

### III. Aus dem Stadtkrankenhause zu Dresden.

#### Ueber Antifebrin.

Von Dr. Walther Faust.<sup>1)</sup>

Ein jedes neu auftauchende Fiebermittel begegnet nachgerade beim ärztlichen Publicum einem nur zu berechtigten Skepticismus, denn in dem Bestreben, das theure und therapeutisch so wichtige Chinin synthetisch und damit billig darzustellen, ist die ganze Reihe der Zwischenstufen, die zu dem einen heiss erstrebten Ziele führen soll, auf den Markt geworfen worden, um nach einer kurzen Glanz-epoche alsbald wieder in Vergessenheit zu gerathen.

Immer wieder tauchen freilich dazwischen Gerüchte auf, dass es endlich gelungen, das echte Chinin aus billigem Rohmaterial zu gewinnen, und erst kürzlich durchlief die Nachricht die Zeitungen, dass es einem früheren Assistenten von Bunsen und Matthisen, Herrn Dr. Creswell Hewitt in London thatsächlich geglückt, die Unze Chinin für 10 Pf. herzustellen. Leider scheint aber auch dieses Gerücht nur einer Speculation gedient zu haben, denn seit Wochen ist nichts mehr über diese „Entdeckung“ verlautbart worden.

Nun inszwischen ist, wie ich glaube, das neue Mittel, mit welchem, wie an vielen Kliniken, so auch am Dresdner Stadt-krankenhause, an der Abtheilung des Herrn Geh. Rath Fiedler, Versuche angestellt wurden, wirklich freudigst als eine thatsächliche Bereicherung unseres Arzneischatzes zu begrüßen, denn billig, (1 g kostet in Arzneitaxe etwa 10 Pf.)<sup>2)</sup> weiter geschmacklos, ohne üble Nebenwirkungen und vor Allem von „eminenter temperaturerniedrigender Kraft“ wie es ist, vereint es vier Momente in sich, die es gewiss beachtenswerth machen und die in so schönem Verein leider, man kann wohl sagen allen bisher bekannten Fiebermitteln abgehen.

Von den Entdeckern Cahn und Hepp wurde es mit dem indifferenten Namen „Antifebrin“ belegt; ausser der kurzen Originalpublication in No. 33 des Centralblatts für klinische Medicin vom 14. August 1886, ist mir bisher nur eine ebenso aphoristisch

<sup>1)</sup> Nach einem in der Gesellschaft für Natur- u. Heilkunde am 27. November 1886 gehaltenen Vortrage, der Redaction zugegangen im December.

<sup>2)</sup> Noch mehr springt seine Billigkeit in die Augen bei Vergleichung der Droguenpreise einiger Antipyretica, wie sie das neuste Preisverzeichniss von Gehe u. Co. in Dresden anführt:

1 kg Chin. sulf.	72 M.	1 kg Thallin	200 M.
„ „ muriat.	100 „	1 kg Antifebrin	3 — 1,50 M.
„ Hydrochinon	100 „		
„ Antipyrin	130 „		

gehaltene Mittheilung aus der Privatpraxis von Dr. G. Krieger in Höchst b. Frankfurt <sup>1)</sup> zu Gesicht gekommen.

Wie die Entdecker versichern, hat ihnen ein glücklicher Zufall das Präparat in die Hand gespielt, welches der Chemie seit Langem unter dem Namen Acetanilid oder Phenylacetamid bekannt ist. Es entsteht aus dem Anilin  $\text{C}_6\text{H}_5$

dadurch, das 1 typ. H-Atom durch das Radical der Essigsäure  $\text{CH}_3\text{CO}$  ersetzt wird =  $\text{C}_6\text{H}_5$  } N  
 $\text{CH}_3\text{CO}$  } N.  
 $\text{H}$

Hergestellt wurde das Präparat bisher, soviel ich sehe, dadurch, dass man Acetylchlorid oder Eisessigsäure auf Anilin einwirken liess; ob bei der Darstellung im grossen und behufs möglicher Reinheit des Präparats die Fabriken noch einfachere, vielleicht auch billigere Methoden benutzen, ist mir unbekannt.

Der Körper stellt ein rein weisses, krystallinisches, geruch- und geschmackloses Pulver dar, welches nach einigen Sekunden hinten auf dem Zungenrücken nur ein ganz leichtes Brennen erzeugt, und das ist doch gewiss ein nicht zu unterschätzender Vorzug vor den übrigen, meist recht widerlich bitter schmeckenden Fiebermitteln.

Ueber seine sonstigen chemischen Eigenschaften ist Folgendes bekannt: es ist fast unlöslich in kaltem, etwas leichter löslich in heissem Wasser, reichlich in Alkohol und Aether.

Versuche über die Löslichkeitsverhältnisse in verschiedenen Flüssigkeiten ergaben, dass

- 1 Theil sich löst in 160 Th. Wasser von 15°C oder
- 1 Theil „ „ „ 25 Th. Wasser von 100°C.

Eben noch in Lösung bleibt 1 Theil in 10 Th. Alkohol, dem 30 Th. Wasser zugesetzt werden.

Es ist ferner ein gegen die meisten Reagentien sich völlig indifferent verhaltender Körper, so indifferent, dass es z. B. auf einfache Weise durchaus nicht gelingt, es im Harn nachzuweisen, was für uns zur Bestimmung der Resorptions- und Ausscheidungsgeschwindigkeit doch von grossem Interesse wäre. Da wir uns eine Zeitlang, unterstützt von dem Anstaltsapotheker Herrn Kluge und dem Chemiker Herrn Dr. Schweissinger, mit den verschiedensten Reagentien vergeblich bemüht hatten, schrieb ich an die Fabrik von Kalle & Co. in Biebrich, mit deren Präparat bisher allein die Versuche angestellt wurden. Von dort wurde mir in entgegenkommendster Weise geantwortet, dass es thatsächlich bisher eine einfache Reaction nicht gäbe, <sup>2)</sup> dass die Herren Cahn und Hepp, wie sie demnächst in einer grösseren (unterdessen erschienenen) Arbeit veröffentlichen würden, am Hundeharn meist eine starke Färbung constatirt hätten, nie jedoch beim Menschen.

In der chemischen Industrie wurde das Acetanilid bisher besonders zur Darstellung substituirt Aniline verwendet; so werden z. B. durch freies Brom oder Chlor, auch Säuren, die H-Atome des Phenyls  $\text{C}_6\text{H}_5$  angegriffen und es resultiren dann einfach, zweifach etc. substituirt Acetanilide.

Durch Zufall, wie gesagt, entdeckten also Cahn und Hepp in diesem Körper auch mächtige antipyretische Eigenschaften. Dies war schon theoretisch eine in der That höchst interessante Entdeckung, waren doch alle bisher bekannten Febrifuga entweder Phenole, wie Carbolsäure, Hydrochinon, Resorcin, Salicylsäure, oder Derivate der Chinolinreihe, wie Chinin, Chinolin, Kairin, Thallin, Antipyrin, die sämmtlich in ihrer Zusammensetzung von unsern neuen Fiebermitteln weit abweichen. Mit dem Acetanilid ist also eine ganz neue, an Homologen und Analogen sehr reiche chemische Reihe in die Fiebertherapie eingeführt worden, und wir dürfen noch werthvolle und interessante Ergebnisse aus dem Studium dieser Körper erwarten.

Bisher waren über die physiologische Wirkung des Anilins und seiner Derivate nur relativ wenige Thatsachen bekannt. Anilin selbst tödtet bei Gaben von 1–1,5 g Kaninchen und erzeugt bekanntlich bei Thieren schon in sehr kleinen Dosen Krämpfe, die als Erstickungskrämpfe gedeutet werden. Beim Menschen, der Anilin zu sich genommen, fehlen die letzteren, der Herzschlag wird aber sehr schwach, und es stellt sich neben Mattigkeit, Schwindel, Dyspnoe mit und ohne Verlust des Bewusstseins eine bläulichrothe Verfärbung des Gesichts, der

Lippen etc. ein, die wahrscheinlich durch Veränderung des Hämoglobins hervorgerufen wird.

Von Anilinpräparaten wurden, mit der nöthigen Vorsicht anzuwenden, bisher therapeutisch empfohlen: von Turnbull Anilinsulfat bei Chorea und krampfhaften Affectionen; von Lailier und Leloir Anilinum hydrochloricum äusserlich bei Psoriasis; Fuchsin, welches in reinem Zustande nicht giftig sein und in welches sich das Anilin zum Theil im Organismus verwandeln soll, wurde von Bouchut u. A. bei Albuminurie angewandt; allerdings geben in auffälligem Gegensatz dazu Fels und Ritter an, dass Fuchsin schon in minimalen Mengen Albuminurie erzeugt.

Es lag die Befürchtung ja nahe, dass das dem Anilin so nahe stehende Acetanilid wie dieses als heftiges Gift wirken würde; durch „vielfach variierte Thierversuche an Hunden und Kaninchen“ überzeugten sich die Entdecker jedoch, „dass es in relativ hohen Dosen einverleibt werden kann, ohne giftige Wirkungen zu entfalten.“ Nachdem man also diese Thatsache beim Thiere kennen gelernt, schritt man zur Anwendung beim Menschen.

Die bisher aus der Strassburger Klinik veröffentlichte Versuchsreihe umfasst 24 fieberhafte Kranke; von Dr. Krieger wurden in der Privatpraxis 18 weitere Fälle beobachtet.

Die von Cahn und Hepp gewonnenen Resultate, mit denen die unseren im Wesentlichen übereinstimmen, sind kurz folgende:

Das Mittel wurde in Einzeldosen von  $\frac{1}{4}$ –1 g in Wasser verrührt, in Oblate, oder in Wein gelöst gegeben; 2 g in 24 Stunden wurden nicht überschritten. Im Ganzen wurde gefunden, dass  $\frac{1}{4}$  g Antifebrin bezüglich der Zeit des Eintritts, der Dauer und Grösse der Wirkung 1 g Antipyrin entsprach. Es versagte unter den 24 Fällen in keinem. Die nach einer Stunde beginnende Wirkung erreichte nach etwa 4 Stunden das Maximum und war je nach der Grösse der Dose nach 3–4 Stunden vorüber. Die Entfieberung trat unter Röthung der Haut und mässiger Schweissbildung ein, nur Kältegefühl, keine Schüttelfröste wurden in jenen 24 Fällen bei Wiederanstieg der Temperatur beobachtet. Verminderung der Pulsfrequenz und Zunahme der Arterienspannung gingen mit der Temperaturerniedrigung Hand in Hand. Ueble Nebenwirkungen, wie Erbrechen, Durchfälle, Ohrensausen wurden nicht beobachtet, im Gegentheil Zunahme des Appetits. In wenigen Fällen stellte sich mit ungewöhnlichem Durst während der fieberfreien Periode eine auffallende Zunahme der Diurese ein. Auffallend war auch eine bei einigen Kranken eintretende geringe Cyanose.

Krieger kam, wie ich vermuthe, weil er nicht das empfohlene Antifebrin von Kalle in Biebrich, sondern ein Präparat aus der Hoechst Fabrik anwandte, zu dem Resultat, dass erst 4 Decigr. Antifebrin nach Dauer und Grösse der Wirkung 1 g Antipyrin entsprechen. Auch er will nur selten Schweissbildung constatirt haben. Er meint endlich, dass man von weniger als 0,5 g beim Erwachsenen kaum einen wesentlichen Erfolg erwarten dürfe und besser thue, sofort mit 8–10 Decigramm zu beginnen. Während Cahn und Hepp 2 g pro die nicht überschritten, will er 3,4 g mehrfach ohne Nachtheil angewandt haben.

Indem wir uns jetzt zu den von uns mit Antifebrin behandelten Fällen wenden, möchten wir hinsichtlich der Dosirung nach unseren Erfahrungen <sup>1)</sup> nachdrücklichst vor solchen grossen Dosen warnen; wie aus den 3 Tabellen Krieger's hervorgeht, hat er bis zu 12 Decigramm auf einmal gegeben und allerdings im Maximum bei einem männlichen 36jährigen Typhuskranken eine Remission von 4,3° C erzielt, von 40,6 auf 36,3, während wir in der Lage sind, Fälle mitzutheilen, wo  $\frac{1}{2}$ , ja  $\frac{1}{4}$  g eine Remission bis auf 34,6 hervorrief, wie wir zum Trost hinzufügen wollen, allerdings ohne eine Spur Collaps. Angenehm ist es aber doch gewiss nicht, zumal in der Privatpraxis, wo der Arzt nicht immer gleich zur Hand ist, wenn man einen Kranken bis auf 35 und 34,6 abkühlt.

Wir hielten an dem Princip fest, in jedem Fall einem Erwachsenen, bes. Typhuskranken und Phthisikern (bei Scarlatina Pneumonia, Rheum. art. acut. etc. braucht man sich nicht so ängstlich an diese Norm zu halten) erst eine Probedosis von  $\frac{1}{4}$  g in Wasser verrührt oder in Oblate zu geben. Bei Kindern fängt man, glaube ich, am geeignetsten mit der Anzahl Centigramm an, die das Kind an Lebensjahren zählt. Uns schien es, dass von unserm Präparat eher noch etwas weniger, als  $\frac{1}{4}$  g, einem Gramm Antipyrin hinsichtlich der Wirkung entspricht.

Meine Untersuchungen erstrecken sich bisher auf 72 fiebernde Kranke, und zwar litten an:

<sup>1)</sup> Dieselben beziehen sich bisher nur auf das Kalle'sche, jetzt auch durch E. Merck zu beziehende Präparat; eine Versuchsreihe mit Antifebrin-sorten aus der Fabrik von Gehe u. Co. und den Hoechst Färbwerken ist eben begonnen worden.

<sup>1)</sup> Centralblatt für klinische Medicin No. 44, 30. October 1886. Seitdem ist freilich eine Reihe von Artikeln in der Münchner, der Prager, der Berliner und dieser Wochenschrift erschienen, die ich leider nach Fertigstellung des Manuscriptes unberücksichtigt lassen musste. Im auffälligen Gegensatz zu unseren und den Strassburger Erfahrungen wurde nach einigen dieser Mittheilungen 6–8 g p. die gegeben und für nöthig befunden!

<sup>2)</sup> Auch die von Yvon (Journ. de Pharm. et de Chim., 1887 I, 21) angegebene Reaction mit Hydrarg. nitric. oxydulat. scheint sich nicht zu bewähren. (März 1887.)

Typhus abdominalis	29
Phthisis pulmonum	11
Rheum. art. ac. et subac.	9
Scarlatina	4
Pneum. croup.	3
Diphtheria	3
Morbilli	2
Peritonitis circumscr.	2
Endocardit. ulcer.	2
Lymphadenitis	2
Pleurit. exsudat.	1
Leukaemia	1
Parametritis exsud.	1
Pyothorax	1
Apoplexia cerebri	1

Summa 72 Fälle.

Ausserdem wurde das Mittel vier fieberlosen Patienten gegeben.

Cahn und Hepp bemerken: „die Temperatur normaler Thiere wird vom Antifebrin nicht beeinflusst“, und das ist ja nach Analogie der übrigen bekannten Antipyretica schon a priori wahrscheinlich. Auch beim normal temperirten Menschen kam ich zu keinem andern Resultat, denn Schwankungen von 2—3 Zehntel können nicht in Betracht kommen.

In 3 Fällen zeigte sich gar kein Einfluss; bei einem an Kopfschmerz leidenden anaemischen Mädchen wurde durch  $\frac{1}{2}$  g die Temperatur im Verlauf von 2 Stunden unter geringer Schweissentwicklung von 37,0 auf 36,6 herabgesetzt. Auf den Kopfschmerz selbst wirkte andern Tags  $\frac{1}{2}$  g Chinin ungleich günstiger ein. Leider fehlen mir Fälle von Gesichtsneuralgien, auf die nach Krieger Antifebrin auch einen eclatanten Einfluss haben soll. Dass es unter Umständen bei Hemicranie eine ganz vorzügliche Wirkung entfaltet, konnte ich an mir selbst mehrfach constatiren.

Kurz bemerken will ich, dass es den Anschein hatte, als würde unabhängig von der gleichbleibenden normalen Temperatur die Pulsfrequenz eine etwas geringere; so fanden wir in dem einen Fall (Arthritis deform.) bei stündlicher Controle und strenger Bettruhe 4 Stunden nach Eingabe des Mittels den Puls von 72 auf 64, in einem andern (Emphysema pulmon.) nach 3 Stunden den Puls von 108 auf 96 herabgesetzt. Doch müsste über diesen Einfluss auf die Herzthätigkeit des normal temperirten Menschen, erst eine grössere Versuchsreihe Aufschluss geben. Ueber die Wirkung des Antipyrins machte Dr. Müller in Gerhardt's Klinik<sup>1)</sup> dieselbe Beobachtung.

Wenn man nun einem fiebernden Menschen das Mittel giebt, so richtet sich die temperaturherabsetzende Wirkung zunächst

1. Nach der Art des Fiebers; Typhus- und Phthisiskranke wurden am leichtesten beeinflusst;

2. Nach der Temperaturhöhe, bei welcher das Mittel gegeben wird. Auffallend war die der zu erwartenden entgegengesetzte Beobachtung, dass das Mittel in vielen Fällen um so energischer wirkt, je höher die Temperatur ist. Es macht oft, ich sage mit Absicht nicht immer, den Eindruck, als sei der Ort, von welchem aus die Temperaturerniedrigung veranlasst wird, um so leichter zu beeinflussen, je weiter er aus seiner Gleichgewichtslage emporgehoben ist. Husemann bemerkt in seiner Arzneimittellehre<sup>2)</sup> ganz allgemein: „Alle antipyretischen Mittel zeigen ihre Wirksamkeit in der Regel viel weniger bei geringen Graden von Fieber, als bei sehr hohen Temperaturen.“ Wir sahen bei hohem Fieber nicht allein relativ grössere Remissionen, d. h. um eine grössere Anzahl von Graden, sondern es wurde dann meist auch eine absolut niedrigere Temperatur erreicht, als bei weniger hoher Temperatur zur Zeit der Gabe des Mittels.

3. Hinsichtlich der Bedeutung der Tageszeit ist es verständlich, dass, bei hoher Morgentemperatur gegeben, das Antifebrin im Allgemeinen intensiver wirkt, als bei hoher Abendtemperatur; ist doch auch schon normaler Weise die Abendtemperatur eine höhere.

4. Im Laufe der Zeit wollte es uns ferner scheinen, als träte in allerdings beschränktem Masse, eine Art Gewöhnung an das Mittel ein, so zwar, dass, wenn es eine Reihe von Tagen z. B. einem Typhuskranken regelmässig mit gutem Erfolg gegeben worden war, ohne ersichtlichen sonstigen Grund die Wirkung allmählich eine weniger prompte wurde. Allerdings fiel uns dies unter 29 Typhusfällen nur in dreien auf. Wurde das Mittel dann einige Tage ausgesetzt, so erhielt man bei neuer Darreichung wieder die gewünschte Remission.

Es erklärt sich diese Erscheinung offenbar durch langsame

Wiederausscheidung des Körpers aus dem Organismus, auf die auch, in eclatantem Gegensatz z. B. zu dem rasch ausgeschiedenen Thallin, die lange währende Temperaturherabdrückung hindeutet. Wie sich freilich diese Annahme einer langsamen Ausscheidung mit der gleich zu erwähnenden Thatsache einer raschen Resorption vereinigen lässt, mag vor der Hand dahingestellt bleiben.

Um ein ungefähres Maass für das, was wir unter dem „guten Erfolg“ verstanden, zu geben, will ich bemerken, dass wir bei einem kräftigen Menschen durch  $\frac{1}{2}$  g doch mindestens eine Temperaturerniedrigung um 2° zu erreichen verlangten, und zwar auf mehrere Stunden hin. Schwächliche, kleine, blutarme, besonders Frauen, werden leichter als kräftige Männer beeinflusst.

(Schluss folgt.)

<sup>1)</sup> Centralblatt f. klin. Med., 1884, No. 36.

<sup>2)</sup> p. 65.