

Kritisches und Experimentelles zur Lehre von den Antipyrinexanthemen.

Nach Versuchen des Herrn Geheimrath Prof. H. Köbner.

Von

Dr. **Wilhelm Wechselmann,**

Berlin.

So dankenswerth die Mittheilung jeder neuen Thatsache erscheinen muss, welche geeignet ist, Licht auf die Pathogenese der Arzneiexantheme zu werfen, so sehr ist gerade auf diesem Gebiete in der Verwerthung und Deutung einzelner Beobachtungen äusserste Vorsicht nöthig. Von diesem Gesichtspunkte aus erschien es nothwendig, die in der Arbeit Apolant's: „Die Antipyrinexantheme“¹⁾ enthaltenen Versuche und die daran geknüpften Schlussfolgerungen einer näheren Kritik zu unterziehen.

Apolant, welcher eine ausgesprochene Idiosynkrasie gegen Antipyrin besitzt, hat durch Einreibung einer 10% Antipyrinlanolinsalbe auf einen nach früheren häufigen Antipyrinerhythemen allein zurückgebliebenen Pigmentfleck der rechten Schläfe diesen zum Wiederaufblühen gebracht; auf dem früher

¹⁾ a) Archiv für Dermat. und Syphil. Bd XLVI. 3. S. 346. Dec. 1898.

b) Ebenda. Bd. XLVII. 3. S. 439. März, 1899, in dem Sitzungsbericht der Berliner dermat. Gesellsch.

c) Dermatologische Zeitschrift Febr. 1899: Zur Pathogenese der localisirten Antipyrinexantheme.

auch öfter befallenen Scrotum kam es eine halbe Stunde nach Einreibung desselben — oder wie er in dem später erschienenen Referat über seinen hier gehaltenen Vortrag (l. c. b.) angibt — schon nach blosser Einreibung der Innenseite der Oberschenkel nur zu einem etwa eine Stunde anhaltendem Prickeln ohne sichtbare Veränderungen. Andere gesunde Hautpartien reagierten auf die Antipyrinsalbe nicht. Nach Einreibung einer 3 Gr. Antipyrin enthaltenden Salbe auf die Oberschenkel und den Rumpf trat gleichfalls Röthung des Fleckes an der Schläfe, wenn auch erst nach 15 Stunden (l. c. c.), auf. Dadurch glaubt Apolant zunächst erwiesen zu haben, dass für die Entstehung des fixen Antipyrinexanthems die Applicationsweise des Medicaments — ob innerlich oder äusserlich — „absolut bedeutungslos“ ist.

Dass zuvörderst diese Versuche nicht unbedingt immer das gleiche Ergebniss haben, geht daraus hervor, dass sich nicht alle Antipyrinidiosynkrasiker ebenso verhalten, wie Apolant; denn Herr Geheimrath Köbner hat an einem seiner früheren mit Residuen von fixem Antipyrinexanthem in Gestalt zweier braunen Flecken am Unterleib und an einer grossen Zehe behafteten Patienten diese Versuche — Einreibung einer 10% Antipyrinsalbe sowohl auf den Flecken selbst, als auch in grösserer, bis $2\frac{3}{4}$ Gr. Antipyrin enthaltender Menge am ganzen übrigen Körper — öfter wiederholt, ohne dass in den Flecken jemals auch nur die geringste Reaction eingetreten wäre. Und doch waren dieselben noch ausgesprochen empfindlich gegen Antipyrin bei innerem Gebrauch, da sie in mehreren Versuchen hierauf deutlich reagierten. Auch die Einreibungen von Antipyrinsalben wenige Tage nach diesem Wiederaufblühen auf die wieder erblassten Flecke selbst, sowie auf grosse Körperflächen waren ohne Erfolg.

Ausserdem wurde, um die spezifische Arzneiempfindlichkeit der Haut in der Nachbarschaft der Flecke und zwar zu der möglichst günstigen Zeit der Florition derselben und während noch deutlicher Antipyrinreaction des Harns¹⁾ zu prüfen, die Haut 6 Cm. weit von denselben entfernt mit der erwähnten Salbe

¹⁾ Vergleiche die folgende Anmerkung.

eingerieben; der einzige Effect war eine nach $\frac{1}{2}$ Stunde wieder verschwundene (traumatische) Röthung der eingeriebenen Stelle, während eine in gleicher Entfernung von den frisch gerötheten alten Flecken zum Vergleich eingeriebene 5% Terpentinlanolinsalbe zwei Stunden nach Abblassen der durch die Einreibung selbst, anfänglich erzeugten und ebenfalls nach einer halben Stunde abgeklungenen Röthe eine Nachröthung von zweistündiger Dauer erzeugte. Dieser Fall wurde ferner auch benutzt, um hinsichtlich des localen Einreibungsversuches die Frage, die Apolant gar nicht berührt hat, zu prüfen, ob das Wiederaufblühen des Fleckes nach demselben auf einer specifischen Antipyrinwirkung oder auf einer örtlichen Reizwirkung schlechtweg beruht. Die Flecke dieses Patienten reagirten nun freilich ebensowenig auf die Terpentinöl-, wie auf die Antipyrinsalbe, aber Apolant hätte den Beweis, dass für seinen durch häufiges Einnehmen und Einreiben von Antipyrin hochgradig empfindlich gewordenen Fleck nur die Antipyrinsalbe einen adäquaten Reiz bildete, erbringen müssen, bevor er weitere Schlüsse zog.

Aus diesen Versuchen ging des Weiteren hervor, dass von der Haut des betreffenden Patienten aus nachweisbare Mengen Antipyrin nicht resorbirt wurden, ebensowenig in vergleichenden Versuchen an Geheimrath Köbner und an mir. Auch nach Einreibungen grosser, bis $2\frac{3}{4}$ Gr. Antipyrin enthaltender Salbenmengen, welche während einer halben Stunde fast am ganzen Körper kräftig inunguirt wurden, konnte weder bei ihm, noch bei einem von uns auch in dem während 24 Stunden gesammelten und dann eingeengten Harn Antipyrin nachgewiesen werden.¹⁾

Andererseits genügten Einreibungen viel kleinerer Salbenmengen, um bei anderen Personen mit viel stärker ausgesprochener Idiosynkrasie heftige Exantheme zu erzeugen.

Der Zufall führte Herrn Geheimrath Köbner einen jungen Collegen zu, welcher schon 1893, 1894 und 1895 nach Einnehmen von nur $\frac{1}{4}$ Gr.

¹⁾ Nach Einnehmen von 1.25 Gr. Antipyrin konnte ein Mal noch nach 18 Stunden in einer frisch entleerten, im Uebrigen keinerlei abnorme Bestandtheile enthaltenden kleinen Harnprobe dieses Patienten Antipyrin nachgewiesen werden und zwar schätzungsweise halb so viel, wie in einer Lösung von 0.1 Antipyrin in 100 Gramm normalen Harns.

Antipyrin starke Exanthemausbrüche bekommen hatte und der so idiosynkrasisch ist, dass er, als er 1898 aus Versehen einmal an einem Antipyrin-pulver nur leckte, schon Jucken in den Fingern und Zehen empfand. Das Exanthem verlief stets so, dass Jucken zuerst immer an der Daumenseite des rechten Mittelfingers, dann ebenda Röthung an der Gelenkbeuge zwischen I. und II. Phalanx, sowie am Nagelfalz sämtlicher Finger mit starkem Jucken auftrat; desgleichen an allen Zehen nebst Blasen bis zu Bohnengrösse an den Interdigitalfalten; starkes Oedem des Penis, der Glans und des Orificium urethrae mit seröser Secretion, Verstrichensein des Sulcus coronarius und der Falten des Scrotum, welches auch nässte; auch am After Jucken, Eczem und Rhagadenbildung unter Mitbetheiligung der Schleimhaut; Hitze und Schwellung in den Lippen mit dem Gefühl verknüpft, dass sich die Schnurrbarthaare sträubten, livide Verfärbung des Lippenrothes, Blasenbildung am harten Gaumen, Oedem der Augenlider; einmal auch Entzündung des äusseren Gehörganges. Die Affection der Finger und Zehen begann gewöhnlich schon nach 10 Minuten, die des Scrotum und Penis nach 4 Stunden. Stets waren die Eruptionen von Fieber und allgemeiner Mattigkeit, einmal sogar von Delirien begleitet.

Diesem Collegen rieb Köbner 1 Gr. Antipyrin in Salbenform auf die Arme, den Rücken, die Brust und den Bauch bis zum Nabel herab innerhalb 37 Minuten und als sich nirgends, insbesondere nicht an der von den früheren Ausbrüchen her allein ein wenig verdickt und an der Daumenseite etwas geröthet gebliebenen und infolge täglicher Waschungen mit antiseptischen Lösungen auch etwas rauhen Haut des rechten Mittelfingers, 1 Stunde nach beendigter Gesamtinunction irgend eine Reaction gezeigt hatte, auf diesen Finger den bohnergrossen Rest der 10 Gr. Salbe allmählig während 8 Minuten ein, ohne dass innerhalb der nächsten $\frac{1}{2}$ Stunde, wo er noch unter Köbner's Beobachtung blieb, irgend eine Reaction auftrat. Aber bald darauf begann das erste Jucken am Penis und in der Oberlippe, zu welchem sich während der folgenden 2 Stunden Jucken in beiden Ohren, Wärmegefühl um den Mund herum und die erste Röthung an der Daumenseite des rechten Mittelfingers gesellte. Im Laufe der nächsten Stunden trat dann das Erythem, wenn auch milder und unter geringerer allgemeiner Erregung als sonst, an allen Prädispositionsstellen auf. Etwa 20 Stunden nach der Einreibung zeigte sich der rechte Mittelfinger an der Daumenseite der Basalphalanx, sowie an der ganzen Streckseite der 2. und 3. Phalanx geröthet und geschwollen. Die Röthe griff auf die Schwimmhaut zum zweiten Finger über; desgleichen die Dorsalseite sämtlicher Finger besonders rechts, weniger links, sämtliche Zehen auf ihrer Dorsalseite und in den Interdigitalfalten geröthet; die Röthe setzt sich auf den Fussrücken in einem von der zweiten zur fünften Zehe reichenden, convex nach dem Fussgelenk zu gerichteten Bogen und über den Seitenrand des Mittelfussknochens der kleinen Zehe fort. Der Penis zeigt auf der Glans zwei frische Excoriationen; das Präputium stark ödematös; Scrotum nicht deutlich geschwollen; Crena ani erythematös und an einer kleinen Stelle in der

Tiefe excoriirt. Zunge weisslich belegt; Schwellung und Röthung des Zahnfleisches an den oberen Schneidezähnen und den unteren Schneide- und Eckzähnen. Im Urin und Speichel Antipyrin nicht nachweisbar, wenigstens nicht in der einen, jetzt allein erhältlichen Probe. Der Gesamtverlauf war diesmal milder und die Affection endete nach 10 Tagen unter lamellöser Desquamation nur an den Fingern und Zehen.

Der Versuch erschien gelungen, aber es mussten doch verschiedene Fehlerquellen als möglich berücksichtigt werden. Der College hatte sich beim Beginn des Versuches selbst mit eingerieben und konnte Salbentheile an seinen Schnurrbart, den er gewohnheitsmässig sehr häufig mit den Fingern strich, gebracht haben. An dem eingeriebenen Thorax waren Acneknötchen, am Rücken zwei erst nachträglich bemerkte Kratzexcoriationen vorhanden, der besonders stark eingeriebene rechte Mittelfinger endlich hatte eine rauhe und ein wenig abschilfernde Epidermis, die abnorm durchgängig sein konnte. Es lag daher sehr viel daran, den Versuch mit allen Cautelen zu wiederholen. Geheimrath Köbner entschloss sich deshalb, denselben Versuch an einem seiner früher viermal von Antipyrinexanthem befallenen Patienten unter sorgfältigster Ausschliessung aller möglichen Fehlerquellen zu wiederholen.

Diesem Idiosynkrasiker, welcher, da er seit der ersten Klarstellung der Diagnose durch Köbner vor 5 $\frac{3}{4}$ Jahren das Antipyrin gemieden hatte, von Eruptionen frei geblieben war und keinerlei Residuen derselben darbot, rief Köbner unter Vermeidung des zwei seichte Kratzeffekte zeigenden Rückens vorn an dem, soweit sichtbar, überall intacten Thorax, der oberen Hälfte des Bauches, an beiden Ober- und Unterarmen, den unteren $\frac{3}{4}$ der Oberschenkel, und den ganzen Unterschenkeln während einer halben Stunde möglichst schonend 10 Gr. 10 % Antipyrinlanolinsalbe ein. Der Patient berührte die Salbe nicht. 1 $\frac{1}{2}$ Stunden nach Beginn der Einreibung wusch Köbner überall die Salbe mit warmem Wasser ab, trocknete sorgfältig und wusch zum Schluss mit in Alkohol absolut. getauchten Wattebäuschchen ab, wobei Patient nirgends Brennen, als Zeichen einer auch nur geringen Continuitätstrennung empfand. In den ersten 1 $\frac{1}{2}$ Stunden darnach, wo Patient noch beobachtet wurde, zeigte sich nichts. Dagegen gab er beim Wiedersehen am nächsten Tage nach 14 $\frac{1}{2}$ Stunden an, dass er 3 $\frac{3}{4}$ Stunden nach Beendigung der Einreibung starkes Jucken in den Endphalangen der Finger und Zehen, später an der dem Scrotum anliegenden Innenseite der Oberschenkel und zwischen den Nates empfunden und nach weiteren 5 Stunden grosser allgemeiner Unruhe und Schlaflosigkeit die ausgesprochen rothen grossen Flecke am Rücken gesehen habe. Köbner constatirte zur angegebenen Zeit umschriebene

Röthung an den Nagelphalangen aller Finger und Zehen, den Interdigital-falten zwischen Daumen und Zeigefinger, scharf umschriebene, oval begrenzte Röthe nur am obersten Theil der Innenseite beider Oberschenkel (mit Freilassung des Scrotum), gleichmässige Röthe der Innenseite beider Nates, die sich ein wenig auf das Perinaeum fortsetzte und an welche sich drei einzelne, 2 Cm. grosse rothe Flecken auf dem r. Glutaeus nahe der Rima ani anreiheten. An der oberen Hälfte des Rückens bis etwa zur Taille, ungefähr 15 rothe, 2—3 Cm. grosse, flache runde Flecken, wovon etwa 6 links, 9 rechts von der Wirbelsäule sassen. Alle anderen Körperteile, speciell Kopf, Gesicht einschliesslich der Lippen und der Mundhöhle, Hals, Vorderfläche des Stamms, obere und untere Extremitäten (mit Ausnahme der genannten Endbezirke), sowie die Genitalien waren vollkommen intact und blieben es auch weiterhin, so dass es dem Patienten selbst auffiel, dass nur solche Partien befallen waren, die nicht eingerieben worden waren.

Damit erscheint auch uns die Resorption des Antipyrins durch die, soweit makroskopisch erkennbar ist, unverletzte Haut bei einzelnen Idiosynkrasikern, durchaus nicht bei allen, durch ihre spezifische Arzneiempfindlichkeit erweisbar. Allerdings findet sie nur in so geringer Menge statt, dass sie sich dem gewöhnlichen chemischen Nachweis in den Se- und Excreten, speciell im Harn entzieht. Diese Thatsache steht durchaus nicht vereinzelt und ohne Analogie da, denn bekanntlich hat schon du Mesnil in einer sorgfältigen Experimentalarbeit¹⁾ dieselbe für zwei andere nicht flüchtige Substanzen, das Jodkalium und das Lithiumcarbonat, bewiesen, welche allerdings nur nach kräftigen Inunctionen, nicht nach blossem Aufstreichen, bei einem Theil der Versuchspersonen durch besonders feine Proben (Veraschung resp. Spektroskopie) im Harn nachgewiesen worden sind. Mit Recht betont aber du Mesnil, dass damit kein stringenter Beweis für die Aufnahme nichtflüchtiger Substanzen durch die normale Haut geliefert ist, da ja eben nur bei einem Theil der Versuchspersonen, nicht bei allen, die Resorption nachweisbar war. Auch macht der Umstand, dass von so ausgedehnten Hautflächen nur minimale Quantitäten aufgenommen werden, es sehr wahrscheinlich, dass auf der Haut bestimmter Personen vereinzelt, makroskopisch nicht erkennbare Eingangspforten (Continuitätstrennungen, Epidermisveränderungen etc.) sich befinden, während der Haupttheil der

¹⁾ Deutsches Archiv für klin. Med. 1893/1894, Bd. 50—52.

Haut nicht resorbirt. Damit stimmen die Versuche über das Resorptionsvermögen der Haut von Brock (Charlottenburg) (Archiv für Dermatol. und Syphil. XLV. 3) überein, welcher durch mikroskopische Untersuchungen nachwies, dass für nichtflüchtige Substanzen die Haut nur nach Veränderung ihrer Structur als Eingangspforte in den Organismus dienen kann. Ein zwingender wissenschaftlicher Beweis für das Resorptionsvermögen der ganz unverletzten Haut für nichtflüchtige Substanzen ist also auch jetzt noch nicht geliefert, wohl aber muss man — als praktisch erwiesen — zugeben, dass die Haut einzelner Individuen kleine Quantitäten solcher Stoffe resorbiren kann.

Diese Thatsache wurde früher, zu der Zeit als Köbner seine Arbeit „über Arzneiexantheme, insbesondere über Chininexanthem“ (Berliner klinische Wochenschrift 1877) veröffentlichte, auf Grund gerade der sorgfältigsten physiologisch-experimentellen Untersuchungen bestritten. Gerade die wirkliche Resorption ist aber für Köbner der Kernpunkt für die Fixirung des Begriffes: Arzneiexanthem gewesen. Er sagt dort wörtlich: „Ich fasse mit dem Namen der pathogenetischen Arzneiexantheme oder auch bloss Arzneiexantheme alle durch wirkliche Resorption von Medicamenten, sowohl vom Magen und Darm aus, als nach subcutanen Injectionen oder nach Inhalationen acut entstandenen und einer raschen Rückbildung fähigen Hautaffectionen zusammen.“ Man muss nach den neueren Erfahrungen zu den unter gewissen Verhältnissen resorbirenden Organen auch die Haut mit hinzurechnen.¹⁾

¹⁾ Wenn Köbner auf dem X. internationalen medicinischen Congress zu Berlin (Verhandlungen Bd. IV. pag 36) in einer gelegentlichen Discussionsbemerkung als Arzneiexantheme nur die durch inneren Gebrauch von Medicamenten erzeugten Exantheme bezeichnet wissen wollte zum Unterschied von den durch äussere Arzneiapplicationen auf die Haut an Ort und Stelle hervorgerufenen und von hier aus sich öfter weiter verbreitenden Hautentzündungen, so wollte er dort, wie aus dem weiteren Zusammenhang für jeden Unbefangenen klar hervorgeht, nur die verschiedenen Krankheitsbilder resp. Symptomencomplexe nach ihrem Total-eindruck in rein klinischer Hinsicht unterscheiden, aber durchaus kein pathogenetisches Classificationsprincip aufstellen. Die kritisirende Bezeichnung dieser einfachen klinischen Unterscheidung Köbner's als „Dogma“ oder als „Hypothese“ ist ganz unzutreffend.

Für die Pathogenese des Exanthems ist aber durch diese Kenntniss kein tieferes Verständniss gewonnen; denn ob das Antipyrin durch Resorption vom Magen aus oder von der Haut aus oder sonstwie in den Blutkreislauf gelangt, ist gleichgiltig für unsere Auffassung über die Art seiner Wirkung auf die Haut. Apolant's Versuche beweisen im günstigsten Falle nur, dass es gelingt, an einer durch früheren internen Antipyringebrauch krankhaft veränderten Hautstelle das Recidiviren des Erythems zu veranlassen, aber warum dasselbe beim ersten Ausbruch bei solchen Personen gerade nur an einer oder an einzelnen Stellen auftritt, also gerade diese räthselhafte sogenannte „locale Idiosynkrasie“ (Apolant) bleibt völlig dunkel. Ja wenn es ihm gelungen wäre, auf einer **gesunden** Stelle seiner Haut durch Einreibung von Antipyrinsalbe ein fixes Antipyrinexanthem zu erzeugen, so würde dies für die Erklärung der Pathogenese von Bedeutung sein; so aber geben seine Versuche keineswegs die von ihm behauptete „Sicherheit in der Beurtheilung der Pathogenese des localisirten Antipyrinexanthems“. Wenn er aus seinem ersten Versuch, worin „nur die prädisponirten Stellen afficirt wurden unter der Voraussetzung, dass das Mittel direct auf dieselben eingerieben wurde, als einzig mögliche Erklärung die directe örtliche Wirkung des auf den Locus minoris resistentiae gebrachten Antipyrins“ folgerte, so machte sein zweiter Versuch diese Folgerung hinfällig oder mindestens ihre Berechtigung zweifelhaft, da in demselben die „prädisponirten“ Stellen auch afficirt wurden, wenn die Antipyrinsalbe auf andere, entferntere Localitäten eingerieben wurde. Dieser gleichartige Erfolg lässt sich nur so erklären, dass in beiden Versuchen die Wirkung von der stattgefundenen Resorption von Antipyrin abhängt, welche auf dem „prädisponirten“ Fleck nur leichter gelingt, weil er — entgegen Apolant's Meinung — eine in ihrer Dichtigkeit, Dicke und Durchlässigkeit stark von der normalen abweichende Epidermis aufweist und daher, wie wir durch Brock wissen, für nichtflüchtige Arzneistoffe besonders durchgängig ist; es werden eben dem eingeriebenen kranken Hautbezirk bei örtlicher Application auch nur bohnergrosser Mengen 10% Antipyrinsalbe verhältnissmässig grosse Mengen des specifischen

Reizstoffes zugeführt und der Effect ist dann natürlich annähernd derselbe, wie wenn nach Aufnahme des Antipyrins in die Blutbahn durch eine andere Eingangspforte diese Stelle mit antipyrinhaltigem Blute durchtränkt wird. Also auch beim localen Einreibungsversuch liegen an dem kranken Fleck nur dieselben, allenfalls quantitativ ein wenig verschiedenen Verhältnisse vor, wie bei innerem Antipyringebrauch.

Sowohl der zweite Versuch Apolant's, wie besonders die viel ausgedehnteren, welche Köbner mit Einreibung grosser Mengen Antipyrinsalben auf sehr grosse Hautflächen an dem einen Antipyrinidiosynkrasiker ohne jeden Effect und auf die beiden anderen mit der Wirkung vornahm, dass **nur** nicht eingeriebene, relativ zahlreiche Stellen wieder aufblühten -- alle diese Versuche zeigen klar, dass das Antipyrin in Salbenform nur wirkt, wenn es resorbirt wird, örtlich aber auf gesunder Haut gar keinen Effect veranlasst. Hierin unterscheidet es sich durchaus von anderen Arzneimitteln, welche sowohl bei innerem Gebrauch Exantheme verursachen, wie äusserlich applicirt locale Entzündungen machen können, wie z. B. die Salicylsäure oder Chininsalze. Die Versuche Köbner's an den zwei positiv reagirenden Personen zeigten ferner, dass es nicht gelang, an anderen Stellen das Exanthem hervorzurufen, als an solchen, welche schon früher -- in dem einen Fall sogar zuletzt vor $5\frac{3}{4}$ Jahren -- durch Antipyringebrauch erkrankt gewesen waren. Auch gelang es bei diesen Personen niemals trotz so ausgedehnter Einreibungen, statt jenes localisirten ein universelles disseminirtes Exanthem zu erzeugen. Wie fest sogar jeder derselben den Typus seiner individuellen Erkrankungsform bewahrte, zeigte sich an dem verschiedenen Verhalten ihrer Mundschleimbaut, indem dieselbe nach jenen Einreibungen so, wie früher nach innerem Gebrauch, bei dem einen erkrankte, bei dem andern ganz intact blieb. ¹⁾

Wenn Apolant seine Ansicht über das localisirte Antipyrinexanthem in den Hauptsatz zusammenfasst (pag. 369): „Das

¹⁾ Auch die vasomotorische Reizbarkeit der Haut war bei diesen beiden verschieden, indem auf einen mit dem Falzbein gezogenen Reizstrich der Arzt rasch mit der gewöhnlicheren Vasodilatation, der andere mit der selteneren, relativ lange anhaltenden Vasoconstriction reagirte.

localisirte Erythem kommt also meiner Ansicht nach in der Weise zu Stande, dass das den Körpersäften zugeführte Antipyrin direct lähmend auf die Nervenendigungen der kleinsten Gefässe wirkt und zwar an denjenigen Stellen, die aus unbekannten Ursachen oder in Folge vorausgegangener analoger Affectionen eine erhöhte Reizempfindlichkeit darbieten,“ so documentirt er, dass auch für ihn das Räthsel der Election vollkommen ungelöst ist und er hilft sich nur durch eine *petitio principii* darüber hinweg; denn die in Folge vorausgegangener analoger Affectionen zurückgebliebene erhöhte Reizempfindlichkeit — auf die ja auch Köbner (Verhandlungen des X. internat. med. Congress. Bd. IV. pag. 38) gelegentlich eines Falles von *Copaivaexanthem* auf früher eczematösen Stellen hingewiesen hat — ist doch ein so ungemein seltenes Vorkommniss gegenüber den viel zahlreichen Fällen, wo eine solche bestimmt nicht vorliegt, dass sie für die Erklärung im Allgemeinen belanglos erscheint. Uebrigens bestehen auch hierin Ungleichheiten. So traten bei dem jungen Arzt seit seinem Jünglingsalter periodisch an der Stirn, besonders nach psychischen Erregungen, sowie nach Alkoholgenuss mehrere erythematöse Flecke auf, welche nach seiner Angabe oft mehrere Wochen bestanden; diese waren auch bei Beginn des Einreibungsversuches vorhanden, blassten aber während des Ausbruches des Antipyrinexanthems an den früheren Prädispositionsstellen deutlich ab.

Als ganz hypothetisch und willkürlich aber erscheint der erste Theil des citirten Resumés Apolants: „Das localisirte Erythem kommt in der Weise zu Stande, dass das den Körpersäften zugeführte Antipyrin direct lähmend auf die Nervenendigungen der kleinsten Gefässe wirkt.“ Wir wissen durch Mibellis¹⁾ sorgfältige histologische Untersuchungen ganz genau, dass es sich in den Antipyrinerythemflecken nicht bloss, wie Apolant sagt, um eine acute Congestion und sicher nicht bloss um eine angioneurotische Störung, sondern um eine echte exsudative Entzündung der papillären und subpapillären Schicht

¹⁾ Ueber die fixen Antipyrinexantheme. Monatshefte für prakt. Dermatol. 1898, Juni. Bd. XXVI, Nr. 11. (Auszug aus „Su gli Eritemi fissi da antipirina. Milano 1897.“)

der Cutis nebst Lockerung der Horn- und Stachelschicht der Epidermis handelt, dass durch den lange Zeit zurückbleibenden chronischen perivasalen Proliferations- und Pigmentationsprocess die anatomischen Bedingungen für die krankhafte Empfindlichkeit der betroffenen Stellen gegeben sind und dass hierin die Ursache dafür gesucht werden muss, dass bei jeder neuen Einwirkung jener störenden Einflüsse der acute entzündliche Process von neuem angefacht wird. Die Vorstellung einer blossen Lähmung der Nervenendigungen der kleinsten Gefässe muss man vollständig aufgeben. Aus der acuten Exacerbation alter Entzündungsreste in den kranken Hautflecken auf die Wiedereinführung der specifischen Noxe erklärt sich auf höchst natürliche Weise die für Apolant „an's Wunderbare grenzende Neigung zu Recidiven in loco“; ebenso die Apolant „aller Theorie Hohn zu sprechen scheinenden Fälle“ (pag. 353), wo bei demselben Anfall theils Erythemflecke, theils Blasen auftraten (Fournier); oder die Fälle, wo in späteren Anfällen an Stelle früherer Erytheme sich Blasen einstellten (Hallopeau), welche zu ihrer Erklärung nicht der mystischen Vorstellung „als Steigerung der Idiosynkrasie“ (Apolant) bedürfen, sondern einfach als gelegentliche locale Steigerung der Exsudation aufzufassen sind. Umgekehrt ist das Auftreten von blossen Erythemflecken statt der früheren Blasenausbrüche im Falle Petrini's sehr einfach als eine, der nur halben eingenommenen Dosis entsprechende geringere Exsudation aufzufassen. Wie sehr die Reaction auf Antipyrin von dem Grade der histologischen Veränderungen verschiedener Flecke desselben Individuums, ja sogar von der ungleichmässigen Ausdehnung der noch restirenden feineren Veränderungen innerhalb eines und desselben alten Fleckes abhängen beziehungsweise abgestuft sein kann, konnte Prof. Köbner sehr schön experimentell an seinem ersten Idiosynkrasiker beobachten. An diesem rief die Dosis von 1 Gm., welche früher zu drei verschiedenen Malen unbeabsichtigt die erwähnten zwei Flecke hervorgerufen hatte, jetzt nur an dem zweimarkstückgrossen am Bauche frisches Erythem hervor, nicht aber an dem kleineren, etwas über bohnergrossen und helleren, schon etwas grauen Fleck an der grossen Zehe, welcher nur ein wenig juckte, aber erst nach Einnehmen einer zweiten Dosis von 1.25 Gm. 36 Stunden nach

der ersten sich deutlich röthete. Vier Monate später, nachdem auch die grosse bräunliche Scheibe am Bauche in ihrem peripheren Theile viel heller, mehr gelblich geworden war und nur zwei linsengrosse Inseln innerhalb derselben noch tiefbraun hervortraten, rief die erneute Einnahme von 1.0 Gm. Antipyrin nur einen diese beiden Inseln mit einander verbindenden schmalen hellrothen Halbkreis mit zwei dunkelrothen Endpunkten hervor. Der Fleck an der Zehe reagierte auch diesmal gar nicht.

Es unterliegt ja keinem Zweifel, dass das im Blute circulirende Antipyrin an den betroffenen Stellen örtlich reizend wirkt. Schon in seiner ersten Arbeit 1877 (l. c.) hat Köbner für die Arzneiexantheme klar und scharf hervorgehoben, „dass das Hautorgan in ganz directer Weise von den resorbirten Arzneimitteln getroffen wird,“ aber ebenso die auch schon damals auftauchende Ansicht, dass es sich um eine blosse Angioneurose handle, zurückgewiesen, „da deren Wirkung — sei es durch Parese gefässverengernder oder durch Reizung gefässweiternder Nerven niemals über eine Dilatation der Gefässe, allenfalls hie und da mit Durchtritt von ein wenig Serum hinausgeht.“ Und weiterhin habe ich in meiner Arbeit über Antipyrinexanthem (Deutsche med. Wochenschrift 1898, 21) in Uebereinstimmung mit Köbner auf die durch das in loco ausgeschiedene Antipyrin gesetzte Gefässläsion und deren Bedeutung für das Recidiviren des Exanthems hingewiesen mit den Worten: „Man muss in Betracht ziehen, dass Tonnel und Raviart 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.“ Diese unsere Ansicht ist inzwischen durch die oben vorangestellten histologischen Untersuchungen Mibelli's durchaus bestätigt worden, welcher überdies gleichfalls im Blaseninhalt Antipyrin gefunden hat. Trotzdem aber für uns längst sichergestellt ist, dass das Antipyrin einen Angriffspunkt im Hautorgan selbst findet, glauben wir, dass dadurch die Pathogenese nicht nach allen Richtungen hin erschöpfend beleuchtet wird. Apolant weist in seiner späteren Publication (l. c. c.) die Mitwirkung vasomotorischer Centren, „als ihm persönlich unwahrscheinlich,“ zurück, bekennt daselbst aber schon, dass zur Zeit eine exacte Beantwortung dieser Frage nicht möglich ist und dass die Auffassung, „dass die Idiosynkrasie eine periphere, die Antipyrinwirkung aber trotzdem eine centrale“ sein könne, nicht unbedingt zurückgewiesen werden kann. Gibt es nun auch keine sicheren Beweise für den Einfluss vasomotorischer Centren auf die primäre Entstehung des Antipyrinexanthems, so muss man sich doch in Rücksicht auf die öfter bei Idiosynkrasikern beobachteten pro- und syndromalen Erscheinungen von Seiten des Centralnervensystems beim Ausbruch des Exanthems hüten, die Möglichkeit eines derartigen Einflusses völlig von der Hand zu weisen. Keinesfalls sind die Apolant'schen Versuche und Wahrnehmungen, welche sich lediglich auf seinen alten, kranken Residualfleck beziehen, nach dieser Richtung entscheidend; denn dass durch die Action vasomotorischer Centren allein, ohne erneutes Einnehmen von Antipyrin, öfter erkrankt gewesene Flecke wieder aufblühen, d. h. auf 1—2 Tage erythematös werden können, wissen wir aus Beobachtungen, wie derjenigen Vidal's, in welcher sich dies bei zwei Migräneanfällen, gegen welche bestimmt nichts eingenommen wurde, wiederholte. Für die wirkliche Pathogenese aber, das primäre Zustandekommen des localisirten Antipyrinexanthems hat auch Apolant nichts Sicheres dargethan. Ob aber überhaupt eine völlige Scheidung desselben von dem viel häufigeren, universellen, disseminirten Antipyrinexanthem nicht bloss in klinischer Hinsicht (Brocq), sondern auch bezüglich der Pathogenese, begründet ist, bleibt bei dem Vorkommen von Uebergangsfällen zwischen beiden und namentlich unter Berücksichtigung des Umstandes, dass

in nicht wenigen Fällen die Zahl der befallenen Hautstellen bei nachfolgenden Anfällen bedeutend zugenommen hatte, gleichfalls eine offene Frage.
