

Aus der chemisch-toxikologischen Abteilung (früherer Abteilungsleiter: O.A. Dr. med. Dr. rer. nat. W. ARNOLD) des Institutes für Gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Universität Leipzig (früherer Direktor: Prof. Dr. med. S. KREFFT)

## Bemerkungen zur Toxicität des Zephirols

Von

W. ARNOLD

(Eingegangen am 6. Januar 1961)

Vor einigen Jahren wiesen HOHENSEE<sup>6</sup> vorwiegend mit Hilfe von Tierversuchen, ARNOLD und KREFFT<sup>1, 8</sup> an einem tödlichen Abtreibungsversuch mit Zephirol sowie an Hand eines Todesfalles durch versehentliche Verabreichung eines „C4“-Klysmas darauf hin, daß Desinfektionsmittel vom Typ der Invertseifen<sup>9-14</sup> (Zephirol, Quartamon, C4 und einige andere) eine erhebliche Giftwirkung insbesondere bei Warmblütlern zeigen. Entsprechend dem Molekülaufbau dieser Invertseifen als quaternäre Ammoniumbasen entwickelt sich ein curare-ähnliches Vergiftungsbild, das je nach Applikationsort und -art sowie Resorptionsgeschwindigkeit innerhalb weniger Minuten zum Tode führen kann.

Im Jahre 1955 beschrieb SPANN<sup>16</sup> einen Todesfall, der 15 Tage nach einer kosmetischen Gesichtsoperation infolge versehentlicher subcutaner Injektion von 33%igem Zephirol anstatt eines Lokalanaestheticums unter den Zeichen des Herz- und Kreislaufversagens im urämischen Coma eintrat (s. auch HERMANN<sup>5</sup>). Bei der Sektion fanden sich unter anderem außer schwersten Fettgewebsnekrosen und ausgedehnten Venenthrombosen an den Injektionsstellen, schwerste Parenchymschädigungen vor allem von Leber und Nieren sowie in geringerem Maße auch des Herzmuskels. Vergiftungssymptome ähnlich einer Curare-Lähmung wurden während des gesamten Krankheitsverlaufes nicht beobachtet.

Diese von unseren Ergebnissen abweichenden Befunde veranlaßten eine erneute Überprüfung der Resultate von 1948/49. Ein Rest der damals verwendeten Zephirollösung stand noch zur Verfügung. Zum Vergleich wurde weiterhin Zephirol der Produktionscharge 1956 herangezogen. Die an Meerschweinchen und Fröschen (*Rana esculenta*) durchgeführten Versuche hatten folgendes Ergebnis (s. nachfolgende Tabelle).

Nachstehende Tierversuche mit dem Zephirolrest aus dem Jahre 1948 bestätigen die von HOHENSEE<sup>6</sup> sowie ARNOLD und KREFFT<sup>1</sup> veröffentlichten Ergebnisse. Es zeigte sich, daß die Zephirollösung aus der Kriegs- bzw. ersten Nachkriegsproduktion unter gleichen Bedingungen (Dosierungs- und Versuchsanordnung) wie 1948/49 einen deutlichen Curare-Effekt aufwies, sowohl am Meerschweinchen als auch am Claude-Bernard-Frosch.

Tabelle 1. *Versuche mit Zephirollösung (Rest) aus dem Jahre 1948*

Versuchstier	Applikationsart	Zephirol kg/Körper- gewicht ml	Uhrzeit der Injektion	Vergiftungsverlauf	Sektionsbefunde
Meerschweinchen I (Gewicht 400 g)	intra- peritoneal	0,05	8 <sup>20</sup>	bis auf anfängliche Unruhe keine späteren auffälligen Erscheinungen	bis auf geringe Hyperämie im Bereich der Injektionsstelle auffällig (Tier wurde getötet)
Meerschweinchen II (Gewicht 500 g)	intra- peritoneal	0,10	9 <sup>20</sup>	sofortige Unruhe, Krämpfe, 9 <sup>30</sup> Uhr Seitenlage mit Zuckung der Extremitäten, 9 <sup>40</sup> Uhr schlaffe Lähmung, 10 <sup>00</sup> Uhr Exitus	Hyperämie der parenchymatösen Organe, Lungenödem, deutlicher Zephirolgeruch
Meerschweinchen III (Gewicht 450 g)	intra- peritoneal	0,10	9 <sup>30</sup>	sofortige Unruhe, Krämpfe, 9 <sup>35</sup> Uhr, beginnende Seitenlage, 9 <sup>40</sup> Uhr schlaffe Lähmung, 9 <sup>50</sup> Uhr Exitus	wie unter II
Meerschweinchen IV (Gewicht 530 g)	intra- peritoneal	0,12	10 <sup>00</sup>	sofort starke Unruhe, krampfartige Bewegung, allgemeines Körperzittern, 10 <sup>10</sup> Uhr Seitenlage, das Tier versucht, sich wieder aufzurichten, 10 <sup>30</sup> Uhr schlaffe Lähmung, Flankenatmen, 11 <sup>00</sup> Uhr Exitus	wie unter II
Rana esculenta I (Gewicht 60 g)	Bauch- lymphsack	0,1	11 <sup>00</sup>	11 <sup>30</sup> Uhr völlige motorische Lähmung, Reflexversuch nach Claude Bernard positiv	—
Rana esculenta II (Gewicht 50 g)	Bauch- lymphsack	0,2	11 <sup>10</sup>	11 <sup>22</sup> Uhr vollständige motorische Lähmung, Claude Bernard positiv, Exitus 12 <sup>05</sup> Uhr	—

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, führte eine intraperitoneale Applikation von Zephirollösung der Charge 1956, zum Teil in zehnfach höherer Dosis wie im Tierversuch mit Zephirol 1948 angewendet wurde, außer einigen krampfartigen Zuckungen der Extremitäten und allgemeiner Unruhe im Anschluß an die Injektion nicht zu weiteren auffälligen Erscheinungen. Vor allem fand sich keine eindeutige Curare-Lähmung.

Ein Tier (Nr. VII, Tabelle 2), das eine 30fache und höhere Dosis Zephirol 1956, berechnet auf Kilogramm/Körpergewicht, als in den Versuchen 1948/49 bekommen hatte, starb 5 Std nach der Injektion in Seitenlage unter den Zeichen einer schlaffen Lähmung. Die Sektion des Tieres ergab außer einem deutlichen Zephirolgeruch der Körperhöhlen eine starke Hyperämie des Intestinaltraktes und der parenchymatösen Organe. Die histologische Untersuchung bestätigte die makroskopischen Befunde. Der gesamte Vergiftungsverlauf ergab keine sicheren Anzeichen für eine Curare-Lähmung.

Eine vorsichtige intravenöse Injektion von 1,0 ml 1956er Zephirol (1:5 verdünnt) in die Beinvene eines Meerschweinchens (Nr. VIII, Tabelle 2) führte lediglich zu einer leichten Unruhe des Tieres, ohne daß es zu einer sichtbaren Curarewirkung kam. Auch am Claude-Bernard-Frosch (*Rana esculenta* II, Tabelle 2) blieb bei einer Dosierung von 150 mg Zephirol der Charge 1956, berechnet auf Kilogramm/Körpergewicht (zehnfach höhere Dosis als mit 1948er Zephirol), ein eindeutiger Curare-Effekt aus. Bei diesen Versuchen reagierten beide hinteren Extremitäten auf Säurereizung gering unterschiedlich. Die Reflexbewegung im abgebundenen Bein fiel etwas stärker aus als die Bewegung im direkt gereizten, nicht abgebundenen Bein. Dies spricht dafür, daß eine geringe, nicht sicher demonstrable Curarewirkung im Zephirol 1956 noch vorhanden ist. Zunächst fand sich für diesen Wirkungsunterschied beider Produktionschargen des Zephirols keine eindeutige Erklärung.

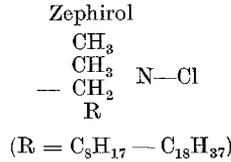
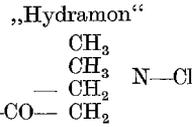
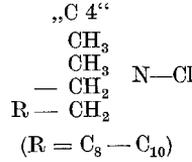
Zephirol, C4, Hydramon und einige andere ähnliche Desinfektionsmittel gehören, wie bereits erwähnt, zu den Invertseifen, die in ihrem Molekülaufbau einer quaternären Ammoniumbase gleichen. Als Kation besitzen diese Verbindungen eine mehr oder weniger hochmolekulare, zum Teil in ungesättigter Bindung zueinander stehende Kohlenwasserstoffkette, die zum Teil für die baktericiden Eigenschaften des Gesamtmoleküls maßgebend ist (HOHENSEE<sup>6</sup>) und mit steigender Kettenlänge wirksamer wird, bis sie bei C<sub>12</sub> bis C<sub>14</sub> ihr Maximum erreicht, um bei weiterer Verlängerung wieder abzunehmen (GOTTSACKER<sup>4</sup>).

Von kurzkettigen quaternären Ammoniumbasen ist eine Curarewirkung bereits seit längerem bekannt<sup>2, 3, 7, 9</sup>. HOHENSEE<sup>6</sup>, ARNOLD und KREFFT<sup>1, 8</sup> haben jedoch auch bei Invertseifen einen derartigen Wirkungseffekt nachgewiesen. HOHENSEE<sup>6</sup> fand unter anderem, daß

Tabelle 2. *Versuche mit Zephirollösung der Produktionscharge 1956*

Versuchstier	Applikationsart	Zephirollösung kg/Körpergewicht ml	Uhrzeit der Infektion	Vergiftungsverlauf	Sektionsbefunde
Meerschweinchen I (Gewicht 650 g)	intra- peritoneaal	0,15	8 <sup>00</sup>	anfänglich geringe Unruhe, dann unauffällig	geringe Hyperämie an der Injektionsstelle, sonst unauffällig (wurde getötet)
Meerschweinchen II (Gewicht 380 g)	intra- peritoneaal	0,5	8 <sup>30</sup>	bis auf anfängliche Unruhe unauffällig	Sektionsbefunde wie bei I (Tier wurde getötet)
Meerschweinchen III (Gewicht 420 g)	intra- peritoneaal	1,0	8 <sup>40</sup>	wie bei I und II	wie bei I und II
Meerschweinchen IV (Gewicht 550 g)	intra- peritoneaal	1,5	8 <sup>55</sup>	etwas unruhig, nach 10 min geringe Zuckungen, 40 min nach der Injektion wieder unauffällig	Sektionsbefunde wie oben
Meerschweinchen V (Gewicht 400 g)	intra- peritoneaal	2,0	9 <sup>10</sup>	Flankenatmen, geringes Nachziehen der hinteren Extremitäten, 10 <sup>00</sup> Uhr beginnende Erholung, 10 <sup>30</sup> Uhr wieder unauffällig	Sektionsbefunde wie oben
Meerschweinchen VI (Gewicht 750 g)	intra- peritoneaal	2,5	9 <sup>20</sup>	9 <sup>30</sup> Uhr Nachziehen der Hinterbeine, Zittern, 9 <sup>40</sup> Uhr beginnende Seitenlage, versucht sich wieder aufzurichten, 10 <sup>00</sup> Uhr weitere Verschlechterung, 11 <sup>00</sup> Uhr beginnende Erholung, 12 <sup>00</sup> Uhr wieder unauffällig	Sektionsbefunde wie oben, bis auf geringe Rötung des Intestinaltraktes
Meerschweinchen VII (Gewicht 600 g)	intra- peritoneaal	3,0	9 <sup>30</sup>	9 <sup>40</sup> Uhr Nachziehen der Beine, Zittern, krampfartige Zuckungen, 10 <sup>00</sup> Uhr Seitenlage, Flankenatmen, schlaffe Lähmung, 10 <sup>45</sup> Uhr Tier versucht sich wieder aufzurichten, 12 <sup>00</sup> Uhr Tier bewegt sich wieder und nimmt Nahrung auf. 13 <sup>00</sup> Uhr Seitenlage, schlaffe Lähmung, 14 <sup>00</sup> Uhr Exitus	starke Blutfülle der Schleimhäute des Intestinaltraktes, deutlicher Zephirologeruch, blutige Flüssigkeit in der fr. Bauchhöhle. Hyperämie der inneren Organe

dieser Curare-Effekt zumindest überwiegend abhängig ist von der Länge des Alkylrestes R. So stellte er fest, daß „C4“ mit 8—10 Koh-



Meerschweinchen VIII (Gewicht 530 g)	intra-venös, Beinvene	0,2 (fünffach verdünnt)	10 <sup>00</sup>	während der Injektion (Dauer etwa 5 min) etwas unruhig, Zittern, dann vollstän- dige Beruhigung, unauffällig
Rana esculenta I (Gewicht 75 g)	Bauch- lymphsack	0,1	10 <sup>30</sup>	unauffällig, Claude Bernard negativ
Rana esculenta II (Gewicht 100 g)	Bauch- lymphsack	1,5	10 <sup>45</sup>	nach 90 min Lähmung, Claude Bernard nicht eindeutig, nach 5 Std wieder Er- holung
Rana esculenta III (Gewicht 80 g)	Bauch- lymphsack	2,0	11 <sup>00</sup>	nach 25 min Lähmung, Claude Bernard unsicher, Exitus nach 1 Std 20 min

lenstoffatomen im Alkylrest eine wesentlich stärker Curarewirkung besitzt als Hydramon mit 21 Kohlenstoffatomen (s. auch KUHN, DAMM<sup>14</sup>).

Auch die Herstellerfirma des Zephirols (Bayer in Leverkusen) bestätigte uns, daß Zephirol selbstverständlich, wie alle quaternären Ammoniumbasen, eine Curarewirkung besitzt, die jedoch konzentrationsabhängig und bedingt durch die besondere Konfiguration des Zephirolmoleküls sehr gering ist. Während des vergangenen Krieges und in den ersten Jahren der Nachkriegszeit war die Herstellerfirma infolge Fehlens verschiedener Rohstoffe gezwungen, ein Zephirol in den Handel zu bringen, das einen anderen Aufbau der Seitenketten und gegenüber dem üblichen Produkt eine verstärkte Curarewirkung aufwies\*.

Es wurde jedoch darauf geachtet, daß trotz dieser geänderten Zusammensetzung des Zephirol-Moleküls seine bactericiden Eigen-

\* Persönliche Mitteilung an Prof. Dr. O. PROKOP.

schaften im wesentlichen erhalten blieben. Bereits wenige Jahre nach Kriegsende wurde Zephirol jedoch wieder mit gleicher Molekülkonfiguration wie früher in den Handel gebracht.

Die Invertseifen besitzen demzufolge einen zweifachen Wirkungsmechanismus:

1. *Baktericide Eigenschaften*, die vor allem von der Anwesenheit der Benzylgruppe und zum Teil auch von der Länge des Alkylradikals abhängig sind. Die baktericide Wirkung der Invertstreifen beruht im wesentlichen darauf, daß negativ geladene Proteid-Ionen (Anionen) biologischer Eiweißsubstanzen mit dem positiv geladenen Alkylrest (Kation) reagieren und es zur Eiweißfällung bzw. im Blut zur Hämolyse kommt<sup>4, 10</sup>.

2. *Curare-Wirkung*, die im engen Zusammenhang mit dem Molekülaufbau als quaternäre Ammoniumbase steht und je nach der Zusammensetzung des Alkylradikals und der übrigen Seitenketten mehr oder weniger stark ausgeprägt ist, bzw. fast völlig aufgehoben sein kann.

Die scheinbaren Diskrepanzen zwischen den Befunden von SPANN<sup>10</sup> einerseits und HOHENSEE<sup>6</sup>, ARNOLD und KREFFT<sup>1, 8</sup> andererseits können daher damit erklärt werden, daß bei dem Anaesthesiezwisehenfall, der auf einer versehentlichen subcutanen Injektion von Zephirol der Produktionscharge 1955 beruhte (mit langer Kohlenwasserstoffkette im Alkylrest) zumindest im wesentlichen lediglich der eiweißfallende Wirkungsmechanismus dieses Desinfektionsmittel eintrat. Infolge seiner oberflächenaktiven und resorptiven Eigenschaften bildeten sich ausgedehnte örtliche Nekrosen mit hochgradigem Eiweißzerfall im Gewebe, Thrombosen und Hämolyse. Durch toxische Eiweißabbauprodukte kam es dann im Verlauf der weiteren Erkrankung zu schwersten Parenchym-schädigungen, die schließlich zum Tode im urämischen Koma unter den Zeichen des Herz- und Kreislaufversagens führten<sup>5</sup>. Bei den von ARNOLD und KREFFT<sup>1, 8</sup> beschriebenen Vergiftungsfällen mit „C 4“-Lösung bzw. Zephirol der Produktion des Jahrganges 1948 standen im Vordergrund des Wirkungsmechanismus curareähnliche Effekte. Durch günstige Resorptionsbedingungen kam es infolge Lähmung der motorischen Nervenendplatten innerhalb kurzer Zeit zum letalen Ende.

### Zusammenfassung

Eine vergleichende tierexperimentelle Überprüfung von Zephirol-lösungen der Produktionschargen 1948 und 1956 an Meerschweinchen sowie im Froschversuch nach Claude-Bernard ergab, daß das Zephirol des Jahres 1948 eine deutliche Curarewirkung aufweist, die der Produktionscharge 1956 fast völlig fehlt. Dieser Wirkungsunterschied beider Produktionschargen beruht anscheinend darauf, daß das Zephirolmolekül 1948 einen anderen Aufbau des Alkylradikals und der übrigen Seitenketten besitzt. Die baktericiden, auf Eiweißfällung und Hämolyse beruhenden Eigenschaften des Desinfektionsmittels bleiben jedoch unver-

ändert bestehen. Die unterschiedlichen Untersuchungsbefunde, zwischen SPANN<sup>16</sup> auf der einen und HOHENSEE<sup>6</sup>, ARNOLD und KREFFT<sup>1, 8</sup> auf der anderen Seite, finden damit eine Erklärung.

### Literatur

- <sup>1</sup> ARNOLD, W., u. S. KREFFT: Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **41**, 297 (1952).
- <sup>2</sup> BURN, J. H., and H. H. DALE: J. Pharmacol. exp. Ther. **6**, 417 (1914).
- <sup>3</sup> CRUM-BROWN, F., and H. FRASER: Proc. roy. Soc. Edinb. B **6**, 556 (1869).
- <sup>4</sup> GOTTSACKER, E.: Chirurg **29**, 245 (1953).
- <sup>5</sup> HERMANN, A.: Z. Laryng. Rhinol. **34**, 69 (1955).
- <sup>6</sup> HOHENSEE, F.: Z. ges. inn. Med. **6**, 219 (1951).
- <sup>7</sup> HUNT, R., and R. R. RENSHAW: J. Pharmacol. exp. Ther. **6**, 417 (1914).
- <sup>8</sup> KREFFT, S.: Arch. Toxikol. **15**, 391 (1955).
- <sup>9</sup> KÜLZ, F.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. **98**, 339 (1923).
- <sup>10</sup> KUHN, R., u. H. J. BIELING: Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 1080 (1940).
- <sup>11</sup> — D. JERCHEL u. D. WESTPHAL: Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 1095 (1940).
- <sup>12</sup> — — Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 1100 (1940).
- <sup>13</sup> —, u. O. WESTPHAL: Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 1105, 1109 (1940).
- <sup>14</sup> —, u. O. DAMM: Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 1092 (1940).
- <sup>15</sup> —, u. D. JERCHEL: Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 941 (1941).
- <sup>16</sup> SPAHN, W.: Arch. Toxikol. **15**, 196 (1955).

Dr. med. Dr. rer. nat. W. ARNOLD,  
Leverkusen-Mathildenhof, Potsdamer Str. 6