

Neunzehntes Kapitel.

Antipyretica, temperaturherabsetzende Mittel.

Die planmäßige Anwendung temperaturherabsetzender Mittel beginnt mit der Einführung der Thermometrie in die klinische Untersuchung. Die zuerst gebrauchten Stoffe (Digitalis in großen Dosen, Salpeter, Veratrin) waren aus später zu erwähnenden Gründen nicht richtig gewählt, besser bewährte sich das als Specificum gegen Malaria schon lange bekannte Alkaloid Chinin (1867). Ihm folgten bald eine große Anzahl anderer Mittel:

Der eine Zeitlang herrschende Glaube an eine nähere Beziehung zwischen antiseptischer und antipyretischer Wirkung führte zur Prüfung von aromatischen, stickstofffreien Verbindungen, Abkömmlingen des Phenols, wie Hydrochinon, Resorzin, Benzoëssäure, Salizylsäure. Sie wurden zwar alle wirksam befunden, am Krankenbette brauchbar erwies sich aber nur die Salizylsäure (1874).

Ein anderer Teil verdankt seine Existenz den Bemühungen der Chemiker, dem Chinin ähnlich gebaute Ersatzmittel auf synthetischem Wege zu finden. So wurden nach einander versucht das Chinolin und seine hydrierten Abkömmlinge, das Kairin (Oxychinolinäthyltetrahydrür) und Thallin (Methoxytetrahydrochinolin); schließlich das in seiner Konstitution etwas entfernter stehende Antipyrin (Dimethylphenylpyrazolon). Alle diese aromatischen Stickstoff-Kohlenstoffringe haben antipyretische Wirkung. Als Arzneimittel ist jedoch nur das Antipyrin mit Vorteil brauchbar (1884).

Bald darauf fand man, daß auch einfacher zusammengesetzte, stickstoffhaltige aromatische Stoffe, Derivate des Amidobenzols und p-Amidophenols, welche ihren Stickstoff nicht in ringförmiger Verkettung enthalten, z. B. Acetanilid und Phenacetin gute Antipyretica sind (1887).

Angesprochene antipyretische Wirkung besitzen auch alle Krampfgifte (Harnack). Sie tritt besonders bei narkotisierten Tieren hervor, wo die von den Krämpfen abhängige Temperatursteigerung ausgeschaltet ist.

Wirkung im allgemeinen.

Die normale Temperatur wird nur wenig beeinflusst, viel stärker die abnorm gesteigerte, gleichgültig, ob dies durch starke Muskelarbeit (anstrengende Märsche im Sommer, Tetanus), durch gewisse Gehirnverletzungen oder durch Fieber bedingt ist. Unter den Fiebern, welche praktisch am meisten interessieren, sind nicht

alle der Temperaturherabsetzung in gleichem Grade zugänglich. Am leichtesten werden jene Arten beeinflusst, welche zu Remission und Intermission neigen (abendliche Fieber der Phthisiker, spätere Tage des Typhus und der Pneumonie). Viel hartnäckiger sind die im Aufsteigen begriffenen und die hohen, kontinuierlichen Fieber. Entscheidend für den antipyretischen Erfolg ist daher weit mehr der Charakter des Fiebers und der Zeitpunkt der Anwendung als die Art der Krankheit als solche. Eine Ausnahme bildet das Verhalten des Chinins bei Malaria und der Salizylsäure bei Arthritis. Hier handelt es sich indes um Fälle von „spezifischer Wirkung“, welche mit der allgemeinen symptomatischen Wirkung der Antipyretica in keiner unmittelbaren Beziehung stehen.

Die durch die Antipyretica bewirkte *Temperaturherabsetzung ist vorübergehend*. Sie bildet sich allmählich aus, bleibt eine Zeitlang bestehen und verschwindet wieder allmählich. Sie besitzt mithin die Form eines Wellentales. Zeit des Abfalls und Anstiegs und Dauer der Erniedrigung sind je nach dem Mittel verschieden. Einige (Hydroxybenzole, Kairin und Thallin) wirken sehr schroff: Temperatursturz um 2—4° innerhalb einer Stunde, Verweilen auf diesem Minimum nur eine Stunde, rapider Anstieg bis zur alten Höhe in der nächsten Stunde. Bei einer mittleren Gruppe (Salizylsäure, Antipyrin, Acetanilid, Phenacetin) ist die Änderung allmählicher: Abfall, Temperaturminimum und Anstieg dauern ungefähr je 2 Stunden. Noch langsamer vollzieht sich die Veränderung bei einer letzten Gruppe, welche gegenwärtig nur durch das Chinin repräsentiert wird. Hierbei beträgt Abfall und Anstieg ungefähr je drei, die Zeit des Minimums etwa sechs Stunden.

Die Dauer des tiefsten Temperaturstandes kann bei allen drei Gruppen verlängert werden, wenn etwas vor der Zeit, wo er beendet ist, eine neue Dosis gegeben wird.

Die Temperaturveränderung ist von Erscheinungen begleitet, welche man im klinischen Sprachgebrauche als *Nebenerscheinungen* bezeichnet, welche in Wirklichkeit aber ursächlich mit ihr verknüpft sind: Hyperämie der Haut und Schweißabsonderung während des Abfalls und Zusammenziehung der Hautgefäße und Frostgefühl während des Anstiegs. Diese Erscheinungen sind um so ausgebildeter, je rascher die Temperaturschwankung sich vollzieht. Sie sind daher bei den Mitteln erster Gruppe am stärksten und machen diese durch das große Hitzegefühl, die profusen Schweiße und die heftigen Schüttelfröste zur therapeutischen Anwendung ungeeignet. Mäßig und nicht belästigend sind sie bei der

mittleren Gruppe; gewöhnlich kaum wahrnehmbar bei der letzten, dem Chinin.

Hinsichtlich der *Ursache der Temperaturherabsetzung* sind mehrere Möglichkeiten zu diskutieren:

Eine Herabsetzung der Temperatur durch *Wirkung auf die Fieberursache* ist — abgesehen von oben aufgeführten Fällen spezifischer Wirkung — ausgeschlossen, da der Verlauf der fieberhaften Krankheiten durch die Antipyretica weder in bezug auf Dauer, noch Stärke beeinflusst wird.

Eine Herabsetzung der Temperatur durch *Lähmung von Kreislauforganen* (Kollapstemperatur), welche bei den zuerst versuchten Mitteln (Kalium nitricum, Digitalis, Veratrin) stattfand, ist ebenfalls nicht anzunehmen. Die gegenwärtig verwendeten Mittel haben zwar solche Wirkungen, aber erst in sehr großen Dosen. Bei Gaben, welche Temperaturverminderung erzeugen, ist hiervon nichts zu bemerken.

Es bleibt darum nur noch ein Drittes übrig: Temperaturherabsetzung durch *direkte Wirkung auf den Wärmegehalt*. Dieses aber kann in doppelter Weise geschehen: einmal durch Wirkung auf die Wärmeproduktionsstätten selbst, d. h. die Zellen, in denen die Wärme erzeugenden Stoffumsätze erfolgen, und zweitens durch Wirkung auf die Zentren der Wärmeregulierung im Gehirn.

Das Gehirn wirkt hauptsächlich auf die erste Weise durch Verminderung der Wärmebildung (Chemische Regulierung). Dasselbe setzt nämlich nach kalorimetrischen Untersuchungen die Wärmebildung herab. Es hat aber keinen bedeutenden Einfluß auf die zentrale Regulierung der Wärmebildung und der Wärmeabgabe, denn es vermag die Temperaturerhöhung, welche experimentell durch Reizung der Regulierungszentren im Streifenhügel mittels des „Wärmestiches“ geschaffen wird, nur sehr wenig zu mäßigen (Gottlieb). Sein Angriffsort muß daher peripher, in den Zellen liegen. Dementsprechend vermag es auch die Temperatursteigerung, welche nach Rückenmarksdurchschneidung infolge Aufhebung der Regulierung der Wärmeproduktion eintritt, zu verhindern.

Die übrigen Antipyretica wirken hauptsächlich durch Vermehrung der Wärmeabgabe (Physikalische Regulierung). Dieselbe gibt sich symptomatisch durch die sogenannten Nebenerscheinungen, Hyperämie und Schweißsekretion kund und wird durch Lähmung der Regulierungszentren für die Wärmeab-

gabe verursacht. Man schließt dies aus der Erfahrung, daß die durch den „Wärmestich“ erzeugte erhöhte Körpertemperatur durch diese Mittel sehr stark herabgesetzt wird (Gottlieb). Diese Herabsetzung der Erregbarkeit, respektive Lähmung der Regulierungsorgane für die Wärmeabgabe ist keine isolierte Erscheinung. Auch andere Teile des Gehirnes — gewisse Zentren des Gemeingefühls — erfahren durch diese Stoffe eine Verminderung ihrer Erregbarkeit, so daß dieselben auch als schmerztlindernde Mittel ausgedehnte Anwendung finden, während andererseits auch bei den eigentlichen Narkotica, namentlich dem Morphin, im Tierexperiment die „Narkose“ sich auch auf die Zentra der Wärmeabgabe ausgedehnt erweist, so daß ein Sinken der Körpertemperatur, wie bei den gewöhnlich als Antipyretica bezeichneten Stoffen, hervorgerufen wird.

Anwendung.

1. *Als symptomatische Antipyretica.* Vielfache Erfahrungen am Krankenbette haben ergeben, daß der fieberhafte Prozeß im allgemeinen durch diese Mittel zum mindesten nicht im günstigen Sinne beeinflußt wird. Die Wirkungen der Antipyretica auf das zentrale Nervensystem und auf den Stoffwechsel zeigen ferner, daß wir in ihnen keine gleichgültigen Stoffe vor uns haben, mit denen der Arzt kritiklos nach Belieben verfügen könne. Dem früher nach dieser Richtung weit getriebenen Mißbrauche ist mit Recht eine bedeutende Einschränkung gefolgt. Man wendet die Antipyretica gegenwärtig nur noch an zur *Erzeugung eines Zustandes von Euphorie*, wenn bei andauernden Fiebern zwischendurch ein gewisser Nachlaß von Fiebersymptomen mit relativem Wohlbefinden, freierem Sensorium, wieder erwachter Eblust, verminderter Puls- und Respirationsfrequenz, herabgesetzter Konsumption und besserer Diurese für angezeigt erachtet wird. Welche Antipyretica hierfür am geeignetsten sind, darüber besteht trotz der unzähligen klinischen Versuche keine Übereinstimmung. Die experimentellen Untersuchungen weisen darauf hin, daß dieselben auch in dieser Beziehung nicht als gleichwertig angesehen werden dürfen.

2. *Als spezifische Antipyretica.* Von der besprochenen vorübergehenden Wirkung auf die Fiebersymptome, welche die Antipyretica mehr oder minder auf alle Fieber ausüben, ist *die Wirkung einzelner Antipyretica gegen gewisse fieberhafte Krankheiten* scharf zu trennen, so besonders die Wirkung des Chinins gegen Malaria und der Salizylsäure gegen akuten Gelenkrheumatismus. Hier bewirkt das Mittel eine dauernde Aufhebung aller Symptome, d. h. die

Heilun
heitsu
pyreti
3
ander
malier
Zahns
beruh
und A
D
Ausdel
uneing
worden
pyrim
Opfer
gekom
ärztlic

Cort
viert
wird
und
das
isome
Kran
Chi
Form
empf

ist in
der A
imme
durch
Rind
Gräff
Linn
oder
Der
bare
welc
wur
Engl

Heilung der Krankheit. Es handelt sich um eine gegen die Krankheitsursache gerichtete Wirkung, die mit der allgemeinen antipyretischen nichts zu tun hat.

3. *Als schmerzlindernde Mittel* besonders gegen Migräne und andere nervöse Kopfschmerzen, bei Neuralgien, Menstruationsanomalien, gegen die lanzinierenden Schmerzen der Tabetiker, gegen Zahnschmerzen, Schlaflosigkeit usw. Schon das Chinin zeigt diese beruhigende Wirkung, stärker tritt sie bei Antipyrin, Phenazetin und Azetanilid hervor.

Der Gebrauch gegen die eben genannten Leiden hat im Publikum große Ausdehnung gewonnen, unterstützt durch die Reklame und die bis vor kurzem uneingeschränkte Bezugsweise. Es ist schon mehrfach die Vermutung geäußert worden, daß diese Verhältnisse zu chronischen Vergiftungen, z. B. einem Antipyrinismus führen und in ähnlicher Weise wie Morphin, Kokain und Alkohol ihre Opfer fordern werden. Greifbare Anzeichen hierfür sind bis jetzt nicht zur Kenntnis gekommen, dessen ungeachtet ist es notwendig, daß dieser schrankenlose, der ärztlichen Kontrolle entzogene Gebrauch verhindert werde.

Chinin.

Chinin, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, ist das wichtigste Alkaloid der Chinarinde, *Cortex Chinae*, welche von mehreren in den Subtropen kultivierten, zu den Rubiaceen gehörigen *Cinchona*-Arten gewonnen wird. Es bildet zwei Reihen von Salzen, schwer lösliche neutrale und leicht lösliche saure. Daneben finden sich in der Rinde noch das ebenfalls antipyretisch und antimalarisch wirksame, dem Chinin isomere Chinidin, auch Conchinin genannt, und die einander isomeren Krampfgifte Cinchonin und Cinchonidin, $C_{19}H_{22}N_2O$, sowie Chinagerbsäure und Chinasäure, welche neuerdings in Form des milde schmeckenden Anhydrids bei harnsaurer Diathese empfohlen wird.

Die Entdeckung der Wirkung der Chinarinde bei Sumpffieber ist in sagenhaftes Dunkel gehüllt. Sie scheint den Eingeborenen am Westabhange der Anden Südamerikas (Bolivia, Columbia, Ecuador, Peru), wo diese schönen, immergrünen Bäume ihre Heimat haben, schon vor der Eroberung dieser Länder durch die Spanier bekannt gewesen zu sein. Den Anstoß zur Einführung der Rinde in Europa gab die Heilung der Gemahlin des Vizekönigs von Peru der Gräfin Anna Cinchon (richtiger Chinchon) von Malaria 1638. Ihr zu Ehren gab Linné diesen heilkräftigen Bäumen den Gattungsnamen *Cinchona*, während Quina oder China die von den Eingeborenen gebrauchte Bezeichnung für Rinde ist. Der in der Folgezeit immer größeren Umfang annehmende Verbrauch dieses kostbaren Heilmittels zog eine schonungslose Verwüstung der Baumbestände nach sich, welche schließlich die Befürchtung einer völligen Vertilgung entstehen ließ. Sie wurde erst gehoben, nachdem zuerst den Holländern 1854 und bald darauf den Engländern die Anpflanzung dieser Bäume in Java und Ceylon mit solchem Er-

folge gelang, daß gegenwärtig der Gebrauch fast ausschließlich durch Kulturrinde gedeckt wird.

Die Rinde selbst wird heutzutage nur mehr als Stomachicum und sogenanntes Tonicum verwendet, als Fiebermittel gebraucht man das aus ihr fabrikmäßig dargestellte, 1820 von Pelletier und Caventon entdeckte Chinin.

Von den *Wirkungen* des Chinins interessieren zunächst am meisten jene *auf niedere Organismen*, weil sie ein Streiflicht auf die wichtigste therapeutische Anwendung werfen, nämlich die spezifische gegen Malaria (Binz).

Bakterien werden im allgemeinen nur wenig beeinflusst. Das Wachstum von Milzbrand z. B. wird erst gehemmt bei Konzentrationen von 1:625. Schimmelpilze siedeln sich sogar mit Vorliebe in Lösungen von schwefelsaurem Chinin an. Sehr auffällig dagegen ist die Wirkung auf Amöben, Infusorien und Turbellarien, welche bereits in Verdünnungen von 1:20 000 bis 1:100 000 zunächst gelähmt und dann getötet werden.

Auch die *örtliche Wirkung auf höhere Organismen* weist auf derartige, die Zellen schädigende Einflüsse hin. Die Ankunft des Chinins im Magen wird nicht selten durch Erbrechen beantwortet, das jedoch bei Wiederholung der Gaben bald aufhört. Eine weitere nicht seltene Folge sind Durchfälle. Die subkutane Injektion zieht Abszesse und Phlegmonen nach sich, weshalb man nur im Notfall von dieser Applikationsweise therapeutischen Gebrauch macht.

Nach der Resorption erfolgt in Tagesgaben von 0,5—1,5 beim Menschen sowohl wie bei Tieren konstant eine *Herabsetzung der Körpertemperatur*. Dieselbe ist unter normalen Verhältnissen nur wenig, bloß durch ein Verschwinden der bekannten täglichen Schwankungen der Körpertemperatur und einen rascheren Ausgleich der Wärmestauung nach körperlichen Anstrengungen merklich. Bei abnorm erhöhter Temperatur (Fieber) hingegen ist öfters Sinken um mehrere Grade bis zur Norm zu beobachten.

Der Eintritt der Temperatursenkung erfolgt nicht rasch, sondern allmählich nach einer mehrere Stunden dauernden Latenz, welche wohl nicht allein durch die langsame Resorption der Chininsalze, sondern auch durch den Umstand bedingt ist, daß der Einfluß auf die Zellen Zeit braucht sich auszubilden.

Die Ursache der Temperaturerniedrigung ist nämlich höchst wahrscheinlich in einer Verminderung der Wärmeproduktion durch Herabsetzung der chemischen Energie des Protoplasmas aller Zellen zu suchen. Damit steht offenbar die schon in der Norm sich einstellende *Herabsetzung des Eiweißumsatzes* um reichlich 10%

resp. die verminderte Ausfuhr der stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukte im Harn in Zusammenhang. Hierbei tritt die Verminderung der Harnsäure ganz besonders heraus. Da dieselbe ein Abbauprodukt der nukleinreichen Zellen, also auch der weißen Blutkörperchen ist, gewinnt die nachgewiesene *Verminderung der zirkulierenden Leukocyten und die Hemmung ihrer amöboiden Bewegung* erweiterte Bedeutung.

Von sonstigen Wirkungen seien noch hervorgehoben die für die Deutung des Gebrauches des Chinins als Tonicum vielleicht in Betracht kommende *Erhöhung der Arbeitsleistung der quergestreiften Muskulatur* (Santesson). Sie ist nur in der ersten Zeit vorhanden, später nimmt die Leistung ab und der Muskel ermüdet früher als der normale. Das *Auftreten von Urticaria* oder anderen Exanthenen, zuweilen verbunden mit Lidödem und Bindehautkatarrh bei manchen Personen selbst bei kleinsten Dosen ist praktisch wichtig. Man überzeuge sich daher vor Aufnahme einer Chinintherapie durch eine Probedosis von 0,1, ob eine solche Idiosynkrasie besteht.

Sehr merkwürdig ist ferner die experimentell an Hunden und am Menschen konstatierte *Verkleinerung der Milz*, die manchmal so stark ist, daß das Organ ein runzliges Aussehen annimmt. Ihre Ursache ist nicht sicher ermittelt. Auf zentralen Einflüssen kann sie nicht beruhen, da sie auch nach Durchschneidung der zur Milz tretenden Nerven bestehen bleibt. Gewöhnlich nimmt man eine Wirkung auf die glatte Muskulatur der Milz an. Ebenso werden die nach Chiningebrauch manchmal sich einstellenden *Durchfälle* und *Frühgeburten* als Wirkung auf die Muskulatur des Darmes und Uterus aufgefaßt. Letztere Beobachtung gab auch den Anstoß, Chinin als Mittel bei Wehenschwäche zu empfehlen.

Seltene Vorkommnisse sind *Fälle von Nierenreizung* (Albuminurie, Hämaturie) und die *Auslösung eines Fieberanfalls* beziehungsweise die Steigerung eines bereits bestehenden (sog. konträre Wirkung). Über die *Auslösung des Schwarzwasserfiebers* (akute Zerstörung der malarieinfizierten roten Blutzellen) durch Chinin sind die Ansichten noch geteilt.

Höhere Gaben von 1,25 an führen zu Intoxikation, zunächst zum sog. Chininrausch, bestehend in *Schwindel, Kopfschmerz, Benommensein, Ohrensausen* und *Schwerhörigkeit*, zu denen sich in einzelnen Fällen *schwere Sehstörungen* hinzugesellen. Letztere bestehen in Herabsetzung der Sehschärfe, des Farbensinnes und Einengung des Gesichtsfeldes, verbunden mit ausgesprochener Verengerung der Netzhautarterien. Sie sind um so ernster zu nehmen, als sie nicht wie die sonstigen Symptome schon am ersten Tage nach dem Aussetzen des Mittels verschwinden, sondern oft erst nach Monaten und häufig nur unvollständig sich zurückbilden.

Gaben über 4,0 erzeugen die eigentliche *Chininvergiftung*:

Kollaps, manchmal Krämpfe, Lähmung des Atmungszentrums und des Herzens. Die tödliche Dosis bei Gesunden liegt im allgemeinen ziemlich hoch. Bei 2 Typhuskranken aber war sie bereits bei 2,0 erreicht. Für Kinder in den ersten Lebensjahren kann 1,0 tödlich sein.

Die *Ausscheidung* des Chinins erfolgt durch den Harn zu 12—14% in Form eines noch nicht genauer bekannten, ihm nahestehenden Körpers. Der übrige Teil scheint völlig zerstört zu werden und zwar recht rasch, daher es geboten ist, in der Therapie stets maximale Dosen zu verwenden.

Anwendung.

1. Gegen *Wechselfieber*. Diese Anwendung ist weitaus die wichtigste. Es gibt kein Mittel, das dem Chinin hierin auch nur annähernd gleich käme, denn dasselbe wirkt nicht bloß gegen den *einzelnen Anfall* — das leisten mehr oder weniger alle Antipyretica —, sondern es verhindert sofort oder nach längerem Gebrauche auch die *Wiederkehr des Fiebers* und beseitigt die sonstigen *Nachkrankheiten* und *larvierten Formen* (Milzanschwellung, Neuralgien, Magenkatarrhe). Schließlich wirkt es auch *prophylaktisch*, d. h. eine fortgesetzte Aufnahme, etwa 0,5 jeden 3. Tag oder 1,0 1 mal die Woche verhindert den Ausbruch der Malaria entweder völlig oder gestaltet ihn wenigstens von Anfang an zu einem milderem.

Die empirische Anwendung des Chinins ist durch die Entdeckung der Malariaparasiten durch Laveran auf eine rationelle Grundlage gestellt worden. Was die therapeutische Wirkungsart vermuten ließ, ist durch die Untersuchung des Blutes von mit Chinin behandelten Malariakranken bestätigt worden: das Mittel wirkt in der Tat spezifisch d. h. auf die Ursache der Krankheit, indem es die Parasiten tötet. Am empfindlichsten sind die reifen Formen vor der Teilung (Sporulation) und die noch freischwimmenden jüngeren amöboiden Formen. Gar nicht angegriffen werden die nur bei einigen Parasitenarten vorkommenden Halbmonde (Dauerformen). Der Fieberparoxysmus fällt zeitlich mit der Vermehrung durch Teilung zusammen. Der Quartanparasit und der gewöhnliche Tertianparasit vermögen keine Halbmondkörper zu bilden. Dementsprechend bewirkt bei den durch den Tertian- oder Quartanparasiten erzeugten gutartigen periodischen Fiebern Chinin den größten Nutzeffekt, wenn es zu 1,0—2,0 innerlich einige Stunden vor dem Anfall oder subkutan resp. intravenös bei Beginn desselben verabreicht wird. Es werden dann sämtliche während des Anfalls gebildeten jungen Parasiten vernichtet, und die Krankheit ist geheilt, zumal

wenn dem Auftreten von Rezidiven durch weitere Gaben während der nächsten Tage vorgebeugt wird.

Bei den perniziösen Fiebern hingegen, welche durch halbmondbildende Parasiten erzeugt werden und häufig einen mehr kontinuierlichen oder irregulären Typus zeigen, ist eine mehr kontinuierliche Chinin-Behandlung am Platze, eine große Dosis vor resp. während des Anfalles, um die bei der Teilung gebildete junge Generation, und kleinere wiederholte, um die allmählich aus den Halbmonden sich entwickelnden Parasiten zu treffen.

Das Chinin wirkt um so besser, in je größerer Konzentration es im Blute versammelt werden kann. Außer der Dosis ist besonders die Verabreichungsart von bestimmendem Einfluß. Pastillen oder Oblaten-Pulver lösen sich mit genügender Raschheit nur bei Gegenwart von Säure. Da nun in allen fieberhaften Zuständen die Magensaftbildung darniederliegt, ist das Nachtrinken einer Limonade angezeigt. Besser ist die Verabreichung in Lösungen, namentlich in jenen, welche resorptionsbefördernde Stoffe wie Alkohol, Gewürze oder scharfe Stoffe enthalten. Am besten wirken subkutane und intravenöse Injektion, welche man in den schweren, komatösen Fällen anwendet, die sonst häufig letal ausgehen.

2. Als *allgemeines Antipyreticum* wurde Chinin zunächst, nachdem das Bedürfnis nach solchen Mitteln rege wurde, viel angewandt. Es bewirkt in Dosen von 1,0—2,0 bei zu Remissionen geneigten Fiebern (Typhus) nach etwa 3 Stunden eine nahezu $\frac{1}{2}$ Tag anhaltende Temperaturerniedrigung um mehrere Grade. Durch neuere Mittel, welche geringere Nebenwirkungen veranlassen, längere Zeit in den Hintergrund gedrängt, findet es gegenwärtig in der Behandlung des Typhus, der Pneumonie und des Puerperalfiebers wieder mehr Beachtung, mit Recht jedenfalls schon darum, weil es nicht lediglich so rein symptomatisch nur die Wärmeabgabe befördert, sondern auch die Wärmebildung einschränkt.

3. Gegen *neuralgische Leiden*. Die günstige Erfahrung mit großen Chiningaben gegen Neuralgien, welche typischen Verlauf einhalten und auf Malariainfektion zurückzuführen sind, war die Veranlassung, es auch gegen andere nicht aus dieser Ursache stammende zu versuchen. Ein Erfolg ist zuweilen nicht abzuleugnen und beruht auf dem allen Antipyretica mehr oder weniger eigenen, beruhigenden Einfluß auf das zentrale Nervensystem.

4. Als „*Tonicum*“. Dieser alteingebürgerte Gebrauch schreibt seine Entstehung wohl dem eminent bitteren Geschmacke des Chinins und der Chinarinde zu. Ob er wirklich eine Berechtigung hat, ist

um so schwieriger festzustellen, als gewöhnlich nicht das Alkaloid selbst, sondern die Chinarinde und deren Präparate, noch dazu häufig in Verbindung mit anderen Mitteln verwendet wird. Den eigentlichen Bittermitteln (Kap. IV) ist Chinin jedenfalls nicht analog, denn ihm fehlt die charakteristische, in Form einer Nachwirkung auftretende Steigerung der sekretiven und resorptiven Tätigkeit des Darmes. Hingegen sind die bereits besprochene Verminderung der zirkulierenden Leukocyten, die Herabsetzung des Eiweißumsatzes und die Erhöhung der Arbeitsleistung der Muskeln Wirkungen, die sich wohl im Sinne eines „Tonicums“ verwerten lassen.

5. Bei *Wehenschwäche* wird es in Pulvern zu 0,5—1,0 2×3 mal neuerdings häufiger angewandt.

Präparate und Verordnungsweise.

*†*Chininum sulfuricum*, Chininsulfat, $2(C_{20}H_{24}N_2O_2) \cdot SO_4H_2 + 8H_2O$ mit 74% Chinin. Weiße Kristallnadeln, welche 800 Wasser zur Lösung brauchen, viel weniger bei Zusatz von verdünnten Säuren, weil dadurch saure Salze gebildet werden. Die Verordnung erfolgt gewöhnlich in *Pulvern*, des äußerst bitteren Geschmacks halber in Oblaten eingehüllt, mit Nachtrinken von Limonade, um die Lösung im Magen zu befördern und das Erbrechen zu verhindern.

*†*Chininum hydrochloricum*, Chininhydrochlorid, $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl + 2H_2O$ mit 82% Chinin. Weiße Kristalle in 34 Wasser löslich, durch verdünnte Säuren ebenfalls in leichter lösliches saures Salz umwandelbar. Für viele Zwecke geeigneter als voriges, weil leichter löslich. Es wird als *Pulver*, *Klysmata* und im Notfall als *subkutane* oder *intravenöse Injektion* gegeben.

Zusatz von Antipyrin befördert die Löslichkeit des salzsauren Chinins so sehr, daß eine 50 prozentige Lösung hergestellt werden kann nach der Formel: Chin. hydrochl. 3,0, Antipyrini 2,0, Aquae dest. q. s. ad cem. 6,0. Die Lösung verursacht örtlich weder Schmerzen, noch Entzündung oder Nekrose. Auch die toxische Wirkung ist schwächer als von Chinin allein. Da die Mischung trotzdem für Malariaparasiten ebenso stark giftig zu sein scheint, wie Chinin allein, so bedeutet diese Kombination von Chinin und Antipyrin namentlich für subkutane Verordnung einen wertvollen Fortschritt. Statt Antipyrin kann auch Phenocoll oder Urethan genommen werden.

**Extractum Chinae spirituosum*, trockenes weingeistiges Extrakt der Chinarinde, in Wasser trübe löslich, als *Tonicum* zu 0,5 bis 2,0 mehrmals täglich in *Pillen*, *Mixturen* oder *Wein*.

***Tinctura Chinae**, weingeistiger Auszug der Rinde 1:5 und
 *†**Tinctura Chinae composita**, voriger Auszug mit Enzian, Orangen
 und Zimt aromatisiert, sind rotbraune, bitterschmeckende Tinkturen,
 welche zu $\frac{1}{2}$ —1 Teelöffel mehrmals täglich als *Stomachicum* und
Tonicum viel gebraucht werden. Desgleichen likörglasweise *†**Vinum**
Chinae, Chinawein, ein Auszug von 40—50 Chinarinde mit 1000 Xeres-
 oder Malagawein.

*†**Chininum tannicum**, gerbsaures Chinin, gelblich weißes, amorphes
 Pulver, in 800 Wasser löslich, von nur sehr schwach bitterem Geschmacke und
 darum für Kinder geeignet, welche Oblatenpulver unzerkaut nicht schlucken
 können. Enthält nach Vorschrift der Ph. G. ungefähr 30—32, nach Vorschrift der
 Ph. A. ungefähr 20 % Chinin. Die Dosen müssen demnach 3—4 mal höher ge-
 griffen werden als von den vorausgegangenen Salzen.

†**Chininum bisulfuricum**, Chininbisulfat, $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot SO_4H_2 + 7H_2O$ mit
 50 % Chinin. Farblose Nadeln, welche bereits in 10 Wasser mit saurer Reaktion
 löslich sind.

***Chininum ferro-citricum**, †**Ferrum citricum chinium**, Eisenchinincitrat
 mit †**Vinum Chinae ferratum** Kap. XXII.

*†**Cortex Chinae**, äußerlich als Zusatz zu *Zahnpulvern*, innerlich als
 „*Tonicum*“ in *Pulvern* 0,5—1,0 oder als *Dekokt* 10:100 mit Zusatz von etwas
 Säure zur leichteren Lösung des Alkaloides. Gegenwärtig meist ersetzt durch
 seine Präparate.

*†**Extractum Chinae (aquosum)**. Ein mit Wasser bereiteter dünner
 Ph. G.) oder trockener (Ph. A.) Auszug der Chinarinde, der nur geringe Menge
 von Alkaloiden enthält. Wirksamer ist das †**Extractum Chinae fluidum**, das
 mit salzsaurem Wasser und Glycerin bereitet wird.

Rezept-Beispiele:

R _x		R _y	
Chinini hydrochl.	3,0	Pulv. Chinini sulf.	0,5
Spirit. Vini Cognac		D. tal. dos. No. X.	
Tinet. aromat.	ana 25,0	S. 5 Stunden vor dem Fieberanfälle	
MDS. 3—4 Stunden vor dem Fieber-		1—2 Pulver in Oblaten zu nehmen	
anfall 2—3 Teelöffel (à 0,3) zu		und Limonade nachzutrinken.	
nehmen.			

R _x		R _y	
Chinin. hydrochloric.	2,5—5,0	Chinin. hydrochlorici	2,0
Aquae		Natrii chlorati	0,15
Acid. hydrochl. q. s. exactissime ad		Aquae	20,0
solut. cem.	10,0	MDS. Zur intravenösen Injektion.	
DS. Zur subcutanen Injektion.		[Vor dem Gebrauche aufzukochen	
[Nach der völligen Lösung durch		und zu filtrieren.]	
Erwärmen lauwarm zu injizieren			
und durch sanftes Streichen im			
Zellgewebe zu verteilen.]			

R _y		R _x	
Chinini hydrochl.	2,0	Chin. bisulfurici	2,0
Aquae		Ung. Glycerini	18,0
Mucil. Amyli Triticici	ana 30,0	M. f. ope aquae unguentum.	
Tinet. Opii gutt. VIII.		DS. Prophylacticum gegen Erythema	
MDS. Zu Klistieren.		solare, um die ultravioletten (chemischen) Strahlen zu absorbieren.	

Salizylsäure und Salol.

*†**Acidum salicylicum**, Salizylsäure, $C_6H_4(OH).COOH$, in ungefähr 500 Teilen kalten Wassers lösliche, nicht flüchtige Kristallnadeln.

*†**Natrium salicylicum**, salizylsaures Natron, weißes, in Wasser leicht lösliches Kristallpulver von herb süßlichem Geschmacke.

Die Salizylsäure findet sich vorgebildet in mehreren Pflanzen und wurde auch durch Oxydation des Salicins der Weidenrinde erhalten, daher ihr Name.

Die nahen Beziehungen, welche das Mittel zu Phenol und Benzoësäure durch seine Konstitution besitzt, veranlaßte auch seine Einführung in die Medizin durch Kolbe 1874, der ein sehr billiges Darstellungsverfahren — durch Erhitzen von Phenol, Natronhydrat und Kohlensäure — entdeckte und das Produkt als Ersatz der Karbolsäure zu Desinfektionszwecken empfahl.

Wirkung.

Örtlich wirkt Salizylsäure *desinfizierend* und *ätzend*. Beides ist an ihre Eigenschaft als Säure gebunden und zeigt sich nicht bei ihren Salzen. Sehr hohe Grade können nicht erreicht werden, da die Löslichkeit der Säure in Wasser nur gering ist.

Resorptiv sind kleinere Mengen 0,5—1,5 pro die anscheinend, selbst bei monatelangem Gebrauche, ohne Wirkung. Größere, 6,0—8,0 innerhalb einiger Stunden genommen, erzeugen eine an Chinin erinnernde Intoxikation: *Ohrensausen*, *Schwerhörigkeit*, manchmal auch *Sehstörungen*, *Benommenheit* und *Übelkeit*, zuweilen auch schon *dyspnoische Atmung*. Bei Fiebernden zeigt sich außerdem starker *Temperaturabfall* mit Hyperämie der Haut, starkem Schweißausbruch und gelegentlichen Hautausschlägen. Die Ursache der Temperaturerniedrigung beruht wahrscheinlich auf Lähmung der Regulierung für Wärmeabgabe. Jedenfalls ist sie eine andere als beim Chinin, denn die Salizylsäure erhöht nach übereinstimmenden Berichten den Eiweißumsatz um ca. 12%, die Harnsäureausscheidung um 30—45%.

Vergiftungen: Nierenreizung mit *Albuminurie* und *Cylindurie* einhergehend ist in hohen Dosen regelmäßiger Befund, verschwindet indes nach dem Aussetzen des Mittels rasch ohne Folgen und zeigt sich nur bei sauer reagierendem Urin; die gleichzeitige Dar-

reichung von alkalischen Wässern oder die Verordnung von vegetabilischer Kost sind deshalb empfehlenswert.

Bei Graviden besteht *Neigung zu Abortus*; auch scheint bei gewissen Krankheiten (Typhus) die *Disposition zu Blutungen* erhöht zu werden. Sehr große Dosen, über 10,0 pro die, erzeugen ähnlich anderen aromatischen Verbindungen: *Lähmung des zentralen Nervensystems* unter starker Beteiligung von *Respirationszentrum* und *Herz*.

Die *Ausscheidung* erfolgt durch die Niere, teils unverändert, teils mit Glykokoll analog der Hippursäure gepaart als Salizylursäure. Auch die *Synovia* enthält Salizylsäure. Zum Nachweis dient Eisenchlorid, welches in Lösungen von Salizylsäure und Salizylursäure schöne Violettfärbung erzeugt.

Anwendung.

1. Als *chirurgisches Antisepticum* vermochte die Salizylsäure sich nicht zu behaupten, da die Wirkung wegen der geringen Löslichkeit nur mäßige Intensität erreichen kann. Am meisten eignet sie sich noch in Pulverform zu Dauerverbänden.

Zur Konservierung von Lebensmitteln im Haushalte und in Gewerben, wo nicht die höchsten Anforderungen gestellt werden, eroberte sie sich wegen ihrer wenig in die Sinne fallenden Eigenschaften und ihrer verhältnismäßig geringen Giftigkeit ein dauerndes Absatzgebiet.

2. Bei *Hauterkrankungen*, namentlich *Ekzemen*, wird Salizylsäure in Salben und Pflastern verwendet. Neben der antiseptischen kommt auch eine *keratolytische Wirkung* zur Geltung, indem eine Abschiebung der Hornhaut in zusammenhängenden Schichten erfolgt. Sie ist als analog mit der ätzenden Wirkung der Karbolsäure aufzufassen in milderer Form, bedingt durch die geringere Wasserlöslichkeit. Infolgedessen ist das Mittel auch zur *Entfernung von Hühneraugen* sehr brauchbar. *†Collempastrum salicylatum mit 4 und †Emplastrum saponatum salicylatum mit 10% Salizylsäure sind hierhergehörige, sehr verwendbare Verbandmittel.

Gegen *Fußschweife und nässende Hautausschläge* dient das *Pulvis salicylicus cum Talco, Salizylstreupulver, aus 3 Salizylsäure 10 Stärke und 87 Talk bestehend, messerspitzenweise morgens zwischen die Zehen und in die Strümpfe zu streuen.

Gegen das Wundreiben kann *†Sebum salicylatum, Salicyltalg, d. i. Hammeltalg mit 2% Salizylsäure verwendet werden.

3. Als *spezifisches Antipyreticum*. Salizylsäure war einige Jahre als allgemeines Antisepticum in Gebrauch, wurde aber bald wegen

der unangenehmen Nebenwirkungen (profuse Schweißsekretion usw. durch später entdeckte Mittel verdrängt. Dieses Stadium war jedoch nicht nutzlos, denn es führte zur Entdeckung der Wirkung gegen *akuten Gelenkrheumatismus*, welche mit der des Chinins gegen Malaria einige Ähnlichkeit besitzt und als spezifische bezeichnet werden kann (Buss 1875). Selbstverständlich bedient man sich zu dieser Anwendung, um Anätzungen des Magens zu vermeiden, nicht der freien Säure, sondern des Natronsalzes, in welches auch die freie Säure bei der Resorption übergeht.

4,0—8,0 Natrium salicylicum, innerhalb 12 Stunden per os oder als Klysma auf einmal gereicht, setzen in frischen Fällen nicht bloß die Temperatur herab, sondern beseitigen in wenigen Stunden häufig vollständig und dauernd auch die anderen Symptome: Gelenkschwellung und Gelenkschmerzen. Auch die örtliche Behandlung der affizierten Gelenke mit Salben hat Erfolge aufzuweisen. Denn die keratolytisch wirkende Salizylsäure wird auch hierbei resorbiert und erscheint schon nach einer halben Stunde im Harn. In älteren verschleppten Fällen wird bei längerem Gebrauche der Salizylpräparate Dauer und Intensität der Krankheit merklich abgekürzt. In ähnlicher Weise werden auch *andere rheumatische Affektionen*, besonders Muskelrheumatismus, rheumatisch gichtische Episkleritis und akute Acerbationen des chronischen Gelenkrheumatismus günstig beeinflusst. Keine Wirkung dagegen hat es in prophylaktischer Hinsicht und gegen die Komplikationen (Endokarditis).

4. Als *Diaphoreticum* (Teilerscheidung der Antipyrese) wird es zu 4,0—6,0 pro die bei Entzündungen im Auge (Iritis) und zu sonstigen ableitenden Zwecken öfters verwendet.

5. Als *Antineuralgicum* bewährt es sich namentlich bei Ischias und Trigemineuralgie.

Aspirin, zusammengesetzener Name aus Acetyl-Spirsäure (alte Bezeichnung für Salizylsäure), $C_6H_4(O.COCH_3)COOH$, ist ein in Wasser schwer lösliches kristallinisches Pulver von angenehm säuerlichem Geschmack, das auch in Säuren nahezu unlöslich ist, somit den Magen nicht irritiert, sondern erst im Darm langsam durch die Alkalien in seine Komponenten (Essigsäure, Salicylsäure) zerlegt wird. Daraus resultiert eine milde, von stärkeren Nebenwirkungen nur selten begleitete Wirkung, welche das Mittel als vollwertigen Ersatz der Salizylsäure als *Antirheumaticum*, *Antineuralgicum* und *Diaphoreticum* rasch beliebt gemacht hat. Man gibt es zu je 1,0 (bei Phthisikern, die sehr stark darauf reagieren, zu 0,5), bei Kindern zu 0,3—0,5 in einstündigen Intervallen 3—5 mal am besten in den späteren Nachmittagsstunden, als *Pulver* oder *Tabletten* mit Nachtrinken von etwas Wasser oder Limonade. Alkalische Wässer sind zu vermeiden, damit die Spaltung in seine Komponenten nicht schon im Magen eintritt.

Präparate für die perkutane Resorption der Salicylsäure (Ersatz

der Sa
ester
sonder
Ölige
geriel

Pulv.
D. ta
S. St
trin

Natri
Aq. c
MDS
La
Er
we

Acid
Coll
Chlo
MDS
[Coll

Acid
Rad.
Zinc
Amy
Talc
M. f
DS.
[Pul

ges
den
die
aus

ver
wäs

der Salicylsäuresalben) sind gegenwärtig mehrfach empfohlen: Salizylsäuremethylester (künstliches Gaultheriaöl), Salizylsäuremethoxymethylester (Mesotan) und besonders der wenig hautreizende und billige Salicylsäureborneolester (Salit). Ölige flüchtige Flüssigkeit; die Haut wird in Mischung mit Olivenöl ana eingerieben und sodann mit Guttaperchapapier bedeckt.

Rezept-Beispiele:

R _x		R _x	
Pulv. Natrii salicyl.	0,5	Natrii salicyl.	8,0
D. tal. Dos. No. 20 ad caps. amyl.		Aq. Menthae	40,0
S. Stündlich 1—2 Stück, mit Nach-		MDS. In 4 Portionen tagsüber zu	
trinken von Selterswasser.		verbrauchen.	

R _x		R _x	
Natrii salicylici	6,0—8,0	Acid. salicylici	
Aq. q. s. ad	80,0	Lanolini	
MDS. Zum Klistier.		Ol. Terebinthinae	ana 10,0
Lauwarm nach vorausgegangener		Ad. suilli	100,0
Entleerung des Mastdarms mittels		M. f. ung.	
weicher Schlundsonde einzuführen.		DS. Die schmerzhaften Gelenke da-	
		mit einzureiben und mit Flanell-	
		binden zu umwickeln.	

R _x		R _x	
Acidi salicylici	10,0	Acidi salicylici	
Collodii	90,0	Emplastri Plumbi comp.	
Chlorophylli solutionis	q. s.	Emplastri saponati	
MDS. Zum Aufpinseln.		M. f. emplastrum DS. nach Bericht.	
[Collodium salicylatum Ph. A. E.]		[Emplastrum ad clavos Ph. A. E.]	

R _x		R _x	
Acidi salicylici	2,0	Acid. salicylici	
Rad. Iridis	10,0	— lactici	ana 5,0
Zinci oxydati	20,0	Collodii elastici	8,0
Amyli Tritici	28,0	MDS. Hühneraugenmittel.	
Talei	40,0		
M. f. pulv.			
DS. Streupulver.			
[Pulvis adpersorius salicylatus Ph. A. E.]			

*†**Phenylum salicylicum**, Salol, $C_6H_4(OH)CO \cdot O \cdot C_6H_5$, ein weißes, geschmackloses, in Wasser unlösliches Kristallpulver, welches durch den Bauchspeichel in seine Komponenten gespalten wird und dann die Wirkung der Salizylsäure und des Phenols vereint ausübt. Der Harn zeigt die grüne Färbung des Karbolharns.

Die *Anwendung* ist analog der Salizylsäure.

Äußerlich als *Antisepticum* zu Pulververbänden, ferner gegen verschiedene *Hauterkrankungen*, Ekzem, Pruritus und zu *Mundwässern*.

Innerlich gegen *akuten Gelenkrheumatismus* zu 1,0—2,0 pro dosi, 5,0—8,0 pro die wirkt es weniger energisch, aber mit geringeren Nebenerscheinungen als die Salizylsäure. Die Befürchtung einer Karbolintoxikation hat sich in diesen Dosen, wohl wegen der langsamen Aufsaugung, nicht als zutreffend erwiesen. Hingegen hat man das Auftreten von Salolsteinen im Verdauungskanal beobachtet. Ihre Bildung erfolgt wahrscheinlich schon im Magen und steht mit der leichten Kohäsion des Salols durch Druck im Zusammenhange.

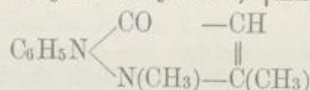
Zur Bestimmung der motorischen Tätigkeit des Magens, d. h. der Geschwindigkeit seiner Entleerung ist das Mittel ebenfalls brauchbar, das es den Magen unverändert passiert und erst im Dünndarm durch den Bauchspeichel verseift und resorbiert wird. Die ausgeschiedene Salizylsäure wird dann im Harn durch die Eisenchloridreaktion nach vorausgegangener Ausschüttelung mit Äther nachgewiesen.

In der Norm erscheint die Reaktion nach $\frac{3}{4}$ —1 $\frac{1}{4}$ h und ist spätestens nach 27 h verschwunden. Verzögerungen deuten auf Insuffizienz.

	℞		℞
Saloli		5,0	Ol. Citri
Ol. Menth.		1,5	Saccharini
— Caryophyll.			Spirit.
— Carvi		ana gutt. I	MDS. Odol-Mundwasser.
			gutt. II
			0,01
			ad 200,0

Antipyrin.

*Pyrazolonum phenyldimethylicum, †Antipyrinum,



von Knorr auf synthetischem Wege aus Phenylhydrazin und Acetessigester dargestellt und von Filehne in die Therapie eingeführt. Es bildet weiße, bitterschmeckende Kristalle, welche in gleichen Teilen Wasser leicht löslich sind. Die Lösung reagiert neutral und wird durch Gerbsäure gefällt.

Wirkung.

Örtlich werden dem Antipyrin anästhesierende und styptische Eigenschaften zugeschrieben. Außerdem zeigt es etwas antiseptische Wirkung.

Resorptiv beobachtet man am normalen Menschen in Gaben von 5—10 g pro die meist nur etwas frequenteren, *gespannteren Puls*, etwas *Schweiß* und *Neigung zur Temperatursenkung* um einige Zehntel Grade. Die bisherigen Untersuchungen über den Stoffwechsel haben zu keinen übereinstimmenden Ergebnissen geführt,

nur die *Vermehrung der Harnsäureausscheidung* scheint konstant zu sein.

Größere Gaben erzeugen an Tieren *Lähmungszustände des zentralen Nervensystems* zum Teil mit Erregungssymptomen, Krämpfen. Die Kreislauforgane, Herz und Gefäßnervenzentrum hingegen werden nur wenig ergriffen. Die tödliche Dosis ist 0,5—1,0 pro kg Körpergewicht.

Die *Ausscheidung* erfolgt in nicht näher gekannter Weise. Der rotbraun gefärbte Harn nimmt auf Zusatz von Eisenchlorid eine lebhaft rote Färbung an.

Anwendung.

1. Als *symptomatisches Antipyreticum* ist Antipyrin bei Befolgung der bereits in der Einleitung bezeichneten Einschränkungen unter den bis jetzt bekannten Mitteln eines der besten. Gaben von 1,0—2,0 setzen bei den meisten Fiebern die Temperatur mehr oder weniger herab. Die Wirkung beginnt bereits $\frac{1}{4}$ Stunde nach der Aufnahme, ist jedoch wenig nachhaltig. Läßt man indes in der zweiten und dritten darauffolgenden Stunde die Gabe wiederholen — gibt man also 2+2+1 oder 1+1+1 — so erreicht man nicht selten Temperaturerniedrigungen bis zur Norm von 6—12 Stunden Dauer.

Spezifische Wirkungen besitzt Antipyrin nicht. Nur bei *Gelenkrheumatismus* und den zugehörigen Störungen zeigt es ähnlichen Einfluß wie Salizylsäure, aber schwächer und nicht so sicher. Man kann es daher zunächst in dieser Krankheit versuchen und dem Kranken günstigen Falls die unangenehmen Nebenwirkungen der Salizylsäure ersparen.

2. Als *Analgeticum* bei Neuralgien, lanzinierenden Schmerzen der Tabetiker, bei Wehenschmerzen und Menstruationsbeschwerden und besonders bei migräneartigem Kopfschmerz ist Antipyrin 1,0—2,0 häufig von Erfolg. Eine sehr geeignete Kombination für letzteres ist †*Antipyrinum Coffeino-citricum*, das *Migränin* des Handels. In Wasser leicht lösliche Kristalle von bitter salzigem Geschmack, die zu 0,5—1,0 gegeben werden.

Auch zu Spülungen des Mastdarmes und der Blase bei schmerzhaften, entzündlichen Prozessen in der Umgebung des Darmes wird Antipyrin in 1—2proz. Lösung verwendet.

Nebenwirkungen sind bei Antipyrin nicht selten. Manche Personen sind besonders empfindlich, selbst gegen kleine Dosen (0,5).

Übelkeiten oder Erbrechen kurz nach der Aufnahme sind zunächst zu nennen.

Sodann können *profuse Schweissausbrüche* und *subnormale Temperaturen* (um mehrere Grade bis zu 34°) sich einstellen, die dann öfters zu *kollapsartigen Erscheinungen* führen. Der Wiederanstieg der Temperatur ist häufig mit *Frösteln* oder völligen *Schüttelfrösten* verbunden.

Hautausschläge, gewöhnlich fleckweise oder diffuse Rötungen von stunden- bis tagelanger Dauer sind vielfach — meistens aber nur nach längerem Gebrauche — beobachtet worden. Seltener als diese Erscheinungen vasomotorischer Störung sind *Katarre*, besonders der Luftwege (Niesen) und der Augenbindehaut (Tränen) oder *Ödeme*, namentlich im Gesicht (gedunsenes Aussehen), dann auch in Pharynx und Larynx (Behinderung des Schluckens, Auftreten von Heiserkeit und selbst von Atemnot).

Berichte über die Begünstigung von Blutungen (Hämoptoe) bei längerem Gebrauche sind besonders beachtenswert.

Endlich sind auch Fälle von Sebschwäche und von konträrer Wirkung, d. h. Temperatursteigerung und Schüttelfrost bis zu 41,5°, ähnlich wie bei Chinin beobachtet worden.

Die *Verordnung* erfolgt gewöhnlich als *Pulver* oder in wässriger *Lösung*. Einhüllung in Oblaten oder Zugabe von *Corrigentia* sind des geringen Geschmacks wegen nicht unbedingt erforderlich. Allenfalls sich einstellendes Erbrechen umgeht man durch Anwendung als *Klyisma*. Subkutane Injektionen sind wegen des leichten Eintritts von Abszessen besser zu unterlassen.

Die gewöhnlichen Gaben sind 1,0—2,0; bei Fiebern, wenn nötig, noch 1—2 mal in den folgenden Stunden in bereits besprochener Weise wiederholt. Wenn Eile nicht geboten ist, erscheint das Darreichen einer Probedosis von 0,5 ganz passend, um vor unliebsamen Überraschungen durch Nebenwirkungen gesichert zu sein. Bei Kindern rechnet man so viel Dezigramme und Zentigramme, als sie Jahre bezw. Monate zählen.

**Pyrazolonum phenyldimethylieum salicylicum*, †*Antipyrinum salicylicum* (Salipyrin), $C_{11}H_{12}N_2O \cdot C_7H_6O_2$. Farbloses, in 200 T. kaltem Wasser lösliches Salz des Antipyrins, von dem herbsüßlichen Geschmack der Salizylsäure. Besitzt die kombinierte Wirkung des Antipyrins und der Salizylsäure.

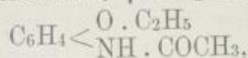
Rezept-Beispiele.

℞		℞	
Pulv. Antipyrini	1,0	Antipyrini	5,0
Dent. tal. dos. No. X.		Aquae	50,0
S. Nach Bericht.		Sirup. Cinnamomi	20,0
		MDS. Nach Verordnung.	
		[Ein Eßlöffel enthält 1,0 Antipyrin.]	

	R _y		R _z	
Antipyryni	2,0	Antipyryni	2,5	
Aquae		Aquae q. s. ad ccm V.		
Mucil. Amyli	ana 25,0	DS. Zur subkutanen Injektion.		
MDS. Zum Klistier.		[1 ccm = 0,5 Antipyryrin.]		

Phenacetin.

*Phenacetinum, †Acetphenetidinum,



ist die Azetylverbindung des p-Phenetidins (Äthyläthers des p-Amidophenols) und bildet farblose Kristallblättchen ohne Geruch und Geschmack, in 1400 Wasser und 16 Weingeist löslich. In Pulvern zu 0,5 ist es ein gutes *Antipyreticum*, in solchen zu 1,0 ein vortreffliches *Analgeticum*, das vor dem Antipyryrin den Vorzug des selteneren Eintritts von Nebenerscheinungen hat.

Vermöge seiner chemischen Verwandtschaft mit Anilin ist es andererseits aber ein starkes *Blutgift*. Es erzeugt Methaemoglobinaemie mit allen bereits beim chloresäuren Kali geschilderten Folgeerscheinungen. Die Anfänge dieser Haemolysis akuter Form treten bisweilen schon in Gaben auf, die der Maximaldosis nahe stehen. Das gebildete Methaemoglobin ist in solchen Fällen selten so groß, um durch sein Erscheinen im Harn auffällig zu werden, wohl aber gibt sich sein Dasein durch eine eigenartige Cyanose (Blaufärbung) durchsichtiger Körperteile — Lippen, Nasenspitze, Augenlider, Bindehaut, Fingernägel — kund.

Zu Haemolysis chronischer Form führt nicht selten der lange fortgesetzte Gebrauch. Sie ist um so bedenklicher, als sie zunächst symptomlos verläuft und erst allmählich durch die Abnahme der Erythrocyten im Blute sich offenbart.

*†Acetanilidum, Antifebrin, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH} \cdot \text{COCH}_3$, weiße in 200 Wasser lösliche Kristalle, ist der Vorläufer des Phenacetins und wurde 1887 zufällig infolge einer Verwechslung als *Antipyreticum* und *Analgeticum* erkannt. Es wirkt in dieser Weise schon in kleinen Dosen 0,25—0,5, ist aber zugleich ein noch *viel stärkeres Blutgift* als das Phenacetin und von diesem daher mit Recht so ziemlich verdrängt worden. Sein Fortgebrauch ist nur durch den erheblich geringeren Preis einigermaßen gerechtfertigt.

Maximaldosen.

	Ph. G.	Ph. A.
Acetanilidum (Antifebrinum)	0,5 (1,5)!	0,5 (2,0)!
Phenacetinum (Acetphenetidinum)	1,0 (3,0)!	1,0 (3,0)!
Phenylum salicylicum	—	2,0 (6,0)!
Antipyryrinum	—	2,0 (6,0)!
— salicylicum	—	2,0 (6,0)!
— Coffeino-citricum	—	1,5 (3,0)!
		19*