

(Aus dem Institut für gerichtliche und versicherungsrechtliche Medizin der kgl. Universität Turin. — Direktor: Prof. *Ruggero Romanese*.)

Tödliche Vergiftung mit einem hydrochinonhaltigen photographischen Entwickler.

Von
Prof. Dr. **Santo Busatto**,

I. Assistent am Institut.

Mit 2 Textabbildungen.

Ebenso wie die beiden anderen Dioxybenzole: das Brenzcatechin und das Resorcin spielte auch das Hydrochinon in der Medizin nur vorübergehend eine gewisse Rolle: Es wurde als Antisepticum empfohlen, wie denn auch tatsächlich neuere Untersuchungen gezeigt haben, daß es eine sehr starke bactericide Kraft (*Sabolitschka*), insbesondere auf Pestbacillen, besitzt, die es noch in einer Verdünnung von 1:400 000 (*Caius*, *Naidu* und *Shamsher Yang*) zu vernichten vermag. In die Therapie ist es von *Brieger* und *Steffens* eingeführt und als Antipyreticum bei Typhus, beim akuten Gelenkrheumatismus, bei der Lungenentzündung, bei der Tuberkulose, beim Scharlach, beim Rotlauf und bei der Diphtherie empfohlen worden. Wegen der Gefahren, die mit seinem Gebrauche verbunden sind, kam man aber von seiner Verwendung bald wieder ab. Daraus erklärt sich die Tatsache, daß sich Pharmakologen und insbesondere Toxikologen bisher mit dem Hydrochinon im allgemeinen recht wenig befaßten.

Derzeit findet das Hydrochinon dank seiner reduzierenden Wirkung nur mehr in der photographischen Praxis als einer der besten Entwickler Verwendung, bestehen doch die allgemein üblichen Entwickler vorwiegend aus Hydrochinon, dem dann noch in wechselndem Mengenverhältnis andere organische Entwickler, besonders das Metol, das ebenso wie das Hydrochinon ein Derivat des Phenols, und zwar das Sulfat des Methylparamidophenols ist, zugemischt werden.

Bis vor kurzem war es um unser Wissen um die toxikologische Wirkung des Hydrochinons äußerst schwach bestellt. In den gebräuchlichen Handbüchern der Toxikologie (*Baumert*, *Jaksch* usw.) pflegte man das Hydrochinon gemeinsam mit seinen beiden Isomeren abzuhandeln und beschränkte sich bei der Darstellung der Giftwirkung ausschließlich auf das Resorcin, das gar nicht so selten zu Vergiftungen beim Menschen geführt hat. Man begnügte sich mit der Behauptung, daß die Vergiftung durch die Oxyphenole in ihrem Erscheinungsbilde weitgehend dem der Vergiftung durch Phenolsäure gleiche. Erst in allerjüngster Zeit hat man sich um die Erforschung der spezifischen Giftwirkung des Hydrochinons bemüht.

So hat *Volmer* bei der subcutanen Injektion einer Hydrochinonlösung in der Menge von 0,2 mg pro Gramm Körpergewicht bei weißen Mäusen als erstes Zeichen der Intoxikation schon 5 Minuten nach der Injektion das Auftreten einer Haltung des Schwanzes beobachtet, die genau der entspricht, die durch die Injektion kleiner Morphindosen hervorgerufen wird: Der Schwanz wird senkrecht aufgerichtet und nimmt eine S-förmige Krümmung an. In weiterer Folge werden die Mäuse übererregbar und unruhig, nach etwa 45—50 Minuten treten bei ihnen tonische und klonische Krämpfe auf, die sehr häufig den Tod des Tieres nach sich ziehen. Mitunter können die Krämpfe auch wieder verschwinden. Aber selbst in solchen Fällen gelingt es oft noch nach einer verhältnismäßig langen Zeitspanne, die Krämpfe durch direkte Reizung hervorzurufen. Dann erholen sich anscheinend die Tiere und sind ruhig. Schließlich werden sie aber ungefähr 5—6 Stunden nach der Injektion matt, verlieren Stuhl und verenden in einem Zustande allgemeiner Lähmung.

Mittels Blutegehn hat *Labes* im Beginne der Vergiftung eine äußerst starke Erregbarkeit festgestellt, die dann von einer Lähmung abgelöst wird: Anfänglich krümmen sich die Würmer in Form von sinusartigen Wellen in der Richtung von vorne nach rückwärts und in dorso-ventralem Sinne. Nach $\frac{1}{2}$ —1 Stunde verlieren sie die Fähigkeit, sich an die Unterlage anzuklammern, später die, sich zu strecken und zu schwimmen. Nach etwa 2—3 Stunden sind sie vollkommen steif.

Nach den neuesten Untersuchungen von *Oettel* äußert sich die akute Vergiftung auch bei Katzen, welche besonders empfindlich gegen die Wirkung des Hydrochinons sind, ausschließlich in nervösen Erscheinungen: An die erste Phase der Erregung schließt sich ein Stadium der Lähmung. Verabfolgt man 60—100 mg Hydrochinon pro Kilogramm Körpergewicht per os, so tritt zunächst eine Erregung auf, in der die Tiere außerordentlich empfindlich gegen Berührungen, gegen Licht und gegen Geräusche sind. Hierauf bekommen sie choreiforme Zuckungen infolge von Tonusstörungen, vor allem im Gebiete des Kopfes und des Rumpfes. Schließlich zeigen sich Paresen und Muskellähmungen. Die Tiere können daher nicht mehr springen und bewegen sich nur taumelnd weiter. Außerdem stellt sich ein starker Speichelfluß ein, der von einem Ödem der Mundschleimhaut und der Lippen und einer Chemosis der Bindehäute begleitet ist. Die Katzen werden schwer dyspnoisch und cyanotisch. Die Mastdarmentemperatur ist stark erniedrigt, die Haut kalt und so schwach durchblutet, daß es nach einigen Stunden nicht mehr gelingt, Blut aus der Randarterie der Ohrmuschel zu gewinnen. Man muß zur Herzpunktion schreiten. Die Tiere stehen apathisch in einem dunklen Winkel und verenden schließlich, im allgemeinen nach 7—36 Stunden. In den Fällen, in denen die Vergiftung längere Zeit überlebt wird, findet man im Verlaufe der ersten 24 Stunden eine Vermehrung der Blutelemente, insbesondere der Leukocyten. In der Regel beobachtet man eine Zunahme der Zahl der Reticulocyten auf das Drei- bis Vierfache auch in jenen Fällen, die in Heilung ausgehen. Lediglich wenn der Tod des Tieres nach 24 und mehr Stunden erfolgt, kann man am 2. Tage der Vergiftung eine verminderte Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber der hämolysierenden Wirkung verschieden konzentrierter Kochsalzlösungen feststellen. Jedoch findet sich Hämoglobin im Urin weder während des Lebens noch nach dem Tode. Während des Lebens des Versuchstieres läßt sich nur sehr selten Methämoglobin im Blute nachweisen. Dagegen findet es sich in großen Mengen einige Stunden nach dem Tode. In den ersten Stunden der Vergiftung erscheint der Harn unmittelbar nach der Miktion normal; nur wenn er der Luft ausgesetzt wird, wird er nach einer kurzen Zeit braun, ja fast schwärzlich. Dahingegen behält der Urin, der später gelassen wird, seine gewöhnliche Farbe bei, auch wenn er längere Zeit an der Luft steht. Im Urin findet sich niemals Eiweiß.

Neben der akuten Vergiftung mit Hydrochinon hat *Oettel* bei Katzen auch die subakute und die chronische Form studiert. Bei der *subakuten* Vergiftung, die sich durch die Einführung von 30—50 mg Hydrochinon pro Kilogramm Körpergewicht erzeugen läßt, beherrschen die Blutveränderungen die Symptomatologie. Insbesondere sind es die roten Blutkörperchen, die zerstört werden. Infolgedessen bildet sich ein schwerer Ikterus vom Charakter eines hämolytischen aus. Im allgemeinen tritt er nach der intensiven und plötzlichen Zerstörung der roten Blutkörperchen, manchmal auch als Folge der fortschreitenden und sich langsam entwickelnden Anämie auf. Auch bei den subakuten Formen gesellen sich noch nervöse Symptome dazu: Speichelfluß, schwere Tonusstörungen, Temperatursenkung bis zu 33° und vor allem eine Dyspnoe, die so hochgradig sein kann, daß sie zu einem starken mediastinalen Emphysem führt.

Die Veränderungen der Blutzusammensetzung sind von *Ciaranfi* bestätigt und noch genauer untersucht worden. Er hat bei Vergiftungen von Tieren mit täglichen subcutanen Injektionen von 0,04 g Hydrochinon eine deutliche Verminderung der roten Blutkörperchen, verbunden mit einer absoluten und relativen Vermehrung des Hämoglobingehaltes, festgestellt. Außerdem beobachtete er eine Zunahme der Reticulocyten und der Basophilen, wie auch eine prozentuale Vermehrung der Granulocyten, der Neutrophilen und Eosinophilen. In manchen Fällen zeigten sich auch im strömenden Blute unreife Formen (Myelocyten und Metamyelocyten). Die gleichen Resultate wurden von *Ciaranfi* bei der Injektion von Resorcin und Brenzcatechin und von anderen Autoren bei der Einspritzung von p-Oxyphenylamin (*Iwao*), von Phenyläthylamin und von p-Oxyphenyläthylamin (*Heß* und *Müller*) erzielt, weshalb *Ciaranfi* glaubt, daß eine Anämie von hyperchromem Typus für alle Stoffe kennzeichnend ist, die in ihrem Molekül den Pyrrolkern enthalten.

Chabrol, *Charonnata*, *Maximin* und *Weitz* stellten bei Hunden nach intravenösen Injektionen von Hydrochinonlösungen, wie übrigens auch nach der Einspritzung der beiden anderen Dioxybenzole eine verstärkte Gallenabsonderung fest.

Gleich den subakuten Formen sind auch die *chronischen* im wesentlichen durch Blutveränderungen charakterisiert: sie bieten im allgemeinen das Bild einer akuten Anämie, allerdings ohne Ikterus, welche unter den Zeichen einer Kachexie den Tod des Tieres bewirkt. In einzelnen Fällen entwickelt sich die Blutarmut ebenso plötzlich wie bei den subakuten Formen. Dann findet sich bei der Sektion als Zeichen der Überproduktion von Gallenpigment infolge der erhöhten Zerstörung roter Blutkörperchen die Gallenblase prall mit einer dicken Galle gefüllt. Häufiger entsteht freilich die Blutarmut langsam, ohne daß sie einen hämolytischen Charakter hätte. Im Blute ist nur eine Verminderung der Leukocyten festzustellen, während die Zahl der Reticulocyten mehr oder weniger vermehrt ist. Im Endstadium kann man stets eine Reticulocytose finden, die dann und wann auch von einer Leukocytose begleitet ist. Bei jenen Vergiftungen, die sich längere Zeit hinziehen, sieht man bei schwarzen Katzen eine starke, fortschreitende Depigmentation des Felles. Sie erstreckt sich anfänglich nur auf die Barthaare und greift erst später auf die Haare um die Ohren, des Gesichtes und des Kopfes und schließlich auf die des Rückens und der Hintergliedmaßen über. Auf diese Weise werden die schwarzen Katzen in etwa 6—8 Wochen ganz grau.

Nummehr ist es an der Zeit, daran zu erinnern, daß das Hydrochinon *in vitro* eine sehr starke reduzierende Kraft besitzt, und daß es auf das Blutpigment einwirkt, indem es dieses in Methämoglobin verwandelt. Diese Erkenntnis liegt ohne Zweifel der allgemeinen Meinung zugrunde, die im Hydrochinon nichts anderes als ein methämoglobinbildendes Blutgift sehen will, und daher die krankhaften Veränderungen und den Tod bei Vergiftungen lediglich einer inneren Erstickung zu-

schreibt, wie sie im Zusammenhang mit der reichlichen Bildung von Methämoglobin auch bei anderen toxischen Stoffen, z. B. beim Kali chloricum oder beim Nitrobenzol, zur Entwicklung kommt. So betont z. B. *Kobert*, daß die Phenole zur Methämoglobinurie führen, und daß bei der Obduktion Methämoglobinzytinder in den Nieren und eine schokoladenbraune Farbe des Blutes gefunden wird. Den Mechanismus der Methämoglobinbildung in vitro durch das Hydrochinon haben die Untersuchungen von *Heubner* und *Meyer* geklärt. Sie zeigten, daß das Hydrochinon nicht für sich allein, sondern hauptsächlich nur in Gegenwart von Sauerstoff wirkt, indem es sich in Chinon umwandelt. Letzteres ist selbst bei Fehlen von Sauerstoff energisch wirksam. Ferner hat man festgestellt, daß sich gleich dem Hydrochinon auch seine beiden Isomeren: das Brenzcatechin und das Resorcin, sowie die Triphenole verhalten. Ihre methämoglobinbildende Kraft ist abhängig von der Fähigkeit, sich durch Oxydation in Chinon zu verwandeln. Die Methämoglobinwirkung des Brenzcatechins ist fast ebenso stark wie die des Hydrochinons; dahingegen ist die des Resorcins wegen seiner geringeren Fähigkeit, sich in Chinon umzubilden, wesentlich schwächer.

Im allgemeinen steht die Fähigkeit der Phenole und Triphenole, in vitro Methämoglobin zu bilden, in unmittelbarer Beziehung zu ihrer Giftigkeit, welche um so größer ist, je größer ihre methämoglobinbildende Kraft ist. Daher kann diese als Maßstab für die Toxizität gelten. Tatsächlich ist nach den Forschungen von *Gibs* und *Hare* die Giftwirkung beim Brenzcatechin und beim Hydrochinon größer, während sie beim Resorcin, welches, wie bereits gesagt ist, eine geringere Fähigkeit zur Methämoglobinbildung besitzt, wesentlich geringer ist.

Trotz der starken Methämoglobinbildung, die das Hydrochinon in vitro aufweist, hat *Oettel* nur in Ausnahmefällen Methämoglobin im Blute akut vergifteter Katzen, welches den Tieren noch während des Lebens oder erst nach dem Tode entnommen wurde, gefunden. Diese Erfahrung bestätigt die von *Heubner* bereits vor *Oettel* gemachte Beobachtung, daß die Menge des Hämoglobins, die man bei der Vergiftung mit Hydrochinon im Blute der Versuchstiere (Hunde) findet, sehr klein ist. Ähnliche Resultate erzielten schließlich auch *Schutz* und *Cohnel*, die das Blut von Tieren, die mit Chinon vergiftet wurden, untersuchten. Der erstere fand bei tödlichen Dosen von Chinon niemals im Blute Methämoglobin, während der zweite wohl immer Methämoglobin nachweisen konnte, aber, wie sich aus den Protokollen seiner Versuche ergibt, nur in äußerst geringen Mengen.

Aus diesen Untersuchungen läßt sich folgern, daß die katalytische Kraft des Hydrochinons beim lebenden Tiere nicht die gleiche Intensität besitzt wie in vitro, daß sie im Gegenteil sehr gering und im Verhältnis zur Giftwirkung eigentlich vernachlässigt werden kann. Der Tod des Tieres darf daher nicht, so wie es geschehen ist, auf eine Asphyxie, die durch die Methämoglobinbildung bedingt ist, zurückgeführt werden. Nach *Oettel* ist vielmehr der Tod in akuten Fällen als die Folge einer Atem- und Kreislaufähmung anzusprechen, während bei den subakuten und chronischen Formen die Todesursache in der Kachexie gelegen ist, die die Blut- und Kreislaufstörungen nach sich gezogen haben. Die spärliche Produktion von Methämoglobin im Blute wird von *Oettel* mit der Annahme zu erklären versucht, daß beim lebenden Tier die Oxydation des Hydrochinons und die Umbildung des Oxyhämoglobins durch ein besonders Schutzsystem gehemmt wird, wie dies auch für andere Vergiftungen, z. B. mit Arsen-Wasserstoff (*Meyer* und *Heubner*) und mit Tetralin (*Oettel*), gilt.

Im Gegensatz zum Blute erfolgt in den anderen Geweben des Versuchstieres die Oxydation des Hydrochinons leicht und rasch. Und gerade auf der Umwandlung in Chinon beruht seine Giftigkeit. Dies ergibt sich nicht nur aus der Erfahrung, daß sich bei experimentellen akuten Intoxikationen vor den Blutverände-

rungen regelmäßig klinische Erscheinungen von seiten der verschiedensten Organe und speziell des Gehirns zeigen. Auch die im folgenden mitgeteilten Untersuchungen beweisen dies in eindeutiger Weise.

Schon *Boruttan* hat beobachtet, daß eine Lösung mit Hydrochinon um so giftiger wird, je länger sie an der Luft steht. In der Folge wies *Labes* nach, daß die Wirkung des Hydrochinons auf den isolierten Froschmuskel in Gegenwart von Sauerstoff merklich stärker ist. Daraus folgt, daß die Oxydationsprodukte des Hydrochinons bedeutend toxischer sind als das Hydrochinon selber. Sowohl an Nervenmuskelpräparaten vom Frosche wie auch an Präparaten des Zentralnervensystems von Blutegeln vermochte er aufzuzeigen, daß das Hydrochinon in einem alkalischen Medium viel stärker und rascher als in einem sauren, in dem die Umwandlung in Chinon nur langsam und spärlich vor sich geht, zur Wirkung gelangt. Ferner ermittelte *Volmer*, daß die Empfindlichkeit kleiner Tiere gegenüber dem Hydrochinon wesentlich größer ist. Dies deckt sich mit der Erfahrung, daß die Oxydation in den Geweben kleiner Tiere besonders intensiv ist. Schließlich verdanken wir *Volmer* noch die Erkenntnis, daß man die Empfindlichkeit des Tieres gegenüber dem Gifte im Wege einer künstlichen Steigerung der oxydativen Prozesse durch eine Behandlung mit Alkohol und Tyrosin verstärken kann, welche Erkenntnis *Hunterreger* hinsichtlich der Wirkung des Hydrochinons auf Nervenmuskelpräparate bestätigt hat.

Aus den oben mitgeteilten Versuchen muß also der Schluß gezogen werden, daß die Giftigkeit des Hydrochinons mit seiner Oxydation gegeben ist, und daß das Gift 3 Angriffspunkte besitzt: Und zwar 1. das zentrale Nervensystem, das am schwersten und intensivsten betroffen wird, und daher bei den akuten Formen so gut wie ausschließlich die Symptomatologie der Vergiftung beherrscht, 2. das hämopoetische System und schließlich 3. das Blut mit den Folgeerscheinungen der Anämie und des hämolytischen Ikterus. Überdies scheint das Hydrochinon auch einen starken Einfluß auf den Stoffwechsel zu haben. Allerdings bei den experimentellen Untersuchungen ist dieses Moment bisher wenig berücksichtigt worden. Aber es dürfte doch bei der Giftwirkung eine Rolle spielen, wie sich aus der Tatsache der starken Depigmentation des Felles bei schwarzen Katzen im Verlaufe chronischer Vergiftungen und aus dem Umstande ergibt, daß die Verabfolgung genügend großer Mengen von Hydrochinon eine Verminderung des Blutzuckers zur Folge hat. Nach *Heubner* dürfte selbst die Dyspnoe, die man bei den akuten und subakuten Formen der Vergiftungen beobachtet, nicht vom Lungenödem, welches *sub finem vitae* eintritt und daher bei der Obduktion gefunden wird, abhängen, sondern wäre eher mit einer Störung des Stoffwechsels im Sinne einer Azidose in Zusammenhang zu bringen.

Alle Autoren, die sich bisher mit der Giftwirkung des Hydrochinons beschäftigt haben, sind sich in der Versicherung einig, daß Fälle von Vergiftungen beim Menschen nicht bekannt sind bzw. nicht beschrieben wurden. Durchmustert man aber mit Aufmerksamkeit das ältere Schrifttum über die therapeutische Anwendung des Hydrochinons, so zeigt sich, daß beim Gebrauch therapeutischer Dosen gar nicht so selten toxische Störungen, die keineswegs immer unbedeutender und vorübergehender Natur waren, aufgetreten sind. So sah *Brieger* Zeichen von Herzschwäche nach einer Gabe von 0,4—0,6 g Hydrochinon bei Typhösen. *Steffen* beobachtete bei einem Kinde von 8 Jahren Unruhe, Blässe und starkes Schwitzen, während er in anderen Fällen Übelkeiten, leichte Krämpfe und auch Erbrechen zu bemerken Gelegenheit

hatte. Ähnlich kam es nach *Meyer* bei einer Person, die 3 g *Folia uvae ursae*, die viel *Arbutin* (ein durch Hydrolyse aus dem *Hydrochinon* entstandenes Glykosid) enthalten, eingenommen hatte, zu *Dyspnoe*, *Erbrechen*, *Zyanose* und unregelmäßigem Puls. *Lewin* berichtet von einem anderen Individuum, das 60 g eines Dekoktes der gleichen Pflanze getrunken und darauf Schmerzen im Magen, Übeligkeiten und Erbrechen bekommen hatte. Im übrigen haben erst unlängst *Remond* und *Colombe* einen Selbstmordfall einer Vergiftung mit *Hydrochinon* beschrieben, der einen verhältnismäßig schweren Verlauf genommen hat.

Es handelt sich dabei um einen 36 Jahre alten Reisenden, der in einem Anfall von „*Neurasthenie*“ ungefähr 12 g *Hydrochinon* verschluckt hatte. Sofort nach dem Genusse des Mittels war der Kranke von Ohrensausen befallen worden und hatte unter einem Würgegefühl zu leiden. Auch sei die *Atmung* erschwert gewesen. Einige Stunden nachher wurde er dem Krankenhaus in einem komaähnlichen Zustand überstellt: nur nach heftigem Schütteln war eine Antwort von ihm zu erhalten. Wenn man den Kranken einige Augenblicke sich selbst überließ, schlief er sofort wieder ein. Der Puls war beschleunigt, ziemlich kräftig und regelmäßig, der Blutdruck normal. Anderen Tages hatte sich der Zustand gebessert und nach 14 Tagen konnte der Patient das Spital verlassen. Im Urin, der eine schwarze Färbung hatte, wurde während der ersten 4 Tage *Phenol* gefunden. Der Blutzuckerspiegel war gesenkt, was die Autoren auf eine schwere Schädigung der Leber zurückführen. In den folgenden Tagen hob sich aber der Blutzuckergehalt merklich. Dabei nahm auch der Gehalt an *Harnstoff* und an *Cholesterin* zu, was für eine erhöhte Durchlässigkeit der Nieren spricht.

Einen zweiten Fall einer Vergiftung durch einen photographischen Entwickler, der 5 g *Hydrochinon* und 4,5 g *Brenzkatechin* enthielt, haben *Halbron*, *Bosquet* und *Tiffeneau* mitgeteilt.

Der Kranke — eine *Senegalneger* — verlor 15 Minuten nach Einnahme des Giftes das Bewußtsein. Unmittelbar nach der Überführung ins Krankenhaus fiel er in Krämpfe und erbrach eine schwärzliche Flüssigkeit. Am nächsten Tag war er wieder bei Bewußtsein. Die — bei der Naturfarbe des Patienten schwer zu beurteilende — Hauttönung schien normal. In den folgenden Tagen waren Urin und Stuhl schwarz gefärbt, jedoch enthielt der Urin weder Eiweiß noch Blut oder *Methämoglobin*, nur geringe Mengen von *Gallenpigment*. Vom 4. Tage an zeigte sich ein *Subikterus* der Augenbindehäute, der sich in der Folge immer mehr verstärkte. Die Milz wurde tastbar. Eine neuerliche Prüfung des Urins ergab reichlich *Gallenpigmente* und -salze, Blut und Eiweiß. Bei der Blutuntersuchung wurden 1350000 rote gegen 50000 weiße Zellen und zahlreiche *Normoblasten* gefunden. Am 12. Tage trat plötzlich der Tod ein. Bei der Obduktion wurden lediglich vereinzelt kleine Schleimhautblutungen im Verdauungsschlauch und eine geringe Milzvergrößerung festgestellt. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte die Leber hämorrhagische Infiltrate im periportal Gewebe und eine Überladung der *Parenchymzellen* mit *Gallenpigment*.

Dem Gesagten zufolge ist es nicht zu bezweifeln, daß das *Hydrochinon* in entsprechenden Dosen beim Menschen Vergiftungen hervorzurufen vermag. Allerdings stellen derartige Vergiftungen — zumindest nach dem Schrifttum — eine seltene Erscheinung vor. Ich halte es

daher auch für angebracht, über die tödliche Vergiftung zu berichten, die zu beobachten ich unlängst Gelegenheit hatte. Auch bei ihr handelt es sich wie bei der Mitteilung von *Halbron*, *Bosquet* und *Tiffeneau* um einen Selbstmord durch Einnahme eines Hydrochinon und Metol enthaltenden photographischen Entwicklers.

Am 14. XII. 1936 wurde die 29 Jahre alte A. E. von ihren Verwandten ins Spital eingeliefert. Sie hatte in Selbstmordabsicht am Abend des vorhergehenden Tages 2 Pulver mit 6 g Hydrochinon und 2 g Metol eingenommen. Die Frau bot das Bild einer großen Erschöpfung und allgemeinen Schwäche mit einer bemerkenswerten Herabsetzung des Blutdruckes (90/45 mm Hg). Im übrigen zeigte sich bei der Untersuchung lediglich eine nicht sehr ausgesprochene subikterische Verfärbung der Haut und der Skleren. A. E. war bei Bewußtsein und erklärte, daß sie sich habe umbringen wollen. Sie habe sich daher in einer Drogerie am Tage vorher 2 Pulver Hydrochinon gekauft. Das erste Pulver hätte sie am 13. XII. gegen 21 Uhr eingenommen. Da während der Nacht die erhoffte Wirkung nicht eingetreten sei, hätte sie das zweite Pulver geschluckt. Auf das Hydrochinon als Selbstmordmittel sei sie verfallen, weil ihr dieser Stoff als Hilfe des Vaters, der Photograph sei, seit langem vertraut und bekannt sei. In den ersten 4 Tagen des Krankenhausaufenthaltes hat sich der Zustand der Patientin wenig verändert: Der maximale und der minimale Blutdruck blieb tief, der Puls, der zuerst regelmäßig gewesen war, wurde weich, das Gesicht cyanotisch. Am 18. XII. verschlechterte sich der Zustand rapid: Die ikterische Färbung wurde deutlicher, die Temperatur stieg über 39°, es traten spastische Schmerzen in der Blase auf. Auch der Puls wurde immer schwächer. Die seelische Erregbarkeit nahm immer mehr ab und ging rasch in Bewußtlosigkeit über. Am 19. XII. um 16 Uhr trat schließlich der Tod ein. Während des Krankenhausaufenthaltes wurde der Urin untersucht, der in normaler Menge zur Ausscheidung gelangt war. Er nahm, an der Luft stehen gelassen, eine tiefbraun-schwärzliche Farbe an, was auch an den folgenden Tagen zu beobachten war. Jedoch Zucker oder Eiweiß wurde im Urin nicht gefunden. Blutpigment war in großer Menge vorhanden, dagegen fehlten Gallenpigmente. Lediglich am letzten Lebenstag wurden im Urin bei der Untersuchung des Schleudersatzes neben abgestoßenen Zellen aus den ausführenden Harnwegen Teile von hyalinen und granulierten Zylindern gefunden. Eine Untersuchung des Blutes ist nicht erfolgt.

Am 23. XII. habe ich die Leichenöffnung vorgenommen, die (auszugsweise) folgenden Befund zeitigte:

a) *Äußere Besichtigung*: Weibliche Leiche einer ungefähr 25—30 Jahre alten Person von grazilem Körperbau undmäßigem Ernährungszustand. Diffuse gelbliche ikterische Verfärbung der Haut, vor allem im Gesicht, am Handrücken und an den Skleren . . . Die Brustwarzen gut geformt mit stark pigmentierten Warzenhöfen. Auf Druck entleeren sich aus den Brüsten einige Tropfen einer gelblichen Flüssigkeit. Die Haut des Bauches ist grünlich verfärbt. Schwangerschaftsnarben sind nicht zu sehen. In der Ellbogenbeuge Spuren von Injektionen.

b) *Innere Besichtigung*: Das Unterhautfettgewebe ist spärlich entwickelt, die Muskulatur zart und graurot gefärbt. Das Bauchfell zart, glatt, glänzend und durchscheinend, die Darmschlingen mäßig von Gas aufgebläht. Die Lungen sind frei. In der Pleurahöhle wenig rosarote Flüssigkeit. Das Herz ist weich, seine Höhlen mit flüssigem und geronnenem Blute gefüllt. Das Blut ist rot gefärbt und sieht lackartig aus. Das Herzfleisch ist weich, von gleichmäßig blaßgrau-rötlicher Farbe. Das Herzinnenhäutchen zart, spiegelnd und durchscheinend. Die Lungen

weich, lufthaltig, mit zarter, glänzender Oberfläche. Nur entsprechend den hinteren Anteilen der Unterlappen ist die Konsistenz leicht erhöht. Hier fließt von der Schnittfläche reichlich Blut und Ödemflüssigkeit ab; stellenweise finden sich kleine bronchopneumonische Herde. Die übrige Schnittfläche ist zart, glatt und glänzend, von grauroter Farbe, weich, eher blutarm. Die Milz ist weich mit gerunzelter Kapsel und einer weinroten Schnittfläche. In der Pulpa sind weder Trabekeln noch Follikeln zu unterscheiden. Die linke Niere mißt $12 \times 6 \times 3$ cm, die Kapsel ist leicht ablösbar, die Oberfläche glatt und spiegelnd. Die Konsistenz ist etwas herabgesetzt, die Schnittfläche hat eine schmutzig graurote Farbe. Die Grenze zwischen Mark und Rinde ist unscharf. Die Dicke des Nierenparenchyms beträgt 22 mm, von denen 7 auf die Rinde kommen. Die rechte Niere mißt

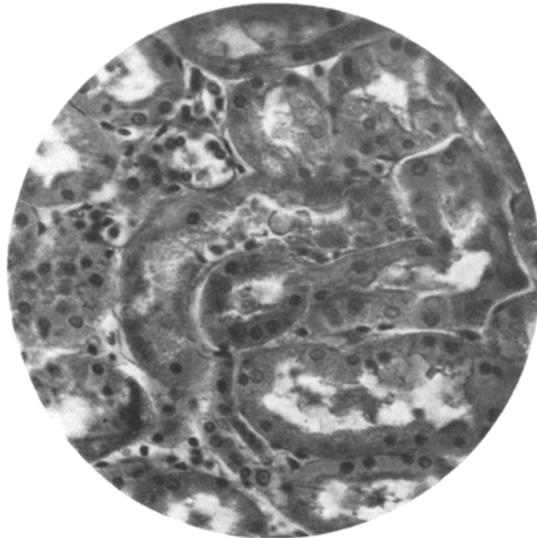


Abb. 1.

$10,5 \times 6 \times 3$ cm und weist im übrigen die gleichen Befunde wie die linke auf. Die Leber ist $22 \times 15 \times 6$ cm groß, die Kapsel glänzend und zart, das Organ selbst von schmutzig brauner Färbung. Der vordere Rand ist leicht abgerundet. Die Schnittfläche weist eine schmutzig braune Farbe auf mit Partien, die deutlich ins graugelbliche spielen. Die Gewebszeichnung ist schwer zu erkennen. Die Gallenblase ist mit einer dicken, dunklen Galle gefüllt. Im Magen finden sich ungefähr 50 ccm einer grünlichgalligen Flüssigkeit. Die Schleimhaut ist glatt, spiegelnd, von rötlicher Farbe. Gleichfalls glatt und rötlich ist die Schleimhaut des Dünndarms. Im Dickdarm spärlicher breiiger Kot. Die Harnblase enthält ungefähr 100 ccm Urin, der kaffeebraun mit einem Stich ins Rötliche gefärbt ist. Die Schleimhaut ist glatt, glänzend und graurötlich. Die Gebärmutter ist klein und mißt $6,5 \times 4,5 \times 2,5$ cm. Der äußere Muttermund ist grubchenförmig und von glatten Muttermundslippen umschlossen. Die Schleimhaut der Gebärmutter ist in geringem Maße von flüssigem Blute bedeckt und glatt. Am Gehirn läßt sich kein irgendwie bemerkenswerter Befund erheben.

c) *Histologische Untersuchung*: Stückchen der Leber, der Nieren, der Lunge, des Herzens wurden teils in Formalin, teils in Müllerscher Flüssigkeit fixiert und

dann mit Hämatoxylin und Eosin sowie nach *van Gieson* und zwecks Fettfärbung mit Sudan III und Nilblau gefärbt. Die Befunde waren folgende:

Nieren (siehe Abb. 1): Die Glomeruli zeigen im allgemeinen nur geringfügige Veränderungen. Sie sind spärlich mit Blut gefüllt, während der Kapselraum relativ weit erscheint. Lediglich in einzelnen wenigen Glomeruli finden sich einige abgeschilferte Zellen. Dahingegen zeigen sich im Tubulusapparat diffuse regressive Veränderungen. Nur hier und da sind einzelne Tubuli zu sehen, in denen die Gewebsstruktur normal oder fast normal erscheint, mit einem Epithel von gut erhaltener Struktur und entsprechend gefärbten Kernen, die sich deutlich vom homogenen Protoplasma abheben. Die Epithelien der gewundenen Tubuli und der *Henleschen* Schleifen sind hochgradig geschwollen und verengen die Lichtung

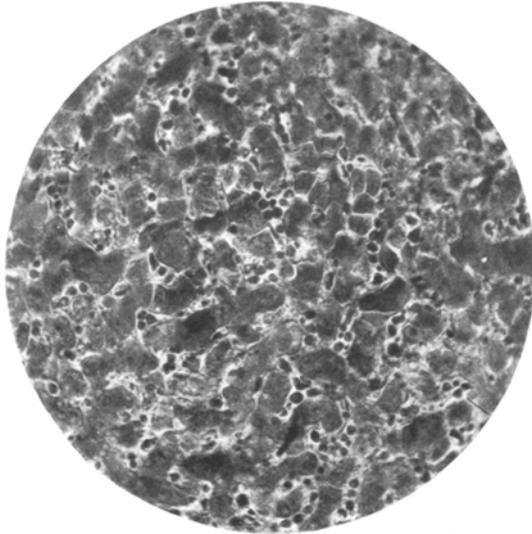


Abb. 2.

stark, ohne sie allerdings ganz zu verschließen. Bei schwacher Vergrößerung zeigt das Epithel keine Zellgrenzen. Es sieht daher so aus, als ob das Protoplasma zusammengeslossen wäre. Auch bei starker Vergrößerung sind die Zellgrenzen nicht überall, sondern nur an gewissen Stellen wahrzunehmen. Das Protoplasma ist im allgemeinen schwach gefärbt und sieht granuliert aus, besonders in der Zone um den Kern herum. Dahingegen ist es gegen die Basis zu mehr kompakt und gleichsam homogen. In Gefrierschnitten trifft man nur hier und da rötliche Fetttropfchen. In einzelnen Kanälchen sind die Kerne verhältnismäßig gut erhalten. Meistens sind sie allerdings schwer geschädigt bis zur völligen Unfärbbarkeit. In den Tubuli excretorii, die ganz gut erhalten sind, finden sich hyaline und granuliert Zylinder.

Leber (siehe Abb. 2): Die Leberzellen zeigen sehr deutlich die histologischen Zeichen einer fettigen Degeneration. Die Zellen sind stark aufgebläht mit undeutlichen Grenzen und schwach gefärbtem Protoplasma. Im Protoplasma bemerkt man eine große Zahl kleinster Vakuolen, die mit Fett gefüllt sind. Die Zellkerne sind teils pyknotisch, in der Mehrzahl sehr blaß gefärbt. Die Kernmembran ist sichtbar. An den Blutgefäßen sind krankhafte Veränderungen nicht zu beobachten.

Herz: Im allgemeinen besitzen die Muskelfibrillen eine geringe Färbbarkeit und lassen die Querstreifung nur sehr undeutlich erkennen. Die Fasern sind trüb. Im übrigen bemerkt man eine nicht sehr ausgesprochene Fragmentation, eine leichte Hyperämie und eine mäßige interstitielle leukocytäre Infiltration.

Lungen: Sie zeigen besonders in den unteren und hinteren Abschnitten, in denen das Gewebe ödematös ist, einzelne kleine bronchopneumonische Herde. Daneben finden sich emphysematöse Stellen.

d) *Toxikologische Untersuchung:* Sowohl in den Eingeweiden als auch im Harn, der sich in der Harnblase vorfand, habe ich mich das Hydrochinon nachzuweisen bemüht. Die Eingeweide wurden nach der klassischen Methode von *Staf-Otto* verarbeitet. Vorsichtigerweise habe ich auch Kontrolluntersuchungen mit dem Brei von Eingeweiden von Personen angestellt, die durch Verletzungen ums Leben gekommen sind, indem ich dem Brei eine gewisse Menge Hydrochinon in wechselnder, aber bekannter Menge in Wasser gelöst zugesetzt habe. Nach 5 Tagen schritt ich dann zur Extraktion. Mit diesem Verfahren konnte ich das Hydrochinon selbst noch in Proben nachweisen, die nur 10 mg enthielten. Bei geringeren Quantitäten wurden die Ergebnisse zweifelhaft oder überhaupt negativ. Dahingegen gelang es bei den Untersuchungen, die mit einzelnen Eingeweiden des Leichnams und im speziellen mit der Leber angestellt wurden, nicht, irgendwelche Krystallniederschläge, die als Hydrochinon zu identifizieren gewesen wären, zu ermitteln. Zum Nachweis des Hydrochinons im Urin habe ich mich folgender Methode bedient: Der Urin wurde nach Filtration durch einen Zusatz von Weinsäure angesäuert und dann mit Schwefeläther extrahiert. Die verschiedenen ätherischen Extrakte wurden dann zusammengewaschen, destilliert und schließlich eingedampft. Auch bei diesem Untersuchungsgang kam es nicht zur Bildung von Hydrochinonkrystallen.

Die mitgeteilten klinischen und anatomischen Befunde unseres Falles entsprechen durchaus denen, die bei experimentellen Hydrochinonvergiftungen erzielt wurden. Das klinische Bild deckt sich mit dem der subakuten Form, welches bekanntlich durch einen schweren Ikterus gekennzeichnet ist. Auch die bronchopneumonischen Herde, die bei der Obduktion gefunden wurden, reihen sich aufs beste unter die übrigen toxischen Erscheinungen ein, und können als eine, wenn auch nicht sehr häufige Begleiterscheinung der Hydrochinonvergiftung bezeichnet werden.

Leider hat man in unserem Falle keine Nachforschungen über das Verhalten des Blutes zu Lebzeiten der Patientin angestellt. Man kann daher nicht mit Bestimmtheit sagen, welche Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes und speziell an den roten Blutkörperchen bestanden haben. Daß es sich in unserer Beobachtung um einen hämolytischen Ikterus gehandelt hat, wie er sich typisch bei der Hydrochinonvergiftung ausbildet, glaube ich mit Sicherheit annehmen zu dürfen. Dafür spricht einerseits der bei der Leichenöffnung erhobene Befund an der Gallenblase, die mit einer dicken, dunklen, fast pechartigen Galle gefüllt war. Andererseits ist zu bedenken, daß alle objektiven Zeichen einer schweren Hämolyse bei der Frau beobachtet wurden: Während des Lebens enthielt der Urin eine reichliche Menge von Blut-

pigment, bei der Obduktion bot das Blut das charakteristische Bild der Hämolyse.

Der von mir erhobene anatomische Befund entspricht durchaus demjenigen, den *Oettel* bei der Vergiftung durch Hydrochinon anlässlich seiner Katzenversuche beobachtet hatte. Er fand Abmagerung, gelblich-ikterische Verfärbung der Skleren und der Haut der Beine und der Ohren, ein Lungenödem, eine Leber von galligbrauner Farbe mit verwaschener Strukturzeichnung, während die Nieren gelblich gefärbt waren und eine scharfe Abgrenzung zwischen Rinde und Mark vermissen ließen, histologisch eine fettige Degeneration des Kanälchenepithels der Nieren, eine schwere fettige Degeneration der Leber mit vielen Nekrosen und schließlich ein starkes Lungenödem, begleitet von spärlichen kleinen bronchopneumonischen Herden. In vollkommener Analogie zu diesen Befunden konnte auch ich bei der histologischen Untersuchung Veränderungen degenerativer Natur an den parenchymatösen Organen und im besonderen Zeichen fettiger Degeneration und trüber Schwellung sowie ein Lungenödem, begleitet von etlichen bronchopneumonischen Herden, aufdecken. Die degenerativen Veränderungen waren vor allem im Epithel der Leber stark ausgebildet, während die des Herzens und der Nieren schwächer entwickelt waren. Auch das Lungenödem war mäßig, insofern es sich nicht über die ganze Lunge erstreckte, sondern sich auf jene Partien beschränkte, die von emphysematösen Zonen umgeben waren. Der chemisch-toxikologische Nachweis des Hydrochinons gelang weder in den Leichenorganen noch im Urin, obwohl der Harn, als man ihn eine kurze Zeit an der Luft stehengelassen hatte, die intensive Braunfärbung, wie sie für das Phenol typisch ist, angenommen hat. Wie bereits betont, konnte ich mit der Methode von *Staf-Otto* bei den von mir angestellten Kontrollproben das Hydrochinon aus den Eingeweiden nur extrahieren, wenn es ihnen in einer Mindestmenge von 10 mg zugesetzt worden war. Der Umstand, daß der Nachweis des Hydrochinons in den Organen der A. E. nicht gelang, deutet darauf hin, daß sich das Gift im Moment des Todes in einer geringeren Menge im Körper vorgefunden hat, als die von mir gewählte Untersuchungsmethode nachzuweisen erlaubt. Hält man sich vor Augen, daß einerseits die eingenommene Menge des Hydrochinons ganz bestimmt wesentlich höher war, als man mit der Methode nach *Staf-Otto* nachweisen kann, und daß andererseits der Tod der Frau erst 5 Tage nach der Einnahme des Giftes eingetreten ist, so ist der Schluß berechtigt, daß das Hydrochinon im menschlichen Organismus rasch ausgeschieden oder zerstört oder so verändert wird, daß es nach kurzer Zeit durch die chemische Untersuchung nicht mehr nachweisbar ist. Ebenso spricht das negative Ergebnis der Untersuchung des Urins für die Richtigkeit aller jener Beobachtungen, die man hinsicht-

lich der Ausscheidung des Giftes gemacht hat. Sie zeugen dafür, daß das Hydrochinon das Nierenfilter an Schwefelsäure gebunden passiert (*Baumann* und *Preusse*, *Boruttan*, *Cohn*, *Jaksch*) und daß es ebenso rasch wie das Phenol ausgeschieden wird: bei Katzen während der ersten 24 Stunden (*Oettel*), beim Menschen vielleicht noch früher (*Laurentz*).

Endlich ist noch zu erläutern, welche Bedeutung den übrigen chemischen Substanzen, die im photographischen Entwickler enthalten sind, insbesondere dem Metol beizumessen ist. Die Untersuchungen, über die ich eingangs berichtete, haben die Natur und den Mechanismus der Giftwirkung, die das Hydrochinon auf den lebenden Organismus ausübt, hinreichend geklärt. Dahingegen wurde das Metol so gut wie ausschließlich nur hinsichtlich seiner lokalen Wirkung studiert, die ihm mit allen Aminophenolen gemeinsam ist und die sich typisch in der Form einer langwierigen Dermatitis bei Arbeitern, die mit der Herstellung von photographischem Material beschäftigt sind, seltener bei Photographen (*Freund*) zeigt. Die Dermatitis ist durch ein Ekzem charakterisiert, in dessen Verlauf die Haut rot wird, anschwillt und zu schmerzen beginnt. Nachher zeigen sich Papeln und Blasen, die von selbst oder infolge Kratzens exulcerieren. Im allgemeinen entwickelt sich das Ekzem an den Nagelwurzeln und zwischen den Fingern, später geht es dann auch auf den Handrücken und auf die Vorderarme über; schließlich kann es sogar das Gesicht, den Hals, die Brust und die Genitalien befallen (*Freund*, *Stors*, *Karasek*, *Beers*, *Knowles*, *Hamilton*, *Perutz*).

Über die allgemeine Giftigkeit des Metols bei Einnahme durch den Mund habe ich im toxikologischen Schrifttum keine Angaben gefunden. Auch ist mir nicht bekannt, daß bis heute Fälle von Vergiftungen beim Menschen beschrieben wurden. Im allgemeinen kann man daran festhalten, daß die Giftwirkung des Metols gleich oder fast ähnlich der des Paramidophenols ist, von dem es ein Methylderivat ist, und daß es wenigstens auf Tiere in ähnlicher Weise wie das Hydrochinon und die übrigen Dioxybenzole wirkt, indem es bei ihnen Cyanose, Dyspnoe, Krämpfe, Stupor, Bewußtseinsverlust usw. hervorruft. Es ist daher anzunehmen, daß sich das Metol und das Hydrochinon in ihren Wirkungen weitgehend ähneln, wenn sie sich überhaupt nicht ganz gleichen. Nach dem klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde ist in unserer Beobachtung die Giftwirkung wohl im wesentlichen vom Hydrochinon ausgegangen. Auf Grund einiger weniger vorläufiger Versuche, die ich mit weißen Mäusen angestellt habe, kann ich sagen, daß das Metol keine höhere Toxizität als das Hydrochinon besitzt. Für die Richtigkeit dieser Behauptung spricht auch die Tatsache, daß nach den Angaben des Mädchens die Menge des Hydrochinons, die im photographischen Entwickler enthalten war, 3mal größer gewesen ist als

die des Metols. Daher kann letzteres nur als Synergist unterstützend gewirkt haben.

Zum Abschluß meiner Studien über den Vergiftungsfall, den ich oben beschrieben habe, seien noch einige Momente besonders hervorgehoben, die mir nicht ohne Bedeutung für unser Wissen um die toxische Wirkung des Hydrochinons beim Menschen zu sein scheinen:

1. Die klinischen Symptome der Vergiftung decken sich beim Menschen fast völlig mit denen, die bei Tierexperimenten beobachtet wurden.

2. Wie bei den Versuchstieren zeigen sich auch beim Menschen die vom Gift erzeugten pathologisch-anatomischen Veränderungen, sofern man vom Blut und vom Ikterus absieht, *vorwiegend* an den parenchymatösen Organen, insonderheit an der Leber und an den Nieren, am deutlichsten an der Leber, und zwar im Sinne degenerativer Störungen.

3. Die Ausscheidung des Hydrochinons aus dem menschlichen Körper erfolgt sehr rasch. Daher dürfte das Gift, sofern die Vergiftung einige Tage überlebt wurde, in den Leichenorganen wohl kaum mehr nachzuweisen sein.

Literaturverzeichnis.

- Baumert*, Lehrbuch der gerichtlichen Chemie. **1889**, 239. — *Brieger*, Zbl. med. Wiss. **1888**, 673. — *Caius, Naidu, Shamsheer Jang*, Indian J. med. Res. **15**, 117 (1937). — *Chabrol, Charonnata, Maximin, Waitz*, C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 43 (1930). — *Ciaranfi*, Boll. Soc. ital. Biol. sper. **1933**, 147. — *Cohn, O.*, Diss. Königsberg 1893. — *Freund*, Arch. f. Dermat. **48**. — *Gibbs e Hare*, Arch. f. Anat. **1890**, 344. — *Halbron, Bosquet, Tiffenau*, Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1931**, 1596. — *Heubner*, Arch. f. exper. Path. **72**, 239 (1913) — Schweiz. med. Wschr. **67**, 45 (1937). — *Heubner u. Meier*, Arch. f. exper. Path. **100**, 137 (1923). — *Hunterreger*, Arch. f. exper. Path. **155**, 354 (1930). — *Jaksch*, Die Vergiftungen. **1910**. — *Kobert*, Lehrbuch der Intoxikationen. **1902**, 776. — *Labes*, Arch. f. exper. Path. **139**, 120; **146**, 44 (1929); **152**, 111 (1930). — *Meier u. Heubner*, Biochem. Z. **1929**, 206. — *Oettel*, Arch. f. exper. Path. **183**, 319 (1936). — *Remond u. Colombes*, Ann. Méd. lég. etc. **7**, 80 (1927). — *Sabolitschka*, Arch. Pharmakol. **269**, 545 (1931). — *Schutz, O.*, Diss. Rostock 1892. — *Vollmer*, Arch. f. exper. Path. **155**, 160 (1930); **165**, 339 (1932).
-