

Aus der Universitäts-Augenklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. W. REICHLING)

**Untersuchungen zur Frage des Übertritts  
von 3,5-dioxo-1,2-diphenyl-4-n-butyl-pyrazolidin (Butazolidin)  
in das menschliche Kammerwasser**

Von  
**W. MÜNICH**

Für die medikamentöse Behandlung entzündlicher Reizzustände des vorderen Augenabschnittes, besonders bei rheumatischen Iridocyclitiden und Keratitiden wird seit einigen Jahren Butazolidin in Kombination mit Dimethylaminoantipyrin parenteral allgemein angewandt (BANGERTER, ČAVKA u. MILETIĆ; FRANCESCHETTI u. HABEGGER; HAGER). Tierexperimentelle und klinische Prüfungen haben jedoch inzwischen ergeben, daß Butazolidin allein genau so gut, bisweilen sogar besser wirkt als das Kombinationspräparat. So haben experimentelle Untersuchungen am Kaninchenauge gezeigt, daß parenteral verabfolgtes Butazolidin die durch Glycerininjektion in die Vorderkammer von Kaninchen erzeugte entzündliche Reaktion der vorderen Augenabschnitte (YOURISH u. Mitarb.) und die durch Lichtkoagulation hervorgerufene aseptische Chorioretinitis zu hemmen vermag (MEYER-SCHWICKERATH u. Mitarb.). Trotz hoher parenteral applizierter Dosen konnte ein Übertritt von Butazolidin in das Kammerwasser nicht beobachtet werden. Hieraus ist zu schließen, daß die in das Kammerwasser hineindiffundierende Menge bei parenteraler Anwendung entweder mit den z. Z. zur Verfügung stehenden Methoden nicht erfaßt werden kann, oder daß die dem Butazolidin eigene antiphlogistische Wirkung auf indirektem Wege (z. B. Stimulierung des Hypophysen-Nebennierenrindensystems) zustande kommt.

Zahlreiche experimentelle Ergebnisse sprechen jedoch dafür, daß Butazolidin seine therapeutische Wirksamkeit ohne Vermittlung von Hypophyse und Nebenniere durch direkten Angriff am Mesenchym entfalten kann (HILLER u. STRAUSS; WILHELMI u. PULVER). Einer Steigerung der Wirkstoffkonzentration im Kammerwasser dürfte deshalb beim Vorhandensein entzündlicher Vorgänge im vorderen Augenabschnitt große Bedeutung zukommen. Wir haben deshalb Untersuchungen angestellt, die die Frage klären sollten, ob bei lokaler Anwendung von Butazolidin ein meßbarer Übertritt von Substanz in das Kammerwasser erfolgt.

### Methodik

Die Untersuchungen wurden am Kammerwasser von Patienten durchgeführt, die wegen verschiedener Augenerkrankungen in unserer stationären Behandlung standen. Zu diesem Zwecke wurde bei jedem Patienten mit Hilfe einer Amslerschen Lanzenkanüle die vordere Augenkammer punktiert und das so gewonnene Kammerwasser für die Bestimmung der Leerextinktion verwendet. Anschließend wurden subconjunctival 15 mg Butazolidin in alkalischer Lösung mit Novocainzusatz injiziert. 14 Std nach der Butazolidin-Verabreichung wurde die vordere Augenkammer in gleicher Weise erneut punktiert und das so gewonnene Kammerwasser zur Bestimmung seines Butazolidingehaltes verwendet. Zur Bestimmung des Butazolidins im Kammerwasser bedienten wir uns im Prinzip der von BURNS u. Mitarb. angegebenen Methodik, die wir für unsere Zwecke entsprechend modifizierten. Im einzelnen wurde folgendermaßen vorgegangen: 0,1 ml Kammerwasser wurde mit 0,9 ml 0,3 n HCl und 4 ml eines Gemisches von 97 Teilen Heptan und 3 Teilen Amylalkohol versetzt und 60 min lang geschüttelt. Anschließend wurde 5 min lang bei 3000 rpm zentrifugiert. 2 ml der überstehenden organischen Phase wurden entnommen und mit 5 ml 2,5 n NaOH versetzt. Nun wurde 30 min lang geschüttelt und anschließend 5 min lang bei 3000 rpm zentrifugiert. Die anorganische Phase wurde von der organischen mit Hilfe eines Scheidetrichters getrennt. Sodann wurde die anorganische Phase in eine Quarzcuvette von 0,1 ml Schichtlänge überführt und im Zeiss-Opton-Spektralphotometer bei  $265\ \mu$  die Extinktion gegen 2,5 n NaOH bestimmt. Das für die Bestimmung der Leerextinktion vorgesehene Kammerwasser wurde in gleicher Weise bearbeitet. Dann wurde der hierbei ermittelte Extinktionswert von dem im Kammerwasser nach Butazolidinzufuhr gewonnenen Extinktionswert abgezogen und mit Hilfe des so errechneten Endwertes die Butazolidinmenge in  $\gamma/0,1$  ml Kammerwasser an Hand einer Eichkurve bestimmt.

### Ergebnisse

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt. In ihnen sind diejenigen Krankheitsfälle, bei denen keine Reizung des vorderen Uveaabschnittes klinisch nachweisbar war (Tabelle 1) denjenigen gegenübergestellt, die klinisch eine Reizung des vorderen Uveaabschnittes erkennen ließen (Tabelle 2). Von den insgesamt 15 in der Tabelle 1 aufgeführten Einzeluntersuchungen konnte nur in 3 Fällen eine geringe Butazolidinkonzentration im Kammerwasser nachgewiesen werden. Alle übrigen Kammerwasserpunktate enthielten kein Butazolidin. Die in Tabelle 2 aufgeführten 13 Einzelresultate zeigen dagegen mit nur einer Ausnahme, daß im entzündlich gereizten Kammerwasser ein mitunter sogar beträchtlicher Butazolidingehalt vorhanden ist.

In Tabelle 1 beträgt das aus den 15 Einzelwerten gebildete arithmetische Mittel 1. Nach der  $3\sigma$ -Regel liegt der wirkliche Mittelwert der in der Tabelle 1 aufgeführten Zahlenwerte im Bereiche  $1 \pm 1,7$ , d. h. die Versuchsreihe widerspricht nicht der Annahme, daß der wirkliche Mittelwert 0 ist.

In Tabelle 2 beträgt das aus 13 Einzelwerten gebildete arithmetische Mittel 14,3. Nach der  $3\sigma$ -Regel liegt der wirkliche Mittelwert der in

Tabelle 1. *Übertritt von 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-n-butyl-Pyrazolidin (Butazolodin) in das Kammerwasser menschlicher Augen ohne klinisch nachweisbare entzündliche Reizung der vorderen Uveaabschnitte*

Menge des subconjunctival verabfolgten Butazolodins: 15 mg

| Diagnose   | Nachgewiesene Menge von Butazolodin im Kammerwasser (γ/0,1 ml) |
|--|--|
| Cataracta senilis . . . . .                                    | 0  |
| Glaucoma chronicum . . . . .                                   | 0  |
| Cataracta senilis und Glaucoma chronicum secundarium . . . . . | 0  |
| Cataracta senilis . . . . .                                    | 7,0  |
| Cataracta senilis . . . . .                                    | 0  |
| Cataracta senilis . . . . .                                    | 0  |
| Cataracta senilis . . . . .                                    | 3,5  |
| Cataracta senilis . . . . .                                    | 0  |
| Cataracta senilis . . . . .                                    | 0  |
| Aderhauttumor . . . . .  | 0  |
| Buphthalmus . . . . .  | 5,0  |
| Zentralvenenthrombose . . . . .                                | 0  |
| Zentralvenenthrombose . . . . .                                | 0  |
| Cataracta senilis . . . . .                                    | 0  |
| Glaucoma absolutum . . . . .                                   | 0  |

Tabelle 2. *Übertritt von 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-n-butyl-Pyrazolidin (Butazolodin) in das Kammerwasser menschlicher Augen mit klinisch nachweisbarer entzündlicher Reizung der vorderen Uveaabschnitte*

Menge des subconjunctival verabfolgten Butazolodins: 15 mg

| Diagnose   | Nachgewiesene Menge von Butazolodin im Kammerwasser (γ/0,1 ml) |
|--|--|
| Akute Iridocyclitis nach perforierender Verletzung . . . . . | 11,3   |
| Akute Iridocyclitis nach perforierender Verletzung . . . . . | 31,7   |
| Akute Iridocyclitis bei Diabetes mellitus . . . . .          | 21,0   |
| Heterochromiecyclitis . . . . .                              | 10,5   |
| Akute Iridocyclitis nach Contusio bulbi . . . . .            | 20,0   |
| Akute Iridocyclitis nach Contusio bulbi . . . . .            | 5,0  |
| Akute Iridocyclitis nach perforierender Verletzung . . . . . | 13,5   |
| Akute Iridocyclitis nach perforierender Verletzung . . . . . | 28,5   |
| Akute Iridocyclitis ungeklärter Genese . . . . .             | 12,7   |
| Akute Iridocyclitis nach perforierender Verletzung . . . . . | 22,5   |
| Iritische Reizung nach Staroperation . . . . .               | 6,5  |
| Chronische Iridocyclitis ungeklärter Genese . . . . .        | 2,5  |
| Chronische Iridocyclitis unbekannter Genese . . . . .        | 0  |

Tabelle 2 aufgeführten Zahlenwerte im Bereiche  $14,3 \pm 8,2$ . Also kann man annehmen, daß der mittlere Gehalt an Butazolodin im entzündlich veränderten Kammerwasser höher ist als der mittlere Gehalt an Butazolodin im nicht entzündlich veränderten Kammerwasser. Prüft man diese Hypothese genauer mit Hilfe von STUDENTS Test oder WILCOXONS Test, wobei beide Untersuchungsreihen zusammen ausgewertet werden, so ergibt sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit, die kleiner als 0,001 % ist.

### Besprechung der Ergebnisse

Die kritische Betrachtung der in den Tabellen 1 und 2 niedergelegten Ergebnisse läßt klar erkennen, daß beim Vorhandensein von entzündlichen Reizzuständen im vorderen Uveaabschnitt infolge der gesteigerten Permeabilität der Blutkammerwasserschranke, die mit Hilfe des Fluoresceintestes von AMSLER u. HUBER sichtbar gemacht werden kann, ein vermehrter Einstrom von Butazolidin in das Kammerwasser erfolgt. Experimentell konnte bereits nachgewiesen werden, daß Butazolidin lokale Wirkungen entfaltet. So wird schon in sehr geringer Konzentration das Hefewachstum vollständig gehemmt (KUZELL et al.), durch länger dauernde Zufuhr die Gewebsatmung der Leber gesenkt (KLEINSORG u. KRÜSKEMPER) und in hoher Verdünnung die Wachstumsenergie von Bindegewebekulturen vermindert (BUCHER). An der überlebenden Kalbscornea übt Butazolidin einen deutlichen Einfluß auf die säurelöslichen Phosphorverbindungen aus (MÜNICH) und vermag die <sup>32</sup>P-Aufnahme zu vermindern (KÖHLER). Die bei entzündlichen Augenkrankungen erwünschte antiphlogistische Wirkung des Butazolidins wird um so stärker in Erscheinung treten, je näher und in umso wirksamerer Konzentration es an den Ort der Entzündung herangeführt werden kann. Die subconjunctivale Verabfolgung von Butazolidin bei Erkrankungen von Regenbogenhaut und Ciliarkörper, die zu einer nachweisbaren Anreicherung dieses Stoffes im Kammerwasser führt, kann somit in solchen Fällen von Nutzen sein, die eine aktive antiphlogistische Therapie erfordern. Entsprechende klinische Untersuchungen sind im Gange.

### Literatur

AMSLER, M., F. VERREY et A. HUBER: L'humeur aqueuse et ses fonctions. Paris: Masson & Cie. 1955. — BANGERTER, A.: Erfahrungen mit Irgapyrin „Geigy“ in der Ophthalmologie. Praxis (Bern) **268** (1950). — BUCHER, O.: Die Wirkung von Butazolidin auf Bindegewebekulturen in vitro. Schweiz. med. Wschr. **1955**, 538. — BURNS, I.I., R. K. ROSE, TH. CHENKIN, A. GOLDMANN, A. SCHULERT and B. B. BRODIE: The physiological disposition of phenylbutazone (butazolidin) in man and a method for its estimation in biological material. J. Pharmacol. exp. Ther. **109**, 346 (1953). — ČAVKA, V., u. S. MILETIĆ: Über die Irgamid- und Irgapyrin-Therapie bei Augenkrankheiten. Med. Arch. **7**, 105 (1953). — FRANCESCETTI, A., et H. HABEGGER: L'Irgapyrin en ophthalmologie. Ann. Oculist. (Paris) **186**, 749 (1953). — HAGER, H.: Irgapyrin-Therapie bei Augenkrankheiten. Ophthalmologica (Basel) **124**, 204 (1952). — HILLER, I., u. E. STRAUSS: Zur Frage der Stoffwechselwirksamkeit von Pyrazolonderivaten. Medizinische **17**, 613 (1954). — KLEINSORG, H., u. H. W. KRÜSKEMPER: Der Einfluß von Butazolidin auf die Schilddrüse. Arch. int. Pharmacodyn. **C 3—4**, 441 (1955). — KÖHLER, V.: Beeinflussung der P<sup>32</sup>-Aufnahme der überlebenden Hornhaut durch Butazolidin. Ärztliche Forsch. **9**, I/346—I/348 (1955). — KUZELL, W. C., R. W. SCHAFFARZICK, W. E. NAUGLER, G. GAUDIN, E. A. MANKLE and B. BROWN: Phenylbutazone (butazolidin) in gout. Amer. J. Med. **16**, 212—217 (1954). — MEYER-

SCHWICKERATH, G., E. GRÜTERICH u. P. NIESEL: Die Wirkung von Butazolidin auf experimentelle Entzündungen am Augenhintergrund. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **129**, 358 (1956). — MÜNICH, W.: Die Beeinflussung säurelöslicher Phosphorverbindungen, insbesondere von Adenosintriphosphat und Adenosindiphosphat in den Hornhautgeweben durch 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-n-butyl-pyrazolidin. *Arzneimittel-Forsch.* **6**, 729 (1956). — WAERDEN, B. W. VAN DER: Mathematische Statistik. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957. — WILHELMI, G., u. R. PULVER: Untersuchungen zur Frage eines peripheren Angriffspunktes der Pyrazole bei der antiphlogistischen Wirkung. *Arzneimittel-Forsch.* **5**, 221 (1955). — YOURISH, N., B. PATON, B. B. BRODIE and I. I. BURNS: Effect of phenylbutazone (butazolidin) on experimentally induced ocular inflammation. *Arch. Ophthal. (Chicago)* **53**, 264 (1955).

Priv.-Doz. Dr. W. MÜNICH, Univ.-Augenklinik Würzburg, Röntgenring 12