

# Arzneiexantheme

Von

**Walter Burckhardt-Zürich**

Mit 5 Abbildungen

## Einleitung

Während der Behandlung mit Arzneien entwickeln sich oft Hautausschläge, welche im ätiologischen Zusammenhang mit diesen Medikamenten stehen. Diese Exantheme sind nicht selten die einzig sichtbare, unerwünschte Nebenwirkung der medikamentösen Behandlung. In vielen Fällen gehen sie noch parallel mit ähnlichen Nebenerscheinungen an anderen Organen. Ein solches Nebenerscheinungssyndrom kann beispielsweise auf der Haut durch ein urticarielles Exanthem manifest werden, wobei der Magen-Darmtractus mit Brechdurchfall, der Respirationstractus mit einer Rhinitis vasomotorica und Asthma bronchiale reagieren. Gleichzeitig kann im hämopoetischen System ein Leukocytensturz oder eine Thrombocytopenie ablaufen. Unter Umständen entwickelt sich, gleichzeitig mit der Urticaria, ein akuter Schock.

Der Dermatologe hat in erster Linie mit den Nebenerscheinungen der Arzneimittel auf der Haut zu tun. Er wird sehr oft als Consiliarius vor die Frage gestellt, ob ein vorliegender Hautausschlag medikamentöser Natur sein könnte, und welches wohl der verschiedenen, vom Patienten gebrauchten Arzneimittel, die Ursache des Ausschlages in Betracht kommt.

Hautausschläge gehören wohl zu den häufigsten medikamentösen Nebenerscheinungen. Ihr vielseitiger Zusammenhang mit den Medikamenten ist besser abgeklärt als die Zusammenhänge ähnlicher Erscheinungen an anderen Organen. Aus diesem Grunde rechtfertigt es sich, den Arzneimittellexanthen ein spezielles Kapitel zu widmen, obwohl eine solche Darstellung den Nachteil hat, aus dem gesamten Symptomenbild der medikamentösen Nebenerscheinungen nur deren Auswirkung auf ein Organ, die Haut, darzustellen. Eine Gesamtdarstellung aller medikamentösen Nebenerscheinungen findet sich z. B. in den Büchern von ALBAHARY „Maladies médicamenteuses d'ordre thérapeutique et accidentiel“ und „Le risque thérapeutique“ von DUCHESNAY.

Der Dermatologe darf seine Aufmerksamkeit nicht allein auf die Haut beschränken. Er muß auch an die Möglichkeit der gleichzeitigen Mitreaktion anderer Organsysteme denken. Dies kann die Diagnose erleichtern und im Falle eines klaren Zusammenhanges auch Ärzten anderer Disziplinen helfen, Nebenerscheinungen innerer Organe als solche zu erkennen, wenn keine Hautausschläge vorhanden sind. Ich werde deshalb im Abschnitt III, in welchem die Arzneiexantheme der einzelnen Medikamentengruppen besprochen werden, auch kurz auf die Symptome eingehen, welche Nebenwirkungen anderer Organe sind. Die Arzneiexantheme im Jadassohnschen Handbuch wurden unter dem Begriff „Toxikodermien“ behandelt (MAYER-KLÉEBERG). Man kann sie als Toxikodermien durch Arzneimittel bezeichnen. Im englischen Schrifttum nennt man

sie „drug eruptions“, im französischen Sprachgebrauch „intolérance médicamenteuse de la peau“. LINDEMAYR zählt die Hautveränderungen, welche durch die pharmakologische oder toxische Wirkung der Medikamente entstehen, nicht zu den Arzneiexanthemen. In diesem Artikel werden die Hautveränderungen durch pharmakologische und toxische Wirkungen in einem kurzen Kapitel ebenfalls behandelt.

Die praktische Bedeutung der Nebenerscheinungen der Medikamente ist im Steigen begriffen, da der Gebrauch sehr aktiver Medikamente von Jahr zu Jahr zunimmt. Die oft frappante therapeutische Wirkung der modernen Medikamente hat das Zutrauen der Ärzte und des Publikums zur medikamentösen Wirkung gesteigert, so daß Kranke für jedes ihrer zahlreichen Symptome Medikamente, auch Medikamentgemische, verlangen und erhalten. Zudem pflegen viele Personen, neben denen vom Arzt verordneten Medikamenten, Arzneimittel zu sich zu nehmen, ohne vorherige ärztliche Verschreibung, seien es schmerzlindernde, schlaffördernde, roborierende oder beruhigende Mittel. Man ist oft erstaunt, welche große Zahl von chemischen Verbindungen ein Patient einer medizinischen Abteilung täglich einnehmen muß, oder was ein gesund erscheinender, medikamentenliebender Mensch täglich zu sich nimmt. Die relative Häufigkeit, mit welcher moderne Therapeutica und Antibiotica, Desinfektionsmittel und Beruhigungsmittel Nebenerscheinungen hervorrufen, machen dies heute zu einem wichtigen, praktischen Problem, welches das ärztliche Handeln mitbestimmt.

Bei der Abfassung dieses Artikels haben mir die Monographien von H. L. ALEXANDER „Reactions with Drug Therapy“ und W. LINDEMAYR „Arzneiexantheme“ vortreffliche Dienste geleistet, sowie die (1) Bücher von SIDI u. HINCKY und TZANCK u. SIDI.

## I. Allgemeine Ätiologie und Pathogenese der Arzneimittlexantheme

Die Ätiologie und Pathogenese der Arzneiexantheme ist eine außerordentlich vielseitige. Das Arzneimittel kann als sensibilisierendes Antigen die einzige Ursache eines Hautausschlages sein, oder aber in einer Kette von Ursachen als einzelnes Glied, welches irgend einen biologischen Vorgang im Körper beeinflußt hat, nur indirekt dazu beitragen, daß ein Ausschlag entsteht. Die Vielfalt der Möglichkeit ergibt sich aus der Varietät der biologischen Wirkung eines Medikamentes, von dessen Wirkungsspektrum uns oft nur ein kleiner Teil bekannt ist. Wie SAMTER und BERRYMAN in ihrem Referat am internationalen Kongreß für Allergologie in Paris 1958 ausführten, wirken die Arzneien oft über die Enzymsysteme der Mikroorganismen und des menschlichen Körpers. Ein Teil der Medikamente wird bei der Resorption verändert und in verschiedene metabolisierte Stoffe umgewandelt. Während gewisse Arzneimittel nach Oxydation, Reduktion, Acetylierung oder Methylierung rasch ausgeschieden werden, bleiben andere längere Zeit in gewissen Organen aufgestapelt, so z. B. das Phenylbutazon im Plasma, das Dibenamin im Fett, die Acridine in den parenchymatösen Organen oder Gold- und Arsenverbindungen in der Haut. Es kann somit eine Wirkung durch verschiedene Abbauprodukte und in verschiedenen Organsystemen entstehen, eventuell auch längere Zeit nach der Einverleibung des betreffenden Medikamentes. Bei allen diesen Wirkungen können die verschiedenen ätiologischen Faktoren in pathogenetisch differenter Weise ihr Ziel erreichen.

Die verschiedenen Wirkungsarten, welche untereinander Beziehung besitzen, können in drei große pathogenetische Gruppen eingeteilt werden, die ich getrennt besprechen will.

Die erste Gruppe betrifft diejenigen Nebenwirkungen, die mit der chemischen Struktur, der pharmakologischen oder toxikologischen Wirkung des Medikamentes in direkter Beziehung steht. Die zweite Gruppe umfaßt die allergischen Nebenerscheinungen. Diese sind am besten verständlich und am weitesten geklärt. In der dritten Gruppe werden jene Hautausschläge besprochen, bei denen das Medikament nicht die alleinige Ursache für diesen zu sein scheint. Das Medikament ist offenbar nur einer der Realisationsfaktoren, die dazu nötig sind, daß das Exanthem auftritt. Oft spielt eine gleichzeitig bestehende Infektion eine Rolle, die einen zweiten Faktor darstellt. Der Ausschlag selbst kann eine selbständige, eventuell durch einen Erreger verursachte Hautkrankheit sein (Milianscher Biotropismus).

## 1. Arzneiexantheme auf Grund pharmakologischer und toxischer Wirkung

Durch eine *Überdosierung* eines Medikamentes oder eine *verminderte Resistenz* des Individuums gegenüber der medikamentösen Wirkung kann ein Hautausschlag entstehen. Ein solches Beispiel ist das Histamin, das gelegentlich in kleinen Dosen für die unspezifische Behandlung von Allergien oder zur lokalen Bekämpfung eines Pruritus verwendet wird. Bei einer Überdosierung entsteht, außer einem heftigen Kopfschmerz, eine starke Rötung, besonders der Gesichtshaut, eine gelegentliche Urticaria. Ein anderes Beispiel sind die Dermatitisen, welche durch eine Überdosierung von hautreizenden Mitteln, wie Tinctura capsici, Methylsalicylat, Resorcin, Chrysarobin oder durch die Anwendung von Cantharidentinktur oder Crotonöl auftreten. Die toxische Wirkung eines Medikamentes, das nur für die intravenöse Applikation geeignet ist, wie die Salvarsanpräparate oder die konzentrierten Calciumlösungen, manifestiert sich bei akzidentiellen paravenösen Applikationen, wobei subcutane mit einer starken Hautrötung verbundene Infiltrate zustande kommen, welche jahrelang dauern können. Diese subcutanen Infiltrate können unter Umständen sowohl klinisch wie auch histologisch eine subcutane Hauttuberkulose vortäuschen.

Die toxische Wirkung eines Medikamentes entsteht bei gewissen Verbindungen durch die *gleichzeitige Einwirkung* des Sonnenlichtes. Beispiele dafür sind die photodynamischen Substanzen im Steinkohlenteer, gewisse Farbstoffe, wie Eosin und Acridin (coup de soleil acridinique) sowie Melanin. Diese Wirkungen werden im Kapitel „Photodermatosen“ von KUSKE genau beschrieben.

Durch eine jahrelange Medikation von anorganischen Arsenpräparaten, z. B. Liquor arsenicalis fowleri, kommt es zu Hyperkeratosen, speziell an Handtellern und Fußsohlen, zu Präcancerosen und Carcinomen. Eine interessante Nebenwirkung, die wahrscheinlich ebenfalls dem toxikologischen Gebiet angehört, ist die Canicis nach Nivaquin, welche ich selbst wiederholt beobachtet habe, und die auch GRUPPER beschrieben hat. Möglicherweise wird ein fermentativer Vorgang beeinflusst, wobei eine verminderte Resistenz des Fermentsystems mit im Spiele ist. Eine individuelle Disposition oder eine durchgemachte Krankheit kann die Bereitschaft für eine toxische Arzneimittelschädigung bedingen. So disponiert eine alkoholgeschädigte Leber zur Porphyrie durch Barbitursäureverbindungen, welche zu Lichtexanthenen führen. Ein weiteres Beispiel eines Arzneiexanthems durch die pharmakologische Wirkung ist die Acne durch männliche Sexualhormone und ACTH (SULLIVAN). Anticoagulantien verursachen bei einer Überdosierung auf Grund ihrer pharmakologischen Wirkung als toxischer Effekt die Symptome einer hämorrhagischen Diathese mit purpurischen Exanthenen.

Auf dem Gebiet der Mundschleimhautveränderung durch Medikamente erwähne ich die Ablagerungen und Entzündungen von Metallverbindungen bei der Behandlung mit Quecksilber und Wismut (Quecksilbersaum, Wismutsaum, Quecksilberstomatitis, Wismutstomatitis). Die grauen Verfärbungen der Gingiva bestehen aus Metallschwefelverbindungen, da besonders die ungepflegte Mundschleimhaut Schwefelverbindungen enthält. Bei einer längeren Hydantoinebehandlung, wie sie bei der Epilepsiebehandlung üblich ist, kommt es in der Mehrzahl der Fälle zu einer Zahnfleischhyperplasie.

## 2. Arzneiexantheme auf Grund einer allergischen Sensibilisierung

Medikamentöse Exantheme können auf Grund einer allergischen Sensibilisierung entstehen. Um einen solchen Zusammenhang annehmen zu können, müssen die Forderungen der Allergielehre erfüllt sein, wie sie z. B. DOERR aufgestellt hat. Die Doerrschen Regeln sind folgende:

1. Quantitative und qualitative Abweichung der Reaktionsform von der Norm im Vergleich zum früheren Verhalten oder im Vergleich mit anderen Individuen.

2. Spezifität der Einstellung, die als Einzel- oder Gruppenspezifität in Erscheinung treten kann.

3. Unabhängigkeit des Reaktionsbildes von den chemischen und pharmakodynamischen Eigenschaften des auslösenden Stoffes, ausschließlich bestimmt durch die Natur des Schockgewebes (Epidermis, cutanvasculärer Apparat, glatte Muskulatur, Bronchien, Darm, Blase).

4. Nachweis von Antikörpern durch passive Übertragung oder in vitro-Reaktion (Neutralisation, Präcipitation) oder Prüfung isolierter Organe nach der Schultz-Daleschen Methode.

Ähnliche Grundsätze geben z. B. TZANCK und SIDI in ihrer Monographie „Les dermatoses allergiques“ bekannt. Ich verweise auf Diskussionen über das Wesen der Allergie in den Artikeln von MIESCHER (4), STORCK (3), KUSKE, JADASOHN (2).

### a) In welchem Maße sind die Doerrschen Allergieregeln bei den allergischen Arzneiexanthenen erfüllt?

Nur für einen Teil der Arzneiexantheme sind diese Doerrschen Forderungen alle erfüllt. Ich nenne hier in erster Linie die Serumexantheme durch artfremdes Eiweiß, eine Krankheitsgruppe, welche seinerzeit PIRQUET u. SCHICK dazu führten, den Allergiebegriff einzuführen. Während der normale Mensch artfremdes Serum ohne weiteres erträgt, reagiert der sensibilisierte mit einer Krankheit, die sich auf der Haut als urticarielles Exanthem manifestiert. Die Überempfindlichkeit ist spezifisch gegen das Serum einer bestimmten Tierart gerichtet, wobei die Möglichkeit von Gruppenspezifitäten gegeben ist. Es besteht kein Zusammenhang des Krankheitsbildes mit der immunisierenden Wirkung des Serums, und das Krankheitsbild entspricht dem Schockorgan, dem cutanvasculären Gewebe, an welchem Ort sich ein Ödem klinisch als Urticaria imponierend entwickelt.

Antikörper können durch PRAUSNITZ-KÜSTNERSchen Versuch oder durch andere Arten von Serumübertragung, z. B. durch Vollbluttransfusion, übertragen werden. Auch der Nachweis von Praecipitin im Serum von Patienten mit Eiweißallergien ist gelungen. Ähnliche Verhältnisse haben wir noch bei Arzneiexanthenen durch Vaccinen, welche ebenfalls artfremdes Eiweiß enthalten oder bei Hormonbehandlung mit von Tieren stammenden Hormonprodukten (Insulin).

Die klassische Inkubationszeit bzw. Expositionszeit von 10 Tagen beim Serumexanthem zeigt, daß der menschliche Organismus diese Zeitperiode benötigt, um Antikörper zu bilden, wobei die nach 10 Tagen noch vorhandenen Antigenwerte genügen, um nach 10 Tagen eine lokale Serumkrankheit hervorzurufen. Bei der Wiederinjektion manifestiert sich die Überempfindlichkeit eventuell sofort in Form eines Schocks oder einer generalisierten Urticaria, da nun die Antikörper reaktionsbereit vorhanden sind. Ist eine längere Frist von einigen Wochen und Monaten oder Jahren seit der ersten Sensibilisierung gegenüber dem artfremden Serum vergangen, so hat sich die Überempfindlichkeit möglicherweise abgeschwächt. Die allergische Reaktion tritt deshalb schwächer und etwas verspätet nach einigen Stunden oder Tagen auf.

Bei vielen medikamentösen Exanthenen sind jedoch nur ein Teil der Doerrischen Forderungen erfüllt, wobei in erster Linie das Phänomen der Sensibilisierung beobachtet wird, indem der Patient von einem bestimmten Moment an mit dem Hautausschlag auf die medikamentöse Einverleibung antwortet, währenddem er sie früher gut ertragen hat. Der Nachweis von Antikörper hingegen gelingt oft nicht. Aus Tierversuchen, welche im Kapitel *СТОРСК* (4) besprochen werden wissen wir, daß chemisch einfache Verbindungen als Halbantigene, Haptene, in Verbindung mit artfremden oder sogar arteigenem Eiweiß zu Vollantigenen werden können und im Tierversuch die klassischen allergischen Reaktionen produzieren. Man hat daraufhin die Theorie aufgestellt, daß einfache Verbindungen, wie z. B. die Barbitursäurederivate, Quecksilberverbindungen, Farbstoffe, Anaesthetica sich mit menschlich körpereigenen Eiweißen oder zum mindesten mit Polisacchariden oder Nucleinsäuren verbinden müssen, um sensibilisierend zu wirken und Arzneiexantheme erzeugen zu können. Zur Auslösung genügt jedoch das Hapten allein.

Diese Theorie ist für den Menschen noch keineswegs bewiesen. Die oben genannten Medikamente rufen als solche einverleibt die Arzneiexantheme hervor. Sie werden oft wenig verändert, z. B. methyliert oder reduziert ausgeschieden, ohne daß Zeichen dafür da wären, daß sie unterdessen eine feste Verbindung mit Eiweiß eingegangen sind.

Die *Spezifität* der Überempfindlichkeit ist oft sehr deutlich vorhanden. Oft bestehen Allergien gegenüber chemischen Gruppen. Auf dieses Gebiet wird ebenfalls in den Kapiteln von W. JADASSOHN (2) und G. MEISCHER (4) eingegangen. Die Gruppenempfindlichkeit bezieht sich oft auf gewisse Radikale oder auf die Stellung der Radikale am Benzolring wie bei den Ekzemen durch aromatische Verbindungen mit einer Aminogruppe in Parastellung, welche ich auf S. 403 besprochen habe.

#### **b) Die Bedeutung der chemischen Natur, der Dosis, des Kurschemas, des Applikationsweges und der Expositionszeit für die Häufigkeit und das klinische Bild des Arzneiexanthems**

Es gibt Stoffe, welche bei fast jedem Menschen eine Sensibilisierung und später ein Arzneiexanthem hervorrufen, wie Hydantoinverbindungen (Mesantoin und Nirvanol), welche zur Behandlung der genuinen Epilepsie gebraucht werden. Sie sind dem Dinitrochlorbenzol vergleichbar, welches in einem ähnlich hohen Prozentsatz epicutane Sensibilisierungen veranlaßt. Im Gegensatz dazu rufen andere Medikamente sehr selten Arzneiexantheme hervor, wie z. B. Corticosteroide. Von letzterer Verbindung ist meines Wissens bis heute erst einmal eine ekzematöse Überempfindlichkeit [BURCKHARDT (7)]. beobachtet worden.

Jedes Medikament hat wohl seine Sensibilisierungsrate, welche jedoch leider oft nicht genau bekannt ist, da nur wenige Statistiken die Nebenerscheinungen in der Prozentzahl der behandelten Fälle berechnen.

Auch die Einverleibungsart hat einen entscheidenden Einfluß auf die Häufigkeit der Sensibilisierung. Die epicutanen Applikationen führen, wie jeder Dermatologe weiß, relativ oft zu einer Allergie. Dies ist auch aus der experimentellen Medizin [s. Kapitel STORCK (4)] zur Genüge bekannt. Auch intracutane Injektionen können leicht sensibilisierend wirken. Der intravenöse Weg führt nicht häufig zur Sensibilisierung. Vom Salvarsan her weiß man, daß epicutane Lämpchenproben fast regelmäßig sensibilisierten. Ebenso intracutane Quaddeln. Bei der Sensibilisierung durch intravenöse Spritzen war sehr wahrscheinlich das paravenöse Infiltrat oder die Beschmutzung der Haut mit ausfließendem Salvarsan ein häufiger Grund für Sensibilisierungen.

Aber auch bei intramuskulärer und subcutaner Applikation gibt es Sensibilisierungen, wie es das Beispiel des Serumexanthems und des Penicillinexanthems zeigt. Die perorale Applikation hat den Ruf, die wenigsten Allergien zu erzeugen. Der Organismus kommt bei diesem Weg erst mit einem durch den Magen-Darmtraktus und seinen Fermenten verwandelten Produkt in Berührung. Das Medikament ist bei der Kontaktnahme mit dem lebenden Gewebe schon zum Teil entgiftet. Trotzdem sind die Arzneiausschläge auch bei der peroralen Einnahme unter Umständen außerordentlich häufig, wie das die Hydantoinpräparate zeigen. Im weiteren können zusätzliche Faktoren für die Sensibilisierung von Bedeutung sein. Applikation des Medikamentes auf eine ulcerierte Haut, das gleichzeitige Ablaufen einer Vaccineinfektion (s. S. 553), eine bestehende Gravidität können die Rate erhöhen. Eine konsumierende Krankheit, wie eine Malaria, eine Carcinomatose, eine Pneumonie oder ein Typhus können die Rate herabsetzen.

Der Weg der Sensibilisierung, ob von innen oder von außen, ist unter Umständen für das klinische Bild entscheidend. Kommt die Sensibilisierung durch einen epicutanen Kontakt zustande, z. B. durch Salbenapplikation, so entsteht ein Ekzem, und zwar auch dann, wenn die Auslösung des Hautausschlages von innen her geschieht. Bekannt sind auf diesem Gebiete z. B. die Sulfonamid-ekzeme, die durch interne Gaben ausgelöst werden, da die Patienten wahrscheinlich durch Salbenapplikation überempfindlich geworden sind. Ähnliches habe ich bei Quecksilberüberempfindlichkeiten beobachtet. Eine merkwürdige Ausnahme bildet in dieser Hinsicht die Procainüberempfindlichkeit im Rahmen der Penicillin-Procainausschläge. Die Sensibilisierung kann intramuskulär erfolgen, möglicherweise auch unbemerkt durch äußere Applikation von Anaesthetica. Erfolgt die Auslösung des Ausschlages durch intramuskulären Weg, so entsteht eine Urticaria, erfolgt sie hingegen durch epicutane Testungen, dann entsteht ein Ekzem. Offenbar sind beide Hautanteile der cutanvasculäre Apparat und die Epidermis sensibilisiert. Derjenige Teil, der zuerst durch das Medikament erreicht wird, reagiert und neutralisiert gleichzeitig das Antigen, so daß bei Exposition von innen die Urticaria und bei der Exposition von außen nur das Ekzem entsteht.

Die Expositionszeit, nach welcher eine Sensibilisierung entsteht, scheint gewissen Regeln unterworfen zu sein, die jedoch in anderen Fällen durchbrochen werden. Wie beim Serumexantheme erscheinen eine große Zahl von medikamentösen Nebenerscheinungen, wie Salvarsanexantheme, die Penicillinurticaria, die Hydantoinexantheme [LINDEMAYR (2)] nach der Sensibilisierungsperiode von 5—12 Tagen nach der ersten Anwendung. Ausschläge, die innerhalb der ersten 25 Tage auftreten, kann man noch in diese Kategorie einreihen. Die Mehrzahl

dieser Ausschläge hat den cutan-vasculären, urticariellen oder maculösen Typ, obwohl es auch ekzematöse Reaktionen gibt, die nach dieser ungefähr 10tägigen Periode auftreten, wie z. B. die ekzematösen photoallergischen Ekzeme nach experimenteller Sensibilisierung [BURCKHARDT (1), EPSTEIN (1)]. Ist die Sensibilisierung auf stummem Weg oder unter Manifestation eines Ausschlages schon früher eingetreten, so kann das Exanthem innerhalb von wenigen Minuten oder im Verlauf von einigen Stunden nach der Exposition auftreten. Beim sofortigen Auftreten eines Ausschlages nach einer offensichtlichen Erstexposition muß man auch an die Möglichkeit biotropischer Vorgänge (s. Kapitel S. 554) denken. Die zweite Möglichkeit ist das Auftreten eines Hautausschlages nach wochen- oder monatelangem Gebrauch eines gut ertragenen Medikamentes. Ein gutes Beispiel dafür sind die ekzematösen Salvarsanerythrodermien, die meist erst nach einer längeren Behandlung während der zweiten oder dritten oder späteren Kur auftreten (BURCKHARDT, DIEM). Auch bei den Goldexanthemen wird ein solches Verhalten beobachtet.

Eine Tabelle von LINDEMAYR (2) aus seiner eigenen Erfahrung und eine zweite als Literatursammeltabelle bestätigen diese Erfahrung, daß manchmal erst in der achten Salvarsankur die Unverträglichkeit auftrat. Jede neue Kur hat nach meiner Erfahrung 12—14% Nebenerscheinungen, so daß bei einer großen Zahl von Kuren fast jeder Patient an einer Nebenerscheinung erkrankt.

Ähnliche Erfahrungen kann man bei der äußerlichen Behandlung mit sensibilisierenden Stoffen machen. Patienten, welche seit Jahren wegen *Ulcer cruris* oder *Psoriasis* behandelt werden, weisen zu einem relativ hohen Prozentsatz (5—10%) Sensibilisierungen gegenüber Salbenbestandteilen wie Resorcin, Perubalsam, Anaesthesin auf. Oft manifestiert sich eine Überempfindlichkeit bei der Wiederaufnahme der Behandlung nach einer längeren Pause. Die Sensibilisierung geschieht sehr oft stumm. Eine gleichsinnige Beobachtung ist beim Gewerbeekzem gemacht worden, indem dieses häufig nach längeren Arbeitspausen durch Ferien- oder Militärdienst auftritt (GOUGEROT). Das Absetzen einer Behandlung kann offenbar auch zum Entstehen einer Überempfindlichkeit Anlaß geben. Das Fortsetzen einer Behandlung ebenso, obwohl es auch Beispiele gibt, welche für das Verschwinden der Überempfindlichkeit durch das Fortsetzen der Behandlung sprechen. So sah LINDEMAYR (2) bei 34 Patienten, welche an Exanthem durch Hydantoinderivate gelitten hatten, 25mal eine gute Verträglichkeit bei Fortsetzen dieser Therapie und nur fünfmal ein Wiederauftreten des Exanthems. Nur in drei Fällen wurden andere Organe befallen. Es zeigte sich Fieber, Lymphknotenschwellungen, Leuko- und Thrombopenie. In einem Fall trat ein andersartiges Exanthem auf. Bei der Salvarsanbehandlung erwies sich die Fortsetzung der Therapie nach Auftreten von Nebenerscheinungen mit dem gleichen Medikament als gefährlich da, wenn auch oft erst nach längerer Zeit, schwere Nebenerscheinungen anderer Art wie Purpura, Agranulocytose, Erythrodermie auf das Alarmzeichen eines 9 Tage-Exanthems folgen konnten.

Jede Art der Dosierung und jede Art des Kurschemas kann zu Nebenerscheinungen führen. Eine langdauernde Behandlung sensibilisiert naturgemäß durch ihre zahlreichen Kontakte mehr als eine kurze Behandlung. Der pausenlosen Therapie ist vom Standpunkt der Sensibilisierung aus gegenüber der intermittierenden der Vorzug zu geben.

### c) Einfluß indirekter Faktoren (Disposition, Vererbung, Infektionen)

Können individuelle Faktoren die Sensibilisierung begünstigen? Auf dem Gebiete der Allergien sind einzig bei den sog. Atopien (Neurodermitis, Heufieber,

Asthma) familiäres Auftreten mit Sicherheit beobachtet worden, wobei die Vererbung sich wahrscheinlich auf die leichte Sensibilisierbarkeit bezieht. Für die Kontaktekzeme und die Arzneiexantheme sind in der Literatur nur einzelne solche Beobachtungen vorhanden. HANHART teilt solche Stammbäume mit, KRIEGK stellte vier Familiengeschichten mit Disposition zur Salvarsanallergie zusammen. DIEM und SCHNYDER berichten über Penicillinurticaria bei eineiigen Zwillingen. Ähnliche Beobachtungen machten RIEHL jr. u. GRUETZ. LINDEMAYR (2) hingegen kann an seinem Material von über 300 Arzneiexanthenen keine solche Beobachtungen mitteilen. Auch ALBAHARY ist der Auffassung, daß die Vererbung bei den Sensibilisierungen durch Medikamente nicht von praktischer Bedeutung ist. LINDEMAYR (2) macht mit Recht auf die Schwierigkeiten bei Verwendung von anamnestischen Angaben besonders aus früheren Generationen aufmerksam. Nur wenn der Arzt persönlich die Überempfindlichkeiten in den verschiedenen Generationen feststellte, können dieselben mit gutem Gewissen für die Vererbungstheorie verwendet werden. Die Disposition liegt wohl viel eher auf dem Gebiet einer meist erworbenen Stoffwechselstörung. HURIEZ, OBERSTE-LEHN u. PRIBILLA sowie BOGG haben festgestellt, daß Patienten mit Sensibilisierungen gegenüber Arsenpräparaten, Goldpräparaten und Sulfonamiden diese Stoffe vermindert ausscheiden bzw. in der Haut vermehrt speichern und glaubten, daß aus dieser Grundlage die Sensibilisierung zustande kommt. SAMTER und BERRYMAN ziehen, wie schon oben erwähnt, die enzymatischen Störungen in den Bereich der dispositionellen Momente der Arzneiexantheme. Ein Enzym-Krüppel baut die Medikamente weniger gut ab. Es kann dadurch nicht nur zu einer relativen Überdosierung mit toxischen Nebenerscheinungen, sondern auch zu einer Sensibilisierung kommen. Da Enzymschwächen unter Umständen erblich bedingt sind, besteht zum mindesten die theoretische Möglichkeit, daß Erbfaktoren doch eine Rolle spielen (MOTULIKY). BROWN untersuchte die bei 10% der amerikanischen Neger angeborene Eigenschaft, auf Primaquin mit einer Hämolyse zu reagieren. Hier liegt auf hämatologischem Gebiet ein mit der Negerrasse verbundener Erbfaktor vor, der auf einem Enzymmangel der Erythrocyten beruht. Ein erblicher Enzymschaden ist auch die Ursache einer Überempfindlichkeit auf das Muskelrelaxans Suxinylcholinchlorid, welches sich durch Vergiftungserscheinungen mit Apnoe äußert (ALLOT u. THOMSON).

Es scheint mir wahrscheinlich, daß man mit der Zeit immer mehr feststellen wird, daß Enzymschädigungen, welche zu einer qualitativen und quantitativen Änderung der Abbauprodukte und Metabolyte der Medikamente führen, die Ursache von Arzneiüberempfindlichkeiten sind.

Zusätzliche Faktoren, welche eine Sensibilisierung erleichtern, sind gleichzeitig bestehende Infektionen, Krankheiten oder auch von außen wirkende Momente wie das Licht.

So sah man im Beginn der Penicillinära eine Häufung der Penicillinallergien bei Patienten mit Mykosen, da offenbar die ersten noch ungereinigten Penicillinpräparate gemeinsame Antigene mit gewissen Dermatophyten hatten. Speziell PECK, SIEGAL, GLICK und CURTIN, MARCHIONINI und GÖTZ berichten über häufige positive Trichophyтинreaktionen bei Patienten mit primärer Penicillinallergie. SCHUPPLI (1), LINDEMAYR (2) glauben an diese Gruppensensibilisierung durch Dermatomykosen als Ursache dieser Häufung. 1956 fand ich bei penicillinbehandelten Patienten welche an Dermatomykosen litten, keine größere Zahl von Nebenerscheinungen mehr, da die heutigen Penicillinpräparate offenbar keine gemeinsamen Antigene mit den Mykosen mehr aufweisen. Bereits vorhandene Allergien ekzematöser Natur wirken disponierend für die Sensibilisierung für ein weiteres Antigen. So fand ich bei mit Penicillin behandelten Ekzempatienten



2,7% Penicillinallergien gegenüber nur 1% bei venerischen Kranken. Auf die fördernde Wirkung der gonorrhöischen Infektion bei der Entstehung der Erythema nodosum-artigen Sulfathiazolexantheme wird im nächsten Kapitel eingegangen. In diesem Zusammenhang ist noch die Neigung von Patienten mit Dermatitis herpetiformis zu allergischen Reaktionen auf Jod und Brom sowie die gehäufte Salicyllallergie bei Neurodermitis hinzuweisen (SULZBERGER und BAER (1)].

#### **d) Die Rolle des Lichtes bei der Entstehung allergischer Arzneiexantheme**

Das Licht kann, wie auf S. 547 aufgeführt, bei jedem Menschen Hautausschläge durch photodynamische Substanzen erzeugen, wobei ein obligat toxisches Geschehen vorliegt. Daneben besteht die Möglichkeit, daß sich bei einzelnen Menschen eine Allergie gegen die kombinierte Wirkung Licht—Medikament entwickelt. Diese Überempfindlichkeit hat man Photoallergie genannt. Photoallergische Reaktionen sind speziell nach Sulfonamiden beobachtet und von EPSTEIN und BURCKHARDT eingehender untersucht worden; wie im Kapitel „Arzneiexantheme durch Sulfonamide“ genauer besprochen, führt die kombinierte Wirkung Licht—Medikament, beeinflußt durch verschiedene, accidentielle und dispositionelle Momente zum Exanthem. Zunächst absorbiert das Medikament in der Haut Lichtstrahlen. Die in diesem Milieu absorbierten Strahlen sind nicht ohne weiteres mit dem Absorptionsspektrum des Medikaments *in vitro* identisch, da das Lösungsmittel die physikalische Absorption beeinflußt. Das Aktionsspektrum des Sulfanilamides *in vitro* stimmt z. B. nicht mit dem Aktionsspektrum des Sulfanilamides in der Haut überein, indem Patienten auf Strahlen von größerer Längewelle überempfindlich werden, als das Absorptionsspektrum des Sulfanilamides *in vitro* anzeigt. Der Vorgang der photodynamischen Reaktion ist ein Oxydationsprozeß (BLUM). BURCKHARDT, SCHWARZ u. SPECK prüften deshalb die Möglichkeit, daß Oxydationsprodukte der Medikamente, die vielleicht bei gewissen Menschen in einem stärkeren Maße entstehen als bei einem andern, die eigentlich sensibilisierenden Substanzen sind. Ein Katalasemangel im Blut, der allerdings erst im Tierversuch nachgewiesen werden konnte, könnte das disponierende Moment sein. Einzelne Patienten mit photoallergischen Ekzemen durch Sulfonamide sowie Patienten mit Lichtexanthenen durch Largactil (Megaphen) sind auf Oxydationsprodukte dieser Medikamente überempfindlich, eine Beobachtung, welche diese Theorie bestätigt. WATKINSON u. HILLIS beobachteten ein gehäuftes Auftreten von Lichtexanthenen in 49% der Fälle bei gleichzeitiger Vaccinierung mit Kuhpockenvirus, ein interessantes Beispiel, daß eine Infektion einen allergischen Vorgang fördern kann.

### **3. Exanthem durch indirekte Wirkung von Arzneimitteln**

#### **a) Die Herxheimersche Reaktion (direkter Biotropismus von MILIAN)**

Bei der Behandlung von Infektionen tritt manchmal kurz nach der ersten Medikation eine Verschlimmerung des Krankheitsbildes auf. Besonders deutlich kann man dieses Phänomen bei der sekundären Syphilis beobachten, indem wenige Stunden nach der ersten Neosalvarsan- oder Penicillininjektion unter Fieberanstieg, Kopfschmerzen, allgemeinem Krankheitsgefühl ein Aufflammen des sekundär luischen Hautausschlages auftritt. Oft wird die Roseola in diesem Moment erst sichtbar. In der Umgebung des Primäraffektes entwickelt sich ein starkes Ödem. Im Stadium der Lues latens äußert sich diese zum ersten Mal von HERXHEIMER beschriebene Reaktion durch einen Fieberanstieg. Bei tertiärer Organlues kann sie ebenfalls zu einer Verschlimmerung des Krankheitsbildes, z. B.

Herzkrise bei Mesaortitis, führen. Eine latente, progressive Paralyse kann in ein akutes Stadium übertreten. Die Herxheimersche Reaktion wird bei der Penicillintherapie der Syphilis viel häufiger beobachtet als bei der Neosalvarsanbehandlung dieser Krankheit [BURCKHARDT (4)]. Nach FARMER tritt sie in 50—70% der Fälle auf. Sie kann sogar diagnostisch ausgewertet werden. Tritt bei einem Patienten mit fraglicher Seroreaktion oder einer klinisch fraglichen Syphilis nach einer Penicillininjektion eine Fieberreaktion auf, so ist die Wahrscheinlichkeit groß, daß er an einer Lues leidet. Sogar innerhalb der Inkubationszeit der Syphilis kann sie beobachtet werden. Ihre Natur ist nicht sicher aufgeklärt. Wahrscheinlich handelt es sich um die Wirkung der durch die Chemotherapie freiwerdenden Endotoxine der Spirochäten, somit um eine Auswirkung der Krankheitserreger und nicht um eine direkte Wirkung des Medikamentes. Nach FARMER besteht ein Alles-oder-Nichts-Gesetz. Die Dosis des Penicillins spielt bei der Auslösung keine Rolle. Es genügen hierzu schon 10 E/kg Körpergewicht. Auch bei der Behandlung anderer Krankheiten mit Chemotherapeutica kann man gelegentlich ein Aufflammen des Krankheitsbildes beobachten und mit der Herxheimerschen Reaktion bei der Syphilis in Analogie setzen.

### b) Der Biotropismus

Der französische Dermatologe MILIAN war der Auffassung, daß die scarlatiniformen oder rubeoliformen Salvarsanexantheme, welche um den 9. Tag nach der ersten Behandlung auftreten, eine durch die Salvarsanbehandlung aufgepeitschte, echte Scarlatina oder Rubeola seien. Damit stieß er auf starken Widerstand. Ganz offensichtlich waren diese keine echten infektiösen Scharlach- oder Masern-Exantheme. Niemals konnte beobachtet werden, daß von ihnen etwa eine Epidemie ausging. Auch das klinische Bild entsprach nur zum kleinen Teil diesen Infektionskrankheiten. Die Auffassung der 9 Tage-Exantheme als Sensibilisierung in Analogie zu den Serumexanthemen konnte ja auch durch experimentelle Sensibilisierungen am Menschen durch ENZBRUNNER u. WENDLBERGER bewiesen werden. Trotzdem bargen die Gedanken von MILIAN einen Kern von Wahrheit. Es gibt infektiöse Hautkrankheiten, wie z. B. der Herpes zoster und der Herpes simplex, die während einer medikamentösen Behandlung, z. B. durch Arsen oder Goldpräparate auftreten, wobei man den bestimmten Eindruck hat, daß die Medikamente wahrscheinlich in Kombination mit der behandelten Infektionskrankheit die Reaktionslage so verändert hat, daß die schlummernde Krankheit zum Ausbruch kommen konnte. An einen solchen Zusammenhang denkt man auch, wenn Hautkrankheiten durch eine Medikation provoziert werden, deren Ursache noch unbekannt ist, wobei man jedoch vermutet, daß sie einen unbekanntem Erreger haben. Ich nenne hier das Erythema nodosum, das Erythema exsudativum multiforme, den Lichen ruber planus, die Psoriasis, den Lupus erythematoses.

Das Erythema nodosum wurde in erster Linie bei der Behandlung der Gonorrhoe durch Sulfathiazol beobachtet [MIESCHER (3)]. Es bedarf offenbar sowohl dieses infektiösen Momentes als auch dessen Beeinflussung durch ein bestimmtes Chemotherapeuticum, um ein Erythema nodosum zu provozieren. Der komplizierte und spezifische histologische Aufbau der Knoten ließ MIESCHER annehmen, daß diese im wesentlichen schon vorgebildet gewesen sein müßten. Die wenigen Stunden, die nach der Einnahme des Medikamentes bis zum Auftreten des Ausschlages vergehen, können nicht genügt haben, um dieses histologische Gebäude aufzubauen. Erythema-nodosumartige Arzneiexantheme sind nach GREITHER auch nach Antipyrin, Luminal und Halogen beobachtet worden.

Auch das Licht kann, wie auf S. 553 aufgeführt, Arzneiexantheme provozieren, wobei die Möglichkeit einer phototoxischen oder photoallergischen Pathogenese gegeben ist.

Sind die Kriterien für diese beiden Wirkungsweisen nicht erfüllt, so kann es sich um ein Photobiotropismus handeln (JAUSION), wobei das Licht auf einem vorläufig noch unbekanntem Wege die Entstehung und Lokalisation des Exanthems fördert.

Die Pathogenese dieser Gruppe von Arzneiexanthenen ist noch sehr unklar und es bestehen verständlicherweise verschiedene Auffassungen. Es gibt auch Autoren, welche sie als Ausdruck einer Sensibilisierung betrachten und in die Gruppe 2 einordnen. Erst wenn einmal in ferner Zukunft die Biochemie der pharmakologischen Wirkung der Infektionskrankheiten und ihre wechselseitigen Beziehungen weiter aufgeklärt sein werden, wird man diese komplizierten Verhältnisse besser übersehen können.

### **c) Hautausschläge auf infektiöser Basis infolge Veränderung des Biotopes durch das Medikament**

Unter der Behandlung mit Breitspektrum-Antibiotica, speziell mit Tetracyclin (Aureomycin, Terramycin, Achromycin), werden auf der Haut die vorhandenen Staphylokokken und Streptokokken weitgehend abgetötet. Im Darm fallen die Colibacillen dem Sterilisierungsprozeß zum Opfer. Durch die auf diese Weise veränderte Situation kommen Pilze, speziell Soorpilze, zur Entwicklung und können auf der Haut, besonders in der Analgegend oder Inguinalgegend zu dermatologischen Soormykosen führen. Auch auf den Schleimhäuten und in inneren Organen findet man eine Vermehrung der Soorpilze während einer längeren Behandlung mit Antibiotica (GRACIANSKY, LECLERCQ u. DELAPORTE). Die Vermehrung der *Candida albicans* im Stuhl, in der Mundhöhle und in der Vagina sowie auf der Haut ist unbestritten. Die Fälle von klinisch manifesten Mykosen in Form von Intertrigo, Hautabscessen, generalisierter Eruption auf der Haut, Mund- und Schleimhaut, Soor oder gar Lungensoor sind jedoch relativ selten, so daß ein zusätzlicher Faktor der individuellen Resistenzschwäche noch dazu kommen muß.

Auch die Faktoren, welche zur Vermehrung der Soorpilze führen, werden diskutiert. Ein direkter, befördernder Einfluß der Antibiotica auf das Pilzwachstum konnte nicht festgestellt werden (GRACIANSKY u. Mitarb., MOORE, CAMPBELL u. SASLAW, LIPNIK, KLIGMAN u. STRAUSS, JOHNSON, WOODS u. Mitarb., MARSELOU u. SECRETAIN). Auch die Virulenz der Pilze wird durch die Antibiotica nicht gesteigert (FOLEY u. WINTER). Bekanntlich werden durch die Zerstörung der Darmflora die Bildung der Vitamine der B-Gruppe stark herabgesetzt. Dieser Faktor hat wahrscheinlich für die Zunahme der Soorpilze eine gewisse Bedeutung, wenn auch ein direkter Einfluß dieser Vitamine als hemmender Faktor auf das Pilzwachstum nicht eindeutig festgestellt werden konnte (GRACIANSKY). Hingegen sind vielleicht gewisse Fälle von Pruritus und Stomatitis Folgen dieser medikamentös verursachten Hypovitaminose (s. Kapitel S. 576).

Die exakte biologische Grundlage dieser medikamentösen Soormykosen ist noch nicht bekannt. Möglicherweise hat die Besiedlung der Haut mit Kokken nicht nur Nachteile, indem diese eine gewisse antagonistische Wirkung auf andere Krankheitserreger, z. B. Soorpilze, ausüben. Fällt diese weg, so können die Pilze ungehemmt wachsen. In der Zoologie und Botanik sind in der freien Natur ähnliche Erscheinungen bekannt. Durch die Vernichtung der Insekten mit DDT vermehrten sich spinnenartige Parasiten und richteten in den Gemüsekulturen

größeren Schaden an als die ursprünglich bekämpften Insekten. Die zum Teil unerwünschte Vermehrung des Rotwildes (Hirsche) in den Alpen ist letztendlich auf die Vernichtung der großen Raubtiere Bär und Luchs zurückzuführen.

## II. Die verschiedenen klinischen Bilder des Arzneiexanthems

Bei der komplexen Genese der Arzneiexantheme ist auch ihr klinisches Bild außerordentlich mannigfaltig. Es gibt kaum ein dermatologisches Krankheitsbild, in dessen Pathogenese nicht auch die Medikation in Betracht gezogen werden muß. Der Arzt muß bei jeder Dermatoze, wie übrigens auch bei zahlreichen Krankheiten anderer Organe, immer an die Möglichkeit von medikamentösen Nebenerscheinungen denken. Immerhin treten gewisse Krankheitsbilder regelmäßig als Arzneiexantheme auf, während diese Beziehungen bei anderen seltener sind. Speziell diejenigen Arzneiexantheme, welche eine allergische Genese haben, weisen ein bestimmtes klinisches Bild auf, welches sich in ähnlicher Weise oft wiederholt.

Die klinische Form hängt nach der Allergielehre dabei nicht vom sensibilisierenden Antigen des Medikamentes, sondern vom Schockorgan ab, indem — worauf schon auf S. 548 hingewiesen wurde — bei der vorliegenden Sensibilisierung der Epidermis ein Ekzem zustande kommt. Ist hingegen der cutan-vasculäre Apparat das Schockorgan, so kommt es zu maculösen, papulösen, urticariellen Reaktionen in der Cutis, welche sowohl als Sofortreaktion (Urticaria) oder als weder urticariell noch ekzematöse Reaktion in Form von vielgestaltigen, maculösen Ausschlägen auftreten können. Gesellt sich noch eine hämorrhagische Diathese dazu, so erhalten die Efflorescenzen einen hämorrhagischen Charakter (Purpura). Für die Charakterisierung des klinischen Bildes ist die Zahl der Efflorescenzen, ihre Konfiguration und das Verteilungsbild von Bedeutung. Bei den ekzematösen Allergien, welche durch einen äußeren Kontakt ausgelöst werden, entspricht das Verteilungsbild weitgehend dem Ort der Kontaktfläche der Noxe. Bei innerlicher Einverleibung kommt eine Ausbreitung auf den Körper zustande, welche die ganze Skala von Knötchengruppen auf den Beuge- und Streckseiten der Extremitäten bis zur generalisierten Erythrodermie einnehmen kann.

Bei den cutan-vasculären Überempfindlichkeiten kann das Bild einer eigentlichen Urticaria oder eines erythematösen urticariellen Exanthems von verschiedener Ausbreitung bestehen. Eine häufige Manifestation der Arzneiallergie sind die sog. scarlatiniformen, rubeoliformen und morbiliformen Ausschläge, deren Einzelefflorescenz maculös ist und einer cutan-vasculären Allergie von nicht eigentlich urticariellem Charakter entspricht. Sie sind meistens über den ganzen Stamm und die Extremitäten in Form eines akuten Schubes oder Rushes ausgebreitet und befallen auch das Gesicht. In einzelnen Fällen können sie auch blasig werden oder in Schuppung übergehen. Oft haben sie zum mindesten an den unteren Extremitäten einen hämorrhagischen Charakter.

Es ist oft schwierig, ein exanthematisches Arzneiexanthem zu charakterisieren. Die Entscheidung, ob es sich mehr um eine epidermale, ekzematöse oder eine cutan-vasculäre Reaktion handelt, kann klinisch unmöglich sein. Eine histologische Untersuchung vorzunehmen, würde sich höchstens aus theoretischen und bei dem oft rasch verschwindenden Exanthem nicht aus praktischen Gründen rechtfertigen. Die Benennung morbiliform, scarlatiniform, Erythema exsudativum multiforme-artig geschieht oft nur auf Grund einer mehr oder weniger deutlich vorhandenen Ähnlichkeit mit den betreffenden Krankheitsbildern und ist deshalb subjektiven Momenten unterworfen.

Außer diesen disseminiert auftretenden Hautausschlägen gibt es Arzneiexantheme, die an einer oder einigen wenigen umschriebenen Stellen auftreten. Da bei wiederholt intermittierender Einnahme des auslösenden Medikamentes der Ausschlag meist wieder an der gleichen Stelle wie bei früheren Schüben auftritt, spricht man von fixen Arzneiexanthenen. Der Charakter der Efflorescenz der fixen Exantheme ist verschieden. Es gibt ekzematöse, pustulöse, maculöse und auch hämorrhagische fixe Arzneiexantheme.

Die meisten dieser Hautausschläge sind von einem Pruritus begleitet. Der Pruritus kann jedoch auch als einziges Symptom einer Arzneiüberempfindlichkeit auftreten; unter Umständen als warnendes Vorzeichen eines nachfolgenden Hautausschlages. Es ist jedoch ungewiß, ob man einen Pruritus an sich schon als das sichere Zeichen einer Sensibilisierung auffassen darf.

Sehr mannigfaltig sind die Bilder, die durch die pharmakologische, toxische, biotropische oder andersartig indirekte Wirkung zustande kommen. Da gibt es Krankheitszustände, welche nur durch ein bestimmtes Medikament hervorgerufen werden, wie das Bromoderma tuberosum, oder für eine bestimmte Gruppe charakteristisch sind, wie die Jodacne, die Bromacne.

Eine große Zahl seltener, dermatologischer Krankheitsbilder, ja sogar Infektionskrankheiten der Haut können durch Medikamente provoziert werden, so das Erythema nodosum, der Lichen ruber, der Herpes zoster, das Erythema exsudativum multiforme, wobei die Zusammenhänge mit dem Medikament sicher oder auch nur möglich sind, wie z. B. beim Lupus erythematodes. Eine Reihe amerikanischer Autoren (ALBAHARY) beschrieben Lupus erythematodes acutus-ähnliche Syndrome nach dem Phthalacinpräparat Apresolin, das zur Behandlung des hohen Blutdruckes gebraucht wird. Bei einem scalatiniformen Hydan-toin-Exanthem sowie bei einer Erythrodermie durch Penicillin fanden P. MIESCHER u. J. DELACRÉTAZ Lupus erythematodes-Zellen.

Im folgenden Kapitel werden die einzelnen klinischen Bilder der Arzneiexantheme behandelt, wobei nach einer kurzen Beschreibung diejenigen Medikamente aufgezählt werden, von denen bekannt ist, daß sie das betreffende Krankheitsbild hervorrufen können. Die Listen sind selbstverständlich sehr unvollständig. Sie geben in erster Linie die eigene Erfahrung sowie mir zugängliche Mitteilungen aus der neueren Literatur wieder. Eine vollständige Liste, welche jede einzelne Mitteilung berücksichtigen würde, käme einer Medikamentenaufzählung gleich vom Umfange mehrerer hundert Seiten. Aus der Liste soll man nur sehen, welche Arzneien vorwiegend diese oder jene klinische Form des Arzneiexanthems verursachen. Diese Abschnitte sollen als diagnostische Hilfsmittel dienen können, indem der Arzt beim Vorliegen eines bestimmten klinischen Bildes und dem Verdacht auf Arzneiexanthem nachsehen kann, ob die Wahrscheinlichkeit besteht, daß dieses Krankheitsbild durch ein bestimmtes Medikament hervorgerufen wurde.

## 1. Die ekzematösen Arzneiexantheme

### a) Das klinische Bild

Das klinische Bild des Ekzems ist in den Kapiteln MIESCHER beschrieben. Das Arzneiexanthem ist ein Kontaktekzem, zum mindesten so weit es der ätiologischen Gruppe der allergischen Arzneiexantheme angehört, so daß es selten dem Charakter des seborrhoischen, des pityriasiformen Ekzems oder der Neurodermitis annimmt (Ausnahme Goldexanthem). Seine Efflorescenzen sind im allgemeinen die klassischen Ekzemknötchen, Bläschen und Blasen, welche bei interner Gabe

des Medikamentes disseminieren, bei lokaler Anwendung mehr lokalisiert auftreten. Das Bild kann unter Umständen ein sehr akutes sein mit massiver Schwellung, Blasenbildung und Nässen ausgedehnter Hautpartien. In schweren Fällen entwickelt sich eine Generalisation bis zur diffusen Erythrodermie, bei welchen die ganze Haut gerötet, infiltrierte, schuppig, teilweise nässend ist. Dieses letztere Krankheitsbild gehört zu den schwersten Zuständen in der Dermatologie, und es kann auch nach Absetzen der Behandlung viele Monate dauern, bis sich der Patient von diesem Zustande erholt hat. Als Komplikation treten Pyodermien, Furunkel, Abszesse auf, welche besonders vor der Zeit der Corticosteroide und Antibiotica nicht selten zum Tode des Patienten führten. Eine Erythrodermie führt auch heute noch durch den starken Eiweiß- und Energieverlust zu einer bedeutenden Schwächung der Widerstandskräfte.

Es kommt vor, daß Arzneiexantheme nur an den von Kleidern unbedeckten Körperstellen nach Belichtung durch Sonnenschein oder künstliche Höhensonne auftreten. Diese auf phototoxischer, meist aber photoallergischer eventuell photobiotropischer Basis (s. S. 547 u. 553) entstehenden Arzneiexantheme haben am häufigsten einen ekzematösen Charakter. Die Sulfonamide, Largaetil (Megaphen) die Paraaminosalicylsäure, Anaesthetica, Lichtschutzmittel, Acridinfarbstoffe, aber auch Neosalvarsan sind Medikamente, welche solche Lichtdermatosen verursachen können.

### b) Medikamente, welche ekzematöse Arzneiexantheme hervorrufen

Die Arzneiexantheme werden verschieden definiert. Eine weite Definition umfaßt damit alle Hautausschläge, welche durch Arzneien entstehen. Eine eingeschränkte Definition schließt die Kontaktekzeme, welche durch eine äußere Berührung mit der Noxe entstehen, aus, und definiert die Arzneiausschläge als jene Hautveränderungen, die durch eine perorale, subcutane, intramuskuläre, intravenöse Applikation entstehen. Da die gleichen Medikamente beim gleichen Patienten einmal lokal von außen auf die Haut gebracht, ein anderes Mal nach peroraler Einnahme oder parenteraler Applikation das gleiche Arzneiexantheme hervorrufen, scheint mir die Beschränkung der Diagnose Arzneiexantheme auf die Folgen einzelner Einverleibungsarten als ungerechtfertigt. Ich berücksichtige deshalb alle Hautausschläge, die durch Arzneien entstehen, gleichgültig, ob sie von außen oder von innen mit der Haut in Berührung kommen.

#### α) Antibiotica und Chemotherapeutica

1. *Antimalariamittel*. Chinin, Mepacrin, Nivaquin (selten), Plasmochin.
2. *Arsenverbindungen* (disseminierte Ekzeme, schwere Erythrodermien). — Dreiwertige, organische Arsenverbindungen: Salvarsan und Neosalvarsan (Arsphenamin und Nearsphenamin). — Fünfwertige, organische Arsenverbindungen: Acetarson (in Vaginalzäpfchen; Arsenanteil des Devegans bei Behandlung von Fluor vaginalis), Marphaside (Oxophenarsin), Natriumdithiylarsenat, Spirotrypan, Spirozid, Syntarsol, Tryparsamid.
3. *Penicilline* (selten), Tetracycline (sehr selten).
4. *Antituberculosa*. Isonicotylhydrazid (Rimifon, Neoteben), Streptomycin.
5. *Sulfonamide* (oft an belichteten Hautstellen auf photoallergischer Basis, Ausdehnung bis zur Erythrodermie, Cibazol (Sulfathiazol), Dagenan (Sulfanilamidpyridin), Gantrisin (3,4-Dimethyl-5-sulfanilamidoisoxazol), Irgafen (N<sup>1</sup>-3,4-Dimethylbenzoyl-sulfanilamid), Marfanil (p-Aminomethylbenzolsulfanilamid), Nadisan (N<sub>1</sub>-Sulfanyl-N<sub>2</sub>-butylcarbamid), Sulfanilamid.

β) *Antihistamine*. Antistin (Hydrochlorid des 2-Phenylbenzyl-aminoäthyl-imidazolins), Phenergan (Chlorhydrat des Dimethylamino-2-methyl-2-äthyl-phenothiazin; häufig Exantheme an belichteten Hautstellen von photoallergischem Charakter mit starker Lichtempfind-

lichkeit), Pyribenzamin (Hydrochlorid des Benzyl-a-pyridyl-demethyläthylendiamins), Synopen (N-Dimethylamino-äthyl-N-p-chlorbenzyl- $\alpha$ -aminopyridinhydrochlorid).

**γ) Desinfektionsmittel** (s. auch unter Quecksilberverbindungen). Äthylalkohol (HAXTHAUSEN u. LOMHOLT), Formaldehyd, Phenol, quarternäre Ammoniumverbindungen (Bradasol, Desogen), Targesin.

**δ) Goldverbindungen** (Pityriasiforme, seborrhoide, psoriasiforme Ekzeme der Gelenkfalten, Erythrodermien; BOGG), Fosfocrisole (Natrium; Goldverbindungen der p-di-methylamino-phenylphosphinigen), Lopion (auroallylthioharnstoffbenzoesaures Natrium), Salyrgan (salicylhydroxymerkurimethoxypropylamidoessigsäures Natrium).

**ε) Quecksilberverbindungen.** Amalgan bei Zahnfüllungen (JOHNSON, ROBINSON), Calomel, Esidron (Pyridincarbonensäureoxypropylamid-merkuritheophyllin-Natrium), Mercurchrom, Merfen [Quecksilberperborat; BURCKHARDT (3)], Merthiolate, metallisches Quecksilber in der grauen Salbe, Quecksilberdiuretica, Salyrgan (OPPIKOFER, FEHRENBACH), weiße Quecksilberpräcipitatsalbe.

**ζ) Salicylsäureverbindungen.** Paraaminosalicylsäure (Erythrodermien, Ekzeme an den belichteten Hautstellen durch Photoallergie), Salicylsäure, Saligenin (Salicylalkoholverbindung), Methylsalicylat.

**η) Varicenverödungsmittel.** Chininhydrochlorid, Etolein, Salicylsäurelanolin, Varicocid (Abb. 1) (WESTERBORN).

### θ) Verschiedene dermatologische Arzneimittel.

1. *Anaesthetica.* Anaesthesin, Novesin, Novocain (Percaïn), Nupercain, Pantestin.

2. *Desinfizientien.* Anthrarobin, Gentianaviolett, Mitigal, Phenol, Rivanol, Selsun (Selensulfid; FORMAN), Sterosan (Chloroxychinolin), Undecilenverbindungen (ROGERS), Vioform (Jodchloroxychinolin), Eurax [BERESTONE (2)], Pellidol (FLECK).

3. *Cortisonacetate* [selten; BURCKHARDT (7)].

4. *Perubalsam* (ENGELHARDT, HOLLANDER, HJORTH).

5. *Resorcin.*

6. *Salbengrundlagen.* Carbowachs (Polyäthylenglycol; STRAUSS), Lanolin (SULZBERGER), Vaseline (HOLLANDER), Eucerin (BANDMAN u. REICHENBERG).

**ι) Verschiedene Medikamente.** BAL (JENKINS), Chinidin, Codein, Colchicin, Ephedrin Hausstaubextrakt (DERBES u. CARO), Morphinum, Opium, Physostignin, Zinksulfat, Wismut), Leinsamen (BURCKHARDT u. HELLERSTRÖM).



Abb. 1. Ekzem durch Varicocid

## 2. Arzneiexantheme maculöser und urticarieller Art

(morbiliforme, scarlatiniforme, Erythema exsudativum multiforme-ähnliche, urticarielle Exantheme)

### a) Das klinische Bild

Der maculös, exanthematisch ausgebreitete Arzneiausschlag ist neben dem Ekzem die häufigste Form der dermatologischen Äußerung einer Arzneiüberempfindlichkeit. Der Patient wird oft plötzlich von einem Ausschlag befallen, bei welchem der ganze Stamm, die Extremitäten und auch das Gesicht von roten Flecken von Münzengröße bedeckt ist, so daß der Vergleich mit einem akuten infektiösen Exanthem, Röteln, Scharlach, Masern, naheliegt. Je nach der Größe der Flecken liegt der Vergleich mit der einen oder anderen Infektionskrankheit

näher. Die anderen Erscheinungen dieser Krankheiten wie Enanthem, Drüenschwellungen, Fieber, Krankheitsgefühl fehlen weitgehend. Sehr oft treten diese maculösen Ausschläge am 10. Tag nach der ersten Einnahme oder anderer Einverleibungsart des Medikamentes auf.

Außer diesen oft nach wenigen Tagen wieder verschwindenden maculösen Exanthenen gibt es Varianten, bei denen die einzelnen Efflorescenzen leicht

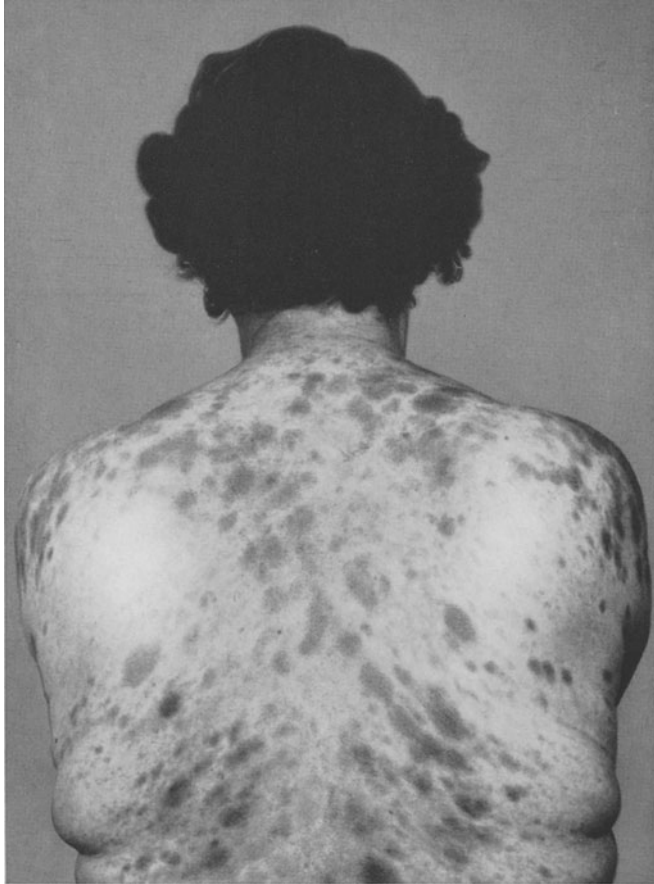


Abb. 2. Maculo-papulöses Arzneiexanthem durch Saridon

infiltriert sind und eventuell mehrere Tage bis Wochen dauern können. Andere wieder haben einen urticariellen Charakter, indem sie zwar von einem Ödem begleitet sind, das aber rasch wieder verschwindet, so daß innerhalb von wenigen Stunden Efflorescenzen kommen und gehen können. Daneben können auch eigentliche Urticariaefflorescenzen da sein, wie z. B. nach Penicillin, wobei sich bei längerer Dauer oft Phänomene der Urticaria factitia dazugesellen. Das vielseitige Bild enthält manchmal auch Efflorescenzen, welche sich von einer Macula zu einer Papel und zu einer Blase entwickeln, so daß Ähnlichkeiten mit einem Erythema exsudativum multiforme, einer Dermatitis herpetiformis oder einem Pemphigus entstehen, ohne daß jedoch eine morphologische Identität mit den klassischen Formen dieser Krankheitsbilder bestände.



Nach Penicillininjektionen oder besonders nach Einspritzungen von Allergenextrakten, z. B. Pollenantigenen bei den Sensibilisierungskuren sowie artfremder Seren, eiweißhaltiger Bakterienvaccinen, nach eiweißhaltigen Organextrakten und Hormonen artfremder Provenienz, kann sich eine akute Urticaria mit Quinkeschem Ödem und allgemeiner Schockerscheinung von bedrohlichem Charakter einstellen. Die Hautsymptome sind dabei oft von allergischen Reaktionen anderer Schockorgane, Asthma bronchiale, Rhinitis vasomotorica, Blutdruckabfall, Brechreiz, Durchfall, begleitet.

### b) Liste der Medikamente,

welche vorwiegend maculo-papulöse, gelegentlich papulo-vesiculöse, disseminierte Exantheme verursachen (scarlatiniforme, rubiolförmige, Erythema exsudativum multiforme-artige Exantheme)

**α) Analgetica, Antipyretica, Antirheumatica.** *Phenacetin, Pyrazolone:* Antipyrine, Butazolidin (Phenylbutazon), Pyramidon (Dipyrin), Irgapyrin (Butazolidin-Dipyrin), Saridon (Abb. 2) (Phenazetin-Antipyrin).

**β) Chemotherapeutica.** *Arsenverbindungen, organische,* wie unter I, a, β. *Goldverbindungen* (relativ selten). *Sulfonamide,* Streptomycin, Salicylaten, Atebrin.

**γ) Hydantoine.** Hydantal, Nirvanol (sehr häufig).

**δ) Hypnotica.** *Chloralhydrat. Barbiturate:* Dial, Luminal, Veronal.

**ε) Tranquillizer.** Chlorpromazine, Meprobamat (MILTOWN).

**ζ) Verschiedene Medikamente.** Atropin (MATANIC), Bromsulfalein, Prednison (nur ein Fall von BONNER u. HOMBURGER bekannt).

### c) Liste der Medikamente, welche vorwiegend urticarielle Exantheme verursachen

**α) Allergenextrakte.** Extrakte von Inhalations- und Nahrungsmittelallergenen, welche für diagnostische und therapeutische Zwecke, für Scarifikationsproben, Intracutanteste und zu subcutanen oder intramuskulären Desensibilisierungsinjektionen gebraucht werden.

**β) Blut.** Frischblut, Konservenblut, Serum, welche für therapeutische Zwecke benutzt werden, wobei in bezug auf Blutgruppen oder den Rhesusfaktor oder andere Faktoren eine Unverträglichkeit besteht. Gleichzeitig entsteht meistens eine Hämolyse.

**γ) Chemotherapeutica**

1. Paraaminosalicylsäure.
2. Penicillin.
3. Gold (selten).
4. Sulfonamide und Arsenpräparate.

**δ) Hormone**

1. Insulin.
2. Hodenextrakte, Ovarialextrakte.
3. Hypophysenextrakte.
4. Pankreasextrakte.

**ε) Vaccinen und Seren**

1. Antitoxinseren artfremder Herkunft.
2. Antitoxine aus Mikrobekulturen (Diphtherieantitoxin), Tetanusantitoxine\*.
3. Poliomyelitisimpfstoff\*.
4. Vaccinen. Kokkenvaccinen, Typhusvaccinen\*, Salicylate.

**ζ) Atropin, Opium**

## 3. Die fixen Arzneiexantheme

### a) Das klinische Bild

Neben den disseminiert auftretenden Arzneiexanthenen gibt es durch Medikamente entstehende Hautausschläge, die nur an einer einzigen oder sehr wenigen Hautstellen auftreten. Wird das Medikament in größeren Intervallen wiederholt

\* Gelegentlich auch mehr maculöse Exantheme (MERCIER).

einverleibt, so heilt der Ausschlag ganz oder teilweise vollständig ab, um nach jeder neuen Applikation wieder an der gleichen Stelle aufzuflammen. Gelegentlich kommt es vor, daß sich die Zahl der befallenen Hautstellen allmählich vermehrt. Oft bleibt jedoch über Monate und Jahre immer nur die eine gleiche Hautstelle befallen.

Das morphologische Bild der Efflorescenz ist meistens dasjenige einer Macula, einer großen Papel, gelegentlich auch dasjenige eines Ekzems oder einer pustulösen Efflorescenz. Der Farbton ist beim akuten Auftreten ein lachsroter, um



Abb. 3. Fixes Arzneiexanthem durch Sedormid

später ins Gelbliche zu spielen, da oft eine hämorrhagische Komponente dem Hautausschlag beigemischt ist. Efflorescenzen können auch in Form entzündlicher Papeln oder Flecken auf der Mundschleimhaut oder Genitalschleimhaut auftreten. ENGELHARDT hat die Literatur über das fixe Arzneiexanthem neuerdings ausführlich zusammengestellt.

LINDEMAYR und ENGELHARDT weisen darauf hin, daß es auch fixe Arzneiexantheme durch Erbsen, Tomaten und Linsen gibt. Im allgemeinen können fixe Arzneiexantheme nur durch die Wiedereinverleibung des Medikamentes provoziert werden. Nur in einzelnen Fällen sind mit Antipyrin, Sulfonamide schon positive Epicutanteste auf früher vom Exanthem befallenen Hautstellen positiv ausgefallen.

**b) Liste der Arzneimittel, welche fixe Arzneimittelexantheme verursachen**

- α) Abführmittel.** Phenolphthalein.
- β) Analgetica.** Antipyretica, Antirheumatica.
1. *Pyrazolone.* Antipyrin, Pyramidon (Dipyrin), Irgapyrin (Phenylbutazon, Dipyrin).
2. *Salicylsäureverbindungen.* Aspirin (Natrium acetylosalicylicum, Natrium-Salicylicum, Paraaminosalicylsäure).
- γ) Antibiotica und Chemotherapeutica**
1. Organische Arsenpräparate (s. B, I, 2, α, β).
2. Penicillin, Aureomycin, Terramycin.
3. Quinacrin, Chinin.
4. Sulfonamide.
5. Wismutpräparate, Quecksilberpräparate, Novasorol.
- δ) Hypnotica** [Amytal Dial, Luminal, Santoptal, Veronal, Sedormid (Abb. 3), Medinal, Nirvanol].
- ε) Verschiedene Medikamente.** Chinidin, Cignolin [durch percutane Resorption; BRENN u. RÖCKL (2)], Goldpräparate, Antabus, Bromsulfalein, Ephedrin.

**4. Purpurische Exantheme****a) Das klinische Bild**

Durch den Austritt von roten Blutkörperchen aus dem Gefäß, speziell aus den Capillaren und Präcapillaren, entstehen die verschiedenen Purpuraformen. Je nach der Menge des ausgetretenen Blutes entsteht eine Petechie (kleiner Blutaustritt, linsengroßer Blutfleck), Ekchymose mit münzengroßem Blutaustritt, eine Sugillation oder Suffusion mit handtellergroßem, flächenförmigem Blutaustritt und schließlich das Hämatom mit einer geschwulstartigen Blutbeule. Die Farbe der purpurischen Efflorescenzen ist zuerst hellrot und blaurot, je nach der Größe und Schicht, in welcher die Blutaustritte liegen. Später entstehen durch den Blutabbau grünliche und gelbliche Farbtöne. Die Petechien gehen mit der Zeit in braune Flecken über. Bei den Arzneiexanthenen unterscheidet man zwei Sorten von purpurischen Ausschlägen. 1. Reine Purpuraformen, welche im wesentlichen aus Petechien bestehen. Ihre Ausbreitung kann auf die Unterschenkel beschränkt sein oder in lockerer oder dichter Aussaat die ganze Haut befallen. Die Petechien können auch auf den sichtbaren Schleimhäuten — Mundschleimhaut, Genitalschleimhaut, Augenbindehaut, vorhanden sein. An einzelnen Stellen kann es besonders unter dem Einfluß von Traumen zu größeren Blutungen kommen. 2. Arzneiexantheme anderer klinischer Kategorien vom Bilde eines Ekzems, eines fixen Arzneiexanthems, einer Urticaria, eines polymorphen, maculösen Ausschlages, können zusätzlich petechiale oder größere Blutungen zeigen. Auf diese Weise werden die Bläschen und Blasen eines Ekzems rot, hämorrhagisch, oder die Quaddeln nehmen eine rötliche Tönung an. Das Trauma, das Kratzen oder das Reiben von Kleidungsstücken sowie die Hypostase an den unteren Extremitäten, sind oft der Anlaß zu solchen Blutungen. Diese hämorrhagische Komponente steigert die Buntheit des Bildes vieler Arzneiexantheme.

Die Grundlage dieser Blutungen ist eine hämorrhagische Diathese, deren Entstehungsweise man in drei Ursachengruppen einteilt, wobei im einzelnen Fall mehrere dieser Störungen vorhanden sein können. Diese Störungen sind:

1. Die thrombozytogenen Störungen (Thrombopathie, Thrombopenie).
2. Die plasmatischen Gerinnungsstörungen (Coagulopathie).
3. Die vasculär bedingten, hämorrhagischen Erscheinungen.

Die allergischen Arzneimittelausschläge mit purpurischem Aussehen kommen meistens über eine Thrombopenie zustande. Gerinnungsstörungen sind selten die Ursache von hämorrhagischen, medikamentösen Ausschlägen. Die vasculären

Störungen sind kaum je für sich allein, jedoch häufig in Begleitung und als Folge von Thrombopenien die Ursache hämorrhagischer Arzneiexantheme. Die Blutungen können in einzelnen, schweren Fällen im Gebiet der inneren Organe (Magen, Darm, Nieren, Peritoneum, Milz, Cerebrum, Pleura, Meningen) auftreten.

Das Ausmaß der Schädigung der kleinen Gefäße kann durch einen Stauungsversuch nach RUMPEL-LEEDE oder mit einer Saugglocke festgestellt werden, wobei die Besserung des Zustandes mit einem langsamen Verschwinden der Gefäßbrüchigkeit verbunden ist.

Eine Anzahl der allergischen Reaktionen des Körpers sind mit einem Thrombocytensturz verbunden. Nach der Ansicht von P. MIESCHER handelt es sich dabei am ehesten um eine Schädigung durch die Auswirkung der Antigen-Antikörperreaktion, von andern Autoren (LINDEMAYR, ACKROYD) um eine Bindung des medikamentösen Haptens mit den Thrombocyten, welche dadurch bei der antigenen Antikörperreaktion direkt zerstört werden.

Am ausgesprochensten ist die Thrombopenie naturgemäß bei den hämorrhagischen Exanthenen, speziell in ihrer reinen Form. Die Thrombopenie kann jedoch oft nur unmittelbar nach Einnahme des Medikamentes festgestellt werden. Auf Grund dieser Erfahrung ist der Thrombocytentest (s. S. 586) ausgearbeitet worden.

In vitro-Teste auf Grund einer Thrombocytenagglutination oder der Veränderung der Coagulation durch die Thrombocytenverminderung werden auf S. 588/89 besprochen.

Die Gerinnungsfaktoren des Protomins und die Faktoren V, VII, X werden durch Anticoagulantien geschädigt. Bekanntlich kann durch eine Überdosierung dieser Medikamente eine hämorrhagische Diathese entstehen, wobei jedoch keine allergische Wirkung sondern eine Vergiftung infolge von Überdosierung vorliegt. Die Veränderungen entsprechen der pharmakologischen Wirkung. Vereinzelt sind auch Störungen der Gerinnungsfaktoren durch Salicylsäure, Acetylsalicylsäure, Antipyrin, Amidopyrin, Acetanilid, Cinchophen beobachtet worden (BLAICH).

### b) Liste der Medikamente, die purpurische Exantheme verursachen

Fast alle Medikamente, welche ekzematöse, maculöse, urticarielle oder fixe Exantheme hervorrufen, können innerhalb dieser Bilder Blutungen verursachen, die dem Ausschlag senkündär einen hämorrhagischen Charakter geben. Alle unter Kapitel 1—3 angeführten Medikamente können somit auch Ausschläge mit zusätzlich hämorrhagischem Charakter verursachen. Daneben gibt es Arzneimittel, welche in spezifischer Weise rein hämorrhagische Ausschläge, insbesondere petechiale Purpura, hervorrufen. Es sind dies folgende:

**α) Analgetica, Antirheumatica.** Butazolodin (Phenylbutazon), Pyramidon, Pyrazolone, Salicylate, Saridon (Phenazetin-Antipyrin), Phenazithin, Optalidon.

**β) Chemotherapeutica.** Chinin, Goldsalze, Neoteben, organische Arsenverbindungen, Rimifon, Isonicotinsäurehythrazid, Chloromycetin (Leukomyein), Thiosemicarbazone, Sulfonamide.

**γ) Sedativa.** Barbiturate, Sedormid (Isopropylallylacetylcarbamid), Adalin, Nirvanol, Hydantoine.

**δ) Tranquillizer.** Miltown, Meproamat, Serpasil (*Rauwolfia serpentina*) (Ross).

**ε) Verschiedene Medikamente.** Atropin, Chinin, Chinidin, Jod, Secale, Digitoxin, Insulin, Phenylhythrazin, Lost.

## 5. Erythema nodosum-artige Arzneiexantheme

### a) Das klinische Bild

Mit dem Erythema nodosum-artigen Arzneiexanthem kommen wir zu jener Gruppe von medikamentösen Hautausschlägen, welche selbständige, dermatologische Krankheitsbilder sind oder nachahmen. Krankheitsbilder, die nicht in den Formenkreis der eigentlichen allergischen Krankheiten gehören, sondern wahrscheinlich eher zu der Krankheitsgruppe infektiöser Art mit noch unbekanntem Erreger zu zählen sind oder vorsichtiger gesagt, zu den Krankheiten noch unbekannter Herkunft gehören. Wir kommen somit in pathogenetischer Beziehung zur dritten Gruppe, welche durch indirekte Wirkung der Arzneimittel entsteht.

Das klinische Bild des Erythema nodosum beginnt mit hellroten Flecken von Münzen- bis Handtellergröße auf den Streckseiten der Unterschenkel, Oberschenkel, z. T. auch Unter- und Oberarme. Selten werden auch die Glutealgegend und Beugeseiten der Extremitäten befallen. Zu der Rötung gesellt sich rasch eine Infiltration, welche mehr tastbar als sichtbar ist. Die Farbtöne wechseln schon nach einigen Tagen ins Bläulich-Rote, um später durch Blutaustritte ins Bläulich-Gelbliche (Erythema contusiforme) überzugehen. Die Affektion kann von Fieber, Müdigkeit und Gelenkschmerzen begleitet sein, die Blutsenkung ist stets stark erhöht. Das medikamentöse Erythema nodosum unterscheidet sich kaum von den idiopathischen oder durch Infektionskrankheiten, Tuberkulose, Tonsillitis, Lymphogranuloma inguinale provozierten Formen. Sein Verlauf ist höchstens etwas milder, weniger von allgemeinen Erscheinungen begleitet, und rascher, d. h. in wenigen Tagen abklingend (GREITHER). Es bedarf offenbar verschiedener Realisationsfaktoren, um ein Erythema nodosum zu provozieren. Diese Faktoren sind das Vorliegen einer bestimmten, infektiösen Krankheit, wie Gonorrhoe, Lymphogranuloma inguinale, Tuberkulose und in den meisten Fällen ein besonderes Medikament, mit welchem diese Infektionskrankheiten behandelt werden (Gonorrhoe-Sulfathiazol, Lymphogranuloma inguinale-Sulfathiazol, Tuberkulose-Sulfathiazol, s. auch Kapitel „Arzneiexantheme durch Sulfonamide“, S. 569). Nach GREITHER sind auch nach Antipyrin, Luminal und Halogenen Erythema nodosa gesehen worden.

## 6. Das Erythema exsudativum multiforme als Arzneimittelexanthem

### a) Das klinische Bild

Die medikamentösen Exantheme, welche mit dem Erythema exsudativum multiforme verglichen werden, haben sehr oft nicht die Form der klassischen Hebraschen Krankheit mit kokardenartigen Efflorescenzen an den Beuge- und Streckseiten der Arme und Hände, im Nacken, an der Stirne und in der Knöchelgegend. Oft sind es Entwicklungsformen der zunächst maculösen, später maculopapulösen und maculo-papulo-bullösen Formen der ekzematösen cutan-vasculären Arzneiexantheme, welchen man in einem gewissen Stadium die Bezeichnung Erythema exsudativum multiforme-ähnlich gibt.

Die schweren Formen des Erythema exsudativum multiforme mit Beteiligung der Schleimhaut, wie die Ectodermosis erosiva pluri orificialis oder das Syndrom von STEVENS und JOHNSON werden kaum je durch Arzneimittel hervorgerufen. Es ist jedoch möglich, daß ähnlich wie beim Erythema nodosum diese Bilder als selbständige Krankheiten durch Medikamente provoziert werden (BERLIN).

### b) Liste der Medikamente, welche Erythema exsudativum multiforme-ähnliche Exantheme hervorrufen

- α) **Analgetica und Antirheumatica.** Butazolidin, Pyramidon, Antipyrin, Salicylate.
- β) **Chemotherapeutica.** Sulfonamide, Penicillin.
- γ) **Hypnotica.** Barbiturate, Phenobarbital.
- δ) **Vaccinen.** Poliomyelitisvaccine [CHERVINSKY, BAER u. WITTEN (2)]. Pocken vaccine [BURCKHARDT (6a)] (Abb. 4).
- e) **Verschiedene Medikamente.** Anaesthetica, Jod, Phenolphthalein.



Abb. 4. Erythema exsudativum multiforme nach Revaccination

### 7. Herpes zoster und Herpes simplex als Arzneimittelexanthem

Die infektiöse und Virusätiologie des Herpes simplex ist schon seit 1912 bzw. 1921 bekannt, indessen man erst seit 1943 weiß, daß der Zoster eine Viruskrankheit ist. (NASEMANN). Der Zusammenhang der Affektion mit der Einverleibung von Medikamenten kam deshalb nur ein indirekter sein. Eines der vielen Momente, welche provozierend auf einen Herpes simplex wirken können, wie Sonnenbestrahlung, Fieber, Infektion, Menstruation, sind auch Medikamente. Speziell nach Sexualhormonen, Corpus luteum-Hormon oder Perandren hat man bei Frauen bzw. Männern einen Herpes simplex auftreten sehen (AEPPLI u. HERMANN).

Herpes zoster wurde früher nach langen Neosalvarsankuren beobachtet. Diese hatten offenbar auf die spezifischen Abwehrkräfte gegenüber dem Zostervirus einen schlechten Einfluß, so daß eine frische oder latente Infektion mit einem Herpes zoster-Virus manifest werden konnte. Durch die moderne Chemotherapie wird kaum je ein Zoster provoziert.

### 8. Lichen ruber-artige Arzneimittelexantheme

Ähnlich wie beim Erythema exsudativum multiforme entsprechen die Lichen ruber-artigen Arzneiexantheme nicht der klassischen Form der Krankheit. Es

werden kaum je akute Schübe von polygonalen, roten, flachen, stecknadelkopfgroßen Knötchen beschrieben, die von weißlichen, spritzerartigen Papeln auf der Mundschleimhaut begleitet sind. Es handelt sich eher um lichenifizierte Plaques, die im späteren Verlauf stark pigmentieren, stellenweise auch depigmentieren, so daß bunte Bilder entstehen können. Solche Exantheme wurden besonders durch organische Arsenpräparate, speziell Neosalvarsan, sowie durch Goldverbindungen, Chinidin (WECHSLER) hervorgerufen. Das Antimalariamittel Mepakrin bzw. Ateprin, Quinacrin, das während des Krieges in der amerikanischen Armee im Osten ausgedehnt verwendet wurde, verursachte eine große Zahl von lichenoiden, ekzematoiden Hautausschlägen.

### 9. Acne als Arzneimittelexanthem

Entzündliche Erkrankungen, welche von den Talgdrüsen und den Follikeln ausgehen und welche klinisch als Folliculitiden in Erscheinung treten, können ebenfalls durch gewisse Medikamente hervorgerufen werden. Dabei handelt es sich wahrscheinlich um eine toxische Wirkung, indem z. B. nach Jod und Brom-Medikation nach einer gewissen Zeit fast jeder Patient an einer Acne erkrankt. Die nötige Dosis ist bei diesen Medikamenten höher als bei der Acne durch chlorierte Kohlenwasserstoffe (S. 414), welche schon durch minimale Dosen hervorgerufen werden kann. Auch organische Bromverbindungen, wie Scopolamin hydrobromicum oder bromhaltige Ganglienblocker (Pentamethoniumbromid, Banthine, Pendiomid) können nach langem Gebrauch Acne hervorrufen [RIPKA u. SCHWANK, BAER u. WITTEN (1)]. Männliches Sexualhormon (Testosteron, Perandren) sowie ACTH verursachen in hohen Dosen eine Acne (SULLIVAN).

### 10. Veränderungen der Haare (Alopecia, Canities, Hypertrichose) durch Medikamente

Akuter und diffuser Haarausfall können durch toxische Wirkung nach Einnahme von Medikamenten auftreten. Thallium wird im allgemeinen als Medikament nur in homöopathischen Dosen gebraucht, welche in dieser Beziehung ungefährlich sind. Es führt deshalb nur zum Haarausfall, wenn es fälschlicherweise in hohen Dosen eingenommen wird oder mit dem Zweck, eine therapeutische Epilation herbeizuführen. Die modernen Anticoagulantien vom Typus der Dicumarolpräparate können zu einem diffusen Haarausfall führen (CORNBLEET u. HOIT). Auch nach Thrombocid, einem heparinähnlichen Produkt, ist Haarausfall beobachtet worden (KUSKE u. SOLTERMANN). Das Cytostaticum Demecolein (Colcemid „Ciba“) macht nach MOESCHLIN regelmäßig Haarausfall.

Infolge Behandlung mit Antimalariamittel (Nivaquin, Chloroquin) kann bei Frauen durch Dosierung von über 1 g täglich eine Aufhellung der Haare eintreten. Die Lanugohaare im Gesicht, die Augenbrauen und Augenwimpern können vollständig weiß werden, die Haupthaare (Kopfhaare) von dunkelbrauner Farbe werden rötlich, solche von rötlicher Farbe werden blond [BURCKHARDT (6), GRUPPER]. Bei Behandlung von Gicht mit Desacetylmethylcolicin (Colcemid) beobachteten WEISS und SEGALOFF vorübergehenden diffusen Haarausfall.

Auch Hypertrichose durch Medikamente ist beschrieben worden. So durch Streptomycinbehandlung (FONO) nach Hydandoin-Medikation (ALBAHARY), nach der Acridinverbindung Gonacrin (JAUSION), lokal nach Acetylcholininjektionen (STÜHMER). Auch nach dreimal 0,25 g Resochin täglich während 24 Tagen sah STEVANOVIC (1) eine Entfärbung der Kopfhaare.

## 11. Lupus erythematodes disseminatus. Periarthritis nodosa als Arzneiexanthem

Nach der Einnahme von Hydrazinophthalazin (Aprèsoline), einem neuen blutdrucksenkenden Mittel, sind klinisch vielseitige Reaktionen beschrieben worden mit Fieber, Gelenkschmerzen, Nierenreizungen und flüchtigen Hauterscheinungen, welche an Lupus erythematodes disseminatus erinnern (MORROW u. SCHROEDER, PERRY, DUSTAN, TAYLOR u. CORCARAN, SLONIM, FONO, ERICKSON, HINES, PEASE u. BRUNSTING). Auf Grund experimenteller Untersuchungen, bei welchen an Tieren durch Sensibilisierung mit Arzneimitteln (artfremdes Serum, Sulfonamid) eine Periarthritis nodosa erzeugt werden konnte (RICH u. GREGORY) wird die Frage diskutiert, ob die Periarthritis nodosa des Menschen eventuell eine Arzneimittelallergie sein könnte [SCHUPPLI (1), HANSEN (1), (3), LINDEMAYR, DUPERRAT]. Die Periarthritis nodosa kann als Kussmaulsche Krankheit in einer schweren Form auftreten, wobei es auf der Haut zu subcutanen, teilweise abscezierenden Knoten kommt unter gleichzeitiger Miterkrankung innerer Organe. Eine mildere Form ist das Auftreten Erythema induratum-artiger oder an papulo-nekrotisches Tuberculid erinnernder Knoten an den Unterschenkeln, welche einen chronischen, aber benignen Verlauf zeigen. Auch die „Allergides nodulaires dermiques“ von GOUGEROT und die Arteriolitis allergica von RUITER, deren medikamentöse Genese schon diskutiert worden ist, gehören nach LINDEMAYR in die hier besprochene Gruppe. Ein sicherer Zusammenhang dieser Krankheitsbilder mit einem bestimmten Medikament wurde meines Wissens noch nicht nachgewiesen.

## 12. Vegetierende Arzneiexantheme

Nur Jod- und Bromverbindungen verursachen selten und unter noch nicht geklärten Umständen vegetierende papillomatöse Tumoren, das Bromoderma vegetans und das Jododerma vegetans, welche in der ersten Auflage des Handbuches beschrieben worden sind. Da sowohl Jodverbindungen als auch Bromverbindungen heute viel weniger als früher gebraucht werden, kommen diese Dermatosen heute kaum mehr vor.

## 13. Bullöse Arzneiexantheme

Eine ganze Reihe vorher besprochener Formen der Arzneimittel-exantheme können Blasen bilden. Zu diesen gehören die ekzematösen, die Erythema exsudativum multiforme-ähnlichen, die urticariellen und auch die fixen Arzneiexantheme. Ausnahmsweise können auch rein blasige Ausschläge durch Medikamente auftreten. Besonders nach Jodverbindungen und Bromverbindungen sind früher solche beobachtet worden. Beide Medikamente sind heute wenig mehr im Gebrauch.

BLOOM glaubt, daß drei Fälle seiner Beobachtung mit Epidermolysis bullosa hereditaria-ähnlichen Hautausschlägen durch Sulfonamide verursacht worden seien, eine Auffassung, die trotz der weiten Verbreitung dieser Medikamente von keinem anderen Autor mehr geäußert wurde. Die Dermatitis herpetiformis-ähnliche Arzneiexantheme, welche nach Jod oder Sulfonamiden beschrieben worden sind, kann man ebenfalls hier einreihen.

## III. Exantheme durch neue Arzneimittel

Die Exantheme durch die älteren Arzneimittel sind im Handbuchartikel von R. L. MAYER ausführlich behandelt worden. Sie wurden trotzdem im



Rahmen der bisherigen Kapitel erwähnt, soweit sie heute noch von theoretischem und praktischem Interesse sind. Das folgende Kapitel bringt eine kurze Beschreibung der Exantheme, welche durch Arzneimittel hervorgerufen werden, welche erst seit 1937 in Gebrauch gekommen sind. Es werden aber nur jene Pharmakagruppen besprochen, welche von praktischer Bedeutung sind, und über welche eine größere Anzahl von Mitteilungen über Nebenerscheinungen mir zugänglich waren. Eine vollständige Liste läßt sich praktisch nicht aufstellen.

## 1. Arzneiexantheme durch neue Chemotherapeutica

### a) Arzneiexantheme durch Sulfonamide

Eine auf toxischer Pathogenese beruhende Hautveränderung durch Sulfonamide ist die Cyanose, welche man besonders unter den zuerst verwendeten Präparaten, z. B. des  $\alpha$ -(paraaminophenylsulfamido-)pyridin, dem Dagénan, in einigen Prozent der Fälle beobachtete. Es wurde darüber diskutiert, ob es sich dabei um eine Methämoglobinbildung handle (MEIER, ALBAHARY).

Weit häufiger und von größerer Bedeutung sind die allergischen Hauterscheinungen durch Sulfonamide. Die  $\text{NH}_2$ -Gruppe in Para-Stellung am Benzolring koppelt sich relativ leicht mit Proteinen zu einem Vollantigen (VONKENNEL, KIMMIG u. KORTH, WEDUN). Die Verwandtschaft der Sulfonamide mit anderen Stoffen der Para-Gruppe, Farbstoffen, Anaesthetica, bringt es mit sich, daß Menschen durch diese letzteren sensibilisiert werden können, um dann auch auf Sulfonamide überempfindlich zu werden (TZANCK, SIDI, KOOIJ u. VAN VLOTEN).

Sowohl durch äußere Anwendung als auch durch innerliche Gaben können ekzematöse Sulfonamidexantheme entstehen, welche unter Umständen eine Ausbreitung bis zur generalisierten, exfoliativen Erythrodermie haben können (WEINSTEIN u. DOMM, COOK, JOHNSON, FELLER u. KÜPPER). Die Gefahr der Sensibilisierung durch äußere Anwendung des Sulfanilamides wird in den Vereinigten Staaten von Nordamerika besonders hoch eingeschätzt. SULZBERGER (1) sah bei der Behandlung von Brandwunden mit verschiedenen Sulfonamiden Sensibilisierungen in einem Prozentsatz von 5—57%. Nach meiner eigenen Erfahrung kommen solche Sensibilisierungen in der Praxis der Salbenbehandlung von Pyodermien und Ekzemen viel seltener vor. Bei jahrelanger Verwendung einer 2%igen Sulfanilamidsalbe bei über 2000 Patienten sah ich nur 2—3/100 ekzematöse Sensibilisierungen. Bei einem Teil dieser Sulfonamidekzeme liegt ein gewöhnliches Ekzem vor, das je nach der äußeren oder inneren Anwendung am Behandlungsort lokalisiert oder mehr hämatogen disseminiert auftritt, wobei die Lappchenproben mit 2%igen Sulfonamidsalben positiv ausfallen. Bei einem erheblichen Prozentsatz der Sulfonamidekzeme kann man eine bevorzugte oder ausschließliche Lokalisation an den belichteten Hautstellen beobachten. Die Überempfindlichkeiten sind dabei manchmal sehr hochgradig. Die Applikation von etwas Sulfanilamidpuder in die Vagina oder einer Sulfanilamidsalbe auf ein Ulcus cruris oder am Anus kann ein heftiges Ekzem an den belichteten Hautstellen auslösen.

Das Phänomen der Lichtlokalisierung der Sulfanilamidekzeme ist zuerst von PETERKIN beobachtet worden. Arbeiten von EPSTEIN (1) und BURCKHARDT (1), (2), (8) haben feststellen lassen, daß es sich um eine Photoallergie handelt, eine Überempfindlichkeit auf die kombinierte Wirkung Sulfanilamid—Licht. Nach den auf S. 553 erwähnten Untersuchungen von SCHWARZ und SPECK entsteht unter der Lichtwirkung ein Oxydationsprodukt des Sulfanilamides in der Haut, welches als eigentliches Antigen angesprochen werden muß. Die obligat photodynamische

Wirkung der Sulfonamide ist sehr gering, so daß man bei den üblichen therapeutischen Dosen keine Lichtüberempfindlichkeit findet. Erst wenn eine Allergisierung stattgefunden hat, gelingt es, durch eine belichtete Intracutan- oder Epicutanprobe eine positive Reaktion bzw. ein Ekzem zu erzeugen. Nach histologischen Untersuchungen handelt es sich dabei stets um eine ekzematöse Reaktion. Die Vermutung, daß die durch Sulfonamid manchmal gesteigerte Porphyrie hier eine

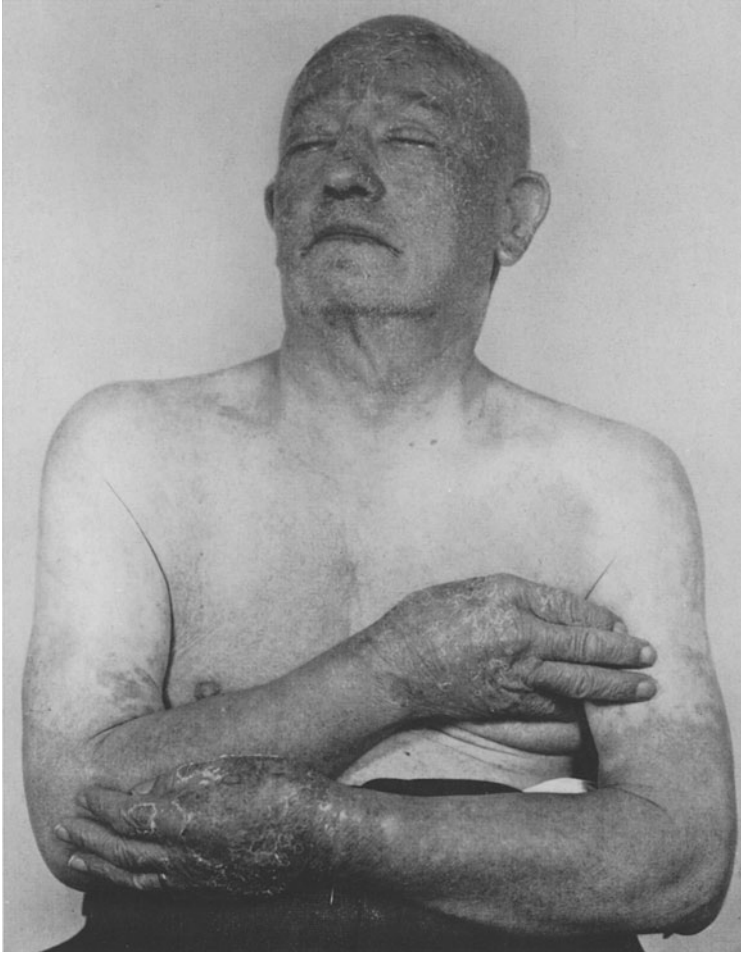


Abb. 5. Photoallergisches Ekzem durch Nadisan

Rolle spielen könnte, scheint nach Untersuchungen von SCHREUS und KRIEG nicht zu stimmen. Durch folgende Sulfonamide habe ich photoallergische Ekzeme beobachtet: Cibazol (Sulfathiazol), Dagénan (Sulfanilamidopyridin), Irgafen (Dimethylbenzosulfanilamid), Nadisan (Abb. 5), ( $N_1$ -Sulfanilyl- $N_2$ -butylcarbamid; Antidiabeticum), Sulfanilamid, Tristellamid (Gemisch aus Sulfacetamid, Sulfathiazin, Sulfameracin), Esidrex.

Von den neuen peroralen Diabetica hat Nadisan Sulfonamidcharakter. Dieses Medikament hat schon wiederholt zu photoallergischen Ekzemen geführt [BURCKHARDT (2), SCHWARZ-SPECK, IPPEN). Die neueren, relativ niedrig dosierten und langwirkenden Sulfonamide sowie die Tri- und Tetrasulfanilamide scheinen

relativ selten Nebenerscheinungen zu machen. Ein Teil der neuen Salidiuretica, welche heute für die Behandlung des hohen Blutdruckes ausgedehnt verwendet werden, sind Sulfonamide. Verschiedene Autoren (BAER u. Mitarb., BURCKHARDT) haben über an belichteten Hautstellen lokalisierten Arzneiexanthenen durch Chlorothiazid und Hydrochlorothiazid, Esidrex-Ciba [BURCKHARDT (9)] berichtet. In einem Fall von BURCKHARDT war die belichtete Lämpchenprobe mit Navidrex positiv. Es handelte sich somit um ein photoallergisches Ekzem.

Gegenüber den ekzematösen Arzneiexanthenen treten die anderen Formen von Hautausschlägen als relativ selten in den Hintergrund. Vereinzelt sind fixe Arzneiexantheme beobachtet worden (LINDEMAYR sah 7 Fälle, COLE 30, FREEMAN 31, LEIFER 32, LOVEMAN u. SIMON sahen 33 Fälle). Morbiliforme und scarlatiniforme Ausschläge sowie solche, welche einem Erythema exsudativum multiforme glichen und z. T. auch auf die Mundschleimhaut übergriffen, sahen LINDEMAYR, BLOOM, COSTELLO u. Mitarb., RAFFETO u. NICHOLS, SCHNEE.

Auch Urticaria und Purpura sind relativ selten. Eine Purpura durch Sulfapyridin beschreiben GOLDBLOOM, GREENWALD und REINSTEIN, eine solche durch Sulfathiazol STRONG und GLASSBURN, HURD u. JACOX. Auch das sonst gut verträgliche Sulfoxazol (Gantrisin) kann nach GEIGER Purpura erzeugen.

Eine interessante Form der Arzneiexantheme nach Sulfonamiden ist das Erythema nodosum durch Sulfathiazol, welches besonders bei der Behandlung der Gonorrhoe mit diesem Präparat beobachtet wurde [MIESCHER (3)]. Dieser Autor betrachtet das Erythema nodosum als eine Krankheit eigener Art, welches durch verschiedene Realisationsfaktoren manifest werden kann. Sowohl das Sulfathiazol wie auch die Gonorrhoe scheinen solche Faktoren zu sein. Nach STAFFIERI und ROMEO entstand durch die Sulfathiazolbehandlung von 20 Kindern ohne Tuberkulose kein Erythema nodosum, während beim Vorliegen einer Tuberkulose das Sulfathiazol unter 35 Kindern 13mal ein Erythema nodosum produzierte. Die Tuberkulose scheint somit ebenfalls ein Realisationsfaktor für das Erythema nodosum zu sein (s. auch S. 565 und Kapitel SCHUPPLI im Bd. II/2 des Erg.-Werkes).

Beim Erythema nodosum kann man somit von Biotropismus sprechen. Das gleiche gilt für die wenigen Fälle, bei denen unter Sulfathiazolbehandlung eine Psoriasis auftrat [PHILPOTT, SULZBERGER u. BAER (3)].

Neben diesen Hauterscheinungen verursachen die Sulfonamide eine große Zahl allgemeiner Nebenerscheinungen wie Arzneifieber, das übrigens oft kombiniert mit den Exanthenen auftritt, Granulocytopenie, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Störung der Nierenfunktion, Neuritis, Periarthritis nodosa (RICH).

Von den Hauttesten sind besonders bei den ekzematösen Formen die epitanen Lämpchenproben oft positiv. Besteht eine Lichtlokalisierung, so muß eine belichtete Probe vorgenommen werden (Technik der belichteten Lämpchenprobe s. Kapitel „Berufsdermatosen“, S. 383). SHERMAN (2), COOKE u. Mitarb. konnten in fünf Fällen von Sulfathiazilexanthenen eine passive Übertragung nach PRAUSNITZ-KÜSTNER vornehmen. Auch KOOLJ u. VAN VLOTEN gelangen solche Übertragungsversuche.

## **b) Arzneiexantheme durch neue Antimalariamittel**

### **α) Exantheme durch Quinacrin (Mepacrin und Atebrin)**

Außer der leichten Gelbfärbung der Haut, die mit einer gewissen Photosensibilisierung verbunden ist (ALBAHARY), verursacht dieses, hauptsächlich während des zweiten Weltkrieges gebrauchte, heute schon wieder verlassene Antimalariamittel ekzematoides und besonders Lichen ruber-ähnliche Exantheme

[NISBET, PETERKIN u. HAIR, ALEXANDER, SULZBERGER u. BAER (2)]. Die Hautveränderungen sind oft von einer Leukoplakie der Mundschleimhaut begleitet. Es kann zu Leberschäden, Anämie, Akranulocytose und Psychosen kommen. Als Folge der oft sehr ausgedehnten, manchmal erythrodermatischen Hautausschläge sind totaler Haarausfall und Schweißdrüsenatrophie (SCHAMBERG) gesehen worden. Beim weiteren Verweilen in den Tropen entstand eine anhydrotische Asthenie. Urticarielle scalatiniforme Exantheme des 9. Tages wurden seltener beobachtet.

### **β) Exantheme durch Chloroquine, Nivaquine, Resorechin, Aralen, Flavoquine**

Chloroquine kann, wahrscheinlich als toxischer Effekt, eine Canities verursachen, wobei dunkle Haare heller, speziell Lanugohaare weiß werden. Auch die Augenbrauen und Augenwimpern können sich beteiligen. Bei Verkleinerung der Dosis kommt die Pigmentierung sofort wieder in Gang [GRUPPER, BURCKHARDT (6)]. Auch Hyperpigmentierungen der Haut und der Schleimhaut sind beschrieben worden (GRACIANSKY, GRUPPER). Die toxischen Erscheinungen wie Ohrensausen und Akkommodationsstörungen, Zittern und Abmagern kommen bei höheren Dosen oft vor. Die eigentlichen Hautexantheme, Urticaria, maculopapulöse Exantheme sowie lichenoider Dermatiden sind relativ selten. Bei der Behandlung von Psoriasis sind Erythrodermien beschrieben worden. Möglicherweise handelt es sich um eine Verschlimmerung der Grundkrankheit, da ein solches Exanthem bei der Behandlung des Erythematodes mit Nivaquin nie beobachtet worden ist. Vereinzelt wurden noch eine bullöse Erkrankung (BRODEY), eine generalisierte Parakeratose (GRUPPER) sowie Porphyrie (LINDEN u. Mitarb., DAVIS u. Mitarb.) beschrieben, obwohl die Porphyrie im allgemeinen durch Nivaquine günstig beeinflußt wird. Eine gute Zusammenstellung aller Nebenerscheinungen dieser Medikamentengruppe hat GRUPPER gegeben.

### **c) Arzneiexantheme durch Antituberculosa**

#### **α) Arzneiexantheme durch Streptomycin**

Von den Nebenerscheinungen durch die Tuberkulostatica Streptomycin und Dihydrostreptomycin sind die toxischen Wirkungen auf den Acusticus und Vestibularis am meisten gefürchtet. Taubheit und Gleichgewichtsstörungen werden besonders nach einer hochdosierten Behandlung der Meningitis tuberculosa beobachtet.

Demgegenüber haben die Hauterscheinungen durch Streptomycin weniger Bedeutung. Eine gewisse Rolle spielen die Kontaktekzeme bei Krankenschwestern, welche Streptomycinspritzen vorbereiten und reinigen müssen. Diese Ekzemform wird im Kapitel „Berufsdermatosen“, S. 448, speziell besprochen.

Durch die heute wenig mehr übliche äußere Anwendung von Streptomycinsalben, Spray oder Umschlägen können ekzematöse Sensibilisierungen eintreten. Nach GOLDMAN und FELDMAN war in einer Gruppe von 3000 Patienten in drei Fällen eine solche Sensibilisierung eingetreten. Maculöse, urticarielle und scarlatiniforme Exantheme, teilweise mit Fieber und purpurischem Einschlag nach Injektionen beschreiben KEEFER u. Mitarb., STEINER und FISHBURN. Die Häufigkeit wird mit 6,2% angegeben. Beim Fortsetzen der Behandlung mit Streptomycin tritt nur in einem kleineren Prozentsatz der Fälle eine erneute Intoleranz auf. Oft scheint sich eine Desensibilisierung einzustellen (KEEFER u. Mitarb., BUNN u. WESTLAKE).

Eine exfoliative Dermatitis wird nach HARRIS und WALLEY in weniger als 1% der behandelten Fälle angegeben.

Bei Kontaktekzemen sind Läppchenproben mit Streptomycin als 2,5%ige wäßrige Lösung positiv.

### β) Nebenerscheinungen durch Paraaminosalicylsäure (PAS)

Dieses sehr viel gebrauchte Tuberkulostaticum scheint relativ selten Nebenerscheinungen, speziell Nebenerscheinungen der Haut zu machen. Nach WARRING und HOWLETT sowie ALEXANDER sind es kaum 2%.

Es sind scarlatiniforme, maculo-papulöse, urticarielle und fixe Arzneiexantheme beschrieben worden, meist verbunden mit Allgemeinreaktionen, Fieber, Conjunctivitis, Leukocyten- und Thrombocytensturz oder Schock (TAPIE, LAPORTE, MONNIER, BOUISSON, KNIEST). Die chemische Verwandtschaft mit der Salicylsäure bringt es mit sich, daß kombinierte Überempfindlichkeiten gegen PAS und Salicylsäure vorkommen (KIERLAND und CARR, CUTHBERT, CLIMIE). Sowohl durch Lappchenproben als auch durch Expositionsteste konnten solche gekreuzte Überempfindlichkeiten gefunden werden. Die Paraaminobenzoessäure wurde hingegen in einem Fall von KIERLAND und CARR gut ertragen. Eine interessante Beobachtung machte BÜNGER bei der kombinierten Anwendung von Licht und PAS: bei Tuberkulosefällen konnte er 13mal das Auftreten von Ekzemen im Gebiete der Belichtung beobachten. Es scheint sich dabei um eine Photoallergie gehandelt zu haben, wie sie bei den chemisch verwandten Sulfanilamiden viel vorkommt.

### γ) Arzneiexantheme durch Isonicotinsäurehydrazid (Rimifon, Neoteben)

Diese neue, speziell bei der Hauttuberkulose sehr wirksame Tuberkulostaticum macht nach meinen eigenen Erfahrungen und den Literaturangaben relativ selten Arzneiexantheme. Beschrieben worden sind Urticaria [BRENN u. RÖCKL(1)], morbiliforme Exantheme (ALEXANDER), ekzematöse Erythrodermie (KELLER), Ekzem (HILT u. MILFORT), Purpura mit Thrombocytopenie und Agranulocytose (COLLINS). Der Fall dieses Autors verlief tödlich. Ich selbst konnte einen leichten Fall von Purpura mit Thrombocytopenie beobachten, der nach Absetzen der Rimifonbehandlung rasch abheilte. SCHIRREN und BANDMANN beschrieben ein berufliches Kontaktekzem bei einer Krankenschwester mit stark positivem Lappchentest. Einen ähnlichen Fall teilt MÜNCH mit.

## 2. Arzneiexantheme durch Antibiotica

### a) Arzneiexanthem durch Penicillin

Das Penicillin wurde in den ersten Jahren nach seiner Entdeckung als eine relativ rohe Mischung verschiedener Penicillinfraktionen gebraucht. Bald kam ein besseres, kristallines Penicillin G auf den Markt, das in wäßriger Lösung dreibis viermal täglich injiziert werden mußte. Die ersten Dauer-Penicilline waren mit Bienenwachs oder verschiedenen Ölen gemischt. Viele Jahre wurde das Penicillin-Procaïn in Aluminiumstearat und Öl gebraucht, währenddem heute Penicillin G-Procaïn in wäßriger Suspension zur Verfügung steht. Auch andere Dauerpenicilline, Benzyl-Penicillin-Procaïn, Benzathin-Penicillin sowie Megacillin, das mit einem Antihistamin gekoppelt ist, sind in Verwendung. Die große Verbreitung bringt es mit sich, daß sehr viel über Penicillin-Nebenerscheinungen geschrieben worden ist. Auf die Herxheimersche Reaktion, welche zuerst bei der Salvarsanbehandlung der Syphilis beschrieben worden ist, und die mit einer Häufigkeit von 50—70% bei der Penicillinbehandlung auftritt, will ich nur kurz hinweisen, da sie auf S. 553 eingehend besprochen worden ist.

Weitaus die häufigste Form der Penicillin-Nebenerscheinungen ist die Penicillinurticaria. Von geringerer Bedeutung ist das Penicillinekzem. Dieses wurde

in den vierziger Jahren häufiger gesehen, als die Lokalbehandlung vieler Dermatosen mit Penicillinsalben, Umschlägen und Penicillinspray viel angewendet wurde. Nach den Erfahrungen von STORCK (1) traten nach Penicillinumschlägen in 3,8% der Fälle nachweisbare ekzematöse Überempfindlichkeiten auf. Andere Autoren, wie z. B. NEWMAN sprechen von über 30% ekzematöser Dermatosen. Wie aus der Zusammenstellung von MARCHIONINI und GÖTZ ersichtlich ist, sind ein großer Teil von Arbeiten schwer zu beurteilen. Es mögen sich auch unspezifische Verschlimmerungen der behandelten Dermatosen sowie Überempfindlichkeiten auf Salbengrundlagen unter diesen hohen Prozentsätzen befinden.

Die anderen Formen der Arzneimittlexantheme, die bullösen Dermatosen, fixe Exantheme, Purpura, sind Seltenheiten (ALEXANDER).

Eine große praktische Bedeutung hat der gefürchtete Penicillinschock, der unter Umständen tödlich verlaufen kann. Nach der Zusammenstellung von GUTHE u. Mitarb. stirbt jeder 70000. mit Penicillin behandelte Mensch an einem Penicillinschock.

Die Beobachtung eines gehäuften Auftretens von Penicillinunverträglichkeiten bei amerikanischen Soldaten in den Tropen, die gleichzeitig an Dermatomykosen litten, ließ daran denken, daß Penicillin und Dermatophyten gemeinsame Antigene hätten, so daß eine gekreuzte Allergie möglich wäre. PECK und SIEGAL und auch FRIEDLÄNDER u. Mitarb. glauben für das heutige Penicillin nicht mehr an ein gemeinsames Antigen, während SCHUPPLI (1), (2) und CORMIA u. Mitarb. sowie Götz an einem Zusammenhang festhalten. Ich selbst habe zu Beginn der Penicillin-Ära wiederholt das Aufflammen von Dermato-Mykosen, speziell Trichophytien beobachtet. In neuerer Zeit vertrugen jedoch Patienten mit Dermato-Mykosen, welche wegen einer gleichzeitig bestehenden Syphilis oder Gonorrhoe mit Penicillin behandelt wurden, dieses Medikament besser. Der Prozentsatz von Patienten mit Urticaria durch Penicillin war unter den Kranken der Städt. Poliklinik, Zürich, welche an Dermatomykosen litten und wegen Gonorrhoe mit Penicillin behandelt wurden, nur 2,8%. Er war damit doppelt so hoch als der allgemeine Durchschnitt von 1,4% (SCHÜTZ). Der Auffassung, daß Patienten mit Mykosen, z. B. mit Erythrasmen (GÖTZ), nicht mit Penicillin behandelt werden dürfen, ohne vorher einen Intracutantest vorgenommen zu haben, kann ich deshalb nicht beipflichten.

Die Häufigkeit des Auftretens der Penicillinurticaria wird sehr verschieden angegeben. SONCK spricht von 16%, LINDEMAYR im Jahre 1947 von 10%, später weniger, ALBAHARY zählt 1—3%, THOMAS, LANDY und COOPER 2,5%, KEEFER 2%. In der von mir geleiteten Poliklinik zählte ich bei 2950 Patienten im Durchschnitt der Jahre 1951—1958 1,4%, wo bei den venerologischen Patienten 0,8%, bei Ekzempatienten 2,6%, bei den Pyodermien 1,8% und bei den Mykosen 2,8% Urticariafälle gesehen wurden. Interessanterweise ist in den Jahren 1954—1958 eine Abnahme der Frequenz der Urticaria eingetreten, indem wir nur noch 0,4—1% zählten. Möglicherweise spielt der Übergang von Penicillin-Procaïn in Öl auf die wäßrige Suspension von Penicillin-Procaïn dabei eine Rolle. WILLCOX und FRYERS sahen allerdings keinen Unterschied in der Häufigkeit der Penicillin-Urticaria zwischen diesen verschiedenen Depotpenicillinen. Sie betrug bei ihnen 2,9% pro Patient und 0,4% pro Injektion. NILZÉN konstatiert eine Zunahme von 2% auf 5% in den Jahren 1951—1956. Das Penicillin als kleines Molekül kann, wahrscheinlich nur als Hapten, gebunden an ein Protein, sensibilisieren. Penicillin geht jedoch mit Protein keine Bindung ein. Es wird deshalb vermutet, daß ein Abbauprodukt oder Metabolit des Penicillins das eigentliche Hapten sei. Nach den Untersuchungen von DE WECK und EISEN kommt unter den verschiedenen Abbauprodukten in erster Linie die Penicillin-

säure in Frage. Diese Verbindung entsteht spontan bei einer längeren Lagerung von wäßrigen Lösungen von Benzylpenicillin (Penicillin G). Wahrscheinlich entsteht diese Säure nach der Injektion auch spontan im menschlichen Körper. Sie zeigt eine gute Bindung mit Proteinen. Mit Protein-Penicillinsäureverbindungen konnten diese Autoren sowohl Meerschweinchen als auch Kaninchen sensibilisieren. Die Sensibilität wurde durch positive Hautreaktionen und Nachweis von Präcipitinen im Serum festgestellt. Die Beobachtung, daß man mit lang gelagerten Penicillinlösungen oft stärkere Hautreaktionen bei penicillinempfindlichen Personen hervorrufen kann als mit frischen Lösungen, wird von diesen Autoren auf den höheren Gehalt der gelagerten Lösungen an Penicillinsäure zurückgeführt.

#### **α) Der klinische Verlauf der Penicillin-Urticaria**

Die Penicillin-Urticaria zeigt sich meistens 10 Tage nach der ersten Injektion, zunächst an der Stelle der Injektion. Hier tritt eine Rötung und Schwellung auf, welche an einen subcutanen Absceß erinnert und schon mit dem Arthusschen Phänomen verglichen worden ist (MARCHIONINI u. GÖTZ). Wird dieses warnende Zeichen beobachtet und die Penicillinbehandlung abgebrochen, so ist diese Schwellung oft das einzige Zeichen der Überempfindlichkeitsreaktion. Sie verschwindet spontan in einigen Tagen. Setzt man jedoch die Behandlung fort, so tritt eine generalisierte Urticaria ein. Unter Umständen kann auch schon als Folge der ersten Spritze anstelle oder zusammen mit der Reaktion an der Injektionsstelle ein ausgedehntes Exanthem in Erscheinung treten. In einem Teil der Fälle verschwindet die Urticaria wenige Tage nach Absetzen der Behandlung. Sehr oft jedoch dauert sie Wochen und Monate. Die Schübe treten als Urticaria factitia auf mechanischen Druck in der Gürtelgegend, der Glutäalgegend und an den Füßen auf. Möglicherweise sind noch Reste von Dauerpenicillin im Körper vorhanden. Die Erfolge einer Behandlung mit Penicillinase sprechen in diesem Sinne. Es gibt jedoch auch Fälle, welche nicht auf diese Fermentbehandlung ansprechen.

Die Penicillinallergie kann nach Monaten oder Jahren spontan verschwinden. Bei einer Nachkontrolle von 31 Patienten erwiesen sich nach Monaten die Hälfte als spontan desensibilisiert, indem bei etwa 50% der Fälle nun die Teste negativ ausfielen und die Penicillininjektionen gut ertragen wurden (SCHÜTZ).

Die Desensibilisierung kann auch durch wiederholte Injektionen kleiner Dosen erreicht werden oder durch perorale Behandlung (O'DONOVAN, KLORFAJN, PECK, SIEGAL, GLICK u. CURTIN, NILZÉN).

#### **β) Teste bei Penicillinüberempfindlichkeit**

In Anlehnung an eine Arbeit von TUFT u. Mitarb. hat NILZÉN in der dermatologischen Klinik (Stockholm) ein System zur Testung der Penicillinallergie ausgearbeitet. Zuerst wird mit den verschiedenen Penicillinsorten ein Scarifikations-test vorgenommen, wobei pro Test, d. h. auf 0,1 cm<sup>3</sup> Kochsalzlösung 100 bis höchstens 1000 E Penicillin gelöst werden. Bei höheren Dosen, wie sie z. B. GÖTZ angibt, können unspezifische Reaktionen auftreten. Sind diese Proben negativ, so wird mit den gleichen Konzentrationen eine Intracutaninjektion vorgenommen. Durch die Scarifikationsteste können etwa 5% der Penicillinurticariafälle aufgeklärt werden, weitere 40% durch die Intracutaninjektionen. Mit Penicillin-Procaïn sieht man häufig unspezifische Spätreaktionen bei Intracutanreaktionen, so daß NILZÉN deren Resultate nur mit Vorsicht verwertet. Interessanterweise kann man bei Penicillin-Urticaria durch Penicillin-Procaïn oft positive Lappchenteste auf Procaïn finden. Etwa die Hälfte der Fälle von Urticaria mit Penicillin sind somit durch eine Überempfindlichkeit gegenüber Procaïn entstanden (FERNSTROEM).

Die Tatsache, daß bei einer Urticaria eine epidermale Allergie gefunden wird, widerspricht den Regeln der Allergielehre (s. S. 548). Sie wurde jedoch von verschiedenen Autoren und auch von mir festgestellt. Eine Lappchenprobe mit 5% Procain gehört somit ebenfalls zur Testung bei einer Urticaria durch Penicillin-Procain.

Als letzte Methode wendet NILZÉN die Thrombocytensturztechnik an (s. S. 586), mit welcher er weitere 20% der Fälle von Penicillin-Überempfindlichkeit abklären konnte. RAJKA jr. kombiniert Penicillin mit menschlichem  $\gamma$ -Globulin und konnte damit in 34 von 40 Fällen mit Penicillinurticaria positive Intracutanreaktionen erzeugen.

Besonders die tödlich verlaufenden Schockfälle ließen das Bedürfnis aufkommen, eine Prophylaxe der Penicillin-Nebenerscheinungen durchzuführen. Der Gedanke, bei jedem Patienten, der Penicillin erhält, vorgängig der Behandlung einen Hauttest in Form einer Intracutanreaktion oder einen Conjunctivaltest durchzuführen, ist schon geäußert worden. Er wurde in einem Großversuch in Formosa durchgeführt (GUTHE u. Mitarb.). Dabei zeigte sich, daß trotz negativer Tests Urticaria und Schock auftreten können, so daß diese Vorprüfung als relativ wertlos betrachtet werden muß. Andere Vorschläge sind, den Penicillingebrauch auf das Notwendigste einzuschränken (GERTLER). In dieser Richtung hat die Aufklärung des Publikums und der Ärzte schon gewisse Früchte getragen, indem der unnötige Gebrauch von Penicillin zurückgegangen ist.

Die Aufnahme einer guten Anamnese in bezug auf eventuell frühere Penicillin-Unverträglichkeiten, eine genaue Beobachtung des Patienten im Hinblick auf eine beginnende Penicillinallergie in der Gegend der Injektionsstelle und das stete Bereithalten von Medikamenten zur Bekämpfung eines auftretenden Schocks (Injektionsspritze, Ampulle mit 1 $\frac{0}{100}$ igem Adrenalin oder wasserlöslichem Prednisolon zur intramuskulären oder intravenösen Injektion, Ampullen von Antihistaminen) sind Maßnahmen, die der Arzt treffen muß, um bei einem auftretenden Schock das Schlimmste verhüten zu können.

### b) Arzneiexantheme durch Griseofulvin

Das neue, aus *Penicillium griseofulvum* Dierckx hergestellte fungicide Antimycoticum „Griseofulvin“ macht nach den Mitteilungen der Herstellerfirma Glaxo Laboratory, Greenford, England, in seltenen Fällen Urticaria oder maculöse Exantheme. Nach einer Mitteilung von RIEHL (2) gehören toxische und allergische Exantheme nach Griseofulvin zu den Seltenheiten. Ich selbst habe unter 120 mit Griseofulvin behandelten Fällen eine Patientin mit Urticaria am 12. Tage nach Beginn der Behandlung beobachtet. Ekzemproben und Sofortreaktionen mit Griseofulvin waren negativ. Ein Expositionstest, die Wiedereinnahme einer halben Tablette Griseofulvin, rief einen Rückfall des urticariellen Exanthems hervor (BERTINO).

### c) Arzneiexantheme durch Tetracycline

Die Breitspektrumantibiotica haben eine so stark desinfizierende Wirkung auf die Darmflora, daß sie die nützlichen Colibacillen beeinträchtigen. Es kommt deshalb zur Störung des Vitaminhaushaltes im Bereich der B-Vitamine, an deren Aufbau die Colibacillen beteiligt sind. So sieht man Stomatitis, schwarze Haarzunge (DOWNING, TOMASZEWSKI), pellagroide Dermatitis, Durchfall und Colitis pseudomembranacea (MORRIS, REINER, SCHLESINGER und MILLER, LEITNER). Durch die Störung des biologischen Gleichgewichtes der auf der Haut lebenden Bakterien kommt es zum Wachstum von Oidien und anderen Dermatophyten



auf der Haut, welche besonders in der Genito-Analgegend Hauterscheinungen verursachen, welche mit einem Pruritus beginnen und später Eczema marginatum-ähnliche Dermatosen hervorrufen.

Allergische Hauterscheinungen durch Tetracycline sind relativ selten. Gelegentlich habe ich Kontaktekzem nach Salbenbehandlung gesehen, wobei ein Teil der durch Aureomycinsalben verursachten Dermatosen auf den Zusatz Methylparaben zurückzuführen waren, ein Antimycoticum, das den Tetracyclinen oft beigemischt ist. Ein Teil der Patienten hatte eindeutig positive Reaktionen auf Lappchenproben mit reinen Tetracyclinen.

Ausgedehnte Ausschläge nach interner Medikation von Aureomycin in Form von Urticaria, Ekzem und Erythema exsudativum multiforme bei negativen Hauttesten sahen PECK und FELDMAN sowie PARETS u. HARRIS. Es handelt sich jedoch immer nur um Einzelfälle. Ein fixes Arzneiexanthem sah DOUGHERTY, eine Serumkrankheit-ähnliche Affektion mit Fieber und Urticaria rapportieren JOHNSON und CAZORT. Das neue Tetracyclinderivat Demethylchlortetracyclinchlorid kann nach MORRIS sowie FALK an den belichteten Hautstellen Hautausschläge verursachen.

Die eigentlichen Arzneimittellexantheme treten wegen ihrer Seltenheit gegenüber den fast regelmäßig erscheinenden toxischen bzw. biotropischen Haut- und Schleimhautveränderungen zurück.

#### d) Arzneiexantheme durch Neomycin, Bacitracin

Das Antibioticum Neomycin wird ausschließlich äußerlich angewendet. BAER und LUDWIG beobachteten schon 1952 ein Kontaktekzem mit positiven Lappchenproben. 1957 machen PIRILÄ und WALLENIS eine Mitteilung von 28 Fällen, welche durch Neomycin und Bacitracin an einem Kontaktekzem erkrankt waren. Bei der Anwendung einer gemischten Salbe konnten bei 25 Patienten eine Neomycinüberempfindlichkeit und bei 18 Patienten eine Bacitracinallergie gefunden werden. Die Reaktionen traten erst als Spätreaktion 3—5 Tage nach Durchführung der Lappchenproben auf, da diese Antibiotica sehr schlecht und langsam durch die Haut resorbiert werden. EPSTEIN (2) fand bei Kontaktekzemen durch Neomycinsalbe eine positive, intracutane Reaktion mit Lösungen von 1:1000. Er stellt eine Überempfindlichkeit vom Tuberkulintypus fest. Die Lappchenproben waren bei seinen zehn Patienten negativ. Im gleichen Sinne äußern sich CALNAN und SARKANY, die über 14 Fälle von Neomycinekzem berichten. SIDI berichtet über gekreuzte Überempfindlichkeiten Streptomycin-Neomycin.

#### e) Arzneiexantheme durch Spiromycin, Actinomycin und Chloromycetin

Eine Krankenschwester, welche Rovamycin (Spiromycin-Tabletten) in einer Kinderabteilung verkleinerte, erkrankte an einem Gesichtsekzem. Epicutantest positiv (CHANIAL). Ein Patient von JÄGER und DELCRÉTAZ, welcher an Lymphogranulom-Hodgkin litt, erkrankte nach Actinomycin (Sanomycin) an einem fleckigen, teilweise blasigen Exanthem.

Chloramphenicol (Chloromycetin) ein Antibioticum, das vorwiegend innerlich gebraucht wird, macht relativ selten Arzneiexantheme. Urticarielle und maculopapulöse Exantheme sind von USNDEK u. Mitarb., GRAY beschrieben worden. Kontaktekzeme nach Anwendung einer 1%igen Chloromycetinsalbe bei 72 dermatologischen Patienten sah ROBINSON u. Mitarb.

### 3. Arzneiexantheme durch Organextrakte, Hormone, Vaccine, Serum und Frischzellen

Organextrakte machen relativ selten allergische Nebenerscheinungen, obwohl sie proteinhaltig sind. Es bestehen dabei immer folgende zwei Möglichkeiten. Die Allergie kann sich gegen das betreffende Organ oder gegen die Tierart richten, von welcher der Organextrakt stammt. Oft kann es schwerfallen, diese Möglichkeiten zu unterscheiden.

#### a) Arzneiexantheme durch Leberextrakte

Urticaria, in seltenen Fällen Erythema nodosum und Kontaktekzem sind als Arzneimittelausschläge durch Leberextrakte bekannt. Durch Intracutanteste mit Leberextrakten verschiedener Herkunft kann festgestellt werden, ob eine Überempfindlichkeit gegen Leber oder die verschiedenen Tierarten, Rind, Schaf, Huhn, Schwein, besteht, aus welcher das Leberextrakt gewonnen wird (ALEXANDER). Nach NÖREN hat die Häufigkeit der allergischen Nebenerscheinungen, welche 1934 0,2% betrug, auf 18% im Jahre 1951 zugenommen, da infolge des weitverbreiteten Gebrauches die Möglichkeit zur Sensibilisierung größer geworden ist. Die Ausschläge treten selten in der ersten Injektionsserie auf. Meistens zeigen sie sich erst in einer zweiten oder späteren Serie von Einspritzungen (PACHE).

#### b) Arzneiexantheme durch Insulin

Bei der Insulinbehandlung muß man scharf zwischen den häufigen, auf toxischer Wirkung beruhenden Nebenerscheinungen, wie Rötung an der Injektionsstelle (in 75% der Fälle) sowie der Lipoatrophie (16%) und der Lipohypertrophie (6%) im Injektionsgebiet und den sehr seltenen allergischen Erscheinungen (einige Promille) unterscheiden (FABRYKANT, ASHE). Bei den allergischen Nebenerscheinungen kann eine Urticaria (MUSSO u. GOLAY), selten ein Ekzem, gelegentlich ein anaphylaktischer Schock entstehen. Es ist jedoch bis heute noch kein tödlicher anaphylaktischer Schock durch Insulin bekannt geworden. Häufig ist jedoch bei der Insulinbehandlung der hypoglykämische Schock. Die Allergie richtet sich entweder gegen die Tierart, aus welcher das Insulin hergestellt ist oder gegen das Insulin selbst. Diese kann mit Hilfe von Intracutanreaktionen oder Übertragungsversuchen nach PRAUSNITZ-KÜSTNER ausgetestet werden. Durch wiederholtes Umkristallisieren des Insulins sinkt dessen antigene Eigenschaft, so daß angenommen wird, daß nicht das eigentliche Insulin-Molekül, sondern gewisse Unreinheiten antigene Eigenschaften haben (JORPES, SCHWARZ u. KOLLER, DAVIDSON). In diesem Sinne spricht auch die Tatsache, daß meistens irgendein Insulin gefunden wird, gegen das der Patient nicht überempfindlich ist. Auch die Insulinresistenz ist nie vollständig. Bei dem Fall von JORPES war humanes Insulin wirksam. Die Insulinresistenz wird mit einem Mäuseversuch nachgewiesen. Technik siehe bei LOWELL oder INDERBITZIN und MEYER.

Gelegentlich ist auch eine Insulinresistenz mit der Insulinallergie verbunden. Allergie und Resistenz können auch einzeln und unabhängig voneinander vorkommen. Die Insulinresistenz kann auf hormonellen Faktoren beruhen oder durch die Bildung eines thermostabilen, blockierenden Antikörpers begründet sein [LOWELL, GLASSBERG u. Mitarb., RUDY, SHERMAN (1), INDERBITZIN u. MEYER, HANSEN u. EYER].

#### c) Arzneiexantheme durch Hypophysenextrakte

##### α) Arzneiexantheme durch Hypophysenvorderlappenextrakte (ACTH)

Die proteinhaltigen Hypophysenvorderlappenextrakte (ACTH) stammen vom Schwein, Rind, Schaf. Sie können deshalb Urticaria (JUNET, INDERBITZIN) und

besonders einen medikamentösen Schock hervorrufen. Nach FEINBERG u. Mitarb. ist es möglich, durch Intracutanreaktionen zwischen einer Überempfindlichkeit auf die bestimmte Tierart und einer solchen auf das Hormon zu differenzieren. Nach BROWN und HOLLANDER beträgt die Häufigkeit solcher Allergien etwa 3,5%. Gelegentlich ist auch Acne als Zeichen einer Maskulinisierung beobachtet worden (SULLIVAN). Eine ekzematöse Dermatitis mit positivem Lappchentest durch Corticotropin beschreibt ZELIGMANN.

### **β) Arzneiexantheme durch Hypophysenhinterlappenextrakte**

Der Hypophysenhinterlappenextrakt enthält Vasopressin sowie ein auf den Uterus wirksames Hormon und wird besonders von den Frauenärzten in der Geburtshilfe gebraucht. Bei Multiparen, welche wiederholt Pituitrininjektionen erhalten haben, sind schon Schock und Urticaria nach diesem Hormon beobachtet worden (BICKERS, McMANN).

### **d) Arzneiexantheme durch Heparin**

Obwohl die Heparinextrakte eiweißhaltig sind, ist die Urticaria durch dieses Medikament ein seltenes Ereignis, welches höchstens einmal auf 3000 Patienten auftritt (ALEXANDER, HOJENSGARD u. SCHWARTZ).

### **e) Arzneiexantheme durch Nebennierenrindenhormone**

Die Nebennierenrindenhormone der Cortisonreihe werden heute synthetisch hergestellt. Sie sind eiweißfrei. Sensibilisierungen des cutan-vasculären Systems mit Urticaria durch Cortisonmedikamente sind in der Literatur nicht beschrieben. Ich konnte einen fraglichen Fall beobachten, der nach Prednisolon-Tabletten wiederholt an Urticaria erkrankte, welche nach Absetzen dieser Behandlung wieder abheilte. GROLNICK führte Sensibilisierungsversuche an 44 Personen durch, welchen er während einiger Wochen eine Cortisonsalbe einrieb, ohne daß Sensibilisierungen auftraten. Unterdessen sind Cortisonsalben an vielen Tausenden von Patienten während Monaten appliziert worden, ohne daß in der Literatur über Cortisonexzeme berichtet worden wäre. Ein Patient meiner Beobachtung, welcher während 2 Jahren wegen eines Ekzems am Ohr eine Cortisonsalbe gebrauchte, erkrankte an einem ausgedehnten, nässenden Ekzem, welches durch Lappchenproben als eine Sensibilisierung auf Hydrocortisonacetat nachgewiesen wurde [BURCKHARDT (7)].

### **f) Arzneiexantheme durch Sexualhormone**

In wenigen, einzelnen Fällen sind Urticaria, Purpura und Kontaktekzem nach weiblichen Sexualhormonen beobachtet worden (ZONDEK, LEVISON und HARRISON, COLE, MARMELZAT und WALKER, SAPHIR und WEINGLASS, WATSON, SCHULTZ und WIKOFF). In meiner eigenen Praxis hat NÄF ein Kontaktekzem nach Oestradiolprobonat (Ovocyclin-Ciba) beobachtet.

### **g) Arzneiexantheme durch Serumtherapie, Vaccinen, Frischzellenimplantation**

Die Arzneiexantheme durch Verwendung artfremden Immunserrums (Diphtherie, Tetanus) sind altbekannt. Sie standen an der Wiege der Allergielehre. Ich erwähne hier nur die Nebenerscheinungen einiger neuartiger Vaccinen, da sie schon in der 1. Auflage des Handbuches behandelt wurden.

Das zur aktiven Immunisierung verwendete Tetanus-Toxoid kann bei den Reinjektionen allergische Erscheinungen machen. Nach WITTINGHAM traten bei 60000 Menschen in 0,05% eine lokalisierte Urticaria an der Injektionsstelle auf und in 0,02% eine disseminierte Urticaria mit Fieber. Einzelne Fälle von Urticaria und Quincke-Ödem bei der zweiten und dritten Injektion beschreiben COOKE, EDWARDS.

Ein urticarielles Exanthem eines Bergmannes nach einer Tetanus-Toxoid-injektion konnte auf eine Formalinempfindlichkeit zurückgeführt werden, da es sich um einen Aluminiumhydroxyd-Formol-Adsorbat-Impfstoff handelte (FABRY jr.). Es muß somit immer auch an die Trägerstoffe als Antigene gedacht werden.

Die Gelbfiebervaccine sowie die Typhusvaccine können allergische Reaktionen hervorrufen, bei welchen jedoch der Schock im Vordergrund steht. Aber auch Urticaria kann sich dabei entwickeln (ALEXANDER). Da bei der Herstellung der Vaccine eierhaltige Nährböden verwendet worden sind, sind hühnereiüberempfindliche Menschen besonders gefährdet (RUBIN, SPRAGUE u. BARNARD, HAMPTON). Auch bei der Verwendung von Diphtherie-Toxoid, bei Pertussis-Vaccine und bei anderen bakteriellen Vaccinen sind neben Schockerscheinungen auch Urticaria aufgetreten (ALEXANDER).

Die in den letzten Jahren eingeführte Poliomyelitisimpfung scheint relativ selten allergische Nebenerscheinungen zu machen. Einige Fälle von erythematösen Hautreaktionen nach wiederholten Salk-Vaccinen beschreibt CHERVINSKY, BAER u. WITTEN (2).

Nach Frischzellenimplantationen sind nach HOFF tödliche anaphylaktische Schockzustände aufgetreten, da es sich um eine Behandlung mit artfremdem Eiweiß handelte. WORTMANN teilt einen Fall von Serumkrankheit nach Frischzellenimplantation mit, wobei der Prausnitz-Küstner mit Hammelserum (es waren Frischzellen vom Schaf implantiert worden) positiv ausfiel. Ein Erythema exsudativum multiforme nach Revaccination mit Pockenvaccine beschreibt BURCKHARDT (6a).

#### 4. Arzneiexantheme durch Antihistamine

Es ist an sich überraschend, daß die antiallergischen Antihistamine selbst sensibilisieren und dadurch die Ursache allergischer Hauterscheinungen werden können. Es zeigt dies die Unabhängigkeit der pharmakologischen Wirkung von den allergisierenden Eigenschaften.

Relativ oft sieht man ekzematöse Sensibilisierungen nach äußerer Anwendung von Antihistaminsalben. Bei der Verwendung verschiedener Antihistamine zählte DAVIS bei 666 Patienten 5% Kontaktekzeme. Bei der Verwendung von Pyribenzaminsalbe bei 90 Patienten beobachteten SULZBERGER u. BAER und LEVIN nur 2% Ekzeme. Auch bei der äußeren Anwendung von Benadryl, Synopen, Synpen, Santosten, Theophorin und Antistin sind Ekzeme gesehen worden. Ekzeme können auch durch die interne Gabe dieser Medikamente verursacht werden. Seltener wird das Bild einer Urticaria ausgelöst. LONDON u. MOODY sahen eine solche durch Pyribenzamin. UVITSKY beobachtete eine Purpura durch Pyribenzamin.

Die Phenothiazinverbindung Phenergan verursacht nicht nur gewöhnliche Kontaktekzeme, sie kann auch sowohl durch äußere Anwendung als auf internem Weg Lichtekzeme auslösen, ähnlich wie Largactil, das bei den Neuroplegica besprochen wird. SIDI, HINCKY und GERVAIS, TZANCK u. Mitarb. sahen gekreuzte Überempfindlichkeiten zwischen Phenergan und Medikamenten der Paraminobenzoessäuregruppe (Sulfonamide, Lokalanaesthetica).

## 5. Arzneiexantheme durch neue Sedativa, Neuroplegica und Psychosedativa

Unter Tranquillizer oder Ataractica faßt man eine Gruppe von entspannenden, beruhigenden Arzneimitteln zusammen. Zu diesen gehören Reserpin, Promazin, Chlorpromazin, Glutaethimid (Doriden), Hydroxyzine (Atarax), Meproamat (Miltown, Equanil usw.).

Arzneiexantheme sind speziell nach Chlorpromazine (Largactil, Megaphen) beschrieben worden. Es sind ekzematöse Exantheme, die sehr oft in erster Linie an den belichteten Hautstellen sitzen, da die Chlorpromazine sowohl eine photodynamische als eine photoallergische Komponente haben. Die sensibilisierende Wirkung dieser Medikamente zeigte sich besonders bei der Fabrikation und beim Krankenpflegepersonal. Diese Ekzemform und die dazugehörige Literatur wurde deshalb im Kapitel „Berufliche Ekzeme von Medizinalpersonen“ ausführlich beschrieben.

Meproamat kann verschiedene Formen von Arzneiexanthenen verursachen. Urticaria wurde beschrieben von SELLING, BERNSTEIN u. KLOTZ, DORN. Purpurische Exantheme teilweise mit Thrombopenie und positivem Rumpel-Leede wurden von BERNSTEIN u. KLOTZ, MORTIMER u. FALK, MARCUSSEN, CARMEL, DAVIS, FRIEDMAN u. MARMELZAT, MEYER mitgeteilt. Erythematöse, teilweise morbiliforne Exantheme sahen STEVANOVIC (2), STROUD, HOLOUBEK u. Mitarb. Ein Patient von MARCUSSEN, der an einem hämorrhagischen Meproamat-Exanthem erkrankte, hatte früher ein Adalinoxanthem durchgemacht. Beides sind Derivate des Carbamids. Auch das Sedormid gehört in diese Gruppe, so daß ein Teil der heute an Meproamat-Exanthenen erkrankten Menschen wahrscheinlich durch die frühere Einnahme von Adalin oder Sedormid sensibilisiert worden ist.

Auch das Serpasil aus *Rauwolfia serpentina* kann in diese Arzneimittelgruppe eingereiht werden. ROSS beobachtete ein hämorrhagisches Exanthem durch Serpasil, wobei er betont, daß das Medikament im allgemeinen gut ertragen wird.

## 6. Arzneiexantheme durch verschiedene neue Medikamente

### a) Arzneiexanthem durch Antabus (Tetraäthyl-Thiuram)

Dieses Antioxydationsmittel, welches auch in der Gummiindustrie gebraucht wird, verhindert bei peroraler Einnahme die normale Entgiftung des Alkohols und verursacht deshalb einen verstärkten und verlängerten Alkoholkater. Es kann deshalb zur Entwöhnung beim Alkoholismus verwendet werden. Seine toxischen Nebenwirkungen auf Gefäßsystem, Nervensystem und Leber sind zahlreich (ALBAHARY). Nur vereinzelt sind Exantheme bekannt geworden. LEWIS und BREMERS beobachteten einen Patienten, der nach Antabus und Alkohol an einem fixen Arzneiexanthem erkrankte, während Alkohol oder Antabus allein gut ertragen wurden. Die Autoren nehmen an, daß die Acetaldehydbildung, die bei der kombinierten Wirkung entsteht, die Ursache des Ausschlages war.

### b) Arzneiexantheme durch BAL (Dimercaptopropanol)

BAL, ein Medikament, das mit Erfolg bei der Behandlung von Arzneiexanthenen durch Metalle, Gold, Arsen gebraucht wird, ist nach Untersuchungen von SULZBERGER, BAER und KANOF sowie JENKINS ein Produkt, das die Haut selbst leicht sensibilisieren kann. Diese Erkenntnis wurde durch epicutane Anwendung gewonnen. Bei der praktisch üblichen intramuskulären Verwendung scheinen Arzneiexantheme trotzdem selten zu sein.

### c) Arzneiexantheme durch $\gamma$ -Hexachloreyclohexan (Lindan)

Dieses neue, universell wirkende Entwesungsmittel, welches nicht nur gegen Insekten sondern auch gegen Spinnentiere wirkt, und deshalb sowohl bei den Pedikulosen als auch bei der Scabies gebraucht werden kann, ist infolge seiner oviciden Wirkung für Kurzbehandlungen geeignet. Es ist in den Präparaten *Kwell*, *Jacutin*, *Atan*, *Neocid* enthalten. REICHES sowie SPÜHLER haben vereinzelte Kontaktexzeme durch dieses Mittel beobachtet.

### d) Arzneiexantheme durch Hydrochinon

Der Monobenzyläther des Hydrochinon wird neuerdings in der Dermatologie als Depigmentierungsmittel verwendet, da er, wie man aus seinem Gebrauch in der Gummiindustrie weiß, eine depigmentierende Wirkung hat. LAPIN beobachtete bei Kindern eine Kontaktdermatitis durch Verwenden einer Salbe, die als Antioxydans Hydrochinon enthielt. Nach Literaturangaben und nach meiner eigenen Erfahrung rufen die depigmentierenden Salben, welchen den Monobenzyläther des Hydrochinons enthalten, in einem so hohen Prozentsatz ekzematöse Sensibilisierungen hervor, daß die Verwendung dieser Salbe als gefährlich gelten muß (LERNER u. FITZPATRIK).

### e) Arzneiexantheme durch Phenylbutazone (Butazolidin, Irgapyrin)

Phenylbutazone als Antirheumatica gehören heute zu den meistverwendeten Medikamenten. Besonders gefürchtet ist ihre Wirkung auf den hämatopoetischen Apparat (Agranulocytose). Bei Irgapyrin, ein Kombinationspräparat, das neben Butazolidin 15% Pyramidon enthält, ist der Einfluß auf die Leukopoese besonders ausgeprägt, weshalb dieses Präparat heute wenig mehr gebraucht wird.

Bei der Injektionsbehandlung mit Irgapyrin muß darauf geachtet werden, daß das Medikament nicht in die Nähe von Nervenstämmen gelangt, da sonst lokale Lähmungen entstehen können.

Als medikamentöse Dermatosen sind urticarielle und scarlatiniforme, maculös-morbiliforme Exantheme beschrieben worden. LEONHARD sah unter 1526 Patienten 51 medikamentöse Hautausschläge darunter eine Anzahl von Purpura mit Thrombocytensturz. In zwei Fällen (CONE, HANNIGAN, NATHAN, MEITUS, CAPLAND u. LEV) wurde ein schweres Erythema exsudativum multiforme-artiges Exanthem mit Lokalisation an Haut und Schleimhaut mit tödlichem Verlauf mit der Butazolidinbehandlung in Zusammenhang gebracht. ARRIGHI bringt auch einen Herpes zoster sowie ekzematöse Hautreaktionen mit Phenylbutazon in ätiologische Beziehung. FISHMAN und REYNOLDS beschreiben eine exfoliative Dermatitis nach Einnahme von Phenylbutazon.

## IV. Histologie der Arzneimittlexantheme

Es gibt keine spezifische histologische Veränderung für Arzneimittlexantheme. Die Vielseitigkeit der klinischen Bilder entspricht einer ebenso mannigfaltigen Histologie. Die klassischen Ekzemreaktionen haben die Histologie des Ekzems, eine medikamentöse Urticaria hat den histologischen Aufbau einer Urticaria. Das gleiche gilt für die Arzneimitteldermatosen, welche auf biotropischem Wege durch die Arzneimittel provoziert werden wie das Erythema nodosum, das Erythema exsudativum multiforme, der Herpes zoster oder der Herpes simplex. Das histologische Bild ist das gleiche, ob diese Exantheme durch ein Medikament entstehen oder ob es sich um ihre idiopathische Form handelt (LEVER). Wie aus

den vorhergehenden Kapiteln zu sehen ist, entsteht ein großer Teil von Arzneiexanthenen auf allergischem Weg durch Sensibilisierung. Nach neueren Untersuchungen wird das lymphocytäre Infiltrat als besonderes Charakteristikum für eine allergische Entstehungsweise eines Ekzems betrachtet (s. Kapitel MIESCHER). Es sind deshalb auch für Arzneiexantheme ekzematöser allergischer Genese besonders Lymphocyteninfiltrate zu erwarten. Betrachtet man doch heute die Lymphocyten als einen wichtigen Träger oder Bildungsstelle der Antikörper (s. Kapitel Experimentelle Ekzempforschung von STORCK).

Die eosinophilen Leukocyten werden oft fälschlicherweise als Beweis für eine allergische Genese angesehen. Nach experimentellen Untersuchungen von SCHÜRCH an der Miescherschen Klinik fehlen die Eosinophilen im Blut beim akuten Kontaktekzem vollständig und können bei chronischen, seborrhoischen Ekzemen, die bekanntlich eine unbekannte Genese haben, vermehrt sein.

Immerhin gibt es einige klinische Bilder, welche nur im Rahmen der Arzneimittelexantheme vorkommen, und deren Histologie hier deshalb kurz besprochen werden muß.

### 1. Die Histologie der fixen Arzneimittelexantheme

Die Epidermis ist wenig verändert. In den Basalzellen und in den dendritischen Zellen der Epidermis ist das Melaninpigment vermehrt. Auch in der Cutis findet man eine Pigmentvermehrung in den Melanophoren und im freien Gewebe. Die oberflächlichen Capillaren sind erweitert und von einem entzündlichen Infiltrat aus von Lymphocyten und Histiocyten umgeben (LEVER, WEISS u. KILE, CHARGIN und LEIFER).

### 2. Die Histologie der Lichen ruber-ähnlichen Quinacrin-Dermatitis

Das histologische Bild der ekzemähnlichen Läsion gleicht demjenigen eines chronischen Ekzems mit Acanthose und vereinzelt Spongiosen, Parakeratose und Lymphocyteninfiltraten in der Cutis. Die Lichen ruber-ähnlichen Effloreszenzen haben auch histologisch Ähnlichkeit mit dem Lichen ruber. Es besteht eine Acanthose und eine Hyperkeratose sowie ein bandförmiges Infiltrat in der Cutis, das im allgemeinen weniger dick ist als beim idiopathischen Lichen ruber. Es enthält mehr Eosinophile, die beim Lichen ruber fehlen. Die Hyperkeratose ist besonders folliculär markiert. Man sieht zahlreiche Melanophoren in der Cutis. Bei den chronisch rezidivierenden Fällen der Quinacrin-Dermatitis, welche mit Anhidrosis einhergehen, kann man auch im histologischen Bilde eine Atrophie der Ausführungsgänge der Schweißdrüsen und eine Erweiterung und Atrophie der Schweißdrüsen selbst feststellen. Gelegentlich sind die Schweißdrüsen entzündet (SULZBERGER, HERRMANN und ZAK, ALDEN u. FRANK, BERSTONE, WILSON, LEVER).

Auch das Bromoderma vegetans und das Jododerma haben eine charakteristische Histologie, welche in der ersten Auflage des Handbuches ausführlich beschrieben worden ist.

Das gleiche gilt für die Stapelkrankheiten Argyrie, Crysiasis und Hyperkeratosen sowie die Arsencarcinome.

Über die Bedeutung des klinischen und speziell des pathologisch-anatomischen Bildes der Periarthritis nodosa ist viel diskutiert worden. Diese Krankheit kann sowohl als schwere Allgemeinerkrankung als auch in einer cutanen Form als relativ harmlose Hautkrankheit auftreten. Ihre Ätiologie ist meistens unbekannt. Eine infektiös-allergische Genese wird diskutiert. Auch die Möglichkeit

des Entstehens dieses Bildes durch Arzneimittel, speziell Sulfonamide, wurde in Betracht gezogen. Aber auch bei dieser Affektion ist das histologische Bild der idiopathischen und der eventuell durch Arzneimittel hervorgerufenen Form das gleiche, so daß das histologische Bild keinen Beweis für eine medikamentöse Genese sondern nur eine Möglichkeit in dieser Richtung bedeutet (LINDEMAYR, MIESCHER, RUTTER).

## V. Diagnostische Methoden

### 1. Expositionsteste

Der Hautarzt kommt sehr oft in die Lage, bei einem Exanthem entscheiden zu müssen, ob ein Arzneimittelausschlag vorliegt und welches der verschiedenen, gebrauchten Medikamente den betreffenden Ausschlag verursacht hat. Bei dieser Diagnose muß er sich in erster Linie auf eine exakte Anamnese stützen. Im weiteren hilft ihm bis zu einem gewissen Grad das klinische Bild als Wegweiser, wie in den früheren Kapiteln ausgeführt worden ist. Sehr oft aber müssen spezielle Untersuchungsmethoden herbeigezogen werden. Solche Methoden und ihre Bedeutung werden in den folgenden Kapiteln besprochen.

Die verschiedenen Teste sind im wesentlichen nur bei Arzneiexanthemen auf Grund einer allergischen Sensibilisierung anwendbar, eventuell können sie auch bei Arzneiexanthemen auf Grund einer pharmakologischen oder toxischen Wirkung positive Resultate ergeben, falls Substanzen in toxischer Konzentration verwendet worden sind. Bei Exanthemen durch indirekte Wirkung von Arzneimitteln sind sie nicht zu gebrauchen, da dort stets ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren nötig ist, welches durch die Teste kaum je produziert werden kann.

Ein großer Teil dieser Teste ist leider mit einer Exposition des Patienten mit dem fraglichen Medikament verbunden. Dies bringt die Gefahr des Wiederauftretens des bereits abgeklungenen Ausschlages oder aber eine Verschlimmerung desselben mit sich. Es können jedoch auch andere allergische Symptome wie Schock, Durchfall, Agranulocytose die Folge eines solchen Expositionstestes sein. Die Gefahren der Exposition sind naturgemäß kleiner, wenn nur ein kleines Quantum des fraglichen Medikamentes in Form eines Hauttestes appliziert wird.

#### a) Hautteste

##### α) Epicutanteste

Die Epicutanteste werden meistens mit der Technik der Lämpchenprobe nach JADASSOHN-BLOCH durchgeführt. Diese Technik und ihre Modifikation sind im Kapitel „Berufliche Hautkrankheiten“ von mir ausführlich besprochen worden. Ich verweise auch auf den Artikel von SPIER im Gottron-Schönfeldschen Handbuch (Bd. III). Eine bei Arzneiexanthemen an belichteten Hautstellen nützliche Modifikation des Epicutantestes ist die belichtete Lämpchenprobe, welche sowohl bei phototoxischen, medikamentösen Hautausschlägen (Steinkohlenteer, Acridin-farbstoffe, Eosin, Psoralen) als auch bei photoallergischen Exanthemen (Sulfanilamide, PAS, Anaesthetica, Largacril, Phenergan) zur Aufklärung helfen kann.

Die Epicutanproben sind im allgemeinen nur bei den ekzematösen Hautausschlägen positiv, insbesondere bei den Kontaktekzemen, bei welchen die Medikamente durch eine lokale äußere Behandlung mit der Haut in Berührung kommen. Bei den ekzematösen Arzneiexanthemen nach Einnahme oder Injektion des Medikamentes können sie ebenfalls positiv ausfallen. Es besteht jedoch die Möglichkeit, daß das Medikament auf seinem Wege von innen zur Haut durch den



Stoffwechsel eine Veränderung erleidet, so daß das wirksame Allergen nicht mehr mit dem unveränderten von außen auf die Haut gebrachten Medikament übereinstimmt.

Eine interessante Ausnahme bildet das Penicillin-Procaïn, indem dieses Medikament oft eine Urticaria verursacht, wobei jedoch die Epicutanprobe auf Procaïn positiv ausfällt. Diskussionen hierzu siehe S. 576: Penicillin-Allergien. Aus diesem Grunde ist zu empfehlen, auch bei urticariellen oder anders gearteten Arzneiexanthenen nicht ekzematöser Natur die leicht durchführbare Epicutanprobe anzuwenden, da sie entgegen theoretischer Voraussetzung einmal positiv ausfallen kann. Bei den fixen Arzneiexanthenen können nach A.W. ENGELHARDT die Ekzemproben auf früher befallenen Stellen positiv ausfallen. Spezielle Ekzemproben mit Antipyrin, Phenolphthaleïn und Sulfonamiden waren positiv.

### β) Intracutanteste

Die Intracutanteste als Scarificationsproben oder als Intracutanreaktionen fallen bei den urticariellen Exanthenen positiv aus, indem als Sofortreaktion eine Quaddel entsteht. Die Ausbeute der positiven Sofortreaktion ist bei der Urticaria im allgemeinen und bei den urticariellen Arzneiexanthenen im besonderen relativ klein. Regelmäßige, positive Reaktionen sieht man in erster Linie bei der Serumkrankheit oder bei Allergien auf eiweißhaltige Vaccinen, Immunsereen und Hormone (s. Kapitel 3).

Die Scarifikationsprobe ist weniger gefährlich aber auch weniger empfindlich als der Intracutantest, bei welchem selbstverständlich nur große Verdünnungen und sterile Lösungen gebraucht werden dürfen. Wegen der Gefahr eines allergischen Schockes muß stets eine Ampulle mit 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub>igem Adrenalin in Griffnähe sein, sind doch schon wiederholt Schockerscheinungen schwerster Art im Anschluß an die Intracutanreaktion aufgetreten. Andere Medikamente, die für die Schockbekämpfung noch verwendet werden können, sind Antihistamine oder wasserlösliches Hydrocortison.

Von der Überlegung ausgehend, daß durch Mischung des Arzneimittels mit körpereigenem Serum des Patienten das Hapten in das Vollantigen übergeführt werden könnte, führten DAMESHEK und COLMES die Intracutantestung mit einem Allergen-Eigensermischung ein. AUSTIN hat mit dieser Methode bei Antipyrinallergie, SCHWARZ bei Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide, Luminal, Pyramidon, Streptomycin, Salicyl positive Ergebnisse gehabt. Auch LINDEMAYR schätzt diese Methode. RAJKA jr. kombiniert das Medikament (Penicillin) mit menschlichem  $\gamma$ -Globulin und erhielt dadurch bei Penicillinurticaria eine erhöhte Zahl von positiven Sofortreaktionen.

Auf einer ähnlichen Überlegung beruht die Methode von LEFTWICH. Das Serum einer Kontrollperson, welche das betreffende Medikament eingenommen hat, wird dem Patienten mit dem Exanthem intracutan gespritzt. Mit Sulfonamiden wurden dabei günstige Ergebnisse erzielt, ebenso mit organischen Quecksilberpräparaten (WEISSMAN u. GELFAND).

Das Resultat der Intracutanproben ist manchmal schwer zu beurteilen, da der toxische Effekt des Medikamentes, wenn es intracutan appliziert wird, oft nicht bekannt ist, und deshalb in jedem Falle Kontrollproben bei Hautgesunden angelegt werden müssen.

Besonders schwierig zu beurteilen sind die Spätreaktionen, die nach 24 oder 48 Std auftreten, da sehr viele Medikamente nach dieser Zeit als obligat toxische Wirkung eine Papel mit entzündlicher Rötung und Schwellung verursachen, so daß eine positive Reaktion nicht ohne weiteres als Überempfindlichkeit bewertet werden darf.

### **b) Expositionsteste durch perorale Einnahme oder subcutane bzw. intravenöse Injektion des Medikamentes**

In vielen Fällen ergeben die oben aufgeführten Hautteste ein negatives Resultat, so daß zu einer genauen Nachahmung der den Hautausschlag verursachenden Exposition geschritten werden muß. Man kann den Patienten am besten nach Abheilen, zum mindesten nach weitgehender Besserung des Exanthems, eine Tablette des fraglichen Medikamentes peroral eingeben oder eine kleine Dosis subcutan, intramuskulär oder intravenös injizieren. Die positive Antwort kann nach einer kleinen, eventuell auch nach einer größeren der therapeutischen Dosis entsprechenden Menge des Medikamentes auftreten. Die Beobachtung des Patienten nach dieser Form der Exposition kann man in die klinische Beobachtung und die hämatologische Kontrolle unterteilen.

#### **α) Die klinische Beobachtung nach der Exposition**

Der Hautausschlag tritt oft wenige Minuten, manchmal einige Stunden nach der Exposition auf. Urticarielle Exantheme können sofort auftreten. Fixe Exantheme von purpurischem Charakter, manchmal auch mit Blasenbildung, brauchen 20—30 min bis zu ihrem Erscheinen. Die ekzematösen Ausschläge treten erst nach etwa 6—24 Std auf (BURCKHARDT u. HELLERSTRÖM).

Außer der klinischen Beobachtung der Haut muß auch auf andere Möglichkeiten allergischer Manifestationen, wie Asthma, Rhinitis vasomotorica, Schock, Pulsbeschleunigung, Darmkrämpfe, Uteruskrämpfe, geachtet werden. Auch in diesen Fällen ist es nötig, daß der Arzt für eine medikamentöse Behandlung akuter Symptome bereit ist.

#### **β) Die Kontrolle des Blutbildes nach der Exposition**

(Leukocytensturz, Thrombocytensturz)

Als Ausdruck einer Überempfindlichkeitsreaktion kann ein Leukocytensturz oder ein Thrombocytensturz eintreten. Diese Blutveränderungen können die einzige Manifestation einer Allergie sein oder aber als Begleitsymptom von Arzneiexanthemen auftreten. Es ist unter anderem möglich, daß bei kleinen Dosen nach der Exposition nur die Blutveränderungen eintreten und der Ausschlag ausbleibt. Meistens treten jedoch beide Phänomene gleichzeitig auf.

Der Leukocytensturz bzw. der leukopenische Index nach VAUGHAM wurde lange Zeit als ein Beweis eines allergischen Geschehens betrachtet. Nach neueren Untersuchungen von SPIER und MENZEL ist er jedoch relativ unzuverlässig, da zu viele andere Faktoren, wie die Verdauungsleukocytose, die Blutverteilung, eine Rolle spielen. Zuverlässiger ist der Thrombocytensturz bzw. der thrombopenische Index, der von STORCK u. Mitarb. ausgearbeitet wurde und auch von NILZÉN und BURCKHARDT (5) günstig beurteilt wird.

Bei dieser Methode werden die Thrombocyten vor der Exposition sowie 30, 60, 90 min nach der Exposition gezählt; eine Verminderung der Thrombocyten um mehr als 30% spricht für eine spezifische Überempfindlichkeit gegenüber dem betreffenden Medikament.

## **2. Teste mit Übertragung der Antikörper auf Mensch oder Tier**

### **a) Methode von PRAUSNITZ-KÜSTNER und ihre Modifikationen**

Aus dem Bedürfnis den überempfindlichen Patienten vor einem Expositionstest zu bewahren, und durch einen Übertragungsversuch von Mensch zu Mensch das Vorhandensein von Antikörpern im Serum zu beweisen, hat PRAUSNITZ-

KÜSTNER seinen bekannten Übertragungsversuch ausgeführt, dessen Technik und Theorie schon im alten Handbuch von W. JADASSOHN besprochen wurde. Der Versuch entlastet wohl den Patienten. Er ist jedoch für die Versuchsperson, d. h. für den Serumempfänger, nicht ohne Gefahr, können doch z. B. Serumikterus oder andere, noch unbekannte Krankheiten auf ihn übertragen werden. Bei rhesusnegativen Frauen besteht überdies die Gefahr der Rhesussensibilisierung. Der Versuch kann deshalb kaum als Routinetest sondern nur als wissenschaftlicher Versuch, der unter allen Kautelen (Berücksichtigung der Rhesus-situation, Ausschalten von Patienten mit Lues, Ikterus usw.) vorgenommen werden.

Positive Prausnitz-Küstnersche Versuche sind in erster Linie bei urticariellen Exanthenen durch eiweißhaltige Medikamente zu erwarten. Ebenso bei urticariellen Überempfindlichkeiten mit stark positiven Sofortreaktionen. LINDEMAYR führt eine große Zahl von Literaturdaten auf, bei welchen positive Ergebnisse durch Penicillin, Sulfonamide, Salvarsan, Vitamin B, Luminal, Hydantal, mitgeteilt werden.

Eine Modifikation dieser Methode hat KENEDY beschrieben, bei welcher das Serum des Patienten mit dem fraglichen Arzneiexanthem einer Versuchsperson intracutan injiziert wird, welche unter der Wirkung des betreffenden Medikamentes steht. RAJKA und HEGYI beschreiben bei der Anwendung dieser Methode 15 gelungene Übertragungsversuche, vor allem bei Sulfonamidallergie.

Eine andere Modifikation ist diejenige von URBACH und KÖNIGSTEIN (s. bei W. JADASSOHN), bei welcher der Cantharidenblaseninhalte übertragen wird. HANSEN (2) löst die Reaktion beim Empfänger durch Inhalation des Antigens aus.

Die Übertragung von Antikörper auf Versuchstiere wäre eine Methode, welche weder den Patienten noch eine Versuchsperson gefährdet und könnte in dieser Beziehung den serologischen in vitro-Methoden gleichgestellt werden. Nach den Arbeiten von LINDEMAYR, LEHNER und RAJKA sowie SIPOS sind die Resultate bis auf ganz wenige Ausnahmen enttäuschend. P. und A. MIESCHER berichten über eine gelungene Übertragung bei einer Sedormid-Purpura, wobei durch das Sedormid bei denen mit Patientenserum vorbereiteten Meerschweinchen Schocksymptome mit Dyspnoe, Kauen, Niesen, Emphysem sowie motorische Unruhe hervorgerufen wurden.

### 3. In vitro-Teste für die Diagnose der Arzneimittel-exantheme

Die Diagnose auf dem Gebiete der Arzneimittel-exantheme würde außerordentlich erleichtert, wenn man eine zuverlässige Methode hätte, durch einen in vitro-Versuch mit dem Serum des Patienten das Antigen zu ermitteln. Viele Methoden wurden schon angewendet, ohne daß jedoch ein zuverlässiger Routinetest daraus resultiert hätte.

#### a) Komplementbildungsreaktion

Mit der Komplementbildungsreaktion in Fällen von Arzneimittelallergien haben in letzter Zeit in erster Linie EHRMANN und LINDEMAYR gearbeitet. Frühere Mitteilungen stammen von ENZBRUNNER und WENDLBERGER, SCHREINER, TELLENBACH, SZODORAY und GYÖRGY. Es sind positive Ergebnisse in Fällen von Salvarsan, Jod, Phenolphthalein, Quecksilber, Brom, Gold, Nickel, Sulfonamid, Streptomycin, Novurit-Exanthenen erzielt worden. LINDEMAYR beurteilt den Wert dieser Methode in seinem Artikel im Gottron-Schönfeldschen Handbuch sehr zurückhaltend.

### b) Agglutinations- und Präcipitationsmethoden

Als Agglutinationsmethode wurde von SEEBERG die von CAVELTI, KABAT und MEYER entwickelte Methode der mit Antigen überzogenen Kolloidumteilchen benützt, wobei SEEBERG bei Streptomycinekmzern einen gegenüber den Kontrollpersonen deutlich erhöhten Agglutinationstiter feststellte.

Mit Agglutination-Antigen überzogenen Schaferythrocyten arbeiteten EHRMANN und LINDEMAYR. Mit der Diffusion-in-Gel-Methode lassen sich nach OUCHTERLONY kleinste Mengen von Präcipitinen nachweisen. Sie ist jedoch nur in einzelnen Fällen von Eiweißallergien (Gräserpollen, ACTH) positiv ausgefallen.

Die Leukocytenagglutinationsteste fallen nach PETRIDES bei medikamentösen Agranulocytosen positiv aus. Sie weisen auf das Vorhandensein von Antileukocytenantigenen hin. Bei Arzneiexanthemen, welche von einer Agranulocytose begleitet sind, können sie deshalb positiv ausfallen.

### c) Der Nephelometer-Test

HOIGNÉ, GROSSMANN und STORCK versuchten die Agglutination der Thrombocyten, welche bei Arzneiexanthemen, die mit Thrombocytopenie verbunden sind, auftreten kann, durch eine optische Methode mittels eines Nephelometers zu erfassen. Die Resultate schienen zuerst sehr vielversprechend, indem der Test nicht nur bei Arzneiexanthemen, welche in Begleitung einer Thrombocytopenie auftreten, sondern auch bei Kontaktekzemen zu erlauben schien, das Allergen zu finden.

Nach Arbeiten von KLEINE, MATTHES und MÜLLER sowie P. MIESCHER fallen die Resultate mit der Apparatur von GROSSMANN sehr unregelmäßig aus, RIBI, HEILBRONNER und STORCK konnten mit einer verbesserten Apparatur die Resultate nicht mehr reproduzieren, so daß die Methode wohl als verlassen gelten kann.

### d) Bei Thrombopenien angewendete Methoden

Bei Thrombopenien unterscheidet P. MIESCHER zwischen Verminderung der Thrombocyten, die durch eine cytotrope Immunreaktion entstehen, welche meistens durch Isoantikörper bedingt sind, welche direkt gegen die betreffenden Zellen, d. h. die Blutplättchen, gerichtet sind, von einer allergischen Immunreaktion, bei welcher durch einen zweiphasigen Vorgang die Schädigung des Thrombocyten indirekt als Folge einer Antigen-Antikörperreaktion zwischen einem Medikament und einem Antikörper im Serum auftritt (HARRINGTON u. Mitarb.).

Von internistischer Seite wurde versucht, in vitro-Reaktionen aufzubauen, welche erlauben sollte, das schädliche Antigen bei allergischen Thrombopenien zu finden, ohne den immer gefährlichen Expositionstest anwenden zu müssen. Dabei wurden sowohl Fälle untersucht, bei denen die Thrombocytopenie von einer Purpura begleitet war, als auch Thrombopenie-Fälle ohne Hautausschlag (EVANS).

### α) Die Retraktion des Blutkuchens

Durch die Zerstörung der Thrombocyten wird die Retraktion des Blutkuchens herabgesetzt. Der Vorgang tritt auch in vitro bei Mischung des Patientenblutes mit dem Medikament als Antigen auf. Positive Resultate sind bei Sedormid-Purpura (P. MIESCHER) sowie bei Thrombocytopenien durch Sedormid (ACKROYD), Chinidin (LARSON), Chinin (KISSMEYER u. Mitarb.), Streptomycin, Neoteben (BIRKENHÄGER) mitgeteilt worden.

### β) Der Thrombocyten-Agglutinationstest

Die komplizierte Technik dieses Versuches wird von P. MIESCHER und K. O. VORLÄNDER in ihrer Monographie „Die Immunopathologie in Klinik und Forschung“ ausführlich besprochen. Die Agglutination der Thrombocyten im Plasma des Patienten nach Zugabe des Medikamentes kann im Mikroskop beobachtet werden. Positive Resultate wurden erzielt bei Thrombocytopenien durch Sedormid, Chinidin, Chinin, Streptomycin, Neoteben. Bei einem Teil der untersuchten Fälle litten die Patienten auch an einem Arzneiexanthem. Der Versuch fällt nur kurze Zeit nach der Erkrankung bei einem kleinen Teil der Patienten positiv aus (P. MIESCHER).

Überblicken wir die Resultate der speziellen, diagnostischen Methoden auf dem Gebiet der Arzneiexantheme, so geben diese relativ selten eindeutige positive Resultate. Am besten verwendbar sind die Expositionsteste, welche aber für den Patienten nicht ungefährlich und zum mindesten unangenehm sind. Die Epicutanproben und die Intracutansteste sind weniger gefährlich als die Einverleibung des Medikamentes per os oder durch Injektion.

Die Übertragungsversuche auf den Menschen geben nur bei einer kleineren Gruppe von medikamentösen Exanthenen mit einer gewissen Regelmäßigkeit positive Resultate und sind wegen der Gefährdung der Versuchspersonen nur in einem sehr beschränkten Umfang durchführbar.

Die in vivo-Teste haben ebenfalls nur theoretisches Interesse. Jeder Experimentator hat seine eigene Technik mit der es ihm gelingt, in einzelnen Ausnahmefällen positive Resultate zu erzielen, da die Methode und die Gesetze, wie man den im Serum vorhandenen Antikörper auf die Spur kommen kann, noch nicht gefunden sind. Es ist jedoch von großer wissenschaftlicher Bedeutung, solche Untersuchungen weiter zu führen. Für die Diagnose des Einzelfalles muß sich der Arzt deshalb immer noch in erster Linie auf eine minutiöse Anamnese, welche aufzunehmen eine psychologische Kunst ist, auf das klinische Bild, dessen Beurteilung eine große Erfahrung braucht, stützen. In zweiter Linie können Expositionsversuche in Form von Hauttesten im Ausnahmefall durch Einnahme oder Injektion des Medikamentes vorgenommen werden.

Die Übertragungsversuche und die in vitro-Teste sind Methoden, die bei der eingehenden wissenschaftlichen Klärung eines Einzelfalles oder der Pathogenese dieser Krankheitsgruppe in Betracht kommen.

### Literatur

ACKROYD, J. F.: The pathogenesis of thrombopenic purpura due to hypersensitivity to sedormid. *Clin. Sci.* **7**, 249 (1948). — AEPPLI, H., u. U. HERRMANN: Allergische Reaktion auf Progesteron. *Schweiz. med. Wschr.* **1954**, 49 1366. — ALBAHARY, M. C.: *Maladies médicamenteuses d'ordre thérapeutique et accidentel.* Paris: Masson & Cie. 1953. — ALDEN, H. S., and L. J. FRANK: Atypical lichenoid dermatitis. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **56**, 13 (1947). — ALEXANDER, H. L.: *Reactions with drug therapy.* Philadelphia and London: W. B. Saunders Company 1955. — ALLOT, E. N., and J. C. THOMSON: Familiar incidence of low pseudocholinesterase level. *Lancet* **1956II**, 517. — ARRIGHI, F.: Réactions cutanées au phénylbutazone. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* **62**, 117 (1955). — AUSTIN, V. T.: Prüfung von Arzneimittelallergie durch Mischung mit arteigenem Serum. *J. Amer. med. Ass.* **120**, 911 (1942).

BAER, R. L., and L. C. HARBER: Photosensitivity to drugs. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **83**, 61 (1961). — BAER, R. L., and J. S. LUDWIG: Allergic sensitization to neomycin. *Ann. Allergy* **10**, 136 (1952). — BAER, R. L., and H. V. WITTEN: (1) Drug eruptions (acne caused by bantnine and scopolamine). *Year book Derm. Syph.* 1957/58, p. 155. — (2) Erythema multiforme following poliomyelitis vaccination. *Year book Derm. Syph.* 1957/58, p. 1954. — BANDMANN, H.-J., u. M. REICHENBERG: Beobachtungen und Untersuchungen zur Frage der durch Eucerin bedingten seltenen Allergie. *Hautarzt* **8**, 11 (1957). — BERESTONE, E. S.: (1) Lichenoid dermatitis. *J. invest. Derm.* **7**, 69 (1946). — (2) Eczema due to Eurax. *Arch. Derm.*

Syph. (Chicago) **65**, 108 (1952). — BERLIN, CH.: Ectodermosis erosiva pluriorificialis due to phenobarbital. *Acta med. orient.* (Tel-Aviv) **6**, 101 (1947). — BERNSTEIN, CL., u. S. D. KLOTZ: Allergene Wirkung von Tranquilizern. *J. Amer. med. Ass.* **163**, 930 (1957). — BERTINO, B.: Spätresultate der peroralen Behandlung der Mykosen mit Griseofulvin. *Dermatologica* (Basel) **123**, X (1961). — BICKERS, W.: Shock from posterior pituitary extract. *Sth. med. J.* **34**, 1112 (1941). — BIRKENHÄGER, W. J.: Un cas de purpura thrombopénique aigu après l'administration de streptomycine et d'INH. *Vox Sang.* (Basel) **4**, 167 (1954). — BLAICH, W.: Hämorrhagische Diathese, Dermatologie und Venerologie, bearbeitet von H. A. GOTTRON u. W. SCHÖNFELD, Bd. II/2, S. 794. Stuttgart: Thieme 1959. — BLOOM, D.: Bullous eruption following sulfanilamide therapy. *Arch. Derm. Syph.* (Chicago) **46**, 461 (1942). — BLUM, H. F.: Photodynamic action and diseases caused by light. New York: Reinhold Publishing Corp. 1941. — BOGG, A.: Skin complications of gold treatment. *Acta derm.-venereol.* (Stockh.) **37**, 338 (1957). — BONNER, CH. D., u. F. HOMBURGER: Erfahrungen mit Prednison-Therapie. *New Engl. J. Med.* **256**, 131 (1957). — BRENN, H., u. H. RÖCKL: (1) Urticaria durch Isonicotinsäurehydrazid (Neoteben) mit gelungener passiver Übertragung. *Hautarzt* **4**, 390 (1953). — (2) Fixes Exanthem durch percutane Resorption von Cignolin. *Hautarzt* **5**, 240 (1954). — BRODEY, A.: A case for diagnosis (pemphigus erythematous? L. E. bullosus? Erythema multiforme bullosum due to Aralen?). *Arch. Derm. Syph.* (Chicago) **77**, 237 (1958). — BROWN, E. A.: The inheritance of an intrinsic abnormality of the red blood cell predisposing to any induced hemolytic anaemia. Kongreßber. III. Internat. Kongr. für Allergologie. Paris: E. Flammarion 1958. — BROWN, E. M., and J. L. HOLLANDER: Allergy to ACTH and the use of beef ACTH. *Proc. 2nd ACTH Clinical Conf.*, p. 391. Philadelphia: Blakiston & Co. 1951. — BÜNGER, P.: Über Lichtsensibilisierung durch Chemotherapie der Tuberkulose. *Tuberk.-Arzt* **5**, 285 (1951). — BUNN, P. A., u. R. E. WESTLAKE: Desensibilisierung gegen Streptomycin. *Tuberk.-Arzt* **5**, 524 (1951). — BURCKHARDT, W.: (1) Untersuchungen über die Photoaktivität einiger Sulfonamide. *Dermatologica* (Basel) **83**, 2 (1941). — (2) Photoallergische Ekzeme durch Sulfanilamide. *Dermatologica* (Basel) **96**, 280 (1948). — (3) Häufigkeit der Sensibilisierung durch Merfen. *Dermatologica* (Basel) **98**, 313 (1949). — (4) Die Penicillinbehandlung der Syphilis. *Dermatologica* (Basel) **99**, 286 (1949). — (5) Saridon-Exanthem und Persedonexanthem mit positivem Thrombocytensturztest. *Dermatologica* (Basel) **111**, 228 (1955). — (6a) Erythema exudativum multiforme nach Revaccination. *Dermatologica* (Basel) **112**, 558 (1956). — (6) Nivaquinbehandlung bei Lupus erythematodes. *Dermatologica* **112**, 560 (1956). — (7) Kontaktekzem durch Hydrocortison. *Hautarzt* **10**, 42 (1959). — (8) Lichtallergie. Aktuelle Probleme der Dermatologie, S. 301. Basel: S. Karger 1959. — (9) Photoallergisches Ekzem durch Esidrex. *Dermatologica* (Basel) **124** (1962). — BURCKHARDT, W., u. E. DIEM: Statistische Angaben über Salvarsanbenneberscheinungen. *Arch. Derm. Syph.* (Berl.) **170**, 435 (1934). — BURCKHARDT, W., u. S. HELLERSTRÖM: Sensibilisierung gegen Leinsamen. *Acta derm.-venereol.* (Stockh.) **13**, 712 (1932). — BURCKHARDT, W., K. SCHWARZ-SPECK u. M. SCHWARZ-SPECK: Photoallergische Ekzeme durch Nadisan. *Schweiz. med. Wschr.* **1957**, 954.

CALNAN, C. D., and I. SARKANY: Contact dermatitis from neomycin. *Brit. J. Derm.* **70**, 435 (1958). — CAMPBELL, C. C., and S. SASLAW: Enhancement of growth of certain fungi by streptomycin. *Proc. Soc. exp. Biol.* (N.Y.) **70**, 562 (1949). — CARMEL jr., W. J.: Meprobamatexanthem. *New Engl. J. Med.* **255**, 770 (1956). — CAVELTI, P. A.: Experimental immunochemistry. *J. Immunol.* **57**, 141 (1947). — CHANIAL, G.: Gewerbeekzem nach Spiramycin. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* **64**, 329 (1957). — CHARGIN, L., and W. LEIFER: Fixed drug eruption due to arsphenamines. *J. invest. Derm.* **3**, 443 (1940). — CHERVINSKY, P.: Erythema multiforme following poliomyelitis vaccination. *Ann. Allergy* **15**, 30 (1957). — CLIMIE, H.: Acquired idiosyncrasy to sodium p-aminosalicylate. *Lancet* **1950 II**, 308. — COLE jr., H. N., W. L. MARMELZAT and A. E. WALKER: Severe allergic sensitization to an estrogenic cream. *Ohio St. med. J.* **44**, 472 (1948). — COLE, L. M.: Fixed eruption of the mucous membrane and skin caused by sulfadiazine. *Arch. Derm. Syph.* (Chicago) **54**, 675 (1946). — COLLINS, H. S.: Symptomatic purpura during I.N.H. therapy. *Brit. med. J.* **2**, 391 (1952). — CONE, B., and CH. A. HANNIGAN: Erythema multiforme bullosum following phenylbutazone treatment for arthritis. *Arch. Derm. Syph.* (Chicago) **69**, 675 (1954). — COOK, M. J.: Exfoliative dermatitis due to sulfathiazole. *Arch. Derm. Syph.* (Chicago) **51**, 305 (1945). — COOKE, R. A., S. F. HAMPTON, W. B. SHERMAN and A. STULL: Allergy induced by immunization with tetanus toxoid. *J. Amer. med. Ass.* **14**, 1854 (1940). — CORMIA, F. E., G. M. LEWIS and M. E. HOPPER: Experimental aspects of penicillin sensitization. II. With ref. to Schultz Dale phenomenon. *J. invest. Derm.* **8**, 395 (1947). — CORNBLET, TH., and L. HOIT: Alopecia from coumarin. *Arch. Derm. Syph.* (Chicago) **75**, 440 (1957). — COSTELLO, M. J., A. M. RUBINOWITZ and S. E. LANDY: Sulfonamide therapy in dermatology. Observations in 261 cases at Bellvue Hospital. *N.Y. St. J. Med.* **42**, 2309 (1942). — CUTHBERT, J.: Acquired idiosyncrasy to sodium p-aminosalicylate. *Lancet* **1950 II**, 209.

DAMESHEK, W., u. A. COLMES: Prüfung der Arzneimittelallergie durch Mischung mit arteigenem Serum. *J. clin. Invest.* **15**, 85 (1936). — DAVIDSON, J. C.: Hautreaktion auf

Insulin-Zink-Suspension. *Brit. med. J.* **1956**, No 4967, 614. — DAVIS, E.: Meproamatexanthem. *Harefuah* **1957**, 53. — DAVIS, J.: Antihistamines in allergic and non allergic dermatoses. *Bull. N.Y. Acad. Med.* **26**, 686 (1950). — DAVIS, M. J., and D. E. VAN DER PLOEG: Acute porphyria and coproporphyrinuria following chloroquine therapy. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **75**, 796 (1957). — DERBES, V. J., and M. R. CARO: Eczema induced by house dust extract injections. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **75**, 804 (1957). — DE WECK, A., and H. N. EISEN: Some immunochemical properties of penicillinic acid and antigenic determinant derived from penicillin. *J. exp. Med.* **112**, 1227 (1960). — DIEM, E., u. U. W. SCHNYDER: Penicillinallergie bei eineigen Zwillingen. *Praxis* **49**, 370 (1960). — DOERR, R.: Immunitätsforschung. *Allergie*, Bd. VIII. Wien: Springer 1951. — DORN, H.: Meproamatexanthem. *Z. Haut- u. Geschl.-Kr.* **22**, 263 (1957). — DOUGHERTY, J. W.: Fixed drug eruption due both to Aureomycin and to Terramycin. Report of case. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **65**, 485 (1952). — DOWNING, J. G.: Black tongue as a result of antibiotic therapy. *New Engl. J. Med.* **242**, 1013 (1950). — DUCHESNAY, G.: Le risque thérapeutique. Paris: G. Doin & Cie, 1954. — DUPERRAT, B.: Etude anatomo-pathologique des dermatoses allergiques. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* **57**, 33 (1950). — DUSTAN, H. P., R. D. TAYLOR and A. C. CORCARAN: Rheumatic and febril syndrome during hydralazine treatment. *J. Amer. med. Ass.* **154**, 23 (1954).

EDWARDS, W. M.: Anaphylaxis after injection of tetanus toxoid. *J. Allergy* **14**, 552 (1943). — EHRMANN, G., u. W. LINDEMAYR: Versuche zum Nachweis der medikamentösen Allergie. *Hautarzt* **5**, 406 (1954). — ENGELHARDT, A. W.: Die Diagnostik fixer Exantheme und deren auslösende Noxen. *Hautarzt* **11**, 49 (1960). — ENGELHARDT, W.: Die Überempfindlichkeit der Haut gegen Perubalsam. *Münch. med. Wschr.* **1935**, 7, 256. — ENZBRUNNER, G., u. J. WENDLBERGER: Untersuchungen über Salvarsanüberempfindlichkeit. *Wien. klin. Wschr.* **1933**, 480. — EPSTEIN, ST.: (1) Photoallergie gegenüber Sulfonamide. *J. invest. Derm.* **2**, 43 (1939). — (2) Contact dermatitis from neomycin due to dermal delayed (tuberculin-type) sensitivity. *Dermatologica (Basel)* **113**, 191 (1956). — ERICKSON, J. G., E. A. HINES, G. L. PEASE and L. A. BRUNSTING: Rheumatoid and Lupus erythematosus-like syndromes. Complications of hydralazine (Apresoline) therapy for hypertension. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **74**, 640 (1956). — EVANS, R. S.: Acquired hemolytic anemia. The significance of thrombocytopenia and leukopenia. *Blood* **4**, 1196 (1949).

FABRY jr., H.: Berufsgebundenes urticarielles Exanthem nach Aluminiumhydroxyd-Formol-Adsorbat-Impfstoff (Tetanol). *Berufsdermatosen* **3**, 226 (1955). — FABRYKANT, M., and B. J. ASHE: Nature and prevention of local skin lesions from insulin administration. *Metabolism* **3**, 1 (1954). — FALK, M. S.: Lichtsensibilisierung durch Demethylchlortetracyclin. *J. Amer. med. Ass.* **172**, 1156 (1960). — FARMER, TH. W.: Herxheimersche Reaktion bei Penicillin-Therapie. *J. Amer. med. Ass.* **138**, 480 (1948). — FEINBERG, S. M., A. R. FEINBERG and E. BIGG: Allergy to pituitary corticotrophic hormone. *J. Amer. med. Ass.* **147**, 40 (1951). — FELLER, J., u. H. J. KÜPPER: Schwerste allergische Reaktion bei Diabetes mit Sulfonylharnstoff. *Medizinische* **1956**, 1641. — FERNSTROEM, A. I. B.: The failures of the patch test in penicillin hypersensitivity in view of a new technique. XIth Internat. Congr. Dermat. (Stockh.) *Acta dermat.-venereol.* **3**, 558 (1937). — FISHMAN, H. C., and J. REYNOLDS: Exfoliative dermatitis following ingestion of phenylbutazone (Butazolidin). *J. Amer. med. Ass.* **153**, 642 (1953). — FLECK, M.: Pellidol-Allergie. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **193**, 610 (1952). — FOLEY, G. E., and W. O. WINTER: Increased mortality following penicillin-therapy of chick erythrocyte infected with candida albicans various stallatoidea. *J. infect. Dis.* **85**, 268 (1949). — FONO, R.: Appearance of hypertrichosis during streptomycin treatment. *Ann. paediat. (Basel)* **174**, 388 (1950). — FORMAN, L.: Dermatitis of the scalp and face due to use of selsun. *Brit. J. Derm.* **68**, 339 (1956). — FREEMAN, H. C.: Fixed eruption to sulfadiazine and sulfamerazine. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **50**, 45 (1944). — FRIEDLÄNDER, S., R. M. WATROUS and S. M. FEINBERG: Contact dermatitis from penicillin. The source of the antigen. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **54**, 517 (1946). — FRIEDMAN, H. T., and W. L. MARMELZAT: Meproamatexanthem. *J. Amer. med. Ass.* **162**, 628 (1956).

GEIGER, J.: Thrombocytopenic purpura induced by gantrisin therapy. Report of case controlled by platelet transfusion. *Amer. J. med. Ass.* **194**, 1219 (1952). — GERTLER, W.: Zur Verhütung der Penicillinallergie bei Hautkrankheiten. *Zbl. Chir.* **82**, 1775 (1957). — GLASSBERG, B. Y., M. SOMOGYI and A. E. TAUSSIG: Diabetes mellitus report of a case refractory to insulin. *Arch. intern. Med.* **40**, 676 (1927). — *Glaxo Lab. Ltd.*: Grisovin (Griseofulvin). A new approach to the treatment of superficial fungal infections. *Glaxo Lab. Ltd. Greenford, Middlesex, England.* — GÖTZ, H.: Penicillinüberempfindlichkeit infolge Gruppen-sensibilisierung nach Erythrasma. *Hautarzt* **2**, 63 (1951). — GOLDBLOOM, A. A., A. GREENWALD and H. REINSTEIN: Toxic reactions from sulfapyridine. Acute haemolytic anaemia, leucemoid reaction and purpura in three separate cases. *J. Lab. clin. Med.* **27**, 139 (1941). — GOLDMAN, L., and M. D. FELDMAN: Streptomycin in topical therapy. Its sensitizing property. *J. Amer. med. Ass.* **138**, 640 (1948). — GOUGEROT, H.: Zur Pathogenese des Ekzems.

Hautarzt **3**, 491 (1952). — GRACIANSKY, P. DE, M. R. LECLERCQ et J. DELAPORTE: Dermatoses à levures au cours des traitements par les antibiotiques. Dans accidents thérapeutiques en dermatologie, p. 198. Paris: Masson & Cie. 1955. — GRACIANSKY, P. DE, et CH. GRUPPER: Pigmentation anormale cutanée muqueuse et sous-unguénale au cours du traitement par la nivaquine et la flavaquine de deux cas de lupus. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. **63**, 444 (1956). — GRAY, J. D.: Observations au chloramphenicol. Lancet **1950****1**, 150. — GREITHER, A.: Erythema nodosum als Arzneiexanthem. In Dermatologie und Venerologie, I. Aufl., Bd. II/1, S. 445, bearbeitet von H. A. GOTTRON u. W. SCHÖNFELD. Stuttgart: Georg Thieme 1958. — GROLNICK, M.: Study to determine the ability of cortison to sensitize the skin. J. Allergy **23**, 416 (1952). — GRUETZ, O.: Stammbaum bei Kontaktekzem. Universelle Salvarsandermatitis bei Mutter und Kind. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. **36**, 722 (1930). — GRUPPER, CH.: Les incidents et les accidents de la chloroquine ou nivaquine dans le traitement du lupus érythémateux. In: Aktuelle Probleme der Dermatologie, S. 509. Basel: S. Karger 1959. — GUTHE, T., O. IDSOE and R. R. WILLCOX: Untoward penicillin reactions. Bull. Org. mond. Santé **19**, 427 (1958).

HAMPTON, S. F.: Anaphylactic shock in egg-sensitive individuals following vaccination with typhus vaccine. J. Lab. clin. Med. **32**, 109 (1947). — HANHART, E.: Aus K. HANSEN: Allergie. Stuttgart: Georg Thieme 1953. — HANSEN, K.: (1) Allergie. Leipzig: Georg Thieme 1943. — (2) Prausnitz-Küstnyscher Versuch mit Auslösen der Reaktion durch Inhalation. Mitt. des I. Internat. Kongr. der I.A.A. Zürich 1951, S. 84, Berichtshaus-Zürich. — (3) Nebenwirkung der modernen, medikamentösen Therapie. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1954**, 428. — HANSEN, K., u. H. EYER: Insulin-Allergie. Dtsch. Arch. klin. Med. **174**, 133 (1932). — HARBER, L. C., A. M. LASHINSKY and R. L. BAER: Skin manifestation of photosensitivity due to chlorothiazide and hydrochlorothiazide. J. invest. Derm. **33**, 83 (1959). — HARRINGTON, W. J., V. MINNICH and G. ARIMURA: The autoimmune thrombocytopenias. Progress in hematology, p. 166. New York: Grune & Stratton 1956. — HARRIS, H. J.: Aureomycin and chloramphenicol in brucellosis with special reference to side effects. J. Amer. med. Ass. **142**, 161 (1950). — HARRIS, W. V., and R. V. WALLEY: Exfoliative dermatitis complicating streptomycin therapy. Lancet **1950****1**, 325. — HAXTHAUSEN, H., u. E. LOMHOLT: Ekzem nach peroraler Einnahme von Äthylalkohol. Acta derm.-venereol. (Stockh.) **25**, 527 (1945). — HILT, M. G., et J. MLFORT: Dermite du rimifon chez une infirmière déjà sensibilisée à la streptomycine. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. **61**, 391 (1954). — HJORTH, N.: Eczematous allergy to balsams. Copenhagen: Munksgaard 1961. — HOFF, F.: Über Therapie-schäden. Medizinische **1957**, 587. — HOIGNÉ, R., W. GROSSMANN u. H. STORCK: Neue serologische Methode zum Nachweis von Sensibilisierungen auf Allergene. Methodik und erste klinische Erfahrung. Schweiz. med. Wschr. **1955**, 578. — HOJENSGARD, L. C., and M. SCHWARTZ: Heparin hypersensitivity. Acta allerg. (Kbh.) **2**, 7 (1949). — HOLLANDER, L.: Ekzem durch Perubalsam und Vaseline. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **38**, 49 (1938). — HOLOUBEK, J. E.: Exanthema caused by meprobamate. Ann. intern. Med. **46**, 1002 (1957). — HURD, R. W., and R. F. JACOX: Thrombocytopenic purpura developing as a complication of sulfathiazole and sulfadiazine therapy. J. Amer. med. Ass. **122**, 296 (1943). — HURIEZ, C.: Les accidents généraux d'intolérance aux médicaments chimiques et antibiotiques. Accidents thérapeutiques en dermatologie, p. 53. Paris: Masson & Cie. 1955.

INDERBITZIN, TH.: Kutanalergische und allgemein anaphylaktische Erscheinungen nach wiederholter ACTH-Applikation. Int. Arch. Allergy Suppl. **5**, 58 (1954). — INDERBITZIN, TH., u. H. MEYER: Beitrag zur Frage der Insulinallergie. Int. Arch. Allergy Suppl. **5**, 62 (1954). — IPPEN, H.: Beobachtungen über Photoallergie und Photosensibilisierung. Bericht des II. Internat. Kongr. Photobiol., Turin, 1957. Minerva med. (Torino) **289** (1957).

JADASSOHN, W.: (1) Die Immunbiologie der Haut. In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. II, S. 353. Berlin: Springer 1932. — (2) Immunbiologie der Haut. In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten von J. JADASSOHN, Ergänzungswerk Bd. IV/1 (im Druck). — JÄGER, H., u. J. DELACRÉTAZ: Schwerer Hautausschlag nach Actinomycin. Dermatologica (Basel) **110**, 53 (1955). — JAUSION, H.: Les maladies de lumière et leur traitement. Paris: Masson et Cie. 1933. — JENKINS, C. M.: Skin sensitization to BAL ointment. Ann. Allergy **7**, 807 (1949). — JOHNSON, H. H.: Chronic atopic dermatitis with pronounced mercury sensitivity. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **63**, 279 (1951). — JOHNSON, R. D.: Generalized exfoliative dermatitis due to sulfadiazine. J. Amer. med. Ass. **124**, 979 (1944). — JOHNSTON, G.-TH., and A. G. CAZORT: Severe serum sickness reaction with cyanosis following terramycin. Antibiot. and Chemother. **3**, 481 (1953). — JOPES, J. E.: Recrystallized insulin for diabetic patients with insulin allergy. Arch. intern. Med. **83**, 363 (1949). — JUNET, R.: Urticaire géante à l'ACTH. Int. Arch. Allergy Suppl. **5**, 46 (1954).

KABAT, E. A., and M. M. MEYER: Experimental immunochemistry. Springfield, Ill.: Ch. C. Thomas 1948. — KEFFER, C. S., F. G. BLAKE, E. K. MARSHALL jr., J. S. LOCKWOOD and W. BARRYWOOD jr. Penicillin in the treatment of infections. A report of 500 cases.



- J. Amer. med. Ass. **122**, 1217 (1943). — KELLER, PH.: Erythrodermie durch Neoteben. Derm. Wschr. **1955**, 131, 192. — KENEDY, D.: Sulla ipersensibilità alle fenolftalein. G. ital. Derm. Sif. **75**, 965 (1934). — KIERLAND, R. R., and D. T. CARR: Reactions to para-aminosalicylic acid. Proc. Mayo Clin. **24**, 539 (1949). — KISSMEYER-NIELSEN, F., J. BICHEL and P. BJERNE-HANSEN: Demonstration of a thrombocytopenic and an leucopenic factor in the blood of patients with thrombopenia and leukopenia. Acta haemat. (Basel) **9**, 337 (1953). — KLEEBERG, L.: Toxikodermien. In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. IV/2, S. 253. Berlin: Springer 1937. — KLEINE, N., M. MATTHES u. W. MÜLLER: Thrombopenie und Thromboagglutination bei Arzneiexanthenen. Klin. Wschr. **1957**, 132. — KNIEST, W.: Schwere allergische Reaktionen gegen p-Aminosalicylsäure. Dtsch. med. Wschr. **77**, 676 (1952). — KÖNIGSTEIN, H., u. E. ÜRBACH: Zit. bei W. JADASSOHN, siehe dort S. 433. — KOOLJ, R., and TH. J. VAN VLOTEN: Epidermal sensitization due to sulphonamide drugs. Groups and cross sensitivity; photosensitivity; passiv transfer of antibodies. Leftwich reaction. Dermatologica (Basel) **104**, 151 (1952). — KRIEGK, H. J.: Gibt es eine erbliche Disposition für das Auftreten einer Salvarsanallergie? Hautarzt **2**, 504 (1951). — KUSKE, H.: Aktinische Dermatosen, thermische Schädigungen, Fremdkörper. In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten von J. JADASSOHN, Ergänzungswerk Bd. II/2 (im Druck). — KUSKE, H., u. W. SOLTERMANN: Toxischer Haarausfall nach Behandlung mit Antikoagulantien (Thrombozid). Dermatologica (Basel) **115**, 749 (1957).
- LAPIN, J. H.: Dermatitis due to "antiseptic oils". Amer. J. Dis. Child. **63**, 89 (1942). — LARSON, R. K.: The mechanism of quinidine purpura. Blood **8**, 16 (1953). — LEFTWICH, W. B.: Prüfung der Arzneimittelallergie durch das Serum einer mit dem Medikament behandelten Versuchsperson. Bull. Johns Hopk. Hosp. **74**, 26 (1944). — LEHNER, E., u. E. RAJKA: Gelungene Übertragungsversuche bei med. Exanthenen. Z. ges. exp. Med. **53**, 855 (1927). — LEIFER, W.: Fixed sulfathiazole eruption of unusual distribution. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **53**, 125 (1946). — LETTNER, Z. A.: Vitamin deficiency and antibiotics. Brit. med. J. **1950****1**, 491. — LEONHARD, J. C.: Toxic effects of phenylbutazone with special reference to disorders of the blood. Brit. med. J. **1953****1**, 1311. — LERNER, A. B., and T. B. FITZPATRICK: Treatment of melanin hyperpigmentation. J. Amer. med. Ass. **152**, 577 (1953). — LEVER, W. F.: Histopathology of the skin. Philadelphia and Montreal: J. B. Lippincott Company 1954. — LEVISON, L. A., and J. J. HARRISON: Severe allergic dermatitis following parenteral use of theelin. J. Amer. med. Ass. **113**, 2055 (1939). — LEWIS, H. M., and H. H. BREMERS: Fixed drug eruption from TET (Antabus). J. Amer. med. Ass. **142**, 15 (1950). — LINDEMAYR, W.: (1) Arzneimittelexanthem. Wien: Wilhelm Maudrich 1954. — (2) Arzneiexantheme. In: Dermatologie und Venerologie, Bd. III/1, S. 327, bearbeitet von H. A. GOTTRON u. W. SCHÖNFELD. Stuttgart: Georg Thieme 1959. — LINDEN, S. H., C. G. STEFFEN, C. C. NEWCOMER and M. CHAPMAN: Development of porphyria during chloroquine for chronic discoid lupus erythematosus. Calif. Med. **81**, 235 (1954). — LIPNIK, M. J., A. M. KLIGMAN and R. STRAUSS: Antibiotics and fungus infections. J. invest. Derm. **18**, 247 (1952). — LONDON, I. D., and M. MOODY jr.: Acute urticaria following pyribenzamine therapy. J. invest. Derm. **13**, 317 (1949). — LOVEMAN, A. B., and F. A. SIMON: Fixed eruption and stomatitis due to sulfanilamide. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **40**, 29 (1939). — LOWELL, F. C.: Immunologic studies in insulin resistance. Report of a case exhibiting variations in resistance and allergy to insulin. J. clin. Invest. **23**, 225 (1944).
- MARCHIONNI, A., u. H. GÖTZ: Penicillinerkrankung der Hautkrankheiten. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1950. — MARCUSSEN, P. V.: Cross-sensitization carbromal and meprobamate. Acta dermat.-venereol. (Stockh.) **38**, 398 (1958). — MARSELOU, U., et G. SÉCRÉTAİN: Action des antibiotiques in vitro sur la croissance des candida. Ann. Inst. Past. août 1954. — MATANIC, V.: L'urticaire provoquée par l'atropine avec fin létale. Int. Arch. Allergy **8**, 262 (1956). — MAYER, R. L.: Toxikodermien. In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. IV/2, S. 1. Berlin: Springer 1937. — McMANN, W. J.: Hypersensitivity to solution of posterior pituitary. J. Amer. med. Ass. **113**, 1488 (1939). — MEIER, B.: Die perorale Behandlung der Gonorrhoe mit Alpha-(paraaminophenylsulfamido)-pyridin. Dermatologica (Basel) **81**, 28 (1940). — MERCIER, M. P.: Les accidents cutanés des vaccinations et de la sérothérapie. Accidents thérapeutiques en dermatologie, p. 172. Paris: Masson & Cie. 1955. — MEYER, L. M.: Meprobamatexanthem. New Engl. J. Med. **256**, 1232 (1957). — MIESCHER, G.: (1) Über cutane Formen der Periarthritis nodosa. Dermatologica (Basel) **92**, 225 (1946). — (2) Sensibilisierung durch Arzneimittel. Schweiz. Wschr. **1946**, 309. — (3) Zur Aetiologie des Erythema nodosum. Schweiz. med. Wschr. **1948**, 78, 269. — (4) Ekzem (Histopathologie, Morphologie, Nosologie). In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten von J. JADASSOHN, Ergänzungswerk Bd. II/1, S. 1. — MIESCHER, P., et J. DELACRÉTAZ: Démonstration d'un phénomène "L.E." positif dans deux cas d'hypersensibilité médicamenteuse. Schweiz. med. Wschr. **1953**, 536. — MIESCHER, P., u. A. MIESCHER: Die Sedormid-Anaphylaxie. Schweiz. med. Wschr. **1952**, 1279. — MIESCHER, P., u. K. O. VORLÄNDER: Immunopathologie in Klinik und Forschung. Stuttgart: Georg Thieme 1957. — MILIAN, G.: Le Biotropisme. Paris 1929. — MOORE, M.:

In vivo and in vitro effect of aureomycin hydrochloride on syringospora (*Monilia candida*) albicans. *J. Lab. clin. Med.* **37**, 703 (1951). — MORRIS, G. E.: Pellagrous dermatitis following use of antibiotics. *Year Book Derm. Syph.* 1950, p. 143. — MORRIS, W. E.: Lichtsensibilisierung nach Tetracyclinderivat. *J. Amer. med. Ass.* **172**, 1155 (1960). — MORROW, I. D., H. A. SCHROEDER and H. M. PERRY: Studies on the control of hypertension by hyphex. Toxic reactions and side effects. *Circulation* **8**, 829 (1953). — MORTIMER, S., and M. D. FALK: Allergic reaction to meprobamate. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **75**, 437 (1957). — MOTULIKY, A. G.: Drug reaction enzymes and biochemical genetics. *J. Amer. med. Ass.* **165**, 835 (1957). — MOESCHLIN, S.: Therapiefibel, S. 27. Stuttgart: Georg Thieme 1961. — MÜNCH, H.: Kontaktdermatitis ausgelöst durch Isonicotinsäurehydrazid. *Int. Arch. Allergy* **5**, 298 (1954). — MUSSO, E., et M. GOLAY: A propos des réactions urticariennes à l'insulin. *Dermatologica (Basel)* **108**, 274 (1954).

NÄF, R.: Weitere Erfahrungen mit Sexualhormonen sowie neuere Untersuchungen mit Dihydroergotamin und Percorten zur Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen. *Praxis* **1948**, Nr 27. — NASEMANN, TH.: Die Viruskrankheiten der Haut. In: *Dermatologie und Venerologie*, 1. Aufl., Bd. II, S. 1299, bearbeitet von H. A. GOTTRON u. W. SCHÖNFELD. Stuttgart: Georg Thieme 1958. — NATHAN, D. A., M. L. MEITUS, L. CAPLAND and M. LEV: Death following phenylbutazone (butazolidin) therapy. Report of a case. *Ann. intern. Med.* **39**, 1370 (1953). — NEWMAN, B. A.: Cutaneous reactions to penicillin. *Calif. Med.* **66**, 349 (1947). — NILZÉN, A.: Penicillin allergy. *Acta derm.-venereol. (Stockh.)* **36**, 389 (1956). — NISBET, T. W.: A new syndrome occurring in New Guinea and adjacent Islands. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **52**, 221 (1945). — NOREN, B.: Allergic reactions in parenteral liver therapy and vitamin B<sub>12</sub>. *Acta med. scand.* **137**, 48 (1950).

OBERSTE-LEHN, H., u. O. PRIBILLA: Untersuchungen über den Arsengehalt der Haut nach Spirotrypan und Salvarsankuren mit einem Beitrag zum Problem der Arsenbenzolerhythrodermien. *Arch. klin. exp. Derm.* **203**, 330 (1956). — O'DONOVAN, W. J., and KLORFAIN: Penicillinallergie. *Lancet* **1946II**, 444. — OPIKOFER, E. K., u. H. FEHRENBACH: Ulceröse Stomatitis und Dermatitis nach Salyrgan und Esidron. *Schweiz. med. Wschr.* **76**, 983 (1946). — OUCHTERLONY, OE.: Diffusion-in-gel methods for immunological analysis and their application to problems concerning allergy. *Proc. XI. Internat. Congr. Dermat. 1957. Acta derm.-venereol. (Stockh.)* **3**, 564.

PACHE, H. D.: Beobachtungen bei einer Allergie gegen Leberextrakte. *Dtsch. med. Wschr.* **65**, 1192 (1939). — PARETS, A. D.: Angioneurotic edema and rash due to aureomycin. *J. Amer. med. Ass.* **143**, 653 (1950). — PECK, S. M., and F. F. FELDMAN: Sensitivity reaction to aureomycin. *J. Amer. med. Ass.* **142**, 1137 (1950). — PECK, S. M., and S. SEGAL: Immunologic relationships of the antibiotics and trichophytin. Clinical observations and animal experiments. *J. invest. Derm.* **9**, 165 (1947). — PECK, S. M., S. SEGAL, A. M. GLICK and A. CURTIN: Clinical problems in penicillin sensitivity. *J. Amer. med. Ass.* **138**, 631 (1941). — PERRY, H. M., and H. A. SCHROEDER: Syndrom simulatng collagen disease caused by hydralazine (apresoline). *J. Amer. med. Ass.* **154**, 670 (1954). — PETERKIN, G. A. G.: Sulfonamide rushes. An analysis of 500 cases seen in North Africa and Italy. *Brit. med. J.* **1945II**, 1. — PETERKIN, G. A. G., and H. C. HAIR: Preliminary report of a dermatosis due to mepacrin. A description of 26 cases seen in Italy. *Brit. J. Derm. Syph.* **58**, 263 (1946). — PETRIDES, P.: Methodik und Geltungsbereich der verschiedenen Agglutinationsmethoden mit Leukozyten zur Allergendiagnose. *Proc. XI. Internat. Congr. Dermat. 1957. Acta derm.-venereol. (Stockh.)* **3**, 572. — PHILPOTT, O. S.: Sulfonamide psoriasiform dermatitis. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **55**, 525 (1947). — PIRILÄ, V., u. T. WALLENIUS: Über die ekzematöse Sensibilisierung gegen Neomycin und Bacitracin. *Hautarzt* **8**, 518 (1957). — PIRQUET, V., u. B. SCHICK: Die Serumkrankheit. Wien: Deuticke 1905.

RAFFETO, J. F., and S. NICHOLS: A nearly fatal reaction to sulfadiazine in a ten year old girl, involving skin, eyes and oropharynx. *J. Pediat.* **20**, 753 (1942). — RAJKA, E., u. E. HEGYI: Gelungene Übertragungsversuche bei medizinischen Exanthemen. *Int. Arch. Allergy* **1**, 234 (1950). — RAJKA jr., G.: Studies on urticaria of serum sickness type due to penicillin, using penicillin combined with gamma globulin as allergen. *Proc. XIth Internat. Congr. Dermat. 1957. Acta derm.-venereol. (Stockh.)* **3**, 554. — REICHES, A. J.: Eczematous reactions to Kwell (gamma benzene hexachloride). *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **64**, 209 (1951). — REINER, L., M. J. SCHLESINGER and G. M. MILLER: Pseudomembranous colitis following aureomycin and chloramphenicol. *Arch. Path. (Chicago)* **54**, 39 (1952). — RIBI, A., E. HEILBRONNER u. H. STORCK: Zur nephelometrischen Methode für den Nachweis allergischer Sensibilisierungen. *Schweiz. med. Wschr.* **1959**, 320. — RICH, A. R.: The role of hypersensitivity in periarteritis nodosa. As indicated by seven cases developing during serum sickness and sulfonamide therapy. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **71**, 123 (1942). — RICH, A. R., and J. E. GREGORY: Experimental demonstration that periarteritis nodosa is manifestation of hypersensitivity. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **72**, 65 (1943). — RIEHL jr., G.: (1) Stammbaum bei Kontaktekzem. Familiäre Salvarsanüberempfindlichkeit. *Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr.* **23**, 521 (1927). — (2) Klinische Erfahrungen mit der Griseofulvintherapie. *Arch. klin. exp. Derm.* **213**

703 (1961). — RÍPKA, O., and R. SCHWANK: Bromine acne after prolonged administration of pentamethonium. Čsl. Derm. **32**, 152 (1957). — ROBINSON, H. M. and E. S. BERESTONE: Contact dermatitis due to the mercury of dental amalgam fillings. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **59**, 116 (1949). — ROBINSON, H. M., I. SELIGMANN and M. M. COHEN: Acquired contact sensitivity to chloromycetin. J. invest. Derm. **17**, 205 (1951). — ROGERS, S.: Eczematous sensibilization by undecilen. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **66**, 289 (1952). — ROSS, M. S.: Drug eruption from rauwolfia serpentina. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **75**, 439 (1957). — RUBIN, S. S.: An allergic reaction following typhus fever vaccine and yellow fever vaccine due to egg yolk sensitivity. J. Allergy **17**, 21 (1946). — RUDY, A.: Urticaria and insulin resistance with reference to the relation of the skin to the carbohydrate metabolism. Report of a case and review of the literature. New Engl. J. Med. **204**, 791 (1931). — RUITER, M.: Allergic cutaneous vasculitis. Acta dermat.-venereol. (Stockh.) **32**, 274 (1952).

SAMTER, M., u. G. H. BERRYMAN: Arzneiexantheme. Bericht des III. Internat. Kongr. für Allergologie, S. 261. Paris: Flammarion 1958. — SAPHIR, W., and A. R. WENGLASS: Severe antineurotic edema following diethylstilbesterol therapy. J. Amer. med. Ass. **119**, 57 (1942). — SCHAMBERG, I. L.: Studies on post atabrine dermatitis. II. Permanent anhidrosis, anhidrotic asthenia and prolonged dermatitis, following atabrin. Year Book Derm. Syph. 1953/54, p. 165. — SCHIRREN, C. G., u. H.-J. BANDMANN: Über eine beruflich verursachte epidermale Sensibilisierung durch Isonikotinsäurehydrazid. Münch. med. Wschr. **1956**, 159. — SCHNEE, I. M.: Membranous inflammation of the oropharynx nose and conjunctiva due to sulfathiazole administration. Brit. med. J. **1943I**, 506. — SCHREINER, K.: Ekzem und ekzematische Reaktion. Aus K. HANSEN, Allergie, S. 633. Stuttgart: Georg Thieme 1957. — SCHREUS, H. TH., u. J. KRIEG: Porphyrrie gesteigert durch Sulfanilamide. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **82**, 421 (1942). — SCHÜRCH, H.: Untersuchungen über die Eosinophilie beim Ekzem. Dermatologica (Basel) **85**, 297 (1942). — SCHÜTZ, M.: Nebenerscheinungen des Penicillins bei parentaler Applikation. Med. Diss. Zürich 1956. — SCHUPPLI, R.: (1) Über das Auftreten allergischer Reaktionen bei der Therapie mit Penicillin und Streptomycin. Schweiz. med. Wschr. **81**, 589 (1951). — (2) Die Frage der Überempfindlichkeit gegenüber Antibiotika, Pilzextrakten und verwandten Allergenen. Allergie u. Asthma **4**, 197 (1958). — SCHWARZ, E., u. F. KOLLER: Verwendung von gereinigten, umkristallisierten Insulinpräparaten bei Zuständen von Insulinallergie. Schweiz. med. Wschr. **79**, 936 (1949). — SCHWARZ, G.: Prüfung von Arzneimittelallergie durch Mischung mit arteigenem Serum. Dtsch. Arch. klin. Med. **197**, 417 (1950). — SCHWARZ, K., u. M. SPECK: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Photosensibilität der Sulfonamide. Dermatologica (Basel) **114**, 232 (1957). — SCHWARZ, K., u. M. SCHWARZ-SPECK: Untersuchungen über Katalasemangel. (Im Druck.) — SEEBERG, G.: The demonstration of antibodies in streptomycin eczema by the collodion agglutination test. Acta dermat.-venereol. (Stockh.) **32**, 355 (1952). — SELLING, L. S.: Meprobamatexantheme. J. Amer. med. Ass. **157**, 1594 (1955). — SHERMAN, W. B.: (1) A case of coexisting insulin allergy and insulin resistance. J. Allergy **21**, 49 (1950). — (2) Passive Übertragung von Sulfanilamidexantheme durch Prausnitz-Küstner-Versuch. Amer. J. Med. **2**, 588 (1947). — SIDI, E.: Le test épicutané dans la détection des allergies médicamenteuses. XI. Internat. Congr. Dermat. 1957. Acta dermat.-venereol. (Stockh.) **3**, 556. — SIDI, E., et M. HINCKY: Les dermatites provoquées par les thérapeutiques locales ces 10 dernières années. In: Accidents thérapeutiques en dermatologie, p. 235. Paris: Masson & Cie. 1955. — SIDI, E., M. HINCKY u. A. GERVAIS: Allergische und photoallergische Sensibilisierung auf Phenergan-Crème. J. invest. Derm. **24**, 345 (1955). — SIPOS, K.: Zit. nach RAJKA and HEGYI. — SLONIM, N. B.: Arthralgia, headache, prostration and fever during hydralazine therapy. J. Amer. med. Ass. **154**, 14 (1954). — SONCK, C. E.: Hypersensitivity to penicillin. Nord. med. **43**, 779 (1950). — SPIER, H. W.: Funktionelle Hautprüfungen bei allergischen Krankheiten. In: Dermatologie und Venereologie, Bd. III/1, S. 393, bearbeitet von H. A. GOTTRON u. W. SCHÖNFELD. Stuttgart: Georg Thieme 1959. — SPIER, H. W., u. H. MENZEL: Zum leukopenischen Index. Hautarzt **1**, 263 (1950). — SPRAGUE, H. B., and J. S. BARNARD: Egg allergy: significance in typhus and yellow fever immunization. U.S. nav. med. Bull. **45**, 71 (1945). — SPÜHLER, H.: Behandlung der Scabies und der Pediculosen mit Gamma-Hexachlorcyclohexan (Atan). Schweiz. med. Wschr. **84**, 701 (1954). — STAFFIERI, P., e V. ROMEO: Il sulfatiazolo „fattore precipitante“ del eritema nodosa? Progr. Ter. (Milano) **3**, 133 (1951). — STEINER, K., and G. W. FISHBURN: Cutaneous eruptions from streptomycin. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **56**, 511 (1947). — STEVANOVIC, D.: (1) Discoloration of the hair due to resochin. Dermatologica (Basel) **118**, 15 (1959). — (2) Drug eruptions due to meprobamate. Dermatologica (Basel) **118**, 168 (1959). — STORCK, H.: (1) Zur Frage der epidermalen Penicillinsensibilisierung. Dermatologica (Basel) **98**, 211 (1949). — (2) Ekzem durch Inhalation. Schweiz. med. Wschr. **1955**, 608. — (3) Hämorrhagische Krankheiten. In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten von J. JADASSOHN, Ergänzungswerk Bd. II/2. — (4) Das experimentelle Ekzem. In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten von J. JADASSOHN, Ergänzungswerk Bd. II/1, S. 114. — STORCK, H., R. HOIGNÉ, P. BIGLIARDI u.

H. BRENN: Thrombocyten-Test bei Arzneimittelexanthem. Schweiz. med. Wschr. **1953**, 692. — STORCK, H., R. HOIGNÉ and F. KOLLER: Thrombocytes in allergic reactions. Arch. Allergy **6**, 372 (1955). — STRAUSS, W. J.: Eczema due to polyethylenglycol (carbowaxes). Arch. Derm. Syph. (Chicago) **61**, 420 (1950). — STRONG, P. S., and E. M. GLASSBURN: Thrombocytopenia purpura following the use of sulfathiazole. Ann. intern. Med. **23**, 237 (1945). — STROUD, G. M.: Meprobamatexanthem. New Engl. J. Med. **256**, 354 (1957). — STÜHMER, A.: Persönliche Mitteilung. — SULLIVAN, M.: Acneform eruption due to corticotropin. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **73**, 139 (1956). — SULZBERGER, M. B.: Sensitivity to lanolin. J. invest. Derm. **15**, 453 (1950). — SULZBERGER, M. B., u. R. L. BAER: (1) Jod- und Bromüberempfindlichkeit bei Dermatitis herpetiformans. Year Book Derm. Syph. 1945. — (2) Drug eruption by quinaerin. Year Book Derm. Syph. **1946**, p. 210. — (3) Psoriasis nach Sulfanilamidbehandlung. Year Book Derm. Syph. **1947**, p. 200. — SULZBERGER, M. B., R. L. BAER and A. KANOF: Clinical use of 2,3-dimercaptopropanol (BAL) skin sensitization to BAL. J. clin. Invest. **25**, 488 (1946). — SULZBERGER, M. B., R. L. BAER and H. B. LEVIN: Local therapy with pyribenzamine hydrochloride. J. invest. Derm. **10**, 41 (1948). — SULZBERGER, M. B., F. HERRMANN and F. G. ZAK: Studies on sweating. J. invest. Derm. **9**, 221 (1947). — SZODORAY, V., u. E. GYÖRGY: Komplementbildungsreaktion bei Arzneimittelallergien. Zit. nach VALER u. TÖRÖCK, Crise nitritoide due à l'injection parenterale de préparation organique d'iode. Acta dermat.-venereol. (Stockh.) **31**, 647 (1951).

TAPIE, I., J. LAPORTE, J. MONNIER et H. BOUISSON: Réactions fébriles et manifestations d'intolérance au cours d'un traitement par l'acide paraaminosalicylique. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **65**, 1261 (1949). — TELLENBACH, H.: Komplementbildungsreaktion bei Arzneimittelallergie. Dtsch. Z. Nervenheilk. **163**, 40 (1952). — THOMAS, E. W., S. E. LANDY and C. COOPER: Reactions to penicillin therapy for syphilis. J. invest. Derm. **10**, 77 (1948). — TOMASZEWSKI, W.: Incidence of black tongue in antibiotic treatment. Brit. med. J. **1**, 1249 (1953). — TUFT, L., D. C. GREGORY and J. GREGORY: Evaluation of skin testing methods employed in the diagnosis of penicillin allergy. Amer. J. med. Sci. **230**, 370 (1955). — TZANCK, A., et E. SIDI: Les dermatoses allergiques. Paris: Masson & Cie. 1950. — TZANCK, A., E. SIDI et G. R. MELKI: Dermits artificielles aux crèmes antihistaminiques. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. **1951**, 252.

URBACH, E.: Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten. Wien: Wilhelm Maudrich 1935. — USNDEK, H. E., W. P. CURTIS and E. J. NEIL: Skin eruption due to chloramphenicol (chloromycetin). Arch. Derm. Syph. (Chicago) **64**, 217 (1951). — UVITSKY, I. H.: Purpura simplex due to antihistamine drugs. J. Allergy **22**, 544 (1951).

VONKENNEL, J., J. KIMMIG u. B. KORTH: Versuche und Untersuchungen mit neuen Sulfonilamiden. Z. klin. Med. **138**, 695 (1940).

WARRING, F. C., and K. S. HOWLETT: Allergic reaction to paraaminosalicylic acid. Report of seven cases including one Löffler's syndrome. Amer. Rev. Tuberc. **65**, 235 (1952). — WATKINSON, G., and B. R. HILLIS: Photoallergisches Sulfonilamidekzem hervorgerufen durch die Kombination Infektion—Kuhpockenvirus. Brit. J. Med. **1947II**, 609. — WATSON, C. J., A. L. SCHULTZ and H. M. WIKOFF: Purpura following estrogen therapy with particular reference to hypersensitivity to (diethyl) stilbestrol and with a note on the possible relationship to endogenous estrogens. J. Lab. clin. Med. **32**, 606 (1947). — WECHSLER, H. L.: Dermatitis medicamentosa. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **69**, 741 (1954). — WEDUN, A. G.: Immunological specificity of sulfonilamides azoproteins. J. infect. Dis. **70**, 173 (1942). — WEINSTEIN, M., and A. H. DOMM: Development of acute exfoliative dermatitis during administration of sulfathiazole. J. Amer. med. Ass. **117**, 607 (1941). — WEISS, R. S., and R. L. KILE: Unusual phenolphthalein eruption. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **32**, 915 (1935). — WEISS, T. E., and A. SEGALOFF: Transient depilatory reaction and other untoward effects of desacetylmethylcolchicine. Ochsner Clin. Revue **3**, 21 (1957). — WEISSMAN, L., u. H. H. GELFAND: Prüfung der Arzneimittelallergie durch das Serum einer mit dem Medikament behandelten Versuchsperson. J. Amer. med. Ass. **147**, 1559 (1951). — WESTERBORN, A.: Über die allergische Reaktion des Etoleins und Varicocids. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. **68**, 464 (1942). — WILLCOX, R. R., and G. R. FRYERS: Sensitivity to repository penicillins. Brit. J. vener. Dis. **33**, 209 (1957). — WILSON, D. J.: Eczematous and pigmentary lichenoid dermatitis atypical lichen planus; preliminary report. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **54**, 377 (1946). — WITTINGHAM, H. S.: Anaphylaxis following the administration of tetanus toxoid. Brit. med. J. **1940I**, 292. — WOODS, J. W., J. H. MANNING jr. and C. N. PATTERSON: Monilial infection complicating the therapeutic use of antibiotics. J. Amer. med. Ass. **145**, 4 (1951). — WORTMANN, F.: Serologische Untersuchungen bei einem Fall von Serumkrankheit nach Frischzell-Implantation. Dermatologica (Basel) **117**, 428 (1958).

ZELIGMAN, J.: Allergic dermatitis due to pork corticotropin. J. Amer. Med. Ass. **149**, 263 (1952). — ZONDEK, B., and Y. M. BROMBERG: Endocrine allergy. Allergic sensitivity to endogenous hormones. J. Allergy **16**, 1 (1945).