

112825^a

Ueber
zwei neue Arzneimittel
das Tolypyrin und Orthotolypyrin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität
zu Jurjew (Dorpat)

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Friedrich von zur Mühlen.

Ordentliche Opponenten:

Doc. Dr. E. Stadelmann. — Prof. Dr. K. Dehio. — Prof. Dr. R. Kobert.

Jurjew.

Druck von H. Laakmann's Buch- und Steindruckerei.

1894.



Печатано съ разрѣшенія медицинскаго Факультета Императорскаго Юрьевскаго
Университета.

Юрьевъ, 10 Мая 1894 г.
№ 301.

Деканъ: С. Васильевъ.

Meiner Mutter

IN LIEBE UND DANKBARKEIT

gewidmet.

D 123372

Herrn Prof. Dr. R. Kobert, dem ich das Thema vorliegender Arbeit verdanke, spreche ich für die in liebenswürdigster Weise geschehene Förderung derselben an dieser Stelle meinen besten Dank aus.

Herrn Prof. Dr. K. Dehio, dessen Assistent zu sein ich die Ehre habe, bitte ich für die Liebenswürdigkeit, mit der er mir stets begegnet ist, und für die ausgiebige wissenschaftliche Anregung, die er mir stets geboten hat, meinen wärmsten Dank entgegennehmen zu wollen.

Herrn Doc. Dr. E. Stadelmann, unter dessen Leitung es mir vergönnt war, mich zeitweilig auf practisch-medicinischem Gebiete zu beschäftigen, fühle ich mich zu Dank verpflichtet.

Einleitung.

«Wir leben, sagt Prof. O. Liebreich¹⁾, in einer Periode therapeutischer Entwicklung, in welcher ein so abundantes Material von neuen Arzneistoffen auftaucht, dass es für den praktischen Arzt ausserordentlich schwer wird die Spreu vom Weizen zu scheiden».

Herr Dr. Thoms in der chemischen Fabrik von J. D. Riedel in Berlin hat durch Darstellung von Derivaten des Pyrazolkerns vor einiger Zeit einen Körper gewonnen, den er als Paratolypyrin oder kürzer nur als Tolypyrin bezeichnet.

Das Tolypyrin wurde zunächst von Paul Guttman²⁾ im städtischen Krankenhause Moabit in Berlin am Krankenbette untersucht und sein Urtheil lautet: «Das Tolypyrin ist in Art und Stärke seiner Wirkung gleichartig dem Antipyrin, und es wird nicht blos neben ihm für die gleichen Indicationen praktische Anwendung finden, sondern es wird dem Antipyrin vorgezogen werden können, falls sein Preis, wie zu hoffen, niedriger sein wird als der des Antipyrins». Von derselben Fabrik ist dann noch ein Isomeres des Tolypyrins dargestellt wor-

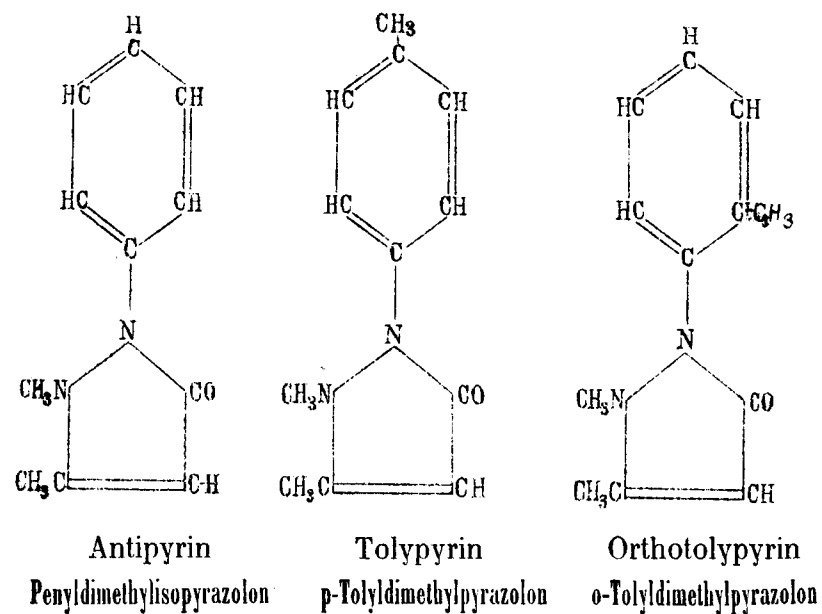
den, das Orthotolypyrin, über welches Versuche noch ausstehen oder wenigstens bisher nicht veröffentlicht worden sind.

Herr Prof. Kobert schlug mir gütigst die Untersuchung dieser beiden Substanzen vor, über deren Ergebniss folgende Blätter handeln sollen.

I.

Chemischer Theil.

Um ein übersichtliches Bild über die chemische Constitution des Antipyrins, Tolypyrins und Orthotolypyrins zu geben, lasse ich die drei Formeln folgen:



Den eigenthümlichen Kern vergleicht Liebreich¹⁾ mit dem Profil einer Hundehütte. «Die Basis derselben bilden 2 Kohlenstoffatome, welche doppelt mit einander verbunden sind, an den oberen Enden der Seiten befinde

sich einmal ein Kohlenstoffatom, das andere Mal ein Stickstoffatom, und an der Spitze befindet sich ebenfalls ein Stickstoffatom. Um diesen Kern herum sehen wir die anhängenden Gruppen, und zwar unten rechts einen Wasserstoff, links zwei CH_3 -Gruppen, rechts an einem Kohlenstoff, ein Sauerstoffatom. Der sich auf dem First befindende Stickstoff ist mit einer C_6H_5 -Gruppe verbunden. In der Umgebung des Kernes, welcher die Verbindung als Pyrazolon-Verbindung charakterisirt, lassen sich verschiedene andere Gruppen ansetzen. Etwas weitergehende Aenderungen werden die ganze Wirkung verändern, dagegen sehr leichte Aenderungen das Antipyrin in seiner Wirkung unverändert lassen.» Eine solche leichte Aenderung stellt sich in dem Tolypyrin und Orthotolypyrin dar, welche beide ja lediglich Methylantipyrine sind. Das Grundgebäude des Antipyrins ist also erhalten geblieben. Im Phenylcomplex hat die Aenderung stattgefunden, indem beim Tolypyrin ein H durch eine CH_3 -Gruppe in p-Stellung, beim Orthotolypyrin ein H durch eine CH_3 -Gruppe in o-Stellung ersetzt ist.

Die Formel sowohl für das Tolypyrin als das Orthotolypyrin ist demnach $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$, für das Antipyrin $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$.

Zur Darstellung des Tolypyrins werden nach Thom s³⁾ des p-Tolylhydrazin und Acetessigester in äquimolekularen Mengen zusammengebracht, nach Abspaltung des Wassers im Dampfbad bis zur völligen Abspaltung von Alkohol, bez. bis zur Pyrazolonring-schliessung erwärmt und das entstandene p-Tolymethylpyrazolon im Autoclaven mit Hilfe von Methyljodid und Methylalkohol methylirt.

Die Darstellung des Orthotolypyrins ist von Thom s nicht angegeben, sie wird sich wohl im Wesentlichen nicht von der des Tolypyrins unterscheiden.

Sowohl das Tolypyrin als das Orthotolypyrin bilden ein gelblichweisses Krystallpulver.

Der Geschmack beider ist bitterer und unangenehmer als der des Antipyrins.

Die Löslichkeit ist bei beiden gleich. Sie sind in Wasser von 15°C . etwa im Verhältniss von 1 : 14 Theile, in heissem Wasser in noch weniger, in Alkohol und Essigäther und Chloroform leicht löslich, in Aether dagegen schwerer, etwa 1 : 45 Theile.

Aufgenommen werden die Substanzen in saurer und besser noch in alkalischer Lösung von Benzin, Chloroform und Amylalkohol.

Der Schmelzpunkt ist beim Tolypyrin $135\text{—}137^\circ\text{C}$., beim Orthotolypyrin $110\text{—}113^\circ\text{C}$., beim Antipyrin 113°C .

Einen Unterschied des Tolypyrins vom Antipyrin findet R. Stock⁴⁾ ausser im Schmelzpunkt noch im Verhalten beider Körper gegenüber Kalilauge. Antipyrin werde durch Natronlauge nur aus stärkeren wässrigen Lösungen gefällt, Tolypyrin dagegen nur aus schwächeren. Eine 2% Antipyrinlösung bleibe auch nach Zusatz grösserer Mengen 15% Natronlauge vollkommen klar, eine 2% Tolypyrinlösung bleibe nach Zusatz von 5 ccm. Natronlauge erst klar, bei weiterem Zusatz entstehe ein Niederschlag, welcher wieder schwinde und erst nach Zusatz von 11 ccm. Natronlauge schwach bestehen bleibe. Ein weiterer Zusatz von Natronlauge bedinge zwar das Auftreten einer stärkeren Trübung, doch finde keine völlige Ausscheidung des Tolypyrins statt, während andererseits

ein grosser Ueberschuss von Natronlauge den Niederschlag nicht wieder aufhebe. Lasse man die Mischung einige Zeit stehen, so entstehe eine interessante Veränderung: Das Tolypyrin erscheine in feinen zarten Nadeln, welche in der klaren Flüssigkeit schwimmen. Antipyrin werde durch Natronlauge erst aus 5% Lösung gefällt; so könne man in Mischungen von Tolypyrin und Antipyrin die Anwesenheit des ersteren nachweisen. Ferner constatirte Stock, dass eine Mischung der beiden Körper einen niedrigeren Schmelzpunkt zeige, als jeder für sich allein.

Mir gelang erst in 10% Tolypyrinlösung durch Natronlauge eine Fällung des Tolypyrins zu erzielen, in welcher sich dann nach längerem Stehen die zarten feinen Nadeln bildeten. Eine 10% Antipyrin- und Orthotolypyrinlösung blieben nach Zusatz von Natronlauge vollkommen klar.

Reactionen.

Um zu bestimmen, bei welchem Grade der Verdünnung das Tolypyrin und Orthotolypyrin noch in wässerigen Lösungen nachzuweisen sind, hatte ich mir eine Anzahl Lösungen von bestimmter Concentration dargestellt und benutzte von jeder Lösung je 1 ccm. Die Reagentien, die ich brauchte, waren nach der Vorschrift von Prof. Dragendorff⁵⁾ dargestellt. Von dem Reagens setzte ich zu je einem ccm. der Lösung einen Tropfen und stellte jetzt fest, bei welchem Grade der Verdünnung eine noch gerade wahrnehmbare Trübung constatirt werden

konnte. Die kleinste noch nachweisbare Menge bestimmte ich auf Uhrschildchen, und zwar in der Weise, dass ich von den wässerigen Lösungen einen Tropfen eines ccm. (1 ccm. zu 20 Tropfen gerechnet) auf das Uhrschildchen tropfte und nun nach Zusatz eines Tropfen Reagens die geringste noch wahrnehmbare Trübung feststellte. Die Resultate habe ich durch mehrere Tage hindurch auf ihre Richtigkeit geprüft und aus variirenden Ergebnissen das Mittel gezogen.

Die folgenden Reactionen beziehen sich sowohl auf das Tolypyrin und Orthotolypyrin als auch auf das Antipyrin.

1. Quecksilberjodidjodkalium giebt in saurer Lösung einen weissen Niederschlag, der krystallinisch ist.
Grenze der Verdünnung 1 : 50,000.
Kleinste noch nachweisbare Menge $\frac{1}{200}$ mg.
2. Phosphorwolframsäure giebt in saurer Lösung einen amorphen Niederschlag.
Grenze der Verdünnung 1 : 100,000.
Kleinste noch nachweisbare Menge $\frac{1}{200}$ mg.
3. Picrinsäure giebt in neutraler Lösung einen Niederschlag der krystallinisch ist. Der Niederschlag löst sich beim Schütteln wieder auf.
Grenze der Verdünnung 1 : 500.
Kleinste noch nachweisbare Menge $\frac{1}{20}$ mg.
4. Platinchlorid giebt in neutraler Lösung einen röthlichen, krystallinischen Niederschlag.
Grenze der Verdünnung 1 : 400.
Kleinste noch nachweisbare Menge $\frac{1}{2}$ mg.

5. Concentrirte Gerbsäurelösung giebt einen weissen Niederschlag. Derselbe ist amorph.
Grenze der Verdünnung 1 : 2000.
Kleinste noch nachweisbare Menge $\frac{1}{20}$ mg.
6. Phosphormolybdänsäure giebt in saurer Lösung einen weissen Niederschlag.
Grenze der Verdünnung 1 : 100,000.
Kleinste noch nachweisbare Menge $\frac{1}{200}$ mg.
7. Quecksilberchlorid giebt in saurer Lösung einen krystallinischen Niederschlag, der aber erst nach Zusatz von ca. 9 Tropfen Reagens entsteht.
Grenze der Verdünnung 1 : 600.
Kleinste noch nachweisbare Menge $\frac{3}{5}$ mg.
8. Eine gesättigte Jodjodkaliumlösung giebt in saurer wie in neutraler Lösung einen krystallinischen Niederschlag.
Grenze der Verdünnung 1 : 100,000.
Kleinste noch nachweisbare Menge $\frac{1}{200}$ mg.
9. Goldchlorid giebt in neutraler Lösung einen gelben Niederschlag.
Grenze der Verdünnung 1 : 1000.
Kleinste noch nachweisbare Menge $\frac{1}{20}$ mg.
10. Millons Reagens giebt einen weissen Niederschlag, der sich auf Säurezusatz auflöst.
Grenze der Verdünnung 1 : 30,000.
Kleinste noch nachweisbare Menge $\frac{1}{20}$ mg.
11. Nessler's Reagens giebt in neutraler Lösung einen weissen Niederschlag.
Grenze der Verdünnung 1 : 800.
Kleinste noch nachweisbare Menge $\frac{1}{4}$ mg.

Ausserdem sind noch einige charakteristische Farbenreactionen zu erwähnen.

12. Eisenchlorid giebt eine rothbraune Farbe, die auf Zusatz eines Tropfen H_2SO_4 schwindet.
Grenze der Verdünnung 1 : 100,000.
Kleinste noch nachweisbare Menge $\frac{1}{20}$ mg.
13. Salpetrige Säure giebt eine bläulich-grüne Farbe.
Grenze der Verdünnung 1 : 8000.
Kleinste noch nachweisbare Menge $\frac{1}{2}$ mg.
14. Beim Kochen mit concentr. H_2SO_4 und Zusatz von etwas rauchender HNO_3 entsteht noch bei 1 : 1000 eine prachtvoll rothe Farbe.
15. In Vanadinschwefelsäure lösen sie sich schön grün.
16. Trocknes Tolypyrin und Orthotolypyrin und Antipyrin lösen sich beim Erhitzen in rauchender HNO_3 prachtvoll roth.

Ausserdem habe ich noch geprüft: Selenschwefelsäure, Fröhde's Reagens, Vanadinschwefelsäuremonohydrat, Ferrocyanium, Bleizucker, Rhodankalium, Brom-bromkalium und Kalibichromat, ohne jedoch mit diesen Reagentien Niederschläge zu erhalten.

Man kann also daraus ersehen, dass das Tolypyrin und Orthotolypyrin und Antipyrin durch sehr feine Reactionen sowohl in neutraler als in saurer Lösung nachzuweisen sind.

Ich habe der bequemerem Orientirung wegen die Reactionen ihrer Empfindlichkeit nach in folgender Tabelle zusammengestellt.

N ^o	Reagentien	Grad der Verdünnung	Kleinste noch nachweisbare Menge mg.	Niererschlag
1	Phosphorwolframsäure . . .	1:100.000	$\frac{1}{200}$	weisslichgelb. amorph.
2	Phosphormolybdänsäure . . .	1:100.000	$\frac{1}{200}$	weiss, amorph.
3	Jodjodkaliumlösung . . .	1:100.000	$\frac{1}{200}$	röthlich krystallinisch
4	Quecksilber jodidjodkalium	1:500.000	$\frac{1}{200}$	weiss krystallinisch
5	Millons Reagens	1:30.000	$\frac{1}{20}$	weiss
6	Eisenchlorid	1:100.000	$\frac{1}{20}$	—
7	Salpetrige Säure	1:8000	$\frac{1}{2}$	—
8	Conc. Gerbsäurelösung . . .	1:2000	$\frac{1}{20}$	grauweiss amorph.
9	Goldchlorid	1:1000	$\frac{1}{20}$	gelb.
10	Nesslers Reagens	1:800	$\frac{1}{4}$	weiss.
11	Quecksilberchlorid	1:600	$\frac{3}{5}$	weiss krystall.
12	Picrinsäure	1:500	$\frac{1}{20}$	gelb. krystall.
13	Platinchlorid	1:400	$\frac{1}{2}$	röthlich. krystall.

II.

Ausscheidung im Harn.

Maragliano⁶⁾ und Cahn⁷⁾ wiesen das Antipyrin im Harn direkt mit Jodjodkalium nach, die dabei auftretende Farbe ist rotbraun.

Blumenbach⁸⁾ verfuhr derart, dass er zu einigen ccm Harn einen Tropfen Eisenchlorid hinzusetzte, die dann gefällten Phosphate abfiltrirte und dann zum filtrirten Harn noch einen Tropfen Eisenchlorid hinzusetzte, worauf die Rotfärbung deutlich eintrat. Auch säuerte Blumenbach den Harn vor dem ersten Zusatz des Eisenchlorids mit Salpetersäure an, um die Phosphate in Lösung zu erhalten, doch fand er, dass die Salpetersäure die Eisenchloridreaction stört und undeutlich macht.

Müller¹⁰⁾ kochte den Harn mit HCl und verdünnte mit Wasser. Auf Zusatz eines kleinen Körnchens Natriumnitrits tritt sodann mit den aufsteigenden Gasblasen die grüne Farbe auf.

Um das Antipyrin aus dem Harn darzustellen, dampfte Müller 3 Liter Harn ein, extrahirte das Eingedampfte mit Alkohol und entfernte den Harnstoff mit Oxalsäure. Das Extract wurde nach Abdampfen des Alkohols mit Wasser aufgenommen, mit HCl gekocht, neutralisirt und

mit Aether ausgeschüttelt. Das Aetherextract wurde mit HCl-haltigem Wasser aufgenommen. Die klare Lösung gab sämtliche vorgenommenen Reactionen.

Beim Nachweis im Harn ist von Reihlen⁹⁾ darauf aufmerksam gemacht worden, dass die Eisenchloridprobe für die ganze Acetessigsäuregruppe charakteristisch ist, und als Antipyrinprobe nur in sofern bezeichnet werden kann, als das Antipyrinmolekül Acetessigsäure enthält. Es muss daher, wenn diese Probe angewandt wird, die Anwesenheit anderer Acetessigsäure enthaltender Körper auszuschliessen sein. Nach Müller tritt nach dem Antipyringebrauch eine hochgradige Vermehrung der gebundenen Schwefelsäure bis zur Hälfte der Gesamtschwefelsäure ein, und das Antipyrin wird nach ihm als Aetherschwefelsäure ausgeschieden, während Cahn⁷⁾ das Verhältniss der Aetherschwefelsäure zu der anorganisch gebundenen Schwefelsäure wie 1 : 12 oder 1 : 20 angiebt.

Da ich es nun mit Metylderivaten des Antipyrins zu thun habe, so habe ich den Harn der Patienten, wo es mir auf den Nachweis des Tolypyrrins resp. Orthotolypyrrins ankam, stets vor dem Gebrauch der Mittel mit Eisenchlorid versetzt, ohne jemals eine Spur von Rötung gefunden zu haben.

Die Ausführung der Probe kann ich nicht besser schildern, als Reihlen⁹⁾ sie beim Antipyrin gegeben hat: «Die Probe selbst wird am besten in der Weise angestellt, dass man in ein, ca. 2 Querfinger hoch mit dem betreffenden Harn gefülltes Reagenzglas von der Wand ca. 3 Tropfen Liq. ferri sesquichlorat. einlaufen lässt. Während nun in den oberen Schichten ein mehr oder weniger dicker weisser Niederschlag entsteht, so färbt sich

(je nach der Menge der vorhandenen Antipyrins) der Grund bei durchfallendem Lichte glänzend hellrot bis rubinrot bis tief bordeauxrot, bei auffallendem Licht tief dunkelrot, meist ganz schwarz. Bei schwachem Schütteln vermischen sich die beiden Schichten kaum. Nach gründlichem Durchschütteln entsteht je nachdem eine rotbraune bis kaffeebraune Trübung, aus welcher sich allmählich ein brauner Niederschlag und darüber eine klare braune Flüssigkeit abscheidet. Wenn der ursprüngliche Niederschlag sehr gering ist, so kommt sofort eine gleichmässige Rotfärbung zu Stande. Die Reaction ist äusserst scharf, ihre Grenze ist 1 : 100.000, — und bei einiger Uebung kann man noch die letzten Spuren von Rot von dem klarbraungelben Eisenchlorid deutlich unterscheiden».

Ich berichte erst über einige Versuche an Thieren:

Versuch I. 22./IX. 93. Eine Katze erhält innerlich 1,0 g Tolypyrrin um 11 Uhr 40 M. Der über Nacht gelassene Urin wird mit Bleiacetat geklärt, filtrirt und das bleifreie mit HCl stark angesäuerte Filtrat mit Phosphorwolframsäure ausgefällt. Der Niederschlag ist recht voluminös. Er wird auf dem Filter etwas gewaschen und sodann der vom Filter genommene Brei mit Baryhydratpulver in der Reibschale innig gemengt und verrieben, bis alle Phosphorwolframsäure in phosphorwolframsauren Baryt übergegangen und das Alkaloid dadurch freigemacht worden ist. Nun wird Alkohol hinzugegossen, filtrirt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand, welcher sich beim Verdunsten des Filtrats ergibt, wird in Wasser aufgelöst. Die mit Eisenchlorid, Phosphorwolframsäure, Mayer'schem Reagens, Jodjodkalium und salpetriger Säure vorgenommenen Reactionen fallen sehr deutlich aus.

Versuch II. 24./IX. 93. Ein kleiner Hund erhielt um 12 Uhr 250 g pro kg Orthotolypyrrin subcutan. Der Urin, welcher in den Abendstunden gelassen wurde,

wird am anderen Morgen mit Chloroform versetzt, und in einer Schüttelvorrichtung 20 Minuten ausgeschüttelt. Die Ausschüttelung bleibt bis zum Nachmittage stehen. Unterdessen hat sich im Glase eine Chloroformemulsion zu Boden gesenkt und darüber sich der Harn abgeschieden. Der Harn wird abgegossen. Durch Einblasen von Luft in die Emulsion wird ein Theil des Chloroforms frei, der übrige Theil der Emulsion wird zum Zweck der Klärung mit absolutem Alkohol und darauf mit Aether versetzt. Nun wird filtrirt, die Lösung eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, und auf Orthotolypyrin geprüft. Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Millons-Reagens, Eisenchlorid und salpetrige Säure geben sehr deutliche Reactionen.

Der Nachweis des Tolypyrins und Orthotolypyrins gelingt nach innerlicher Darreichung von 2,0—3,0 g beim Menschen sowohl im alkalisch gemachtem als angesäuertem Urin durch Chloroformausschüttelungen sehr leicht schon nach wenigen Stunden. Nach Eingabe von 4,0 g Tolypyrin und Orthotolypyrin in stündlichen Dosen von 1,0 g konnte ich mit Eisenchlorid noch eine deutliche Rothfärbung nach 30—45 Stunden erzielen.

Diese Versuche sprechen dafür, dass das Tolypyrin und Orthotolypyrin unverändert aus dem Organismus ausgeschieden werden.

III.

Nachweis im Blute, in der Schleimhaut des ausgespülten Darmes, in der Leber.

Ueber die Abscheidung des Antipyrins aus den Organen hat Blumenbach⁸⁾ den nöthigen Nachweis geliefert. Die gehörig vorbereiteten wässerigen Auszüge von Organen wurden durch Ausschütteln mit Petroläther gereinigt, das Antipyrin aber den ammoniakalisch gemachten Lösungen durch Chloroform entzogen.

In Mischungen von 100 ccm Blut und in Speisebreimischungen konnte Blumenbach 0,01 und 0,005 g Antipyrin noch sehr deutlich, 0,001 g durch schwache Reactionen erkennen. Aus antipyrinfreien Mischungen konnte er nichts isoliren, was er mit Antipyrin hätte verwechseln können. Zum Nachweis benutzte er Eisenchlorid.

Die Resorption des Antipyrins geht nach den Versuchen Blumenbach's an Hunden und Katzen sehr rasch vor sich. Bei einem Hunde, welcher $\frac{1}{2}$ Stunde nach Beibringung von 1,5 g erbrochen hatte, enthielt der nach 20 Stunden gelassene Harn trotzdem reichlich Antipyrin, welches in der 2-ten Harnportion nicht mehr nachzuweisen war. Aehnliche Resultate wurden auch bei subcutaner Anwendung des Antipyrins erhalten. Bei

einem Kater, welcher 72 Stunden nach einer Injection von 1,0 Antipyrin starb, liess sich in keinem der Organe Antipyrin nachweisen. Bei Thieren, welche einige Stunden nach subcutaner Anwendung von Antipyrin getödtet wurden, blieb dieses nur kurze Zeit in den Organen nachweisbar. Bei einem Kater von 2600 g welcher 1,0 g erhalten hatte, wurden nach 24 Stunden im Dickdarm, der Blase und im Harn noch deutliche, aber im Dünndarm und den Nieren nur schwache, in den übrigen Organen gar keine Reactionen des Antipyrins erhalten. Bei einem andern Kater von 2500 g Gewicht, welcher $3\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injection von 1,0 Antipyrin strangulirt worden war, ergaben die Ausschüttelungen von Blut und Herz, Dünndarm, Leber, Muskelsubstanz sehr deutliche, die übrigen Organe deutliche Antipyrinreactionen.

Aehnlich war es auch bei einem Hunde von 6000 g Gewicht, welchem 2 g Antipyrin injicirt worden waren, und welcher $2\frac{1}{2}$ Stunden nachher getödtet wurde. Ein Kater, welcher 1,0 g per os erhalten hatte, hatte in allen Organen, namentlich im Magen, Dünndarm, Muskel und Gehirn reichlich Antipyrin. Nach 2-wöchentlicher Fäulniss der Organe eines Katers, welchem 1,0 g Antipyrin subcutan beigebracht, und welcher nach 24 Stunden strangulirt worden war, liess sich in allen Organen, besonders in der Leber, im Muskelfleisch, in der Blase und im Dickdarm Antipyrin nachweisen. Nach diesen Versuchen liess sich der Nachweis von Tolypyrin und Orthotolypyrin mit Bestimmtheit erwarten.

Versuch III. Das Blut der Katze vom XX Versuch, welche 28 Minuten nach subcutaner Injection von 0,75 g

Tolypyrin gestorben war, wird bei der Section aufgefangen, und die Nacht über stehen gelassen. Während der Zeit hat sich eine Schicht Serums über den zu Boden gesunkenen roten Blutkörperchen abgehoben. Das Serum wird vorsichtig abgehebert. Nach Zusatz von einigen Tropfen Essigsäure wird die Flüssigkeit filtrirt, das Filtrat eingedampft, und das Eingedampfte in Alkohol gelöst. Die mit Kaliumquecksilberjodid, Eisenchlorid und Phosphorwolframsäure vorgenommenen Reactionen fallen sehr deutlich aus.

Versuch IV. Eine Katze vom 3000 g, welche um $\frac{1}{4}$ 12 Uhr Morgens 0,8 g Orthotolypyrin subcutan erhalten hatte, wird, nachdem sie sich am Nachmittage vollständig erholt hat, um 4 Uhr entblutet. Die Behandlung des Blutes wird ganz ebenso wie beim vorigen Versuch vorgenommen, die Reactionen mit Jodjodkalium, Phosphormolybdänsäure und Eisenchlorid fallen positiv aus.

Versuch V. 4. IX. 1893. Ein grösserer Hund von 17880,0 g erhält im Verlaufe von 1 Stunde und 20 Minuten, 60 Spritzen à 50 mg Tolypyrin, im ganzen also 3,0 g, in die vena jugular. dextra. Nach der 60-sten Spritze um 11 Uhr 50 Minuten wird der Hund abgeschnallt. Um $\frac{1}{2}$ 2 Uhr Erbrechen. Um $\frac{1}{2}$ 4 Uhr wird der Hund entblutet, und mit 2% Zucker- und physiologischer Kochsalzlösung zu gleichen Theilen durchspült. Die Magen und Darmschleimhaut wird mit einem Hornmesser abgeschabt, und unter Alkohol gesetzt. Ebenso wird die Leber zerstampft und unter Alkohol gesetzt, auch die Galle, die ein normales Verhalten zeigt, wird mit Alkohol extrahirt. Darauf wird der Alkohol eingedunstet, der Rückstand mit Wasser aufgelöst. Sowohl in der Magen- und Darmschleimhaut, als auch in der Leber und in der Galle konnte ich mit Eisenchlorid, Quecksilberjodid, Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure und Jodjodkalium deutlich Tolypyrin nachweisen.

Versuch VI. Die Katze vom XXVIII Versuch, welche im Ganzen 950 mg Orthotolypyrin intravenös erhalten hat, wird um $\frac{1}{2}$ 5 Uhr entblutet. Ebenso wie im

vorigen Versuche Durchspülung mit 2% Zucker- und physiologischer Kochsalzlösung. Abschabung der Magen- und Darmschleimhaut und Extraction derselben sowie der zerstampften Leber und der Galle mit Alkohol. Nach Filtration und Eindunstung des Alkohols und Auflösung des Rückstandes mit Wasser fallen die Reactionen mit dem Mayerschen Reagens, Millons Reagens, Eisenchlorid und Phosphormolybdänsäure sehr deutlich aus.

In diesem Versuche habe ich, ebenso wie bei einem anderen Versuche, wo das Tolypyrin intravenös applicirt wurde, den Speichel aufgefangen. Nach Zusatz von Essigsäure wurde der Speichel gekocht, filtrirt, und eingedunstet; der Rückstand in Alkohol ausgezogen, darauf der Alkohol wieder eingedunstet, und der Rückstand, in Wasser aufgelöst, gab deutliche Reactionen auf Tolypyrin resp. Orthotolypyrin.

Es lassen sich also sowohl das Tolypyrin als das Orthotolypyrin bei entbluteten Thieren in der Leber, in der Magendarmschleimhaut, in der Galle, im Speichel und im Blute deutlich nachweisen.

IV.

Wirkung auf Frösche und einzelne Theile derselben.

In kurzen Worten will ich die diesbezüglichen Versuche mit dem Antipyrin recapituliren.

Fr. Coppola¹²⁾ experimentirte mit Fröschen. Er stellte fest, dass die Reflexerregbarkeit der Thiere in Dosen von 20—40 mg in Folge einer Einwirkung auf das Rückenmark erhöht werde. Das Gehirn werde nach 50—80 mg afficirt und es komme zu tetanischen Krämpfen. Nach Durchschneidung des Rückenmarkes verschwänden dieselben in den Theilen, welche unterhalb des Schnittes liegen. Die Thiere könnten im Krampfzustande länger als 24 Stunden verharren, dann hörten die spontanen Convulsionen auf, aber die Hyperaesthesie bliebe noch 2 Tage erhalten. Nach grösseren Dosen treten überhaupt keine Reizerscheinungen auf, sondern es komme gleich zu kompletter Lähmung des Zentralnervensystems. Auf sensible Nerven scheinete das Antipyrin nur vorübergehende Wirkung zu haben, indem an der Injectionsstelle die Sensibilität für einige Minuten herabgesetzt werde. Die Pupillen würden constant erweitert. Die Respirationsbewegungen würden spärlich und hörten schliesslich ganz auf. Sie begannen jedoch

von neuem zu einer Zeit, wo noch starke Krämpfe vorhanden seien. Auf die Circulation habe das Antipyrin beim Frosch keinen Einfluss, sie sei selbst zur Zeit der stärksten Vergiftung normal. Am Williams'schen Apparate lasse sich erst in grossen Dosen eine Abschwächung der Herzthätigkeit hervorbringen, welche schliesslich zu Lähmung der excitomotorischen Ganglien führe. Der Herzvagus werde vom Antipyrin nicht afficirt. Bei mit nicht zu grossen Dosen vergifteten Fröschen bleibe das Herz manchmal scheinbar in der Systole stehen.

R. Demme¹³⁾ fand, dass das Antipyrin in grösseren einmaligen Gaben, und zwar schon von 0,35 g an, wesentlich durch seine Einwirkung auf das Herz, und zwar durch Herzlähmung tödte. Bei kleineren Gaben treten vor allem Veränderungen des centralen Nervensystems hervor, und zwar zuerst Reizung des Hirnes, Kopfmarkes und Rückenmarkes, dann Lähmung ebenderselben Theile. Die anfängliche Reizung des centralen Nervensystems beträfe sowohl die musculomotorischen wie vasomotorischen Centren, und gebe sich durch allgemeine tetanische Muskelkrämpfe sowie durch Steigerung des Blutdruckes kund. Die Lähmung der Nervencentren äussere sich in Schwinden der Reflexerregbarkeit und continuirlichem Sinken des Blutdruckes. (Bei Integrität des Herzens).

Das Antipyrin gehört nach Demme somit wie die ihm nahestehenden Körper der Benzolgruppe der grossen Klasse der Protoplasmagifte an. Bei directer Injection in die Muskelsubstanz trete dementsprechend rasch Un-erregbarkeit derselben auf. Hieraus erkläre sich auch die bei grossen Gaben von Antipyrin so schnell eintretende Herzlähmung. Das Antipyrin in geeigneten Do-

sen gegeben, nähert sich durch die anfänglich auftretenden nervösen Reizerscheinungen nach Demme sehr der Wirkung des Phenols und der Salicylsäure. Bei geringen Graden der Antipyrinvergiftung meint Demme die subcutane Injection kleiner Dosen von Coffein zur Erhöhung der Erregbarkeit des Herzmuskels und der Nervencentren empfehlen zu können.

Um die Wirkung des Tolopyrins und Orthotolopyrins auf Kaltblüter zu beobachten, stellte ich eine Reihe von Versuchen an Fröschen an. Ich benutzte zu den Versuchen Winterfrösche, denen ich das Gift durch Injection in den dorsalen Lymphsack beibrachte. Alle 2 Stunden werden die Versuchsfrösche mit frischem Wasser abgespült.

Versuche mit Orthotolopyrin.

Versuch VII. 11 Uhr 22 Min. Von 2 kräftigen Fröschen erhält ein jeder 25 mg Orthotolopyrin in den Lymphsack.

11 Uhr 22 Min. Geringe Nausea. Athmung nicht beschleunigt. Pupillen nicht erweitert. Rückenlage wird nicht ertragen. Auf den Tisch gesetzt machen die Frösche Fluchtversuche.

11 Uhr 40 Min. Ein Frosch erträgt die Rückenlage. Auch der andere ist etwas matt.

Nach 4 Stunden haben sich beide Frösche erholt.

Versuch VIII. 7./IV. 93. 10 Uhr 40 Min. Von 2 Fröschen erhält ein jeder 50 mg Orthotolopyrin in den Lymphsack.

11 Uhr 7 Min. Die Frösche bleiben auf den Rücken gelegt einige Zeit so liegen, drehen sich aber bald wieder um.

11 Uhr 40 Min. Ein Frosch in Rückenlage.

12 Uhr 30 Min. Beide Frösche in Rückenlage. Stark erhöhte Reflexerregbarkeit. Nach Durchschneidung des Halsmarkes hören die Reflexe auf. Der aus der Blase gepresste Urin giebt deutliche Eisenchloridreaction.

5 Uhr. Die Rückenlage dauert fort.

8./IV. 10 Uhr. Beide Frösche leben. Ins Wasserbassin gesetzt schwimmt einer fort, der andere sinkt zu Boden.

Versuch IX. 8./IV. 11 Uhr 1 Min. Von 2 kräftigen Fröschen erhält jeder 100 mg in den Lymphsack.

11 Uhr 7 Min. Rückenlage bei beiden. Pupillen nicht erweitert, Athmung nicht beschleunigt. Rückenmark erregbar.

11 Uhr 25 Minuten wird das Herz eines Frosches freigelegt, die Contractionen sind regelmässig und ausgiebig.

Zahl der Herzschläge um 11 Uhr 45 Min.	29	in d. M.
» » — » 47 »	29	»
» » — » 51 »	30	»
» » 1 » — »	30	»
» » 5 » — »	30	»

9./IV. 10 Uhr. Das Herz hat aufgehört zu schlagen. Der andere Frosch lebt.

6 Uhr. Der Frosch ist todt.

Versuche mit Tolypyrin.

Versuch X. 8./IV. 10 Uhr 17 Min. Von 2 Fröschen erhält jeder 25 mg Tolypyrin in den Lymphsack.

10 Uhr 34 Min. Beide Frösche zeigen ein gleiches Verhalten, sie sind matt, kehren sich, auf den Rücken gelegt, langsam um.

1 Uhr. Beide Frösche normal.

Versuch XI. 8./IV. 10 Uhr 20 Min. Von 2 Fröschen erhält jeder 50 mg in den Lymphsack.

10 Uhr 30 Min. Nausea.

11 Uhr. Ein Frosch in Rückenlage in stark erhöhter Reflexerregbarkeit. Nach Durchschneidung des Halsmarkes hören die Reflexe auf. Der andere Frosch ist auch matt.

11 Uhr 15 Min. Auch der zweite Frosch nimmt Rückenlage ein.

6 Uhr. Beide Frösche in Rückenlage.

9./IV. 10 Uhr. Beide Frösche noch in Rückenlage. Am Nachmittage ist ein Frosch todt, der andere nimmt noch Rückenlage ein.

Versuch XII 10 Uhr 23 Min. Von je 2 Fröschen erhält jeder 100 mg Tolypyrin in den Lymphsack.

10 Uhr 30 Min. Rückenlage. Athmung nicht beschleunigt, Pupillen nicht erweitert.

12 Uhr 50 Min. Das Herz wird bei einem Frosch freigelegt. Contractionen des Herzens kräftig, gleichmässig.

Zahl der Herzschläge um 12 Uhr 55 Min.	32	in d. M.
» » 2 » 50 »	34	»
» » 6 »	32	in der Minute.

10./IV. 10 Uhr. Das Herz hat aufgehört zu schlagen. Auch der andere Frosch ist im Laufe des Tages todt.

Auch mit dem Antipyrin habe ich mit den entsprechenden Dosen dieselben Versuche gemacht und dasselbe gefunden. Mehr als 100 mg habe ich keinem Frosch injicirt, da es mir zwecklos schien. Das Herz schlug bei dieser Dosis stundenlang fort.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Tolypyrin und Orthotolypyrin bei Fröschen in Dosen von 100 mg, — das wäre, einen Winterfrosch zu 40 g gerechnet, 2,5 g pro kg. Thier, — durch Lähmung des Centralnervensystems tödten, in kleineren Dosen eine deutliche Steigerung der Reflexerregbarkeit bedingen.

Wirkung auf die quergestreifte Muskulatur.

Versuch XIII. Um die Wirkung des Tolypyryns, Orthotolypyryns und Antipyryns auf die quergestreifte Muskulatur zu beobachten, exstirpierte ich decapitirten Fröschen die Musculi gastrocnemii vorsichtig, und legte dieselbe in Gefässe, enthaltend 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Eine Zuckung konnte ich bei allen Muskeln durch den Du Bois-Reymond'schen Schlittenapparat, der mit einem Chromsäure-Tauchelement in Verbindung gebracht war, bei 170 mm RA. erzielen. Das Schälchen A bleibt als Controllglas ohne Zusatz, ins Schälchen B werden 500 mg Tolypyryn, ins Schälchen C 500 mg Orthotolypyryn, ins Schälchen D 500 mg Antipyryn zugesetzt (also eine 1 % Lösung).

Datum.	Controllglas A.	B.	C.	D.
25. IV. 94.	Zuckung bei	Zuckung bei	Zuckung bei	Zuckung bei
6 Uhr.	170 mm R. A.	170 mm R. A.	170 mm R. A.	170 mm R. A.
8 »	170 »	170 »	170 »	170 »
26. IV.				
10 Uhr	160 »	160 »	160 »	160 »

Ich habe noch einige derartige Versuche mit ganzen gehäuteten Froschschenkeln gemacht und gefunden, dass die Reizbarkeit der peripheren Nerven erhalten bleibt.

Aus diesen Versuchen lässt sich der Schluss ziehen, das sowohl das Antipyryn als Tolypyryn und Orthotolypyryn in nicht zu grossen Dosen die quergestreifte Muskulatur und die peripheren Nerven intact lassen.

Versuche am isolirten in den Williams'schen Apparat eingeschalteten Froschherzen.

Gespeist wird der Apparat mit einer Mischung von 30 ccm Blut und 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung. In den Protocollen heisst T die Zeit, P die Anzahl der in einer Minute erfolgten Herzcontractionen und Q das Quantum der Blutflüssigkeit (in Cubikcentimetern ausgedrückt), welches in einer Minute durch den Apparat gepumpt wird.

Versuch XIV. Zur Durchströmungsflüssigkeit wird frisches defibrinirtes Hundeblut genommen. Dreimaliger Zusatz von 10 mg in wässriger Lösung.

Versuch mit Tolypyryn. Herz von Rana tempor. kleines Thier.

	T.		P.	Q.	Bemerkungen.
	Uhr	Min.			
11	58		41	3,5	
		60	41	4,5	
12	2		41	4,75	
		4	41	4,25	
		6	41	4,25	
		8	44	5,2	
		10	44	5,50	
		12	45	5,0	Zusatz von 10 mg Tolypyryn auf 50 ccm
		15	47	4,75	Blutflüssigkeit, Concentration des Giftes
		18	47	5,0	im Blute also 0,2 ‰.
		20	47	5,25	
		22	47	5,25	
		24	47	5,25	
		26	47	5,5	
		28	46	5,25	
12	30		46	5,5	
		33	45	5,7	

	T.		P.	Q.	Bemerkungen.
	Uhr	Min.			
12	35	45	6,0		
	40	42	6,25		Zusatz von 10 mg Tolypyrim, Concentration des Giftes im Blute also 0,4 ‰.
	42	41	5,75		
	44	40	6,0		
	46	39	6,0		
	48	39	5,75		
	50	38	5,75		
	52	39	5,75		
	54	39	5,5		
	56	38	5,25		
1	—	38	5,25		Zusatz von 10 mg Tolypyrim, Concentration des Giftes im Blute also 0,6 ‰.
	2	38	5,25		
	4	37	5,0		
	6	37	5,0		
	8	36	5,0		
	10	35	5,0		
	12	35	4,75		
	14	35	4,75		
	16	35	5,5		
	18	34	4,75		
	20	34	4,5		
	24	34	4,75		
	26	34	4,5		
	28	23	4,5		
	32	33	4,25		
	34	22	4,25		
	36	32	4,25		
	38	32	4,5		
	40	32	4,25		
	42	32	4,25		

Der Versuch wird abgebrochen. Dauer des Versuchs $1\frac{3}{4}$ Stunde.

Wir sehen also dass das Tolypyrim in einer Concentration von 0,6 ‰ auf das isolirte Froschherz keinen Einfluss hat.

Versuch XV. Herz eines mittelgrossen Frosches. Rinderblut. Dreimaliger Zusatz von 10 mg Orthotolypyrim.

	T.		P.	Q.	Bemerkungen.
	Uhr	Min.			
6	46	42	2,0		Herzaction schwach. Der Apparat wird niedriger gestellt.
	48	42	2,8		
	50	42	2,6		
	52	42	3,6		
	54	42	3,6		
	56	42	3,6		
	58	42	3,8		10 mg Orthotolypyrim auf 50 ccm Blutfüssigkeit. Concentration des Giftes im Blute 0,2 ‰.
7	2	43	3,6		
	4	43	3,6		
	6	43	3,4		
	8	42	3,4		
	10	42	3,4		
	12	42	3,6		
	14	43	3,6		
	16	44	3,6		
	18	43	3,4		
	20	42	3,4		
	22	43	3,4		
	24	43	3,4		
	26	42	3,6		10 mg Orthotolypyrim. Concentration des Giftes im Blute 0,4 ‰.
	28	43	3,6		
	30	43	3,6		
	32	43	3,4		
	34	43	3,4		
	36	43	3,4		
	38	43	3,4		10 mg Orthotolypyrim. Concentration des Giftes im Blute 0,6 ‰.
	40	43	4,0		
	42	43	3,4		
	44	43	4,0		
	46	43	3,8		
	48	43	3,8		

	T.		Bd.	P.	R.	Bemerkungen.
	Uhr	Min.				
7	50	43	3,8			
	52	43	3,6			
	54	43	3,6			
	56	43	3,6			
	58	43	3,6			
	60	43	3,6			
8	2	43	3,6			
	4	43	3,4			
	6	42	3,8			
	8	42	3,6			Der Versuch wird abgebrochen. Dauer desselben 1 Stunde und 22 Min.

Wir sehen also, dass auch das Orthotolypyrin in einer Concentration von 0,6‰ keinen Einfluss auf das isolirte Froschherz ausübt.

Zum Vergleich will ich hier noch einen von den Versuchen folgen lassen, den ich mit Antipyrin in derselben Concentration und Anordnung ausgeführt habe.

Versuch XVI. Herz von rana temp. Grosses Exemplar. Rinderblut.

27./IX. 93.

	T.		P.	Q.	Bemerkungen.
	Uhr	Min.			
4	22	43	6,0		
	24	42	5,4		
	26	44	5,3		
	28	47	5,4		
	30	46	5,4		
	32	46	5,8		
	34	43	6,0		
	36	42	6,6		
	38	41	6,8		
	40	39	7,2		
	42	39	7,2		

	T.		P.	Q.	Bemerkungen.
	Uhr	Min.			
4	44	39	7,2		
	46	39	7,2		
	48	39	7,2		10 mg Antipyrin auf 50 ccm Blutflüssigkeit. Concentration des Giftes im Blute 0,2‰.
	50	39	7,2		
	52	40	7,25		
	54	39	7,2		
	56	40	7,2		
	58	39	6,65		
	60	40	6,8		
5	2	41	6,6		
	4	41	6,6		
	6	42	7,2		
	8	44	7,0		
	10	44	6,6		
	12	47	6,6		
	14	48	6,2		10 mg Antipyrin. Concentration des Giftes im Blute 0,4‰.
	16	48	6,4		
	18	49	6,6		
	20	52	6,6		
	22	50	7,0		
	24	52	6,6		
	26	52	6,6		
	28	52	7,0		
	30	53	6,6		
	32	55	6,6		
	34	55	6,6		
	36	54	6,4		
	38	54	6,6		
	40	54	6,6		10 mg Antipyrin. Concentration des Giftes im Blute 0,6‰.
	42	59	6,6		
	44	55	6,4		
	46	54	6,4		
	48	55	6,6		
	50	54	6,6		
	52	55	6,4		

T.	P.		Q.	Bemerkungen.
	Uhr	Min.		
5	54	56	6,4	
	56	56	6,4	
	58	55	6,2	
	60	55	6,4	Der Versuch wird abgebrochen. Dauer des Versuchs 1 Stunde 38 Min.

Die geringe Steigerung von 5 Uhr an ist wohl darauf zurückzuführen, dass die Lampe in die Nähe des Apparates auf das Fenster gestellt wurde.

Wir haben also weder beim Tolypyrin, noch beim Orthotolypyrin noch beim Antipyrin bei einer Concentration von 0,6‰ eine Einwirkung auf das isolirte Froschherz zu verzeichnen.

V.

Wirkung auf Blut.

Um die Einwirkung des Tolypyrins und Orthotolypyrins auf das Blut zu untersuchen, stellte ich mir 2‰ Blutmischungen und Blutlösungen durch Mischen von 2 Theilen defibrinirten Blutes mit 98 Theilen destillirten Wassers resp. physiologischer Kochsalzlösung dar. Ich benutzte zu den Untersuchungen Rinder-, Hunde-, Katzen- und Entenblut. In Flaschen mit planparallelen Wandungen mass ich je 15 ccm von der 2‰ Blutlösung resp. Blutmischung ab, setzte die zu untersuchende Substanz hinzu, verkorkte die Flaschen, schüttelte den Inhalt kräftig durch und untersuchte denselben auf macroscopisch sowie spectroscopisch wahrnehmbare Veränderungen. Das spectroscopische Bild war jedesmal ein sehr deutliches. Als Controlle benutzte ich ein Fläschen ohne irgend welchen Zusatz.

Versuch XVII. Zu diesem Versuch benutzte ich frisches, defibrinirtes Rinderblut in 2‰ Lösung. Von dem Tolypyrin und Orthotolypyrin gebrauchte ich durchweg bei allen Versuchen eine 10‰ Lösung, 1 ccm zu 23 Tropfen gerechnet.

15 ccm Blut- lösung enthält Flasche	Zusatz von Tolpyrin				
Nr. 1	3 gtt.	=	12,9 mg	=	0,85 : 1000
» 2	6 »	=	25,8 »	=	1,7 : 1000
» 3	12 »	=	51,6 »	=	2,4 : 1000
» 4	24 »	=	102,2 »	=	4,8 : 1000
» 5	48 »	=	204,4 »	=	9,6 : 1000
» 6	bleibt als Controlle ohne Zusatz.				

Nach 24-stündigem Stehen geben alle Gläser das Oxyhämoglobinspectrum.

Versuch XVIII.

15 ccm Blut- mischung ent- hält Flasche	Zusatz von Tolpyrin				
Nr. 1	3 gtt.	=	12,9 mg	=	0,85 : 1000
» 2	6 »	=	25,8 »	=	1,7 : 1000
» 3	12 »	=	51,6 »	=	2,4 : 1000
» 4	24 »	=	102,2 »	=	4,8 : 1000
» 5	48 »	=	204,4 »	=	9,6 : 1000
» 6	bleibt als Controlle ohne Zusatz.				

Nach 24-stündigem Stehen geben alle Gläser ein deutliches Oxyhämoglobinspectrum. Dieselben Versuche habe ich noch mehrfach mit Orthotolpyrin und Antipyryn ausgeführt, ohne jedoch jemals Methämoglobinbildung beobachtet zu haben.

Nach Baldi¹⁴⁾ bedingt Antipyryn zu 5,0 g Hunden in die Venen gespritzt constant Methämoglobinbildung. Arduin¹⁵⁾ dagegen fand bei Dosen von 0,5—0,6 pro Kilo subcutan keine spectroscopische Alteration des Blutes.

Spindler¹⁶⁾ fand bei seinen vergleichenden Versuchen über die methämoglobinbildende Wirkung einzelner Substanzen einmal, dass Antipyryn in einer Verdünnung von 1,0 : 400,0 einer 1 % Blutmischung vom Rind

keine Met.-Hb.-bildung bedingte, während es in anderen Fällen in 1 % Blutlösung vom Rind in einer Verdünnung von 1 : 25,000 Met.-Hg-bildung veranlasste. Ob dieses letzte Ergebniss nicht vielleicht auf ein unreines Antipyrynpräparat zurückzuführen ist, kann ich nicht entscheiden, auffallend ist, dass er bei stärkerer Concentration keine Met.-Hb-bildung constatiren konnte. Ich habe in keinem Versuche auch nur eine Andeutung eines Meth.-Hb-spectrums sehen können, betone aber, dass ich meine Versuche wie Spindler bei gewöhnlicher Temperatur angestellt habe; ob bei einer Temperatur von 39° das Ergebniss ein anderes ist, lasse ich dahingestellt, werde auf diesen Punkt aber später zurückkommen.

VI.

Wirkung auf Warmblüter.

Guttmann²⁾ berichtet über seine Versuche mit Tolypyrin an Thieren nur so viel, dass er einem Kaninchen 1,0 g subcutan injicirte, und dabei constatirte, dass das Wohlbefinden desselben nicht gestört wurde.

Ich habe eine Reihe von Versuchen mit Tolypyrin und Orthotolypyrin gemacht, von denen ich die charakteristischen hier anführen will.

Subcutane Application.

Versuch XIX. 26./VIII. 93. 9 Uhr 40 Min. Eine Katze von 2050 g Gewicht erhält 0,5 g Tolypyrin, also 250 mg pro kg subcutan.

9 Uhr 45 Min. Erbrechen.

9 Uhr 48 Min. stark erhöhte Reflexerregbarkeit.

9 Uhr 50 Min. Es stellen sich Krämpfe ein. Das Thier fällt ziemlich plötzlich auf die Seite, die Extremitäten führen kurze stossende Bewegungen aus, die Zähne schlagen auf einander, der Speichel fliesst aus dem Maule. Die Pupillen sind während des Anfalls erweitert, nach dem Nachlassen des Anfalls werden sie wieder enger und reagiren auf Licht. Die Athmung ist während des Anfalls beschleunigt, die Pulsfrequenz erhöht. Doch werden sowohl Athmung als Puls nach dem Anfall normal. Die Extremitäten werden auf dem Höhepunkt des

Krampfanfalls vollständig steif gestreckt gehalten. Dabei besteht Opisthotonus.

Die in kurzen Intervallen wiederkehrenden Krämpfe halten 5 Minuten an, die letzten Anfälle werden schwächer, worauf nach Aufhören derselben das Thier kraftlos auf der Seite liegt. Allmählig erholt es sich, richtet sich langsam auf und schwankt beim Gehen hin und her.

Am Nachmittage frisst das Thier mit gutem Appetit und ist anscheinend ganz wohl.

Versuch XX. 29./VIII. 93. 11 Uhr. Dieselbe Katze erhält 0,75 Tolypyrin subcutan, pro kg 365 mg. 11 Uhr 7 Min. beginnen stossweise Zuckungen, die sich allmählig zu einem starken Anfall steigern. Die Anfälle haben ganz den oben geschilderten Charakter, es sind im Ganzen etwa 18—20 zu zählen, die immer stärker werden, so dass der Käfig, in welcher die Katze liegt, erzittert. Die Anfälle dauern etwa eine Minute und kehren alle $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Minute wieder.

Um 11 Uhr 28 Minuten erfolgt der Tod. Das Resultat der gleich nach dem Tode vorgenommenen Section ist ein negatives.

Somit ist die tödtliche Dosis des Tolypyrins bei Katzen subcutan 365 mg pro kg

Versuch XXI. 2./IX. 93. Eine Katze von 3200 g erhält um 9 Uhr 25 Minuten 0,75 g Orthotolypyrin subcutan, 234 mg pro kg.

Nach einer Stunde Erbrechen. Das Erbrochene besteht aus Fleisch, wird daher nicht untersucht.

Sonst keine Symptome.

Versuch XXII. 7./IX. Dieselbe Katze erhält 250 mg pro kg Orthotolypyrin subcutan, im ganzen 0,8 g. Sie ist sehr aufgeregt und springt im Käfig hin und her. Speichelfluss. Sonst keine auffallenden Symptome.

Versuch XXIII. 17./IX. 12 Uhr 35 Min. Dieselbe Katze erhält pro kg 465 mg, im Ganzen 1,5 g Orthotolypyrin subcutan.

Um 1 Uhr 12 Minuten bemerkt man blitzartige Zuckungen in den Extremitäten.

Um 1 Uhr 25 Min. Erbrechen.

Die Katze ist sehr unruhig, springt im Käfig hin und her und zeigt eine auffallende Schreckhaftigkeit, indem sie bei den geringsten Geräuschen zusammenzuckt, gegen Abend hat sie sich vollständig erholt und frisst wieder.

Die letale Dosis subcutan für das Orthotolpyrin habe ich nicht festgestellt, doch geht aus dem Versuche hervor, dass sie bedeutend grösser ist als die des Tolpyrins, da bei 100 mg pro kg Thier mehr keine gefährlichen Symptome auftreten.

Injectionen, die ich mit Antipyrin ausgeführt habe, haben ergeben, dass nach Dosen von 365 und 465 mg subcutan pro kg Thier gar keine Erscheinungen auftreten. Mithin ist die letale Dosis für das Antipyrin subcutan grösser als die des Orthotolpyrins, da beim Antipyrin in Dosen, die beim Orthotolpyrin Zuckungen, Erbrechen und Unruhe hervorrufen, keine Erscheinungen auftreten.

Intravenöse Application.

Ueber das Verhalten des Tolpyrins auf den Blutdruck giebt uns folgender Versuch Aufschluss.

Versuch XXIV. Ein Hund von 10,500 g Gewicht. Die Arteria carotis dextra wird mit einem Quecksilber-Manometer verbunden, die Vena jugularis dextra enthält die Injectionsanüle. Die Blutdrucksschwankungen werden an einer Scala abgelesen und beziehen sich auf mm Hg.

Es bedeutet T die Zeit, P die Pulsfrequenz R die Athmung, Bd die Blutdrucksschwankungen in der Minute.

26./VIII. 93.

T.		P.	Q.	Bemerkungen.
Uhr	Min.			
12	15	160—220	110	
	17	150—190	106	
	18	150—190	108	
	20	140—180	104	
	21	140—180	102	
	23	136—176	104	13
	24	136—180	104	Inj. 50 mg Tolpyrin.
	25	136—180	98	
	26	140—180	100	
	30	132—172	100	» II 50 mg Tolpyrin.
	31	130—170	98	
	32	140—180	100	» III 50 mg »
	33	130—170	98	
	34	126—160	98	12 » IV 50 mg »
	35	126—160	100	» V 50 mg »
	37	126—160	100	
	38	124—160	98	» VI 50 mg »
	39	126—160	102	
	40	124—164	104	» VII 50 mg »
	42	130—160	94	» VIII 50 mg »
	43	126—160	90	Athmung tief, langsam.
	44	120—160	90	13
	46	130—160	90	
	47	130—160	90	12 Das Thier macht den Eindruck als ob es schliefe.
	48	130—170	96	
	49	130—160	100	Inj. IX 50 mg Tolpyrin.
	50	140—160	100	» X 50 mg »
	51	140—180	90	
12	52	130—160	90	13
	53	130—170	100	Inj. XI 50 mg Tolpyrin.
	55	140—170	94	13 » XII 50 mg »
	57	150—160	90	» XIII 50 mg »
	58	116—160	92	
	59	150—160	92	» XIV 50 mg »
1	1	140—170		Das Manometerrohr ist verstopft und wird gereinigt.
	27	136—176	100	

T.		Bd.	P.	R.	Bemerkungen.
Uhr	Min.				
1	29	140—180	104	14	Inj. XV 50 mg Tolypyrin.
	30	130—170	106	12	» XVI 50 mg »
	31	130—150	108		
	32	140—160	110		» XVII 50 mg »
	34	140—160	118	15	» XVIII 50 mg »
	36	150—170			
	37	140—170	118		» XIX 50 mg »
	38	140—170	130	14	» XX 50 mg »
	40	150—180			
	41	150—180	118		» XXI 50 mg. »
	42	140—180	124	17	
	44	130—170	122		» XXII 50 mg »
	45	136—180	122		
	47	140—170	118	20	» XXIII 50 mg »
	48	140—180	122		» XXIV 50 mg »
	50	136—180	122		» XXV 50 mg »
	52	150—180	116		
	55	140—180	116	15	» XXVI 50 mg »
	56	160—180	114		
2	3	140—170	120		» XXVII 50 mg »
	5	140—180	126	15	
	7	130—170	130		» XXVIII 50 mg »
	8	140—180	126		
	10	130—170	124		» XXIX 50 mg »
	11	130—170	126		
	13	140—180	104		» XXX 50 mg »
	14	140—180	106		
	15	140—180	106	16	»
	16	140—180	96		» XXXI 50 mg »
	18	130—160	94		
	25	130—150	118	12	» XXXII 50 mg »
	27	130—170	116		
	29	130—170	120		» XXXIII 50 mg »
	31	130—170	114	13	
	32	140—180	110		» XXXIV 50 mg »
	33	140—180	116		» XXXV 50 mg »
2	35	136—180	114	21	» XXXVI 50 mg »
	37	150—190	120		» XXXVII 100 mg Tolypyrin.
	40	150—190	124	25	
	41	130—170	130		» XXXVIII 100 mg Tolypyr.
	53	150—170	110		» XXXIX 50 mg »

T.		Bd.	R.	P.	Bemerkungen.
Uhr	Min.				
3	—	140—160	96	28	» XL 50 mg Tolypyrin.
	2	140—160	120		
	4	130—150	100		» XLI 50 mg »
	5	130—190	100		» XLII 50 mg »

Der Versuch wird abgebrochen. Dauer desselben 2 Stunden und 50 Minuten. Bei der Unterbindung der Gefäße bekommt der Hund einen einige Secunden anhaltenden Krampfanfall. Er hat im Ganzen 2200 mg Tolypyrin, pro kg 209 mg intravenös erhalten. Er geht umher und fühlt sich scheinbar wohl.

Der Versuch zeigt, dass das Tolypyrin auf Puls und Bluddruck keine wesentliche Einwirkung hat, sondern relativ harmlos ist.

Versuch XXV. 4./IX. 1893. 11 Uhr. Ein grosser Hund von 17880 g Gewicht erhält in die Vena jugularis sin. Tolypyrin injicirt. Jede Spritze enthält 100 mg Puls zu Beginn der Injectionen 72.

$\frac{3}{4}$ 12 Uhr. Nach 20 Spritzen bekommt der Hund einen starken Krampfanfall von $\frac{3}{4}$ Minute Dauer, so wie oben bei der Katze beschrieben. Puls nach der 20-ten Spritze 78 in der Minute.

Der Hund wird abgeschnallt, ist etwas matt frisst aber am Abend.

Hier hat also schon 112 mg Tolypyrin pro kg krampferregend gewirkt.

Versuch XXVI. 7./IX. Derselbe Hund erhält mit 60 Spritzen 3,0 g Tolypyrin, 164 mg pro kg intravenös. Die Athmung ist zum Schluss stark beschleunigt, der Puls im Ganzen normal. 2 Stunden nachdem der Hund abgeschnallt ist, erbricht er.

Versuch XXVII. 10./IX. 93. Eine Katze von 3200 g erhält um 11 Uhr 15 Minuten in die Vena jugularis Tolypyrin injicirt, jede Spritze enthält 50 mg.

Nach der 8-ten Spritze um 11 Uhr 37 M. erfolgt ein Krampfanfall. Athmung 31 in der Minute.

Nach der 11-ten Spritze um 11 Uhr 47 M. ein 2-ter sehr starker Anfall, welcher 45 Sec. dauert.

Nach der 12-ten Spritze wird die Katze abgeschnallt, da es den Eindruck macht, als ob sie nichts mehr vertragen kann.

Es ist somit die tödliche Dosis intravenös bei Katzen 185—200 mg pro kg. Thier.

Versuch XXVIII. Um die Wirkung des Orthotolypyrins auf den Blutdruck kennen zu lernen, verfuhr ich wie beim ersten Versuch. Die Vena jugularis sinistra enthält die Injectionsanule, die Carotis dextra ist mit dem Quecksilbermanometer verbunden. Gebrauch wird zu diesem Versuch eine Katze. Gewicht derselben 2600 g.

22./IX. 93.

T.		Bd.	P.	R.	Bemerkungen.
Uhr	Min.				
10	14	130—150	152	21	
	15	130—140	150		
	16	130—140	126		
	17	130—150	144		
	18	130—140	140		
	19	130—140	138		
	20	140—150	164		Inj. I 50 mg Orthotolypyrin.
	21	140—150	154		
	22	140—150	150	19	
	23	140—150	152		
	24	140—150	144		› II 50 mg ›
	25	140—160	152		
	26	140—150	152		
	27	140—150	144		
	28	150—160	140		› III 50 mg ›
	29	159—160	140		
	30	140—150	140	24	
	31	140—150	138		
	32	140—150	130		› IV 50 mg ›
	33	140—150	130		
	34	140—150	138	23	
	35	140—150	136		
	36	140—150	134		
	37	140—150	140		
	38	140—160	144		› V 50 mg ›

T.		Bd.	R.	P.	Bemerkungen.
Uhr	Min.				
10	39	140—150	148	32	
	40	140—160	140		
	41	140—150	142		
	42	130—150	144		
	43	140—150	130		› VI 50 mg ›
	44	140—150	140	32	
	45	140—150	140		
	46	150—160	144		
	47	140—160	136		
	48	140—150	136	35	
	49	160—180	140		Inj. VII 50 mg Orthotolypyrin.
	50	140—150	136		
	51	140—150	140		
	52	140—150	166		› VIII 50 mg ›
	55	140—150	158		› IX 50 mg ›
	57	130—140	164		› X 50 mg ›
	59	120—140	174		
	60	140—150	172		
11	2	130—150	168	50	› XI 50 mg ›
	3	120—140	156		
	5	130—140	164	48	› XII 50 mg ›
	6	130—140	156		
	7	130—140	158	50	
	8	130—150	156		› XIII 50 mg. Kein Speichel-
	9	140—160	154		fluss.
	11	140—150	154		› XIV 50 mg
	12	130—150	160	56	
	13	130—140	154		
	14	130—140	158		› XV 50 mg
	15	130—140	170		
	16	140—150	160		
	17	130—140	156	60	Inj. XVI 50 mg. Blitzartige
	18	130—140	172		Zuckungen.
	20	130—140	140		Inj. XVII 50 mg.
	21	130—140	132	54	
	22	130—140	140		
	23	140—150	146		Inj. XVIII 50 mg. Blitzartige
	24	120—130	138	60	Zuckung.
	25	120—130	118		
	26	120—130	132		Inj. XIX 50 mg.
	27	120—130	146		

T.		Bd.	P.	R.	Bemerkungen.
Uhr	Min.				
11	28	120—130	146		
	29	120—130	138	64	Blitzartige Zuckung.
	31	130—140	146	77	

Der Versuch wird abgebrochen.

Dauer der Versuchs 1 Stunde 17 Minuten.

Die Katze wird abgeschnallt, nachdem die Wunde vernäht ist. Kein Speichelfluss während des Versuches, ein geringer ist etwa $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Versuch zu bemerken.

Es sind im Ganzen 950 mg Orthotolypyrin, pro kg 365 mg injicirt worden. Die Katze wird in den Käfig gesetzt und springt aufgeregt hin und her. Krämpfe stellen sich nicht ein. — Um $\frac{1}{2}$ 5 Uhr wird die Katze entblutet.

Wir sehen also, dass das Orthotolypyrin auch in grossen Dosen ohne Einfluss auf Puls und Blutdruck ist.

Versuch XXIX. 14./IX. Eine Katze von 2300 g Gewicht erhält mit 23 Spritzen 360 mg pro kg Orthotolypyrin, im Ganzen 1,15 g intravenös. Die Katze ist während des Versuches sehr unruhig, so dass man nicht durchweg die Athmung zählen kann. Sie ist nach der 23-sten Spritze 74 in der Minute, oberflächlich. Puls 120 in der Minute. Es stellen sich blitzartige Zuckungen ein, unregelmässig verbreitet über den ganzen Körper, auch Krämpfe der Kaumuskulatur. Nach der 23-sten Spritze wird die Katze abgeschnallt. Die Reflexerregbarkeit ist erhöht. Das nach 6 Stunden gereichte Fressen verzehrt die Katze mit Appetit.

Versuch XXX. Eine Katze von 2950 g erhält mit 23 Spritzen 1,6 g Orthotolypyrin, pro kg 543 mg intravenös. Die Reflexerregbarkeit ist stark erhöht, die Athmung beschleunigt; die Pupillen sind nicht erweitert. Die vorderen Extremitäten sind in geringem Grade paretisch. Die Katze frisst diesen und den nächsten Tag wenig, hat sich aber nach einigen Tagen ganz erholt.

Aus diesen Versuchen können wir also entnehmen, dass das Orthotolypyrin intravenös in einer Dosis, von der fast der dritte Theil beim Tolypyrin schon tödlich wirkt, noch keine lebensgefährlichen Symptome hervorruft.

Ich will der Vollständigkeit wegen noch einen Versuch mit Antipyrin anführen. Nach Sawadowski¹⁶⁾ soll die nach Dosen von 0,18 Antipyrin pro kg bei Thieren eintretende Beschleunigung der Herzaction vom Vagus und den Nervencentren unabhängig und ausschliesslich Folge von Reizung der excitomotorischen Herzganglien sein; ebenso soll die nach kurzer Abnahme eintretende Steigerung des Blutdrucks um 20% lediglich von der Herzaction dependiren, da sie durch das vasomotorische Centrum und die Splanchnici nicht beeinflusst werde. Letale Antipyrinmengen sollen Abnahme des Blutdrucks durch Herabsetzung der Thätigkeit des Herzmuskels bewirken. Auf die Athmung soll Antipyrin constant beschleunigenden Einfluss haben. Bettelheim's¹⁷⁾ Versuche ergaben, dass der Blutdruck, nachdem eine primäre Senkung und eine kurzdauernde Steigerung vorausgegangen sei, herabgesetzt werde.

Nach den Versuchen von Demme³⁾ tödtet das Antipyrin in grösseren einmaligen Gaben, bei Kaninchen von 1,0 ab wesentlich durch seine Einwirkung auf das Herz, durch Herzlähmung.

Nach Chouppé¹⁸⁾ werden durch Antipyrin in grossen Dosen von vorne herein die Herzschläge verlangsamt, die Ausgiebigkeit (Volumen) der Pulse und die Kraft der Contractionen herabgesetzt, es wirkt also nur lähmend.

Coppola¹²⁾ und Filehne¹⁹⁾ stellen eine Einwirkung des Antipyrins auf den Blutdruck in Abrede, nach Filehne soll die Frequenz der Pulse herabgehen.

In der neuesten Zeit hat Prof. Dr. Fröhner²⁰⁾ in Berlin «Toxikologische Untersuchungen über den Grad der Giftigkeit und die Art der Giftwirkung des Antipyrins bei den Hausthieren im Vergleich zum Antifebrin» veröffentlicht. Dabei hat sich aus seinen Versuchen ergeben, dass das Antipyrin innerlich gegeben etwa in 1,0 g pro kg Körpergewicht beim Rind und Schaf tödtlich wirke, ein Hund dagegen viel mehr vertrage, so dass Fröhner den Versuch Hunde durch grosse Antipyrindosen zu tödten, als aussichtslos aufgeben musste. Die ersten Symptome der Antipyrinvergiftung beständen in Zittern, Aufregung, Unruhe, Schreckhaftigkeit, starkem Herzklopfen sowie in Athmungsstörungen. Die Körpertemperatur gesunder Thiere werde durch Antipyrin verschiedenartig beeinflusst, beim Pferde und Rinde beobachtete er einen Temperaturabfall um ca 1°, beim Hunde zeigte sich eine Temperatursteigerung von 0,8°—2,5°, beim Schaf sogar von 3,3° C.

Der Höhepunkt der Vergiftung sei durch Auftreten von Krämpfen charakterisirt, welche zunächst klonisch seien, bald darauf in einen tonischen Krampf bzw. in Tetanus übergehen sollen. Dieser Starrkrampf sei als indirekte Todesursache (Erstickung) anzusehen. Der Harn zeige keinerlei Veränderungen, keine Verfärbung, keine Hämoglobinurie, keine Albuminurie, nicht einmal die Reaction werde geändert. Zuweilen trete Polyurie auf. Die spectroscopische Untersuchung zweier gestor-

bener Thiere ergab in zweifelloser Weise, dass keine Methämoglobinämie vorliege.

Bei subcutanen Injectionen einer 20% Antipyrinlösung sei es bei einem Versuchshunde zu grossen Abscessen gekommen, welche als Produkt einer aseptischen Entzündung aufzufassen seien. Aus diesem Grunde meint Fröhner die subcutane Injection des Antipyrins nicht befürworten zu können. Bei der innerlichen Verabreichung documentire sich die reizende Wirkung des Antipyrins durch das Eintreten einer leichten hämorrhagischen Magenentzündung bei den verschiedenen Versuchsthieren. Allerdings sei dieselbe in keinem Falle sehr erheblich gewesen und bei den angewandten hohen Dosen auch begreiflich.

Was diese letzten Angaben anbetrifft, so habe ich nach subcutaner Injection von mehr als 1,0 g Antipyrin bei Katzen keine Abscessbildung bemerkt, bei innerlicher Verabreichung waren die Dosen nicht so gross, dass in Folge derselben der Tod eintrat; ich habe daher auch keine Section vornehmen können.

Fröhner fand bei der Section der durch Antipyrin vergifteten Thiere im Allgemeinen wenig greifbare Veränderungen. Ausser den erwähnten leicht entzündlichen Erscheinungen im Magen und Darm sowie in der Blase constatirte er hauptsächlich suffocatorische Veränderungen (Lungenödem, Blutungen unter das Epicardium, bzw. Endocardium) sowie submucöse Blutungen im Larynx und in der Trachea.

Versuch XXXI. 13./IV. 93. Katze 2350 g schwer.

Die Carotis wird mit dem Quecksilber-Manometer verbunden, die Injectionsanüle kommt in die Vena jugularis.

T.		Bd.	P.	R.	Bemerkungen.
Uhr	Min.				
10	50	120—140	172	22	
	52	130—140	178		
	53	130—150	176		
	54	130—150	178		
	56	138—150	178	23	
	57	140—150	184		
	59	140—160	180		Inj. I 50 mg Antipyrin.
11	—	130—150	182		
	2	140—160	184		
	4	120—140	186		Inj. II 50 mg Antipyrin.
	6	140—160	184	24	
	7	130—150	200		Inj. III 50 mg »
	9	130—150	196		
	10	130—160	194		
	11	130—150	200		» IV 50 mg »
	12	130—150	198		
	13	120—140	200		
	14	130—150	212		» V 50 mg »
	15	120—140	200		
	18	140—160	196		» VI 50 mg. Die Katze ist sehr unruhig, sie wirft sich auf dem Brette hin und her.
	19	130—150	210		
	20	120—140	196		» Inj. VII 50 mg
	22	120—130	196		
	24	130—150	190		
	25	130—150	182		
	27	120—140	196		» VIII 50 mg
	28	120—140	190		
	32	130—150	186		» IX 50 mg
	34	140—150	194		
	35	130—150	196		» X 50 mg
	37	120—140	198		
	38	120—140	190		» XI 50 mg
	40	120—130	186	22	
	41	130—150	190		
	43	130—160	200		» XII 50 mg
	45	130—140	196		
	47	120—140	194		
	48		194	26	» XIII die Manometer-Canüle ist verstopft.

T.		Bd.	R.	P.	Bemerkungen.
Uhr	Min.				
	58	130—140	102		» XIV 50 mg
	59	130—150	192	24	
12	3	120—140	190		
	4	120—140	192		» XV 100 mg
	6	130—150	196		
	8	140—150	194		
	9	130—150	196		
	10	140—160	192		» XVI 100 mg
	11	130—150	192	24	
	13	130—150	198		
	14	140—160	200		» XVII 100 mg. Die Katze ist sehr unruhig.
	16	120—160	200	30	» XVII 100 mg
	17	120—140	190		
	21	130—150	160	38	
	25	130—150	160		
	26	120—150	200		» XIX 100 mg. Grosse Unruhe.
	29	100—140	160		
	30	100—140	156	60	Geringer Speichelfluss.
	34	90—130	140		
	35	120—150	136	54	
	38	90—140	130		Herzaction etwas unregelmässig.
	44	120—140	130		
	47	90—140	140	44	
	50	130—150	134		
	55	120—140	194		
	57	120—140	166	60	Inj. XX mg. Die Katze ist sehr unruhig.
12	59	130—150	140	72	» XXI 100 mg
1	3	130—150	140	72	
	5	120—140	148		» XXII 100 mg
	8	130—150	140		
	11	130—150	140		
	12	120—150	144		» XXIII 100 mg
	13	130—150			Die Manometercanüle verstopft sich, beim Reinigen derselben wird ein langes Blutgerinsel entfernt, dabei wird die Carotis verletzt, so dass der Versuch abgebrochen werden muss.

Dauer des Versuches 2 Stunden 23 Min.

Die Katze hat im Ganzen 1,6 g Antipyrin intravenös erhalten, d. i. pro kg 680 mg. Die Katze wird abgeschwächt. Die Athmung ist beschleunigt. Erhöhte Reflexerregbarkeit; Parese der vorderen Extremitäten. Pupillen nicht erweitert. Die Katze wird in den Käfig gesetzt; sie frisst diesen und die folgenden Tage nichts, und liegt apatisch da. Die Reflexerregbarkeit lässt allmählich nach, die Athmung wird nach einigen Stunden normal. In der Nacht vom 15. auf den 16./IV. ist die Katze gestorben. Die am Morgen nach dem Tode vorgenommene Section ergibt ein negatives Resultat.

Wir sehen also aus diesem Versuch, dass das Antipyrin auf den Blutdruck keinen Einfluss hat, die Frequenz der Pulse geht aber gegen Ende des Versuchs herab, die Athmung wird beschleunigt.

Ein Vergleich dieses Versuches mit dem Versuch XXX ist leider nicht vollständig möglich, da die angewandte Dosis keine ganz gleiche ist, und nach diesem Versuch die Katze nach 3 Tagen gestorben ist. Jedenfalls können wir, auch wenn wir diese immerhin enorme Dosis beim Antipyrin als tödtliche Dosis annehmen, sagen, dass das Antipyrin ungiftiger ist als das Tolopyrin, da es erst in einer mehr als drei Mal so grossen Dosis wie das Tolopyrin den tödtlichen Ausgang bedingt.

Versuche mit Application mittelst der Schlundsonde.

Was diese Versuche anbetrifft, so habe ich das Tolopyrin, Orthotolopyrin und Antipyrin in einer Reihe

von Fällen in Dosen von 1,0 g Katzen und kleinen Hunden durch eine Schlundsonde in den Magen eingeführt. In einzelnen Fällen trat Erbrechen ein, meist wurden die Mittel reactionslos vertragen, zuweilen war Speichelfluss zu beobachten.

Wirkung auf die peripheren Gefässe.

Die Wirkung des Tolopyrins und Orthotolopyrins auf die Gefässe untersuchte ich an den Nieren einer eben geschlachteten Kuh. Der Durchströmungsversuch wurde nach den Angaben von Prof. Kobert²¹⁾ und Thomson²²⁾ vorgenommen. Die durchgeströmte absolute Menge betrug beim Tolopyrin 60 mg auf 120 ccm Blut, beim Orthotolopyrin 100 mg auf 120 ccm Blut, was einer Concentration von 0,5 : 1000 und 0,8 : 1000 entspricht. Beim Tolopyrin konnte ich bei 6 Minuten Dauer der Durchströmungszeit keinen Einfluss constatiren, beim Orthotolopyrin ein Plus der Ausflussgeschwindigkeit von etwa 8%, was nicht viel sagen will.

Thomson hat das Antipyrin unter die Stoffe ohne deutliche Einwirkung auf die Blutgefässe rubricirt, indem er an der Milz eines Schafes bei 60 mg durchgeströmter absoluter Menge und 6 Minuten Dauer ein Plus der Ausflussgeschwindigkeit von 10% erhielt.

Meine Ergebnisse stimmen also zu denen von Thomson: alle 3 Stoffe sind auf die peripheren Vasomotoren ohne Einwirkung.

Wirkung auf fiebernde Katzen.

Von allen gebräuchlichen Methoden, bei Thieren Temperatursteigerungen zu erzielen, wählte ich als schonenste, und doch im Ganzen sichere Methode, subcutane Injectionen von frisch bereitetem Heuinfus.

Ich ging dabei derart zu Werke, dass ich von einer mir zurecht gelegten Portion Heu erst eine Hälfte zur Bereitung eines Infuses benutzte, um dann, wenn dasselbe sich als wirksam erwiesen hatte, an einem der nächsten Tage unter denselben Bedingungen aus der anderen Hälfte ein Infus zu präparieren. Vom Infus, das, nachdem es abgekühlt war, filtrirt wurde, spritzte ich sodann einer Katze 3—4 Spritzen unter die Haut. Die Messungen fanden ausnahmslos im Rectum statt, das Thermometer wurde bis zu einer bestimmten Marke bei derselben Katze stets gleich weit eingeführt. Die Katze befand sich während der Versuche in einem Blechkäfig bei Zimmertemperatur, ohne sich viel zu bewegen, und wurde nur zu den Messungen herausgehoben. Die dabei erzielte Temperaturerhöhung beträgt, wie folgender Fall zeigt, schon $1\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injection $\frac{1}{10}^{\circ}$ C, um darauf in $4\frac{1}{2}$ Stunden $2,2^{\circ}$ C zu erreichen, und noch nach 10 Stunden $1,6^{\circ}$ C über der Norm zu sein.

Um die temperaturherabsetzende Wirkung des Tolyppyrins zu prüfen, brachte ich dann eine Stunde nach der Injection 1,0 g der Katze durch die Schlundsonde in den Magen.

Ich erlaube mir zwei Beobachtungen anzuführen.

Versuch XXXII. Katze 3200 g schwer. Normaltemperatur durch mehrere Messungen sichergestellt auf $39,9^{\circ}$ C.

Es bedeutet F die Temperatur, P der Puls, R die Respiration.

30. IX. 93.				2. X. 93		
Tages- stun- den.	F.	P.	R.	F.	P.	R.
Uhr.						
10	—	—	—	39,9	120	27
11	39,9	140	29	39,9	120	27
	Injection von $3\frac{1}{2}$ ccm Infus um $\frac{1}{2}$ 11 Uhr			39,9	1,0 Tolyppyrin	
12	40,3	140	30	38,6	140	30
1	—	—	—	38,7	145	32
2	41,6	132	33	38,9	128	35
3	42,1	144	30	40,0	135	29
4	41,2	142	31	39,7	130	33
6	41,0	132	37	—	—	—
8	41,0	125	27	—	—	—
9	—	—	—	38,5	133	37
11	41,5	160	40			

Wir sehen also, dass das Tolyppyrin in diesem Falle eine Temperaturerniedrigung unter die Norm schon eine Stunde nach der Eingabe zur Folge hat. Diese Temperaturerniedrigung hält 3 Stunden an, und ist um 2 Uhr, wo sie entsprechend der nach der Injection verflossenen Zeit ungefähr 42° C betragen müsste, genau 1° C unter der Norm, um nach einer Stunde $\frac{1}{10}^{\circ}$ über der Norm zu sein. Von da ab fällt die Temperatur, und ist 10 Stunden nach der Eingabe von Tolyppyrin $1,4^{\circ}$ unter der Norm.

Wir sehen in diesem Falle eine temperaturherabsetzende Wirkung des Tolyppyrins von etwa 3° C.

Weniger glückte es mir bei verschiedenen Versuchen mit dem Orthotolyppyrin, da ich nicht so hohe Temperaturen

erzielen konnte. Ich will aber doch einen Versuch anführen.

Versuch XXXIII. Katze 2950 g schwer. Rectumtemperatur 39,7° C.

8. IV. 94.

10. IV. 94.

Tagesstunden.	F.	P.	R.	F.	P.	R.
Uhr						
10	39,7 Injection von 4 ccm Infus	140	27	39,7 4 ccm Infus	170	36
11	39,7	150	24	39,7 1,0 Orthotolypyrin	198	36
12	40,7	160	28	38,7 4 ccm Infus	190	44
1	39,7 3 ccm Infus	162	28	38,7	172	44
2	39,9	140	24	—	—	—
4	40,8	156	27	38,7	180	30
5	40,0	160	26	39,0	176	32
6	39,9	160	24	—	—	—

Wir sehen also auch beim Orthotolypyrin nach der Eingabe von 1,0 g schon nach einer Stunde einen Temperaturabfall von 1° C unter die Norm, der trotz nochmaliger Injection derselben Dosis bestehen bleibt.

Also auch beim Orthotolypyrin sehen wir eine temperaturherabsetzende Wirkung von 2° C.

VII.

Wirkung auf den Menschen.

Ich gehe jetzt zur Mittheilung meiner therapeutischen Beobachtungen über.

Das Tolypyrin und Orthotolypyrin wurden von mir angewandt in 13 Fällen und zwar:

Name der Krankheit.	Zahl der Fälle.	Zahl der Versuchstage.	Verbrauchte Menge. Tolypyrin. Orthotolypyrin.	
Typhus abdominalis	5	25	20	24
Rheumatismus artic. acut.	3	27	64	48
Typhus exanthematicus	2	6	6	6
Phthisis pulmonum	1	12	14	12
Saepiticaemie	1	2	—	2
Pleuritis exudat. serofibrin.	1	4	8	8
	13	76	112	100

Ich gab die Mittel meist nach dem Einsetzen höherer Temperaturen, oder wenn solche nach dem Verlaufe der Krankheit zu erwarten waren. Die Darreichung geschah, um die antipyretische Wirkung zu prüfen, in einmaligen Dosen von 1,0 g, 2,0 g oder 4,0 g; letztere Dosis wurde in 4 Pulvern zu 1,0 g, in stündlichen Zwischenräumen zu je einem Pulver gegeben; um die antirheumatische Wirkung festzustellen, in Dosen zu 2,0 g, vormittags und

nachmittags ein Pulver. Meist wurden die Pulver trocken gegeben und tranken die Patienten etwas Wasser nach. Der Geschmack war den meisten Patienten unangenehm, doch sah ich mich selten genöthigt, die Pulver aus diesem Grunde in Kapseln zu geben. Ausnahmsweise erfolgte Erbrechen, dann wurde dieselbe Dosis noch einmal gegeben. Subcutane Injectionen habe ich keimnal ausgeführt, weil die innerliche Darreichung in allen Fällen ermöglicht werden konnte, und Reihlen⁹⁾ sowohl wie Tilmann²²⁾ von der subcutanen Application des Antipyrens abrathen. Reihlen erwähnt die beiden einzigen Fälle, in welchen er sich zu denselben entschlossen hatte, und wo in einem Falle bei einer 22-jährigen kräftigen Magd, welcher binnen 6 Stunden in 2-stündlichen Zwischenräumen zusammen 4,0 g Antipyrin theils in den linken Oberschenkel, theils in den linken Vorderarm eingespritzt wurden, die Injectionen ziemlich schmerzhaft waren, und die Gegend der Einstiche 2 Tage lang empfindlich und infiltrirt war. In dem anderen Falle sah er bei einem 16-jährigen blühenden Menschen, dem gleichfalls 4,0 g mittelst 4 Injectionen, sämmtliche in den linken Vorderarm, beigebracht waren, eine ausgedehnte Phlegmone des Unterhautzellgewebes.

Die Erfolge aus der Leyden'schen Klinik fasst Tilmann in den Satz zusammen: «Die subcutane Methode wurde nicht sehr oft angewandt, denn dieselbe verursachte den Patienten in allen Fällen ziemlich nachhaltige Schmerzen.»

Auch die Application per clysmata ist nach Reihlen unsicher, indem nach stündlichen Einführungen von 2,0 + 2,0 + 1,0 g Antipyrin mittelst eines elastischen Ca-

theters tief in den Darm jegliche Wirkung ausblieb, die auch nach einem Reinigungsclystier und wiederholter Application nicht eintrat.

Die Messungen wurden stündlich oder 2-stündlich vorgenommen, und zwar theilweise im Anus resp. in der Vagina, theilweise in der Achselhöhle, wobei darauf geachtet wurde, dass die Patienten den Arm ordentlich anzogen, und sich ganz auf die Seite legten, wo sich das Thermometer befand. Zur genauen Beobachtung der antipyretischen Wirkung der Mittel wurden die sonst gebräuchlichen kühlen Bäder oder nass-kalten Einwickelungen der Patienten unterlassen.

Wirkung beim acuten Gelenkrheumatismus.

1. Märt Zion, Landarbeiter, 44 a. n. Diagnose: Rheumatismus acut. polyartic. Aufgenommen d. 4/I 94. Patient ist vor 20 Jahren zum ersten Male an Gelenkrheumatismus erkrankt, wurde darauf im Pleskau'schen Hospital behandelt, und verliess dasselbe als geheilt. Seitdem hat Patient 4 schwere Rückfälle gehabt, den letzten vor 7 Jahren. Bei der ersten Erkrankung waren alle Gelenke befallen, während bei den späteren Recidiven abwechselnd die unteren und oberen Extremitäten erkrankten.

Die jetzige Erkrankung begann am 23. Dezember 1893 in den unteren Extremitäten und im Kreuz. Am 2. Januar 1894 stellten sich starke Schmerzen in beiden Schultern und in den Gelenken der oberen Extremität und der Wirbelsäule ein.

Status von 4/I 94. Hohe Statur, kräftiger Knochenbau, gut entwickelte Musculatur und Panniculus adiposus. Temperatur 39,5°, Puls voll, regelmässig, 81 in der Minute. Excessive Schmerzhaftigkeit der Gelenke der Extremitäten und des Stammes, namentlich der Wirbelgelenke und des

Sternoclaviculargelenkes. Dabei besteht eine mässige Schwellung der befallenen Gelenke. Starke Neigung der Haut zum Schwitzen. Beim Eintritt ins Krankenhaus ist Patient am 13. Krankheitstage. Patient erhält täglich 1 Liter Milch und ca 400 g Semmel und wird mit Orthotolypyrin behandelt. Messung per rectum. (cf. Curve I).

5./I. 14-ter Krankheitstag.

2 Uhr	Temperatur	39,7	Puls	96	2,0	Orthotolypyrin
5 »	»	39,6	»	96		
7 »	»	38,7	»	90	2,0	»

6./I. 15-ter Krankheitstag.

10 Uhr	Temperatur	38,3	Puls	88	2,0	Orthotolypyrin
1 »	»	38,3	»	86		
5 »	»	38,4	»	86	2,0	»
7 »	»	37,7	»	84		

Patient giebt bedeutende Besserung an. Hand und Fingergelenke sind frei beweglich und weniger schmerzhaft, Patient kann selbst das Nöthige vom Nachtschisch nehmen. Starkes Schweiss. Unangenehme Complicationen nicht zu constatiren. Ohrensausen giebt P. nicht an.

7./I. 16-ter Krankheitstag.

8 Uhr	Temperatur	37,5	Puls	78		
10 »	»	37,2	»	76	2,0	Orthotolypyrin
12 »	»	37,3	»	76		
2 »	»	37,3	»	74		
4 »	»	37,7	»	76		
6 »	»	37,8	»	76	2,0	»
8 »	»	37,1	»	74		

Weitere Besserung. Patient sitzt im Bett, gegen Abend geht er schon ohne Schmerzen umher. Patient lobt das Mittel sehr. Keine Cyanose. Kein Blut im Urin.

8./I. 17-ter Krankheitstag.

8 Uhr	Temperatur	37,0	Puls	70		
10 »	»	37,0	»	—	2,0	Orthotolypyrin
12 »	»	36,9	»	72		
2 »	»	36,8	»	—		
4 »	»	36,5	»	70		
6 »	»	36,7	»	72	2,0	»
8 »	»	36,5	»			

Patient bekommt ein Clystier. Schmerzhaftigkeit in keinem einzigen Gelenk mehr zu constatiren. Patient fühlt sich ganz gesund und sitzt angekleidet auf dem Bett.

9./I. 18-ter Krankheitstag.

8 Uhr	Temperatur	36,7	Puls	70		
10 »	»	37,0	»	—	2,0	Orthotolypyrin
12 »	»	37,1	»	72		
2 »	»	36,6	»			
4 »	»	36,8	»	70		
6 »	»	36,7	»	—	2,0	»
8 »	»	36,5	»			

Patient erhält jetzt volle Kost. Den 10 und 11 Januar verbringt Patient noch im Krankenhause, wobei er täglich um 10 Uhr morgens und 6 Uhr nachmittags je 2,0 g Orthotolypyrin erhält. Am 12./I. wird Patient geheilt entlassen.

Epikrise: Leichter polyarticulärer Gelenkrheumatismus. Treffliche Wirkung des Orthotolypyrins.

2. Mina K. 27 a. n. Dienstmagd, trat am 29./IX. 1894 ins Krankenhaus ein. Die jetzige Krankheit begann Montag den 18./X. mit einem Schüttelfrost und mit Schmerzen, Schwellung und Röthung des linken Handgelenks und der linken Fingergelenke. Unter denselben Symptomen erkrankte am Donnerstag darauf das rechte Handgelenk und die Fingergelenke.

Stat. 29./X. 1893. Patientin ist von mittlerer Grösse, kräftigem Knochenbau, gut entwickelter Muskulatur und

Panniculus adiposus. Temperatur 38,6. Puls voll, kräftig 112 in d. M. Starke Neigung der Haut zum Schwitzen. Das rechte Handgelenk zeigt eine starke ödematöse Schwellung, welche sich auf den Handrücken ausbreitet. Auch an den Metacarpo-Phalangeal- und Phalangealgelenken Schwellung. Steifigkeit und intensive Schmerzhaftigkeit der befallenen Gelenke, daher weder active noch passive Bewegungen in denselben möglich.

Das linke Handgelenk zeigt eine weniger starke Schwellung, ist aber intensiv schmerzhaft, die Bewegungen in den Fingergelenken der linken Hand sind ein wenig ausgiebiger als in denen der rechten. Ganz besonders schmerzhaft sind nach Angabe der Patientin die Beuge-
sehnen der beiden Unterarme.

Wenn ich noch kurz den Status zu Ende führe, so muss ich bemerken, das alle Organe mit Ausnahme des Herzens einen normalen Befund geben. Die Herzdämpfung geht nach rechts bis zum rechten Sternalrande, nach oben und nach links ist sie normal, der untere Rand der Herzdämpfung mit deutlichem Herzleberwinkel im 5-ten Intercostalraume. Die Auscultation ergibt über der Valvula mitralis 2 reine Töne und ein leichtes systolisches Blasen, über der Tricuspidalis 2 reine Töne, über der Pulmonalis einen zweiten Ton, der stärker ist als der Aortenton und ein leichtes systolisches Blasen. Im 3-ten Intercostalraume links ist das systolische Geräusch am deutlichsten. Das Gefäßsystem zeigt keine Arteriosclerose. Geringe Cyanose. Der Harn an Menge vermindert, zeigt keine pathologischen Bestandtheile.

Patientin trat am 9-ten Krankheitstage ins Krankenhaus ein. Als Kost erhält sie täglich 1 Liter Milch und 400 g Semmel. Die ersten 5 Tage wird sie mit Orthotolypyrin behandelt, und erhält täglich 4,0 g in Dosen zu 1,0 g um 10 Uhr, 1 Uhr, 4 Uhr und 7 Uhr. Die Hände werden ausserdem in Watte eingewickelt und bandagirt. Nach Ablauf dieser Zeit ist eine Besserung in dem rechten Handgelenk und den Fingergelenken nicht zu constatiren, in der linken Hand ist die Schwellung geringer und sind die Bewegungen ausgiebiger und weniger schmerzhaft. Stärkere Cyanose nicht zu consta-

tiren, der Urin zeigt normales Verhalten. Die Patientin erhält darauf durch 6 Tage hindurch Tolypyrin, die ersten 3 Tage 4,0 g pro die, die folgenden 3 Tage 6,0 g pro die, 2,0 g pro Dosi, um 9 Uhr, 1 und 6 Uhr. Die Schmerzen in der rechten Hand haben etwas nachgelassen, die Schwellung besteht noch fort, active und passive Bewegungen sind unmöglich. Die linke Hand ist fast ganz gesund, obgleich die Bewegungen noch nicht vollständig frei sind, so benutzt Patientin die Hand beim Essen oder bei sonstigen Manipulationen. Auch nach dem Tolypyringebrauch zeigt sich keine stärkere Cyanose, im Urin Spuren von Indican, kein Blut, Exanthem nicht zu constatiren. Die Temperatur, die in diesem Falle in der Achselhöhle gemessen wurde, war nur am ersten Abend 38,6 in den folgenden 10 Tagen subfebril, darauf normal. Der Puls zeigte in dieser Zeit ein normales Verhalten.

Dieser Fall war für meine Beobachtung in so fern wenig geeignet, als die Affection des rechten Handgelenkes einen exquiescit chronischen Charakter annahm. Patientin brauchte darauf Salicylsäure in grossen Dosen, dann Antipyrin, Jodkali, wieder Salicylsäure, Antifebrin, Salicylsäure, Phenacetin, Neurodin, Antifebrin, welches letzteres bei längerem Gebrauche noch die besten Resultate gab. 14 Wochen nach dem Eintritt ins Krankenhaus ist bei Aufnahme eines neuen Status das rechte Handgelenk bei passiven Bewegungen schmerzhaft, schwer beweglich, und zeigt deutliches Knacken. Auch die durch längere Zeit angewandte Massage hatte keinen Erfolg. Jedemfalls war durch Tolypyrin und Orthotolypyrin eine fast vollständige Heilung der linken, leichter erkrankten Hand erzielt.

3. Marie Lahn 37 a. n., Wittwe, beschäftigt sich mit feineren Handarbeiten. Aufgenommen 6./IV. 1894. Diagnose: Polyarthritis acuta. Insufficiencia valvulae mitralis in statu compensationis. Sitz des Rheumatismus: Hand und Fingergelenke und Füße beiderseits. 3-ter Krankheitstag. Als Kost erhält Patientin 1 Liter Milch und 400 g Semmel täglich. Messung per Vaginam. Nur am ersten Tage der Behandlung erhält Patientin am Mor-

gen 0,5 g Natr. salicylic., sonst durchweg Tolypyrin in Dosen zu 2,0 g am Vor- und Nachmittage (cf. Curve II).

6./IV. 94. 3-ter Krankheitstag.

6 Uhr Temperatur 39,0

7./IV. 4-ter Krankheitstag.

9 Uhr Temperatur 37,7 0,5 g Natr. salicyl.

12 » » 37,8

3 » » 38,0

6 » » 38,6 2,0 Tolypyrin

Eine Stunde nach Einnahme von Tolypyrin klagt Patientin über Schweiß. Die Schmerzen in den Gelenken sind geringer.

8./IV. 5-ter Krankheitstag.

8 Uhr Temperatur 37,0 Puls 72 2,0 Tolypyrin

12 » » 37,5 » 84

2 » » 37,7 » 96

4 » » 37,8 » —

6 » » 37,8 » 80

7 » » — » — 2,0 Tolypyrin

8 » » 38,0 » 88

Patientin hat die Nacht schlecht geschlafen, giebt aber an, dass die Schmerzen im Vergleich zu früher nachgelassen haben. Das linke Handgelenk zeigt eine Rötung, die sich weiter auf das untere Drittel des Unterarmes fortsetzt, am Abend aber vergangen ist. Am Abend beginnt das rechte Handgelenk wieder zu schmerzen.

9./IV. 6-ter Krankheitstag.

9 Uhr Temperatur 37,5 Puls 80 2,0 Tolypyrin

10 » » — » 80

12 » » 37,5 » —

2 » » 36,8 » —

4 » » 37,0 » —

6 » » 36,7 » 88

7 » » — » — 2,0 Tolypyrin

8 » » 37,5 » 88

Der Schmerz im rechten Handgelenk ist geringer, Patientin empfindet nach Darreichung des Pulvers Schweiß an Händen und Füßen.

10./IV. 7-ter Krankheitstag.

8 Uhr Temperatur 36,8

10 » » — Puls 94 2,0 Tolypyrin

12 » » 36,6 » —

2 » » 36,3 » —

4 » » 36,8 » —

6 » » 36,6 » 96 2,0 Tolypyrin

8 » » 37,9 » —

Sämtliche Gelenke schmerzfrei. Nach Einnahme der Pulver Gefühl von Hitze und Schweiß.

11./IV. 8-ter Krankheitstag.

10 Uhr Temperatur 37,0 Puls 94 2,0 Tolypyrin

11 » » 37,6 » 94

12 » » 37,3 » —

2 » » 37,1 » —

6 » » 38,0 » 80 2,0 Tolypyrin

7 » » 37,1 » 80

Am Morgen Schwellung und Schmerzen im linken Handgelenk. Nach Einnahme der Pulver am Vormittage Schweiß am ganzen Körper. Am Nachmittage haben die Schmerzen im linken Handgelenk nachgelassen. Die Schwellung besteht noch fort. Nach Einnahme der Pulver am Nachmittage wieder starker Schweiß.

12./IV. 9-ter Krankheitstag.

10 Uhr Temperatur 37,2 Puls — 2,0 Tolypyrin

11 » » 37,4 » 76

7 » » 37,5 » 80 2,0 Tolypyrin

Die Gelenkschmerzen geschwunden, nur im linken Zeigefinger noch vorhanden. Schwellung des rechten Handrückens verschwunden, links noch vorhanden.

13./IV. 10-ter Krankheitstag.

10 Uhr	Temperatur	37,0	Puls	84	2,0 Tolypyrin
12 »	»	—	»	84	
7 »	»	37,5	»	84	2,0 Tolypyrin
8 »	»	37,3	»	84	

Patientin ist ganz schmerzfrei.

14./IV. 11-ter Krankheitstag.

10 Uhr	Temp.	37,0	Puls	72	2,0 Tolypyrin
11 »	»	—	»	80	Puls sehr schwach
6 »	»	37,2	»	78	2,0 Tolypyrin

15./IV. 12-ter Krankheitstag.

10 Uhr Temp. 36,9 Puls 76 2,0 Tolypyrin.

Am 16-ten wird die Patientin geheilt entlassen.

Epikrise: Nach dem Tolypyringebrauch haben die rheumatischen Gelenkschmerzen sehr bald nachgelassen. Ein leichtes Oedem auf dem Fussrücken sowie geringe Cyanose der Fingernägel und der Nase ist wie beim Eintritt der Kranken auch jetzt noch vorhanden. Der objective Befund am Herzen derselbe. Puls unregelmässig und klein; systolisches Geräusch über dem ganzen Herzen zu hören, mit dem Maximum an der Herzspitze. Die erythematöse Rötung über den Gelenken ist verschwunden.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass man sowohl mit dem Tolypyrin als Orthotolypyrin leichtere Fälle von acutem Gelenkrheumatismus zur Heilung bringen kann. Die hier doch nur im Ganzen selten auftretenden unangenehmen Nebenerscheinungen, wie Uebelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl und Schweiss stehen in keinem Verhältniss zu den be-

kannten unangenehmen Nebenwirkungen der Salicylsäure, so dass man das Tolypyrin und Orthotolypyrin in leichteren Fällen sehr wohl als Ersatzmittel der Salicylsäure empfehlen kann.

Antipyretische Wirkung.

4. Anna S., 38 a. n. Hauswächtersweib aus Dorpat.

Patientin trat am 15-ten Dezember 1893 mit den Symptomen einer hochgradig fieberhaften Krankheit ins Krankenhaus ein. Die Art und den Zeitpunkt des Beginnes derselben festzustellen, ist beim benommenen Zustand der Patientin unmöglich. Die auf Typhus abdominalis gestellte Diagnose fand ihre Bestätigung in den am 2-ten Tage an der Bauchhaut auftretenden Roseolen. Da bei der jetzt geübten Behandlung des Typhus mit Bädern Antipyretica im Ganzen wenig Anwendung finden, und ein am 3. Tage auf der linken Hüfte und auf dem Kreuzbein sich einstellender Decubitus erst recht Bäder indicirte, so wurde es so eingerichtet, dass Patientin die Mittel am Morgen erhielt, worauf stündlich, und zwar in der Achselhöhle gemessen wurde; um 4 und 8 Uhr erhielt Patientin regelmässig ein Bad von 26° R. und 1/4 Stunde Dauer, sobald aber das Fieber in dieser Zwischenzeit auf 39,5° C. anstieg, wurde Patientin wieder gebadet.

Ich habe eine Anzahl Versuche gemacht, um die Wirkung des Tolypyrins und Orthotolypyrins in Dosen von 1,0 g zu prüfen und habe einige derselben in einer Tabelle geordnet.

Die folgenden Tabellen habe ich nach dem Muster der Reihlen'schen zusammengestellt, da sie sehr übersichtlich die Wirkung der Mitteln wiedergeben.

Die Krankheitstage habe ich nach dem Auftreten der Roseolen annähernd bestimmt.

v. Noorden²⁵⁾, welche zahlreiche sphymographische Curven vor und nach der Eingabe grösserer Antipyridosen aufgenommen haben, dass der Puls günstig beeinflusst werde, indem die Wandspannung und der Blutdruck zunehmen sollen.

Reihlen⁹⁾ fand, allerdings auch nur z. T. auf Grund der Untersuchung mit dem Finger, verschiedene Male ein Schlechterwerden des Pulses, so dass die Antipyrinbehandlung entweder ausgesetzt werden musste, oder wo dieselbe doch indicirt war, stets gleichzeitig starke Reizmittel gegeben werden mussten. Es sind das 2 schliesslich günstig verlaufende Fälle von Typhus abdominalis, 4 Fälle von Pneumonie mit ausgesprochener Herzschwäche, von denen später einer an Miliartuberculose, ein 2-ter an Empyem, ein dritter an ausgedehnter Phlegmone zu Grunde ging, die aber, wie Reihlen ausdrücklich hervorhebt, sämtlich zunächst günstig beeinflusst waren.

Wenngleich aus der vorhergehenden Tabelle kein Unterschied in der Wirkung des Tolypyrins und Orthotolypyrins zu ersehen ist, so habe ich doch in meinen, wenn auch nicht sehr zahlreichen Versuchen den Eindruck gewonnen, dass das Orthotolypyrin im Ganzen geringer und unsicherer wirkt, als das Tolypyrin.

Zum Beleg dafür will ich hier einige Versuche anführen.

5. Johannes Kalm 21 a. n., Landarbeiter, trat am 18. October 1893 mit Symptome einer sehr vorgeschrittenen Phthisis pulmonum in's Krankenhaus ein. Obgleich das hectische Fieber der Phthisiker sich durch eine grosse Resistenz gegenüber den antipyretischen Mitteln auszeichnet, so benutzte ich den Fall doch wegen seiner constanten abendlichen Fiebersteigerungen. Die Messungen wurden in diesem Falle in der Achselhöhle ausgeführt.

5. Joh. Kalm. Phthisis pulmonum.

Tages- stunden	28. X 93		29. X			30. X			31. X			1. XI	
	Temp.	Puls	Temp.	Puls	Ortho- tolypyrin	Temp.	Puls	Toly- pyrin	Temp.	Puls	Anti- pyrin	Temp.	Puls
8	37.5	—	37.4	90	—	37.8	94	—	37.8	132	—	37.7	126
3	39.4	—	39.3	108	2.0	39.5	116	—	39.5	—	—	39.6	—
4	39.4	—	39.6	—	—	39.0	—	2.0	39.3	—	2.0	39.5	—
5	39.5	—	39.9	110	—	37.8	—	—	38.8	116	—	39.6	—
6	39.6	110	39.9	—	—	37.7	—	—	38.3	—	—	39.6	130
7	39.7	—	39.9	—	—	38.2	110	—	38.9	—	—	39.6	—
8	39.8	116	39.9	—	—	39.2	—	—	38.9	128	—	39.7	—
					2.0			2.0			2.0		
	Tiefe des Abfalls in Graden					1.3			1.0				
	Dauer des Abfalls in Stunden					2			2				

Wir sehen also aus dieser Tabelle, dass das Fieber, trotz der Eingabe von 2,0 g Orthotolypyrin constant ansteigt, um sogar noch etwas höhere Grade zu erreichen, als an dem vorhergehenden Tage, wo kein Antipyreticum gegeben wurde. Bei der Eingabe von 2,0 g Tolypyrin um 4 Uhr nachmittags ist die Temperatur ca. $0,5^{\circ}$ niedriger als an den Controlltagen, sie fällt darauf in 2 Stunden um $1,3^{\circ}$, und ist nach 3 Stunden noch ca. $0,5^{\circ}$ unter der Durchschnittstemperatur. Bei der Eingabe von 2,0 g Antipyrin um 4 Uhr nachmittags besteht fast die durchschnittliche Höhe des Fiebers, dasselbe fällt in 2 Stunden um 1° , steigt darauf in den folgenden 3 Stunden um $0,6^{\circ}$ an, um aber um 8 Uhr abends noch ca. 1° niedriger zu sein als an den Controlltagen.

Was die Dosis betrifft, in welcher das Tolypyrin als Antipyreticum gegeben werden soll, so empfiehlt Guttman³⁾ 4,0 g Tolypyrin auf Einzeldosen von je 1,0 g in stündlichen Zwischenräumen vertheilt. Die Körpertemperatur soll dadurch um mindestens $1,5^{\circ}$, meistens um etwa 2° und darüber erniedrigt werden, einige Male wurden dabei Temperaturerniedrigungen von 3° bis $3,5^{\circ}$, einmal bis $3,7^{\circ}$ erreicht.

Mir steht nur eine geringe Anzahl derartiger Versuche zu Gebote, doch kann ich aus denen die Aussagen Guttman's bestätigen, indem ich in dieser Dosis fast constant, unter mehr oder minder starkem Schweissausbruch, eine Temperaturerniedrigung von 2° , gewöhnlich aber noch mehr erzielen konnte. Dabei hält dieselbe 5—6 Stunden an, und nach dem Nachlassen der Wirkung erfolgt ein allmähliges Ansteigen der Temperatur stets ohne Spur von Frostgefühl, so dass

gewöhnlich in den Abendstunden noch nicht die Temperatur erreicht wird, welche bei der ersten Eingabe des Mittels bestand. Wie lange die Temperaturerniedrigung sich noch in die Nachtstunden hineinstreckt, lasse ich dahingestellt, da in der Nacht keine Messungen vorgenommen werden konnten. Guttman behauptet, dass man durch 4,0 g Tolypyrin meistens 12—18 Stunden lang die Körpertemperatur auf einer erheblich erniedrigten Ziffer erhalten kann, wenn man um 12 Uhr mittags mit der Darreichung der Mittel beginnt. Ich habe hier 4 Fälle zusammengestellt, und zwar in der Weise, dass ich sowohl für das Tolypyrin als das Orthotolypyrin je einen Fall von Typhus exanthematicus und Typhus abdominalis gewählt habe. Alle 4 Fälle sind ungefähr an den gleichen Krankheitstagen und als mittelschwere Fälle zu bezeichnen.

6. Julius A. 20 a. n., Arbeiter, von kräftiger Muskulatur und gut entwickeltem Panniculus adiposus. Diagnose: Typhus exanthematicus. Hohes Fieber. Messung per rectum. Patient erhält am 7-ten Krankheitstage erst 1,0 g Tolypyrin. Da das Fieber daraufhin nachlässt, so erhält Patient an dem nächsten, also 8-ten Krankheitstage 4,0 g Tolypyrin, in Einzeldosen von 1,0 g, von 12 Uhr ab in stündlichen Zwischenräumen. Gleich in der ersten Stunde sehen wir einen Abfall der Temperatur von $0,6^{\circ}$, welcher stetig zunimmt, um nach 5 Stunden die tiefste Remission von $37,8^{\circ}$ zu erreichen. Von da an steigt die Temperatur allmählig, hat aber am Abend um 8 Uhr nicht $38,6^{\circ}$ überschritten, während sie um 12 Uhr $40,1^{\circ}$ C beträgt.

7. Sarah B., 11 a. n. Schwächlich entwickeltes Mädchen. Diagnose: Typhus abdominalis. Messung per rectum. Entsprechend ihrem Alter erhält Patientin $\frac{1}{3}$ der für einen Erwachsenen bestimmten Dosis, im

Diese kurze Tabelle mag genügen, um die oben in Bezug auf das Tolypyrin gemachte Aussage zu bestätigen. Beim Orthotolypyrin sehen wir auch dieses Mal eine geringere und kürzere Zeit andauernde Temperaturniedrigung.

Auf die anderen Versuchsprotocolle verzichte ich, da sie im Wesentlichen das Gesagte wiedergeben würden.

Als Antineuralgica habe ich leider die Mittel wegen Mangels an passendem Material nicht verwenden können. In einzelnen Versuchen jedoch, die auf meine Veranlassung auf der hiesigen psychiatrischen Klinik ausgeführt wurden, habe sie sich auch in dieser Beziehung bewährt, ein Unterschied in der Intensität der Wirkung beider kann ich nicht feststellen.

Die diuretische Wirkung des Tolypyrins und Orthotolypyrins.

Es erübrigt mir noch einige Worte über die diuretische Wirkung des Tolypyrins und Orthotolypyrins zu sagen.

Demme¹³⁾ und Cahn⁷⁾ sahen nach dem Antipyringebrauch häufig Zunahme der Diurese. Tappeiner²⁶⁾ bestätigt dieselbe an Kaninchen, denen er mittelst des Brandel'schen Catheters nach je 2 Stunden den Urin entleerte. Er fand dabei, dass das Antipyryn eine nicht unbedeutende Vermehrung der Harnmenge um 1,2—2,4 ccm für 100 g Körpergewicht bedingte, und verlegt die Ursache in die Niere selbst. Er führt daher die Ursache der bei fieberhaften Krankheiten nach Antipyringebrauch häufig beobachteten stärkeren Diurese nicht

ausschliesslich auf die Herabsetzung der Körpertemperatur und die davon abhängigen Momente zurück.

Ich habe des Tolypyrin und Orthotolypyrin am gesunden und an kranken Menschen geprüft, ohne jedoch eine deutliche diuretische Wirkung feststellen zu können.

Als Beispiel führe ich hier folgenden Fall an.

Albert W. 20 a. n., Photograph. Diagnose: Pleuritis exud. serofibrinosa sinistra. Patient erhält das Tolypyrin und Orthotolypyrin um 12 Uhr in stündlichen Dosen von 1,0 g, pro die 4,0 g.

12./XII. 93.	Urinmenge um 12 Uhr	800 ccm.	4,0 g Tolypyrin.	Stuhl durchweg	angehalten.
13./XII.	»	»	» 12 Uhr 600 ccm.	4,0 g Tolypyrin	
14./XII.	»	»	» » 600	» — »	»
15./XII.	»	»	» » 500	» 4,0 »	Orthotol.
16./XII.	»	»	» » 600	» 4,0 »	»
17./XII.	»	»	» » 650	» — »	»
18./XII.	»	»	» » 650	» — »	»

Die diuretische Wirkung am gesunden Menschen habe ich nach Vorgange von Raphael²⁷⁾ an mir selbst versucht. Die Versuche erstreckten sich über einige Wochen hinaus. Ich habe bei 4,0 g pro die weder beim Antipyryn, noch beim Tolypyrin und Orthotolypyrin eine Zunahme der 24-stündigen Urinmenge constatiren können, wobei ich nach jedem Versuchstage die folgenden 24 Stunden den Urin ebenfalls genau gemessen habe. Das specifische Gewicht variirte dabei innerhalb sehr kleiner Grenzen, ich konnte eine deutliche Zunahme desselben nicht feststellen.

Aus meinen Versuchen geht hervor, dass das Tolypyrin ein sicher wirkendes Antipyreticum und Antirheumaticum ist, meist ohne unangenehme Nebenwirkungen, und dem Antipyryn in der Stärke seiner Wirkung nicht

nachsteht. Das Orthotolypyrin wirkt schwächer als das Tolypyrin, wenngleich auch meist ohne unangenehme Nebenwirkungen.

Von der Firma Riedel ist vor kürzerer Zeit das Tolysal (das salicylsaure Tolypyrin) in den Handel gebracht und von Hennig²⁸⁾ als werthvolles Antirheumaticum, Antineuralgicum und Antipyreticum bezeichnet. Beim Menschen habe ich dasselbe nicht angewandt, auch habe ich damit keine Thierversuche ausgeführt, da man am Thiere combinirte Wirkungen nicht unterscheiden kann.

Die Firma Riedel verkauft nach den Ländern ohne Patentschutz, also z. B. nach Russland, Oesterreich, Italien, Frankreich, Holland, Schweiz, Schweden, Dänemark etc. das Tolypyrin **70** Mark pro Kilogramm, während das Antipyrin **102** Mark kostet. Angesichts dieser Preisdifferenz von über 30 Procent muss dem Tolypyrin in den genannten Ländern eine günstige Prognose gestellt werden. Auch das Tolysal, welches zu 60 Mark pro Kilogramm nach den genannten Ländern verkauft wird, dürfte auf Absatz rechnen können.

Die Untersuchungen der Wirkung des Tolypyrins und Orthotolypyrins auf den Menschen habe ich auf der Universitätsabtheilung des hiesigen Bezirkshospitals ausgeführt. Ich sage dem Director derselben, Herrn Prof. Dr. K. Dehio, sowie deren zeitweiligem Leiter, Herrn Doc. Dr. E. Stadelmann für das in liebenswürdigster Weise überlassene Krankenmaterial meinen aufrichtigen Dank.

Literatur-Verzeichniss.

1. O. Liebreich. Tolypyrin und Tolysal. Therap. Monatshefte, 1893. IV. pag. 189.
2. Her. Thoms. Arzneimittel der organischen Chemie. Berlin 1894.
3. Paul Guttman. Berliner klinische Wochenschrift 1893, vom 13-ten März.
4. R. Stock. Tolypyrin und Antipyrin. Pharmaceutische Zeitung, 1892. pag. 192.
5. Dragendorff. Die gerichtlich-chemische Ermittlung von Giften. Göttingen, 1889.
6. Maragliano. L'antipirino nuovo Antipiretico. Citirt bei Dr. E. R. Kobert. Jahresbericht über die Fortschritte der Pharmakotherapie, Bd. I. 1884, Nr. 1118.
7. A. Cahn. Ueber Antipyrin und Antipyrinexantheme. Berliner klinische Wochenschrift, 1884. Nr. 36, pag. 569.
8. Blumenbach. Beitrag zum forensich-chemischen Nachweis des Thallin und Antipyrin im Thierkörper. Inaug.-Diss. Dorpat, 1885.
9. Max Reihlen. Ueber Antipyrin. Inaug.-Diss. Stuttgart, 1885.
10. A. Müller. Beobachtungen über Antipyrin. Aus der Gerhard'schen Klinik zu Würzburg. Centralblatt für klinische Medicin, 1884. Nr. 36, pag. 569.
11. Heinrich Beckurts. Jahresbericht über die Fortschritte der Pharmakognosie, Pharmacie und Toxikologie. 21. Jahrgang, 1886. pag. 461.

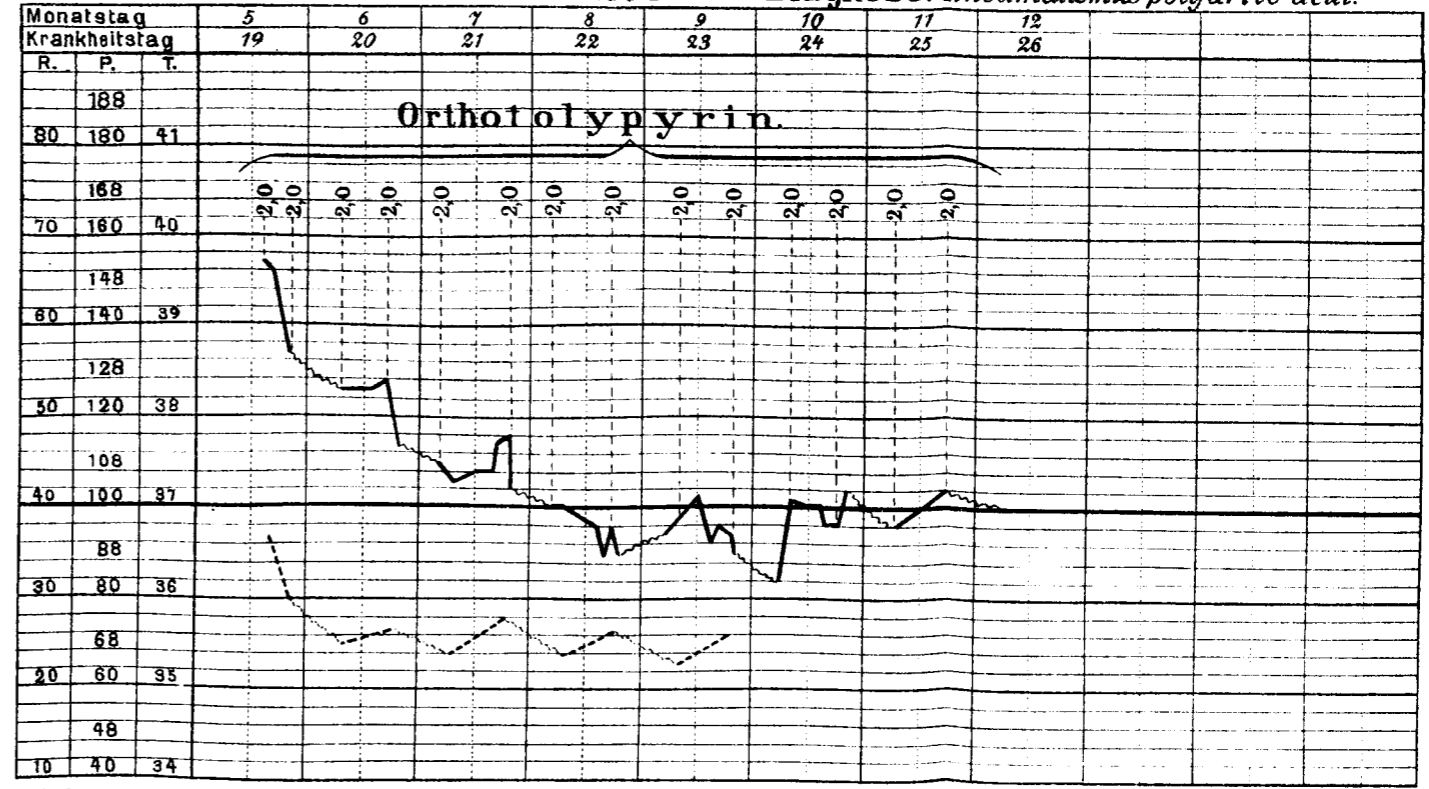
12. Fr. Coppola. Sull'azione fisiologica dell Antipirina. Parte prima. Rivista di chimica med. e farmac. fasc. IX.—X. settembre — ottobre 1884. Citirt bei Dr. E. R. Kobert. Fortschritte der Pharmakotherapie, Bd. I, 1884.
13. R. Demme. Physiologische und therapeutische Beiträge zur Kenntniss des Antipyrins. Fortschritte der Medicin, 1884. II., Nr. 20, 21.
14. Baldi Dario (Florenz). Sul formazione di metemoglobina per dosi alte di antipirina. Therap. med. Febr. 1891. pag. 109. Citirt bei Virchow-Hirsch. Jahresbericht über die Leistungen und Fortschritte in der gesammten Medicin, 1891, I. pag. 416.
15. Arduin, Léon. Contribution à l'étude physiologique et thérapeutique de l'antipyrine. Jahresbericht von Virchow-Hirsch, 1885, I. pag. 427.
16. Wilhelm Spindler. Ueber Podophyllotoxin. Inaug.-Dissert. Jurjew, 1893.
17. J. Sawadowski. Zur Frage über die Localisation der wärmeerregenden Centren im Gehirn und über die Wirkung des Antipyrins auf den Thierkörper. Centralblatt für Medicin, 1888. Nr. 8, 9, 10. pag. 145, 161, 177. Auch citirt in den Jahresberichten von Virchow-Hirsch. 1888, I. pag. 385.
18. K. Bettelheim. Ein Beitrag zur Kenntniss des Antipyrins. Oesterr. med. Jahrbücher. 1885. 2, 3, S. 263. Citirt in Virchow-Hirsch. Jahresbericht 1885, I, pag. 427.
19. H. Beckurts. Pharmaceutischer Jahresbericht, 1887, pag. 623.
20. W. Filehne. Ueber Antipyrin, ein neues Antipyreticum. Zeitschrift für klinische Medicin. 1884, Bd. VII. H. 6, S. 641.
21. Fröhner. Berlin. Toxikologische Untersuchungen über den Grad der Giftigkeit und die Art der Giftwirkung des Antipyrins bei den Hausthieren im Vergleich zum Antifibrin. Separatabdruck aus «Monatshefte für prakt. Thierheilkunde», V. Bd., 1894.
22. Archiv. für exp. Pathol. und Pharmacol. 1886. 22, 17.

23. H. Thomson. Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien. Inaug. Dissert. Dorpat, 1886.
24. Otto Tilmann. Antipyrin, das neueste Antipyreticum. Inaug. Dissert. Berlin, 1884.
25. v. Noorden. Zur Wirkung des Antipyrins. Aus der Riegel'schen Klinik zu Giessen. Berl. klin. Wochenschr. 1884, Nr. 32.
26. H. Tappeiner. Ueber die pharmakologische Wirkung der Phenyl dimethylpyrazolsulfosäure und die diuretische Wirkung des Antipyrins. Schmiedebergs Archiv, 1892. Bd. 30, pag. 231.
27. Alexander Raphael. Ueber die diuretische Wirkung einiger Mittel auf den normalen Organismus. Inaug. Dissert. Mitau, 1891.
28. A. Hennig. Ueber Tolysal. Deutsche med. Wochenschrift, 1893. S. 193, Nr. 8.

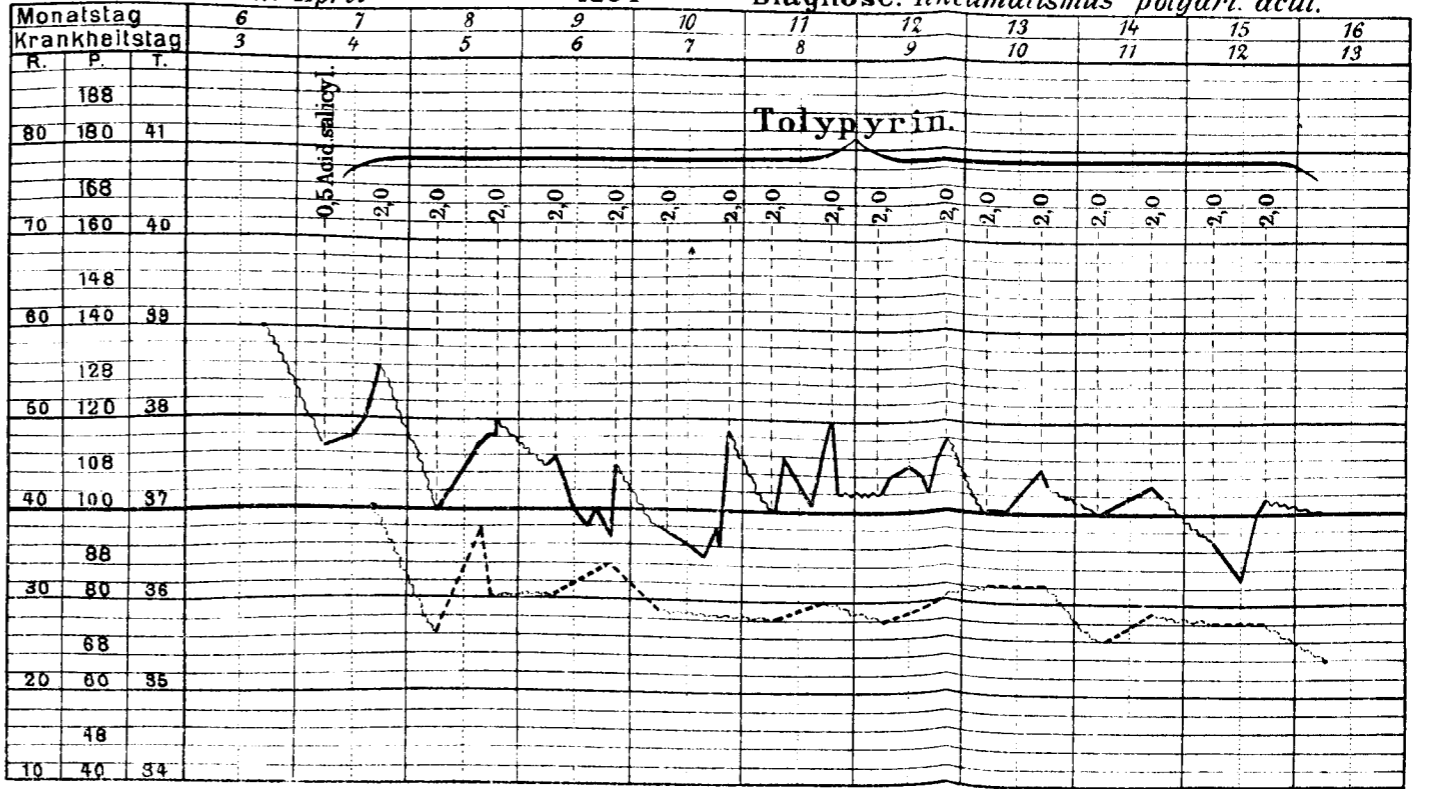
Inhaltsverzeichnis.

Einleitung	Seite	7
I. Chemischer Theil		9
Reactionen		12
II. Ausscheidung im Harn		17
III. Nachweis im Blute, in der Schleimhaut des ausgespülten Darmes, in der Leber		21
IV. Wirkung auf Frösche und einzelne Theile derselben		25
Versuche mit Orthotolypyrin		27
Versuche mit Tolypyrin		28
Wirkung auf die quergestreifte Musculatur		30
Versuche am isolirten, in den Williams'schen Apparat einge- schalteten Froschherzen		31
V. Wirkung auf Blut		37
VI. Wirkung auf Warmblüter. Subcutane Application		40
Intravenöse Application		42
Versuche mit Application mittelst der Schlundsonde		54
Wirkung auf die peripheren Gefässe		55
Wirkung auf fiebernde Katzen		56
VII. Wirkung auf den Menschen		59
Wirkung beim acuten Gelenkrheumatismus		61
Antipyretische Wirkung		69
Die diuretische Wirkung des Tolypyrins und Orthotolypyrins		78
Literatur - Verzeichniss		81
Thesen		85

Curve I. Name: *Märt Zion*
 Monat: *Januar* 1894 Diagnose: *Rheumatismus polyartie acut.*



Puls-----
 Curve II. Name: *Marie Laan*
 Monat: *April* 1894 Diagnose: *Rheumatismus polyart. acut.*



Thesen.

1. Das Tolypyrin ist in therapeutischer Beziehung dem Antipyrin gleichwertig.
 2. Die Symphyseotomie ist bei relativer Indication dem Kaiserschnitt vorzuziehen.
 3. Die Extraction der durchsichtigen Linse bei höchstgradiger Myopie nach F u k a l a soll nur bei normalem Augenspiegelbefunde ausgeführt werden.
 4. Das Kupferoxyd wirkt als Vermifug nur mechanisch.
 5. Die Behandlung des Ulcus ventriculi rotundum und der Ulcera typhosa mit Chloroformwasser ist zu empfehlen.
 6. Das Bier'sche Verfahren sollte von den Landärzten als erster therapeutischer Eingriff bei Gelenktuberculose angewandt werden.
-