Ueber Hexal, ein neues sedatives Blasen-antiseptikum.

Von Dr. S. Boss in Straßburg i. E.

Von jeher erfreuen sich die Salizylpräparate bei der Behandlung der Blasenentzündungen, gleichgültig welchen Ursprungs, großer Beliebtheit.

Durch die Einführung des Hexamethylentetramins (Urotropins) sind die Salizylpräparate in den Hintergrund gedrängt worden. Ohne Zweifel hat das Hexamethylentetramin gewisse Vorzüge. Es wird ihm die Eigenschaft nachgerühmt, daß es die in die Blase eingedrungenen Bakterien abzutöten vermag, sodaß der Harn aseptisch und auf diese Weise das Fortbestehen der Cystitis unterbunden wird. Die Wirkung kommt dadurch zustande, daß Formaldehyd im Organismus abgespalten wird. Wenn auch dieser stark bakterizide Körper nicht imstande ist, die Harnbakterien völlig abzutöten, so übt er doch eine starke Hemmung auf die Weiterentwicklung und Vermehrung der Bakterien aus.

Es lag nun der Gedanke nahe, die beiden bewährten Blasenmittel, die Salizylsäure bzw. ihre Derivate und das Hexamethylentetramin, chemisch miteinander zu verbinden, um auf diese Weise die stark sedative Wirkung der Salizylsäure mit der bakteriziden des Hexamethylentetramins zu vereinigen. So entstand ein neuer, wohl charakterisierter, chemischer Körper, das Hexal.

Chemische Betrachtungen: Hexal ist die Verbindung von 1 Mol. Sulfosalizylsäure mit 1 Mol. Hexamethylentetramin. Der Sulfosalizylsäure kommt die Formel zu: $\text{HSO}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})\text{—COOH}$, wobei die Sulfogruppe in Parastellung zum Hydroxyl steht. Hexamethylentetramin hat die Formel: $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$. Hieraus ergibt sich die Formel für Hexal: $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4 \cdot \text{SO}_3\text{H} \cdot \text{C}_6\text{H}_3(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$.

Die reine Salizylsäure konnte nicht verwendet werden, denn sie bewirkt selbst in kleinen Dosen, wenn sie längere Zeit, wie es bei der Cystitis erforderlich ist, genommen wird, größtenteils Magenstörungen, Appetitlosigkeit und starke Vermehrung der Stickstoffausscheidung. Abgesehen von diesen Schädigungen erzeugt die Salizylsäure, wie Luttje¹⁾ zuerst nachgewiesen hat, regelmäßig eine nicht unerhebliche Reizung der Harnwege, speziell der Nieren. Auch Klieneberger und Oxenius²⁾ haben bei ihren Untersuchungen eine vermehrte Eiweißausscheidung nach Salizylдарreichung gesehen, ebenso Klemperer³⁾.

In der Medizinischen Klinik zu Jena wurden von Quenstedt⁴⁾ die mit Salizyl behandelten Fälle zwei Jahre lang auf Erscheinungen von Nierenreizung geprüft. Das Ergebnis ist folgendes: Nach Salizylgebrauch traten im Urin Eiweiß, Zylinder, größere Mengen von Epithelien und Blutkörperchen auf. Ein solcher Urinbefund entspricht nach klinischen Erfahrungen dem Bilde einer akuten Nephritis. Diese Salizyl-Nephritis heilt nach Aussetzen des Salizyls aus. Bei fortgesetzter Darreichung von kleinen Salizyldosen konnte keine vollständige Ausheilung beobachtet werden.

Gerade dieses Resultat der exakten Forschungen Quenstedts sowie Luttjes, daß in allen Fällen von Salizylgebrauch eine Nephritis auftritt, daß nicht nur in den Nieren, sondern auch an anderen Stellen des Harntractus Reizungserscheinungen mit vorwiegend desquamativem Charakter entstehen, mahnt zur Vorsicht der Anwendung der Salizylsäure bei der Therapie der Cystitis.

Aus diesen Gründen wurde von der Salizylsäure abgesehen und an ihrer Stelle die durch Einführung der Sulfogruppe entgiftete Sulfosalizylsäure genommen. Diese kommt allerdings als Antirheumaticum nicht in Betracht, sie hat aber die gleiche sedative Wirkung auf den Harnapparat und vor der Salizylsäure den großen Vorzug voraus, daß sie die Nieren nicht reizt und vom Magendarmkanal vorzüglich vertragen wird.

Die Verbindung der Sulfosalizylsäure mit Hexamethylentetramin bildet weiße, glänzende, geruchlose Kristalle, die im Wasser leicht lös-

lich sind, das einen überaus angenehmen Geschmack nach Zitronensäure annimmt. Hexal enthält etwa 60,9 % Sulfosalizylsäure und etwa 39,1 % Hexamethylentetramin.

Das Präparat wird von der Chemischen Fabrik J. D. Riedel in Berlin hergestellt und kommt in Tabletten zu 0,5 g und als Pulver in den Handel.

Dosierung: Was die Dosis des Hexals anbelangt, so genügen im allgemeinen drei bis viermal täglich 1 g. Man läßt das Pulver oder die Tabletten, in einem Glase Wasser aufgelöst, nach den Mahlzeiten langsam nehmen. Diese Dosis ist zur Erzielung eines vollen Erfolges ausreichend. Sind die heftigen Entzündungserscheinungen zurückgegangen, so kann die Dosis auf zwei- bis dreimal täglich 1 g beschränkt werden.

Das Hexal kann wochenlang ohne jeden Nachteil genommen werden. Es verursacht keine Magenstörungen und vor allem keine Reizung des Harnapparates. Nicht in einem einzigen Falle konnten Zylinder, Epithelien oder Eiweiß, abgesehen von den bei der akuten Cystitis auftretenden Beimengungen, nachgewiesen werden.

Pharmakologische Wirkung: Sie beruht auf der Wirkung seiner Komponenten, also des Hexamethylentetramins und der Sulfosalizylsäure. Beide Körper gehen in den Urin über und lassen sich daselbst durch die charakteristischen Reaktionen mit Bromwasser und Eisenchlorid nachweisen. Was zunächst das Hexamethylentetramin anbelangt, so hat Nicolaier nachgewiesen, daß es stark entwicklungshemmend auf Mikroorganismen einwirkt und dem Urin harnsäurelösende Eigenschaften verleiht. Unter dem Einfluß der Körpertemperatur spaltet sich Formaldehyd ab, der schon in kleinsten Mengen die Entwicklung von Mikroorganismen beeinträchtigt. Ein Gehalt des Urins von 0,02 Formaldehyd pro Mille vermag nämlich die ammoniakalische Harnsäure zu verzögern und eine Menge von 0,1 pro Mille sie ganz zu verhindern.

Hexamethylentetraminhaltiger Urin zeigt bei Körpertemperatur eine harnsäurelösende Wirkung, denn in Harnen, die ein Sediment von Uraten oder Harnsäure ausfallen lassen, verschwindet dieses nach Gebrauch des Mittels in verhältnismäßig kurzer Zeit. Dieses Verschwinden des Harnsäure- und Uratsediments kann nur durch die Anwesenheit des Hexamethylentetramins bedingt sein.

Was die zweite Komponente, die Sulfosalizylsäure, anbetrifft, so wird sie ebenfalls durch die Nieren ausgeschieden. Sie hat die Eigenschaft, Eiweißstoffe aus ihren Lösungen zu fällen. Nun können alle Substanzen adstringierend wirken, welche mit den eiweißartigen Gewebsbildnern feste, in Wasser und wäßrigen Organflüssigkeiten unlösliche Verbindungen bilden. Das Wesen der Adstringierung besteht darin, daß die Intensität der Vorgänge vermindert wird, welche bei der Entzündung Platz greifen. Sie mäßigt oder beseitigt die Schwellung und Wucherung der zelligen Gewebelemente, unterdrückt eine übermäßige Schleimsekretion und hemmt die Exsudat- und Eiterbildung. (Schmieberg). Nun gibt es keine Cystitis ohne Eiter im Urin, jedoch wechselt die Menge des Eiters außerordentlich. Je diffuser der Prozeß ist, um so reichlicher ist die Eitermenge. Die im Urin ausgeschiedene Sulfosalizylsäure schlägt den Eiter nieder, geht mit ihm eine unlösliche Verbindung ein und zeigt dadurch eine ausgesprochene adstringierende Wirkung. Neben dieser macht sich aber auch die allen Salizylpräparaten eigene sedative Wirkung geltend, während die bakterizide bedeutend geringer ist als die des Formaldehyds.

Die Kombination der Sulfosalizylsäure mit Hexamethylentetramin mußte also a priori ein Präparat ergeben, das einen günstigen Einfluß auf Blasenentzündungen ausübt.

In der Tat hat sich mir das Hexal als ein vorzügliches Blasenantiseptikum erwiesen. Ich habe im Verlaufe von zwei Jahren bei einer größeren Anzahl geeigneter Krankheitsfälle das Hexal erprobt und genügende Erfahrungen über die therapeutische Wirksamkeit des Präparates gesammelt. Da sich das Bild der Blasenentzündungen wenig ändert und die Fälle einander ähnlich sind, habe ich von der Anführung einzelner Krankengeschichten abgesehen. Ich beschränke mich darauf, das Resultat meiner Untersuchungen summarisch wiederzugeben.

Am deutlichsten macht sich die Wirkung des Hexals bei den akuten Blasenkatarrhen geltend, seien sie bedingt durch Fortleitung von der Nachbarschaft aus, wie bei der Cystitis gonorrhoea, oder durch Erkältung, durch Strikturen der Harnröhre, durch Prostatahypertrophie oder durch Paresen der Blase zentraler Natur, Tabes, Myelitis etc. etc.

In erster Linie ist es die rasche Beseitigung der dysurischen Erscheinungen, des Brennens und Zwanges nach dem Urinieren, der längs der Harnröhre bis zum After ausstrahlenden Schmerzen. Der sich einstellende Harndrang, der in den meisten Fällen

¹⁾ Deutsches Archiv für klinische Medizin 1902, Bd. 74. — ²⁾ Ebenda 1904, Bd. 80. — ³⁾ Ebenda 1903, Bd. 75. — ⁴⁾ Therapie der Gegenwart, März 1905.

hartnäckig wird und dem Patienten die Nachtruhe raubt, läßt schon am zweiten bis dritten Tage nach, um im Durchschnitt nach vier bis fünf Tagen völlig zu verschwinden.

Der trübe, stark eiter-, schleim- und bluthaltige Urin klärt sich rasch auf. Meist ist nach acht Tagen der Harn ohne Trübung. Dabei wird eine eingetretene alkalische Reaktion des Urins in eine saure umgewandelt. Die nicht selten am Ende der Miktion auftretenden Blutungen sistierten meist nach zwei bis drei Tagen.

In gleicher Weise günstig wirkt das Hexal auf chronische Blasenentzündungen ein, namentlich bei Zystitiden der Prostatiker und bei Cystitis calculosa. Allerdings kommt man in solchen Fällen ohne entsprechende lokale Eingriffe nicht aus, wohl aber unterstützt das Hexal wesentlich die topische Behandlung.

Diese überaus günstigen Resultate berechtigen mich zu dem Schlusse, daß das Hexal den bisher bekannten Blasenantiseptica überlegen ist. Die Vorzüge lassen sich kurz folgendermaßen zusammenfassen: 1. Starke sedative Wirkung, bedingt durch Sulfosalizylsäure. 2. Energische bakterizide Wirkung, bedingt durch Formaldehyd plus Sulfosalizylsäure. Beide Antiseptica verleihen dem Urin eine so hohe antiseptische Kraft, daß er imstande ist, die Entwicklung sämtlicher Bakterien, auch der widerstandsfähigen, zu hemmen. 3. Deutliche adstringierende Wirkung, bedingt durch Einführen der Sulfogruppe in das Molekül der Salizylsäure. Die Sulfosalizylsäure fällt Eiweiß und bewirkt auf der hyperämischen Blaseschleimhaut eine Kontraktion der Gefäße.

In allen Fällen von Cystitis dürfen neben Darreichung von Hexal allgemein hygienische Maßregeln, wie warme Umschläge und Bäder, Diät, Ruhe und dergleichen nicht vernachlässigt werden. Ist Lokalbehandlung angezeigt, so wird durch die interne Verabreichung von Hexal raschere Heilung erzielt als mit der Lokalbehandlung allein.

Auch dadurch unterscheidet sich Hexal von den anderen Blasenmitteln, daß es geruchlos ist und einen so angenehmen zitronensäureähnlichen Geschmack besitzt, daß es ohne jeden Zusatz eines geschmacksverbessernden Mittels von den Patienten überaus gern genommen wird.

Was die Verträglichkeit anbelangt, so habe ich nicht in einem einzigen Falle Klagen vernommen. Das Hexal wurde von einem Prostatiker und von einem Patienten mit chronischer Cystitis wochenlang ohne jeden Nachteil genommen.

Aus den vorstehend mitgeteilten Beobachtungen ergeben sich folgende Indikationen für die Anwendung des Hexals: 1. Blasenentzündungen, akute und chronische, gleichgültig welchen Ursprungs; 2. gonorrhoeische Entzündung des hinteren Teiles der Harnröhre, um die Infektion der Blase zu verhüten; 3. bakterielle Erkrankungen der Harnwege, also Pyelitis und Pyelonephritis; 4. harnsaurer Diathese, harnsaure Ablagerungen in den Nieren und der Blase.