III. Ueber Antipyrinbehandlung des acuten Gelenkrheumatismus.

Von
Professor **A. Fraenkel.**

(Schluss aus No. 43.)

Die vierte Frage lautet: Giebt es irgendwelche unmittelbare Gegenanzeigen für den Gebrauch des Antipyrins, welche dessen Anwendung in einem concreten Fall von Rheumatismus artic. acutus von vornherein ausschliessen? Diese Frage ist in getheilter Weise zu beantworten. Bislang habe ich keinen Fall beobachtet, in dem a priori eine Gegenanzeige gegen den Gebrauch des Antipyrin vorgelegen hätte. Ich wüsste auch bei den immerhin geringen Nebenwirkungen des Mittels keine Zeichen oder Symptome aufzuführen, welche von vornherein einen Versuch mit demselben abgerathen erscheinen liessen. Anders verhält es sich, wenn nach dem Beginn der Antipyrinbehandlung sich störende Symptome einstellen, die auf die Darreichung des Mittels selbst zu beziehen sind; hier kann unter Umständen in der That die Unterbrechung der Kur geboten erscheinen. Doch habe ich schon angeführt, dass gerade Erscheinungen seitens des Digestionsapparates bei meinen Rheumatismuskranken ausserordentlich selten auftraten, während ich solche beispielsweise bei Typhuskranken, bestehend in wiederholtem Erbrechen, mehrfach beobachtet habe. Nur einmal war ich gezwungen, das Mittel wegen absoluter Abneigung gegen dasselbe, einmal ferner wegen des Auftretens eines Antipyrinexanthems auszusetzen. Exantheme kommen bekanntlich gelegentlich unter dem Einfluss des Antipyrins, namentlich beim längeren Gebrauch, zur Beobachtung; dieselben präsentiren sich als masern- oder scharlachartiger Ausschlag, gewöhnlich in Gestalt eines papulösen Exanthems, welches sich über einen grösseren Theil des Körpers erstrecken kann und mit Vorliebe die Streckseiten der Extremitäten befällt. Es geht gewöhnlich mit lebhaftem Jucken einher. Der von mir soeben erwähnte Fall war dadurch noch ganz besonders ausgezeichnet, dass bei ihm gleichzeitig mit dem Ausbruch des Exanthems eine sogen. conträre Wirkung des Medicamentes beobachtet wurde, wesswegen es gestattet sein mag, mit ein paar Worten auf ihn einzugehen.

Es handelte sich um einen 39jährigen Mann, welcher schon vor dem Eintritt in das Krankenhaus ca. eine Woche lang an der „leichteren“ Form des Rheumatismus mit mässigem Fieber erkrankt

²⁴⁾ Herr Fleiner schildert sehr richtig die ungünstigen Wundverhältnisse einer Knorpelweichtheilwunde bei einer Infectiouskrankheit, in der ein Silberrohr liegt.

²⁵⁾ Diese Bemerkung hat ihr Recht; je glatter, correcter die Wunde, desto geringer die Granulationen; ich glaube in einem meiner Fälle reichte sie in den unteren Schildknorpelwinkel, der sich mit starken Granulationen bedeckte.

war. Antipyrin beeinflusste zwar die Gelenkschmerzen günstig, doch schwanden dieselben nicht vollständig, ebenso wie die Temperatur trotz fortgesetzten Gebrauchs von 5 g pro die nicht zur Norm absank. Nachdem Pat. 6 Tage hindurch das Mittel genommen hatte, trat plötzlich ein über den gesamten Körper verbreitetes Exanthem, welches in intensivster Weise auf der Streckseite der Extremitäten ausgeprägt war, ein. Zu gleicher Zeit stieg die vorher nur mässig erhöhte Temperatur auf einen bis dahin nicht beobachteten Grad, nämlich auf 40° C., an und persistierte auf dieser Höhe, bis das Exanthem abzufließen begann. Auf Salicylsäure trat später völlige Heilung ein. Der Eindruck, den der Fall machte, war der, dass die abnorme Temperatursteigerung im Zusammenhang mit dem Exanthem stand. Hierfür sprachen namentlich auch die Beobachtungen anderer Autoren über die conträre Wirkung solcher Mittel, welche als typische Antipyretica, wie das Chinin, die Salicylsäure, bekannt sind. Der Hergang pflegt bei der Anwendung dieser Arzneisubstanzen, wenn dieselben einmal eine solche conträre Wirkung äussern, der zu sein, dass das Mittel statt eines Temperaturabfalles gerade den entgegengesetzten Effect, nämlich Steigerung der Körperwärme, zur Folge hat, bisweilen sogar unter Einsetzen mit einem intensiven Schüttelfrost, wobei dann gewöhnlich zugleich eigenthümliche Localerscheinungen, bisweilen in einem Exanthem bestehend, andere Male sich jedoch noch eigenartiger äussernd, auftreten. Einen ganz besonders interessanten Fall von conträrer Wirkung des Chinins, welcher auf der I. medicinischen Klinik vor zwei Jahren beobachtet wurde, hat Herr College Herrlich in den *Charitéannalen* (1884) publicirt. Hier trat bei einer auf Malaria verdächtigen 23jährigen Patientin nach dem wiederholten Gebrauch von 0,5 g Chinin regelmässig ein intensiver Schüttelfrost auf. Die Temperatursteigerung hielt 1—2 Tage an und war, was besonders interessant ist, von Schwellung und Druckempfindlichkeit mehrerer Gelenke begleitet. Steigerungen der Temperatur, verbunden mit den gleichen Localaffecten, aber ohne Frost, konnten selbst durch weit kleinere Gaben des Mittels bis zu 0,2 g abwärts producirt werden.

Ich erinnere ferner an eine meinem Fall ganz analoge und noch prägnantere Beobachtung von Erb, die sich auf einen gleichfalls an Rheumatismus leidenden, aber mit Salicylsäure behandelten Patienten bezog. Bei dem 21jährigen Kranken, welcher anfänglich mit gutem Erfolg und ohne jede Nebenwirkung in Summa 36 g Salicylsäure während 8 Tage genommen hatte, trat später bei einer Recrudescenz des Processes nach Verabfolgung von im Ganzen 6,5 g Acid. salicylicum (in stündlicher, bezw. 2stündlicher 0,5 g-Dose) heftiger Schüttelfrost und ein scharlachartiges Exanthem am Gesicht, Hals und Rumpf auf, welches sich auch an den Extremitäten in Gestalt einer mehr fleckigen, nicht papulösen Röthe bemerkbar machte. Das Fieber, welches sich bis auf 40,2° C. hob, hielt zwei Tage an, ermässigte sich dann und verschwand mit dem Abfließen des Exanthems, resp. kurz vorher. Nach einigen Tagen wurden nochmals 3 Dosen Acid. salicylicum, à 0,5 g, wieder mit demselben Erfolg gegeben; später noch einmal 1,0 g, ebenfalls mit dem gleichen Effect. Erb glaubt diese Erscheinungen aus einer gleichzeitigen Reizung des vasomotorischen Centrums und des nervösen Centralapparates für die Wärmeregulation erklären zu müssen; doch ist diese Interpretation zunächst noch unbewiesen. Der Eindruck, den ich erhalten habe, ist der, dass die Localaffectation das Wesentlichste an der ganzen Erscheinung ist, welche erst secundär die Temperatursteigerung zur Folge hat. Wie aber der Zusammenhang zwischen beiden zu erklären ist, vermag auch ich nicht zu sagen. Man könnte sehr wohl daran denken, dass das Mittel einfach die Disposition zu einer Erkrankung der Haut setze, und dass auch hier in letzter Instanz die Einwanderung von Mikroorganismen für den Localaffect sowohl, wie für das Fieber verantwortlich zu machen sei. In dieser Beziehung will ich indess nicht verfehlen anzuführen, dass die von mir vorgenommene Untersuchung des Gewebssaftes der papulösen Efflorescenzen auf Organismen ein negatives Resultat ergeben hat. Aehnliche Beobachtungen, wie sie Erb bei der Salicylanwendung gemacht hat, liegen übrigens noch von Lührmann und Baruch vor, und in allerneuester Zeit hat Laache im *Centralblatt f. klinische Medicin* einen Fall von conträrer Antipyrinwirkung mit Schüttelfrost, mehrtäglichem Fieber und masernartigem Exanthem, wie in meinem Fall, beschrieben.

Fasse ich nochmals meine Erfahrungen über den Nutzen des Antipyrins bei der Behandlung des acuten Gelenkrheumatismus zusammen, so lassen dieselben sich in Gestalt folgender Sätze ausdrücken.

1. Das Antipyrin stellt eine schätzenswerthe Bereicherung der uns für die Bekämpfung des Rheumatismus art. acutus zur Disposition stehenden Mittel dar.

2. Wegen seiner geringen Nebenwirkungen und wegen der sonstigen Vorzüge seiner Darreichung empfiehlt es

sich, in jedem Falle von Rheumatismus artic. acutus mit seiner Darreichung die Behandlung zu beginnen.

3. Das Antipyrin schützt nicht vor Recidiven und ist trotz aller seiner Vorzüge nicht als ein absolutes Ersatzmittel der Salicylsäure und deren Präparate anzusehen.

Bevor ich meinen Vortrag schliesse, möchte ich noch zweier anderer antipyretisch wirkender Mittel gedenken, welche in allerneuester Zeit empfohlen worden sind, und von denen das eine, wie man nach seiner chemischen Zusammensetzung urtheilen sollte, sich ganz besonders zur Behandlung des acuten Gelenkrheumatismus eignen müsste. Es ist dies das von Nencki und Sahli in die Praxis eingeführte Salol. Dieser Körper stellt eine Verbindung der Carbolsäure mit Salicylsäure dar, es ist sogenannter Salicylsäurephenyläther und spaltet sich bereits im Darm unter dem Einflusse der dort vorhandenen Fermente in seine beiden Componenten, die Salicylsäure und Carbolsäure. Schon hieraus lässt sich entnehmen, dass die Verbindung wesentlich salicylsäureartige Wirkung entfalten wird. Das Salol ist in Wasser nahezu unlöslich, man giebt es in Einzeldosen von 1—2 g bis zu 8 g pro die. Ich habe bisher nur wenige Versuche damit am Krankenbette, speciell bei an acutem Gelenkrheumatismus leidenden Patienten angestellt; aber was ich bisher gesehen, entsprach nicht unseren Erwartungen. In zwei Fällen von Polyarthrit rheumatica versagte es fast ganz, während auf Antipyringebrauch Heilung eintrat.

Das zweite Mittel ist das von den Herren Hepp und Cahn in Strassburg empfohlene Antifebrin. Dieses Mittel ist insofern interessant, als es seiner chemischen Zusammensetzung nach mit den in den letzten Jahren in die Praxis gelangten Antipyreticis, dem Kairin, Antipyrin und Thallin gar nichts gemein hat, indem diese Körper insgesamt Abkömmlinge des Chinolins, das Antifebrin dagegen ein directes Derivat des Anilins ist. Es ist Anilin, in welches für ein Wasserstoffatom der sogenannte Essigsäurerest eingetreten ist. Auch dieses Mittel habe ich bisher nur einige Male und zwar gleichfalls ohne Erfolg bei Rheumatismus acutus angewandt. Dagegen wurden mit dem Antifebrin eine Reihe therapeutischer Versuche bei anderen fieberhaften Erkrankungen, namentlich bei Ileotyphus und Tuberculose angestellt. Man giebt es am zweckmässigsten in Solution und zwar in Form einer Lösung von 1,0 Antifebrin und 90,0 Aqua, zu der noch 10—15 ccm Spiritus rectificatissimus zugesetzt sind, so dass man also eine einprocentige Solution vor sich hat, die man mittelst eines kleinen Messgefässes bequem dosiren kann. Bei den Typhen habe ich gewöhnlich Einzeldosen von 0,1—0,15 stündlich fortbrauchen lassen. Der Einfluss auf die Temperatur ist ein ausserordentlicher, insofern wir nicht selten schon nach 0,4, regelmässig aber nach einem Gesamtverbrauch von 0,6, Abfälle um mehrere Grade erzielen. Ungünstige Nebenerscheinungen wurden niemals, weder seitens des Digestionsapparates, noch seitens des Nervensystems beobachtet. Nur schien Umfang und Spannung der Arterien nicht unerheblich abzunehmen, während die Pulsfrequenz im Ganzen wenig — jedenfalls in keiner Weise im Verhältniss zu der Temperatur — absank. Die Entfieberung erfolgte unter profusum Schweiss. Aber dieser Temperaturabfall währte nur wenige Stunden, worauf allmählich das Fieber wieder seine ursprüngliche Höhe erreichte.

M. H.! Wem es ausschliesslich bei der Behandlung einer acuten fieberhaften Erkrankung darauf ankommt, die Temperatur herabzusetzen, für den dürfte das Antifebrin ein geeignetes Mittel sein, da es diesen Effect ohne erheblichere Nebenwirkungen leistet, und man bei stündlicher Verabfolgung kleiner Dosen die Wirkung so reguliren kann, dass sie in mildester Form auftritt. Doch unterliegt es keinem Zweifel, dass das schematische Herabsetzen hoher Temperaturen bei acuten fieberhaften Erkrankungen, welche durch einen typischen Ablauf ausgezeichnet sind, bereits heute als ein überwundener Standpunkt angesehen werden muss. Man gewinnt damit in der That wenig, wenn das angewandte Mittel nicht gleichzeitig ein Specificum gegen die betreffende Krankheit ist, wie das beim Antipyrin in Bezug auf den acuten Gelenkrheumatismus der Fall ist. Der Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung liegt in dem Verhalten des übrigen Körpers. Alle diese sogenannten Antipyretica nämlich, insofern sie nicht Specifica sind, scheinen ausschliesslich auf den wärmeregulatorischen Apparat einzuwirken, während sie die übrigen wichtigen vitalen Nervenapparate, wie das Herznervensystem, desgl. aber auch die Cerebralthätigkeit gar nicht oder nur wenig beeinflussen. Trotz des starken Abfalles der Temperatur ändert sich daher die Pulsfrequenz nur wenig, bleibt das Sensorium benommen und zwar einfach deshalb, weil eben das Mittel nicht auf die Krankheitsursache einwirkt, und trotz seiner Einverleibung in den Körper die in letzterem circulirenden toxischen Substanzen nach wie vor ihre giftige Wirkung auf das gesammte übrige Nervensystem ausüben. In dieser Beziehung unterscheidet sich die

Wirkung der nicht specifischen Antipyretica sehr wesentlich von derjenigen der kalten Bäder oder Einwickelungen, deren regulatorischer Effect auf das gesammte Nervensystem, d. h. Herz und Circulationsapparat, Cerebralsystem, sowie wärmeregulatorisches Centrum durch vielfache Erfahrung am Krankenbett festgestellt ist. Die Application jener antifebrilen Medicamente sollte daher ausschliesslich auf diejenigen Fälle von Hyperpyrexie beschränkt werden, bei denen einerseits die Anwendung der Kälte aus irgend welchen Gründen contraindicirt ist, andererseits bei verhältnissmässig noch wenig in Mitleidenschaft gezogenem Circulationsapparat die Temperatursteigerung einen so hohen Grad erreicht hat, dass aus ihrem Persistiren eine unmittelbare Gefahr für das Leben zu fürchten ist. Verfahren wir nach dieser Richtschnur, dann befinden wir uns jedenfalls nicht im Widerspruch mit den Errungenschaften der neueren Forschung, welche die wichtige Thatsache ergeben hat, dass das Fieber, resp. die erhöhte Körpertemperatur, einer der wesentlichsten Factoren zur Bekämpfung und Eliminirung des Krankheitsvirus ist.

Discussion:

Herr P. Guttman: M. H.! Seitdem die Mittheilungen über die günstige Wirkung des Antipyrin bei acutem Gelenkrheumatismus von meinem Assistenzarzt Dr. Neumann (Berl. Klin. Wochenschrift 1885, No. 37) publicirt worden sind, ist das Antipyrin in dem Krankenhause Moabit noch oft bei Gelenkrheumatismus angewandt worden. Ausser den schon veröffentlichten 17 Fällen ist das Mittel bei uns bis zum 1. Juli in 18 neuen Fällen zur Anwendung gelangt, und zwar sind diese 18 Fälle nur mit Antipyrin ohne jedes andere Mittel behandelt worden. Weitere 15 Fälle wurden mit Salicylsäure und Antipyrin behandelt. Auch die letzteren Fälle lassen sich in ihrer Mehrzahl für die Beurtheilung des therapeutischen Erfolges verwerthen, da in der Mehrzahl dieser 15 Fälle das Antipyrin deshalb gegeben wurde, weil die Salicylsäurepräparate keine genügende Wirkung hatten; einzelne Fälle sind allerdings auch unter den 15, bei denen Antipyrin keine Wirkung hatte, und deshalb Salicylpräparate gegeben wurden. Die 18 nur mit Antipyrin behandelten Fälle sind vollständig geheilt, ebenso die mit Antipyrin und Salicylsäure behandelten 15 Fälle. Was nun die nur mit Antipyrin behandelten 18 Fälle betrifft, so war die zur Heilung nothwendige Menge des Antipyrin sehr verschieden je nach der Zahl der Tage, an denen es gegeben wurde, und diese Zahl schwankte zwischen 1 Tag und 36 Tagen. Die Minimalmenge war in einem Falle 5 g, das Maximum in einem Falle 118 g; es kommen dann noch in 2 Fällen Gesamtmengen von 89 und 72 g vor, in den übrigen Fällen aber bewegen sich die Gesamtmengen zwischen 8 und einigen 30 g Antipyrin. Im Uebrigen kann ich mich dem anschliessen, was mein Assistenzarzt Dr. Neumann vor $\frac{3}{4}$ Jahren über die Wirkung des Antipyrin bei Gelenkrheumatismus mitgetheilt hat.

Wenn man nun fragt, was ist denn besser, Antipyrin oder Salicylsäure, so ist nächst der Beobachtung an den einzelnen Fällen für das Urtheil wichtig die Dauer der Krankheit bei diesen beiden Behandlungsmethoden. Und da ergibt sich nun das bemerkenswerthe Resultat, dass die 18 Fälle, die nur mit Antipyrin behandelt worden sind, eine durchschnittliche Verpflegungszeit von nur 26 Tagen beansprucht haben, während im Jahre 1884, wo 67 Fälle von acutem Gelenkrheumatismus zur Behandlung kamen, darunter nur einige Fälle mit Antipyrin, alle übrigen mit anderen Mitteln, vorzugsweise mit Salicylpräparaten behandelt worden sind, eine durchschnittliche Verpflegungsdauer von 35,2 Tagen erfordert wurde, also ganz erheblich mehr, als bei der Antipyrinbehandlung.

Wenn ich nun ganz kurz auf die Schlussätze des Herrn Vortr. eingehen soll, so würde ich mich in folgender Weise äussern: 1. Das Antipyrin ist, wie bereits wiederholt gesagt worden ist, ein sehr gut wirkendes Mittel bei acutem Gelenkrheumatismus. 2. Wenn empfohlen worden ist, man solle jeden acuten Gelenkrheumatismus gleich im Beginn mit Antipyrin behandeln, so würde ich dagegen sagen: man kann es, aber man braucht es nicht. Wenn endlich 3. gesagt worden ist, das Antipyrin ist nicht gleichwerthig der Salicylsäure, so würde ich allerdings gegen diesen Schlusssatz auf Grund meiner Erfahrung mich dahin aussprechen müssen, dass die kürzere Krankheitsdauer bei Behandlung mit Antipyrin gerade zu Gunsten dieses Mittels sprechen könnte. Ich will aber den Schluss nicht ziehen, dass das Antipyrin besser sei, sondern ich will nur sagen: es ist gleichwerthig den Salicylsäurepräparaten. Wir verfahren deshalb meistens im Krankenhause Moabit so, dass wir mit einer der Behandlungsmethoden, Antipyrin oder Salicylsäure, beginnen, und wenn diese nicht das gewünschte Resultat in verhältnissmässig kurzer Zeit bringt, das andere Mittel anwenden.

Schliesslich möchte ich noch erwähnen, dass ich trotz häufiger Anwendung selbst grosser Dosen von Antipyrin niemals Collaps danach gesehen habe. Das zuweilen auftretende Antipyrinexanthem ist irrelevant.

Herr A. Fränkel: M. H.! Die Mehrzahl von Ihnen wird sich erinnern, dass ich nicht gesagt habe, „das Antipyrin sei nicht gleichwerthig der Salicylsäure“, sondern „es bilde kein Ersatzmittel derselben“, und damit stimmt das, was Herr Guttman gesagt hat, vollkommen überein. Ferner habe ich von Collaps nach Antipyrin nicht gesprochen, ich habe im Gegentheil hervorgehoben, dass derselbe, wenigstens bei den Rheumatismuskranken, nicht vorkam.

Ich darf bezüglich des Preises des Mittels noch nachtragen, dass das Antipyrin verhältnissmässig theuer ist. 10 g in der erwähnten Solution kommen auf 3,50 M. Dagegen ist das Antifebrin ein ausserordentlich billiges Mittel (12—15 M. per Kilo). Ich bezweifle nicht, dass das letztere Mittel mit Leichtigkeit zu haben ist, da die Firma Kalle in Biberich, von der ich die Proben erhalten habe, sich bereit erklärt hat, das Mittel an alle Krankenhäuser zu Versuchen abzugeben.