



Über das Antifebrin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe,

welche

nebst beigefügten Thesen

mit Zustimmung der Hohen Medicinischen Fakultät

der Königl. Universität zu Greifswald

am

Sonnabend, den 30. Juli 1887

Mittags 12 Uhr

öffentlich vertheidigen wird

Fritz Köppler

aus Brandenburg.

Opponenten:

Herr Dr. med. Bublitz, Assistenzarzt der Augenklinik.

Herr Dr. med. G. Bierbaum.

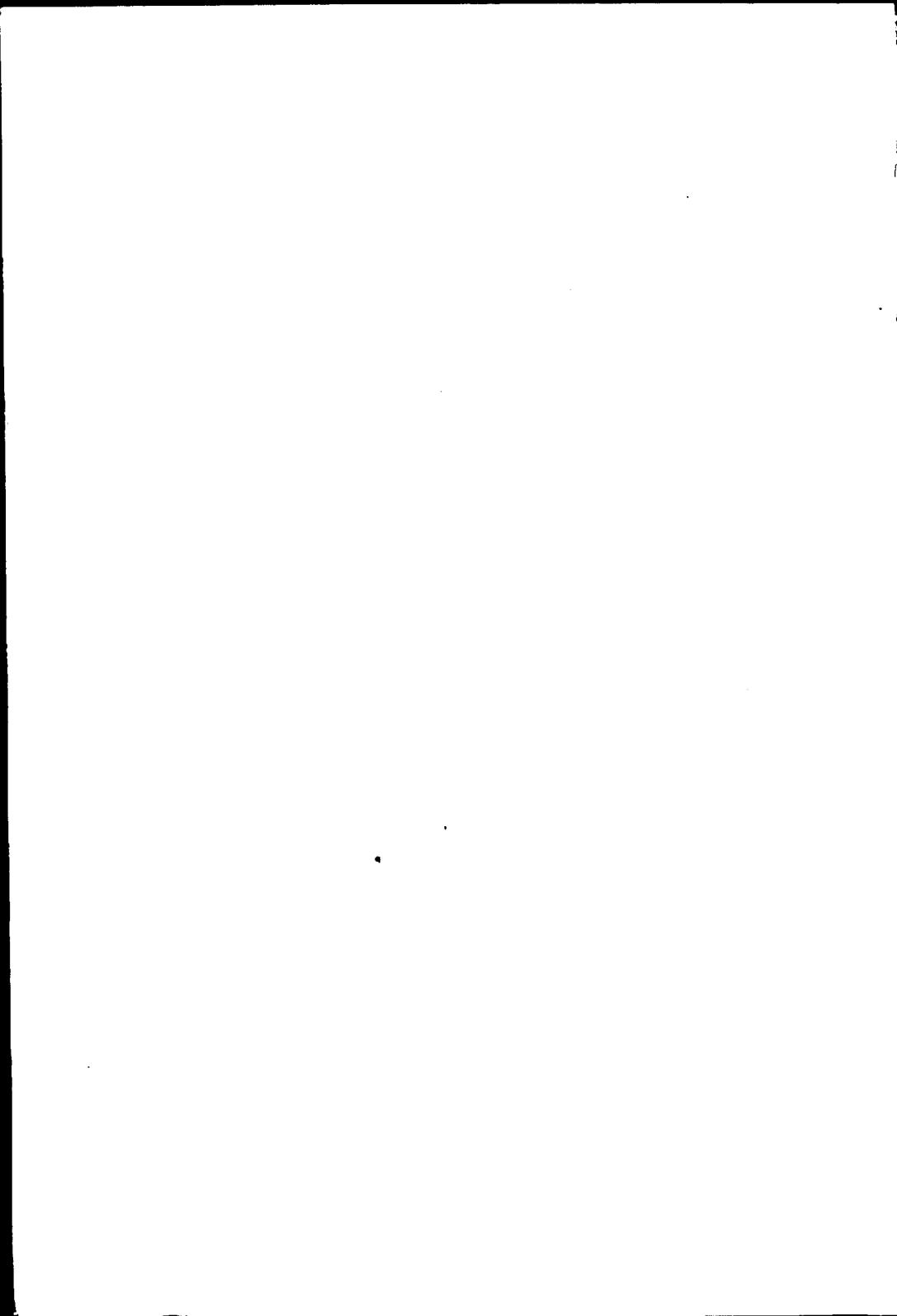
Herr G. Martens, cand. med.



Greifswald.

Druck von Julius Abel.

1887.



Seinen teuren Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom

Verfasser.

Schon seit einer längeren Reihe von Jahren hat sich in der Pharmakologie das Bestreben geltend gemacht, den vorhandenen Antipyreticis ein neues hinzufügen zu können, das neben seiner fieberwidrigen Wirkung keine sonstigen schädlichen Eigenschaften besitzt. Dieser letzteren Anforderung an ein Fiebermittel genügten die bisher bekannten nie in wünschenswerter Weise. So ist es von dem Chinin bekannt, dass nach Dosen von 1,0 bis 1,5 gr., vom Erwachsenen auf einmal genommen, ziemlich allgemein Schwerhörigkeit, Schwindel, Klingeln und Sausen im Gehörorgane, Erbrechen sowie Schläfrigkeit und allgemeine Abgeschlagenheit erfolgen; mitunter wenn diese Gaben rasch wiederholt werden oder auf solche von 5,0—8,0 gr. steigen, treten Störungen der Hör- und Sehfähigkeit bis zu vorübergehender Taub- und Blindheit auf. Noch grössere Dosen, beim Menschen etwa 10,0 bis 15,0 gr. auf einmal, können töten; das Ende erfolgt durch Lähmung des Athmungscentrums. Bei genügender Gabe wird auch das Herz gelähmt, das schon unmittelbar nach eingetretener Lähmung alle Reizbarkeit verloren hat.

Die Salicylsäure wirkt ähnlich wie das Chinin, sie erregt gleichfalls Ohrensausen und vorübergehende Taub-

heit; in starken Gaben ist sie ein directes Herzgift und Athmungsgift. Das Antipyrin greift ja allerdings das Gehirn weniger an als das Chinin, und das Herz weniger als die Salicylsäure, dagegen werden öfters als unangenehme Nebenerscheinungen Erbrechen und masern- oder nesselähnliche Ausschläge beobachtet. Auch von dem Thallin, das anfangs allen Anforderungen eines Antipyreticums zu genügen schien, wurden bald, als es in die Praxis gedungen war, unangenehme Collaps-Erscheinungen berichtet.

Da tauchte nun in der letzten Zeit ein neues Fiebermittel auf, das nach den ersten Berichten von vorzüglicher Wirkung sein sollte; es war das Antifebrin. Es wurden infolgedessen an den meisten grössern Krankenhäusern Versuche damit angestellt, und da die berichteten Resultate günstig lauteten, so wurde das Mittel auch in der hiesigen Klinik versucht und durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Geheimrats Professor Dr. Mosler durfte ich diese Versuche beobachten. — Bevor ich im Folgenden die Erfolge der angestellten Versuche berichte, werde ich einige Worte über das Antifebrin selber vorausschicken.

Das Antifebrin ist ein längst bekannter chemischer Körper, von dem man nur nicht wusste, dass er antipyretische Wirkung habe; es ist Acetanilid oder Phenilacetamid und hat die Formel $C_6H_5NHC_2H_3O$. Das Antifebrin ist insofern interessant, als es seiner chemischen Zusammensetzung nach mit den in den letzten Jahren in die Praxis gelangten Antipyreticis, dem Kairin, Antipyrin und Thallin gar nichts gemein hat, indem diese Körper

insgesamt Abkömmlinge des Chinolins, das Antifebrin dagegen ein directes Derivat des Anilins ist: es ist Anilin, in welchem für ein Wasserstoffatom der sogenannte Essigsäurerest eingetreten ist. Es ist ein weisses, geruchloses, krystallinisches Pulver, auf der Zunge leicht brennend, fast unlöslich in kaltem Wasser — in 100 Teilen bei 15° Celsius — leichter in heissem Wasser — in 25 Teilen bei 100° Celsius — reichlich in Aether, Alkohol und alkoholhaltigen Flüssigkeiten z. B. Wein löslich, ohne deren Geschmack zu beeinträchtigen. Beim Erkalten nimmt eine übersättigte Lösung durch Wiederauscheiden der Krystalle eine gelatineartige Consistenz an. Es schmilzt bei 113°, siedet bei 292° unverändert, besitzt weder saure noch basische Eigenschaften und ist gegen die meisten Reagentien sehr widerstandsfähig. Wiederholte Versuche haben ergeben, dass das Antifebrin im Gegensatz zu dem ihm chemisch sehr nahe stehenden Anilin selbst in relativ grossen Dosen einverleibt werden kann, ohne giftige Wirkung zu entfalten. Die Temperatur normaler Tiere wird nicht davon beeinflusst. Vom Intestinaltractus wird es gut vertragen, verursacht weder Erbrechen noch Brechreiz noch Durchfall. Das Mittel würde sich durch seine Billigkeit empfehlen, die Fabrik von Kalle und Co. in Biebrich liefert es zu 12—15 Mark pro Kilo, während doch die andern Antipyretica unvergleichlich teurer sind.

Die ersten publicierten Versuche wurden angestellt von den Assistenzärzten der Strassburger Klinik Dr. Cahn und Hepp. Dieselben haben durch ihre Versuche gefunden, dass eine Dosis Antifebrin von 25 Centigrammen der Wir-

kung von 1 gr Antipyrin hinsichtlich der Temperaturherabsetzung gleich ist; ebenso ergab sich bei ihren Versuchen, dass einschneidende Apyrexien leichter durch einzelne grosse als mehrere kleine Dosen erzeugt würden. In kurzem Auszug waren ihre Erfahrungen folgende: Die Wirkung beginnt bereits nach einer Stunde, erreicht das Maximum nach vier Stunden und ist je nach der Dosis nach drei bis zehn Stunden vorüber. Bei einer Gabe, die hochfieberhafte Temperaturen bis zur Norm oder unter dieselbe herabzusetzen vermag, bleibt die Körperwärme in der Regel sechs bis acht Stunden niedrig; die Entfieberung trat unter Rötung der Haut und geringem Schweiss ein, dagegen wurde kein Schüttelfrost bemerkt. Was die Circulations-Organen betrifft, so zeigte sich eine erhebliche Verminderung der Pulsfrequenz mit einer Zunahme der Spannung. Bei einzelnen Fällen stellte sich während der fieberfreien Pause mit einem ganz ungewöhnlichen Durst eine hochgradige Zunahme der Diurese ein, so dass z. B. bei einem Typhösen am Ende der ersten Woche gleich nach der ersten Darreichung die Urinmenge von 2500 bis auf 5500 Cubikcentimeter stieg. Keiner der Kranken hatte zu klagen über das Mittel, das Allgemeinbefinden war während der Apyrexien gut. Bei einigen Kranken trat bei Eintritt der Apyrexien Cyanose im Gesicht und an den Extremitäten auf in verschiedenen Graden, dagegen war auch hierbei kein Frostgefühl vorhanden.

Auch Professor A. Fränkel stellte mit dem Antifebrin Versuche an; die von ihm gemachten Erfahrungen decken sich nicht ganz mit den von Dr. Cahn und Hepp ange-

gebenen. Er schreibt darüber in der deutschen Medizinischen Wochenschrift Folgendes: „Ich habe das Antifebrin einige Male, und zwar ohne Erfolg angewandt bei Rheumatismus articulorum acutus; dagegen wurde eine Reihe therapeutischer Versuche bei andern fieberhaften Erkrankungen, namentlich bei Ileotyphus und Tuberculose angestellt. Man giebt es am besten in Solution, und zwar in Form einer Lösung von 1,0 Antifebrin und 90,0 Aqu. dest., zu der noch 10 bis 15 Cubikcentimeter Spiritus rectificatissimus zugesetzt sind, so dass man also eine 1% Solution vor sich hat, die man mittels eines kleinen Messgefässes bequem dosieren kann. Bei den Typhen habe ich gewöhnlich Einzeldosen von 0,1 bis 0,15 Gr. stündlich fortbrauchen lassen. Der Einfluss auf die Temperatur ist ein ausserordentlicher, insofern wir nicht selten schon nach 0,4 Gr., regelmässig aber nach 0,6 Gr. Abfälle um mehrere Grade erzielten. Ungünstige Nebenerscheinungen wurden niemals weder seitens des Digestionsapparates, noch seitens des Nervensystems beobachtet. Nur schien Umfang und Spannung der Arterien nicht unerheblich abzunehmen, während die Pulsfrequenz im Ganzen wenig, jedenfalls in keiner Weise im Verhältnis zu der Temperatur absank. Die Entfieberung erfolgte unter profusem Schweiss, aber der Temperaturabfall währte nur wenige Stunden, worauf allmählich das Fieber wieder seine ursprüngliche Höhe erreichte.“ —

Auch in der Privatpraxis hat Dr. Krieger an einer Reihe Fieberkranker das Antifebrin erprobt. Er teilt darüber in dem Centralblatt für Klinische Medizin in Kurzem Folgendes mit: Die angestellten Versuche betreffen 18

feieberhafte Kranke, und zwar 4 Fälle von Typhus abdominalis, 3 Fälle von Intermittens, 3 Fälle von Pneumonia crouposa, 3 Fälle von Rheumatismus articularum acutus, zwei Fälle von Pleuritis, 1 Fall von Puerperalfieber. Ausserdem wurde das Antifebrin mehrfach bei Gesichtsneuralgien angewandt, wo es derart wirkte, dass die Schmerzanfälle, die bei Abstinenz periodisch ganz regelmässig sich einstellten, nach Anwendung von Antifebrin sogleich wieder verschwanden. Vergleichende Versuche mit Antipyrin wurden an den Typhusfällen angestellt und führten etwas abweichend von Cahn's und Hepp's Beobachtungen zu dem Resultat, dass eine Dosis von 0,4 Gramm Antifebrin der Dauer und Grösse der Wirkung von 1,0 Gr. Antipyrin entspricht, indessen einer etwas längeren Zeit bis zum Eintritt der Wirkung bedarf. Eine leichte Wirkung tritt schon sehr bald ein; wird jedoch erst in der dritten Stunde intensiver, und verschwindet zwischen der sechsten bis zehnten Stunde. Gleichmässig mit der Temperatur nahm auch die Pulsfrequenz ab, Höhe und Spannung des Pulses jedoch zu. Nirgends war, wie dies mehrfach beim Antipyrin zu beobachten ist, Brechneigung vorhanden. Uebereinstimmend mit den Angaben von Cahn und Hepp stellte sich selten Schweiss, mehrfach starker Appetit ein. Wennschon eine Wirkung niemals ausgeblieben ist, so war doch dieselbe je nach der Art der Krankheiten verschieden. Die Temperaturherabsetzung fand am entschiedensten statt, bei Typhus und Intermittens, weniger bei Pneumonie und Pleuritis, noch weniger bei Puerperalfieber. Bemerkenswert ist indes hierbei das gänzliche Fehlen von

Schüttelfrösten. Art und Ort der Einwirkung des Antifebrins sind bis jetzt noch unbekannt, die bisweilen auftretende Cyanose berechtigt indes wohl zur Vermutung, dass wenigstens ein Teil des Antifebrins einer Rückbildung in Anilin unterworfen ist. Was die Grösse der Dosen anbetrifft, so glaubt Verfasser, das man von weniger als 0,5 Gr. keinen wesentlichen Erfolg bei Erwachsenen erwarten dürfe. Die Höhe der Tagesdose richtet sich selbstverständlich nach den einzelnen Fällen, bis jetzt wurden mehrfach 3,0 bis bis 4,0 Gr. ohne Nachteil angewendet. Dass, wie zu vermuten, das Antifebrin analog der Salicylsäure auch antiseptische Wirkung besitzt, zeigten eine Reihe chirurgischer Fälle. Angewandt wurde es hierbei theils als Pulver, theils mittels mit Aetherlösung imprägnierter Krüllgaze, theils als Lösung in Colodium. Diese so behandelten geschlossenen Wunden heilten durchweg per primam, die offenen zeigten wenig oder gar keine Reizung oder Eiterung. —

Wenn man diese Beurteilungen des Antifebrins, besonders die letzte von Dr. Krieger liest, so kommt man zu der Ansicht, dass dasselbe alle Vorzüge eines Antipyreticums in sich vereinigt; es setzt prompt die Temperatur herab und hat anscheinend keine schädlichen Nebenwirkungen; ich sage absichtlich anscheinend, denn die Versuche, die in der hiesigen Klinik angestellt wurden, werden zeigen, dass das Antifebrin doch nicht so ganz harmlos ist, wie es aus den Berichten des Herrn Dr. Krieger, sowie der Herren Dr. Cahn und Hepp hervorzugehen scheint. Die Versuche wurden zunächst in der hiesigen Medizinischen Klinik an sieben Fällen von Typhus ab-

domin. angestellt, und zwar wurden jedesmal 0,5 gr. Antifebrin in Pulverform verabreicht. Ich werde, um die Wirkung des Mittels genau zu veranschaulichen, im Folgenden die Temperaturen, sowie die Pulsfrequenzen der sieben Patienten tabellarisch angeben und bemerke zum Verständnis dieser Tabellen, dass A neben der Temperatur die Verabreichung von 0,5 gr. Antifebrin bedeutet, + neben der Temperatur dagegen bedeutet Auftreten eines Schüttelfrostes.

I. Fall. Paul B., 23 Jahre alt, leidet am Typhus abdominalis. II. Krankheitswoche.

Dat.	Temper.	Puls.	Dat.	Temper.	Puls.
21. XI.			N. 5.	39,5	120.
V. 11.	38,0	112.	" 7.	39,8 A.	120.
N. 1.	37,7	112.	" 9.	37,1	106.
" 3.	38,7	122.	13. XI.		
" 5.	38,5	120.	V. 7.	38,7	100.
" 7.	39,0 A.	118.	" 9.	38,0	102,
" 9.	37,8	110.	" 11.	38,2	104.
22. XI.			N. 1.	38,5	110.
V. 7.	38,0	106.	" 3.	39,5 A.	118.
" 9.	38,7	110.	" 5.	38,7	112.
" 11.	39,1 A.	116.	" 7.	38,5	116.
N. 1.	37,7	104.	" 9.	39,2	120.
" 3.	38,7	110.			

II. Fall. Karl K., 24 Jahre alt, leidet an Typhus abdominalis. III. Krankheitswoche.

Dat.	Temper.	Puls.	Dat.	Temper.	Puls.
21. XI.			N. 3.	39,2	120.
V. 7.	38,5	116.	" 5.	39,5	126.
" 9.	38,7	116.	" 7.	40,0	130.
" 11.	39,3	120.	" 9.	40,7	130.
N. 1.	39,4	124.	23. XI.		
" 3.	40,0 A.	132.	V. 7.	40,2 A.	132.
" 5.	38,5	116.	" 9.	39,7	118.
" 7.	38,7	116.	" 11.	39,5 A.	118.
" 9.	39,0	120.	N. 1.	39,5	120.
22. XI.			" 3.	40,0 A.	124.
V. 7.	39,3 A.	112.	" 5.	38,5	106.
" 9.	37,5	100.	" 7.	38,7	106.
" 11.	38,5	110.	" 9.	39,5	106.
N. 1.	39,0	120.			



III. Fall.

Gustav J., 21 Jahre alt, leidet an Typhus abdominalis.

I. Krankheitswoche.

Dat.	Temper.	Puls.	Dat.	Temper.	Puls.
18. XI.			21. XI.		
V. 7.	39,3	116.	V. 7.	40,3 A.	120.
" 8.	38,6	114.	" 9.	37,8	104.
" 11.	38,7	116.	" 11.	37,7	106.
N. 1.	40,0 A.	122.	N. 1.	37,6	106.
" 3.	38,7	106.	" 3.	39,0	104.
" 5.	39,0	106.	" 5.	39,4 A.	106.
" 7.	40,0 A.	124.	" 7.	40,0	124.
" 9.	38,9	120.	" 9.	40,1	124.
19. XI.			22. XI.		
V. 7.	39,5 A.	110.	V. 7.	40,0 A.	126.
" 9.	39,0	110.	" 9.	37,7	108.
" 11.	38,0	112.	" 11.	38,0	116.
N. 1.	37,5	110.	N. 1.	38,3	116.
" 3.	39,5	114.	" 3.	40,0 A.	120.
" 5.	39,4	114.	" 5.	38,7	108.
" 7.	39,4 A.	116.	" 7.	39,8	122.
" 9.	38,5	106.	" 9.	40,4 A.	134.
20. XI.			23. XI.		
V. 7.	39,5	120.	V. 7.	39,9	114.
" 9.	40,0 A.	120.	" 9.	40,0 A.	132.
" 11.	37,8	124.	" 11.	39,0 A.	122.
N. 1.	39,0	126.	N. 1.	38,0	112.
" 3.	39,3 A.	126.	" 3.	39,1 A.	112.
" 5.	39,0	116.	" 5.	38,2	96.
" 7.	40,0 A.	128.	" 7.	38,5	108.
" 9.	39,2	124.	" 9.	39,5	112.

IV. Fall.

Minna H., 22 Jahre alt, leidet an Typhus abdominalis.

II. Krankheitswoche.

Dat.	Temper.	Puls.	Dat.	Temper.	Puls.
14. XI.			17. XI.		
V. 7.	39,9 A.	110.	V. 7.	39,7 A.	118.
" 9.	39,5 A.	118.	" 9.	38,0	114.
" 11.	37,6	104.	" 11.	36,5	110.
N. 1.	37,4	96.	N. 1.	36,0	112.
" 3.	39,4 A.	118.	" 3.	39,8 A.	118.
" 5.	39,3	118.	" 5.	38,1 †	102.
" 7.	39,1	118.	" 7.	38,4	116.
" 9.	39,0	120.	" 9.	38,7	122.
14. XI.			18. XI.		
V. 7.	39,5 A.	116.	V. 7.	39,1	110.
" 9.	38,2 A.	108.	" 9.	38,8	112.
" 11.	37,1	100.	" 11.	38,6	112.
N. 1.	36,0	94.	N. 1.	39,7 A.	118.
" 3.	36,5	92.	" 3.	38,0	112.
" 5.	38,5	116.	" 5.	36,7	112.
" 7.	40,0 A.	126.	" 7.	36,6	114.
" 9.	38,0	108.	" 9.	38,0	114.
16. XI.			19. XI.		
V. 7.	40,0 A.	128.	V. 7.	40,1 A.	122.
" 9.	37,0	108.	" 9.	38,4	102.
" 11.	36,2	102.	" 11.	36,8	104.
N. 1.	36,0 †	98.	N. 1.	36,6	104.
" 3.	37,5	112.	" 3.	40,3 A.	114.
" 5.	39,2 A.	114.	" 5.	38,5	114.
" 7.	39,3	114.	" 7.	37,5 †	106.
" 9.	38,2	106.	" 9.	39,2 A.	120.

V. Fall.

Ernst Sch., 20 Jahre alt, leidet an Typhus abdominalis.

III. Krankheitswoche.

Dat.	Temper.	Puls.	Dat.	Temper.	Puls.
18. IX.			21. XI.		
V. 7.	39,9 A.	118.	V. 7.	37,7	114.
" 9.	37,2	112.	" 9.	37,5	114.
" 11.	37,6	110.	" 11.	38,2	116.
N. 1.	37,4	114.	N. 1.	38,5	118.
" 3.	39,8 A.	118.	" 3.	39,5 A.	112.
" 5.	37,8	106.	" 5.	38,2	106.
" 7.	37,0	106.	" 7.	38,5	106.
" 9.	37,2 †	104.	" 9.	38,6	120.
19. XI.			22. XI.		
V. 7.	39,8 A.	118.	V. 7.	38,5	106.
" 9.	38,4	116.	" 9.	38,3	106.
" 11.	38,7	116.	" 11.	38,4	112.
N. 1.	39,6 A.	116.	N. 1.	39,0	118.
" 3.	37,8	104.	" 3.	40,1	124.
" 5.	37,0	104.	" 5.	40,0	132.
" 7.	38,2	118.	" 7.	40,0	132.
" 9.	38,6	122.	" 8.	40,2	132.
20. XI.			23. XI.		
V. 7.	39,4 A.	114.	V. 7.	38,0	112.
" 9.	38,7	104.	" 9.	38,5 A.	112.
" 11.	37,9	102.	" 11.	39,0	108.
N. 1.	38,1	116.	N. 1.	38,8 A.	108.
" 3.	38,2	116.	" 3.	38,0 A.	100.
" 5.	38,5	116.	" 5.	37,8	96.
" 7.	40,4 A.	136.	" 7.	37,8	96.
" 9.	39,0 A.	106.	" 9.	36,0	44.

VI. Fall.

Carl J., 25 Jahre alt, leidet an Typhus abdominalis.

II. Krankheitswoche.

Dat.	Temper.	Puls.	Dat.	Temper.	Puls.
18. XI.			21. XI.		
V. 7.	39,7. A.	118.	V. 7.	38,5.	104.
" 9.	39,5.	116.	" 9.	38,4.	106.
" 11.	37,0. +	106.	" 11.	39,0. A.	112.
N. 1.	37,5.	104.	N. 1.	37,4.	102.
" 3.	38,0.	108.	" 3.	37,9.	106.
" 5.	39,3. A.	110.	" 5.	38,0.	106.
" 7.	39,0. A.	110.	" 7.	39,6. A.	110.
" 9.	38,6.	60.	" 9.	38,0.	110.
19. XI.			22. XI.		
V. 7.	39,4. A.	106.	V. 7.	39,1.	112.
" 9.	38,7.	108.	" 9.	38,5.	112.
" 11.	38,0.	102.	" 11.	39,0.	118.
N. 1.	38,2.	104.	N. 1.	39,2.	118.
" 3.	38,7.	108.	" 3.	39,7.	124.
" 5.	39,2. A.	110.	" 5.	39,7.	124.
" 7.	38,3.	102.	" 7.	39,9.	124.
" 9.	38,7.	106.	" 9.	40,1.	124.
20. XI.			23. XI.		
V. 7.	38,3.	104.	V. 7.	39,0.	110.
" 9.	38,1.	102.	" 9.	38,8. A.	110.
" 11.	38,6.	106.	" 11.	39,7.	126.
N. 1.	39,5. A.	112.	N. 1.	39,6. A.	126.
" 3.	38,0.	104.	" 3.	38,4. A.	110.
" 5.	37,8.	104.	" 5.	38,0.	40.
" 7.	38,7.	108.	" 7.	37,9.	60.
" 9.	39,5. A.	114.	" 9.	39,0.	104.

VII. Fall.

Wilhelm R., 19 Jahre alt, leidet an Typhus abdominalis.

I. Krankheitswoche.

Dat.	Temper.	Puls.	Dat.	Temper.	Puls.
18. XI.			21. XI.		
V. 7.	38.6.	100.	V. 7.	39.6. A.	124.
" 9.	39.5. A.	108.	" 9.	39.0.	128.
" 11.	37.5.	100.	" 11.	37.9.	114.
N. 1.	38.0.	106.	N. 1.	38.1.	106.
" 3.	40.1. A.	124.	" 3.	40.3. A.	126.
" 5.	38.7.	108.	" 5.	38.5.	112.
" 7.	39.5. A.	122.	" 7.	40.0. A.	130.
" 9.	38.1. †	112.	" 9.	38.0.	110.
19. XI.			22. XI.		
V. 7.	39.1.	118.	V. 7.	40.3. A.	132.
" 9.	38.7.	110.	" 9.	37.8.	124.
" 11.	38.8.	110.	" 11.	38.1.	116.
N. 1.	40.0. A.	128.	N. 1.	39.5.	116.
" 3.	39.2. A.	122.	" 3.	40.2.	124.
" 5.	37.5.	110.	" 5.	39.8.	124.
" 7.	40.1. A.	132.	" 7.	40.0.	130.
" 9.	39.3. A.	126.	" 9.	40.3.	130.
20. XI.			23. XI.		
V. 7.	40.4. A.	132.	V. 7.	40.0.	130.
" 9.	39.0.	118.	" 9.	40.0. A.	130.
" 11.	38.8.	114.	" 11.	38.5. A.	122.
N. 1.	40.2. A.	126.	N. 1.	38.0.	120.
" 3.	38.5.	116.	" 3.	38.5. A.	124.
" 5.	37.8.	108.	" 5.	38.0.	56.
" 7.	40.0. A.	124.	" 7.	38.5.	88.
" 9.	38.7.	106.	" 9.	39.0.	104.

Wie aus diesen Tabellen zu ersehen ist, wurde bei den drei letzten Patienten, um die Wirkung des Antifebrins genau kennen zu lernen, am 22. XI. mit dem Mittel ausgesetzt und es wurden am 23. XI. in der Zeit von 9 Uhr Vormittags bis um 3 Uhr Nachmittags 1,5 gr. Antifebrin in Dosen von 0,5 gr. verabreicht, es zeigten sich danach aber die bedenklichsten Collaps-Erscheinungen: Die Patienten waren im höchsten Grade apathisch, die livid gefärbte Haut war von kaltem Scheweisse bedeckt, der Puls war bedeutend verlangsamt, bei einem Patienten bis auf 40 Pulsschläge in der Minute, bisweilen aussetzend und kaum fühlbar; da sich ausserdem bei einigen Patienten zugleich mit den Apyrexien Schüttelfröste eingestellt hatten, so wurde auf eine weitere Anwendung des Antifebrins in diesen Fällen verzichtet.

Es wurde nun aber in der Zeit darauf sowohl aus verschiedenen Krankenhäusern als auch aus der Privatpraxis einiger Aerzte berichtet, dass das Antifebrin als Antipyreticum in kleinen Dosen ganz gute Dienste geleistet habe, und so wurde denn in letzter Zeit dasselbe in der hiesigen Klinik noch einmal in drei Fällen von Typhus abdom. angewendet, und zwar wurden diesmal nur 0,2 gr. als Einzelgabe verabreicht. Ich werde, um die Wirkung dieser Dosen zu veranschaulichen, auch die Temperaturen von diesen drei Patienten in Tabellenform angeben. Es bedeutet bei diesen Tabellen also A neben der Temperatur eine Dosis von 0,2 gr. Antifebrin.

VIII. Fall.

Frau Marie L. 34 Jahre alt, leidet an Typhus abdominalis.
III. Krankheitswoche.

Dat.	Temper.	Puls.	Dat.	Temper.	Puls.
19. XII.			22. XII.		
V. 7.	38,7.	110.	V. 7.	38,5.	96.
„ 9.	38,4.	110.	„ 9.	38,9.	104.
„ 11.	38,2.	116.	„ 11.	38,7.	104.
N. 1.	38,7.	112.	N. 1.	39,0.	110.
„ 3.	39,5 A.	120.	„ 3.	38,9.	116.
„ 5.	38,7.	106.	„ 5.	39,0.	122.
„ 7.	38,5.	116.	„ 7.	39,4 A.	128.
„ 9.	38,2.	120.	„ 9.	38,9.	104.
20. XII.			25. XII.		
V. 7.	39,6.	110.	V. 7.	39,0 A.	112.
„ 9.	39,4.	104.	„ 9.	38,7.	106.
„ 11.	39,2.	104.	„ 11.	38,6.	106.
N. 1.	39,0 A.	110.	N. 1.	38,5.	106.
„ 3.	38,2.	100.	„ 3.	39,1 A.	116.
„ 5.	38,7.	118.	„ 5.	38,9.	106.
„ 7.	38,6.	118.	„ 7.	38,7.	100.
„ 9.	39,8 A.	124.	„ 9.	38,4.	104.
21. XII.			26. XII.		
V. 7.	39,0.	124.	V. 7.	38,6.	104.
„ 9.	39,0.	124.	„ 9.	38,4.	104.
„ 11.	38,9.	124.	„ 11.	38,7.	106.
N. 1.	39,5 A.	126.	N. 1.	38,9.	108.
„ 3.	38,3.	118.	„ 3.	38,5.	102.
„ 5.	37,9.	120.	„ 5.	38,2.	106.
„ 7.	37,5.	120.	„ 7.	39,1 A.	106.
„ 9.	38,0.	120.	„ 9.	38,4.	104.

IX. Fall.

Agnes D. 13 Jahre alt, leidet an Typhus abdominalis.

II. und III. Versuchswoche.

(Von dieser Patientin, die ich nicht selbst beobachtet habe,
kann ich nur die Temperaturen angeben).

Dat.	Temper.	Dat.	Temper.	Dat.	Temper.
11. III.		14. III.		17. III.	
V. 7.	38,7.	V. 7.	38,1.	V. 7.	38,8.
„ 9.	38,3.	„ 9.	38,6.	„ 9.	37,2.
„ 11.	40,5 A.	„ 11.	39,3.	„ 11.	40,1 A.
N. 1.	37,4.	N. 1.	40,3 A.	N. 1.	37,5.
„ 3.	37,5.	„ 3.	37,4.	„ 3.	37,2.
„ 5.	39,7 A.	„ 5.	38,0.	„ 5.	38,3.
„ 7.	38,3.	„ 7.	39,4 A.	„ 7.	38,5.
12. III.		15. III.		18. III.	
V. 7.	39,0 A.	V. 7.	38,5.	V. 7.	38,4.
„ 9.	36,4.	„ 9.	37,5.	„ 9.	37,6.
„ 11.	37,5.	„ 11.	38,5.	„ 11.	39,3 A.
N. 1.	40,0 A.	N. 1.	39,0 A.	N. 1.	37,0.
„ 3.	38,3.	„ 3.	37,3.	„ 3.	36,0.
„ 5.	37,5.	„ 5.	36,9.	„ 5.	37,7.
„ 7.	37,4.	„ 7.	39,4 A.	„ 7.	40,3 A.
13. III.		16. III.		19. III.	
V. 7.	38,6.	V. 7.	38,3.	V. 7.	38,8.
„ 9.	38,5.	„ 9.	37,9.	„ 9.	36,3.
„ 11.	38,5.	„ 11.	39,8 A.	„ 11.	38,0.
N. 1.	40,0 A.	N. 1.	37,6.	N. 1.	39,6 A.
„ 3.	37,3.	„ 3.	36,5.	„ 3.	37,8.
„ 5.	37,9.	„ 5.	37,5.	„ 5.	37,3.
„ 7.	38,6.	„ 7.	40,0 A.	„ 7.	37,7.

X. Fall.

Herr V., Lehrer, 27 Jahre alt, leidet an Typhus abdominalis.

I. und II. Krankheitswoche.

Auch von diesem Patienten, der sich in der hiesigen Klinik in Privatbehandlung befand und sich deshalb meiner Beobachtung entzog, konnte ich nur die Temperatur-Angaben erhalten. Für gütige Ueberlassung derselben spreche ich an dieser Stelle dem I. Assistenzarzt der Mediz. Klinik, Herrn Dr. Dalmer, meinen Dank aus. Interessant ist am vorliegenden Falle, dass der Patient sowohl mit Bädern als auch mit Antifebrin behandelt wurde, so dass man den Unterschied in der Wirkung beider Therapien deutlich verfolgen kann. Ich werde zu diesem Zwecke in der folgenden Tabelle auch einige Tage aufführen, an denen der Patient nur mit Bädern behandelt wurde. B neben der Temperatur soll ein verabreichtes Bad, die daneben in Klammern gesetzte Ziffer die Temperatur gleich nach dem Bade bedeuten.

Dat.	Temper.	Dat.	Temper.
8. III.		9. III.	
V. 7.	39,1.	V. 7.	39,5. B. (37,2)
- 9.	39,2.	- 9.	38,8.
- 11.	40,1. B. (40,0)	- 11.	39,9. B. (39,5)
N. 1.	40,1. B. (39,6)	N. 1.	40,2. B. (38,6)
- 3.	39,4. B. (40,1)	- 3.	39,9. B. (39,8)
- 5.	40,2. B. (39,8)	- 5.	40,3. B. (39,5)
- 7.	39,5. B. (38,5)	- 7.	40,0. B. (38,8)
- 9.	39,9. B. (38,8)	- 9.	39,5.

Dat.	Temper.	Dat.	Temper.
10. III.		13. III.	
V. 7.	39,1.	N. 3.	39,9.
- 9.	39,2. B. (38,9)	- 5.	40,3. A.
- 11.	39,6. B. (39,0)	- 7.	38,6.
N. 1.	39,7. B. (39,3)	- 9.	38,3.
- 3.	40,1. B. (39,8)	14. III.	
- 5.	40,1. B. (39,8)	V. 7.	39,0.
- 7.	39,9. B. (39,3)	- 9.	39,5. A.
- 9.	39,8. B. (38,9)	- 11.	37,9.
11. III.		N. 1.	37,9.
V. 7.	39,2.	- 3.	39,5. A.
- 9.	39,0.	- 5.	39,6.
- 11.	39,7. B. (39,5)	- 7.	39,0.
N. 1.	39,6. B. (38,8)	- 9.	38,9.
- 3.	39,9.	15. III.	
- 5.	39,6.	V. 7.	39,1. A.
- 7.	40,0.	- 9.	38,1,
- 9.	39,9. B. (38,8)	- 11.	37,4.
12. III.		N. 1.	40,1. A.
V. 7.	39,9. A	- 3.	38,4.
- 9.	37,9.	- 5.	38,6.
- 11.	38,3.	- 7.	39,4,
N. 1.	40,0. A.	- 9.	40,0. A.
- 3.	38,9. „	16. III.	
- 5.	40,4. B. (39,2)	V. 7.	38,8.
- 7.	40,0. A.	- 9.	39,0.
- 9.	39,4.	- 11.	39,7. A.
13. III.		N. 1.	38,7.
V. 7.	39,4. A.	- 3.	37,7.
- 9.	38,6.	- 5.	39,3. A.
- 11.	38,3.	- 7.	39,9. A.
N. 1.	39,7.	- 9.	38,5.

Dat.	Temper.	Dat.	Temper.
17. III.		18. III.	
V. 7.	40,1. A.	N. 3.	40,5. A.
- 9.	38,0.	- 5.	39,1.
- 11.	37,4.	- 7.	39,0. A.
N. 1.	39,9. A.	- 9.	38,7.
- 3.	38,9.	19. III.	
- 5.	39,1.	V. 7.	39,6. A.
- 7.	40,4. A.	- 9.	38,1.
- 9.	39,1.	- 11.	37,1.
18. III.		N. 1.	38 9.
V. 7.	39,6. A.	- 3.	40,6. A.
- 9.	38,0.	- 5.	39,5.
- 11.	36,9.	- 7.	39,6.
N. 1.	38,7.	- 9.	39,2. A.

An der Hand dieser Tabellen hat nun meine Beobachtung über die Wirkung des Antifebrins folgendes Resultat ergeben: Die Wirkung trat fast regelmässig ein; die wenigen Fälle, in denen sich gar keine Wirkung zeigte, habe ich mir so zu erklären gesucht, dass die Patienten entweder beim Einnehmen das schwer lösliche Pulver auf dem Boden des Löffels liegen liessen, oder dass sie das in den Mund gelangte Pulver nicht hinabschluckten, sondern — da sie häufig den Rachen ausspülen mussten — es beim Gurgeln wieder mit aus dem Munde entfernten. Die Wirkung begann bald nach der Verabreichung des Mittels, wuchs allmählich an bis zur vierten Stunde und verschwand dann in ziemlich kurzer Zeit wieder. Die Apyrexien traten regelmässig mit profuser Schweisssecretion und mit Rötung der Haut ein; bei einigen Patienten traten

auf dem Höhepunkt der Entfieberung Schüttelfröste auf von grösserer oder geringerer Heftigkeit. Abgesehen von der bei drei Patienten, verbunden mit collapsähnlichen Zuständen, aufgetretenen starken Abnahme der Pulsfrequenz (cf. Tab. V. VI. VII.) blieb der Circulationsapparat von dem Mittel ziemlich unbeeinflusst, wenngleich bisweilen eine geringe Abnahme der Pulsfrequenz im Zusammenhang mit der Temperatur-Herabsetzung nicht zu verkennen war. Eine Zunahme in der Höhe und Spannung des Pulses war nie zu bemerken, im Gegenteil war öfters der Puls eher kleiner geworden. Störungen in der Verdauung oder schädliche Einflüsse auf das Sensorium wurden an den aufgeführten zehn Fällen nicht beobachtet, ebensowenig eine Zunahme der Diurese, wie sie von Dr. Cahn und Hepp berichtet wurde.

Wenn ich mir über die Art und Weise der Einwirkung des Antifebrins ein Urteil erlauben darf, so wirkt dasselbe, wie mir scheint, weniger durch directe Beeinflussung des Wärmecentrums als vielmehr entweder durch Reizung des Centrums der Vasodilatoren oder Lähmung des Centrums der Vasomotoren. Mit dieser Ansicht liesse sich erklären die starke Rötung der Haut bei Eintritt der Entfieberung sowie die profuse Schweisssecretion, denn nach den neuern Untersuchungen ist sowohl die Perspiratio insensibilis als auch die P. sensibilis abhängig von dem Blutgehalte der Haut, je blutreicher die Haut desto stärker die Perspiration, und umgekehrt. Das Antifebrin wirkte dann also ähnlich wie Alkohol temperaturherabsetzend: es gelangt eine grössere Menge Blut an die Hautoberfläche, kann hier

seine Wärme an die kältere Umgebung abgeben, und erniedrigt somit die Temperatur im Körperinnern; ausserdem wirkt noch die Schweissverdunstung kälteerzeugend.

Immerhin bleibt diese Ansicht augenblicklich noch Vermutung, da bis jetzt Tierversuche zur Bestätigung ihrer Richtigkeit noch nicht angestellt sind. Dagegen ist wohl sicher als unrichtig anzunehmen die Vermutung, dass die Rötung der Haut zurückzuführen sei auf eine Umwandlung des Antifebrins in Anilin: denn erstens würde wohl eine grössere Menge Anilin dazu gehören, um die ganze Blutmenge so intensiv zu färben, dass eine solche Farbendifferenz in der Haut zum Vorschein käme, und zweitens haben meine nach dieser Richtung hin angestellten mikroskopischen Untersuchungen stets ein negatives Resultat ergeben, da ich in dem während der Rötung den Patienten entnommenen Blute weder die roten noch die farblosen Blutkörperchen noch das Blutplasma von der Norm abweichend fand; auch Harn und Stühle zeigten nie eine abnorme Verfärbung.

Nach diesen allerdings nur geringen Versuchen spreche ich mein Urteil über die Anwendbarkeit des Antifebrins dahin aus: In kleineren Dosen ist das Antifebrin ein ganz geeignetes Mittel, wenn man bei einer mit hohem Fieber verbundenen Krankheit die Temperatur herabsetzen will, dagegen wird es auf den längern oder kürzern Verlauf der Krankheit ohne Einfluss bleiben, da es gegen keine Infection ein Specificum ist. Prof. Fränkel sagt in seinem Urteil über das Antifebrin: „Dieses Mittel unterscheidet sich wesentlich von der Wirkung der kalten

Bäder, die neben der Temperaturherabsetzung auch noch einen günstigen Einfluss auf das gesamte Nervensystem haben. Die Anwendung von Antifebrin sollte daher auf diejenigen Fälle von Hyperpyrexie beschränkt werden, bei denen einerseits aus irgend einem Grunde die Anwendung kalter Bäder contraindicirt ist, andererseits bei noch wenig in Mitleidenschaft gezogenem Circulationsapparat die Temperatur einen so hohen Grad erreicht hat, dass aus ihrem Persistieren eine unmittelbare Gefahr für das Leben zu fürchten ist.

Es sei mir zum Schluss der Arbeit gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimen Medizinalrat Professor Dr. Mosler für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die gütige Überweisung des Materials meinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen.



Literatur.

Binz, Grundzüge der Arzneimittellehre. Berlin 1886.

Centralblatt für Klinische Medicin. Nr. 44. Jahrgang 1886.

Deutsche Medizinische Wochenschrift. Nr. 44. Jahrgang 1886.

Cahn und *Hepp*, Beobachtungen über das Antifebrin, im Centralblatt für
Klinische Medicin. Jahrgang 1886.

Lebenslauf.

Fritz Köppler, geboren am 2. Juli 1862 zu Biegen, Kreis Lebus, Provinz Brandenburg, evangelischer Confession, genoss bis zu seinem 10. Lebensjahre den Privatunterricht seines Vaters, bezog dann das Gymnasium zu Frankfurt a. Oder, das er Michaelis 1882 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Ostern 1883 liess er sich bei der medicinischen Facultät der Universität Berlin immatrikulieren und genügte gleichzeitig während dieses Sommersemesters seiner militärischen Dienstpflicht beim III. Garde-Regiment z. F. Michaelis 1883 ging er nach Greifswald, um hier seine Studien fortzusetzen, hier bestand er auch am 23. Juli 1885 das tentamen physicum und am 4. Juli 1887 das Examen rigorosum.

Behufs seiner ärztlichen Ausbildung besuchte er die Vorlesungen, Kurse und Kliniken folgender Herren Professoren und Docenten:

I. In Berlin: Prof. *Hartmann*. II. In Greifswald: Prof. Dr. *Arndt*, Dr. *Beumer*, Prof. Dr. *A. Budge*, Geh.-Rat Prof. Dr. *J. Budge*, Prof. Dr. *Credner*, Prof. Dr. *v. Feilitzsch*, Prof. Dr. *Gerstaecker*. Prof. Dr. *Grawitz*, Prof. Dr. *Helferich*, Prof. Dr. *Krabler*, Prof. Dr. *Landois*. Prof. Dr. *Limpricht*, Dr. *Löbker*, Geh.-Rat Prof. Dr. *Mosler*, Prof. Dr. *Münter*, Geh.-Rat Prof. Dr. *Pernice*, Dr. *Peiper*, Prof. Dr. *v. Preuschen*. Prof. Dr. *Rinne*, Prof. Dr. *Schirmer*, Prof. Dr. *Schulz*, Dr. *Strübing*.

Ausserdem hatte er Gelegenheit, in der med. Klinik des Herrn Geheimrats Prof. Dr. *Mosler* als Volontärarzt thätig zu sein.

Allen diesen seinen hochverehrten Lehrern spricht Verfasser an dieser Stelle seinen herzlichsten Dank aus.

Thesen.

I.

Das Antifebrin in kleinen Dosen ist zur Herabsetzung hoher Temperaturen empfehlenswert.

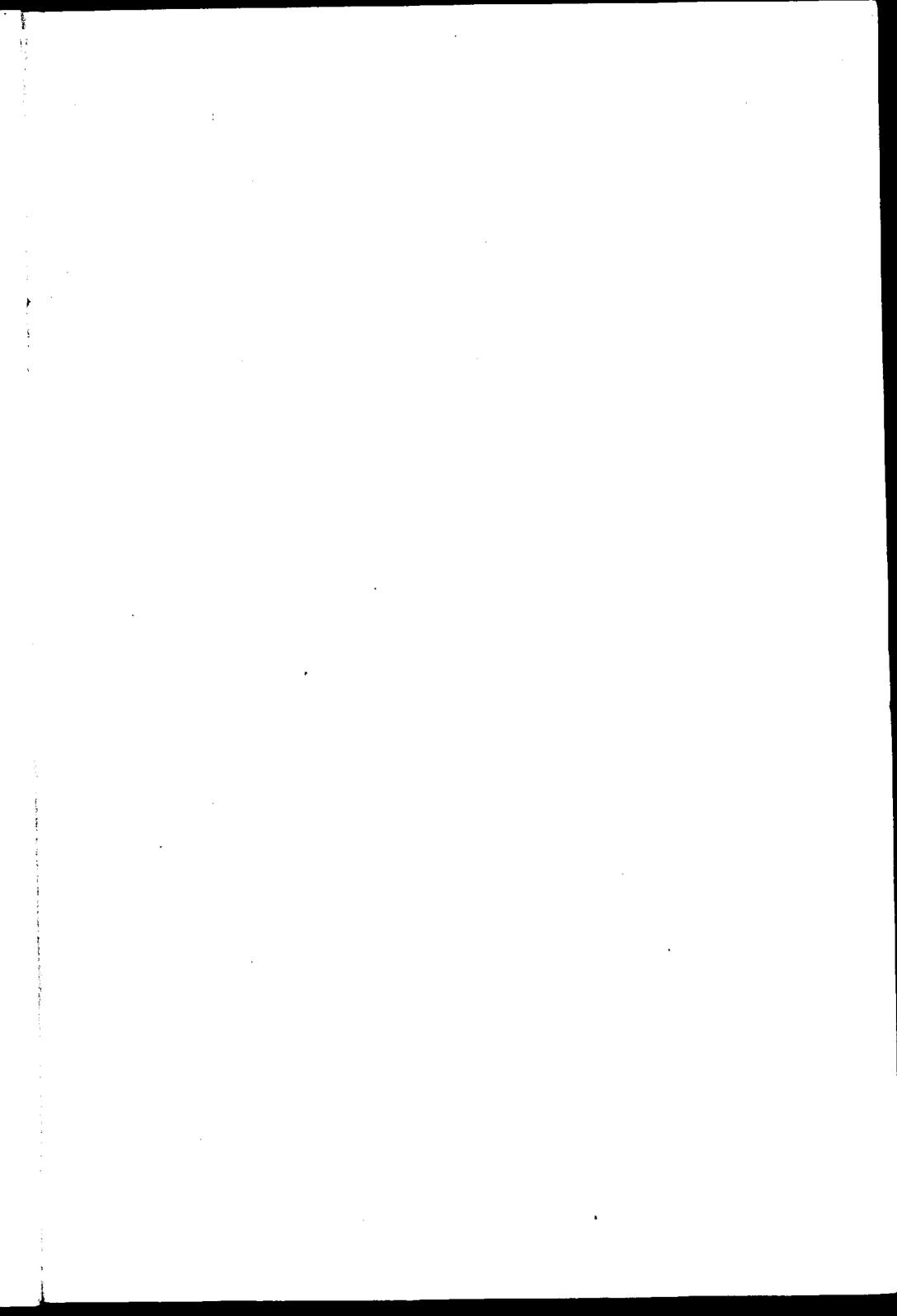
II.

Bei grösseren impermeablen Harnröhrenstricturen ist die Urethrotomia externa ev. mit Verlegung der Harnröhre indicirt.

III.

Bei Placenta praevia ist, falls der Muttermund hinreichend erweitert ist, die Wendung das richtige Verfahren.





10316