Aus dem Hansasanatorium in Danzig.

Ueber Benzosalin.

Von Dr. R. Freund.

Schon bald nach Einführung der Salicylsäure in den Arzneischatz wurde versucht, das Mittel durch andere zu ersetzen, welche die bekannten schädlichen Nebenwirkungen — Dyspnoe, Reizwirkung auf den Magen, profuse Schweiß, Ohrensausen, Benommenheit, Schwindel, Delirien — nicht haben sollten. Um das Jahr 1880 schien vor allem die Benzoessäure berufen zu sein, wegen ihrer Vorzüge als Ersatzpräparat für die Salicylsäure herangezogen zu werden, da bei ihr die unangenehmen Nebenwirkungen weniger sichtbar waren, sodaß das Präparat manche warmen Fürsprecher fand, trotzdem es hinter der Salicylsäure in seiner Wirksamkeit — speziell beim akuten Gelenkrheumatismus — etwas zurückstand. Von den neueren Präparaten ist außer dem Natrium salicylicum und dem Salol besonders das Aspirin, die Acetylsalicylsäure, in Aufnahme gekommen.

Vor etwa einem Jahre wurde aus der von Leydenschen Klinik das Benzosalin als ein neues Salicylpräparat empfohlen und als dessen besonderer Vorzug hervorgehoben, daß es nie Störungen des Verdauungstraktes, der Nieren und des Herzens hervorruft (1). Die letzte Eigenschaft veranlaßte mich, das Präparat an einigen Herzkranken zu prüfen, zumal bei allen anderen Salicylpräparaten, speziell auch dem in der letzten Zeit so viel, vielleicht gar zu viel gebrauchten Aspirin, sich leicht Störungen von seiten des Herzens zeigten, welche sich meist als Druck in der Herzgegend den Patienten subjektiv fühlbar machten.

Es ist ja bekannt, daß bei Herzkranken mit allen Antipyreticis Vorsicht nötig ist, und man hat verschiedentlich versucht, Verbindungen herzustellen, die unschädlich für das Herz sein sollen, so das kampfersaure Pyramidon, welches nach Valentini das Herz „eher anregen, als schwächen soll“ (2). In der Tat liegt ein Bedürfnis nach derartigen Mitteln vor. Ist doch der Arzt, welcher gezwungen ist mit internen Mitteln vorzugehen, nicht immer in der Lage, nach Beendigung der Fieberperiode sicher zu beurteilen, ob eine zurückbleibende Herzschwäche auf die Krankheit oder das gereichte Medikament zurückzuführen ist. Aber auch Fälle, in denen die Patienten wegen Kopfschmerzen oder Katers und anderer leichter Störungen das ja noch im Handverkauf zu habende Aspirin nahmen und durch fortgesetzten Gebrauch cardiale Beschwerden bekamen, hatte ich häufig zu beobachten Gelegenheit.

Ob eine Schädigung des Herzens bedenklicher Natur bei Salicylpräparaten eintritt, ist allerdings aus der vorliegenden Literatur nicht zu ersehen. Die meisten Erfahrungen beziehen sich auf Salicylanwendung bei Gelenkrheumatismus. Daß die Salicylsäure die Herzaffektion bei akutem Gelenkrheumatismus nicht günstig beeinflusst, ist bekannt. Von verschiedenen Seiten wurde auch eine direkte Verschlimmerung beobachtet, so in der alten Literatur von Hardy-Herard, Gubler u. a. (3). Auch Pribram selbst rät zur Vorsicht mit Salicylaten bei gleichzeitiger Herzaffektion und verwirft die großen Gaben bei allen Kranken, bei denen das Herz betroffen ist. Ja, er glaubt die zunehmende Häufigkeit der Herzfehler nicht nur nach akutem Gelenkrheumatismus, sondern auch nach Infektionskrankheiten mit der Medikation in Zusammenhang bringen zu müssen, eine Ansicht, der auch ich nach meinen Erfahrungen zustimmen muß.

Das Benzosalin soll nach den bisherigen Angaben einige Vorzüge besitzen, um derentwillen es Beachtung verdient.

Das von der Firma Hoffmann, la Roche & Co., Basel, in den Handel gebrachte „Benzosalin“ ist nach den Angaben des Prospektes der Methylester der Benzoylsalicylsäure von der chemischen Formel $C_6H_5 \cdot \begin{matrix} O \\ \diagup \\ COOCH_3 \end{matrix} \cdot \begin{matrix} O \\ \diagdown \\ COC_6H_5 \end{matrix}$. Die Firma scheint nach den Angaben im Prospekte vor allem im Auge gehabt zu haben, ein Präparat herzustellen, das erst im Darm gelöst wird, damit die schweren, gastrischen Erscheinungen, welche nach anderen Salicylpräparaten auftreten können, vermieden werden. In der Tat lösen sich die kaum schmeckenden, nadelförmigen Kristalle des Benzosalins nicht im Magensaft, oder doch nur in Spuren, während es im Darm leicht und qualitativ in seine beiden Komponenten — die Salicylsäure und Benzoëssäure — zerlegt wird. Da nun diese beiden Verbindungen in den Körper übergehen, so müssen sie auch jeder seine Wirkung entfalten. Von vornherein ist also bei diesen beiden Präparaten keine andere Wirkung zu erwarten, als die der einzelnen Säuren, wenn man von dem Umstand absieht, daß das Benzosalin den Magen nicht angreift, was freilich nicht hoch genug angeschlagen werden kann.

Ueber die Wirkung der beiden Komponenten des Benzosalins — der Salicylsäure und der Benzoëssäure — von denen letztere damals als Ersatzpräparat für erstere empfohlen wurde, liegt eine vergleichende Untersuchung von Kobert (4) vor. Kobert betont den Wert der „narkosenartigen Herabsetzung der Funktionen der Zentralorgane des Zentralnervensystems“, welche der Benzoëssäure zukommt, und gibt das Resultat seiner Vergleichung in einer Zusammenstellung, welche ich hier wörtlich anführen will, weil sie die Eigentümlichkeit der Mittel genau hervorhebt. „Salicylsäure und Benzoëssäure ähneln sich in folgenden Punkten: 1. Beide verlassen den Körper, nachdem sie sich mit Glykokoll gepaart haben. 2. Beide freie Säuren wirken antiseptisch. 3. Beide erhöhen den Stoffumsatz des tierischen und menschlichen Organismus stark. 4. Beide setzen die Temperatur herab. 5. Beide können zu Magenhyperämie führen (bis Blutung.) 6. Beide retardieren die Atmung, selbst bei Vagusdurchschneidung. Salicylsäure und Benzoëssäure unterscheiden sich in folgenden Punkten: 1. Das Natriumsalz der Benzoëssäure wirkt antiseptisch, das der Salicylsäure nicht. 2. Salicylsäure und Benzoëssäure bewirken zwar gleichmäßig erst eine Reizung des Zentralnervensystems und dann eine Lähmung. Das Reizungsstadium ist aber bei der Benzoëssäure verschwindend kurz und wird eigentlich nur an Fröschen deutlich beobachtet, während das Lähmungsstadium von sehr langer Dauer ist. Umgekehrt bei Salicyl. 3. Die Salicylsäurepräparate bewirken daher intensives Ohrensausen und hochgradiges Schwitzen und bisweilen eine Art auffälliger Dyspnoe, die Benzoëpräparate nur in geringem Grade oder garnicht. 4. Bei Salicyl ist eine Herzlähmung die Regel, bei Benzoëssäure eine Respirationslähmung. Aus diesem Grunde ist das Lähmungsstadium bei Salicylsäure von viel kürzerer Dauer, als bei Benzoëssäure. 5. Der Sektionsbefund ergibt nach dem Salicylsäuretod gewöhnlich Ekchymosen an Pleura und Herz, bei Benzoëtod Ekchymosen am Magen. 6. Die Benzoëssäure hat expektorierende Wirkung.“

Von den beiden Präparaten gleichmäßig zukommenden Wirkungen ist zunächst die schädliche, oder doch unerwünschte — die Magenhyperämie — dadurch umgangen, daß das Benzosalin erst im Darm gespalten wird und so erst hier seine Wirkung entfalten kann. Die bakterizide und antiseptische Wirkung ist beiden Präparaten gemeinsam und muß sich also unterstützen.

Von den verschiedenen Wirkungen scheint mir besonders die auf das Nervensystem von Wichtigkeit. Hier sind bei der Salicylsäure besonders die Reizsymptome stark, während bei der Benzoëssäure beim Menschen, ohne Reizwirkung, ein langdauerndes Lähmungsstadium eintritt. Es wäre also möglich, daß hier durch die Wirkung der Benzoëssäure die bekannten Reizwirkungen der Salicylsäure — Ohrensausen, Schwitzen, Dyspnoe — aufgehoben oder doch

verringert werden, wenn beide Stoffe im Körper kreisen, wie das bei der Darreichung von Benzosalin der Fall ist. In der Tat habe ich es so bei meinen Kranken gefunden; in den gegebenen Dosen, selbst bei 4 g täglich, habe ich Dyspnoe und Ohrensausen niemals beobachtet, und der Schweißausbruch war nie so profus, daß er den Kranken schwächte, wie wir das sonst nach großen Salicylsäuredosen oft beobachteten.

Am wichtigsten aber schien mir die Frage, wie sich das Herz bei der Darreichung von Benzosalin verhalte. Arbeiten über die Einwirkung der Benzoëssäure allein auf das Herz sind mir nicht bekannt. Von einigen Autoren wurde sie als Excitans und zugleich als Expectorans bei der Pneumonie alter Leute angewandt (5). Im Tierexperiment bewirkt sie eine Zunahme der Pulsfrequenz. Da die Salicylsäure die Herztätigkeit verlangsamt und den Blutdruck erniedrigt (6), wäre auch hier von dem Benzosalin eine günstige antagonistische Wirkung der beiden Komponenten zu erhoffen. Daß keine Störungen von seiten des Herzens auftraten, wurde ja auch schon in der Arbeit aus der von Leydenschen Klinik hervorgehoben.

Bei meinen Nachprüfungen versuchte ich nun zunächst das Mittel bei Herzgesunden und war stets mit seinen Erfolgen zufrieden. Ich gab es bei Neuritis und chronischem Gelenkrheumatismus, lanzinierenden Schmerzen der Tabiker, Polyneuritis und Schmerzen unbestimmter Natur. In keinem Fall habe ich unangenehme Nebenwirkungen gesehen, sodaß das Mittel von den Kranken stets gern genommen wurde, und stets machte sich die schmerzstillende „narkoseartige“ Wirkung geltend.

Sodann gab ich Benzosalin bei Herzkranken.

Fall 1. Frau S. 21. März 1906. 57 Jahre alt, verheiratet, keine Kinder, ein Abort. Patientin hatte mit 18 Jahren Nervenfeber, mehrfach Influenza. Seit einigen Jahren zunehmende Körperschwäche. Jetzige Klagen: Husten, lebhaftes Schmerzen in allen Gliedern, die sie hindern, sich zu bewegen, Kriebeln, starkes Zittern. Appetit ist gering, Stuhl angehalten. Bisherige Behandlung: Aspirin, doch klagt Patientin, nach dem Mittel Herzdruck und Kurzatmigkeit bekommen und den Appetit verloren zu haben. Es treten gelegentlich Anfälle von Bewußtlosigkeit auf, die mit Erbrechen verbunden sind.

Status: Patientin ist in schlechtem Ernährungszustand, schlaffe Muskulatur, gelbe, fahle Hautfarbe, blasse Schleimhäute, Zunge belegt. Die ausgestreckte Hand zittert, das Zittern nimmt bei Bewegung zu. Die Lungen geben überall normalen Perkussionsschall, über der ganzen Lunge feuchte Rasselgeräusche, Atemfrequenz 30. Puls weich, 80, kaum fühlbar, unregelmäßig. Cor nicht vergrößert, Spitzenstoß hebdend, Töne rein, kaum hörbar. Leichte Oedeme der unteren Extremität. Die Nerven zeigen bei Druck starke Schmerzhaftigkeit, keine Sensibilitätsstörungen, keine Lähmungen.

Patientin erhielt zunächst Digalen. Lähmung und Katarrh schwinden, Herztätigkeit hebt sich. Später erhielt sie Soolbäder, welche die Schmerzen linderten, aber nicht zum Schwinden brachten. Vom 18. April an erhielt Patientin Benzosalin sechsmal 0,5 täglich in Tabletten. Die Schmerzen besserten sich bald soweit, daß Patientin wieder gehen kann; unangenehme Nebenerscheinungen, besonders Herzbeschwerden traten nicht auf.

Fall 2. Frau H. 20. Juli 1906, 36 Jahre alt, seit langen Jahren leidend und von Jugend schwächlich. Nach einer schweren Influenza behielt sie eine Herzschräche zurück, die als nervöse gedeutet wurde, und eine Schmerzhaftigkeit der Nervenstämme. Diese Schmerzen sind trotz vielfacher Behandlung nicht völlig gewichen und treten besonders bei Witterungswechsel heftig auf. Linderung brachten Antipyretica, nach denen jedoch leicht „Herzklopfen und Druck“ auftrat.

Status: Blasse, magere Patientin, Organe geben normalen Befund, Reflexe gesteigert, Puls 76, nach Bewegungen 104. Die großen Nervenstämme druckempfindlich. Ord. Benzosalin dreimal täglich zwei Tabletten à 0,5. Schmerzen lassen nach, keine Herztörungen.

Fall 3. Frau F. 23. April 1906. 46 Jahre. Im vorigen Herbst leichte Oedeme und Leberschwellung, die Beschwerden schwanden auf Strophantus und kohlensaure Bäder. Im Frühjahr wieder leichte Schwellungen der Füße und „rheumatische Schmerzen“ in allen Muskeln. Aspirin löst Herzdruck und Beklemmung aus, rheumatische Schmerzen wechselnd. Besserung der Oedeme nach Digitalis. 7. August Benzosalin, dreimal täglich 1 g wird gut vertragen, die Schmerzen lassen nach. Keine cardialen Erscheinungen; 9. Oktober keine Schmerzen mehr.

Fall 4. Frau N., 46 Jahre, seit Februar 1901 in Behandlung wegen schwerer Myocarditis mit mehrfachen Insuffizienzen und Stauungserscheinungen; zuletzt auch Anfälle von Angina pectoris. Im August d. J. Mandelentzündung mit hohem Fieber, Puls sehr unregelmäßig, 108, aussetzend. Leichte Oedeme. Ich gab sechsmal täglich 0,5 Benzosalin als Antipyreticum mit gutem Erfolg, ohne sichtbare Einwirkung auf das Herz. Patientin erholte sich soweit,

daß sie noch zwei Monate ihrem Hausstand nachging, bis sie am 18. Oktober einem Anfall von Herzschwäche erlag.

Fall 5. Frä. G., 28 Jahre alt. Patientin mit hochgradiger Kyphoskoliose, Tuberculose der Lunge und Herzschwäche, seit längerer Zeit wegen „Nervenentzündungen“ in Behandlung. Aspirin brachte ihr bisher stets Linderung ihrer Schmerzen, jedoch glaubt Patientin danach Herzklopfen zu bekommen. Fast sämtliche Nerven sind druckempfindlich; Cor zeigt reine Töne, doch ist die Herzaktion beschleunigt 104—112, kein Fieber. Puls klein, weich, kaum zu fühlen. Diagnose: Neuritis bei Tuberculose. Nach zeitweisem Aussetzen des Aspirins — Benzosalin 0,5 dreimal täglich. Schmerzen nach acht Tagen geschwunden. Herzbeschwerden treten nicht auf. Puls 96.

Es mögen diese Fälle als Beispiele dienen, daß das Mittel selbst bei ausgesprochenen Herzstörungen gut vertragen wird, und zu weiterer Prüfung anregen. Die günstige Wirkung kommt dem Mittel meiner Ansicht nach durch die Benzoësäure zu, welche entschieden als Herztonicum wirkt und dadurch die unangenehme Wirkung der Salicylsäure korrigiert, wie ich das oben auseinandergesetzt habe.

Daß keine Salicylsäuresymptome eintreten, mag abgesehen von dem Umstande, daß die Benzoësäure hier korrigierend wirkt, auch daher kommen, daß die Dosen des abgespaltenen Salicyls viel geringer sind, als bei der üblichen Salicyltherapie, da ja von den 3 bis 4 g Benzosalin nur ein Teil als Salicyl zur Geltung kommt.

Zum Schluß hebe ich noch einmal kurz die Vorzüge des Benzosalins hervor: es greift den Magen nicht an und beeinflusst die Herztätigkeit nicht, und die erforderliche Dosis ist eine geringe; wozu noch sein billiger Preis kommt. Ich ziehe daher das Mittel bei Patienten mit empfindlichem Magen und schwacher Herztätigkeit den anderen Salicylpräparaten vor.

Ob sich bei näherer Bekanntschaft mit dem Mittel nicht doch unangenehme Nebenerscheinungen zeigen, steht dahin; bisher sind solche nicht beobachtet und scheinen mir bei der rationellen Zusammensetzung des Präparates auch unwahrscheinlich.

Literatur: 1. Bülzingslöwen und Bergell, Medizinische Klinik 1906, No. 6. — 2. Valentini, Deutsche medizinische Wochenschrift 1903, No. 16. — 3. Pribram, Der akute Gelenkrheumatismus, in Nothnagels Handbuch. — 4. Schmidts Jahrbuch 1880, S. 12. — 5. Eulenburgs Realencyklopädie. — 6. Nothnagel und Rossbach, Arzneimittellehre.