

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Universität Leipzig
(Komm. Direktor: Doz. Dr. med. SIEGFRIED KREFFT).

Untersuchungen zur Toxicität des Zephirols.

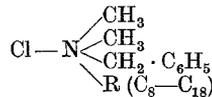
Von

W. ARNOLD und S. KREFFT.

Im Jahre 1933 wurde von den Bayer-Werken das Desinfektionsmittel „Zephirol“ in den Handel gebracht.

Zephirol ist eine wäßrige Lösung hochmolekularer Alkyldimethylbenzylammoniumchloride. Sie ist an sich eine geruchsfreie, angenehm parfümierte, gelblich-klare Flüssigkeit, die beim Schütteln stark schäumt und annähernd neutrale Reaktion aufweist. In Reinsubstanz (100%ig = Urzephirol) ist dieses Mittel der Allgemeinheit nicht zugänglich. Die handelsübliche Lösung ist eine 10%ige wäßrige Lösung des Urzephirols.

Im Gegensatz zu gewöhnlichen Seifen, bei denen das Anion wirksam ist, liegen beim Zephirol (quarternäre Ammoniumbase) kationenaktive Seifen vor, die man deshalb als Invertseifen bezeichnet. Der Alkylrest besteht aus teilweise ungesättigten Kohlenwasserstoffen der Paraffinreihe mit 8—18 Kohlenstoffatomen.



Formel des Zephirols.

Zephirol ist gut wasserlöslich, die Löslichkeit ist noch besser als bei Sagrotan (G. KOY). Die Verdünnungen sind praktisch farblos, klar. Je nach der Konzentration schäumt die Flüssigkeit mehr oder weniger. Die Verdünnungen bleiben recht lange konstant und zeigen erst nach dreitägigem Stehen Sedimentierungen, die sich nach Umrühren leicht wieder auflösen lassen (K. W. JÖTTEN und H. REPLOH).

Zephirollösung hat stark oberflächenaktive Eigenschaften. Wegen seiner chemischen Eigenart kann das Mittel mit alkalisch reagierenden Stoffen ohne Bedenken zusammengegeben werden. Eine Kombination mit Seife oder seifenhaltigen Reinigungsmitteln soll die Desinfektionswirkung jedoch wesentlich beeinträchtigen. Nach den Untersuchungen von DOMACK, KOY, ROTHENBURG, BREKENFELD, KAYSER, KLEWE, ALTHAUS u. a. zeichnet sich Zephirol vor allen bisherigen Desinficientia, wie z. B. Phenol, Kresol-Seifenlösung, Lysol, Sagrotan u. ä., durch stärkere bactericide Eigenschaften aus. Es ist zur Zeit eines der besten Desinfektionsmittel.

Da es in der keimtötenden Wirkung alle anderen Präparate überragt, wurde es bald vorzugsweise in den medizinischen Betrieben verwendet. Neben der Desinfektion der Hände, Instrumente, Handschuhe, Bürsten usw., wobei es unverdünnt oder in verdünntem Zustand (0,5—1%ig) Verwendung findet, wird Zephirol auch in der Chirurgie zur Desinfektion des Operationsfeldes (1—2%ig) und zum Spülen infizierter Wunden (0,1—0,5%ig) benutzt. In der Gynäkologie und Geburtshilfe wird Zephirol äußerlich, insbesondere für Vaginalspülungen (0,5%ig), Scheidenwaschungen, zur Abrieselung von Damm und Dammwunden gebraucht. W. SCHMIDT empfiehlt bei Abscessen der Brusthöhle die Absceßhöhle mit einigen Kubikzentimetern der 10%igen Lösung zu spülen. Wird Zephirol zu Blasenspülungen benutzt,

so ist eine $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ ‰ige Verdünnung in der Gebrauchsanweisung angeraten, wobei die schwächere Konzentration $\frac{1}{4}$ ‰ige Lösung) für die sog. Verweilspülungen in Frage kommt. Weiterhin kann Zephirol auch bei bakteriellen Hauterkrankungen in 1‰iger Verdünnung angewendet werden.

Bemerkenswert ist die Feststellung von B. VYROUBAL, der außer der Wundreinigung mit 2—10%iger Zephirollösung auch bei Appendicitis, Peritonitis und Peritonitisgefahr 2%ige Zephirollösung zu Bauchhöhlenspülungen verwendete. In diesem Zusammenhang sei folgender Fall wiedergegeben:

D. St., Landwirt, 35 Jahre alt; Schlag auf den Leib. 4 Std nach der Verletzung ins Krankenhaus eingeliefert. Bauchfellentzündung. In Äthernarkose Laparotomie: Ruptur des unteren Ileums, Peritoneum und Serosaüberzug der benachbarten Gedärme hyperämisch. Zwischen den Darmschlingen und dem Douglas große Mengen stinkenden Darminhaltes. Reinigung mit physiologischer Kochsalzlösung, danach mit 1‰igem Rivanol abgegossen, mit 1%igem Zephirol nachgewaschen und von letzterem etwa 200 cm³ in der Bauchhöhle belassen. Postoperativer Verlauf ungestört; keine Zeichen einer Bauchfellreizung. Peristaltik setzte am 2. Tage post. op. ein.

Andererseits macht RODECOURT darauf aufmerksam, daß Zephirol nur in großer Verdünnung ($\frac{1}{4}$ ‰ig und schwächer) und in kleinen Mengen zur Spülung von Körperhöhlen angezeigt sei.

Da sich Zephirol bisher durch lokale Verträglichkeit auszeichnete und subcutane sowie intracutane Injektionen der Verdünnung 1:100 in Ohr und Bauchhaut der Kaninchen keine Gewebsreizung verursachte und auch die Tiere 3—5 cm³ der unverdünnten Handelslösung je Kilogramm Körpergewicht vertrugen, wurde von der Herstellerfirma Zephirol als unschädlich deklariert. Von der 10%igen Originallösung vertragen Kaninchen subcutan 0,5 cm³ und intravenös 0,1 cm³ je Kilogramm Körpergewicht. (Angaben der IG Farben.)

Die im Tierversuch experimentell festgestellte angebliche Unschädlichkeit wurde durch einen Suicidversuch bestätigt, bei dem eine 25jährige Frau von 56,5 kg Körpergewicht neben 6 Tabletten Phanodorm und 0,3 g Luminal auch noch 500 cm³ unverdünntes handelsübliches Zephirol zu sich nahm (dies bedeutet fast 10 g/kg Körpergewicht). Mehrere Stunden nach der Einnahme wurde die Patientin mit Magenspülungen und 100 × 3 cm³ Coramin behandelt, worauf Besserung und Verschwinden der aufgetretenen Nebenerscheinungen (Erbrechen, Kopfschmerzen, allgemeines Unwohlsein) zu beobachten waren.

Über die Toxicität des Zephirols, insbesondere über tödliche Vergiftungen bei Menschen, ist Verfassern aus der zur Verfügung stehenden Literatur nichts ersichtlich. Veranlassung, hierüber Untersuchungen anzustellen, ergab folgender Fall, der im Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Universität Leipzig zur gerichtlichen Sektion und wissenschaftlichen Begutachtung kam:

Nach dem Ermittlungsbericht wurde am 6. 9. 48 von einem Arzt ein Abtreibungseingriff bei der 22jährigen ledigen W. P. vorgenommen. Es bestand eine frühe Schwangerschaft. Die P. soll vor dem Eingriff nach Aussage des Arztes einen nervösen Eindruck gemacht haben.

Der Arzt begann den Abtreibungsversuch gegen 20 Uhr in seiner Praxis, indem er Scheide und Muttermund mit einer Lösung von übermangansaurem Kali ausspritzte. Nach Einsetzen eines Scheidenspiegels spritzte er mit einer 5 cm³-Rekordspritze, die eine etwa 15 cm lange, dünne (3—4 mm), stumpfwinklige Kanüle mit olivenförmigem Ende trug, etwa 30 cm³ einer selbsthergestellten Zephirol-, Schwapp-

lösung“ in die Gebärmutter ein. Die Kanüle blieb beim Neuaufziehen in der Gebärmutter liegen. Insgesamt wurden 6 Spritzen gegeben, wobei jedes Mal unter Hochhalten der Spritze zunächst die Luft herausgedrückt wurde. Durch laufendes Abtasten wurde angeblich die allmähliche Vergrößerung der Gebärmutter kontrolliert. Ein Teil der Flüssigkeit soll rücklaufend den Gebärmutterhalskanal wieder verlassen haben und wurde in einer Nierenschale wieder aufgefangen. Schmerzen, Ziehen, Spannung oder dergleichen soll die Patientin nicht gespürt haben. Eingriffsdauer insgesamt etwa eine Viertelstunde.

Bereits wenige Minuten nach dem Eingriff äußerte die P., daß sie ein leichtes Schwindelgefühl bemerke und ihr vor den Augen flimmere. Nachdem sich die Störungen behoben hatten, verließ sie mit einem Bekannten, der sie auch zum Arzt begleitet hatte, die Praxis. Auf der Straße wiederholten sich bei ihr die Schwindelanfälle und Sehstörungen und der Begleiter fuhr sie sofort mit einer Taxe nach Hause, wo sie nach 15 min bereits bewußtlos ankam. Von dem sofort wieder herbeigerufenen Arzt konnte nur noch der Tod der P. festgestellt werden. Vom Beginn des Eingriffes bis zum Tode waren höchstens 40—50 min vergangen.

Nach Aussage des Begleiters sollen während des Heimtransportes Krämpfe oder gröbere Auffälligkeiten nicht eingetreten sein.

Wie der Arzt angibt, hatte er die Injektionsflüssigkeit wie folgt bereitet: Etwa 100 cm³ Aqua dest. wurden sterilisiert und ein „Schwapp“ Zephirol zugegossen¹.

Die am 10. 9. 48 — 4 Tage nach dem Tode! — im obengenannten Institut durchgeführte gerichtliche Leichenöffnung ergab (auszugsweise Wiedergabe des Sektionsprotokolls A 7 a/908):

Äußere Besichtigung. Leiche einer 22jährigen Frau in gutem Ernährungszustand und ebenmäßigem Körperbau mit deutlich ausgeprägten Fäulniserscheinungen (Grünfäule, Fäulnisblasenbildung, Fäulnisemphysem an Hals, Brust und Bauchdecken).

Äußerlich keine Verletzungen und bis auf eine 2:3 cm große strahlig-ovale alte Tracheotomienarbe in Unterhalsmitte keine Narben. Brustdrüsen kegelförmig mit hellbräunlicher Pigmentierung der Warzenhöfe. Bei Druck Vormilchabsonderung.

Äußere Geschlechtsteile zeigen bräunlichblaue Färbung. In der Scheide gelblich-schmieriger Schleim. After und Dammgegend kotig verschmiert.

Innere Besichtigung. Lage der Brust- und Baueingeweide regelrecht. Beide Blätter des Bauchfells glänzen. Darmschlingen gebläht. Im kleinen Becken etwa 100 cm³ rötlich-klare Flüssigkeit.

Gebärmutter übermannsfaustgroß, ragt 3 Querfinger über die knöcherne Schambeinfuge. Gebärmutterüberzug überall glänzend. Die Blutadern des kleinen Beckens enthalten flüssiges Blut, Wandungen faulig-blutig durchtränkt.

Die äußeren Geschlechtsorgane werden im Zusammenhang mit den inneren herauspräpariert. Scheidenschleimhaut grauweiß, unversehrt. Der Scheidenteil der Gebärmutter bräunlichrot mit einzelnen kleinen Cysten, äußerer Muttermund quergestellt, 5 mm breit. Auf Druck quillt graugelblich-schleimige Flüssigkeit

¹ Bei „Schwapp“-Lösungen fehlt bekanntlich das genaue Maß der Konzentration. Um festzustellen, wie hoch diese Schwankungen liegen können, wurden Mitarbeiter des Institutes aufgefordert, nach ihrem eigenen Ermessen eine Zephirol-„schwapp“-Lösung durch Ausgießen aus einer 1-Liter-Originalpackung in 100 cm³ Wasser herzustellen. Es wurde festgestellt, daß sich der Begriff eines „Schwapps“ für die einzelnen Versuchsteilnehmer in ziemlich weiten Grenzen bewegte und durchschnittlich 5—10 cm³ bei minimal 2 und maximal 25 cm³ betrug. Dies erklärt auch, wie später zu sehen ist, die hohe Konzentration der Zephirol-Abtreibungslösung.

hervor. Verletzungen am Muttermund nicht feststellbar. Der Gebärmutterhals ist etwa bleistift dick mit klarem Schleim gefüllt. Schleimhaut blaß. Die Gebärmutterhöhle mißt vom inneren Muttermund bis zum Gewölbe 11 cm, der Gebärmutterhals ist 3 cm lang.

An der Vorderseite des Gebärmutterkörpers, innen, haftet ein runder, etwa 8 cm \varnothing messender Mutterkuchen mit Eihäuten, die innen glänzen. Von der Mitte des Mutterkuchens entspringt eine etwa 7 cm lange Nabelschnur, an der eine 6,5 cm lange Frucht hängt. Äußerlich ist diese entsprechend ihrer Entwicklungszeit gebildet, ohne Fehlbildungen, ohne Verletzungen.

Die *Fruchtblase ist erhalten*, Fruchtwasser klar. Die nach der Hinterwand der Gebärmutter liegende Hälfte der Fruchtblase zeigt außen eine *gelblich-grüne Verfärbung*. Zwischen Fruchtblase und Gebärmutterwand ist ein Spalt. *Sowohl die äußere Seite der Fruchtblase als auch die ganze von Mutterkuchen freie Stelle der Gebärmutter zeigen einen Belag einer graugrünen Haut, die leicht zerreißbar ist und sich leicht von der Unterlage abheben läßt*. Nach dem Abheben dieses Belages bleibt eine rötlich-schmierige, teilweise gelbliche Fläche zurück. Die Gebärmutter ist unmittelbar unter der Haut von zundrig-sulziger Beschaffenheit. Die Gefäße klaffen.

Bei Prüfung mit Lackmuspapier zeigt der grünliche Belag eine alkalische Reaktion (Bläuung des Papiers).

Die Eileiter sind schlank und zart. Im *rechten Eileiter gelblich-grünliche Hautbildung* von gleicher Art wie jene des Gebärmutterinneren. Die Haut erstreckt sich bis zum Bauchfellende des Eileiters. Eierstöcke unauffällig, im rechten großen Schwangerschaftsgelbkörper. Blase leer, Schleimhaut hyperämisch.

Abgesehen von Fäulniserscheinungen findet sich eine verhältnismäßig starke Blutfülle der inneren Organe. Herz schlaff, Überzug glänzend, darunter in Gruppen stehende stecknadelkopfgroße schwarze Flecke (Ekchymosen). Herzhöhlen weit, enthalten sehr wenig flüssiges Blut, zumeist Fäulnisgas. Klappenapparat beider Herzhälften zart, nur an der Zweizipfelklappe deutliche narbige Verdickungen ohne frische Auflagerungen. Kranzgefäße zart, gut durchgängig, eirundes Loch geschlossen, Herzmuskel gleichmäßig braunrot, trüb. Herzgewicht 230 g.

Lungen frei in den Brusthöhlen. In den Brusthöhlen je 100 cm³ rötliche Fäulnisflüssigkeit. Fäulnisemphysem der Lungen, besonders im Unterlappenbereich. Luftgehalt des Lungengewebes gehörig, Blut- und Saftgehalt der abhängigen Teile stark vermehrt. Keine herdförmigen Verdichtungen, keine Blutungen. Linke Lunge wiegt 420 g, rechte 470 g. Luftröhrenäste blutig-faulig durchtränkt.

Milz blauschwarz, weich, knisternd (Fäulnisemphysem). Zeichnung des Gewebes verwaschen, Milzkörperchen nicht vermehrt. Gewicht 225 g.

Leber bläulich-schwarz, Kapsel glatt, rechter Leberlappen von Fäulnisblasen stark durchsetzt. Gewicht 1110 g. Fäulnisemphysem der Gallenblase. In der Gallenblase 5 kirschgroße, abgeplattete, grüngelbe, weiche Gallensteine.

Sonst bis auf allgemeine Fäulniserscheinungen Hyperämie der weichen Hirnhaut, der Nieren und 220 cm³ angedauter Speisebrei im Magen. Weiterhin Vergrößerung der Gaumenmandeln mit zahlreichen Krypten, in denen sich Pfröpfe und rahmig-gelbliche Flüssigkeit befinden, keine Auffälligkeiten. Im unteren Teil der Speiseröhre einzelne Speisebröckel.

Infolge der fortgeschrittenen Fäulnis war die Beurteilung der Leichenbefunde sehr erschwert. Als *Todesursache* wurde im vorläufigen Gutachten von den Obduzenten ein Kreislaufversagen angegeben und dazu weiter ausgeführt, daß bei bestehender Schwangerschaft durch eine in den Raum zwischen Fruchtblase und Gebärmutterwand gebrachte Flüssigkeit eine schwere Entzündung gesetzt wurde. Durch Aufsaugung

der dabei gebildeten Giftstoffe ist es zu einer tödlichen Kreislaufähmung gekommen. Zur weiteren Klärung wurde dem Gericht eine feingewebliche und chemisch-toxikologische Untersuchung der bei der Sektion zurückbehaltenen Leichenteile vorgeschlagen, die auch durchgeführt wurde.

Bei der *feingeweblichen Untersuchung* war in den *Gebärmutterschnittpräparaten* (Hämalaun-Eosinfärbung) eine Verbreiterung und Auflockerung der Gebärmutter-schleimhaut mit Vergrößerung und eckiger Beschaffenheit der Gerüstzellen, besonders in den obersten Lagen, erkennbar. Die tieferen Schleimhautteile locker, die Zellen der Drüsenröhren vielfach abgeschilfert. Die Schleimhaut selbst zellreich, doch ohne stärkere sichtbare Verletzung, ohne wassersüchtige Anschwellung oder Entzündung. Unmittelbar unterhalb der Oberfläche der Schleimhaut befindet sich ein schmaler gleichmäßiger rosa Streifen, der im van Gieson-Präparat bräunlich-grün homogene Färbung aufweist. Die Muskulatur aufgelockert mit Blutfülle. Der Bauchfellüberzug weist einen mangelnden Zellbelag und eine aufgefaserte oberflächliche Schicht auf.

In den Schnittpräparaten des *rechten Eileiters* (Färbung wie oben) ist die Eileiterschleimhaut aufgelockert, blutreich. An der Oberfläche finden sich gelblich-rosa Massen einer in Kugeln und schaumiger Form niedergeschlagenen Substanz, deren Wesen aus dem Schnitt nicht zu bestimmen ist. Es handelt sich offenbar nicht um eine Substanz, die von den Zellen der Eileiterschleimhaut gebildet ist. Es ist keine entzündliche Zellvermehrung und keine Zerstörung von Gewebsteilen feststellbar.

Des weiteren wurden Herz, Niere und Leber mikroskopisch untersucht. Bis auf Fäulniserscheinungen und Blutfülle in Nieren und Leber sowie vereinzelte kleine Cysten im Nierengewebe keine Auffälligkeiten.

Der Befund der feingeweblichen Untersuchung bestätigte, daß ein nicht näher zu bestimmender Stoff durch die Höhle der schwangeren Gebärmutter in die Lichtung des rechten Eileiters gedrungen war und in den obersten Schichten der von ihm berührten Schleimhaut der Gebärmutter und des Eileiters Änderungen in ihrer Beschaffenheit erzeugt hatte. Diese Änderungen waren als kurzfristig anzusehen, d. h. zwischen Benetzung der oberflächlichen Schicht der Schleimhaut mit dem Stoff bis zum Todeseintritt liegt eine so kurze Zeit, daß die üblichen Gewebsreaktionen (vitale Reaktion) noch nicht nachweisbar waren.

Da die feingeweblichen Untersuchungen keine nähere Aussage über die den Tod auslösende Ursache geben konnten, wurde die *chemisch-toxikologische Untersuchung* der zurückbehaltenen Organteile und Körperflüssigkeiten durchgeführt. Zu Beginn der chemischen Untersuchung war noch nicht bekannt, daß zur Abtreibung Zephirol verwendet worden war. Es wurden daher vor allem die Bauchhöhlenflüssigkeit, die Uterus-schleimhaut sowie Teile der Leber, Niere, Milz, des Magen- und Darm-inhaltes einer üblichen toxikologischen Analyse unterworfen und hierbei vornehmlich auf solche Gifte geprüft, die zu Abtreibungszwecken verwendet werden oder mit der Verätzung der Gebärmutter-schleimhaut in Verbindung zu bringen waren. Alle Untersuchungen verliefen *negativ*.

Als durch die polizeilichen Ermittlungen bekannt wurde, daß bei dem Abtreibungsversuch von dem Arzt Zephirol verwendet worden war, wurde die Bauchhöhlenflüssigkeit und die Uterusschleimhaut qualitativ und quantitativ nach den Analysenvorschriften von FLOTOW auf diesen Stoff geprüft. Die Untersuchungen verliefen *negativ*.

Zur vergleichenden Analyse wurde Zephirol Organteilen, Blut und Urin in bestimmter Menge (1,5 und 10% der Ausgangssubstanz) zugesetzt und mit den gleichen Methoden versucht, den Zephirolnachweis zu führen. Auch in diesem Fall war es nicht möglich, Zephirol qualitativ und quantitativ zu bestimmen.

Die zur Abtreibung verwendete Zephirollösung war angeblich seinerzeit verbraucht worden und konnte daher nicht mehr untersucht werden. Von dem Arzt war den staatlichen Untersuchungsorganen eine Zephirollösung übergeben worden, die angeblich in ihrer Konzentration der Abtreibungslösung entsprach. Diese Lösung wurde analysiert und ergab einen Zephirolgehalt von 20%, bezogen auf die Handelslösung. Demnach sind umgerechnet etwa 6 g Zephirol in die Gebärmutter der Schwangeren eingespritzt worden.

Da auch die chemische Untersuchung die Todesursache der P. nicht restlos klären konnte, wurde im *Tierversuch* die toxische Wirkung des Zephirols geprüft, um festzustellen, inwieweit Zephirol selbst tödlich wirken kann.

Wenn auch Zephirol durch die intakte Haut kaum und durch die Schleimhaut nur wenig resorbiert wird, so ist doch im Falle P. mit ganz anderen physiologischen bzw. anatomischen Verhältnissen zu rechnen. Durch die Schwangerschaft bestand eine weitgehende Auflockerung des Muskelgewebes der Gebärmutter, verbunden mit einer starken Durchblutung, so daß die Resorptionsbedingungen für Zephirol wesentlich günstiger lagen, als es bei nichtgravidem Uterus der Fall gewesen wäre. Nach den Sektionsbefunden war augenscheinlich ein Teil der eingespritzten Zephirollösung durch die rechte Tube in die freie Bauchhöhle gelangt, so daß auch hier günstige Aufnahmebedingungen für das Zephirol vorhanden waren. Bekannt ist, daß bei intraperitonealer Einspritzung von Arzneimitteln mit einer Resorptions- und Verteilungsgeschwindigkeit im Organismus zu rechnen ist, die fast an die Wirkung einer intravenösen Injektion heranreicht.

Zu vergleichenden Untersuchungen waren im Tierversuch ähnliche Bedingungen wie im Abtreibungsversuch zu schaffen. Als Versuchstiere wurden Meerschweinchen im Gewicht von 350—450 g verwendet, denen in steigender Menge 20%ige Zephirollösung (bezogen auf das Handelspräparat) intraperitoneal eingespritzt wurde (Tabelle 1).

Aus den Tierversuchen ergibt sich, daß die Zephirolwirkung bis zu einer bestimmten Dosis außer einer leichten Unruhe der Tiere zu keinerlei patho-

Tabelle 1.

Nr.	Gewicht g	Zephirol- menge (20 %ig, bezogen auf Handels- lösung) cm ³	Menge je kg Körper- gewicht (unver- dünnte Handels- lösung) cm ³	Zeit der Injektion	Auftretende Symptome
1	400	0,1	0,05	8 ¹⁰ Uhr	ohne besonders auffällige Erschei- nungen, keine Wirkung sichtbar
2	410	0,15	0,07	9 ⁰⁰ Uhr	9 ¹⁰ Uhr leichte Unruhe, sonst keine auffälligen Erscheinungen, nach 30 min vollständig erholt
3	370	0,15	0,08	12 ⁰⁰ Uhr	12 ¹⁰ Uhr leichte Unruhe, sonst keine Auffälligkeiten, nach 2 Std vollständig erholt
4	520	0,25	0,10	10 ¹⁰ Uhr	10 ¹⁵ Uhr beschleunigte Atmung, 10 ³⁶ Uhr Krämpfe, 10 ⁴⁰ Uhr Seitenlage und stärkere tonisch- klonische Krämpfe; 10 ⁴⁵ Uhr schlaffe Lähmung, keine Reflexe, 10 ⁴⁸ Uhr unregelmäßiger lang- samer Herzschlag, kaum fühlbar; 10 ⁵⁰ Uhr Exitus
5	380	0,20	0,11	10 ³⁰ Uhr	10 ³⁵ Uhr Unruhe; 10 ⁴⁵ Uhr leichte Krampfanfälle; 10 ⁵⁰ Uhr Seiten- lage und starke Krampfanfälle; 10 ⁵² Uhr schlaffe Lähmung des gesamten Tieres, Herzschlag noch spürbar; 10 ⁵⁵ Uhr Exitus
6	420	0,25	0,12	11 ¹⁰ Uhr	11 ¹⁴ Uhr krampfartige Anfälle, 11 ²⁰ Uhr Seitenlage, heftige to- nisch-klonische Krämpfe; 11 ²³ Uhr schlaffe Lähmung des gesamten Tieres, Herzschlag schwach, zu- letzt nur einige arrhythmische Schläge; 11 ²⁵ Uhr Exitus

logischen Erscheinungen führt. Ist diese Dosierungsgrenze jedoch über-
schritten, zeigen sich nach wenigen Minuten tonisch-klonische Krämpfe,
die nach kurzer Zeit in eine schlaffe Lähmung des gesamten Tierkörpers
übergehen, bis der Tod durch Kreislauf- und Atemlähmung eintritt.

Die Versuchstiere (die überlebenden wurden getötet) wurden sofort
seziert und die parenchymatösen Organe (Leber und Niere) sowie Herz
und Lunge histologisch untersucht. Die Sektion selbst ergab bei den
verendeten Tieren eine stärkere Blutfülle der parenchymatösen Organe
sowie eine Hyperämie des Bauchfells an der Injektionsstelle. Bei den
überlebenden und nachträglich getöteten Tieren waren auffällige patho-
logische Befunde nicht feststellbar. Die histologischen Untersuchungen
standen in Einklang mit den Sektionsergebnissen.

Von verschiedenen Seiten wurden unsere Versuchsergebnisse bezweifelt, indem man auf die Ungiftigkeit und Reizlosigkeit des Zephirols, die sich aus jahrelanger Erfahrung und vielen wissenschaftlichen Arbeiten gezeigt hatte, hinwies. Es ist deshalb um so bemerkenswerter, daß unabhängig von unseren Untersuchungen in der Tier-Poliklinik der Universität Leipzig¹ Versuche an Hunden mit Zephiroleinspritzungen in die Gebärmutter bzw. in die Bauchhöhle durchgeführt wurden, die unsere Resultate bestätigten. Leider war es nicht möglich, die genaue Dosierung des Zephirols festzustellen, da als Maßeinheit ein halber Kaffeelöffel Zephirol-Handelslösung auf 100 cm³ destilliertes Wasser verwendet worden war (Tabelle 2).

Die Ergebnisse der Versuche an Hunden stehen hiernach im Einklang mit den Versuchsergebnissen an Meerschweinchen. Es darf somit mit einer erheblich toxischen Wirkung des parenteral beigebrachten Zephirols gerechnet werden. Es lag nunmehr im allgemeinen Interesse und im besonderen dem der Aufklärung der Todesursache im vorliegenden Abtreibungsfall, die toxische Wirkung des Zephirols noch näher zu untersuchen. In Zusammenarbeit mit dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig wurden die pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften des Zephirols überprüft².

Nach den Ergebnissen der Tierversuche (schlafte Lähmung, Tod durch Kreislauf- und Atemlähmung) mußte unter Berücksichtigung der Versuche anderer Autoren (CRUM-BROWN und FRASER, BURN, HUNT, KÜLZ, HUNT und RENSHAW) mit quarternären Ammoniumverbindungen in Erwägung gezogen werden, ob Zephirol als quarternäre Ammoniumbase eine curareähnliche Giftwirkung aufzeigt. Es war also notwendig, auf pharmakologischem Wege nachzuprüfen, ob Zephirol wie Curare zu einer Lähmung der motorischen Nervenendplatten aller willkürlich bewegten Muskeln führt und ob diese Lähmungserscheinungen von den hinteren über die vorderen Extremitäten zur Kopf- und Rumpfmuskulatur weiterschreiten, bis sie die Atemmuskulatur ergreifen und zum Tode führen.

1. Versuche an Esculenten.

Verdünnte Zephirol-Handelslösung wurde Esculenten in steigender Dosis in den Brust-Lymphsack gespritzt und dabei festgestellt, daß die lähmende und tödliche Dosis dicht beieinanderliegen. Im Durchschnitt (berechnet auf 20 Versuchstiere) ergab sich folgendes: vollständige Lähmung tritt ein bei 10 mg/kg Körpergewicht; die letale Dosis liegt bei 15 mg/kg Körpergewicht.

¹ Für die freundliche Überlassung der Versuchsergebnisse wird Herrn Prof. Dr. SCHULZE an dieser Stelle besonders gedankt.

² Für die Unterstützung und die wertvollen Anregungen wird an dieser Stelle Herrn Prof. LENDLE besonderer Dank ausgesprochen.

Tabelle 2.

Nr.	Hunderasse	Gewicht kg	Injektionsart	Zephirol- menge ($\frac{1}{2}$ Kaffee- löffel = 25cm ³ Handels- lösung auf 100 cm ³ Aqua dest. cm ³)	Zephirol- Handels- lösung (un- verdünnt) je Kilo- gramm Körper- gewicht cm ³	Bemerkungen	Pathologisch- anatomischer Befund
1	Deutsche Schäferhündin, nicht gravid	13	Einspritzung in den äußeren Muttermund mit Knopffkanüle	12	0,023	keine	kein
2	Deutsche Drahthaarjagdhündin, 9 Monate, nicht gravid	12	Einspritzung in den äußeren Muttermund mit Knopffkanüle	12	0,025	keine klinisch wahrnehmbaren Erscheinungen	mäßige Hyperämie des nichtgraviden Uterus
3	Spitz-Bastard, Rüde, 10 Monate	4,5	intraabdominal	12	0,067	während der 2. Hälfte der langen Injektion beginnt das Tier zu schreien, unmittelbar nach der Injektion große Angstlichkeit, 3 min später tonisch-klonische Krämpfe, nach 25 min Exitus	Myodegeneratio cordis, duodentis cat., Stauungsleber, mäßige Rötung des Peritoneums, etwa 15 junge Bandwürmer
4	Deutsche Schäferhündin, nicht gravid	13	Einspritzung in den äußeren Muttermund mit Knopffkanüle	12 (10fach konzentri.)	0,231	geringe Abgeschlagenheit, Inappetenz, geringer Ausfluß einer bräunlich-rötlichen Flüssigkeit aus dem äußeren Muttermund, sonst keine klinisch wahrnehmbaren Erscheinungen. Am 3. Tag nach der Injektion ist das Tier wieder vollständig hergestellt	keine

Bei der elektrischen Reizung des Nervus ischiaticus der gelähmten Tiere zeigte sich deutlich die Lähmung der motorischen Nervenendzellen, indem Reizungen der Nerven wirkungslos blieben, während die Muskulatur auf direkte Reizung voll ansprach. Beim Claude-Bernard-Frosch war das Rückenmark weiter voll erregbar, eine Säurereizung auf das nicht abgebundene Bein rief eine Reflexbewegung am abgebundenen Bein hervor.

In weiteren Versuchsreihen wurden Esculenten in Zephirollösung steigender Konzentration gesetzt und dort 10—24 Std belassen. War die Zephirolkonzentration niedriger als 1:10000, so zeigten sich keine erkennbaren Wirkungen. Bei einer Lösungsstärke von über 1:10000 nahmen die Frösche Rückenlage ein und waren nach einer Stunde vollkommen reflexlos und gelähmt. Diese Erscheinungen waren nur bei einem Teil der Tiere reversibel, der überwiegende Anteil starb meist nach 2—3 Tagen. Bei höheren Zephirolkonzentrationen traten Lähmungserscheinungen in kurzer Zeit (10—30 min) und vermehrter Stärke auf und führten nach 2—4 Std zum Tode.

2. Versuche an isolierten Organen.

Am isolierten Froschherzen nach STRAUB zeigte sich, daß Zephirol nur eine geringe Wirkung aufwies. Durch 3—6 Tropfen einer Lösung von 1:100000 trat eine allmähliche Abnahme der Hubhöhe, verbunden mit irreversibler Herzschiädigung ein. Infolge der großen Oberflächenaktivität war die Substanz sehr schlecht auswaschbar. 3 Tropfen einer Zephirolkonzentration von 1:30000 brachten das Herz nach wenigen Minuten zum Stillstand.

Am isolierten Kaninchenohr erfolgte im Durchströmungsversuch nach Zusatz von 0,1 cm³ Zephirollösung 10⁻⁴ eine 20%ige Erhöhung der Durchflußgeschwindigkeit, die bei 0,2 cm³ Zusatz auf mehr als das Doppelte anstieg. Die Wirkung von Adrenalin war in diesem Falle auf 75% herabgemindert und auch nach längerer Auswaschung mit Ringerlösung nicht mehr voll herzustellen. Auch Curare zeigt gegenüber Adrenalin ein gleiches Verhalten (BÖHM).

Von HOHENSEE wurden diese Versuche ergänzt und noch auf andere Desinfektionsmittel, wie Hydramon, Quartamon und C 4 ausgedehnt, die gleichfalls Invertseifen und quarternäre Ammoniumbasen sind. Er stellte eine starke Bluthämolyse durch Zephirol bereits bei einer Grenzkonzentration von 1:50000 fest. Bei Hydramon und C 4 waren schon Verdünnungen von 1:100000 wirksam. Nach Zephirolzusatz zu defibriertem Blut wurde im Konzentrationsbereich von 1:8000 bis 1:2000 eine Eiweißausfällung beobachtet, die unter gleichzeitiger Beschleunigung der Hämolyse mit 1—3 Tropfen 1%iger Essigsäure verhindert werden

konnte. Beim Zusatz höherer Zephirolkonzentrationen (1:10 und stärker) entstand eine *grünlich-braune Verfärbung* der Blutlösung, die KUHN und Mitarbeiter ebenfalls beim Invertseifenzusatz zu Blut festgestellt hatten. Bei peroraler Applikation von 10 mg Zephirol je Kilogramm Frosch erzielte HOHENSEE gleichfalls eine typische Lähmung der motorischen Nervenendplatten. Von reinem Curare ist dagegen bekannt, daß es erst in sehr hohen Dosen peroral wirksam ist (BÖHM). HOHENSEE erklärte diese Versuchsergebnisse damit, daß Zephirol als Invertseife stark oberflächenaktiv ist und somit resorptionsbegünstigend wirkt, so daß die in der Zeiteinheit aufgenommene Zephirolmenge größer ist als die ausgeschiedene.

Bei intraabdominalen Injektionen an weißen Mäusen wirkten bereits 10 mg Zephirol je Kilogramm Körpergewicht nach 5—10 min tödlich unter vorausgehenden heftigen Krämpfen und Atembeschwerden. Bei peroralen Applikationen zeigten Ratten in 14tägigen

Tabelle 3.

Tierart	Applikationsart	Durchschnittliche letale Dosis (mg/kg Körpergewicht)
Meerschweinchen	intraperitoneal	10—12
Maus	intravenös	10
Maus	intraperitoneal	10
Frosch	Bauchlymphsack	15
Frosch	peroral	30
Hund	intraperitoneal	6,7 ?

Dauerversuchen mit 0,1—0,8 mg Zephirol je Kilogramm Körpergewicht keine Schädigungen. Das Zephirolproblem wurde unter anderem auch von dem Pharmakologischen Institut Jena¹ aufgegriffen und auch von dort im wesentlichen die Leipziger Versuchsergebnisse bestätigt. Die tödliche Dosis für Mäuse betrug bei intraperitonealer Applikation 10 mg/kg Körpergewicht.

Es ist bisher versäumt worden, Zephirol und Desinfektionsmittel gleicher Art wie viele andere quarternäre Ammoniumbasen auf ihre Toxizität und Curarewirkung zu untersuchen. Nach den vorliegenden Ergebnissen ist festzustellen, daß Zephirol und andere Desinfektionsmittel vom Typ der Invertseifen durchaus nicht ungefährlich sind und bei geeigneter Applikation schon in geringer Dosis zum Tode bei Kaltblütern als auch bei Warmblütern führen können.

Im einzelnen ergaben sich für die untersuchten Tierarten oben aufgeführte letale Dosen (Tabelle 3), berechnet auf Zephirol-Handelslösung.

Im oben beschriebenen Abtreibungsfalle wurden nach Angabe des Arztes etwa 30 cm³ einer verdünnten Zephirollösung (nach der Analyse 20%ig) in die schwangere Gebärmutter eingespritzt. Dies entspricht 600 mg unverdünnter Zephirollösung und bei einem angenommenen

¹ Es sei Herrn Prof. Dr. med. HOFFMANN an dieser Stelle für seine Mitteilungen bestens gedankt.

Körpergewicht von 50—60 kg je Kilogramm Körpergewicht 10—12 mg Zephirol. Dieser Wert liegt etwa in der gleichen Größenordnung wie die letale Dosis bei den Tierversuchen.

Werden sämtliche Möglichkeiten herangezogen, die zum Tode der P. geführt haben, so ist nach den negativen Ergebnissen der toxikologischen Untersuchungen eine Vergiftung mit Chinin, Mutterkornalkaloiden und Schwermetallsalzen mit Sicherheit zu verneinen. Eine Luftembolie konnte auf dem Wege der Sektion nicht unbedingt ausgeschlossen werden. Leider war eine analytische Untersuchung der in den Herzhöhlen befindlichen Gase aus technischen Gründen nicht durchführbar. Unter Berücksichtigung der Einspritzungstechnik beim Abtreibungsvorgang ist kaum anzunehmen, daß durch das Einspritzen Luft in die Gebärmutterhöhle eingepreßt wurde. Auch bei der Unterbrechung zum Neuaufziehen der Zephirollösung in die Spritze ist es sehr unwahrscheinlich, daß Luft in die Gebärmutterhöhle eintrat, da durch die eingespritzte Flüssigkeit in der Gebärmutter ein Überdruck erzeugt wurde. Weiterhin war die Eröffnung des Muttermundes und des Halsteils der Gebärmutter durch die verhältnismäßig dünne Knopfsonde (Sondbreite: 3 mm, Knopfbreite: 4 mm) nur geringfügiger Art. Zu einer klaffenden Erweiterung ist es nicht gekommen, vielmehr ist anzunehmen, daß sich nach Herausziehen der Sonde die Öffnung noch zusammengezogen hat. Wenn es auch theoretisch denkbar ist, daß durch die Eröffnung des Muttermundes und Halsteils nach Beendigung des Eingriffes durch die körperlichen Bewegungen (Verlassen des Stuhles, Treppensteigen usw.) Luft in die Gebärmutterhöhle eingedrungen ist, so glauben doch Verfasser nach den oben gemachten Ausführungen annehmen zu dürfen, daß erstens die durch die geringgradige Eröffnung des Gebärmutterhalsteiles möglicherweise eingedrungene Luft nicht ausreichte, um den Tod herbeizuführen, und zweitens die toxische Wirkung (Curarewirkung) auf die Gebärmuttermuskulatur die Gebärmutterkontraktionen verhinderte und damit ein Einpressen von eingedrungener Luft in den Kontraktionsphasen unmöglich machte.

Vielmehr ist durch die makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungsergebnisse als erwiesen anzusehen, daß ein körperfremder Stoff in die Gebärmutterhöhle und durch den rechten Eileiter bis zur Bauchhöhle vorgedrungen ist und zu einer graugrünen Verfärbung der benetzten Flächen geführt hat. Nach KUHN bewirken bekanntlich Invertseifen in stärkeren Konzentrationen (ab 10%) eine grünlich-braune Verfärbung des Blutes. Dies steht in Einklang mit vorliegenden Befunden. Obgleich der chemische Nachweis von Zephirol im biologischen Substrat der P. nicht erbracht werden konnte, sind Verfasser nach den Ergebnissen der Tierversuche der Ansicht, daß der *Tod der P.* sehr wahrscheinlich auf der *toxischen Wirkung der eingespritzten Zephirollösung* beruht.

Für die Anwendung des Zephirols und anderer Desinfektionsmittel auf der Grundlage quarternärer Ammoniumbasen in der Chirurgie, Urologie und Gynäkologie, insbesondere zur Ausspülung größerer Wund- und Körperhöhlen, sind auf Grund vorliegender Untersuchungsergebnisse entsprechende Vorsichtsmaßregeln geboten. Zephirol darf keinesfalls — wie es bis jetzt noch geschieht — als „reizloses und unschädliches Mittel“ bezeichnet werden. Besondere Vorsicht bei der Verwendung von Zephirol ist vor allem bei Nierenkranken angebracht, da hier die Ausscheidung verzögert ist und somit bei Giften vom Typ der quarternären Ammoniumbasen (Zephirol!) eine erheblich toxische Wirkung auftreten kann. Die Anwendung von Zephirol als Verweilspülung, wie sie VYROUBAL empfiehlt, muß als sehr bedenklich angesehen werden. VYROUBAL beließ, wie bereits ausgeführt, nach mehrfachem Spülen mit 1%igem Zephirol etwa 200 cm³ der Lösung in der Bauchhöhle, das sind ohne Berücksichtigung des während der Spülung resorbierten Zephirols insgesamt 2 g Handelslösung, also fast die halbe Dosis, die zum Tode der P. führte. Es ist nicht bekannt und auch nicht nachprüfbar, ob diese Art der Anwendung des Zephirols bei größeren Operationen zu Todesfällen geführt hat, da die wirkliche Todesursache als solche dabei nicht erkannt oder für einen Narkosetod bzw. einen Tod durch Kreislaufschwäche gehalten wurde.

Zusammenfassung.

Ein Todesfall nach Abtreibung mit Zephirollösung an einer 22jährigen Gravida mens II wird einschließlich der makroskopischen, feingeweblichen und chemisch-toxikologischen Befunde beschrieben. In Tierversuchen zeigte sich eine erhebliche Giftwirkung des Zephirols nach intraperitonealer und intravenöser Applikation. Die pharmakologische Auswertung ergab eine Lähmung der motorischen Nervenendzellen aller willkürlich bewegten Muskeln und damit eine Wirkung, wie sie durch Curare erzeugt wird, so daß der direkte Zusammenhang zwischen Zephirolapplikation und dem Tod im Abtreibungsfall als gegeben angesehen wird. Es wird weiter darauf hingewiesen, daß bei der Verwendung von Zephirol zur Spülung von Körperhöhlen, insbesondere für Verweilspülungen, äußerste Vorsicht geboten ist.

Literatur.

BÖHM: HEFFTERS Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. II, H. 1, S. 184. 1926. — BRAKENFELD: Dtsch. Mil.arzt 1938, Nr 1, 10. — BURN u. DALE: J. of Pharmacol. 6, 417 (1914). — CRUM-BROWN and FRASER: Proc. Soc. Edinburgh 6, 556 (1869). — DOMAGK, G.: Dtsch. med. Wschr. 1935, Nr. 21; 1936, 829. — FASSBENDER: Zbl. Path. 1951, H. 7/8, 288. — FLOTOW: Pharmaz. Z.-halle Dtschld 1936, 332; 1942, 181. — HASELHORST: Dtsch. med. Wschr. 1948, H. 29/32, 337. — HOHENSER: Z. inn. Med. 6, 219 (1951). — HÜSY: Handwörterbuch der gerichtlichen

Medizin, S. 589. — HUNT and RENSCHAW: J. of Pharmacol. **25**, 315 (1925); **44**, 63 (1932). — JÖTTEN u. REPLOH: Münch. med. Wschr. **1937**, Nr 1, 11. — KAYSER: Chirurg **1938**, Nr 10. — KLIEWE u. ALTHAUS: Prakt. Desinfektor **1937**, Nr 5, 115. — KOY: Diss. Königsberg 1934. — KÜLZ: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **1923**, Nr 98, 339. — KUHN u. BIELIG: Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 1080 (1940). — MEIXNER: Handwörterbuch der gerichtlichen Medizin, S. 462. 1940. — MERKEL: Handwörterbuch der gerichtlichen Medizin, S. 576. 1940. — PONSOLD: Lehrbuch der gerichtlichen Medizin 1950. — RODECOURT: Dtsch. med. Wschr. **1935**, Nr 19, 756. — ROTHENBURG: Diss. 1935. — SCHMIDT: Ref. aus Med. Welt **1935**, Nr 29. — STOECKEL: Lehrbuch der Geburtshilfe. 1950. — VYROUBAL: Fortschr. Ther. **1939**, H. 9, 507. — WEBER: Slg Vergift.fälle **10**, H. 813 (1939). — *Zephirolprospekt* der Firma Bayer-Leverkusen.

Dr. W. ARNOLD, Leipzig, Institut für gerichtliche Medizin
und Kriminalistik der Universität.