

Aus der Univ.-Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin, Deutschland.
(Direktor: Prof. Dr. H. Herxheimer).

DIE WIRKUNG VON ANTIPYRETISCHEN UND
ANALGETISCHEN SUBSTANZEN AUF DAS
MENSCHLICHE BRONCHIALASTHMA UND DAS
EXPERIMENTELLE
MEERSCHWEINCHENASTHMA

Von

E. STRESEMANN

Für die medikamentöse Behandlung des Bronchialasthmas sind eine Unzahl von Substanzen empfohlen worden, deren Wirksamkeit nicht in allen Fällen experimentell bewiesen ist. Manche von diesen haben sich trotz dieses Mangels eingebürgert. Hierzu gehören z.B. Phenazon (Ph.) und Dimethylaminophenazon (Aph.). Diese Substanzen finden sich in vielen gebräuchlichen Asthmapräparaten, und zwar z.T. in Dosierungen, die sie als pharmakologisch wirksame Bestandteile dieser Kombinationspräparate erkennen lassen. Ein in der ärztlichen Praxis sehr geläufiges derartiges Asthmamittel hat z.B. folgende Zusammensetzung: Phenyl dimethylpyrazolon 0,84, Phenyl dimethyljodpyrazolon 0,01, Phenacetin 0,05, Coffein 0,1, Digitalis 0,0003, Strophanthin 0,0002, Lobelin concentr. 0,0001; ein anderes Präparat ist zusammengesetzt aus: Dimethylaminophenazon 1,7, Ephedrin 0,15, Kal. jod. 1,0, Natr. benz. 2,0, Spir. vini 3,0, Ol. Anisi, – Eucalypti – Thymi 0,02, Aqua ad 20,0. Präparate ähnlicher Zusammensetzung finden sich in der deutschen Arzneimitelliste des Jahres 1961 (Rote Liste) unter 55 verschiedenen Markennamen, an deren Herstellung sich 44 Firmen beteiligen. Der Umsatz solcher Medikamente durch die Apotheken ist nicht unerheblich, zumal diese Mittel von Asthmakranken auch ohne Rezeptur er-

TABELLE I

*Umsatz einer Grosstadtapotheke an Ph.- oder Aph.-haltigen Asthmamitteln
im Jahre 1960.*

Vierteljahr	Tabletten, bzw. Pulver (oder Tropfen in E.D.*)
I.	12 262
II.	9 902
III.	6 957
VI.	13 662
Sa. 42 783	
zusätzlich 359 Tabletten bzw. Pulver (oder Tropfen in E.D.*), deren geringer Umsatz nicht in Vierteljahrs-Mengen aufgeteilt wurde	
= 43 142	
	Tabletten, bzw. Pulver (oder Tropfen in E.D.*)

Der Gehalt dieser Mittel an Ph. oder Aph. schwankt zwischen 0.035 und 1,7 g pro Tabl., bzw. Pulver, bzw. Einzeldosis der Asthma-Tropfen.

* Bei Asthma-Tropfen wurde 1 Einzeldosis (E.D.) = 20 Tropfen 1 Tablette bzw. 1 Pulver gleichgesetzt und so in die Aufstellung einbezogen.

worben werden können. Ein Apotheker der Berliner Innenstadt, der einen Wohnbezirk von 8 500 Einwohnern versorgt, teilte mit, dass er im Jahr 1960 43 142 Asthma-Tbl. bzw. Pulver¹ verkaufte, wobei der Umsatz der Wintermonate etwa das doppelte der Sommermonate betrug (Tab. I). Dieser erhebliche Umsatz spricht dafür, dass das in diesen Medikamenten enthaltene Ph. und Aph. wirksame Substanzen in der Asthmabehandlung sind. In der Pharmakologie sind allerdings diese Stoffe in dieser Indikation unbekannt; der Gebrauch von Ph. und Aph. beim Bronchialasthma dürfte auf ältere Mitteilungen aus der Zeit der Entdeckung des Antipyrins im Jahre 1884 zurückgehen, in denen an Hand kasuistischer Beobachtungen die Wirkung des Antipyrins (Phenazon) beim Bronchialasthma beschrieben wurde (*Dueñas*, 1889; *Huchard*, 1889; *Archangelski*, 1889; *Smith*, 1890). Experimentelle Beiträge zur Frage der Wirkung des Phenazon beim Asthma fehlen bisher, abgesehen von einer Veröffentlichung von

¹ Incl. Asthma-Tropfen, von denen 1 Einzeldosis 1 Tbl. gleichgesetzt wurde.

Lichterfeld (1960) über die Wirkung von 0,2 g Phenazon auf die Atmung, die auch Feststellungen an einigen Asthmatikern einschliesst.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Wirkung von Substanzen mit analgetischen und antipyretischen Eigenschaften auf das Bronchialasthma. Mit Rücksicht auf die allergische Ätiologie eines grossen Teils der Asthmaerkrankungen wurde ferner der Einfluss einiger dieser Stoffe auf das experimentelle Meerschweinchenasthma untersucht.

KLINISCH-EXPERIMENTELLER TEIL

Material und Methode.

Bei den für die Untersuchungen an Asthmatikern verwendeten Substanzen handelte es sich um Phenazon, Dimethylaminophenazon, Phenylbutazon, Acetylsalicylsäure und um Flufenamsäure [N-(α,α,α -trifluoro-m-tolyl) Anthranilsäure], eine in experimenteller Erprobung befindliche neue Substanz (*Winder et al.*, 1963). Dieses Präparat wurde von der Fa. Parke, Davis & Co.² entwickelt, eingehend tierexperimentell geprüft und zeichnet sich ebenfalls durch gute antipyretische und weniger ausgeprägte analgetische Eigenschaften aus. Die Toxizität der Substanz im Tierversuch ist relativ gering. (LD 50 für Mäuse $850 \pm 32,1$ mg/kg); die an Menschen als therapeutisch wirksam angenommene Dosis liegt bei 1 mg/kg.

Alle Substanzen wurden in verschiedenen Dosierungen per os gegeben. (Phenazon 0,5–2,0 g; Dimethylaminophenazon 0,6–1,8 g; Phenylbutazon 0,4–1,0 g; Acetylsalicylsäure 0,9–2,1 g; Flufenamsäure 0,05–0,2 g). In diesen Dosierungen wurden die Medikamente ohne Nebenwirkungen vertragen, lediglich bei den hohen Dosen Dimethylaminophenazon klagten einzelne Patienten über ein leichtes Schwindelgefühl. Zum Zeitpunkt der Untersuchungen standen die Patienten nicht unter dem Einfluss einer broncholytisch wirksamen Therapie. Zur Kontrolle der Ergebnisse wurde bei vielen dieser Kranken ein Placebo-Versuch durchgeführt.

Bei den zu den Untersuchungen herangezogenen Patienten handelte es sich um chronische Asthmatiker mit meist jahrelangem Krankheitsverlauf. Die Mehrzahl dieser Kranken hatte typische Ruhedyspnoeanfälle mit Husten und Auswurf. Im anfallsfreien Intervall bestand bei vielen Patienten Belastungsdyspnoe. Bei einigen Patienten hatte sich das Asthma aus einem sich über Jahre hinziehenden Vorstadium mit ausschliesslich bronchitischen Symptomen entwickelt; bei einigen anderen bestand neben der Bronchitis nur Belastungsdyspnoe. In diesen Fällen wurde dann auf ein Bronchialasthma geschlossen, wenn eine Eosinophilie des Sputums vorlag oder andere allergische Erkrankungen z.B. eine allergische

² Ann Arbor, Michigan.

Rhinitis bestanden, resp. wenn im Hauttest positive Reaktionen gegenüber Allergenen nachweisbar waren. Das Asthma einer Reihe von Kranken gehörte zum exogen-allergischen Typ, andere hatten ein sog. infektiives Asthma. Zum Zeitpunkt der vorliegenden Untersuchungen waren die Patienten frei von Ruhedyspnoe; es bestanden bei ihnen jedoch eine unterschiedlich ausgeprägte Belastungsdyspnoe, sowie bronchitische Symptome.

Die Prüfung der Wirkung der verwendeten Substanzen an chronischen Asthmatikern erfolgte durch spirometrische Bestimmung der Vitalkapazität (VK) an einem geschlossenen widerstandsarmen Spirometer-System (Typ Benedict-Roth) mit Nebenschluss zur Einleitung von Aerosolen (Herxheimer, 1949). Gemessen wurde die VK (mindestens 3 Bestimmungen) vor Einnahme und 60 Min. nach Einnahme des Medikamentes. Neben diesen Bestimmungen wurden die 1-sec-Kapazität (FEV₁), der Tiffenau-Test und der Peak Flow unter dem Einfluss von Phenazon, Dimethylaminophenazon und Flufenamsäure ermittelt. Die Bestimmung der 1-sec-VK erfolgte am gleichen Spirometer bei einer Trommelgeschwindigkeit des Kymographen von 0,45 cm/sec. Für die Messungen des Peak Flow wurde ein Wright'sches Peak Flow-Meter (Fa. Airmed, Harlow, Engl.) verwendet. Das Gerät misst nach dem Prinzip der Anemometrie den Spitzenfluss des forcierten Ausatemvolumens, der während 1/100 sec besteht. Die Messwerte werden in L/Min ausgedrückt; bei Gesunden wurden mit diesem Gerät Peak Flow-Werte im Bereich von 400–600 L/Min ermittelt. Die spirometrischen Untersuchungen an chron. Asthmatikern erfolgten nur an solchen Kranken, deren VK bei Feststellung der Ausgangslage keine grösseren Schwankungen aufwies.

Die statistische Auswertung aller Versuchsergebnisse dieser Arbeit erfolgte unter Anwendung der t-Verteilung nach Fisher und Yates (1953).

ERGEBNISSE

Phenazon

In 67 Einzelversuchen mit verschiedenen Dosen Phenazon bewirkte diese Substanz bei chron. Asthmatikern in allen Dosierungen eine statistisch hochsignifikante Steigerung der VK ($P < 0,001$). Die Zunahme der VK betrug zwischen 10 und 12 % des Ausgangswertes (s. Abb. 1), Dosen von 2,0 g wirkten nicht stärker als die kleinste angewendete Dosis von 0,5 g. Die scheinbare Überlegenheit von 0,5 g Phenazon gegenüber 1,0 g liess sich statistisch nicht sichern. Am gleichen Patienten führten höhere Dosen als 0,5 g Phenazon in 14 Fällen zu einer weiteren Steigerung der Vitalkapazität gegenüber dem mit 0,5 g Phenazon erzielten Steigerungswert. (Tab. II).

Demgegenüber ergab sich in orientierenden Versuchen an

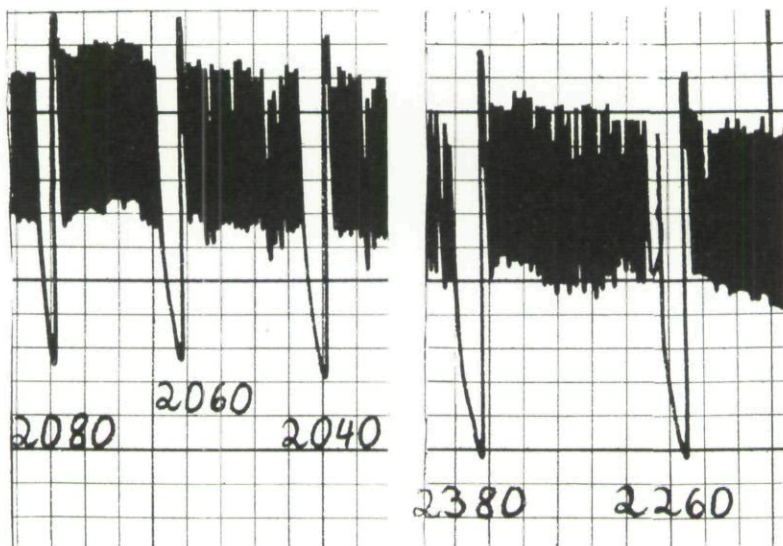


Abb. 1.

Spirogramm eines Asthmikers vor und nach Einnahme von 2,0 g Phenazon.

Linke Hälfte des Spirogrammes: vor Phenazon.

Rechte Hälfte: 1 Stunde nach 2,0 g Phenazon oral.

Die Zahlen bedeuten die VK in ccm.

3 gesunden Versuchspersonen erwartungsgemäss keine Steigerung der VK nach Einnahme von 0,5 g Phenazon. Unabhängig von der Einnahme eines Medikamentes steigerten diese Probanden in Kontrollversuchen ihre VK im Verlauf von 1 Stunde bis zu 3 % des Ausgangswertes. Placebo-Versuche an 17 Asthmatikern ergaben keine Änderung der VK im Verlauf von 60 Min (Tab. II).

Der Tiffeneau-Test stieg nach 1,0 g Ph. nicht an; der Anstieg der Mittelwerte von 3 % ist statistisch nicht signifikant. ($P > 0,4$). Auch die Peak Flow-Bestimmungen vor und nach 1,0 g Ph. ergaben keinen signifikanten Unterschied ($P > 0,25$). Hingegen war die Steigerung der 1-sec-Kapazität (FEV_1) von 8 % unter Ph. statistisch signifikant ($P < 0,005$) (Tab. II).

TABELLE II
Die Wirkung verschiedener antipyretischer Substanzen auf die Lungenfunktion von chron. Asthmatikern
(einschl. Placeboversuchen).

	Phenazon	Dimethyl-Aminophenazon	Phenylbutazon	Acetylsalicylsäure	Flufenamsäure	Placebo
<i>Vitalkapazität</i>						
Dosis	0,5	1,0	2,0	0,6	1,5	1,8
$\bar{x}$	+12	+10	+12	+8	+13	+11
n	29	31	7	25	13	18
σ	8,4	8,5	4,1	3,8	4,9	7,4
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<i>Tiffeneau-Test</i>						
Dosis	1,0	0,6	1,5 u. 1,8			
$\bar{x}$	+3	-1,2	+3			
n	18	25	32			
σ	10,4	13,4	19,5			
P	>0,1	>0,3	>0,15			
<i>FEV₁</i>						
Dosis	1,0	0,6	1,5 u. 1,8			
$\bar{x}$	+8	+9	+15			
n	18	25	32			
σ	11,5	17,3	10,4			
P	<0,005	<0,01	<0,0005			
<i>Peak Flow</i>						
Dosis	1,0	0,6	1,5 u. 1,8			
$\bar{x}$	-1,7	+8	+9,6			
n	18	26	21			
σ	11,5	16,7	17,9			
P	>0,25	<0,0125	<0,0125			

Erläuterung: $\bar{x}$ = Mittelwert der Zunahme (+) bzw. des Abfalls (—) in %.

Dimethylaminophenazon (s. Tab. II)

37 chron. Asthmatiker erhielten in 56 Versuchen Dimethylaminophenazon in Dosen von 0,6–1,8 g per os. In allen Dosierungen ergab sich hierbei eine hochsignifikante Steigerung der VK gegenüber dem Placebo ($P < 0,001$). Mit steigender Dosis erhöhte sich der Steigerungseffekt auf die VK (P für den Dosisunterschied 0,6 gegenüber 1,5 g $< 0,01$). Der Vergleich der Wirkungen von Ph. und Aph. liess einen signifikant stärkeren Effekt von 0,5 g Ph. gegenüber 0,6 g Aph. sichern ($P < 0,05$).

Das in der 1. Sec ausgeatmete Lungenvolumen (FEV_1) stieg nach Dimethylaminophenazon in Dosen von 0,6 bis 1,8 g signifikant an ($P < 0,01$ bzw. $< 0,0005$). Auf die Relation des 1 Sec.-Atemstosstestes (FEV_1) zur gesamten VK=(Tiffeneau-Test) hatte Aph. keinen Einfluss. Die für Bronchialasthma in typischer Weise erniedrigten Werte lagen vor und 1 Stunde nach Aph.-Einnahme bei etwa 45 %.

Die Peak Flow Messungen ergaben nach 0,6 g sowie nach 1,5 und 1,8 g Aph. signifikante Steigerungen des Spitzenwertes des expiratorischen Atemvolumens ($P < 0,0125$).

Acetylsalicylsäure

Mit 0,9 g Acetylsalicylsäure liess sich bei Asthmatikern eine VK-Steigerung von 14 % erzielen ($P < 0,0005$). In dieser Dosierung war Acetylsalicylsäure der VK-Steigerung nach 0,6 g Aph. und allen Dosen Phenylbutazon, nicht jedoch den verschiedenen Dosierungen von Phenazon, signifikant überlegen. Mit steigender Dosis fand sich ein Wirkungsabfall von Acetylsalicylsäure. Die Vitalkapazitäts-Steigerung von 7 % nach einer Dosis von 2,1 g war jedoch signifikant ($P < 0,005$), bzw. unterschied sich signifikant vom Placeboversuch ($P < 0,001$). (Tab. II).

Phenylbutazon

Unter den geprüften Pharmaka hatte Phenylbutazon die geringste Steigerungswirkung auf die VK. 0,4 g Phenylbutazon

steigerten die VK auf 4 %, 1,0 g auf 5 % des Ausgangswertes. Diese Steigerungen waren aber für beide Dosen Phenylbutazon signifikant ($P < 0,005$ bzw. $< 0,0005$). (Tab. II).

Flufenamsäure (N-trifluoro-tolyl-anthranilsäure)

Die Flufenamsäure hatte in allen Dosierungen einen signifikanten Steigerungseffekt auf die Vitalkapazität von Asthmatikern ($P < 0,01$ resp. $< 0,001$). Nach 0,05 g war dieser Effekt mit 7 % mässig stark und stieg bei einer Dosis von 0,2 g auf 10 % an. Diese Wirkungssteigerung war jedoch statistisch nicht signifikant ($P > 0,2$) (Tab. II). Die FEV_1 liess sich auch durch Dosen von 0,2 g Flufenamsäure nicht signifikant steigern. Der Tiffeneau-Test sank nach 0,2 g Flufenamsäure geringfügig ab. Auf den Peak Flow der Asthmatiker liess sich mit 0,05 g und mit 0,2 g ein signifikanter Steigerungseffekt auf Peak Flow erzielen ($P < 0,05$). (Tab. II).

TIEREXPERIMENTE

Material und Methode

Zur Prüfung der antianaphylaktischen Wirkung von antipyretischen und analgetischen Substanzen wurde die Methode des experimentellen anaphylaktischen Mikroschocks (Herxheimer, 1952 a) angewendet. Gruppen von 7–15 eiweissensibilisierten Meerschweinchen erhielten die zu prüfenden Substanzen in verschiedenen Dosierungen intramuskulär oder intraperitoneal injiziert. 45 Minuten (i.p.-Injektion) bzw. 60 Min. (i.m.-Injektion) später wurden die Tiere der Auslösung des anaphylaktischen Meerschweinchenasthas durch Inhalation eines 5 % Eiweissaerosols ausgesetzt. Die Berechnung der antianaphylaktischen Wirkung einer Substanz erfolgte nach dem Vorgehen von Armitage, Herxheimer &

Rosa (1952) auf Grund der Formel $p = (1 - \frac{c}{t}) \times 100$, wobei p den anti-anaphylaktischen Schutz einer Substanz in Prozent des totalen Schutzes, t die unter dem Einfluss der Substanz erzielte Schockzeit (in Sec.) und c den Mittelwert der 7 Tage vor und nach dem Experiment festgestellten beiden Kontrollzeiten des anaphylaktischen Mikroschocks (in Sec.) darstellt. Tiere, deren Schockzeiten bei den Kontrollversuchen länger als 175" waren, wurden ausgesondert, da ihre Schockempfindlichkeit zu gering war. Aus diesem Grund beruhen einzelne Resultate auch auf Gruppen mit weniger als 7 Tieren. Es liess sich feststellen, dass einige Meerschweinchen bei Dosen von 0,5 g/kg Phenazon, 0,4–0,5 g/kg Di-

methylaminophenazon und bei 0,15 g/kg Phenylbutazon toxische Erscheinungen, z.B. Kollaps und tonisch-klonische Krämpfe zeigten, die meist tödlich endeten.

Für die Untersuchung über den Einfluss von Phenazon auf das Histamin-, Acetylcholin- und Serotoninasthma des Meerschweinchens wurde das gleiche Verfahren angewendet, statt des Eiweissaerosols jedoch eine der drei genannten Substanzen vernebelt (Histamin 1/2 %, Acetylcholin 1 %, Serotonin 1 %). Auch für diese Experiments wurden nur solche Tiere verwendet, deren Schockzeit unter dem Einfluss dieser Substanzen nicht mehr als 175" betrug.

ERGEBNISSE

Phenazon schwächte den experimentellen anaphylaktischen Mikroschock der Meerschweinchen im Mass der verwendeten Dosis ab. Dieser Schutzeffekt von Ph. gegenüber dem anaphylaktischen Meerschweinchenasthma begann bei intramuskulärer Injektion bei einer Dosis von 0,1 g/kg und steigerte sich bis zur Dosis von 0,45 g/kg annähernd linear. Diese höchste Dosis führte zu einem antianaphylaktischen Schutz von 82 %. Das Ergebnis der intraperitonealen Injektion entsprach dem der intramuskulären Injektion; nur bei einer Dosis von 0,2 g/kg Ph. war der Schutz durch die intraperitoneale Applikation höher. Im toxischen Dosisbereich von 0,5 g/kg war der antianaphylaktische Schutz fast vollständig. (Tab. III und Abb. 2).

Dimethylaminophenazon hatte ebenfalls eine abschwächende Wirkung auf den anaphylaktischen Mikroschock. Von den 4 intramuskulär getesteten Dosen von 0,1–0,25 g/kg war 0,1 g/kg unwirksam, 0,15–0,25 g/kg ergaben einen zunehmenden Schutz. Bei intraperitonealer Injektion von Aph. war der antianaphylaktische Schutz durch die entsprechenden Dosen derselbe wie bei der intramuskulären Injektion. (Tab. III, Abb. 2).

Auch *Phenylbutazon* hatte eine antianaphylaktische Wirkung, die in den geprüften Dosisbereichen den beiden anderen geprüften Pyrazolen entsprach. Die Testung von Dosen über 0,1 g/kg liess sich wegen der Toxizität der Substanz nicht durchführen (Tab. III, Abb. 2). Gewichtsgleiche Dosen der verwendeten Pyrazole waren von gleicher Wirkung auf den

anaphylaktischen Mikroschock; die hierbei beobachteten Unterschiede der Mittelwerte der Schutzwirkung waren statistisch nicht signifikant. Eine Ausnahme machte nur Dimethylaminophenazon in der kleinsten intramuskulär verwendeten Dosis von 0,1 g/kg, in der es den beiden anderen Pyrazolen signifikant unterlegen war ($P < 0,01$ bzw. $< 0,05$).

TABELLE III

Phenazon-, Dimethylaminophenazon- und Phenylbutazonwirkung auf den experimentellen anaphylaktischen Mikroschock.

1. Phenazon										
a) intramuskuläre Injektion										
Dosis	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5
$\bar{x}$	9	28	39	37	41	53	—	75	82	—
n	21	23	24	19	4	32	—	17	28	—
σ	17	27	23	18	13	23	—	19	15	—
b) intraperitoneale Injektion										
Dosis	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5
$\bar{x}$	—	—	33	55	56	64	72	74	82	89
n	—	—	3	15	6	18	21	4	28	16
σ	—	—	28	17	15	28	17	6	15	15
2. Dimethylaminophenazon										
a) intramuskuläre Injektion										
Dosis	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5
$\bar{x}$	—	9	35	47	69	—	—	—	—	—
n	—	9	7	15	3	—	—	—	—	—
σ	—	9	20	23	8	—	—	—	—	—
b) intraperitoneale Injektion										
Dosis	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5
$\bar{x}$	8	18	46	57	—	76	—	—	—	—
n	8	16	9	4	—	8	—	—	—	—
σ	13	19	13	27	—	14	—	—	—	—
3. Phenylbutazon										
(intramuskuläre Injektion)										
Dosis	0,05	0,075	0,1							
$\bar{x}$	18	23	29							
n	12	12	4							
σ	28	26	15							

Erläuterung: $\bar{x}$ = Mittelwert des antianaphylaktischen Schutzes in %.

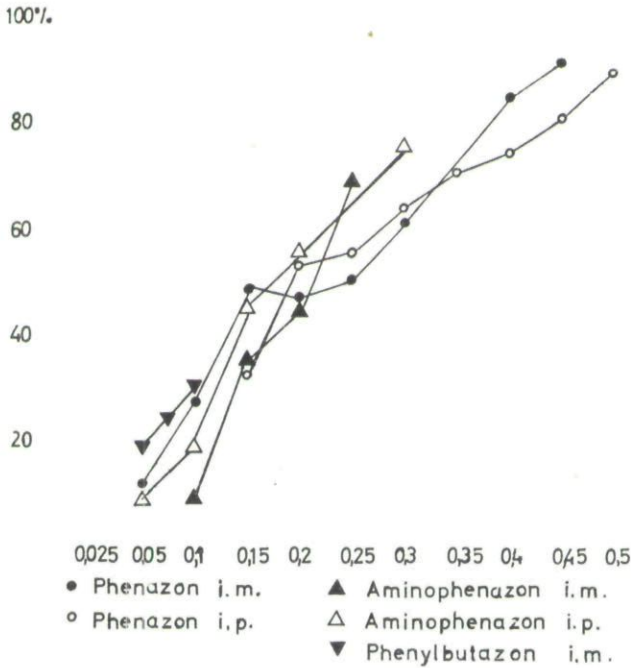


Abb. 2.

Die Wirkung verschiedener Dosen antipyretischer Substanzen auf das anaphylaktische Meerschweinchenasthma.

Abszisse: Dosis in g/kg Meerschweinchen.

Ordinate: Schockbeschutz in %.

Auf das *Acetylcholin-Asthma* des Meerschweinchens hatte Ph. eine eindeutig abschwächende Wirkung. Der Schutzeffekt war bei einer Dosierung von 0,1 und 0,2 g/kg Ph. derselbe wie gegenüber dem anaphylaktischen Mikroschock und stieg mit höheren Dosen annähernd linear (Tab. IV). Der Wirkungsunterschied zwischen 0,2 g und 0,45 g/kg Ph. war hochsignifikant ($P < 0,001$).

Das *Histamin-Asthma* der Meerschweinchen wurde von Ph. bereits in der kleinen Dosis von 0,025 g/kg signifikant abgeschächt ($P < 0,001$). Die Schutzwerte stiegen mit höheren Dosen linear an; bei 0,45 g/kg Ph. bestand ein fast vollständiger antianaphylaktischer Schutz. (Tab. IV).

TABELLE IV

Phenazon-Wirkung auf das experimentelle Acetylcholin-, Histamin- und Serotonin-Asthma des Meerschweinchens.

<i>Acetylcholin-Asthma</i>						
Dosis	0,1	0,2	0,35	0,45	0,5	
$\bar{x}$	29	38	46	61	76	
n	17	27	11	50	12	
σ	30	31	23	21	17	
<i>Histamin-Asthma</i>						
Dosis	0,025	0,05	0,1	0,2	0,35	0,45
$\bar{x}$	19	28	35	46	77	93
n	10	21	23	21	6	4
σ	12	14	25	21	13	7
<i>Serotonin-Asthma</i>						
Dosis	0,05	0,1	0,2	0,3	0,35	0,45
$\bar{x}$	18	38	70	68	86	86
n	12	45	22	6	25	21
σ	21	27	28	22	14	14

Erläuterung: $\bar{x}$ = Mittelwert des antiasthmatischen Schutzes in %.

Gegen das *Serotonin-Asthma* war Ph. ebenfalls gut wirksam. In der Dosis von 0,2 g/kg war der Schutz mit 70 % signifikant stärker als gegenüber dem Histamin- und Acetylcholinasthma des Meerschweinchens ($P < 0,01$ bzw. $< 0,001$), in den übrigen Dosen bestand dieser Unterschied jedoch nicht. (Tab. IV).

DISKUSSION

Die geprüften Pyrazole, Acetylsalicylsäure und die antipyretische Versuchssubstanz Trifluoro-tolyl-anthranilsäure (Flufenamsäure) sind bei Bronchialasthma therapeutisch wirksam.

Der Nachweis ihrer Wirksamkeit an Hand von VK-Messungen entspricht dem Vorgehen anderer Autoren in ähnlichen pharmakodynamischen Untersuchungen (Colmes, Medalia & Faktoroff, 1931; Hurtado & Kaltreider, 1934; Westcott & Gilson, 1942; Levy & Seacury, 1947; Schiller & Dodge, 1947;

Bresnick, Beakey, Levison & Segal, 1949; Herschfus, Rubitzki, Beakey, Bresnick, Levison & Segal, 1951; Crews & Herxheimer, 1952; Booy-Noord, Orie, TenCate, Sloots & Bolt, 1957). Die VK-Messung erfüllt die Voraussetzungen geeigneter Empfindlichkeit gegenüber den Schwankungen der Lungenfunktion, obwohl sie nur eine Teilfunktion derselben registriert und ist daher für klinisch-experimentelle Zwecke sehr brauchbar. In den vorliegenden Untersuchungen sind jedoch noch andere Tests, wie FEV- und Peak Flow-Messungen durchgeführt worden, um den Einfluss von verschiedenen Substanzen auch auf andere Funktionen der Lunge zu ermitteln.

Steigerungen der VK von mehr als 5–6 % unter medikamentösem Einfluss liegen in unserem Krankenmaterial ausserhalb der spontanen Schwankungen dieser Messungen bei chronischen Asthmatikern, wie das Ergebnis der Placebo-Versuche zeigte. Die durch die verwendeten Substanzen erzielten Vitalkapazitätssteigerungen wurden von vielen Kranken auch subjektiv empfunden, wenn sie im Bereich von 10 % und darüber lagen. Dies entspricht unserer Erfahrung mit der subjektiven Steigerungswirkung durch Broncholytika, z.B. Isopropylnoradrenalin. Die mit den Pryazolen und Acetylsalicylsäure erzielten Steigerungseffekte auf die VK lagen im Allgemeinen unter den bei chron. Asthmatikern im Intervall mit der Inhalation von Adrenalin-haltigen Mitteln bewirkten Steigerungen von etwa 20 % nach *Booy-Noord u. Mitarb. (1957)*, bzw. von 17 % nach *Herschfus, Bresnick & Segal (1953)*, und 25 % nach *Cander & Comroe (1955)*. Dies ist nicht überraschend, da die Adrenalin-körper zu den stärksten Bronchodilatoren gehören. Andererseits ist nicht zu erwarten, dass Phenazon bei Gesunden eine Steigerung der VK bewirkt, da eine gesunde Lunge einer Steigerung der VK durch Medikamente nicht zugänglich ist, auch nicht durch die stark wirkenden Broncholytika wie Isopropylnoradrenalin. Der Gesunde atmet stets mit einem Optimum seiner Lungenfunktion und kann seine Funktionsreserven jederzeit voll mobilisieren. Verbesserungen der Lungenfunktion bei Gesunden werden allen-

falls im Training der einzelnen Funktionstests beobachtet, da der Ungeübte es erlernen muss, bestimmte Atmungsformen zu produzieren und so seine Leistungen in gewissen Grenzen steigern kann. Es ist daher unwahrscheinlich, dass Phenazon die VK von Gesunden steigert, wie dies *Lichterfeld* (1960) aus ihren Untersuchungen an 10 Probanden geschlossen hat, die 0,2 g Phenazon i.v. erhielten. Aus dem Mittelwert der beobachteten Vitalkapazitätssteigerungen von 2,7 % liess sich vielmehr nur auf die normalen Schwankungen dieses Testes bei Gesunden bzw. auf einen Trainingseffekt schliessen. In eigenen orientierenden Untersuchungen hat Phenazon auch in Dosen von 0,5 g die VK erwartungsgemässe nicht beeinflusst.

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Dimethylaminophenazon auf die Lungenfunktion sind bisher noch nicht durchgeführt worden. Diese Substanz unterschied sich in ihrer Wirkung auf die VK in unseren Untersuchungen von der des Phenazon nur durch eine etwas geringere Wirksamkeit bei kleineren Dosierungen. Die Steigerung des Effektes unter höheren Dosen Dimethylaminophenazon liess auf eine Dosis-Wirkungsbeziehung schliessen, die sich für Phenazon nicht ermitteln liess. Im Tierversuch bestand demgegenüber für beide Substanzen eine parallel verlaufende Wirkungssteigerung mit steigenden Dosen.

Über die Verwendung von Phenylbutazon bei Bronchialasthma liegen einige klinische Arbeiten vor, die jedoch nur wenig kritische Informationen über den Wert dieser Behandlung enthalten. (*Rowe, Tuft, Mechanick & Rowe*, 1953; *Stephens, Yeoman, Holbrook, Hill & Goodin*, 1952; *Strazza & Resselar*, 1953; *Dell'Aera*, 1957). *Dell'Aera* (1957) glaubt, dass Phenylbutazon nicht nur den Asthmaanfall abkürze, sondern auch zu Remissionen führe. *Rechenberg* (1961) behandelte eine Asthmatikerin im Anfall erfolgreich mit Phenylbutazon i.v. In unseren Untersuchungen liess sich feststellen, dass Phenylbutazon unter den verwendeten Pyrazolen die geringste Wirkung auf die VK von Asthmatikern hatte. *Rechenberg* (1961) ist zuzustimmen, dass die Behandlung des Asthmas mit Phenyl-

butazon mehr theoretisches Interesse als praktische Bedeutung habe.

Die in den vorliegenden Untersuchungen beobachtete Steigerung der VK nach Acetylsalicylsäure bestätigt den schon früher bekannten Effekt dieser Substanz beim Bronchialasthma (*Herxheimer*, 1952 b). Wegen des nicht seltenen Vorkommens von Sensibilisierungen mit gelegentlich tödlichem anaphylaktischem Schock dürfte aber die Acetylsalicylsäure-Therapie des Bronchialasthmas nicht empfehlenswert sein.

Während die VK der Asthmatiker durch die geprüften Substanzen gesteigert wurde, ergaben die Messungen des Peak Flow, der FEV₁ und des Tiffeneau-Testes, die nach Phenazon, Dimethylaminophenazon und Flufenamsäure ermittelt wurden, keine einheitliche Steigerung. Die Ausgangswerte dieser Bestimmungen waren herabgesetzt, wie dies für den Tiffeneau-Test beim chron. Asthmatiker bekannt ist (*Beale, Fowler & Comroe*, 1952; *Herschfus u. Mitarb.*, 1953; *Scherrer, Kostyal, Wirzejewski, Schmid & v. Geuns*, 1956; *Kelp*, 1961) und konnten durch Phenazon, Dimethylaminophenazon und Flufenamsäure nur zum Teil gesteigert werden. Dimethylaminophenazon und Flufenamsäure steigerten den Peak Flow signifikant, hingegen war Phenazon ohne Wirkung auf diesen Test. In einer Gruppe von Asthmatikern, deren Peak Flow-Werte ohne medikamentöse Beeinflussung innerhalb von 1 Std. gemessen wurden, liess sich eine grosse Streuung der Einzelwerte feststellen. Dies lässt auf eine hohe Empfindlichkeit des Gerätes gegenüber Schwankungen in der Ausführung des Testes schliessen. Solche Schwankungen eines forcierten Atemstosses sind kaum zu vermeiden, werden aber beim Asthma darum grösser sein, weil der Asthmatiker wegen der Neigung zu Bronchialspasmen unter forciertem Expirium oder der raschen Veränderung des Sekretgehaltes von Bronchien seinen Atemstoss häufig nicht in identischer Stärke reproduzierten kann. Diese Feststellung schränkt den Wert des Gerätes für Untersuchungen wie die vorliegenden ein.

Messungen des Atemstosses unter der Wirkung eines Pyrazolonderivates wurden auch von *Jülich* (1959) an 8 Gesunden

und 12 Emphysematikern vor und nach 0,2 g Phenazon mit dem Pneumotachographen nach Hochrein vorgenommen. Seine Ergebnisse decken sich mit den unseren über den Atemstoss an chronischen Asthmatikern nach einer Phenazon-Gabe von 1,0 g, wie die Tabellen seiner Arbeit nach Korrektur eines Additionsfehlers ergeben. Die Resultate von *Jülich* stehen daher in Einklang zu unserer Feststellung, dass sich mit 1,0 g Phenazon keine Wirkung auf dem Atemstoss von Asthmatikern erzielen liess. Hingegen steigerte in unseren Untersuchungen Dimethylaminophenazon und Flufenamsäure die Peak Flow-Werte signifikant.

In den vorliegenden Untersuchungen blieb das Verhältnis der FEV_1 zur gesamten Vitalkapazität (Tiffeneau-Test) unter Phenazon, Dimethylaminophenazon und Flufenamsäure in allen verwendeten Dosen fast unverändert. Die Absolutwerte der FEV_1 stiegen jedoch nach Phenazon und Aminophenazon. Dies lässt auf eine Abnahme der dynamischen Atemwiderstände unter diesen Substanzen schliessen, z.B. infolge von Erweiterungen des Bronchialsystems. Wenn sich der Quotient FEV_1/VK hierbei nicht änderte, so lässt dies erkennen, dass das Verhältnis von dynamischer zu statischer Lungenfunktion unverändert blieb, wobei beide Faktoren eine proportionale Steigerung erfuhren. Mit Flufenamsäure liess sich eine Beeinflussung der FEV_1 auch mit höheren Dosen nicht erzielen. Die nur schwach signifikante Zunahme der Peak Flow-Werte nach Flufenamsäure lässt darauf schliessen, dass diese Substanz in der Beeinflussung der dynamischen Atemwiderstände relativ wenig wirksam war.

Bei den beobachteten Wirkungen der geprüften Substanzen am Bronchialsystem von Asthmatikern und von anaphylaktischen Meerschweinchen könnte es sich um spezifische, gegen die allergischen bzw. anaphylaktischen Abläufe beim Asthma von Mensch- und Meerschweinchen gerichtete Effekte gehandelt haben, z.B. um einen spezifischen Antagonismus gegenüber einer der bei diesen Abläufen freigesetzten Substanzen; es könnte aber auch ein unspezifischer Effekt der geprüften Substanzen vorliegen, nämlich eine spasmolytische Wir-

kung auf die Bronchialmuskulatur. Die Wirkung von verschiedenen analgetischen und antipyretischen Substanzen auf den tierexperimentellen anaphylaktischen Schock ist erstmals von *Matsuda* (1928) untersucht worden. *Matsuda* prüfte u.a. Aminophenazon, Phenazon, Chinin, Acetanilid und Salicylsäure gegenüber dem durch intravenöse Antigeninjektion ausgelösten anaphylaktischen Schock von eiweissensibilisierten Meerschweinchen. In Parallelität zu unseren Ergebnissen stellte *Matsuda* ebenfalls für Phenazon mit steigender Dosis einen steigenden antianaphylaktischen Schutz fest. Aus welchem Grund *Matsuda* mit Dimethylaminophenazon keine Schutzwirkung gegen den anaphylaktischen Schock erzielte, muss nach den eigenen, eindeutig positiven Ergebnissen mit dieser Substanz offen bleiben. *Ono* (1940) untersuchte das Verhalten von Präcipitinen und Komplement nach Injektion von 0,2 g Phenazon/kg Meerschweinchen und fand, dass unmittelbar nach dem anaphylaktischen Schock bei den sensibilisierten Tieren Präcipitine und Komplement weniger abnahmen, als bei den sensibilisiertem nicht mit Phenazon vorbehandelten Kontrolltieren. Nach *Ono* soll es sich bei dieser Phenazon-Wirkung um eine Hemmung der Antigen-Antikörperreaktion handeln, d.h. um eine Hemmung der Bindung von Antigen und Antikörper infolge einer durch Phenazon bewirkten Änderung ihres Kolloidalzustandes. Diese Ergebnisse von *Ono* bedürfen wegen ihrer grundsätzlichen Bedeutung weiterer immunologischer Bestätigung.

Die Wirkung von Dimethylaminophenazon auf den anaphylaktischen Schock ist auch von *Lepper, Caldwell, Smith & Miller* (1950) sowie von *Cattaneo* (1950) tierexperimentell untersucht worden. Am Kaninchen liess sich der durch intracardiale Antigeninjektion ausgelöste anaphylaktische Schock durch Dimethylaminophenazon etwas abschwächen. *Tomeck* (1955) spricht unter Bezug auf experimentelle Untersuchungen von *Januschke & Lasch* (1926) am isolierten Bronchuspräparat des Meerschweinchen von einem peripheren spasmolytischen Effekt des Dimethylaminophenazon. Die Feststellung einer erschlaffenden Wirkung auf die Trachealmuskula-

tur des Meerschweinchens durch Dimethylaminophenazon und Phenylbutazon (*Bhoola, Collier, Schachter & Shorley, 1962*) könnte dieser Auffassung Recht geben. *Lepper u. Mitarb. (1950)* erzielten eine schwache Schutzwirkung gegen den anaphylaktischen Schock bei Kaninchen, sowohl durch Amino-phenazon wie durch Salicylate. Natriumsalicylat ist von *Smith (1949)* in seiner Wirkung gegen den anaphylaktischen Schock am Meerschweinchen geprüft worden, wobei eine schwache antianaphylaktische Wirkung festgestellt wurde. Salicylsäure hat nach *Herxheimer (1955)* keine antianaphylaktische Wirkung. Auch die Wirkung von Phenylbutazon auf den anaphylaktischen Schock ist von *Herxheimer (1955)* untersucht worden. *Herxheimer* verwendete eine Dosis von 50 mg/kg und konnte keinen Schutzeffekt feststellen. Dies dürfte auf die relativ kleine Dosis Phenylbutazon zurückzuführen sein, mit der auch in unseren Versuchen kein nennenswerter Effekt zu erzielen war. *Tigano (1955)* konnte mit Dosen von 25 und 50 mg/kg Phenylbutazon ebenfalls keine Schutzwirkung gegenüber dem durch intracardiale Injektion ausgelösten anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens feststellen. Unserer eigenen Resultate lassen erkennen, dass die antianaphylaktische Schutzwirkung dieser Substanz erst bei Dosen über 50 mg/kg einsetzt.

Eine Reihe von Untersuchern haben sich mit der Wirkung der Pyrazole und Salicylate gegenüber dem Histaminschock des Meerschweinchens befasst (*Eppinger, Faltischek, Kaunitz & Popper, 1934; Jaques & Domenjoz, 1950; Tigano, 1955; Sicuteri & Testi, 1953*) bzw. mit dem Einfluss dieser Substanzen auf die Histaminfreisetzung aus der sensibilisierten Meerschweinchenlunge nach Antigenzugabe (*Mongar & Schild, 1957; Trethewie, 1957*). *Eppinger & Mitarbeiter (1934)* stellten fest, dass Meerschweinchen durch Dimethylaminophenazon vor den tödlichen Folgen einer intracardialen Histamininjektion bewahrt werden können. *Jaques & Domenjoz (1950)* nahmen eine histaminantagonistische Wirkung des Amino-phenazon und Phenylbutazon an, die sie am isolierten Meerschweinchendarm nachwiesen, die jedoch dem Effekt der Anti-

histaminika deutlich unterlegen war. Aufgrund ihrer Untersuchungen gelangten *Mongar & Schild* (1957) zu dem Schluss, dass die Antipyretica sowie die übrigen von ihnen getesteten Substanzen nicht als kompetitive Antagonisten, sondern als unüberwindbare Antagonisten („unsurmountable antagonists“) wirken. *Mongar & Schild* stellten fest, dass keine spezifisch wirksamen Substanzen gegen die Histaminfreisetzung bekannt sind, da alle von ihnen geprüften Substanzen zugleich mit der Histaminfreisetzung auch andere Zellfunktionen beeinträchtigen. Die Histaminfreisetzung der anaphylaktischen Meerschweinchenlunge konnte ferner von diesen Autoren experimentell unabhängig vom Ablauf der Antigen-Antikörper-Reaktion gehemmt werden. *Edman & Mongar* (1961) stellten fest, dass eine Zunahme von Sulfhydryl-Gruppen nach Sprengung von Disulfid-Bindungen im Gewebe, wie sie sich durch Cystein, Thioglycolat und Glutathion in bestimmten Konzentrationen auslösen liess, die Freisetzung von Histamin nach Antigeneinwirkung auf die sensibilisierte, zerkleinerte Meerschweinchenlunge unterbindet. Alle Substanzen, die die Histamin-freisetzung unterbinden, hemmen auch die Kontraktilität der glatten Muskulatur und den O_2 -Verbrauch (*Mongar & Schild*, 1957). Es liess sich zeigen, dass die Kontraktion der glatten Muskulatur kein wesentlicher Schritt im Ablauf der Histaminfreisetzung durch das Antigen ist; die Kontraktionshemmung kann auch unabhängig von der Histaminfreisetzung ablaufen.

Diese Feststellungen sind für das Verständnis der beobachteten Wirkungen der antipyretisch wirksamen Substanzen beim Asthma des Menschen und des Meerschweinchens wichtig. Es ist danach wahrscheinlich, dass alle geprüften Substanzen ihre Wirkungen nicht vermittelt einer Hemmung der anaphylaktischen Reaktion bzw. eines spezifischen Antagonismus gegenüber Bronchialkrampf-auslösenden Substanzen (z.B. Histamin, Acetylcholin, Serotonin) ausgelöst haben, sondern unmittelbar zu einer Kontraktionshemmung der Bronchialmuskulatur geführt haben. Die Feststellung, dass der antispasmodische Effekt unter vergleichbaren Dosen Phenazon gegen-

über allen zu Bronchialkrampf führenden Einwirkungen etwa gleich stark ausgeprägt war, stützt diese Annahme. Unter der Voraussetzung eines unspezifischen spasmolytischen Effektes am Bronchus finden auch die nachgewiesenen Wirkungen der Pyrazole, der Acetylsalicylsäure und des antipyretischen Versuchspräparates Flufenamsäure beim Bronchialasthma des Menschen eine Erklärung. Eine solche Annahme ist naheliegend, weil das menschliche Asthma grundsätzliche Ähnlichkeiten mit dem experimentellen Meerschweinchenasthma hat und sich auch in pharmakologischer Hinsicht sehr ähnlich wie dieses verhält (*Friebel, 1954*). Die im Tierexperiment im Vergleich zur Anwendung am Asthmatiker etwa 5–10fach höhere Dosierung der Pyrazole pro kg Körpergewicht ist mit der Annahme eines identischen Wirkungsmechanismus bei Mensch und Tier durchaus vereinbar.

Nach den Untersuchungen von *Mongar & Schild (1957)* kann es auch als ausgeschlossen gelten, dass die Wirkung von antipyretischen Substanzen auf das Bronchialasthma mittels des Hypophysen-Nebennierenrindensystems zustande kommt. Eine adrenohypophysäre Wirkung des Dimethylaminophenazons ist von *Pfeiffer & Lee (1950)*, von *Pfeiffer & Hasegawa (1951)*, eine direkte corticotrope Wirkung der Salicylate von *Weidemann (1955)* angenommen worden. Dies kommt jedoch für die hier beschriebenen Effekte nicht in Betracht, weil eine Mobilisierung endogenen Cortisons resp. Cortisols die beobachteten pharmakologischen Wirkungen keinesfalls ausgelöst haben könnte, da die endogen verfügbaren Mengen dieser Hormone für die Auslösung eines antiasthmatischen Effektes viel zu gering sind. Naheliegender wäre in diesem Zusammenhang eine Freisetzung von Catecholaminen aus ihren Speichern, doch fehlen entsprechende experimentelle Untersuchungen.

ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Phenazon, Dimethylaminophenazon, Phenylbutazon, Acetylsalicylsäure und Flufenamsäure steigerten die Vitalkapazität von chronischen Bronchialasthmatikern. Mit

steigender Dosis von Dimethylaminophenazon stieg die Wirkung auf die Vitalkapazität.

- 2) Das expiratorische 1-sec.-Atemvolumen (FEV_1) von Asthmatikern stieg nach Phenazon; Dimethylaminophenazon steigerte den Peak Flow und die FEV_1 . Flufenamsäure bewirkte eine Steigerung des Peak Flow.
- 3) Der experimentelle anaphylaktische Mikroschock des Meerschweinchens wurde durch Phenazon, Dimethylaminophenazon und Phenylbutazon im Verhältnis der verwendeten Dosen abgeschwächt.
- 4) Phenazon schwächte das experimentelle Histamin-, Serotonin- und Acetylcholinasthma des Meerschweinchens ab.

Frau *Braner* und Frau *Leuchte* danke ich für technische Hilfe. Parke, Davis & Co. stellte Versuchsmengen von Flufenamsäure in dankenswerter Weise zur Verfügung.

LITERATUR

- Archangelski, P. J.*: Antipyrine in diabetes insipidus, urticaria and in bronchial asthma. Medits. Obozr., Mosk. 31, 1000, 1889. Zit. n. Greenberg, L. A.: Antipyrin, New Haven, 1950.
- Armitage, P., Herxheimer, H. & Rosa, L.*: Protective action of antihistamines in anaphylactic microshock of guinea-pig. Brit. J. Pharmacol. 7, 625, 1952.
- Beale, H. D., Fowler, W. S. & Comroe, J. H.*: Pulmonary function studies in 20 asthmatic patients in the symptom free interval. J. Allergy 23, 1, 1952.
- Bhoola, K. D., Collier, H. O. J., Schachter, M. & Shorley, P. G.*: Actions of some peptides on bronchial muscle. Brit. J. Pharmacol. 19, 190, 1962.
- Booy-Norrd, H., Orie, N. G. M., TenCate, H. J., Sloots, S. & Bolt, D.*: The influence of various drugs on the vital capacity of asthmatics. Int. Arch. Allergy 10, 321, 1957.
- Bresnick, E., Beakey, J. F., Levinson, L. & Segal, M. S.*: Evaluation of therapeutic substances employed for the relief of bronchospasm. V. Adrenergic agents. J. Clin. Invest. 28, 1182, 1949.
- Cander, L. & Comroe, J. H., jr.*: A method for the objective evaluation of bronchodilator drugs. J. Allergy 26, 210, 1955.
- Cattaneo, R.*: Azione di vari medicamenti sull' anafilassia da siero. Minerva med. 65, 1249, 1950.

- Colmes, A., Medalia, D. & Faktoroff, E.*: The influence of adrenaline upon the vital capacity in asthma. *J. Allergy* 2, 356, 1931.
- Crews, S. J. & Herxheimer, H.*: The protective influence of graded doses of promethazine on induced asthmatic attacks of graded intensity. *Int. Arch. Allergy* 3, 329, 1952.
- Dell'Aera, P.*: Terapia dell'asma bronchiale con fenilbutazone. *Rif. med.* 71, 97, 1957.
- Dueñas, J. L.*: Antipyrin in asthma. *Brit. med. J.* 906, 1889.
- Edman, K. A. P. & Mongar, J. L.*: The essential role of SH and S-S groups in the anaphylactic reaction. *J. Physiol.* 157, 40 P, 1961.
- Eppinger, H., Faltitscheck, J., Kaunitz, H. & Popper, H.*: Über seröse Entzündung. *Klin. Wschr.* 13, 1103, 1137, 1934.
- Fisher, R. A. & Yates, F.*: Statistical tables for agricultural, biological and medical Research. Edinburgh, 1953.
- Friebel, H.*: Über das experimentelle allergische Asthma der Meerschweinchen und seine Beziehung zum Asthma des Menschen. *Int. Arch. Allergy* 5, 377, 1954.
- Gaensler, E. A.*: Air velocity index: a numerical expression of the functionally effective portion of ventilation. *Am. Rev. Tuberc.* 62, 17, 1950.
- Herschfus, J. H., Rubitzsky, H. J., Beakey, J. F., Bresnick, E., Levinson, L. & Segal, M. S.*: Evaluation of therapeutic substances employed for the relief of bronchial asthma. *Int. Arch. Allergy* 2, 97, 1951.
- Herschfus, J. A., Bresnick, E. & Segal, M. S.*: Pulmonary function studies in bronchial asthma. *Am. J. Med.* 14, 23, 1953.
- Herxheimer, H.*: Repeatable "Mikroshocks" of constant strength in guinea-pig anaphylaxis. *J. Physiol.* 117, 251, 1952 a.
- Herxheimer, H.*: The management of bronchial asthma. London, Butterworth, 1952 b.
- Herxheimer, H.*: Protection against anaphylactic shock by various substances. *Brit. J. Pharmacol.* 10, 160, 1955.
- Herxheimer, H.*: Respiratory recording of asthmatic attacks induced and terminated artificially. *J. Physiol.* 109, 4 P, 1949.
- Huchard, H.*: De l'antipyrine dans l'asthma. *Rev. gén. Clin.* 3, 453, 1889. *Zit. n.*
- Greenberg, L. A.*: Antipyrin. New Haven, 1950.
- Hurtado, A. & Kaltreider, N. L.*: Studies of total pulmonary capacity and its subdivisions. *J. clin. Invest.* 13, 1053, 1934.
- Januschke, H. & Lasch, F.*: Über die periphere Wirkung des Pyramidons. *Arch. exp. Pharmac.* 114, 70, 1926.
- Jaques, R. & Domenjoz, R.*: Histamin-antagonistische Wirkung bei Pyrazolen und Antihistaminen. *Arch. exp. Pharmac.* 212, 124, 1950.
- Jülich, H.*: Beitrag zur medikamentösen Therapie des Lungenemphysems. *Z. ges. innere Med.* 14, 295, 1959.
- Kelp, H. H.*: Das Residualvolumen beim Asthmakranken. *Klin. Wschr.* 39, 626, 1961.

- Lepper, M. H., Caldwell, E. R., jr., Smith, P. K. & Miller, B. F.*: Effects on anaphylactic shock of salicylates, amidopyrine and other chemically and pharmacologically related compounds. *Proc. Soc. exp. Biol. N.Y.* 74, 254, 1950.
- Levy, L. & Seacury, H.*: Spirometric evaluation of Benadryl in asthma. *J. Allergy* 18, 244, 1947.
- Lichterfeld, A.*: Spirometrische Untersuchungen über die Antipyrinwirkung auf die Ventilation. *Dtsch. Ges. Wesen* 16, 842, 1960.
- Lowell, F. C., Schiller, J. W. & Lynch, M. T.*: Estimation of daily changes in the severity of bronchial asthma. *J. Allergy* 26, 113, 1955.
- Matsuda, M.*: Die Schutzwirkung des Antipyrins gegen Anaphylaxie-Schock resp. Tod. *Z. Immun. Forsch.* 59, 319, 1928.
- Mongar, J. L. & Schild, H. O.*: Inhibition of the anaphylactic reaction. *J. Physiol.* 135, 301, 1957.
- Ono, H.*: Inhibiting effect of antipyrine on experimental anaphylaxis of guinea pigs. *J. Okayama med. Soc.* 52, 202, 1940.
- Oostrum, P. J. van*: Regularly repeated pulmonary function test on patients with bronchial asthma. *Proc. Europ. Acad. Allergy* 24, 1961.
- Pfeiffer, C. C. & Lee, R. E.*: The eosinophile response after dilaudid and acetyl-salicylic acid. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 98, 26, 1950.
- Pfeiffer, C. C. & Hasegawa, A. T.*: Effect of antipyrine on apparent 11-oxy-steroid excretion. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 103, 357, 1951.
- Rechenberg, H. K. v.*: Butazolidin. Stuttgart, 1961.
- Rowe, A., jr., Tufft, R. W., Mechanick, P. G. & Rowe, A. H.*: Phenylbutazone (Butazolidine) in musculoskeletal diseases, bronchial asthma and other allergic diseases. *Amer. Practit.* 4, 390, 1953.
- Roy, J., Chapin, H. B. & Favre, J.*: Studies in pulmonary ventilatory function. *J. Allergy* 26, 490, 1955.
- Scarrone, L. A., Levin, R. & Barach, A. L.*: Variations in the vital-capacity measurements in patients with bronchial asthma and pulmonary emphysema. *New Engl. J. Med.* 252, 57, 1955.
- Scherrer, M., Kostyal, A., Wirzejewski, H., Schmid, F. & Geuns, H. A. v.*: Zur Pathophysiologie des provozierten bronchialasthmatischen Anfalls. *Int. Arch. Allergy* 9, 65, 1956.
- Schiller, J. W. & Dodge, H. E.*: The effect of drugs in modifying the response of asthmatic subjects to inhalation of pollen extracts. *Ann. Allergy* 5, 564, 1947.
- Sicuteri, F. & Testi, A.*: Gli effetti di alcuni farmaci del gruppo pirazolico (piramidone, novalgina, butazolidina) sull'asma sperimentale istaminico della cavia. *Policlinico, Sez. med.* 60, 379, 1953.
- Smith, C.*: Antipyrin in Asthma. *Med. Chron., Manchester* 11, 465, 1890.
- Smith, P. K.*: Certain aspects of pharmacology of salicylates. *J. Pharmacol. exper. Therap.* 97, 353, 1949.

- Stephens, C. A. L., Yeoman, E. E., Holbrook, W. P., Hill, D. F. & Goodin, W. L.*: Benefits and toxicity of phenylbutazone (Butazolidine) in rheumatoid arthritis. J. Amer. med. Ass. 150, 1084, 1952.
- Strazza, J. A., jr. & Ressetar, M.*: Butazolidine treatment of arthritis; clinical studies with phenylbutazone. J. med. Soc. N. J. 50, 333, 1953.
- Tigano, F.*: Recerche sperimentali intorno all'attività del'fenilbutazone su alcuni fenomeni allergici - Nota I: Fenilbutazone e shock anafilattico. Nota II: Fenilbutazone e shock istaminico. G. Batt. Immun. 48, 134, 149, 1955.
- Thiel, K. & Quednau, W.*: Pneumotachographische Studien 1. Der Einfluss von Medikamenten auf die Asthmakurve. Dtsch. Arch. Klin. Med. 167, 196, 1930.
- Tomeck, S.*: Neue Betrachtungsweise über Angriffs- und Wirkungsweise der Pyrazolonpräparate. Arzneim. Forsch. 5, 53, 1955.
- Trethewie, E. R.*: The effect of butazolidine on the anaphylactic lung. Austr. J. exper. Biol. 35, 541, 1957.
- Weidemann, H.*: Ascorbinsäureherabsetzung in den Nebennieren hypophysektomierter Ratten durch Salicylsäure. Arch. exp. Pharmac. 225, 342, 1955.
- Westcott, F. H. & Gilson, R. A.*: The treatment of bronchial asthma by inhalation therapy with vital capacity studies. J. Allergy 14, 420, 1942.
- Winder, C. V., Wax, J., Serrano, B., Jones, E. M. & McPhee, M. L.*: Anti-inflammatory and antipyretic properties of N(α, α -trifluoro-m-tolyl) anthranilic acid (CI-440; flufenamic acid). Arthr. and Rheum. 6, 36, 1963.
- Wyss, F. & Schmid, F.*: Beruht die bronchial-asthmatische Dyspnoe auf einer Bronchialstenose? Schweiz. Med. Wschr. 38, 916, 1951.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.