V. Ueber Antipyrinexanthem.

Von Dr. Wilhelm Wechselmann, Berlin.

Obgleich die Litteratur über Antipyrinexanthem in den letzten Jahren stark angewachsen ist, so ist doch einerseits die Diagnose in einzelnen Fällen eine so schwierige, dass sie häufig trotz öfteren Recidivirens des Leidens nicht gestellt wird, andererseits die Pathogenese noch nicht so klar, als dass die Mittheilung neuer Beobachtungen überflüssig erscheinen könnte. Dies veranlasst mich, fünf Fälle von Antipyrinexanthem, die Herr Geh.-Rath H. Köbner beobachtet hat und über welche ich in dessen Auftrag in der Berliner dermatologischen Gesellschaft im Anschluss an einen Vortrag des Herrn Prof. Lesser über dasselbe Thema kurz berichtet habe, ausführlicher zu veröffentlichen.

Das Antipyrinexanthem tritt hauptsächlich in zwei Formen auf, entweder als universelles oder als mehr oder weniger streng lokalisiertes Exanthem. Im letzteren Falle bevorzugt es bestimmte Körpergegenden, und zwar die Umgebungen der natürlichen Körperöffnungen (Mund, After, Augenlider), die Genitalien, die Extremitäten, vor allem Handrücken und Handteller, Finger und Zehen, jedoch werden auch andere Körperstellen am Rumpf und die Schleimhäute befallen. Bei neuer Einverleibung des Mittels tritt alsdann stets der Ausschlag an den schon vorher einmal befallenen Stellen auf.

Diese streng lokalisierten Exantheme sind es vor allem, welche, wie dies bereits Köbner¹⁾ in seiner Arbeit über Pemphigus vegetans hervorgehoben hat, in ihrer Deutung, wenn man die eingeführte Noxe nicht kennt und zumal wenn der Process in der Rückbildung begriffen ist, zu grossen Schwierigkeiten Veranlassung geben und häufig mit syphilitischen Affectionen verwechselt werden, zumal dann, wenn die Zahl der Eruptionsherde nur gering und diese „lediglich an Lippen, Gaumen und Zungenschleimhaut und an den Genitalien oder auch am Anus lokalisiert“ sind. Sie stellen sich dar als scharf runde oder ovale, rothe, erhabene, sich heiss anfühlende Flecke, auf welchen sich meist mehr oder weniger rapide Bläschen oder Blasen bilden; die Abheilung erfolgt je nach dem Grade der Exsudation unter lamellöser Desquamation oder Krustenbildung, manchmal mit Hinterlassung länger dauernder Pigmentirung. Auch bei den universellen Exanthen, welche meist masernartig auftreten, lässt sich die Entstehung aus einzelnen Flecken von den geschilderten Qualitäten häufig erkennen.

Oft wird die Diagnose dadurch erschwert, dass die Patienten meist auch trotz genauen Befragens den Gebrauch irgend eines Medicaments in Abrede stellen. Bei der Leichtigkeit, mit der das

Mittel vom Publicum erlangt werden kann, bei der Vorstellung von dessen völliger Harmlosigkeit wird das Antipyrin gedankenlos wie ein Hausmittel bei geringen nervösen Störungen, ja häufig als probates Katernmittel eingenommen und gar nicht mehr als Medicament betrachtet. Dazu kommt, dass meist der erste Ausbruch nicht erfolgt, wenn jemand das erste Mal Antipyrin gebraucht, sondern dass es von den meisten Menschen eine zeitlang ohne Nebenwirkung auf die Haut genommen wird, bis plötzlich auf dieselbe Dosis hin der erste Ausbruch des Exanthems erfolgt; von da an wird jede Einverleibung des Antipyrins prompt mit dem Ausschlag an denselben Stellen beantwortet, und zwar tritt oft schon wenige Secunden oder Minuten nach der Einverleibung des Mittels an den betreffenden Stellen Brennen oder Jucken auf, während der Ausschlag meist erst nach einigen Stunden, manchmal unter Steigerung der Körpertemperatur erscheint. — Die Patienten aber denken erklärlicher Weise, wenn sie über die Ursache ihres Ausschlags nachsinnen, an alles andere eher, als an das von ihnen so oft genommene „harmlose“ Antipyrin, wie dies auch aus verschiedenen Selbstbeobachtungen von Aerzten hervorgeht. Von den fünf von Köbner beobachteten Fällen hatte nur der erste Patient nach jahrelang wiederholten Ausbrüchen den ursächlichen Zusammenhang erkannt.

Bei vier der Patienten war das Exanthem auf wenige Bezirke lokalisiert, während beim fünften ausgedehntere Hautflächen befallen waren.

Fall 1. Der erste Fall betraf einen 36 jährigen Herrn, welcher seit Jahren wegen heftiger Migräneanfälle Antipyrin in Grammdosen gebraucht und zu wiederholten Malen heftig schmerzende Bläschen- und Blaseneruptionen an den Lippen, der Mundschleimhaut, besonders der Zunge, dem Penis, Scrotum und Anus bekommen hatte. Der Patient nahm einige Zeit nach der Abheilung, um den ursächlichen Zusammenhang sicherzustellen, als Experimentum crucis Antipyrin, worauf nach 1½ Stunden das Exanthem in typischer Weise unter den Augen des Beobachters begann.

Fall 2. Im zweiten Fall trat bei einer etwa 40jährigen Dame zu wiederholten Malen ein Exanthem an den Lippen, an der Zunge, der Wangenschleimhaut, den Lidern und dem Handrücken auf. Die Dame bestritt, dass sie irgend ein Medicament brauche, bis nach genauer Inquirirung sich ergab, dass sie gewohnt war, gegen Migräne Antipyrin in Dosen von 1 g zu nehmen, und dass danach der Ausschlag auftrat. Als später einmal nur ½ g Antipyrin genommen wurde, trat der Ausschlag an denselben Stellen nur abortiv hervor.

Fall 3. Der dritte Fall betraf einen 62jährigen Herrn, welcher an leichtem Diabetes, Nephrolithiasis und Nierenblutungen litt und angeblich seit sechs Monaten zum fünften Male eine einzige, etwa zweimarkstückgrosse, jetzt seit etwa vier Tagen bestehende rothe ödematös-hämorrhagische erhabene Scheibe auf dem linken Handrücken darbot. Die kleinen Sugillationen waren wahrscheinlich eine Folge von Arteriosklerose. Nur mit Mühe konnte der Zusammenhang aufgeklärt werden, da Patient erst nach Stellung der Diagnose sich erinnerte, dass er sowohl vor dem diesmaligen, als vor den früheren Ausbrüchen Antipyrin gebraucht hatte. Nach Aussetzen des Antipyrins trat die Resorption nur sehr langsam ein, und es hinterblieb für längere Zeit Pigmentirung. Bei der Revision nach drei Jahren zeigte sich keinerlei Pigmentirung mehr, auch war das Exanthem nicht mehr aufgetreten, da Patient Antipyrin vermied.

Fall 4. Der vierte Fall betraf einen 66jährigen Herrn, Diabetiker geringen Grades, der seit sechs Jahren etwa zweimal jährlich an denselben Stellen einen Ausschlag bekam. Es finden sich am rechten Handrücken ein zweithalerstückgrosser, rother, erhabener, sich heiss anfühlender Fleck, desgleichen an der Ulnarseite des rechten Vorderarms, am rechten Zeigefinger, ferner eine bereits in Exfoliation begriffene Stelle am linken Handrücken, eine ebensolche an der Aussenseite des rechten Oberschenkels, eine bereits abgeblasste an der Rraphe scroti dicht unterhalb des Angulus penoscrotalis, an der Unterlippe, schon im Abtrocknen begriffene Bläschen. Patient, ein akademisch gebildeter, intelligenter Herr, leugnete, nachdem Köbner auf Grund dieses Befundes Antipyrinexanthem, unter Ausschluss einer „Diabetide“, woran man zuerst denken konnte, diagnosticirt hatte, jeden Antipyringebrauch, bis sich nach genauem Examen herausstellte, dass Patient in früheren Jahren zeitweise und seit 13 Tagen anfangs eine Mixture aus Digitalis und Antipyrin, in toto 3 g, und fünf Tage später Migränin allabendlich ½ g, in toto 5 g, gebraucht hatte. Sechs Wochen nach Aussetzen des Mittels bestand auf dem rechten Handrücken noch eine mattröthe Scheibe.

Fall 5. Der fünfte Fall betraf einen 29jährigen Mann, welcher schon viermal an „ekzem“artigem Ausschlag am Scrotum und intra nates gelitten hatte. Das erste Mal trat derselbe nach einem warmen Bade am Scrotum, intra nates und an den Oberschenkeln auf, zugleich mit Jucken in den Handflächen. Ein halbes Jahr später zeigte sich der Ausschlag an denselben Stellen, gleichzeitig aber auch rothe Flecke an der Volarseite einiger Fingergelenke. Der Ausschlag wurde von einem Arzt für Syphilis, von einem Spezialarzt für Ekzem erklärt und dementsprechend behandelt. Drei Monate später ein Ausbruch an denselben Stellen. Am 1. Mai 1893, Abends 8 Uhr, hatte Patient wegen Stirnkopfschmerz ein Antipyrinpulver

¹⁾ H. Köbner, Ueber Pemphigus vegetans nebst diagnostischen Bemerkungen über die anderen mit Syphilis verwechselten, blasenbildenden Krankheiten der Schleimhäute und der äusseren Haut. Deutsches Archiv für klinische Medicin Bd. LIII, S. 68.

genommen; wenige Minuten darauf trat Brennen intra nates, in perineo und scroto auf, am folgenden Tage früh auch rothe juckende und brennende Flecke an den Volarseiten des ersten Gelenks des linken zweiten bis vierten Fingers und des Basalgelenks des linken Daumens, zu welchen am dritten Tage noch zwei Flecken an der Beugeseite oberhalb des linken Handgelenks hinzutraten. An den Gelenken des zweiten und vierten rechten Fingers trat Brennen aber keine Flecke auf, während am Basalgelenk des rechten Daumens zwei zehnpfennigstückgrosse Scheiben erschienen, desgleichen am Rücken, an den nates, an der hinteren Oberschenkelseite, eine sehr umfangreiche Fläche intra nates, am rechten Fuss zwischen den zwei ersten Zehen, zwischen der zweiten und dritten Zehe eine Blase, links nur zwischen erster und zweiter Zehe. Köbner diagnosticirte aus dem objectiven Befund auch hier Antipyrinexanthem, und nun fiel dem intelligenten Patienten ein, dass er stets nach den Bädern Stirnkopfschmerz bekommen und deswegen Antipyrin genommen hatte. Nach Aussetzen des Antipyrins heilte der Ausschlag und trat nie wieder auf. Patient stellte sich auf Wunsch nach fünf Jahren vor; es waren nirgends Pigmentirungen zurückgeblieben.

Im allgemeinen scheint trotz der vielen in der Litteratur niedergelegten Beobachtungen das Antipyrinexanthem nicht allzuhäufig zu sein im Verhältniss zu dem kolossalen Gebrauch und Missbrauch, welcher mit dem Mittel getrieben wird. Einen gewissen Anhalt für die Häufigkeit giebt eine Mittheilung von Paul Guttman. Dieser hatte als einer der ersten Antipyrin in grösseren Versuchsreihen angewandt und wurde, nachdem er bereits 14500 g Antipyrin gegeben hatte, vom ersten Antipyrinexanthem, welches mit vorübergehender Amaurose verknüpft war, bei einer hysterischen Patientin überrascht, die nur einmal 1 g Antipyrin genommen hatte. Die Grösse der Dose hat wahrscheinlich auf das erste Auftreten des Exanthems wenig Einfluss, denn Guttman gab anfangs noch sehr grosse Dosen als Antipyreticum, 5 g innerhalb zwei Stunden. An Verschiedenheit des Präparates kann man wohl bei der durch Patent geschützten Darstellung kaum denken. Von vornherein möchte man bei einer so ausgesprochen auf das Centralnervensystem wirkenden Substanz annehmen, dass auch die Erscheinungen auf der Haut und den Schleimhäuten durch centrale Reizung entstehen und damit für die Theorie der neurotischen Entstehung der Arzneiexantheme überhaupt auch eine Stütze gegeben sei. Demgegenüber muss man aber in Betracht ziehen, dass Tonnel und Raviart¹⁾ im Inhalt der Blasen Antipyrin nachgewiesen haben und dass Antipyrin eine stark reizende Substanz ist, wie die Schmerzhaftigkeit bei der subcutanen Anwendung erweist und wofür auch das heftige Brennen bei den Eruptionen auf der Haut sowie auf den Schleimhäuten sprechen dürfte. In diesem Sinne lässt sich auch die oft beobachtete Wiederkehr des Ausschlags an den schon früher befallenen Stellen deuten, derart, dass dort die durch Antipyrin geschädigten Blutgefässe durchlässig geblieben sind nach Art des Cohnheim'schen Entzündungsversuches.

Auch das Zurückbleiben mehr oder weniger dunkler Pigmentirungen — als Folge der Gefässläsion — hängt von der Häufigkeit und raschen Aufeinanderfolge der Ausbrüche an denselben Stellen ab und ist daher weit entfernt, wie z. B. von Brocq²⁾ als diagnostisches Kriterium angegeben wurde, constant zu sein, da sogar bei demselben Individuum nur an einigen Stellen Pigment bleibt, während andere spurlos abheilen.

Zu beachten wäre, ob nicht bei den befallenen Individuen zu bestimmten Zeiten Störungen in der Ausscheidung des Antipyrins durch die Nieren eintreten und dass dann das Mittel mehr durch die Schweißdrüsen und die Speicheldrüsen abgeschieden wird, wodurch auch die Lokalisation im Munde sich erklären liesse. Jedenfalls sind die Angaben, dass in einigen Fällen das Antipyrin sich im Urin nicht nachweisen liess, der Beachtung werth.³⁾

Hervorzuheben ist noch, dass Köbner in Fall 4 direkt nach Abheilung des letzten Antipyrinexanthems wegen des Fortbestehens der Hyperästhesie der Kopfhaut zweimal täglich 0,2 g Chininum muriaticum gegeben hat, zugleich um zu prüfen, ob eine Reizbarkeit der Haut auch gegen Chinin vorliege, dass aber danach keinerlei Nebenwirkung auf die Haut eintrat.

¹⁾ Écho médical du Nord 1897, citirt in Annal. de Dermat. et Syphil. 1897, No. 7, S. 811.

²⁾ Brocq (Annal. de Dermat. et Syphil. 1894, No. 3, S. 312) giebt im allgemeinen ganz zutreffend ausser der Pigmentirung die Umschriebenheit (circonscription) und die beständige Wiederkehr an denselben Stellen (fixeté) als charakteristisch an.

³⁾ Eisenmann, Therapeutische Monatshefte 1887, XI. — Berger, Ebenda 1891, S. 185.