modes. *J Assoc Off Anal Chem* 58(5):1037–1050
38. Thornton JS, Olson TJ, Wagner K (1977) Determination of residues of Metasystox-R and metabolite in plant and animal tissues and soil. *Agric J Food Chem* 25(3):573–576
39. Wagner K, Thornton JS (1977) Method for the gas chromatographic determination of Metasystox (i) and Metasystox-R residues in plants, soil and water. *Pflanzenschutz-Nachr* 30(1):1–17
40. Zeeuw de RA, Wijsbeek J (1986) Potentials of wide-bore fused silica capillary columns for substance identification by means of retention indices. *J Anal Toxicol* 10:132–134

Eingegangen am 3. März 1988