2. Das Antipyrin als schmerzstillendes Mittel.

Von Professor Germain Sée in Paris.²⁾

Das Antipyrin wurde im Jahre 1884 von Knorr entdeckt, hat die chemische Formel $C_{11}H_{12}N_2O$ und wirkt in Fiebern rasch aber nicht nachhaltig abkühlend, vermag jedoch den Kampf mit dem Chinin nicht aufzunehmen. Als Antithermicum hat man es auch gegen den fieberhaften Rheumatismus angewandt, und es kann hier mit dem Natrium salicylicum in Parallele gestellt werden, wenn letzteres auch sicherer und schneller wirkt, obwohl es vielleicht einige Unzuträglichkeiten im Gefolge hat. Die temperaturherabsetzende Eigenschaft bietet jedoch heute nur ein secundäres Interesse

²⁾ Vorstehende Abhandlung ist von Herrn Sée in der Sitzung der Académie am 18. April d. J. vorgetragen worden. Der Herr Verf. hatte die Liebesswürdigkeit, mir einen Separat-Abdruck aus den Comptes rendues des séances de l'académie zuzusenden. Ich hielt eine Uebertragung der Arbeit, die auf eine neue Seite der Antipyrinwirkung aufmerksam macht, für geboten.

Max Salomon.

im Hinblick auf die hervorragenden Wirkungen, welche es nach unseren Beobachtungen auf andere Krankheitszustände und hauptsächlich auf den Schmerz ausübt. Um sich davon zu überzeugen, genügt die Anwendung des Mittels bei der Gattung von rheumatischen oder gichtischen Affectionen, die nur durch den Gelenkschmerz sich documentiren, oder besser noch bei nervösen Zuständen, die nur durch den Schmerz sich äussern.

In der Beziehung können wir nur mittheilen, dass bei fünfzehn Patienten, die an fieberlosem Rheumatismus mit oder ohne Hydarthrose litten und die vorher ohne Erfolg mit *Pointes de feu*, mit salicylsaurem Natrium behandelt waren, der Schmerz mit sammt der Gelenkschwellung innerhalb weniger Tage verschwand, ohne dass ein Recidiv eintrat, vorausgesetzt, dass man dafür Sorge trug, das Medicament in kleinen Dosen noch ungefähr eine Woche fortzugeben. Gleiche Wirkungen wurden bei Anfällen acuter Gicht beobachtet, mochten sie nun auf chronischer Gicht mit Harnsäuredepots herrühren oder nicht. Das Antipyrin cessirte in einer Dosis von 4 bis 6 g den Schmerz und die Gelenkschwellung innerhalb zwei bis vier Tagen ohne die geringste Nebenwirkung auf Herz und Nieren.

Das Maximum seiner Wirkung erreicht das Antipyrin aber bei nervösen Leiden mit erhöhter Sensibilität. Eine erste Reihe von vierzehn Beobachtungen von Kopfschmerzen setzt sich zusammen aus vier Fällen von Gesichtsnuralgien, von denen einer inveterirt, die rasch beseitigt wurden; aus sechs alten und recidivirenden Migränen, von denen fünf innerhalb einer Zeit von zwei Stunden mit Hilfe von 2 g Antipyrin zur Heilung kamen, während eine von der Behandlung nicht beeinflusst wurde, da die Patientin letztere nicht vertrug (s. analoge kürzlich von Ohromjackow und von White mitgetheilte Fälle); die Reihe wird von Cephalien vervollständigt, die auf Wachstum oder anderen Ursachen beruhen.

Eine zweite Reihe umfasst achtzehn Neuralgien oder Neuriten und Muskelschmerzen, nämlich fünf Fälle von Ischias (derartige Beobachtungen sind in den letzten Monaten von Ungar und Martius publicirt worden), schwere Neuriten, vornehmlich bei Diabetikern, Neuriten bei Zona (drei, von denen zwei auf der Stelle aufhörten); sodann Beobachtungen von bereits eine oder mehrere Wochen bestehender Lumbago, endlich neuro-musculäre Schmerzen im Rücken oder im ganzen Körper, wie man sie so oft bei erschöpften oder neuropathischen Individuen antrifft.

Zu den verschiedenen Kategorien von schmerzhaften Zuständen kommt noch eine schwere Affection, die durch höchst persistirende und allen Heilversuchen heftigen Widerstand leistende Schmerzen charakterisirt ist, wie sie im Beginne der *Tabes dorsalis* auftreten und die nach Vulpian und Charcot im Rückenmarke, nach neueren Untersuchungen in den peripherischen Nerven localisirt sind.

Vor einigen Monaten hatte schon Lépine (Lyon) das Antipyrin als ein Nervenmittel bezeichnet, das im Stande wäre, die heftigsten Schmerzen zu beseitigen; die gleiche Kraft erkannte er dann einer kürzlich entdeckten antithermischen Substanz zu, nämlich dem Antifebrin oder Acetanilid. Es ist dies ein kostbares aber schwer anzuwendendes Mittel, da es unter 0,5 g unwirksam, über 1,5 g aber toxisch ist; es ist gefährlich, vornehmlich weil es constant, schon nach Verlauf einer Stunde, schwere Alterationen hervorruft. Das Blut bekommt eine in's Bräunliche spielende Chocoladenfarbe, verändert sich durch Erzeugung von Metahämoglobin in den Blutkörperchen und verliert einen Theil seines Sauerstoffes. Dadurch erhält die Haut eine höchst besorgniserregende livide Färbung, die in allen Stücken an die Erscheinungen der Asphyxie erinnert. Das sagt Lépine selbst in seiner vor fünf Tagen erschienenen Abhandlung.

Das Antipyrin ist dem Antifebrin weit vorzuziehen. Es führt zu denselben Resultaten und beruhigt die heftigen lancinirenden Schmerzen, ohne den Kranken der geringsten Gefahr auszusetzen. Ich habe das in vier alten Fällen von Erkrankungen des Rückenmarkes erprobt; ein fünfter Fall widerstand beiden Medicamenten.

Es erübrigt nun noch die Erwähnung von Krankheiten des Herzens, der Aorta und den Herzarterien, die sich durch oft höchst beängstigende Schmerzen in der Herzspitze oder -Basis und durch Ausstrahlungen in die Schulter, den Hals, den linken Arm äussern. Bei sechs Herzleidenden und drei Aneurysmatikern hörten die Schmerzen unter dem Einflusse von 4–5 Antipyrin auf.

In allen diesen so verschiedenartigen Krankheitsgattungen, deren vereinigendes Band nur der Schmerz ist, war die erforderliche Antipyrindosis in minimo 3 g und in maximo 6 g; man gab sie mit einer Zwischenzeit von einer oder drei Stunden in Dosen von 1 g in einem halben Glase Eiswasser. Bei dieser Darreichungsweise hat das Medicament durchaus keine unangenehme Nebenwirkung zur Folge, abgesehen von in einzelnen Fällen auftretender Uebelkeit und Erbrechen oder rasch vorübergehendem Schwindel; man muss dann auf Halbgramm-Dosen herabgehen. Man beobachtet im allgemeinen keine Störung in den Functionen des Organismus; die Respiration bleibt natürlich, das Herz behält seinen regelmässigen Rhythmus, endlich tritt, eine auffallende Thatsache, keine Modification in der Temperatur und in der Hauttranspiration auf, während doch Fiebernde nach Antipyrin, ebenso nach Antifebrin und nach allen fälschlich *Febrifuga* genannten Mitteln, in colossalen Schweiss mit oft recht gefährlichem Temperaturabfall kommen.

Die einzige ernstere Unzuträglichkeit, die vornehmlich bei länger fortgesetzter oder sehr intensiver Behandlung beobachtet wird, besteht in einem nessel- oder scharlachähnlichen Hautausschlag, der sofort verschwindet, wenn man die Quantität des Mittels herabsetzt.

Das Medicament wird stets mit dem Urin in natura ausgeschieden; man kann, nach Entfärbung des Harns durch Kohle, das Antipyrin mit Hülfe von Eisenchlorid nachweisen, wodurch es stark roth gefärbt wird. Diese Reaction tritt nach einem bis zwei Tagen nach Cessiren des Mittels auf.

Die gleichen Erscheinungen zeigen sich bei Thieren. Nach Experimenten, die in Gemeinschaft mit Gley angestellt wurden, erzeugt eine Injection von 1 bis 2 g Antipyrin unter die Haut eines Kaninchens oder

Hundes eine vollständige Analgesie im injicirten Gliede, und oft auch auf der anderen Seite. Am antipyrinisirten Frosche (0,01 bis 0,02 g) ruft elektrische Reizung des Nervus ischiadicus nur noch eine ganz schwache Reflexcontraction der anderen Seite hervor, ein Anzeichen der Abschwächung des Reflexvermögens des Rückenmarkes. Vergiftet man das Thier mit Ausnahme eines einzigen Gliedes, dessen Arterie man unterbindet, so sieht man, wie die antipyrinisirten Muskeln sich nur langsam, schwer contrahiren, während das verschonte Glied seine Contractilität nahezu intact bewahrt; es ist dies ein Beweis für eine Einwirkung auf die Nervenendigungen.

Dazu kommt noch eine Thatsache von grosser Wichtigkeit, nämlich die vollständige Integrität des Herzens, das den therapeutischen Dosen gegenüber so zu sagen indifferent bleibt, und eine nur ganz leichte Modification des intravasculären Blutdruckes nach Seite der Gefässdilatation hin.

So bestätigt denn das physiologische Experiment alle Angaben der klinischen Beobachtung. Das Antipyrin ist wissenschaftlich als eines der wirksamsten und gleichzeitig wenigst schädlichen Medicamente gegen den Schmerz zu betrachten.