Aus dem Ambulatorium für Hautkranke von Prof. Blaschko in Berlin.

Ueber das gehäufte Auftreten von Exanthemen nach dem Gebrauch von Copaivabalsam.

Von Dr. W. Fischer.

Zahlreiche Arzneimittel treffen in ihren Nebenwirkungen auch das Hautorgan, und eine Reihe von Exanthemen, wie sie z. B. durch Jod, Brom, Quecksilber oder Arsen hervorgerufen werden, sind im Laufe der Zeit so bekannt geworden, daß ihre Diagnose auch dem auf dem Gebiete der Dermatologie nicht speziell ausgebildeten Ärzte kaum noch Schwierigkeiten bereitet. Unter Umständen erschwert aber auch die fast allen Medikamenten eigene Fähigkeit, verschiedene Formen der Hautreizung anzunehmen und zum Teil mit schweren Allgemeinerscheinungen einherzugehen, recht erheblich die Feststellung ihrer Ursachen. So erinnere ich mich z. B. aus meiner Assistentenzeit am Rudolf-Virchow-Krankenhaus, daß im Laufe mehrerer Jahre dort wenigstens ein Dutzend Fälle von skarlatiformen Quecksilbererythemen zur Aufnahme kamen, die durch die Schwere der Allgemeinerscheinungen mit nekrotischen Mandelaffektionen und Albuminurie den Verdacht von Scharlach erweckt hatten; und in der Tat sind solche Zustände oft klinisch von dieser Infektionskrankheit kaum zu unterscheiden.

Um so weniger ist es daher zu verwundern, daß die Hautreizungen, wie sie im Gefolge selten angewandter und namentlich der neuen Arzneimittel auftreten können, häufig keine richtige Beurteilung erfahren, zumal die Flüchtigkeit ihrer Erscheinungen in den meisten Fällen eine genauere Beobachtung nicht möglich macht. Die chemische Industrie wirft täglich neue Präparate auf den Markt, sodaß kaum eine exakte Ausprobung der einzelnen möglich ist, und immer wird eine geraume Zeit vergehen müssen, ehe man alle erwünschten Wirkungen und unerwünschten Nebenwirkungen richtig zu erkennen vermag. Zugleich mit dem mehr oder weniger allgemeinen Gebrauch solcher Mittel sieht man denn auch jedesmal ein An- und Abschwellen der ihnen eigenen Toxikodermien. Als das Antipyrin noch bei den Ärzten beliebter war, wurde in zahlreichen Mitteilungen über die verschiedensten Formen (Erytheme, Urticaria, Miliaria, Purpura und bullöse Ausschläge) berichtet, und bei diesem Präparat entdeckte man sogar ein sehr interessantes Phänomen, nämlich die sogenannten fixen Antipyrinexantheme, d. h. solche, die jedesmal nach dem Gebrauch nur an einer bestimmten Stelle des Körpers, am häufigsten an der Genitalregion und den Extremitäten, aber auch an anderen Stellen des Körpers auftreten. Daß die Kenntnis solcher Eruptionen unter Umständen von größter Wichtigkeit werden kann, unterliegt keinem Zweifel. Zur Illustration diene eine Beobachtung von Blaschko aus dem Jahre 1908¹⁾, die hier kurz rekapituliert sein mag.

Es handelte sich um einen Herrn, der mit einem anscheinend völlig typischen Primäraffekt die Sprechstunde aufsuchte. Da sich im Sekret aber weder Spirochäten fanden, noch die Serodiagnose ein positives Resultat ergab, wurde der Verdacht gerechtfertigt, es könne sich um einen Primäraffekt vortäuschendes Antipyrinexanthem handeln, das sich ja zuweilen auch durch das Auftreten akuter blasenartiger Erkrankungen im Munde und an den Genitalien charakterisiert. Bei näherer Nachforschung gab der Patient zu, kurz vor dem Auftreten der Wunde am Penis Migränin eingenommen zu haben. Als dann der scheinbare Primäraffekt in wenigen Tagen spontan abgeheilt war, wurde die Probe aufs Exempel gemacht und in der Tat stellte sich ganz typisch 24 Stunden nach einer erneuten Migräningabe an derselben Stelle der Pseudoprimäraffekt in verstärktem Maße wieder ein.

Sieht man aber auch von solchen immerhin seltenen Fällen wie dem obigen ab, so muß man bei jeder in ihrer Aetiologie vorläufig unklaren Dermatoase an eine eventuelle medikamentöse Toxikodermie denken; einmal würden dadurch sicher eine ganze Reihe von Exanthemen ätiologisch klargestellt werden, und ferner führt ja in diesen Fällen die richtige Diagnose auch stets zu der einzig möglichen Therapie, nämlich dem Aussetzen des betreffenden Präparates.

¹⁾ Berliner klinische Wochenschrift Nr. 14.

In den letzten Jahren sind, wie erwähnt, in Deutschland die Antipyrinexantheme seltener beobachtet worden. Aus Frankreich, wo das Mittel anscheinend noch häufiger verordnet wird, liegen noch aus der letzten Zeit mehrere Mitteilungen vor, die sich besonders mit den Schleimhautaffektionen, den sogenannten Enanthenen nach Antipyringebrauch beschäftigen. Ähnlich verlief es bei dem Veronal, bei dem noch 1908 Wolters über skarlatiforme und urtikarielle Hautaffektionen berichtete und vor der Einnahme großer Dosen warnte.

Ein besonders eklatantes Beispiel für diese Wechselbeziehung zeigen die Beobachtungen, über die ich hier kurz berichten möchte. Es handelt sich um das gehäufte Auftreten von Exanthenen, die wir im Februar dieses Jahres in der Klinik von Herrn Prof. Blaschko nach Copaivabalsam bei Gonorrhöikern feststellen konnten. Die äußere Ursache hierzu gab der Hinweis der Zentralkommission der Berliner Kassen, statt des im Preise in der letzten Zeit erheblich gestiegenen Sandelöles jenes früher als internes Antigonorrhoeum sehr beliebte Oel wieder zu verwenden. Diese Anregung war natürlich im Einverständnis der Aerzte erfolgt, woraus hervorzugehen scheint, daß die damals benutzten Präparate doch nicht so stark alterierend auf die Haut gewirkt haben. Auch Herr Prof. Blaschko, der Copaivabalsam damals ständig in seiner Praxis benutzte, erinnerte sich eines so gehäuften Auftretens aus den früheren Jahren jedenfalls nicht und hatte ohne Bedenken der Empfehlung zugestimmt. Man muß aber auch bedenken, daß die Mehrzahl der jüngeren Aerzte das Vorkommen von Nebenwirkungen des Copaivabalsams auf die Haut meist nur aus der Literatur kennen, da in den letzten 20 Jahren das Präparat, wenigstens in Deutschland, fast vollständig durch die verschiedenen Sandelölfabrikate verdrängt worden ist. In der Mitte des vorigen Jahrhunderts waren sie, nachdem 1817 Montègre zuerst solche Ausschläge richtig gedeutet hatte, allgemein bekannt, und wenn wirklich damals ihre Verbreitung keine so große war, wie wir sie jetzt konstatieren können, so liegt dies wahrscheinlich an der verschiedenen Herkunft des Oels — man unterscheidet ein Maracaibo- und ein Paraöl — und an dem wechselnden Harzgehalt und der Reinheit der Präparate. Das in unserer Klinik benutzte Präparat entsprach den Anforderungen der Ph. G. V. Eine Analyse ergab:

Spezifisches Gewicht . . .	0,9885	Säurezahl	83,87
Verseifungszahl	85,31	Harzgehalt etwa . . .	60 %

Die toxischen Exantheme nach Copaivabalsam gehören klinisch in die Gruppe der Ausschläge, die man auch bei den an der in ihrem chemischen Bau und ihrer Wirkung ihnen nahestehenden balsamischen Oelen, wie Santalöl, Eukalyptusöl, Terpentinsel etc., kennt und die zusammenfassend als Roseola balsamica bezeichnet werden. Nach Lewin, dessen Ausführungen im Handbuch über die Nebenwirkungen der Arzneimittel ich im wesentlichen hier folge, kennt man verschiedene Ausschlagsformen, die sehr bald, meist schon am zweiten Tage, nach dem Gebrauch auftreten. Lewin weist auch darauf hin, daß die Haut nach der Copaivamedikation sehr häufig eigentümlich riecht, und bringt dies in Zusammenhang mit den in die Haut gelangenden und von da ab abdunstenden flüchtigen Terpenen des Balsams, in denen er deshalb die örtliche Ursache der Hautreizungen sieht. Er unterscheidet:

1. Erytheme von roseola- oder masernähnlichem Aussehen, die sich meist an der inneren Fläche der Extremitäten, den Handgelenken, Knien und um die Malleolen herum lokalisieren, diese Gruppe tritt am häufigsten auf; in den seltenen scharlachähnlichen Formen ist die Ausbreitung universell und oft von Fieber begleitet. Histologisch findet sich nach Neumann ein kleinzelliges Infiltrat in der Umgebung der Blutgefäße, Talg- und Schweißdrüsen und Haarfollikel.

2. Urticaria und bullöse pemphigusartige Formen.¹⁾

3. Papulöse Exantheme, die sich aus dem Erythemstadium entwickeln und mitunter einem Syphilid gleichen können.

4. Ekzematöse Ausschläge, bei denen auf geröteter und geschwollener Haut vorzugsweise an den Gelenken zahllose stecknadelkopfgröße, mit seröser Flüssigkeit gefüllte Bläschen aufschließen.

¹⁾ Sequaira, Brit. med. Journ. 1894.

5. Hämorrhagien mit oder ohne Erythem. Allen Formen ist ein heftiges Jucken und Brennen gemeinsam, Fieber tritt gelegentlich hinzu.

Seitens des Intestinalkanals hat man Magenbeschwerden wie Uebelkeit, Erbrechen und Koliken beschrieben; am Urogenitalsystem kommen unangenehme Sensationen vor, die offenbar durch Reizung der Prostata und der Pars posterior urethrae bedingt sind. Auch Blutharnen hat man früher gesehen.¹⁾

Die Exantheme, die ich beobachten konnte, waren alle von dem gleichen Typus, wenn auch von verschiedener Intensität, sodaß es sich erübrigt, die einzelnen Fälle gesondert zu betrachten. Sie zeigen aber gegenüber den bekannten Formen einige Besonderheiten, die eine nähere Erörterung erforderlich machen. Im ganzen verfüge ich über 9 Fälle — 6 Männer, 3 Frauen; da etwa 100 Patienten die betreffende Medikation bekommen hatten, ergibt sich, daß ein recht hoher Prozentsatz der Behandelten befallen wurde. Der Ausschlag trat meist bereits am zweiten Tage auf, generalisierte sich sehr schnell über den Rumpf, Brust, Achselgegend und die Extremitäten. Wenig befallen waren die Unterarme und Unterschenkel, an denen nur an den Streckseiten einzelne Effloreszenzen auftraten; auch auf dem Handrücken habe ich einige Male solche gesehen. Ganz frei blieb stets das Gesicht; immer bestand heftiges Jucken. Klinisch erinnerte der Ausschlag am ehesten an ein beginnendes Scharlachexanthem. Es bestanden kleine, rote, follikuläre (?), etwas erhabene, einzelstehende oder gruppierte, hochrote Stippchen, zum Teil in zirzinärer, selten in strichförmiger Anordnung; letztere war wahrscheinlich durch Kratzen hervorgerufen. Um die Stippchen bildeten sich schnell Erythemflecke, und um diese herum bestand an vielen Stellen eine deutliche anämische Zone. Bei den intensiveren Ausbrüchen gesellten sich dazu, namentlich da, wo ein äußerer Druck (Kragen etc.) einwirkte, kleine Petechien, die noch einige Zeit nach dem Abklingen als bräunliche Fleckchen fortbestehen. Das Auftreten von solchen Blutextravasaten zeigt, daß unter der Wirkung des Oels entweder die Gefäßwände einer Schädigung unterliegen oder eine Hämolyse eintreten kann, die der ganzen Affektion doch einen etwas ernsteren Charakter geben, als sonst der ganze Ablauf, der nach dem Aussetzen des Mittels spätestens in einer Woche beendet war, annehmen läßt. Ob auch der früher gelegentlich beobachtete Blutgehalt des Urins in diesem Sinne gedeutet werden kann, oder ob dabei nur eine Reizung der ja ohnehin durch den gonorrhöischen Prozeß alterierten Harnwege vorlag, läßt sich jetzt nicht mehr eruieren. In den vorliegenden Fällen war jedenfalls der Urin frei von Eiweiß und enthielt auch keine Blutbeimischungen. Immerhin scheint mir dies der wichtigste Punkt bei der Frage zu sein, ob eine weitere Anwendung des Copaivabalsams überhaupt zulässig ist; dagegen spricht allerdings schon allein die anscheinend recht allgemein verbreitete Idiosynkrasie, die die betroffenen Personen doch wenigstens auf einige Tage in eine recht unangenehme Situation bringt.

Daß auch schwerere Intoxikationen vorkommen können, zeigt ein von Lewin ohne nähere Literaturangabe referierter Fall.

Ein Mann bekam nach einem Copaivabalsamklistier heftige Tennesmen, Schmerzen im Leibe, Koliken, Erbrechen, Zirkulations- und Atmungsstörungen. Auch wurden bei ihm Angstzustände, Dyspnoe und anfallsweise Krämpfe beobachtet, die mit Bewußtseinsstörungen einhergingen. In diesem Falle soll erst nach vielen Tagen Besserung eingetreten sein.

Wir haben erfreulicherweise solche schweren Zustände bisher nicht gesehen.

¹⁾ Der Urin gibt mit Salpetersäure gewöhnlich eine Trübung oder einen weißen Niederschlag, der sich in der Wärme wieder löst. Es ist deshalb Vorsicht bei der Untersuchung auf Eiweiß geboten. Der Nachweis der beim Copaivabalsamgebrauch in den Urin gelangenden Terpene gelingt leicht durch Zusatz von Salzsäure, wodurch namentlich bei Erwärmung eine rote Färbung auftritt (nach Lewin l. c.). Doch schwinden diese Reaktionen anscheinend sehr schnell wieder aus dem Urin. Bei den jetzt üblichen Einzeldosen von 1 g habe ich 5–6 Stunden nach der Einnahme keine Trübung durch Salpetersäure und nur noch eine rötliche Farbennuance erzielen können. Eine vermehrte Retention bei den Hautkranken ließ sich nicht feststellen.

Nur bei einem Manne traten am fünften Tage, als das Exanthem bereits abblaßte, merkwürdige Zirkulationsstörungen auf. Der Patient bekam einen Schüttelfrost, verfiel in eine kurze Ohnmacht. Als er daraus erwachte, klagte er über ein intensives Kältegefühl in den Extremitäten; auch noch in den nächsten Tagen war der Patient auffallend blaß, die Ober- und Unterschenkel waren bläulich verfärbt, und zwar in Form einer auffallend deutlichen *Cutis marmorata*. Die Hände, namentlich die Finger, waren von eigentümlicher Leichenblässe, und besonders der Mittel- und Ringfinger der rechten Hand erinnerten lebhaft an das Bild, das wir bei leichten Fällen von Raynaudscher Krankheit zu sehen gewohnt sind. Seitens des Herzens waren keine besonderen Symptome vorhanden, nur der Puls war sehr klein. Da der Patient sonst keine organische Erkrankung zeigt, sind wir wohl berechtigt, diesen Zustand auf den Gebrauch des Copaivabalsams zurückzuführen. Einige Tage später waren auch diese Zustände wieder geschwunden, und der Patient erfreut sich jetzt wieder des besten Wohlsseins.

Ich habe bereits oben die Frage angeschnitten, ob man nach diesen Beobachtungen eine weitere Verwendung der Copaivabalsampräparate empfehlen kann oder ablehnen muß und wieder auf das Sandelöl zurückgreifen soll. Auch das letztere ist ja nicht frei von leichten Nebenwirkungen, die sich allerdings mehr auf Magenbeschwerden und Schmerzen in der Nierengegend erstrecken; freilich sind diese kaum je so bedrohlich und nicht so häufig, daß man sie besonders zu fürchten hätte. Bei den jetzt meist verwandten Präparaten, wie dem Santyl und Gonosan, sind sie zudem überaus selten. Nach meinen Erfahrungen wird das Santyl relativ am besten vertragen, Exantheme habe ich bei diesem Präparat, ebenso wie beim Gonosan, noch nie gesehen; auch das gewöhnliche Sandelöl verursacht sie in den jetzt üblichen Dosen nur ganz ausnahmsweise. Sollten daher von anderer Seite unsere Erfahrungen, die auf eine recht verbreitete Idiosynkrasie der Haut gegenüber dem Copaivabalsam schließen lassen, eine Bestätigung finden, erschiene es doch wohl ratsam, von der Benutzung dieses Präparates abzusehen und dafür wieder die Sandelölpräparate zu verordnen.