

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik in Breslau.
(Direktor: Geheimrat Jadassohn.)

Fixe Salvarsanexantheme.

Von **Dora Fuchs**, Volontärassistentin.

Daß die Haut an einzelnen Stellen unseres Körpers auf reizende Einwirkungen von außen in verschiedener Weise reagiert, ist eine bekannte Tatsache. Neben der Dicke der Hornschicht spielen gewiß dabei noch andere, unbekanntere Momente eine Rolle. Viel auffallender aber sind die Fälle, in denen ein von dem Blutwege aus auf die Haut einwirkendes Medikament nur ganz bestimmte, anatomisch nicht irgendwie von der übrigen Haut abweichende Stellen in Entzündung versetzt. Am beweisendsten sind in dieser Beziehung die bekannten fixen Antipyrinexantheme. Seit der Publikation von Naegeli¹⁾ wissen wir, daß analoge fixe Exantheme auch durch Salvarsan hervorgerufen werden können; und wie die Veröffentlichung von zwei weiteren Fällen und die Beobachtung eines vierten Falles in unserer Klinik zu zeigen scheinen, sind diese Salvarsanexantheme nicht gar so selten.

Bei dem Falle von Naegeli handelte es sich teils um erythematöse Flecke, teils um Quaddeln, die auf Stirn, Wange, Hals und Unterleib streng lokalisiert und in gleicher Größe nach jeder Neosalvarsaninjektion auftraten. Gleichzeitig mit diesen Hautveränderungen wurde bei dem betreffenden Patienten eine Rötung der Conjunctiva palpebralis und bulbi links nach jeder Injektion beobachtet. Die Erscheinungen traten in bestimmter Reihenfolge (Auge, Stirn, Wange usw.) etwa 2—3 Minuten nach der Injektion auf, um in derselben Reihenfolge etwa nach 20 Minuten wieder zu verschwinden. Adrenalin, vor der Salvarsaninjektion intramuskulär gegeben, verhinderte das Auftreten des Exanthems. Salvarsan, als Klisma gegeben, sowie äußere Applikation von Salvarsan und parenterale Einverleibung von Arsen riefen keinerlei Reaktion an den betreffenden Hautpartien hervor.

Ein zweiter Fall von fixem Salvarsanexanthem wurde von Engwer und Josephson²⁾ beobachtet. Bei einem Patienten mit Tabes incipiens tritt kurz nach der Injektion von Natrium-Salvarsan, etwa 10 Minuten sichtbar bleibend, ein scharf umschriebenes, lebhaft gefärbtes Erythem auf dem Handrücken auf. Subjektiv gibt der Patient Hitzegefühl und Brennen an.

Einen dritten Fall beschreiben Thibierge und Mercier²⁾. Sie beobachteten bei einer Patientin, die schon zahlreiche Salvarsaninjektionen ohne Beschwerden vertragen hatte, zum ersten Male unmittelbar nach einer Injektion von 0,45 Novarsenobenzol am rechten Ellbogen einen roten Fleck, der an den folgenden Tagen eine braune Verfärbung annahm und dauernd bestehen blieb. Nach der folgenden Injektion vergrößerte sich dieser Fleck, indem an seiner Peripherie eine erythematöse Zone auftrat, die an den folgenden Tagen ebenfalls Pigmentation zeigte. Nach jeder weiteren Injektion reagierten die pigmentierten Hautveränderungen mit erythematöser Randzone, und es kamen neue Flecke hinzu, die teils wieder verschwanden, teils dieselben Umwandlungen in Pigmentflecke erfuhren und als solche bestehen blieben. Adrenalin, 15 gtt. einer Lösung 1,0 : 1000,0 vor der Injektion gegeben, bewirkte, daß wohl keine neuen Flecke mehr auftraten; die alten Flecke aber reagierten trotzdem.

Einen diesem von Thibierge und Mercier veröffentlichten sehr ähnlichen Fall konnten wir in unserer Klinik beobachten. Patient H. kommt 1916 mit florider sekundärer Lues in poliklinische Behandlung. Da die Wa.R. trotz der Behandlung zweimal wieder positiv wurde, machte Patientin fünf kombinierte Kuren durch, bei denen niemals irgendwelche Beschwerden auftraten. Nach der vierten Injektion von 0,45 Neosalvarsan bei der fünften Kur gibt Patientin an, seit Beginn dieser Kur einen braunen Fleck am Bein beobachtet zu haben, der nach jeder Salvarsaninjektion so heftig zu brennen und zu jucken beginne, daß ihr das Stillsitzen im Eisenbahnabteil auf der Heimfahrt fast unmöglich sei. Befund: An der Innenseite des linken Oberschenkels, 4 cm oberhalb des Knies, findet sich eine etwa mark-

¹⁾ M. m. W. 1919 Nr. 9.

²⁾ Bull. de la Soc. française de Derm. et de Syph. 1919 Nr. 3/4.

stückgroße, scharf umschriebene, braun gefärbte Hautpartie, die das Hautniveau nicht überragt. Am übrigen Körper sind keine Hautveränderungen festzustellen.

12. Februar 1919. 11 $\frac{1}{2}$ Uhr Injektion von 0,45 Neosalvarsan. 12,55 Uhr ist der oben beschriebene Fleck lebhaft gerötet, besonders der Rand zeigt flammende rote Farbe. Patientin klagt über heftiges Jucken und Brennen. Um 2 Uhr klingen die Erscheinungen ab, und um 3 Uhr zeigt der Fleck wieder dieselbe Beschaffenheit wie vor der Injektion.

20. Februar 1919. 9 $\frac{1}{2}$ Uhr vormittags wird der braune Fleck am linken Oberschenkel mit einer konzentrierten Neosalvarsanlösung kräftig eingerieben. 10,12 Uhr leichte Rötung, besonders an der Peripherie. Die Patientin gibt Brennen und Juckgefühl an, das jedoch bedeutend schwächer sein soll als nach der Injektion. 11,10 Uhr Injektion von 0,45 Natrium-salvarsan.

27. Februar. Nach der Angabe der Patientin sind die Erscheinungen nach der Natriumsalvarsaninjektion geringer gewesen als nach der Neosalvarsaninjektion. 9 $\frac{1}{2}$ Uhr Einreiben des Fleckes mit konzentrierter Natriumsalvarsanlösung. 10 $\frac{1}{2}$ Uhr Klagen über Jucken und Brennen. Objektiv ist wenig zu konstatieren, vielleicht eine geringe Rötung der Randpartien. 11,10 Uhr Injektion von 0,45 Neosalvarsan. Auch nach dieser Injektion treten nach Angabe der Patientin dieselben oben geschilderten Erscheinungen, nur wesentlich stärker als nach der Natrium-salvarsaninjektion, auf.

Mit dieser Injektion war die Kur beendet; darum konnten wir keine weiteren Versuche mit Salvarsan anstellen, vor allem konnten wir nicht prüfen, ob das Exanthem durch vorherige Adrenalingaben zu beeinflussen war. Da wir aber die Beobachtung gemacht hatten, daß die Erscheinungen bei weitem stärker bei Neosalvarsan als bei Natriumsalvarsan auftraten, mußten wir daran denken, daß das Formaldehyd eine Bedeutung haben könnte. Aus diesem Grunde gaben wir der Patientin 1,0 Urotropin; danach konnten wir, wie auch nach der Einreibung des Fleckes mit Formalin, keine Reaktion nachweisen.

Auffallend bei unserem wie auch bei dem von Thibierge und Mercier veröffentlichten Fall ist das Auftreten des Exanthems, nachdem zahlreiche Salvarsaninjektionen ohne Hauterscheinungen vertragen worden waren; doch ist es ja auch bei den fixen Antipyrexanthemen bekannt, daß sie sich erst nach wiederholter Einverleibung von Antipyrin zeigen können. („Wekung der Idiosynkrasie.“¹⁾ Auch beim Antipyrin kommt es vor, wie im Falle Thibierge und Mercier, daß zuerst nur eine und erst bei weiteren Antipyringaben mehrere Flecke auftreten. Interessant ist in beiden Fällen auch das Zurückbleiben einer Pigmentation, wie sie bisher nur vom fixen Antipyrexanthem bekannt war. Im Gegensatz zu anderen Fällen reagierte das Exanthem unserer Patientin auf die äußere Applikation von Neosalvarsan etwas stärker, von Salvarsannatrium sehr schwach, was der Verschiedenheit der Wirkungen der intravenösen Applikation entspricht. Auch in dieser Beziehung ist eine Analogie mit dem fixen Antipyrexanthem vorhanden; denn es gelang Apolant²⁾, auch mit Antipyrin-Salbeneinreibung an den Pigmentflecken Rötung hervorzurufen.³⁾ Besonders bemerkenswert ist auch in unserem Falle im Gegensatz zu den anderen bisher beschriebenen Fällen das relativ späte Auftreten der Reaktion. Während sich sonst die Reaktion unmittelbar an die Injektion anschloß, entstand die Reizung bei unserer Patientin sowohl nach der Injektion als auch nach der äußeren Applikation von Salvarsan erst nach mehr als einer Stunde.

Herr Geh.-Rat Jadassohn hatte die Güte, mir einen Fall aus seiner Privatpraxis zur Veröffentlichung zu überlassen, bei dem es sich zwar nicht um ein fixes Salvarsanexanthem an der Haut, wohl aber um eine diesem ganz analoge Erscheinung handelt, und zwar um eine immer nur an einem Auge auftretende Konjunktivalreizung, wie sie auch Naegeli bei seinem Fall beobachtete; doch fehlten die Hautsymptome. Es handelte sich um einen Patienten, der 1915 mit beginnender Paralyse in Behandlung kam. Sofort nach jeder Neosalvarsaninjektion (0,45 bis 0,6) trat bei ihm Rötung der rechten Conjunctiva bulbi und palpebrarum und Tränenträufeln auf; nach einigen Stunden verschwanden die Erscheinungen wieder. Im Jahre 1916 wurde Patient mit 0,45 und 0,3 Salvarsannatrium behandelt, ohne daß eine Konjunktivalreizung beobachtet wurde. Ebenso blieb die Konjunktivalreizung aus bei mehrfachen Salvarsannatriuminjektionen im Jahre 1917. Nach 0,45 Neosalvarsan dagegen wurde im selben Jahre die gleiche Konjunktivalreaktion wie früher beobachtet, während mehrere folgende Salvarsannatriuminjektionen reaktionslos vertragen wurden.

20. Februar. Injektion von 0,45 Neosalvarsan. 3 Minuten vor der Injektion $\frac{1}{2}$ ccm Adrenalin 1,0 : 1000,0. Die Reaktion der Konjunktiva tritt später und schwächer auf und geht schneller vorüber. Patient erhält 1,0—3,0 Urotropin pro die; es tritt keine Reaktion auf.

25. Februar. Bei derselben Dosis Neosalvarsan werden dieselben Beobachtungen gemacht wie bei der vorhergehenden Injektion.

2. September. 0,45 Neosalvarsan, 10 Minuten vor der In-

jektion 1 ccm Adrenalin 1,0 : 1000,0. Sehr schwache Reizung der Konjunktiva.

19. September. 0,45 Neosalvarsan, 4 Minuten vor der Injektion $\frac{1}{2}$ ccm Adrenalin 1,0 : 1000,0. Keine Reaktion.

Bei dem Naegelischen Patienten hatte längere Zeit vor der Salvarsanbehandlung eine Erkrankung des später nach jeder Salvarsaninjektion reagierenden Auges bestanden. Weiter fanden sich bei diesem Patienten die meisten reagierenden — besonders mit Quaddelbildung reagierenden — Hautbezirke in der Nähe von Naevi. Naegeli wirft daher die Frage auf, ob vielleicht die stärkere Vaskularisation — einerseits durch die frühere Erkrankung der Konjunktiva, andererseits durch die Nachbarschaft der Naevi — den Grund für die Ueberempfindlichkeit der betr. Haut- resp. Schleimhautpartien abgeben könne. Bei unserem fixen Exanthem fanden sich in der Nähe des überempfindlichen Hautbezirks keine Naevi, und von einer früheren Augenerkrankung unseres zweiten Patienten ist uns nichts bekannt.

Wir können aus dem bisher beobachteten Material nur den **Schluß** ziehen, daß es, ebenso wie gegen das Antipyrin, so auch gegen Salvarsan eine auf einzelne sonst nicht nachweisbar abnorme Hautstellen resp. die Konjunktiva eines Auges beschränkte „Idiosynkrasie“ gibt, die sich in entzündlichen Erscheinungen und einzelne Male in auffallend schnell auftretender Pigmentierung äußert.

Die Erscheinung ist bisher beobachtet worden beim Neosalvarsan (resp. Novarsenobenzol) und bei Salvarsannatrium. In unserem klinischen Fall trat die Reaktion auf beide Präparate ein, auf Salvarsannatrium aber schwächer. Besonders interessant ist, daß unser Konjunktivalfall nur auf Neosalvarsan, nicht aber auf Salvarsannatrium reagierte. Es ließ sich weder bei ihm noch bei unserer klinischen Patientin nachweisen, daß die Formaldehydkomponente im Neosalvarsan eine besondere Bedeutung hat; denn Urotropin intern wie Formalin lokal ergaben keine Reizung.

Endlich ist interessant, daß es, wie bei dem Naegelischen Fall, auch in unserem zweiten Fall gelang, durch vorherige Adrenalininjektion die idiosynkratische Reizung zu verhindern resp. zu vermindern. Es ist das mit Rücksicht auf die Bedeutung, die man dem Adrenalin zur Vorbeugung der Nebenwirkung der Salvarsanpräparate, speziell zur Behandlung der Encephalitis haemorrhagica beigemessen hat, auch von großem praktischen Interesse.

¹⁾ Arch. f. Derm. u. Syph. 46.

²⁾ S. auch Wechselmann, Arch. f. Derm. u. Syph. 50.