Ein Fall von Erythema exsudativum multiforme haemorrhagicum mit Exitus letalis.

Von

Dr. Arturo de Amicis,
Assistenten der Klinik.

Ich halte es nicht für unangebracht, die folgende Beobachtung mitzuteilen und zwar hauptsächlich wegen des Ausgangs der Erkrankung, wie er selten bei einer Form von multiformem exsudativem Erythem angetroffen wird.

Krankengeschichte.

C. S. aus Mugnano d'Ischia, 25 Jahre alt, von Beruf Kutscher, wird am 26./I. 1909 in die Klinik aufgenommen.

Anamnese. Nichts von Bedeutung findet man in der familiären Anamnese; die Eltern leben und sind gesund, wie auch 4 Brüder und 4 Schwestern des Kranken; weitere 4 Geschwister starben in verschiedenem Lebensalter und zwar drei an Erkrankungen, die Pat. nicht angeben kann und ein Bruder mit 27 Jahren an Pottscher Krankheit. In der ersten Kindheit und im jugendlichen Alter hatte er, abgesehen von vorübergehenden Störungen und den gewöhnlichen exanthematösen Kinderkrankheiten, immer gute Gesundheit. Abusus vini. Wegen seines Berufes war er viel der Kälte, Feuchtigkeit und Regen ausgesetzt.

Als 21jähriger junger Mann akquirierte er Gonorrhoe und kurz danach Ulcera mollia, die ohne Komplikationen verliefen und nach einiger Zeit unter geeigneter Behandlung zur Heilung kamen. Mit 23 Jahren bekam er eine neue Gonorrhoe, dieses Mal kompliziert mit doppelseitiger Epididymitis. Im November 1907 zeigten sich drei Läsionen am Präputium, die etwa 20 Tage nach dem letzten Koitus aufgetreten waren; bald folgten multiple Drüenschwellungen, bedeutender körperlicher Verfall, periartikuläre und sternale Schmerzen, Kopfweh, das abends stärker wurde. Diese Erscheinungen (die Präputialläsionen einbegriffen, die mit

Kalomelpulver behandelt wurden) verschwanden bald nach einer Hg-Kur (Injektionen von Sublimat), die wegen des Wiederauftretens neuer schmerzhafter Anfälle mehrmals mit gutem Resultat wiederholt wurde. Er hatte nie Eruptionen an der Haut und den äußeren Schleimhäuten; er hat auch nie an anderen Störungen gelitten, die zu der konstitutionellen Infektionskrankheit in Beziehung hätten stehen können. Vom November 1907 bis Dezember 1908 hat er im ganzen etwa 90 Sublimat-injektionen bekommen.

In der Nacht vom 15. Januar war der Kranke lange Zeit der Kälte und dem Regen exponiert; am folgenden Tage wurde er von intensiven Schmerzen an den Gelenken befallen, an denen man eine weiche, sehr schmerzhaftige Schwellung bemerkte, und er beobachtete auch eine starke Schwellung der Gesichtshaut, so daß es ihm unmöglich war, die Augen zu öffnen. Gleichzeitig hatte er sehr hohes Fieber und sehr heftige Schmerzen im Halse, die ihm das Schlucken sehr erschwerten, außerdem gab er sanguinolentes Sputum von sich. Er konstatierte ferner auf der Hautoberfläche das Auftreten roter makulöser Stellen, die nach kurzer Zeit, besonders im Gesicht und an den oberen Extremitäten konfluieren und sich an der Basis infiltrierte, indem sie über das Niveau der normalen Haut hervorragten. Einige Tage vor seiner Aufnahme in die Klinik, als die Hautläsion sich schon entwickelt hatte, wurde ihm eine Injektion von Kalomel gemacht.

Status praesens. Es handelt sich um ein kräftiges Individuum in gutem Ernährungszustande, von guter und regelmäßiger Knochenbildung. In dem Augenblicke jedoch, in dem er in die Klinik eintritt, findet man eine bedeutende Prostration seiner Kräfte, einen wahren typhösen Status, weshalb es dem Kranken fast unmöglich wird, das Bett zu verlassen und die geringste Anstrengung zu machen. Außerdem zeigt er große Unruhe und klagt fortwährend, was in sonderbarem Kontrast zu seinen Allgemeinbedingungen und der nicht hohen Temperatur (37.3) steht. In bezug auf die syphilitische Infektion bietet sich nichts bemerkenswertes dar, abgesehen von dem vollkommenen Bilde der multiplen Drüenschwellung (Inguinal-, Zervikal-, Epitrochleardrüsen).

Hautoberfläche. Auf der ganzen Hautdecke, besonders an den oberen Extremitäten und im Gesicht findet man zahlreiche papulöse, zum größten Teil gut umschriebene Erhebungen von lebhaft rotem Kolorit, von der Konsistenz eines kompakt ödematösen Gewebes, bald isoliert von lenticulärer Form und der Dimension etwa eines Centimestückes, bald untereinander konfluierend, so daß sie größere Dimensionen annehmen und gewundene und polyzyklische Konturen haben. Diese makulo-papulösen Stellen verschwinden nicht unter dem Fingerdruck und sind deutlich blutunterlaufen. Am rechten Stirnhöcker und im linken Epigastrium findet man rote Stellen mit ödematöser Infiltration des subkutanen Gewebes, wenig scharf abgegrenzt, von pastöser Konsistenz, spontan und noch mehr auf Fingerdruck sehr schmerzhaft. Gleiche ödematöse Infiltrationen, aber in mäßigerer Proportion, beobachtet man in der Nachbar-

schaft der Gelenke, besonders derjenigen der oberen Extremitäten und an den Handrücken.

Schleimhaut des Mundes und Pharynx. Die Lippen und die Mundschleimhaut sind nicht von der Eruption verschont. Sie zeigen sich geschwollen und zyanotisch mit hämorrhagischen Flecken und Erosionen an einzelnen Stellen. Die Zunge ist geschwollen, die Salivation sehr reichlich. Starker Foetor ex ore. Am Isthmus des Schlundes, besonders in Korrespondenz des Zäpfchens und des vorderen linken Gaumenbogens sieht man außer einer bedeutenden Hyperämie und Schwellung der Schleimhaut eine ausgedehnte Läsion nekrotischen Charakters, die mit einem krupösen Exsudat bedeckt ist und die sich nach oben bis zum Gaumensegel hin ausdehnt und bei der Inspektion eine schmutziggraue Farbe darbietet. Diese Läsionen verursachen dem Kranken krampfhaften Husten mit konsekutiver Expektoration eines eiterförmigen, blutig gestreiften Sekretes, erhebliche Dysphagie, Erbrechen, sehr intensiven Schmerz auch beim Schlucken von ein wenig Flüssigkeit. Auch die Stimme hat eine evidente Veränderung erfahren, da sie einen sehr ausgesprochenen nasalen Ton angenommen hat.

Das Resultat der Untersuchung des Respirationsapparates und der inneren Organe ist negativ.

Die Urinanalyse am 30. hatte folgendes Ergebnis: rot-gelbe Farbe, stark saure Reaktion, spezifisches Gewicht 1028 bei Temperatur von 15°, reichliches Sediment von harnsauren Salzen mit Uroerythrin, Albumen $\frac{1}{5}$ g auf 1000, Zucker normal, kein Hämoglobin, Harnstoff 14 g auf 1000, reichlich Indikan, Uroerythrin gut nachweisbar, Gallenpigment und Urobilin fehlen, Azeton in Spuren, Kochsalz 10 g auf 1000. Im Sediment nichts von Bedeutung.

Klinisches Diarium. 26./I. Aufnahme in die Klinik in schwerem Zustande. Der Kranke bekommt flüssige Diät. Man verordnet ihm Chinin und Injektionen von Ergotin Yvon. Für den Hals Einblasungen leichter Karbollösungen. Temperatur morgens 37·3, abends 37·8. 27./I. Die Hauteruption ist sehr akzentuiert, besonders im Gesicht, wo sie eine ausgesprochen bläuliche Färbung annimmt. Die durch die Läsionen im Halse verursachten Störungen haben zugenommen, und der Kranke bekommt Krampfhusten und Erbrechen bei der geringsten Behandlung. Er klagt über intensiven Schmerz im Epigastrium, das bei dem leichtesten Druck sehr empfindlich ist. Temperatur morgens 37·1, abends 37·9. 28./I. Die Erscheinungen von Adynamie, die Pharyngealstörungen, Dysphagie und Neigung zum Erbrechen haben wesentlich zugenommen, die Akzentuierung der Hauteruption fährt fort. Objektiv sieht dagegen die Läsion im Halse viel besser aus, da sie sich in Korrespondenz des vorderen linken Gaumenbogens gereinigt hat. Am Abend verschlimmern sich die Allgemeinerscheinungen, die Leibscherzen werden intensiver, und das Erbrechen, das sich schon morgens gezeigt hatte, wird reichlicher, von biliösem, fäkaloidem, sehr fötidem Charakter. Keine Darmentleerung. Temperatur 37·2—37·9. 29./I. Das Fieber tritt in die regressive Phase

ein. Das Maximum ist abends 37.2. Es sind dagegen die auf Kollaps hinweisenden Phänomene evident. Ein öliges Abführmittel und Klistier werden ohne Wirkung zurückgegeben; dasselbe Schicksal hat jegliches Getränk und flüssige Nahrung. Die Dysphagie ist absolut; die Schlaflosigkeit ist refraktär gegen jede Behandlung. 30./I. Der sehr schwere Allgemeinzustand des Kranken hält an; die Hautläsionen und die Stellen ödematöser Infiltration befinden sich in regressiver Phase. Es ist unmöglich mit Abführmitteln oder Klistieren eine Darmentleerung zu erzielen. Temperatur 36.4—37.3. 31./I. Das Verschwinden des Fiebers bedingt keinerlei Besserung des Allgemeinzustandes, der ebenso schwer bleibt wie am Tage zuvor. Reichliches, persistentes Erbrechen, keine Entleerung. 1./II. Die allgemeine Depression ist bedrohlich, Temperatur sehr niedrig (35.5), Puls klein und frequent (120), der Leibschmerz sehr heftig. Bei der objektiven Untersuchung findet man jedoch nichts Bemerkenswerthes. Man macht Injektionen von Äther und Koffein und eine Injektion von $\frac{1}{2}$ mmg Atropin. 2./II. Neue Urinuntersuchung ergibt: Spez. Gew. 1017, Albumen $\frac{1}{10}$ g auf 1000, sehr reichlich Indikan, Harnstoff 7 g auf 1000, Uroerythrin gut nachweisbar, kein Gallenpigment und Urobilin, Azeton in Spuren, Kochsalz 10 g auf 1000. Im Sediment nichts von Bedeutung. Die Prostation des Kranken hat erheblich zugenommen und läßt sich nicht mehr durch Injektion von Exzitantien bekämpfen. Erbrechen und Leibschmerzen nehmen in ganz außerordentlicher Weise zu; es ist unmöglich die Emission von Fäzes hervorzurufen, noch ein Nährklistier zurückhalten zu lassen. An den Händen diffuses Ödem, ebenfalls am oberen Drittel des linken Unterschenkels. Gegen Mitternacht, nach einer kurzen Periode großer Unruhe und Deliriums, gibt der Kranke eine bedeutende Quantität koagulierten Blutes vermischt mit wenigen Fäkalballen von sich, und verfällt bald danach in tiefste Prostation. 8./II. Um 2 Uhr nachm. beginnt die Agonie und um 4 $\frac{1}{4}$ tritt Exitus ein. Die Autopsie wurde von Prof. von Schrön vorgenommen, und außer den schon beschriebenen Läsionen der Hautoberfläche fanden sich die folgenden Alterationen in den verschiedenen inneren Organen.

Schädel. Dura mater ziemlich hyperämisch, Zerebrospinalflüssigkeit vermehrt und leicht rötlich gefärbt, Hyperämie der weichen Hirnhäute und Schwellung der oberflächlichen Hirnvenen, die ganze Hirnmasse etwas ödematös und hyperämisch. Die Hirnschnitte nach der Methode Flechsig-Virchow zeigen nichts Besonderes.

Thorax. Bei Eröffnung der beiden Pleurahöhlen findet man wenige Kubikzentimeter freier Flüssigkeit von serös-blutigem Charakter. Auch die Flüssigkeit innerhalb des Perikards hat etwas an Volumen zugenommen und ist rötlich gefärbt; an der inneren Fläche des parietalen Perikards sind einige kleine disseminierte hämorrhagische Flecke. Herz fast normal in seinen Durchmessern, gewisser Grad von konzentrischer Hypertrophie des linken Ventrikels, im rechten Ventrikel ein großer fibrinöser Klumpen von gemischtem Kolorit, d. h. z. T. dunkelrot, z. T. bernsteingelb. Endokard leicht blutig durchtränkt.

Lungen. Rechts und links starke Stauungshyperämie, Ödem der Unterlappen mit vikariierendem Emphysem der Oberlappen. Auf dem Durchschnitt findet man besonders im linken unteren Lungenlappen zahlreiche hämorrhagische Infarkte verschiedener Größe, von punktförmigen bis zu größeren und konfluierenden, Infarkte nicht embolischer, sondern neuroparalytischer Natur.

Abdomen. Auch in der Peritonealhöhle findet man wenige Kubikzentimeter freier blutiger Flüssigkeit angesammelt im Grunde des kleinen Beckens. Milz. Wenig vergrößert, stark hyperämisch, die Pulpa erweicht, mit zahlreichen hämorrhagischen Herden durch Stauungsinfarkte. **Leber.** In den Durchmessern vergrößert, Beginn amyloider Degeneration, ausgesprochene akute fettige Degeneration, hämorrhagische, im Parenchym zerstreute Stellen. **Nieren.** Sowohl die rechte als auch die linke Niere sind erweicht und fast frei von den hämorrhagischen, in den anderen Organen angetroffenen Erscheinungen, es sind dagegen ausgesprochen die Degenerationsphänomene der Rindensubstanz. Es handelt sich besonders um akute fettige Degeneration. Damit einher geht ein gewisser Grad von chronischer interstitieller Nephritis, wodurch die Kapsel etwas verdickt und die äußere Oberfläche leicht granulös ist. **Magen und Darm.** Fast die ganze Schleimhaut, die den Verdauungsapparat auskleidet, ist Sitz intensiver hämorrhagischer Erscheinungen, so daß sie ein dunkelrotes Kolorit darbietet mit Hyperplasie der Lymphfollikel und der Peyerschen Plaques. **Mund.** Zerstörung des Zäpfchens und des linken vorderen Gaumenbogens durch Nekrose. Punktförmige Ulzerationen und submuköse Hämorrhagien der Zunge und des Larynx.

Lymphdrüsen der Inguinal- und seitlichen Halsgegend. Bedeutende Hyperplasie des ganzen bindegewebigen Stromas. Amyloide Degeneration, die sich bei einigen deutlicher in der zentralen Portion des Organs zeigt.

Anatomische Diagnose. Syphilis (der die Adenopathien und die amyloide Degeneration der Leber zuzuschreiben sind). Nephritis interstitialis chronica und konsekutive Hypertrophie des linken Ventrikels. Malignes Erythem (auf das die in der Haut, den Schleimhäuten, den serösen Häuten und den verschiedenen inneren Organen gefundenen Hyperämien, Hämorrhagien und Infarkte mit den sie begleitenden Erscheinungen akuter fettiger Degeneration zurückzuführen sind).

Histologische Untersuchungen.

Die histologischen Untersuchungen wurden an vom Lebenden und von der Leiche entnommenen Stücken ausgeführt. Die Fixierung erfolgte in Formalin (10%) und Alkohol von steigendem Prozentgehalt, die Schnitte wurden mit den gewöhnlichen Farbsubstanzen, besonders mit Hämalalaun, Hämatoxylin Bizzozero und Eosin oder Orange gefärbt. Für die bakteriologischen Untersuchungen in den Schnitten wurde die Weigertsche Methode benutzt. Die Untersuchung auf *Spirochaeta pallida* nach Levaditi war negativ. Die zur Untersuchung dienenden

Stücke waren folgende: ein Stück Haut des Vorderarms und Gesichts mit erythematös-hämorrhagischen Stellen, ein Stück Zunge, das eine wie mit dem Lochseisen ausgeschlagene, scheinbar vernarbte Ulzeration zeigte, ein Stück Schleimhaut vom Isthmus des Schlundes, in dem eine mit krupösem Exsudat bedeckte Ulzeration war, Stücke von einem Hoden, von der Niere, der Leber. Es war nicht möglich, gute mikroskopische Schnitte vom Darm zu erhalten wegen der rapid hinzugetretenen Erscheinungen vorgerückter Putrefaktion.

Haut. Man findet Alterationen sowohl in der epidermalen Schicht als auch im Derma.

Epidermis. Keine bemerkenswerte Alteration in den oberflächlichen Schichten. In der Malpighischen Schicht dagegen findet man ein bedeutendes inter- und intrazelluläres Ödem, die Keimschicht wie auch die unteren Schichten des Corpus mucosum Malpighi scheinen an vielen Stellen mit kleinzelligen Elementen infiltriert, die von dem tiefer liegenden Stratum papillare und subpapillare herrühren.

Derma. Im Derma existieren erhebliche Merkmale kleinzelliger Infiltration, die disseminiert ist oder häufiger sich herdweise entweder an der Peripherie des venösen und kapillaren Gefäßnetzes oder zwischen den Maschen des Dermanetzes anordnet. Diese kleinzellige Infiltration nimmt an Intensität zu, je weiter man von den tiefen Schichten zu den oberflächlicheren vorrückt und erreicht ihr Maximum in Korrespondenz der Papillarkegel, von wo sie sich in die schon hervorgehobene Infiltration der Malpighischen Schicht fortsetzt. Die bedeutendsten Alterationen sind die der Blut- und Lymphgefäße. Die Lymphräume des Dermas sind stark dilatiert, so daß das Dermanetz wie aus mehr oder weniger dünnen, aber weit von einander getrennten Bündeln gebildet aussieht. Was jedoch wichtiger ist, das ist die enorme Dilatation der Blutgefäße, besonders im Bezirk der Kapillaren und der Endschlingen, in Korrespondenz der Papillarkegel des Dermas. Diese Gefäße erscheinen angefüllt mit roten, gewöhnlich gut erhaltenen Blutkörperchen, die sich sehr deutlich mit den gebräuchlichen Eosinlösungen färben, und mit spärlichen Leukozyten. An sehr vielen Stellen kommen mehr oder weniger ausgesprochene Phänomene von Diapedese hinzu, so daß manche rote Blutkörperchen, das Gefäßendothel durchdringend, das hier und da seine Kontinuität verloren zu haben scheint, sich in den Maschen des Dermanetzes verlieren, wo sie fast normale Struktur bewahren und zu mehr oder weniger großen Infarkten Veranlassung geben. Im Derma findet man jedoch außer den erwähnten Tatsachen, nämlich vaskuläre Stase, kleinzellige Infiltration, hämorrhagische Infarkte, keine anderen Entzündungserscheinungen (Proliferation der fixen Elemente, flüssige Exsudation usw.) oder histologische, auf andere krankhafte Prozesse sich beziehende Alterationen. Die hämorrhagischen Infarkte findet man, außer an der Peripherie des Gefäßlumens oder zwischen den Maschen des Dermanetzes, auch hier und da an der Peripherie der Haarfollikel und im periglandulären und intralobulären Bindegewebe der Hautdrüsen und zwar besonders der Talgdrüsen.

Vermittels der Färbung nach der Weigertschen Methode findet man in mehreren Schnitten der vom Arm des Kranken exzidierten Papel einige bakterielle Elemente, die sich in Form von dicken, kurzen Stäbchen mit abgerundeten Enden zeigen, häufiger isoliert als zu Gruppen vereint; an einzelnen Stellen sind zwei Elemente mit den Polen genähert. Sie scheinen eine Kapsel zu haben und zeigen oft eine Polarfärbung mit einer Vakuole im Zentrum. Diese Elemente finden sich häufiger in den oberflächlichen Dermaschichten, in einigen Lymphräumen, das eine oder andere in der Nachbarschaft der oberflächlichen Gefäße, innerhalb der Gefäßwandungen und einzelne auch innerhalb des Gefäßlumens einiger oberflächlicher Kapillaren, in den Haarfollikeln und in einigen Talgdrüsen. Sie sind nicht sehr zahlreich und finden sich nur in einigen Schnitten. Sie scheinen zum Genus *Proteus* zu gehören. Über die diesen bakteriellen Elementen zu gebende Bedeutung werden wir in der Folge sprechen.

Läsionen der Zunge, in Korrespondenz der an ihrer Basis gelegenen Ulzeration. Dieser wie mit dem Locheisen ausgeschlagene Substanzverlust, der scheinbar vernarbt ist, besteht aus einem destruktiven Prozeß und ist als solcher frei von Epithelbekleidung, aber bedeckt mit oberflächlichem krupösen Exsudat, das zum größten Teile gut organisiert ist. Daher das nicht exsudierende Aussehen der Läsion. In den sie umgebenden Zonen erscheint das Epithel in mehr oder weniger vorgerückter Phase von Koagulationsnekrose, besonders in den Schichten über dem Stratum germinativum. Die Papillenkegel des Koriums sind Sitz eines bemerkenswerten Prozesses kleinzelliger Infiltration, die in den peripheren Zonen des Substanzverlustes sich auch zwischen die tiefen Epithelschichten erstreckt. Außerdem bemerkt man auch an der Zunge die schon für die Haut besprochenen Gefäßalterationen, nämlich 1. große Lymphgefäßektasie mit Ödem, wodurch die Muskelbündel weit von einander getrennt scheinen, 2. kleinzellige Infiltration, die unregelmäßig disseminiert oder in Herden angeordnet ist, die meist an der Peripherie der Blutgefäße oder der Lobuli der Schleimdrüsen liegen, 3. zahlreiche hämorrhagische Herde durch Diapedese (hämorrhagische Infarkte) sowohl in den tiefen Teilen des Koriums als auch — und zwar häufiger — in Korrespondenz der Papillenspitzen und auch noch an einigen Stellen mitten im Corpus mucosum Malpighi. Man findet keine histologischen Alterationen von besonderer Bedeutung in den Muskelbündeln und den Drüsen der Zungenschleimhaut.

Läsionen des Isthmus des Schlundes. Das Aussehen der Läsionen bei mikroskopischer, wie auch bei makroskopischer Untersuchung ist das einer Ulzeration, deren Grund mit Leukozyten infiltriert ist, vermischt mit Fibrin und nekrotischen Fetzen; daher die Bildung eines trockenen Exsudats, das den ulzerativen Prozeß nicht erkennen ließ. In den umgebenden Zonen, in denen das Epithel der Schleimhaut erhalten scheint, zeigt dieses eine kleinzellige Infiltration, die viel stärker ist als jene, die unter normalen Verhältnissen aufzutreten pflegt. Man findet

dann tief zwischen den Maschen des Bindegewebes und den adenoiden Follikeln eine erhebliche kleinzellige Infiltration, die bald unregelmäßig disseminiert ist, als ob sie die Bindegewebsbündel von einander entfernte, bald dagegen in kleinen Herden verteilt ist, vorwiegend an der Peripherie der Blutgefäße oder in den interlobulären Septen der Drüsenacini oder der adenoiden Follikel. Die stark erweiterten Blutgefäße zeigen sich jedoch nicht wie in der Haut und Zungenschleimhaut angefüllt mit roten Blutkörperchen, und selten bilden sie den Ausgangspunkt hämorrhagischer Herde durch Diapedese. Mit Ausnahme der vaskulären und lymphatischen Ektasien bemerkt man in dem tiefen Teile des Stromas keine besonders erwähnenswerten Erscheinungen.

Läsionen des Darmes. Außer bedeutender Vergrößerung der Follikel und Peyerschen Plaques, die schon bei der Sektion hervorgehoben wurde, und der Anwesenheit großer Quantitäten Blutes im Intestinallumen, findet man bei einer summarischen histologischen Untersuchung 1. Fehlen von Läsionen ulzerativer Art in der Schleimhaut; 2. Fehlen beachtenswerter Läsionen in der Tunica muscularis, in der bindegewebigen und serösen Schicht; 3. die Läsionen sind dagegen lokalisiert in der Intestinalschleimhaut und inhärent den sie durchströmenden Blutgefäßen. Diese zeigen in der Tat, mögen sie im Korium der Mukosa oder in den Endschlingen der Darmzotten verlaufen, eine enorme Dilatation, indem sie wie stark ausgedehnte Schläuche aussehen, die mit roten, auf dem Wege der Alteration befindlichen und schwer die gewöhnlichen Farbenstanzen (Eosin, Orange) annehmenden Blutkörperchen angefüllt sind. Inmitten dieser großen Anhäufungen roter Blutkörperchen bemerkt man spärliche Leukozyten. Die kleinzellige Infiltration in den oberen Schichten des Koriums der Mukosa ist, im Vergleich zu der der Haut, der Zunge und des Isthmus des Schlundes, nicht sehr bedeutend.

Die in den anderen Organen beobachteten Läsionen betreffen alle die Blutgefäße; überall findet man eine sehr erhebliche Gefäßdilatation, Anhäufungen roter Blutkörperchen, Stauungserscheinungen. Die anderen Alterationen, die man aus der direkten Untersuchung der Präparate entnehmen kann, müssen auf postmortale Prozesse von Putrefaktion bezogen werden, da die anatomischen Stücke 36 Stunden nach dem Tode entnommen wurden, als die Leiche sich schon in weit vorgeschrittener, wenn auch vorzeitiger Zersetzungsphase befand.

Diagnose und kurze Betrachtungen.

Bei dem Kranken, dessen klinische Geschichte wir mitgeteilt haben, finden wir die Existenz der spezifischen Infektion und eine Eruption an der Haut und den Schleimhäuten, die wegen ihrer objektiven Eigenart, ihrer Evolution und der ganzen mit ihr einhergehenden Symptomatologie derartige Charaktere darbietet, daß man sie unmöglich mit einem spezifischen Prozeß in Beziehung bringen kann, und die den Direktor der

Klinik Prof. T. de Amicis veranlaßten, folgende Diagnose zu stellen: Erythema exsudativum multiforme haemorrhagicum malignum der Haut und der Schleimhäute. Konstitutionelle Syphilis (Adenopathia inguinalis, cervicalis, epitrochlearis).

Diese Koinzidenz der beiden Affektionen ist nicht neu, und die Existenz der Syphilis bei von Erythem befallenen Kranken führt manchmal dazu, die eine Affektion mit der anderen in Beziehung zu bringen. Finger spricht in der Tat von einem multiformen syphilitischen Erythem und sagt, daß die längere Dauer der syphilitischen Manifestationen in diesen Fällen eines der besten Elemente für die Differentialdiagnose mit den idiopathischen und toxischen Erythemen darstellt. — In anderen Fällen handelt es sich um eine einfache Koinzidenz. Trautmann hat in verschiedenen Krankengeschichten die Tatsache gefunden, daß das Erythema multiforme und E. nodosum, besonders wenn sie in der Schleimhaut des Mundes und der oberen Luftwege lokalisiert sind, die Syphilis vortäuschen können, wenn eine spezifische Infektion vorausgegangen ist, so daß oft Quecksilberkuren ohne irgend ein Resultat gemacht worden sind. Besnier und Doyon erinnern daran, daß Mauriac schon im J. 1874 die Aufmerksamkeit hierauf gelenkt hat, indem er überdies zeigte, daß man neben durchaus spezifischen Manifestationen erythematoöse, nicht syphilitische Formen haben konnte, die ihren eigenen Verlauf hatten und die typische Form des exsudativen multiformen Erythems zeigten. In einem Falle von Welanders wird diese Tatsache bestätigt. So muß man auch in unserem Falle die Läsionen der Mundschleimhaut und des Isthmus des Schlundes demselben erythematoösen Prozeß zuschreiben; das gleichzeitige Auftreten dieser Läsionen mit denen der Haut und mit dem ganzen Symptomenbilde der Allgemeinerscheinungen des Erythems, die Verbreitung des Prozesses auf den Gastrointestinaltraktus wie auch die an einigen Stellen rapid eingetretenen Involutionenphänomene und der negative Befund der Spirochaete pallida erklären eine solche Interpretation; die ulzerative Form an jenen Stellen kann, abgesehen von der Intensität des hämorrhagischen Prozesses, durch die mechanische Irritation der dort mehr exponierten Schleimhaut, die in kurzer Zeit eine nekrotische Zerstörung erlitt, hervorgerufen worden sein.

Die klinische Diagnose ist dann völlig durch die Sektion bestätigt worden, bei der, außer den der Syphilis eigentümlichen Läsionen, jene gefunden wurden, die einzig und allein durch den erythematoösen Prozeß bedingt und fast über die ganze Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts verbreitet waren. Indem so jede direkte Beziehung zur Syphilis ausgeschlossen werden kann, bleibt in unserem Falle das Erythema exsudativum als Krankheitsprozeß für sich, dessen Bedeutung in den schweren konkomittierenden Allgemeinerscheinungen besteht, in der Diffusion des Prozesses auf die inneren Schleimhäute und in dem nach kurzer Zeit (15–16 Tage) eintretenden Exitus letalis.

Es scheint mir hier nicht angebracht, die zahlreichen Diskussionen wiederzugeben, die sich entwickelt haben, nachdem Hebra, die verschiedenen erythematösen Affektionen (*Erythema marginatum*, *papulatum*, *iris*, *annulare* oder *circinatum*, *centrifugum*, *giratum*, *urticatum* etc.) als verschiedene Stadien derselben Affektion ansehend, sie zu einer Gruppe unter dem Namen *Erythema exsudativum multiforme* vereinigt hatte, wobei er sich die Auffassung gebildet hatte, daß dieses einen gut definierten Krankheitsprozeß darstellte, der seinen eigenen, auf 2—4 Wochen beschränkten Verlauf habe, der Rückfällen unterworfen sein könne und mit der Heilung endige. In der Folge hielten sich seine Schüler und besonders Kaposi an diese Beschreibung, und wenn sie auch in gewisser Weise die Grenzen der Affektion erweiterten, fuhren sie fort, vom Erythem als von einer in ihrer klinischen Evolution gut definierten Krankheit zu sprechen. Aber die völlig dunkle Ätiologie ließ unter demselben Namen ganz verschiedene, durch vielfache Ursachen hervorgerufene Krankheitsformen zusammenbringen. Hebra sagte: „Mir ist die Ursache der Erytheme völlig unbekannt,“ und Kaposi, der die verschiedenen ätiologischen Momente zu gruppieren suchte, kommt zu folgenden Schlüssen: 1. Einige typische Fälle, die sich jährlich zeigen, veranlassen uns an eine miasmatische, infektiöse Erkrankung bakteriellen Ursprungs zu denken; 2. die sporadisch auftretenden Fälle sind im allgemeinen die Reflexwirkung irgend eines abnormen Verhaltens der inneren Organe; solche Fälle sind reine Angioneurosen; 3. einige Erytheme können durch Autoinfektionen mit toxischen, ins Blut eingedrungenen Substanzen oder durch Krankheiten der inneren Organe (Tuberkulose, Nephritis, Eiterherde usw.) bedingt sein; 4. andere Fälle schließlich können auf eine konstitutionelle Labilität der vasomotorischen Zentren zurückzuführen sein.

Leloir und Vidal teilen die polymorphen Erytheme in drei Gruppen:

1. Polymorphe Erytheme durch äußere Ursachen, hervorgerufen durch toxische, mineralische, pflanzliche, alimentäre, medikamentöse Agentien.

2. Polymorphe Erytheme durch innere Ursachen, als

Symptome diathetischer Erkrankungen (Gicht, Rheumatismus, besondere pathologische Zustände wie Diabetes, Albuminurie etc.).

3. Polymorphe, infektiöse Erytheme, die zwei Unterabteilungen in sich fassen: *a*) polymorphe sekundäre Erytheme als Symptome verschiedener bestimmter infektiöser Krankheitsprozesse, *b*) schwere polymorphe Erytheme unbekannter Natur, die zu Unrecht primäre infektiöse Erytheme genannt werden.

Und so unterscheiden andere Autoren in fast ähnlicher Weise die verschiedenen Formen in Beziehung zu den verschiedenen Ursachen, auf die sie wahrscheinlich zurückzuführen sind.

Es sind ohne Zweifel Klassifikationen, die mehr oder weniger alle verschiedenen Formen von Erythem in Gruppen bringen, die jedoch immerhin demonstrieren, wie man unter ein und demselben Namen Krankheitsformen hat vereinigen wollen, die sich mit von einander ganz abweichenden klinischen Bildern zeigen und von vielfachen ätiologischen Bedingungen abhängig sind, so daß vielleicht nicht mit Unrecht Besnier und Doyon vom Erythem als von einer Krankheit sprechen, die zu klassifizieren schwierig ist, weil sie sich unter wechselnden Formen manifestiert, und weil sich unter ihrer Bezeichnung von Zeit zu Zeit neue klinische Varietäten der Beobachtung des erfahrenen Arztes darbieten. Wenn man jedoch eine genaue Klassifikation der verschiedenen erythematösen Formen wegen der ungenügenden ätiologischen Kenntnisse nicht geben kann, so rechtfertigt doch das Studium der verschiedenen Arten, in denen die Affektion sich präsentiert, wenigstens die scharfe, von vielen durchgeführte Unterscheidung — unabhängig von der Schwere des ganzen Krankheitsbildes — zwischen einer symptomatischen Form, Manifestation irgend eines anderen pathologischen Prozesses, und einer primären idiopathischen, für sich existierenden Form, bei der die Läsion das charakteristische Symptom der krankhaften Affektion darstellen würde, ebenso wie andere exanthematöse Formen das wesentliche Symptom der Krankheit darstellen, der sie den Namen geben.

Bei unserem Kranken finden wir nichts, was uns die Bil-

derung des Erythems als symptomatischer Erscheinung irgend eines anderen pathologischen Prozesses erklären könnte; keine jener äußeren in der oben erwähnten Klassifikation enthaltenen Ursachen; man kann auch nicht zu der Idee kommen, daß es sich um eine medikamentöse Intoxikation infolge der Injektion von Kalomel handelte, da diese gemacht worden war, als die Läsionen schon völlig ausgebildet waren; keine innere Ursache, wenn wir die syphilitische Infektion ausschließen, mit der man die Krankheit nicht in Beziehung bringen konnte, und die chronische interstitielle Nephritis, die zu gering war, als daß man sie für so schwere Erscheinungen hätte verantwortlich machen können. Alle diese verschiedenen ätiologischen Momente kann man also mit Sicherheit ausschließen, weil uns sowohl die Geschichte des Kranken als auch die Sektion dazu autorisieren. Es handelt sich also um eine primäre idiopathische Form, um eines jener schweren polymorphen Erytheme, wahrscheinlich infektiöser Natur, der Klassifikation Leloirs.

Stehen die Malignität des Falles und der Exitus letalis einer solchen Diagnose im Wege? — Man weiß, daß das Erythema multiforme gewöhnlich einen gutartigen Verlauf hat, und Hebra zitiert nur einen Kranken, der von einem papulösen Erythem befallen, an einer Komplikation mit Pneumonie starb. Kaposi sagt, man könne logischerweise nicht zugeben, daß der fatale Ausgang auf das Erythem zurückzuführen sei, denn in den Fällen, in denen der Tod eintrat, wie in den von Lewin gesammelten, und in denen verschiedene Komplikationen vorlagen, stellte das Erythem nicht den wesentlichen Prozeß, sondern einfach ein Phänomen dar. Im Gegensatz zu dieser Meinung jedoch wird von verschiedenen Autoren (Lewin, Uffelmann, Besnier, Doyon, Molènes-Mahon, Leloir etc.) eine gutartige und eine maligne Form mit der seltenen Möglichkeit eines Exitus letalis angenommen. Die Todesfälle werden, abgesehen von Lewin, von Leloir und Vidal, Molènes-Mahon, Ledermann, Sachs, Welander, Carbett usw. zitiert; Molènes-Mahon berichtet auch über Fälle von Trousseau, Féréol Danek. Purjesz, Horand, Spillmann; nicht alle jedoch können ohne Diskussion in den Begriff eines exsudativen Erythems eintreten,

weil Molènes-Mahon, der Idee Besniers folgend, unter diesen Namen auch alle vesiko-bullösen Formen gruppiert, die die von ihm zitierten Autoren selbst unter dem Namen Pemphigus registrierten, und die, wenn sie auch nicht als solcher angesehen werden können, doch auch nicht zu den Formen von Erythema exsudativum gerechnet werden dürfen. Diese vesiko-bullöse Varietät, die von Besnier kreiert wurde, und die zu sehr die Grenzen des Erythems erweitert, wurde von vielen bekämpft, und besonders Brocq hat in seinen zahlreichen diesbezüglichen Studien demonstriert, wie eine solche Auffassung den Gedanken Hebras fälsche, und wie diese bullösen Dermatitiden unter anderen Namen gruppiert werden müßten. Wenn man sich also an die Auffassung halten will, die man nach Brocq über das polymorphe Erythem haben muß, so nehmen die schweren Fälle mit letalem Ausgang noch an Zahl ab und stellen ohne Zweifel eine Rarität dar, die uns veranlassen muß nach den Gründen zu suchen, wodurch eine so maligne Form hervorgebracht werden kann. Das, was eine erythematöse Form schwer gestaltet, ist bekanntlich nicht die Hautläsion, sondern die viszerale Komplikationen, und bei allen Individuen, in denen ähnliche Formen angetroffen wurden, fand man die erythematöse Eruption auf die inneren Schleimhäute verbreitet. Ich will unter anderem an den Fall von Weland er erinnern, bei dem die Eruption die Schleimhaut der Respirationsorgane befiel, und wo man bei der Sektion den Prozeß in Mund und Pharynx nicht mehr entdeckte, ihn in vorgerückter regressiver Phase fand im oberen Teile der Trachea, aber vollständig entwickelt in den großen Bronchien, von wo er sich ausgedehnt hatte, indem er Bronchopneumonie hervorrief; es bestand Fieber, Nephritis und schließlich eine Allgemeininfektion. Weland er sah die Alterationen der Schleimhäute als primär an, von derselben Natur wie die Hautläsionen, und nicht bedingt durch sekundäre Infektionen, wie die der Nieren, der Milz und der Leber bei demselben Kranken, der in jener Zeit Injektionen eines Quecksilberpräparates wegen der spezifischen Krankheit machte, von der er gleichzeitig befallen war. — Unser Fall ist fast analog; bei unserem Kranken jedoch waren die am stärksten betroffenen Schleimhäute die

des Gastrointestinaltrakts mit der ganzen klinischen, durch die dort lokalisierten Läsionen selbst hervorgerufenen Symptomatologie.

Bignami hat im J. 1911 über einige Fälle von schwerem, in der Spital- und Privatpraxis beobachtetem exsudativen Erythem berichtet, um, wie er sagt, die Aufmerksamkeit auf ein besonderes, seinen fünf klinischen Beobachtungen gemeinsames Krankheitsbild zu lenken. Man hatte in diesen Fällen, begleitet von ziemlich intensiven Allgemeinerscheinungen (Fieber, Kopfschmerzen, komatöser Zustand etc.) eine Hauteruption zuerst an den Extremitäten und dann am ganzen Stamm mit den Charakteren des polymorphen Erythems. Bei allen Kranken erfolgte nach der dritten oder vierten Woche eine Besserung, die nach einer langsamen Rekonvaleszenz zur Heilung führte. Das ganze klinische Bild war jedoch derart, daß es zu einer reservierten Prognose zwang und an eine ungewöhnlich schwere Form von exsudativem Erythem denken ließ, das nach A. das klinische Aussehen einer Infektionskrankheit mit zyklischem Verlauf annahm, bei der die Zerebral- und Kardialsymptome prädominierten. — Sollte man bei allen diesen Formen eine Diagnose auf polymorphes Erythem nur deshalb ausschließen, weil sie durch eine gewisse Schwere charakterisiert waren und in äußerst seltenen Fällen den Tod zur Folge hatten? Oder sollte man nicht vielmehr die Ursache einer solchen Malignität der Affektion in eben jener individuellen Prädisposition suchen, die man für das Auftreten einer jeden Form polymorphen Erythems, auch des gutartigen, verantwortlich gemacht hat?

In unserem Falle führten zuerst die klinische Untersuchung und dann der Sektionsbefund zu der Annahme, daß es sich um eine idiopathische Form von polymorphem Hebra'schen Erythem mit Ausbreitung der Läsionen auf die Gastrointestinalschleimhaut handelte. Zur Erklärung der Schwere des Verlaufes kann man eine individuelle Prädisposition in Betracht ziehen und zwar wegen des Faktums, daß man in der Geschichte des Kranken einige Daten findet, nämlich Alkoholismus und Syphilis, die an eine Schwächung des Organismus denken lassen, der unfähig ist, auf etwa einwirkende schädliche Einflüsse zu rea-

gieren und sich dagegen zu verteidigen. Wenn auch diese beiden Faktoren keine direkte Rolle in der Hervorbringung des Erythems gespielt haben, so haben sie doch auf die Malignität der Manifestationen einen Einfluß haben können, indem sie ein günstiges Terrain für das Festsetzen und Wirken irgend einer anderen Infektion vorbereiteten. Und wenn wir die chronische interstitielle Nephritis hinzufügen, wie auch den Umstand, daß der Kranke wegen seines Berufes fortwährend der Feuchtigkeit und der Kälte exponiert war, so haben wir einen Komplex von fernen und nahen Bedingungen vor uns, die uns in gewisser Weise den so malignen Verlauf der Affektion erklären könnten. Dieselbe pathogenetische Ursache, welche die Läsionen der Haut hervorgebracht hat, würde auf die Gastrointestinalschleimhaut ihren Einfluß ausgeübt haben und zwar derart, daß sie zu nekrotischen Formen im Isthmus des Schlundes und im Verdauungstraktus führte und deren Funktionen vollständig vernichtete. Daher die Inanition und der Tod des Individuums durch intestinale Hämorrhagie. — Einen infektiösen Prozeß anzunehmen ist die Hypothese, die am meisten Wert zu haben scheint, obschon auch in diesem Falle die diesbezüglichen Untersuchungen zu keinem positiven Resultate haben führen können. In einigen Hautschnitten fand man bazilläre Elemente, aber in Anbetracht ihres spärlichen Vorkommens und ihres Befundes in den epidermalen Schichten und mehr in der Tiefe nur in den Haarfollikeln oder um sie herum oder in einem und dem anderen Talgdrüsenlobulus, kann man ihnen keine andere Deutung geben als die zufällig von außen eingedrungener Elemente ohne irgend eine Beziehung zu der Produktion des Erythems und ohne irgend eine Möglichkeit, daß es sich um eine bakterielle Metastase handle. In einem einzigen Schnitte hat man einige Bazillen im Innern eines dilatierten Kapillargefäßes der subpapillären Schicht gesehen, aber sie haben zweifellos die dünne Wandung von außen her durchschreiten müssen und sind nicht mit dem Blutstrom ins Gefäßlumen gelangt. — Es ist jedoch nicht gesagt, daß man das idiopathische polymorphe Erythem nur deshalb nicht für infektiöser Natur in Anbetracht seiner klinischen Symptomatologie ansehen kann, weil man noch nicht das pathogene Agens gefunden hat, noch

daß man es als eine exanthematöse Erkrankung ansehen kann, wie Dühring möchte, der glaubt, daß die infektiöse Ursache jederzeit besteht und sporadische Fälle bedingt, aber daß sie dann und wann, unter bestimmten unbekannten Veranlassungen sich generalisiert und eine Epidemie hervorbringen kann, gerade wie es für viele Infektionskrankheiten der Fall ist.

In bezug auf den histologischen Befund bestätigt unser Fall, daß es sich bei den Erythemen nicht um eine einfache Angioneurose handelt, die man nur sekundär infolge einer lokalen Infektion der Gefäßwandungen zur Erklärung des in allen Organen konstatierten beträchtlichen Ödems des Stromas annehmen könnte; wir haben zusammen mit dem Ödem die deutlichsten Merkmale des entzündlichen Prozesses gefunden, Gefäßdilatation, Leukozytenemigration, Zellproliferationen um die Gefäßwandungen herum, erhebliche perivasale Hämorrhagien wie auch Thrombenbildung der Hautgefäße von mittlerem Kaliber. All dies deutet nicht auf eine einfache vasomotorische Störung nervösen Ursprungs hin, sondern läßt die histologische Läsion als eine entzündliche Form ansehen.

Literatur.

Molènes-Mahon, P. De l'érythème polymorphe. Paris. 1884. — Lewin. Erytheme exsud. mult. Charité Annalen. Berlin. 1878. (cit. von M. M.) — Horand. Note pour servir à l'histoire du Pemphigus aigu fébrile. (Ann. de Derm. et Syph. 1873.) — Spillmann, P. Contribution à l'histoire du Pemphigus aigu. (Ann. de Derm. et Syph. 1881. p. 66.) — Kaposi, M. Maladies de la peau. (Übers. Besnier et Doyon. 1891.) — Leloir et Vidal. Traité descriptif des Maladies de la peau. (Paris. Masson. 1889—1893.) — v. Düring, E. Beitrag zur Lehre von den polymorphen Erythemen. (Arch. für Derm. u. Syph. Bd. XXV. p. 207. 1896.) — Ledermann, K. Über Erythema mult. haemorrhagicum et necroticum als Symptom einer schweren Allgemeinerkrankung mit tödlichem Ausgang. (Med. Klinik. Nr. 19. 1908.) — Welander, E. Ein Fall von Erythema exsud. multiforme mit tödlichem Ausgang. (Arch. für Derm. und Syph. Bd. LXXVII. p. 289.) — Trautmann, G. Erythema exs. mult. und nodosum der Schleimhaut in ihren Beziehungen zur Syph. (Münch. med. Wochenschrift. 1906. p. 53.) — Sachs, Otto. Beziehungen zwischen dem Eryth. exs. mult. und den Erkrankungen innerer Organe. (Arch. für Derm. und Syph. Bd. XCVIII. p. 35.) — Carlett. Transactions of the sixth Congress of Derm. and Syph. New-York. September. 1907. — Brocq, L. Traité de Dermatologie Pratique. Paris. Doin. 1907. — Étude critique sur l'érythème polymorphe et les dermatites polymorphes. (Ann. de Derm. et Syph. Janvier 1912.) — Neisser et Jadassohn. Malattie della Pelle. (Übers. Montesano. Roma. 1908.) — Finger, E. Contributo all'etiologia e all'anatomia patol. dell' eritema multiforme e della purpura. (Arch. für Derm. u. Syph. 1895.) — Bignami, A. Sull' eritema essudativo grave. (Rivista ospedaliera. Roma. Januar 1911.) — Finger, E. Die Geschlechtskrankheiten. (Ed. Deuticke, Leipzig und Wien. 1908.)

Aus dem Italienischen übersetzt von Dr. J. Ullmann, Rom.