(Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik Jena [Direktor: Prof. Dr. Berger].)

Über Nirvanolexantheme.

Von

Dr. Walter Jacobi,

Abteilungsarzt an der Klinik.

Mit 5 Abbildungen.

Am 10. VIII. 1919 erkrankte die 26jährige Gertrud S. aus Jena, die schon früher vom 29. VIII. bis 22. X. 1916 wegen manisch-depressiven Irreseins in unserer Klinik behandelt worden war und zur Zeit seit dem 12. VI. 1919 erneut wegen dieser Erkrankung in unserer Behandlung steht, plötzlich mit Schüttelfrost, Übelkeitsgefühl und starkem Kopfschmerz. Die Temperatur betrug 40° in der Achselhöhle gemessen. Auf der Brust war ein scharlachverdächtiger Ausschlag zu sehen, der in Gegend der Unterschlüsselbeingruben begonnen hatte und der sich noch im Verlaufe desselben Tages über Rumpf und Extremitäten ausbreitete. Das Exanthem bestand aus hellroten, sich rasch vergrößernden Flecken um die Haarbälge herum. Jene zeigten eine Tendenz zum Konfluieren. Auf Druck mit dem Glasspatel ließ sich die diffuse Rötung wegdrücken. Schließlich wurden auch Hals und Kopf unter Freilassung der Mundgegend befallen, auch die Stirn erschien leicht gerötet. Halsschmerzen bestanden nicht, Rötung und Schwellung der Halsorgane konnten nicht festgestellt werden. Die Zunge war feucht, nicht belegt. Auch späterhin war sie nie belegt, bot auch niemals das Bild einer Himbeerzunge. Beiderseits bestand eine leichte Conjunctivitis palpebrarum. Die Lymphdrüsen am Hals waren nicht vergrößert, späterhin wurden die axillaren und inguinalen Drüsen als mäßig geschwollen angesprochen. Der Puls war dem Fieber entsprechend beschleunigt, aber gleich- und regelmäßig. Magen- und Darmstörungen bestanden nicht; Leber und Milz waren nicht nachweisbar vergrößert. Albuminurie wurde nicht beobachtet.

Am 12. VIII. abends sank die Temperatur auf $38,3^{\circ}$, während sie die beiden Abende zuvor gegen 40° betragen hatte. Es fiel an diesem Tage auf, daß Gesicht und Extremitäten, besonders die Unterarme, leicht teigig geschwollen waren.

Tagsüber war Pat. meist ruhig, abends war sie nur vorübergehend erregt, beruhigte sich aber leicht auf Brom, das wir uns zu geben entschlossen, nachdem wir nach Ausbruch des Exanthems sofort alle Schlafmittel abgesetzt hatten, die Pat. bis zum 9. VIII. abends regelmäßig erhalten hatte.

Am 13. VIII. abends stieg nun die Temperatur der Pat., die am Morgen fieberfrei gewesen war, wieder auf $39,8^{\circ}$ an und betrug auch am Abend des nächsten Tages noch $39,1^{\circ}$.

Seit dieser Zeit bestand heftiger Juckreiz.

Am 15. VIII. sank dann die Temperatur unter gleichzeitiger Ablassung des Exanthems wieder zur Norm herab. Bis zum 19. VIII. blieb Patientin mit Aus-

nahme einer leichten Temperaturerhöhung am Abend des 16. VIII. auf $37,3^{\circ}$ fieberfrei.

Vom 21. VIII. ab, wo die Temperatur $38,4^{\circ}$ betrug, sank dann die Temperatur bis zum 25. VIII. stoffelförmig bis zur Norm herab. Auch das Exanthem, an dem in letzter Zeit auch Lippen und Wangenflächen leicht beteiligt waren, blaßte immer mehr ab, um schließlich ganz zu verschwinden.

Vom vierten Krankheitstage ab trat eine leichte, kleinförmige Abschuppung, besonders des Gesichts ein, die auch nach der Genesung im geringen Maße fortbestand. An Händen und Füßen wurde die Epidermis in großen zusammenhängenden Fetzen abgestoßen. (Vgl. Abb. 1.)

Zu Beginn der Erkrankung glaubten wir bestimmt es mit einer Arzneidermatose zu tun zu haben. Als aber das Fieber und das Exanthem am 12. Krankheitstage von neuem wieder aufflammte, hielten

Abb. 1.

wir die Zuziehung eines internistischen Spezialkollegen für geboten. Dieser stellte nach Kenntnis der Krankengeschichte und der Fieberkurve die Diagnose auf Scarlatina, die er aber nach stattgehabter Diskussion wieder zurücknahm. Das Fehlen der Mandelentzündung und von Veränderungen der Zunge, die bestehende Conjunctivitis sprachen entschieden dagegen. Die Diagnose blieb auch nach dieser Konsultation unklar. Differentialdiagnostisch mußten ernstlich diffuse Erytheme erwogen werden, wie sie bei verschiedenen Infektionskrankheiten, namentlich bei Sepsis, ferner bei Atropinvergiftung und nach Injektion von Heilserum vorkommen. Auch an Arzneiexantheme mußte gedacht werden, wie sie z. B. nach Antipyrin und antipyrinhaltigen Mitteln (Pyramidon, Migränin, Salipyrin), nach Phenacetin, Sulfonal, Veronal, Chinin, Opium, Morphinum, Digitalis, Strychnin, Chloralhydrat, Salicylsäure, nach Codein, nach Darreichung von Quecksilberpräparaten, nach Brom und Jod, nach innerlichem Gebrauch

von Arsen, nach Salvarsan- und Tuberkulininjektionen vorkommen. Schließlich mußte man auch an erythematöse Exantheme denken, wie sie bei Gonorrhoe, bei Tripperrheumatismus, bei Pellagra, bei Purpura rheumatica, schließlich bei der Menstruation zuweilen angetroffen werden (vgl. E. Lesser, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, 13. Auflage, Berlin, Julius Springer).

Aber auch der zu Rate gezogene dermatologische Spezialkollege konnte sich nicht zu einer endgültigen Diagnose entschließen.

Auf Veranlassung von Herrn Professor Berger, der mir mitteilte, daß in den letzten Jahren eine ganze Reihe analoger Exantheme in der Klinik beobachtet worden seien, wurden die betreffenden Krankengeschichten herausgesucht.

Im folgenden gebe ich kurz die Aufzeichnungen wieder, die dort über die beobachteten Erytheme gemacht sind:

1. Marie K. aus Ahorn bei Coburg, seit 28. VI. 1894 wegen Neurasthenie in unserer Klinik, 60 Jahre alt.

Am 8. II. 1917 aus voller Gesundheit heraus plötzlich Kopf- und Magenschmerzen, langdauernde Müdigkeit. Absetzen der Medikamente.

10. II. 1917. Nachts ohne Mittel schlecht geschlafen, Kopfschmerz, Augenbrennen, morgens im Gesicht und am Körper starkes hellrotes, nicht erhabenes Exanthem, auf der Brust einzelne bis zu Einpfennigstück große Flecken, an Armen und Beinen konfluierend.

Abb. 2.

Conjunctivitis palpebralis. Temperatur 37,8°.

12. II. 1917. Auf Amylenhydrat + Pantopon wenig geschlafen. Sprach gestern viel von Sterben. Heute frischer. Exanthem sehr zurückgegangen.

13. II. 1917. Haut noch etwas geschwollen und gerötet, schuppt. Leichte Conjunctivitis, Schlaf schlecht, doch wieder munter.

16. II. 1917. Exanthem geheilt. Temperatur stets etwas über 37°. Schlaf sehr schlecht. Subjektiv viel Klagen. Ganz niedergeschlagen, überall Schmerzen. Zwangsgedanken und Melodien, die sie verfolgen.

Herzsensationen, Kopfdruck, Benommenheit.

20. II. 1917. Temperatur unter 37°. Befinden wechselnd. Auf Paraldehyd nicht geschlafen, sondern Herzklopfen und Übelkeit. Klagt über schlechten Geschmack. Ab und zu Phenacetin.

Erst am 8. IV. 1917 lesen wir in der Krankengeschichte: Hat wieder ihren alten Zustand erreicht, scherzt, liest Zeitung, beschäftigt sich, alle drei Tage Mittel.

2. Annemarie H., aus A. vom 24. VII. 1918 bis 6. II. 1919 wegen Dementia praecox in unserer Klinik, damals 24 Jahre alt.

16. VIII. 1918. Temperatur 39,6°. Allgemeines Exanthem. Alle Haarfollikel rot. Verdacht auf Scarlatina.

17. VIII. 1918. Prof. R. nimmt ein toxisches Exanthem an. Temperatur abgesunken. Redet inkohärent und wenig, depressiv. Medinal 0,5, dann keine Mittel mehr.

19. VIII. 1918. Exanthem geschwunden, Temperatur um 37°. Appetit stets gut. Oft gesperrt. Heimweh. Depressiv. Antwortet auf Fragen gar nicht oder mit halber Stimme.

Am 22. VIII. 1918. Fast mutistisch. An Händen, Unterarmen, Beinen und etwas am Hals neues Exanthem; rote papulöse Efflorescenzen. Temperatur angestiegen. Juckreiz.

26. VIII. 1918. Temperatur normal. Sehr abweisend, liegt starr in Rückenlage beschäftigungslos da.

Exanthem ganz abgeblaßt. Haut aber noch körnig, Appetit ausreichend. (Vgl. Abb. 2.)

Am 27. XII. 1918. Ganz plötzlich mit 39° diffuses scharlachrotes Exanthem über dem ganzen Körper mit Schwellung des Gesichts und der Augenlider. Starke Injektion der Conjunctiven. — Keine Angina. Arzneiexanthem.

30. XII. 1918. Fieberfrei. Exanthem abgeblaßt. Beginnende Schuppung. Verweigert energisch jede Nahrung. Muß gefüttert werden.

15. I. 1919. Plötzlich wieder hochrotes Exanthem über das ganze Gesicht und Ohren mit leichter Schwellung der Augenlider. Diesmal morgens noch kein Fieber und keine wesentliche Störung des Allgemeinbefindens.

17. I. 1919. Exanthem wieder abgeblaßt. (Vgl. Abb. 3.)

3. Olga St., Gärtnersfrau aus D., vom 11. III. bis 28. IV. 1919 wegen melancholischer Depression in unserer Klinik, damals 42 Jahre alt.

25. III. 1919. Erkrankte mit Erbrechen und Schwächegefühl. Temperatur am Morgen 38,9°.

Gesicht gerötet und gedunsen. Conjunctiven injiziert. Auf dem Körper beginnendes, kleinfleckiges Exanthem. Wird isoliert.

27. III. 1919. Im Isolierhaus sehr unglücklich; klagt, man werde sie in den Kerker bringen, sie müsse sterben. Bricht jedesmal nach dem Opium 0,3. Fieber s. Kurve.

Obstipiert. Extremitäten und Rücken mit kleinen roten Pünktchen bedeckt (gerötete Hautpapillen). Gesicht in toto leicht gerötet.

29. III. 1919. Keine Rötung mehr. Entfiebert. Stark depressiv. Unruhig.

IBt nur gefüttert. Schlaf gut.

31. III. 1919. IBt besser, keine Übelkeit mehr. Glaubt, sie käme bald in einen Kerker, niemals mehr auf die Abteilung.

2. IV. 1919. Somatisch symptomfrei. Steht mittags etwas auf. Stark depressiv. Urin: Eiweiß-Hauch. Diazoreaktion fraglich.

4. IV. 1919. Wieder auf Station zurückverlegt. (Vgl. Bl. IV.)

Abb. 3.

4. Frieda F., geb. K. aus Volkstedt bei Rudolstadt, vom 9. XII. 1918 bis 31. V. 1919 wegen Schizophrenie in unserer Anstalt, damals 29 Jahre alt.

31. XII. 1918. Plötzlich Exanthem über dem ganzen Körper, Rötung und leichte Knötchenbildung. Im Gesicht starke Schwellung. Fieber siehe Kurve. Keine Schlafpulver mehr.

Abb. 4.

3. I. 1919. Das Exanthem hatte zunächst an Rötung zugenommen, blaßt jetzt etwas ab.

6. I. 1919. Fieber und Exanthem geschwunden.

10. I. 1919. Erneute Eruption mit Fieberanstieg, ohne daß Pat. Arzneimittel erhalten hätte.

15. I. 1919. Fieber gefallen, Exanthem noch vorhanden, Gesichtsschwellung geringer, Allgemeinbefinden gut.

23. I. 1919. Kein Exanthem mehr, munter, macht zeitweise Handarbeiten, schizophoren.

Läppisch, albern, ohne tiefe Affekte. (Vgl. Abb. 5.)

Unabhängig von mir ließ ich nun die Stationsschwester die Namen und die Menge der Mittel aus den Arzneiverordnungsbüchern herausziehen, die die betreffenden Kranken während ihres Aufenthaltes in der Anstalt bekommen hatten. (Vgl. S. 359.)

Es ergab sich also die überraschende Tatsache, daß sämtliche mit Exanthem erkrankte Patientinnen am Abend vor ihrer Erkrankung Nirvanol erhalten hatten, und zwar 2 Kranke je 1,0 g und die drei übrigen je 0,5 g. Bei keiner der Patientinnen trat das Exanthem nach einer einmaligen Nirvanolgabe auf. Die beiden, bei denen das Erythem

Abb. 5.

nach 1 g erschien, hatten zuvor, das eine Mal vor 6, das andere Mal vor 13 Tagen, schon einmal 1 g erhalten. Die drei übrigen, bei denen es sich nach 0,5 g einstellte, hatten in zwei Fällen zweimal 0,5, im dritten Fall einmal 1,0 und 0,5 g Nirvanol erhalten. Außerdem waren allen zuvor noch die Mittel im Wechsel verabreicht worden, die wir gewöhnlich bei Schlaflosigkeit in unserer Klinik geben: Veronal, Medinal, Veronal-Phenazetin, Trional usw.

Es drängt sich also die Vermutung auf, daß wir es bei den vorliegenden Dermatosen mit Nirvanolexanthemen zu tun hatten.

Die Durchsicht der Literatur nach Nirvanolexanthemen ergab nun folgendes:

Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Göttingen liegt eine Arbeit von F. Roeder¹⁾ vor, in der eine Reihe von Nirvanolexanthemen behandelt wird.

¹⁾ Über die Anwendung von Schlafmitteln in der Kinderheilkunde, mit besonderer Berücksichtigung des Nirvanols von Frieda Roeder. Therap. Monatshefte 33, Heft 2.

Keßler.		Fr. Fischer.		A. Hoffmann.		O. Stockhause.		G. Sonnekalb.	
1916.		1918.		1918.		1919.		Vom 14. 46.—30. 7.	
21. 10. Veronal 1,0.	21. 12. Medinal 1,0.	9. 12. Medinal 0,5.		24. 7. Medinal 0,5.		11. 3. Medinal 1,0.		1919 abwechselnd:	
24. 10. Medinal 1,0.	24. 12. Veronal 1,0.	10. 12. Veronal 0,5.		25. 7. Veronal 1,0.		12. 3. Trional 1,0.		Medinal 1,0.	
27. 10. Ver. Phen. 1,0.	27. 12. Medinal 1,0.	11. 12. Trional 0,5.		26. 7. Par. Hyosc.		13. 3. Nirvanol 1,0.		Veronal 1,0.	
30. 10. Veronal 1,0.	29. 12. Veronal 1,0.	12. 12. Medinal 0,5.		27. 7. Par. Medinal.		15. 3. Ver. Phen. 0,5.		Trional 1,0.	
2. 11. Medinal 1,0.		13. 12. Veronal 0,5.		28. 7. Veronal 1,0.		16. 3. Medinal 0,5.		31. 7. Nirvanol 0,5.	
3. 11. Ver. Phen. 0,5.	1917.	14. 12. Par. 10,0, Tr.		29. 7. Medinal 1,0.		17. 3. Trional 0,5.		1. 8. Trional 0,5.	
6. 11. Veronal 1,0.	1. 1. Medinal 1,0.	1. 0.		30. 7. Trional 1,0.		18. 3. Nirvanol 0,5.		2. 8. Medinal 0,5.	
9. 11. Medinal 1,0.	4. 1. Ver. Phen. 0,5.	15. 12. Medinal 1,0.		31. 7. Veronal 1,0.		19. 3. Veronal 0,5.		3. 8. Veronal 0,5.	
12. 11. Ver. Phen. 0,5.	7. 1. Medinal 1,0.	16. 12. Hyosc. 0,3 M.		1. 8. Medinal 1,0.		20. 3. Medinal 0,5.		4. 8. Trional 0,5.	
15. 11. Medinal 1,0.	10. 1. Veronal 1,0.	17. 12. Nirvanol		2. 8. Ver. Phen. 0,5.		21. 3. Trional 0,5.		5. 8. Nirvanol 0,5.	
18. 11. Medinal 1,0.	13. 1. Medinal 1,0.	1. 0.		3. 8. Nirvanol 0,5.		22. 3. Medinal 0,5.		6. 8. Medinal 0,5.	
21. 11. Veronal 1,0.	16. 1. Veronal 1,0.	21. 12. P. 15,0, Med.		4. 8. Ver. Phen. 0,5.		23. 3. Trional 0,5.		7. 8. Veronal 0,5.	
24. 11. Veronal 1,0.	19. 1. Medinal 1,0.	0,5.		5. 8. Medinal 0,5.		24. 3. Nirvanol 0,5.		8. 8. Trional 0,5.	
27. 11. Medinal 1,0.	22. 1. Veronal 1,0.	22. 12. Veronal 1,0.		6. 8. Veronal 0,5.		25. 3. Exanthem.		9. 8. Nirvanol 0,5.	
30. 11. Veronal 1,0.	25. 1. Medinal 1,0.	23. 12. Medinal 1,0.		8. 8. Ver. Phen. 0,5.				10. 8. Exanthem.	
3. 12. Medinal 1,0.	28. 1. Veronal 1,0.	24. 12. Veronal 1,0.		9. 8. Nirvanol 0,5.					
6. 12. Veronal 1,0.	31. 1. Nirvanol 1,0.	25. 12. Hyoscinspr.		10. 8. Ver. Phen. 0,5.					
9. 12. Medinal 1,0.	3. 2. Veronal 1,0.	28. 12. Medinal 1,0.		12. 8. „					
12. 12. Veronal 1,0.	6. 2. Nirvanol 1,0.	29. 12. Veronal 1,0.		13. 8. „					
15. 12. Medinal 1,0.	7. 2. Exanthem.	30. 12. Nirvanol 1,0.		15. 8. Nirvanol 0,5.					
18. 12. Veronal 1,0.		Exanthem.		16. 8. Exanthem.					

Von 100 klinischen und poliklinischen Kindern, denen Nirvanol verabreicht worden war, bekamen 12 ein rubeolaartiges Exanthem, bei 50 Fällen, die das Mittel mehr als dreimal erhalten hatten, wurde neunmal mit Sicherheit Fieber festgestellt. Klinisch war nur 1 Exanthemfall fieberlos. Nur einmal trat das Fieber gleich nach der 1. Medikation auf, und auch nur einmal das Exanthem. Bei allen anderen ging mindestens eine dreimalige Verabreichung voran, häufig sogar eine acht-, einmal sogar eine vierzehnmahlige. Zweimal trat das Fieber erst vier und fünf Tage nach der letzten Medikation auf. Von der Größe der Dosis war die Reaktion unabhängig. Es genügte bei einem einmal sensibilisierten Kinde eine sehr kleine Dosis, verhältnismäßig viel kleiner als die anfangs gegebene. Das Exanthem sah Ref. nach fortgesetztem Gebrauch nur bei einem sehr intoleranten Kinde sich wiederholen. Bei einem Kinde steigerte sich die Fieberreaktion mit jedem Mal. In anderen Fällen nahm die Intensität der Wirkung allmählich ab.

Die Form des Exanthems war „rubeola- bis masernartig, kleinfleckig, etwas feiner als Masern, einzelner stehend als Scharlach“, nicht immer gleich lokalisiert, mit Bevorzugung von Gesicht, Rumpf, Streckseiten der Extremitäten, Mund war frei. Die Exantheme waren reizlos.

Zuvor waren von Fürbringer¹⁾ zum ersten Male zwei Fälle von Nirvanol-exanthemen beschrieben worden, die scharlachähnlich aussahen.

Und Majerus²⁾ hatte schon in der Sitzung des Ärztlichen Vereins zu Hamburg vom 15. X. 1918 über einen Todesfall nach Nirvanol berichtet, bei dem ein scharlachähnliches Exanthem mit hoher Temperatur und anschließender hämorrhagischer Nephritis aufgetreten war. Derselbe Autor spricht in der Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. die Vermutung aus, daß die Überempfindlichkeit gegen das Nirvanol verbreiteter sei als gegen andere Schlafmittel. Meist erst nach 6- bis 7maliger Darreichung des Mittels beobachtete er öfters fieberhafte Haut- und Schleimhautausschläge sowie Ödeme.

Ferner macht Majerus Mitteilung von einem Fall, den sein Chef, Prof. Sänger, Hamburg, in seiner Privatpraxis beobachten konnte³⁾. Eine 42jährige, wegen Depressionen behandelte Dame bekam 6 mal 0,5 g Nirvanol. Vom 5. Tage an trat steigendes Fieber bis 40° auf, am 7. Tage trat am ganzen Körper ein anfänglich urticarielles, dann scarlatinaähnliches Exanthem auf (unter Freilassung der Schleimhäute), während sich zugleich im Gesicht, an beiden Vorderarmen und Händen, sowie auch an den Unterschenkeln ein ziemlich starkes, teigiges Ödem entwickelte. Trotz sofortigen Aussetzens und Gegenmaßnahmen blieben Fieber und Ödeme noch 8 bis 9 Tage lang bestehen. Die Pat. klagte sehr über ihren Zustand, insbesondere über den starken Juckreiz. Da die Temperatursteigerung nach seiner Erfahrung oft mehrere Tage dem Auftreten des Exanthems und der Ödeme vorausgeht, stellte er die Forderung auf, bei Fieber, das sonst nicht zu erklären ist, sofort die Nirvanoldarreichung auszusetzen.

Dann berichtet Michalke, Oberarzt an der Landes-Irrenanstalt in Eberswalde⁴⁾, über zwei Fälle, bei denen etwa 12 Stunden nach einmaliger Nirvanolgabe (0,5 g) ein febriles Ansteigen der Temperatur (bis 38,2°) und eine erythematöse Rötung der Gesichtshaut eintrat. Sofort nach Aussetzen des Mittels sank die Temperatur und das Erythem verschwand, während nach weiterer Nirvanolgabe

¹⁾ Fürbringer, Über Nebenwirkungen von Schlafmitteln. Therap. d. Gegenw. 1918, S. 185.

²⁾ Majerus, Hamburg, Nirvanol. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 63, Heft 5 u. 6.

³⁾ Über die Nirvanolwirkung. Von Dr. Karl Majerus, Therap. Monatshefte, 33, Heft 4.

⁴⁾ Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 14, Berlin, 3. IV. 1919.

das Fieber und die Rötung weiterbestanden, dabei aber kein somatisches Krankheitsgefühl, sondern eine gewisse Euphorie sich geltend machte.

Schließlich teilt Vögele¹⁾, Obermarchtal (Württemberg), einen Fall von Nirvanolexanthem im Anschluß an ein Serumexanthem mit. 10 Tage nach einem durchgemachten Serumexanthem trat bei einem Patienten auf Nirvanol, das er zu seiner Beruhigung genommen hatte, ein febriles Ansteigen der Temperatur bis über 38°, am folgenden bis über 40° mit Exanthem auf. Als am 3. Tage das Fieber nicht geringer wurde, das Exanthem dauernd weiterbestand, der Juckreiz sich mehrte, kam der Arzt auf den Verdacht eines Arzneiexanthems. Auf Aussetzen des Nirvanols trat ein lytischer Abfall des Fiebers und langsames Zurückgehen des Exanthems innerhalb von 5 Tagen ein.

Seiner chemischen Natur nach gehört Nirvanol zu den Harnstoffabkömmlingen. Es ist ein Hydantoin, d. h. es entsteht durch Verkuppelung des Harnstoffes mit Glykolsäure unter Austritt von zwei Molekülen Wasser. Ganz analog entsteht die Barbitursäure, die der Grundstock der bekannten Schlafmittel Veronal, Medinal, Proponal und Luminal ist, durch Verkuppelung von Harnstoff und Malonsäure.

Das Luminal steht also dem Nirvanol, das auch eine Phenylgruppe besitzt, nahe.

Im Gegensatz zu der Diäthylverbindung der Barbitursäure (Veronal, Medinal) ist das Diäthylhydantoin völlig wirkungslos. Erst die Einführung eines Phenylradikals hat die therapeutische Wirksamkeit erzielt²⁾.

¹⁾ Serumexanthem und Nirvanolexanthem von Dr. A. Vögele in Obermarchtal (Württemberg). Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 22, 29. III. 1919.

²⁾ Fortschritte der praktischen Arzneibehandlung im Kriege. Von Prof. Dr. C. Bachem, Bonn a. Rh. Med. Klin. 15, Nr. 1.

Diese chemische Verwandtschaft zum Luminal äußert sich auch in der analogen Wirkungsweise beider Medikamente auf den menschlichen Organismus, besonders im Auftreten analoger Exantheme¹⁾. Hierauf soll nicht näher eingegangen werden.

Es kann hier — wie bereits gesagt — nicht auf Analogie des Nirvanols zum Luminal, die sich auch im Auftreten ähnlicher Exantheme äußert, und die sich unseres Erachtens gründet auf die beiden Mitteln gemeinsame Imido- oder Phenylgruppe, näher eingegangen werden. Doch darf der Versuch nicht unterlassen werden, für die Entstehung der Exantheme eine Aufklärung zu geben. E. Tiling hat auf der Frauenabteilung unserer Klinik seit Herbst 1916 Versuche mit Nirvanol angestellt und hat seine Erfahrungen auch in der Novembernummer der Therapeutischen Monatshefte niedergelegt²⁾.

Ich habe aus den Arzneiverordnungsbüchern herausziehen lassen, welche Patientinnen, wie oft und wieviel diese das neue Hypnotikum erhielten. Es konnte festgestellt werden, daß es an die verschiedensten Altersklassen in den verschiedensten Mengen verabreicht wurde. Die große Mehrzahl der Patientinnen nahm das betreffende Mittel wiederholt, ohne jemals eine Nebenwirkung zu zeigen, während in einzelnen Fällen das Medikament stets die gleichen Nebenwirkungen hervorrief. Bei Herz- und Gefäßkranken wurden Exantheme nicht häufiger beobachtet.

Eine zeitliche Disposition konnten wir auch nicht beobachten, wohl aber eine Empfindlichkeit gegen das Medikament mit der Zeit. Eine Abnahme der Empfindlichkeit, so daß die Nebenwirkungen schließlich ausblieben, sahen wir vorläufig nicht.

Die Form der Exantheme, der erythematöse, scarlatiniforme Charakter, die ödematösen Anschwellungen wiesen auf Funktionsstörungen der vasomotorischen Nerven hin, und es erschien die Annahme gerechtfertigt, daß es sich bei den skizzierten Arzneidermatosen um Reizungen der vasomotorischen Nerven durch das Medikament handelt. Auch Beziehungen zur Urticaria ex ingestis lagen ja auf der Hand.

Die Kombination mit Temperatursteigerungen aber verlieh den Nirvanolexanthenen ein besonderes Interesse hinsichtlich der Ent-

¹⁾ Über Luminalexanthem vgl. Graeffe, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 20; Löwe, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 20; König, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 40; Gregor, Therapeut. Monatshefte 1912, Juniheft; Eder, Therap. d. Gegenw. 1912, Juniheft; Strauß, H., Therap. Monatshefte 1915, Juniheft; Curschmann, H., Therapeut. Monatshefte 1917, Aprilheft; Strauß, H., Therap. Monatshefte 1917, Augustheft; Luce, H., und J. Feigl, Therap. Monatshefte 1918, Juliheft.

²⁾ Tiling, Erfahrungen mit dem neuen Schlafmittel „Nirvanol“. Therap. Monatsh. 32, November 1918.

stehung. Sie erinnerten an anaphylaktische Vorgänge, wie man sie bei der Serumkrankheit öfters zu sehen Gelegenheit hat. Die Exantheme, die nicht nur beim Menschen, sondern auch bei Kälbern und Pferden nach Seruminjektion auftreten, die sich rasch über den ganzen Körper ausbreiten und oft ausgesprochenen Juckreiz verursachen, tragen ja auch einen masern- und scharlachartigen Charakter. Auch dort steigt gleichzeitig die Temperatur auf 40° und darüber an, auch dort findet man auf der Höhe der Erkrankung Ödeme. Allerdings ist die Serumkrankheit gewöhnlich nach 2 bis 3 Tagen abgelaufen.

Derartige Erwägungen mögen wohl auch Strauß¹⁾ bei der Beurteilung der sicher mit den Nirvanolexanthemen sehr nahe verwandten Luminal-exanthemen bewogen haben, für die Entstehung der Arzneiexantheme anaphylaktische Gesichtspunkte in den Kreis der Betrachtung zu ziehen.

Hiergegen machen Luce und Feigl²⁾ energisch Front, die es für gewagt halten, „den anaphylaktischen Begriff zur Erklärung pharmakologischer klinischer Erscheinungen heranzuziehen, solange wenigstens nicht die in Frage kommenden Arzneimittelsubstanzen nach ihrem chemischen Charakter als zur Gruppe der Eiweißkörper gehörig einwandfrei anerkannt sind“. Sie meinen, es würde damit sehr viel auf Kosten einer klaren klinischen Begriffsbildung gesündigt, denn es dürfe doch nicht vergessen werden, daß ursprünglich der Anaphylaxiebegriff an Beobachtungen gewonnen sei, die ausschließlich der experimentellen Tierpathologie angehörten, daß die Fähigkeit zu sensibilisieren an das Eiweißmolekül geknüpft sei und daß die Überempfindlichkeit gegen echte Toxine und Alkaloide nicht durch anaphylaktischen Shock, sondern durch die charakteristischen Symptome der betreffenden Toxinwirkung gekennzeichnet sei.

Das Luminalexanthem könnte durch die Einführung des Anaphylaxiebegriffs in die Erörterung über den Entstehungsvorgang der Arzneiexantheme dem Verständnis schon aus dem Grunde nicht näher gebracht werden, weil das Luminal stomachal einverleibt würde und chemisch in die Gruppe der Harnstoff-Hypnotica gehöre.

Der Schwerpunkt der vorliegenden Frage liegt, wie Strauß ganz richtig meint, also darin, ob der Begriff der Anaphylaxie auch auf solche Vorgänge angewandt werden darf, bei welchen weder eine Eiweißsubstanz zugeführt wird, noch die Zufuhr eine parenterale ist, liegt also in der Begriffsbestimmung der Anaphylaxie.

Da die Anaphylaxie bisher immer als eine Antieißreaktion *κατ' ἐξοχήν* aufgefaßt wurde, war es ja tatsächlich schwer, die Idiosyn-

¹⁾ l. c.

²⁾ l. c.

krasie gegenüber gewissen Arzneimitteln mit der Anaphylaxie in Beziehung zu setzen.

Wolff-Eisner war der erste, der, anknüpfend an die Versuche von Obermeyer und Pick, wonach das Eiweiß durch Jodieren seine Artspezifität verliert und eine gewisse (Zustands-) Spezifität annimmt, zum erstenmal die Hypothese aufstellte, daß auch die Jodidiosynkrasie im weiteren Sinne eine Eiweißanaphylaxie sei, indem durch Jodzufuhr auf Jodeiweiß eingestellte Antikörper entstehen, die mit dem durch Einfuhr von Jod in den Organismus gebildeten Jodeiweiß reagieren.

Bruck¹⁾ erforschte dann auf Grund ähnlicher Vorstellungen wie Wolff-Eisner das Problem der Idiosynkrasie mit Hilfe anaphylaktischer Versuchsanordnung experimentell weiter. Und zwar spritzte er 5 ccm, des Serums eines schweren Jodoform-Idiosynkrasikers Meerschweinchen ein, und 24 Stunden später reinjizierte er 0,3 ccm Jodoform. Fünf Minuten nach der Injektion bekamen von den drei so behandelten Tieren zwei typische anaphylaktische Symptome, eins zeigte nur leichte Dyspnoe. Die Kontrollen boten keine Symptome und blieben gesund.

Bruck schloß aus seinen Versuchen, daß die Jodoformintoxikation beim Menschen nicht durch das Jodoform hervorgerufen, sondern daß bei der Resorption des Jodoforms Körpereiweiß jodiert würde, und daß das so entstandene, nicht mehr artspezifische Jodeiweiß als Antigen wirke und gegen Jodeiweiß gerichtete Antikörper erzeuge.

Würde dieser Antikörper auf ein gesundes Tier passiv übertragen und Jodoform reinjiziert, so entstände im Organismus wieder der Jodeiweißkörper und träte mit dem Antikörper in Reaktion. In diesem Sinne wäre dann die Idiosynkrasie gegen Jodoform als eine Eiweißanaphylaxie anzusprechen, und die Brücke zu den bisherigen Anschauungen wäre geschlagen.

Klausner²⁾ bestätigte die Versuche von Bruck und schloß sich ihrer theoretischen Deutung an. Er erweiterte das Tatsachenmaterial noch durch Übertragung der Wolff-Eisner-Bruckschen Hypothese auf Fälle von Jodkali- und Antipyrinüberempfindlichkeit.

Manoiloff³⁾ reihte die Brom- und Chininidiosynkrasie an und

¹⁾ Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Arzneiexantheme. Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 12.

²⁾ Arzneiexantheme als Ausdruck von Idiosynkrasie und Anaphylaxie. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 27; Arzneiexantheme und Überempfindlichkeit. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 38; Übertragung von Antipyrinüberempfindlichkeit auf Meerschweinchen. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 3.

³⁾ Experimenteller Beitrag zur Frage der Überempfindlichkeit gegen Brom- und Chininsalze als Überempfindlichkeit. Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 43.

Moro und Stheemann¹⁾ und Stäubli²⁾ berichteten über Überempfindlichkeit bei Arsenderivaten.

Schließlich teilte Bruck³⁾ im Jahre 1910 einen Fall von Idiosynkrasie gegenüber Antipyrin mit. 16 Tage nach der letzten Antipyrinzufuhr injizierte er 5 ccm Patientenserum einem Meerschweinchen subcutan, das 24 Stunden später $\frac{3}{4}$ Stunden nach Injektion von 0,3 ccm, Antipyrin unruhig wurde und sich reibend gegen die Käfigwand drängte. Nach einer Stunde begannen tonisch-klonische Krämpfe und starke Dyspnoe. Es bildete sich eine Parese der hinteren Extremitäten aus. Das Tier lag unter starker Dyspnoe auf der Seite, zuweilen traten ruckweise Krämpfe auf. Nach 5 Minuten kam es zum Exitus. Die Kontrolltiere blieben völlig gesund.

Eine Arbeit aus dem pharmakologischen Institut der Universität Berlin von Friedberger und Ito endlich⁴⁾, die Untersuchungen über den Einfluß des Jodes auf das Meerschweinchen bei wiederholter Zufuhr enthält, spricht für die Berechtigung der Wolff-Eisner-Bruckschen Hypothese. Durch Vorbehandlung mit Jodeiweiß, hergestellt durch Jodieren von Meerschweinschenserum, zeigten Meerschweinchen eine Überempfindlichkeit gegenüber der 14 Tage später erfolgenden Injektion von Jodnatrium und Jodeiweiß.

Bruck äußert einmal sehr richtig, daß nur durch eingehendes Studium jedes einzelnen Falles derartiger „Idiosynkrasien“ und einer großen Anzahl von Einzelbeobachtungen sich allmählich Klarheit auf diesem schwierigen und für die Dermatologie so wichtigem Gebiet schaffen läßt. Hierbei mitzuhelfen ist allein der Sinn dieser Arbeit.

Wir sind uns vollkommen der Schwierigkeiten bewußt, die eine anaphylaktische Auffassung der Entstehung von Arzneiexanthenen in sich trägt. Versuchen wir aber die Entstehung der von uns beobachteten Nirvanolexanthenen zu den bisherig geschilderten Anschauungen über die Genese von Arzneiexanthenen in Beziehung zu setzen, so ließe sich schon ein Weg finden. Wir müßten analog zu den Erklärungen, die Wolff-Eisner für die Entstehung der Jod-Urticaria und besonders Bruck für die Jodoformidiosynkrasie gegeben hat, annehmen, daß durch irgendeine Kuppelung eines im Nirvanolmolekül vorhandenen Radikals — sei es nun die Phenyl- oder Imidogruppe — mit dem menschlichen

¹⁾ Moro und Stheemann, Klinische Überempfindlichkeit. II. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 28.

²⁾ Stäubli, Beobachtungen über die Arsenüberempfindlichkeit. Dtsche. med. Wochenschr. 1912, Nr. 52.

³⁾ Weitere Untersuchungen über das Wesen der Arzneiexantheme. Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 42.

⁴⁾ Die Jodüberempfindlichkeit des Meerschweinchens von E. Friedberger und Tetsuta Ito. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. 1. Tl. Originale. 12, Heft 3. 1912.

Eiweißmolekül körpereigenes in körperfremdes Eiweiß umgewandelt wird, und daß es durch Entstehung von „Reaktionskörpern“ bei bestimmten Menschen bei abermaliger Aufnahme des Mittels zu Überempfindlichkeiterscheinungen gegen dieses kommt. Zur Klärung dieser Frage würde es sich empfehlen, Serum von Nirvanolexanthematikern in Analogie zu den Bruckschen Versuchen Meerschweinchen zu injizieren und den so vorbehandelten Tieren Nirvanol intramuskulär zu geben. Es wäre also festzustellen, ob es im Tierversuch gelingt, einen der passiven Anaphylaxie entsprechenden Zustand zu erzeugen.