

# **Die Entdeckung des 'Dioxin's** ( Tetra-chloro-dibenzo-dioxin, TCDD ) **publiziert 1957**

von

**DDr. Joseph Kimmig (1909-1976)**  
**und Dr. K. H. Schulz, Dermatologen**

An der Aufklärung ebenfalls beteiligt: der Chemiker  
Dr. G. Sorge, der aber --als Werkschemiker von  
Boehringer-- in der Arbeit nicht genannt wird.

---

540

*Kimmig, J., und K. H. Schulz: Dermatologica 115, 540, 1957*

Aus der Universitäts-Hautklinik Hamburg-Eppendorf  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. J. Kimmig)

## **Berufliche Akne (sog. Chlorakne) durch chlorierte aromatische zyklische Äther**

Von J. KIMMIG und K. H. SCHULZ

Unter den verschiedenen chemischen und physikalischen Noxen, die an der Haut vorwiegend zum Krankheitsbild einer Akne und Follikulitis führen, spielen industriell als Werkstoffe verwendete oder als Nebenprodukte auftretende chlorierte Verbindungen eine besondere Rolle.

Die ersten durch solche Verbindungen hervorgerufenen Krankheitsfälle wurden um die Jahrhundertwende bei dem damals neuartigen

Verfahren der elektrolytischen Chlorgewinnung beobachtet. Die von *Herzheimer* zunächst vertretene, später von ihm selbst korrigierte Ansicht, daß dabei freies Chlor die Ursache der Erkrankungen sei, hat zu der irreführenden, bis heute im deutschsprachigen Schrifttum noch vielfach üblichen Bezeichnung «Chlorakne» geführt.

Seit der Einführung chlorierter Naphthaline, die wegen technischer Vorzüge (Säurebeständigkeit, Feuer- und Wasserfestigkeit, gute Isolierfähigkeit usw.) in verschiedenen Industriezweigen Verbreitung fanden, ist mehrfach über Auftreten von Chlorakne nach Umgang mit diesen Stoffen berichtet worden (*Teleky, Braun, Grimmer* u. a.). Von *Wauer* sowie *Teleky* wurde für diese Erkrankung die ebenfalls in vieler Hinsicht unzureichende Bezeichnung «Pernakkrankheit» vorgeschlagen.

In neuerer Zeit wurden auch bei der Produktion von Pentachlorphenol Intoxikationen beobachtet, die an der Haut zum Bild einer Chlorakne geführt hatten. Inwieweit für diese Krankheitsfälle Pentachlorphenol selbst als Ursache anzusehen ist, soll weiter unten noch kurz erörtert werden.

Die eigenen Beobachtungen, zu deren ätiologischer Aufklärung wir einen Beitrag leisten konnten, betreffen Arbeiter eines chemischen Werkes in Hamburg, die mit der Herstellung von 2,4,5-Trichlorphenol und dessen Weiterverarbeitung zu dem Herbizid 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure bzw. deren Estern beschäftigt waren. Insgesamt waren 31 Personen erkrankt, von denen 9 ausgedehnte schwere Veränderungen aufwiesen; 14 Patienten waren mäßig stark befallen; 8 zeigten nur geringfügige Veränderungen.

Die klinischen Erscheinungen entwickelten sich im Sommer und Herbst 1954. Bei einigen offenbar stärker exponierten Arbeitern kam es zunächst zu einer mit Erythem und Schwellung einhergehenden Dermatitis im Gesicht, nach deren Abklingen sich die akneiformen Veränderungen im Gesicht, später auch an anderen Körperteilen ausbildeten. Bei den meisten Kranken traten von vornherein – ohne vorherige akute Dermatitis – meist in der Jochbein-Schläfen-Region beginnend Komedonen und später Pusteln in Erscheinung.

Die bei der Erstuntersuchung beobachteten Hautveränderungen setzten sich aus zahlreichen Komedonen, stecknadelkopf- bis linsengroßen Retentionszysten, follikulär gebundenen Hyperkeratosen, entzündlichen Knötchen, Pusteln und größeren Furunkeln zusammen. Befallen waren in allen Fällen Gesicht, Ohrmuscheln, Hals, Nacken; bei den schwerer Erkrankten fanden sich die Erscheinungen auch an

Brust, Rücken, Bauch, Streckseiten von Armen und Oberschenkeln sowie am Genitale.

Die Anordnung der Effloreszenzen war im allgemeinen von außerordentlicher Dichte, so daß kaum ein Follikel unverändert geblieben war. Während im Gesicht Komedonen und Retentionszysten das Bild beherrschten, waren im Nacken sowie am Stamm sekundär infizierte Effloreszenzen (Furunkel, Pusteln) recht häufig (Abb. 1 und 2). Neben den Hautveränderungen bestanden bei mehreren Patienten chronische Blepharo-Konjunktividen. Allgemein klagten die meisten Patienten über Appetitlosigkeit, Mattigkeit, Schwächegefühl in den Beinen, also über Symptome, die auf eine allgemeine Intoxikation hindeuten.



Abb. 1



Abb. 2

Die klinische Durchuntersuchung ergab zunächst keinen Anhalt für Schädigungen von Leber, Nieren, Zentralnervensystem und des blutbildenden Systems. Bei einigen Kranken fand sich lediglich eine Anazidität des Magensaftes. Wegen anhaltender Beschwerden wurden einige Wochen später erneut internistische und neurologische Untersuchungen bei mehreren Patienten vorgenommen. Dabei ergaben sich bei 3 Kranken Hinweise für eine Schädigung der Leber. — Auf Einzelheiten der klinischen Befunde kann hier nicht näher eingegangen werden.

Der Verlauf der Erkrankung gestaltete sich überaus langwierig und hartnäckig. Obwohl kein Kontakt mit der auslösenden Noxe mehr

bestand, kam es trotz intensiver innerlicher und äußerlicher Therapie noch 15 bis 20 Monate nach Beginn zu Rezidiven der Hauterscheinungen.

*Zur Ätiologie:* Mit dem Ziel der Auffindung der ursächlichen Noxe wurden Tierexperimente durchgeführt. Als Testobjekt schien das Kaninchenohr geeignet, an dem *Hofmann* und *Neumann, Braun, Landes* und andere mit chlorierten Naphthalinen der menschlichen Chlorakne ähnliche Erscheinungen erzielen konnten. Die Innenseite eines Ohres wurde mit den auf chlorakneerzeugende Wirkung zu untersuchenden Substanzen, die in Polyglykol gelöst waren, täglich gepinselt; das zweite Ohr wurde zur Kontrolle nur mit dem Lösungsmittel behandelt.

Bei positivem Ausfall der Teste entwickelten sich im Laufe von 2 bis 4 Wochen zunächst eine flächenhafte Entzündung, und einige Tage später folliculäre Schwellungen und Hyperkeratosen sowie kleine Zysten (Abb. 3).

Histologisch fanden sich akantotische Verbreiterung der Epidermis, Ödem und lockere entzündliche Zellinfiltrationen in der Kutis; die Follikel waren erweitert, mit keratotischen Massen angefüllt, in späteren Stadien bildeten sich größere Zysten aus (Abb. 4).

Wie die nunmehr seit etwa 2 Jahren mit mehr als 100 Substanzen durchgeführten Untersuchungen gezeigt haben, erlaubt dieser Kanin-



Abb. 3

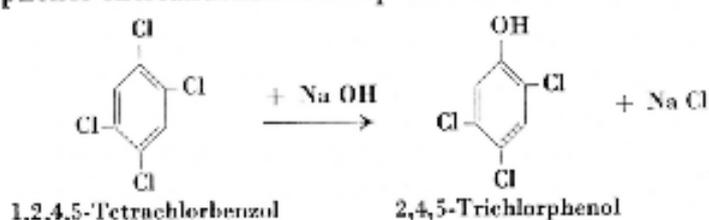
Abb. 4

Abb. 3. Kaninchenohr nach Behandlung mit 0,01% Tetrachloridbenzodioxin

Abb. 4. Histologisches Bild des in Abb. 3 abgebildeten Kaninchenohres

chenohr-Test mit großer Wahrscheinlichkeit eine Aussage über die chlorakneauslösende Wirkung eines Stoffes.

Über die ersten Ergebnisse hat der eine von uns auf dem 23. Deutschen Dermatologen-Kongreß in Wien berichtet (*Schulz*). Es zeigte sich zunächst, daß nicht – wie ursprünglich angenommen – 2,4,5-Trichlorphenol als das chlorakneauslösende Agens anzusehen war, denn mit reinem 2,4,5-Trichlorphenol (5% in Polyglykol gelöst) ließen sich die beschriebenen Erscheinungen am Kaninchenohr nicht erzeugen, wohl aber mit dem technischen Produkt. Da auch das Ausgangsprodukt 1,2,4,5-Tetrachlorbenzol am Kaninchenohr wirkungslos war, mußte angenommen werden, daß die auslösende Noxe unter den bei der alkalischen Hydrolyse von 1,2,4,5-Tetrachlorbenzol zu 2,4,5-Trichlorphenol entstandenen Nebenprodukten zu suchen war.



Da die Isolierung aus dem Destillationsrückstand zunächst nicht möglich war, wurde eine Reihe von Verbindungen geprüft, für die Wahrscheinlichkeit besteht, daß sie bei dem um Temperaturen von 180° C ablaufenden Reaktionsprozeß der Verseifung von Tetrachlorbenzol entstehen können. Zur Verfügung standen uns zunächst einige Chlorierungsprodukte des Diphenyläthers und des Dibenzofurans (Diphenylenoxyd).

Während die Chlorderivate des Diphenyläthers sowie das unsubstituierte und monochlorierte Dibenzofuran im Tierversuch unwirksam waren, führten Trichlor- und Tetrachlordibenzofuran schon in Konzentrationen von 0,05% zu den genannten Veränderungen.

Diese beiden Verbindungen hatten daneben starke hepatotoxische Eigenschaften; eine einmalige oral verabfolgte Dosis von 0,5 bis 1 mg pro kg führte bei Kaninchen zu schweren Leberschäden. Chlorierte Dibenzofurane konnten aber bisher in den Nebenprodukten nicht nachgewiesen werden.

Die klinische Beobachtung eines Laboranten, der nach Exposition mit Tetrachlordibenzodioxin an einer schweren Chlorakne erkrankte, wies auf die mögliche ursächliche Bedeutung chlorierter Dibenzodioxine (Diphenylenedioxyde) hin. Wie weitere Versuche zeigten, haben tetrachlorierte Dibenzodioxine, vor allem 2,3,6,7-Tetrachlordibenzo-

dioxin, am Kaninchenohr eine außerordentlich starke Wirksamkeit. Drei- bis viermalige Pinselung mit 0,01- bis 0,005%igen Lösungen im Abstand von jeweils 3 bis 4 Tagen genügte, um schwere entzündliche sowie follikulär angeordnete hyperkeratotische Veränderungen hervorzurufen. Bei oraler Gabe bewirkten einmalig applizierte Dosen von 0,05 bis 0,1 mg/kg Körpergewicht schwere Leberschädigungen; die meisten der so behandelten Tiere kamen innerhalb von 8 bis 20 Tagen nach der Behandlung ad exitum. Autoptisch fanden sich ausgedehnte Nekrosen sowie Verfettung der Leber.

Von chemischer Seite konnte inzwischen nachgewiesen werden, daß 2,3,6,7-Tetrachlordibenzodioxin sich aus zwei Molekülen Natriumtrichlorphenolat unter Abspaltung von zwei Molekülen NaCl bildet. Es gelang weiterhin, 2,3,6,7-Tetrachlordibenzodioxin aus den bei der technischen Verseifung von Tetrachlorbenzol zu Trichlorphenol entstehenden Nebenprodukten zu isolieren. Auf Grund dieser Befunde erscheint der Schluß berechtigt, daß dieses Tetrachlordibenzodioxin für die beobachteten Erkrankungen an Chlorakne wenn nicht allein, so doch in wesentlichem Maße ursächlich verantwortlich war.

Zum Schluß sei erwähnt, daß es uns wie mit reinem 2,4,5-Trichlorphenol auch mit reinem Pentachlorphenol nicht gelang, am Kaninchenohr Erscheinungen im oben beschriebenen Sinne hervorzurufen. Es ist daher wahrscheinlich, daß die veröffentlichten Fälle von Chlorakne nach Umgang mit Pentachlorphenol (*Baader und Bauer*) nicht auf diese Verbindung selbst, sondern ebenfalls auf toxische Nebenprodukte zurückzuführen sind, die mit den hier untersuchten Substanzen verwandt sind, zumal Pentachlorphenol in Analogie zum Gewinnungsprozeß von Trichlorphenol durch alkalische Hydrolyse von Hexachlorbenzol technisch hergestellt wird.

#### *Zusammenfassung*

Es wurden unter Arbeitern, die mit der Herstellung von 2,4,5-Trichlorphenol und dessen Weiterverarbeitung zu 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure bzw. deren Estern beschäftigt waren, 31 Fälle sogenannter Chlorakne beobachtet. Durch Pinselung am Kaninchenohr wurde experimentell festgestellt, daß nicht Trichlorphenol selber, sondern bei der alkalischen Hydrolyse von 1,2,4,5-Tetrachlorbenzol zu 2,4,5-Trichlorphenol auftretende toxische Nebenprodukte als Ursache anzusehen waren. Von den in Frage kommenden synthetisierten Verbindungen erwiesen sich 3- und 4fach chloriertes Dibenzofuran sowie Tetrachlordibenzodioxin als stark wirksam. 2,3,6,7,-Tetrachlordiben-

zodioxin wurde aus den Nebenprodukten isoliert und seine Bildungsmöglichkeit aus Natrium-Trichlorphenolat nachgewiesen.

#### Summary

Amongst workers who are employed in the preparation of 2,4,5-trichlorphenol and its transformation to 2,4,5-trichlorphenoxyacetic acid or its esters, 31 cases of so-called chloracne were seen. It could be shown experimentally, by brushing onto a rabbit's ear, that it is not trichlorphenol itself but a toxic product formed by the alkaline hydrolysis of 1,2,4,5-tetrachlorbenzol to 2,4,5-trichlorphenol which is the cause of the chloracne. From the synthesised combinations which might come in question, 3 and 4 times chlorized dibenzofuran and also tetrachlordibenzodioxine proved very active. 2,3,6,7-tetrachlordibenzodioxine was isolated out of the byproducts and the possibility of its formation from sodium trichlorphenolate is proved.

#### Résumé

Trente-et-un cas d'acné au chlore ont été observés parmi des ouvriers qui travaillaient à la fabrication du 2,4,5-trichlorphénol et à sa transformation en acide acétique 2,4,5-trichlorphénoxylique et en esters de cet acide. On a pu démontrer en badigeonnant l'oreille de lapin que ce n'est pas le trichlorphénol lui-même, mais des produits toxiques secondaires apparaissant lors de l'hydrolyse alcalique du 1,2,4,5-tétrachlorbenzol en 2,4,5-trichlorphénol qui sont responsables de cette acné. Parmi les produits synthétisés entrant en ligne de compte le dibenzofurane chloré 3 et 4 fois ainsi que le tétrachlordibenzodioxine sont les plus actifs. Le 2,3,6,7-tétrachlordibenzodioxine a été isolé de produits secondaires et on a démontré qu'on pouvait en faire la production à partir du trichlorphénolate de sodium.

#### Literaturverzeichnis

- Baader, E. W., und H. J. Bauer: *Ind. Med. Surg.* 20, 286, 1951. — Braun, H.: Chlorakne. Cantor, Aulendorf/Württ. 1955. — Grimmer, H.: *Zbl. Arbeitsmedizin Arbeitsschutz* 5, 76, 1955. — Herzheimer, K.: *Münch. med. Wschr.* 46, 278, 1899. Verhandl. VII. Kongr. Dermat. Ges. Breslau 1901, 152. — Hofmann, H. Th., und W. Neumann: *Zbl. Arbeitsmedizin Arbeitsschutz* 2, 169, 1952. — Landes, E.: *Derm. Wschr.* 130, 1191, 1954. — Schulz, K. H.: Vortr. XXIII. Dtsch. Dermatologen Kongreß Wien vom 23. bis 27. 5. 1956. — Teleky, L.: *Klin. Wschr.* 6, 845 und 897, 1927; 7, 214, 1928; 27, 253, 1949. — Wauer: *Zbl. Gewerbehygiene* 6, 100, 1918.

Adresse der Autoren:

Prof. Dr. Dr. J. Kimmig und Dr. K. H. Schulz, Universitäts-Hautklinik, Hamburg-Eppendorf (Deutschland).