



Über die
Heilwirkung des Salophen.

Inaugural-Dissertation
der medizinischen Facultät zu Jena
zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt

von

Robert Gerhardt,
approb. Arzt aus Gera.



Jena 1893.

G. Neuenhahn Universitäts-Buchdruckerei.

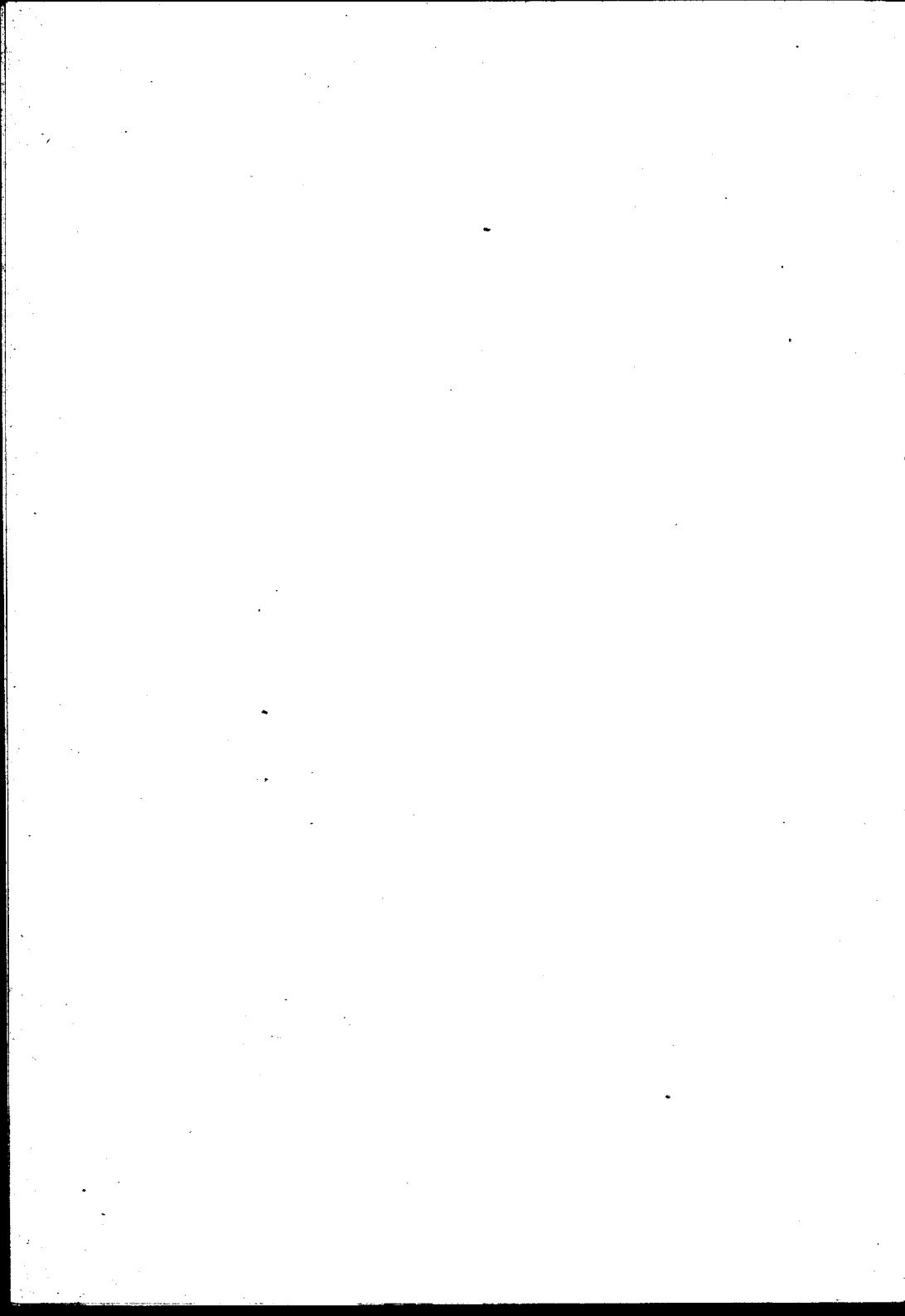
Genehmigt von der medicinischen Facultät zu Jena auf
Antrag des Herrn Prof. Dr. Stintzing.

Jena, den 4. Mai 1893.

Prof. **Fürbringer.**
d. Zt. Decan.

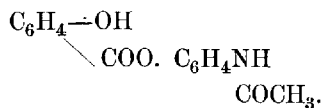
Meinem lieben Freunde

Dr. med. Karl Lothholz.



Unter dem Namen Salophen ist von den Farbfabriken vormals Friedr. Bayer & Co. in Elberfeld ein neues Arzneimittel in den Verkehr gebracht, welches zuerst von P. Guttman therapeutisch versucht und als brauchbares Arzneimittel besonders gegen akuten Gelenkrheumatismus empfohlen wurde. Von verschiedenen Autoren wurde die günstige Wirkung des Salophens beim akuten Gelenkrheumatismus bestätigt; auch gegen Neuralgie wurde es mit Erfolg verwendet. Seit Ende Mai vorigen Jahres wurden auch auf der hiesigen medizinischen Klinik Versuche mit dem Mittel angestellt, deren Resultat unten veröffentlicht werden soll.

Das Salophen ist seiner chemischen Konstitution nach ein Salicylsäureacetylparamidophenoläther, Acetylparamidosalol, und hat die Formel



Es ist ein weisses, kristallinisches, geruch- und geschmackloses, in Wasser fast unlösliches Pulver, leicht in Alkohol, Äther und Alkalien löslich. Es besteht zu 50,9 % aus Salicylsäure und zu 49,1 % aus Acetylparamidophenol. Bei Gegenwart von Alkalien spaltet es sich, leicht in der

Wärme, schwieriger in der Kälte in seine beiden Komponenten. Dieselbe Spaltung vollzieht sich im Körper unter dem Einfluss des Pankreassekretes und des Sekretes der Darmschleimhaut, während im sauren Mageninhalt keine Spaltung eintritt. Beide Komponenten werden im Harn wieder ausgeschieden und sind leicht darin nachweisbar. Die Salicylsäure kann nach Dosen von über 6 gr pro die durch Zusatz von Eisenchlorid zum Harn direkt nachgewiesen werden. Bei kleineren Mengen versetzt man zunächst den Harn mit Schwefelsäure, um die Salicylsäure aus ihren Verbindungen frei zu machen, schüttelt dann mit Äther aus, giesst ab und lässt den Äther verdunsten; es scheiden sich dann kleine Kristalle aus, die mit Eisenchlorid violette Färbung geben. Um das Acetylparamidophenol nachzuweisen, wird der Harn mit Salzsäure gekocht, dann abgekühlt, etwas Karbolsäure und dann Ammoniak im Überschuss zugesetzt, worauf Blaufärbung eintritt.

Das Salophen wurde von Siebel auf seine Giftigkeit untersucht. Er stellte Tierversuche an und fand, dass von Kaninchen 5,3 gr pro Kilo Körpergewicht ohne Beschwerden vertragen wurden, Dosen von 7—8 gr waren tödlich. Die Sektion der gestorbenen Tiere zeigte, dass dieselben an Salicylsäureintoxikation gestorben waren. Das Acetylparamidophenol bewirkte keine Vergiftungserscheinungen: es wurden Tiere mit 4,0 gr Acetylparamidophenol pro Kilo — entsprechend der tödlichen Salophendosis — gefüttert, ohne dass die geringste Störung in ihrem Befinden bemerkt wurde. Im Harne konnte das Acetylparamidophenol reichlich nachgewiesen werden.

Aus diesen Versuchen schloss Siebel, dass bei reichlichem Salophengebrauch höchstens einmal eine Salicylsäurevergiftung eintreten könne, dass aber im übrigen das Mittel unschädlich sei. Er machte auch an sich selbst Versuche

und fand, dass Dosen von 8 gr ohne Beschwerden vertragen wurden. Dabei zeigte sich, dass die Ausnützung des Salophens in kleinen Dosen eine bessere ist, als in grösseren: in einem Falle, wo 2 gr Salophen eingenommen wurden, konnten 88,84 % der darin enthaltenen Salicylsäure im Harn wieder nachgewiesen werden; in einem anderen Falle, wo 5 gr auf einmal genommen wurden, nur 67,57 %. Der Rest des eingeführten Salophens soll nach Siebel unverändert mit den Fäces entleert werden, Hitschmann hat indes nachgewiesen, dass ein Teil auch unverändert resorbiert und durch die Haut ausgeschieden wird. Er fand nämlich auf der Haut nach Verdunstung des durch Salophen erzeugten Schweißes kleine glitzernde Kristalle, die durch die kristallographische und chemische Untersuchung als Salophen erkannt wurden.

Wegen des hohen Salicylsäuregehaltes konnte man vermuten, dass Salophen dieselbe Wirkung wie Salicylsäure haben werde. Nachdem diese seit 1876 besonders auf die Empfehlungen von Stricker und Buss gegen akuten Gelenkrheumatismus angewendet wurde, galt sie bald allgemein als Spezifikum gegen diese Krankheit. Ausserdem ist noch ihre antipyretische und antineuralgische Wirkung bekannt. Der üble Geschmack aber und die bekannten unangenehmen Nebenwirkungen, welche sowohl der reinen Salicylsäure wie dem hauptsächlich gebrauchten salicylsauren Natron anhaften, liessen bald nach einem Ersatzmittel suchen. Jedoch keines der empfohlenen Ersatzmittel, wie Antifebrin, Antipyrin, Salipyrin und Phenacetin, vermochte die Salicylsäure zu verdrängen. Dann empfahl 1886 Sahli das von Nencki dargestellte Salol als eine Salicylsäureverbindung, aus der im Körper Salicylsäure langsam abgespalten werde, so dass sich eine kontinuierliche Salicylsäurewirkung ohne Intoxikation erzielen lasse. Auch sollte eine unangenehme Wir-

kung auf den Magen vermieden werden, da Salol erst im Darm gespalten werde. Doch bald zeigten sich dieselben unangenehmen Nebenwirkungen wie beim salicylsauren Natron; auch üble Wirkung auf den Magen wurde beobachtet, da das Salol schon im Magen gespalten wurde. Dann aber wirkte Salol noch besonders schädlich durch das in ihm enthaltene Phenol. Es wurden Fälle von ausgesprochener Karbolsäurevergiftung nach Darreichung von Salol beobachtet, einer von Hesselbach mit tödlichem Ausgang. Hesselbach warnte deshalb vor der uneingeschränkten Anwendung des Salols und erklärte es besonders bei bestehenden Nierenleiden, akuten und chronischen, für kontraindiziert.

Was das Salol nicht leisten konnte, wird nun vom Salophen erwartet. Die ersten therapeutischen Versuche wurden von P. Guttman in Berlin angestellt. Er versuchte naturgemäss das Mittel zuerst bei akutem Gelenkrheumatismus und fand, besonders in frischen Fällen, eine unzweifelhaft günstige Wirkung. Fieber, Schmerzen und Schwellung der Gelenke nahmen rasch ab, und es stellte sich bald die volle Beweglichkeit wieder ein. Guttman veröffentlichte vier Fälle, in denen in kürzester Zeit unter Salophenbehandlung vollständige Heilung eintrat. Er verschweigt aber nicht, dass in einigen Fällen Salophen im Stiche liess, und dass es nicht vor dem Befallenwerden neuer Gelenke in der Behandlungszeit und vor Recidiven in bereits gebesserten Fällen schützte. Als Tagesdosis empfahl er 4—6 Gramm.

Wenn die Wirkung des Salophens nur auf seinem Gehalt an Salicylsäure beruht, so muss diese Dosis gering erscheinen, denn in 6 gr Salophen sind 3 gr Salicylsäure enthalten, und von diesen werden nach den Versuchen von Siebel höchstens etwa $90\% = 2,7$ gr abgespalten. Bei Darreichung der reinen Salicylsäure wird man mit dieser Dosis kaum Erfolge erzielen. Worauf diese stärkere Wir-

kung des Salophens beruht, vermag ich nicht zu entscheiden. Vielleicht beruht sie auf der langsamen Spaltung des Salophens im Organismus, durch die sich eine gleichmässige, kontinuierliche Salicylsäurewirkung erzielen lässt, vielleicht wirkt auch das Acetylparamidophenol oder das unverändert resorbierte Salophen antirheumatisch.

Weniger günstig als beim akuten Gelenkrheumatismus fand Guttman die Wirkung des Salophens beim chronischen Gelenkrheumatismus. In zwei Fällen wurde Besserung erzielt. Bei Cystitis, Ischias und Neuralgie zeigte sich keine deutliche Wirkung.

Guttman prüfte auch die antipyretische Wirkung des Salophens und fand, dass dasselbe das Fieber ausser beim akuten Gelenkrheumatismus nur unbedeutend und auf kurze Zeit herabzudrücken vermag.

Sodann wurden von Fröhlich in Wien Versuche mit Salophen angestellt. Er hatte bei akutem Gelenkrheumatismus ausgezeichnete Erfolge, unter 11 Fällen liess das Mittel in keinem Falle im Stiche: „fast konstant waren in 2—4 Tagen die Schmerzen aus den selbst am schwersten heimgesuchten Gelenken geschwunden und in weiteren 6 bis 8 Tagen die akute Schwellung beseitigt.“ Grössere Exsudate wurden dagegen wenig beeinflusst, auch konnten Recidive und Endokarditis nicht verhütet werden. Bei chronischem Rheumatismus zeigte sich nur geringer Erfolg. In einem Falle von akuter, gonorrhöischer Cystitis erzielte Fröhlich durch innerliche Darreichung von 3,0 Salophen pro die und Blasenausspülungen mit Salophen 1,0:Alkohol 10,0:Aq. 500,0 in 9 Tagen Heilung. In zwei Fällen von chronischer Cystitis war Salophen ohne Wirkung. Die Versuche, Salophen sonst als Antiseptikum zu verwenden, schlugen fehl, als Antipyretikum versagte es ausser bei akutem Gelenkrheumatismus gänzlich.

Von Nebenwirkungen bemerkte Fröhlich in 2 Fällen profusen Schweissausbruch und Mattigkeit, in 1 Falle Schwindel und Ohrensausen, in 1 Falle Urticaria. Doch waren die Nebenerscheinungen nie so stark, dass das Mittel hätte ausgesetzt werden müssen, und verschwanden trotz ununterbrochener Darreichung von selbst wieder.

Fröhlich fasst sein Urteil über die Verwendbarkeit des Salophens in folgenden Sätzen zusammen: „Das Salophen hat sich als ein gegen den akuten Gelenkrheumatismus prompt und rasch wirkendes Mittel erwiesen und ist sowohl dem Natron salicyl. als auch dem Salol, denen es an Wirksamkeit vollkommen gleichzustellen ist, aus dem Grunde vorzuziehen, weil es erstens nicht hygroskopisch ist, sich daher in jeder Form der Aufbewahrung verwendbar erhält, ferner im Gegensatz zu dem geradezu widerlichen Geschmacke des Natr. salicyl. und des Salols ganz ohne Geschmack ist, endlich — und das ist die Hauptsache — selbst in grossen Dosen durch längere Zeit genommen werden kann, ohne dass sich die unangenehmen Nebenwirkungen der zwei erwähnten Salicylsäureverbindungen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Ohrensausen, zuweilen schwer Kollapszustände einstellen würden. . . . Seine Einwirkung auf den chronischen Gelenkrheumatismus war in den sechs beobachteten Fällen nicht konstant, während es in dem ersten Falle gut wirkte, liess es in drei weiteren Fällen vollkommen im Stiche. Es wäre also bei chronischen Rheumatismen mit Salophen immerhin der Versuch zu machen, wie man ja auch die andern Salicylsäurepräparate in solchen Fällen versuchsweise zu verordnen pflegt; jedenfalls wird das Salophen vorhandene Gelenkschmerzen in den meisten Fällen rasch beseitigen, während man sich bezüglich der Resorption chronischer Gelenksergüsse keinen besonderen Hoffnungen hingeben darf.“

Weiter wurde das Salophen empfohlen von W. Flint in New-York. Derselbe wendete es in 6 Fällen von akutem Gelenkrheumatismus an, und zwar in dreistündlichen Dosen von 1 Gramm: in 5 Fällen waren Schmerzen, Schwellung und Fieber am 2. oder 3. Tage geschwunden, in einem sehr schweren Falle trat zwar auch baldige Besserung ein, die objektiven Symptome waren nach 7 Tagen, die Schmerzen aber erst nach 14 Tagen völlig geschwunden. In keinem Falle bemerkte Flint unangenehme Nebenwirkungen. Bei chronischem Gelenkrheumatismus sah er, einen oder zwei Fälle ausgenommen, keinen Erfolg.

Hitschmann in Wien stellte ebenfalls Beobachtungen über Salophen an und empfiehlt es gegen Gelenkrheumatismus. Zwei Patientinnen, von denen die eine schon längere Zeit erfolglos mit den üblichen Salicylpräparaten behandelt war, die andere dieselben überhaupt nicht vertrug, wurden durch Salophen bedeutend gebessert. In einigen Fällen jedoch „stellte sich die Besserung so spät ein, dass man sie eher einem spontanen Erlöschen des Krankheitsprozesses als der Einwirkung des Mittels zuschreiben musste.“ Auch Recidive, Befallenwerden neuer Gelenke und Endokarditis wurden nicht vermieden.

Hitschman hat Salophen auch bei Purpura rheumatica und als Analgetikum bei lancinierenden Schmerzen im Verlaufe von Myelitis chronica und bei Ischias wirksam gefunden.

Als Analgetikum wird Salophen auch von Caminer in Elberfeld empfohlen. Er fand es sehr wirksam bei habituellem Kopfschmerz, Hemicranie und in 2 Fällen von Trigemineuralgie. In einem Falle von Ischias war es ohne Wirkung. In 2 Fällen von akutem Gelenkrheumatismus wirkte es prompt.

Es liegen dann noch zahlreiche Beobachtungen von E. Koch über die Verwendbarkeit des Salophens vor, die in einer Inauguraldissertation veröffentlicht sind. Koch behandelte 7 Fälle von akutem Gelenk- und Muskelrheumatismus mit Salophen und erzielte bei einer Dosierung von 3—5 gr p. die in allen Fällen in längstens 8 Tagen Heilung. Fieber, Schmerzen, Schwellung und Rötung der Gelenke verschwanden bald, nur grössere Exsudate verschwanden nicht gänzlich und mussten noch mit Einreibungen und Massage behandelt werden. In 11 Fällen von chronischem Gelenk- und Muskelrheumatismus und Arthritis deformans sah Koch nur geringen Erfolg durch Salophen, doch empfiehlt er es zum abwechselnden Gebrauch mit andern Mitteln, da es wenigstens im Anfang mitunter Nachlass der Schmerzen bewirke. Er versuchte das Mittel noch bei den mannigfachsten schmerzhaften Affektionen mit wechselndem Erfolg und kam dabei zu dem Resultat, dass es sehr gut gegen Neuralgien, Kopfschmerzen und auch Zahnschmerzen zu verwenden sei. Bei vielen nervösen Affektionen wirkte es schon in Dosen von 0,75—2,0 schmerzstillend.

Wenn man nun die Resultate der verschiedenen Beobachter mit einander vergleicht, so findet man, dass das Salophen von allen betreffs seiner Wirkung beim akuten Gelenkrheumatismus dem salicylsauren Natron etwa gleichgestellt wird, wegen seiner Geschmacklosigkeit und Unschädlichkeit aber noch vorgezogen wird. Beim chronischen Gelenkrheumatismus ist seine Wirkung jedenfalls sehr zweifelhaft, es kann neben den übrigen Mitteln versucht werden. In einigen Fällen ist durch lang fortgesetzten Gebrauch eine Besserung erreicht worden, in den meisten sehr wenig. Als Antipyretikum ist es ausser bei fieberhaftem Rheumatismus nicht zu verwenden. Auch als Antiseptikum hat es ver-



sagt. Bei Cystitis wurde nur in einem einzigen Falle eine günstige Wirkung gesehen. Dagegen dürfte die antineuralgische Wirkung des Mittels für viele Fälle feststehen.

Auf der hiesigen medizinischen Klinik wurde Salophen hauptsächlich gegen Gelenkrheumatismus, akuten und chronischen, angewendet, Neuralgien kamen nur wenig zur Beobachtung, und konnte dagegen das Mittel nur wenig versucht werden. Die antipyretische und antiseptische Wirkung wurde nicht untersucht, da hierfür genügende Mittel bereits zu Gebote stehen und sich nach den Veröffentlichungen der früheren Beobachter kein besonders günstiges Resultat erwarten liess.

Ich lasse hier die einzelnen Krankengeschichten folgen:

I. Friederike H., 21jähriges Dienstmädchen, aufgenommen den 18. I. 92, erkrankte vor 8 Tagen mit Schmerzen im rechten Knie- und Fussgelenk. Die beiden Gelenke sind etwas geschwollen, die Haut darüber gerötet, heisser als normal, die Bewegungen schmerzhaft und etwas gehemmt, Druck in der rechten Kniekehle schmerzhaft. Kein Fieber.

Die Patientin erhielt am 18. I. abends 1,0 Salophen, dann täglich 5,0 in refracta dosi.

Bereits am 20. I. waren die Schmerzen bedeutend geringer, am 25. I. gänzlich geschwunden, die Gelenke normal. (7 Tage.) Es zeigten sich keine Nebenwirkungen des Salophens. 4. II. Pat. geheilt entlassen.

II. Karl K., 43jähriger Schuhmacher, aufgenommen d. 30. VII. 92. Pat. hat bereits zweimal Gelenkrheumatismus überstanden, die jetzige Erkrankung besteht seit 5 Tagen. Schmerzen im linken Handgelenk, in beiden Knie- und Fussgelenken und im rechten Ellenbogengelenk. Kopfschmerz, Starker Schweiß. Das linke Handgelenk und beide Fuss-

gelenke geschwollen. Pat. kann sich fast nicht bewegen. Temp. 39,0.

Er wurde zunächst mit Natr. salicyl. behandelt, und zwar erhielt er am 1. Tage 5 gr. Die Temperatur fiel darauf bis zum nächsten Morgen bis auf 38,0 und im Laufe des Tages bis zur Norm. Die Schmerzen bestanden mit etwas verminderter Intensität fort. Da Pat. über starken Schweiß und Ohrensausen klagte, wurde Natr. salicyl. ausgesetzt und dafür 6 mal täglich 1,0 Salophen gegeben. Am 1. VIII. fühlte sich Pat. wesentlich gebessert, er klagte nur über vorübergehende Schmerzen in der rechten Schulter. Nach Salophen kein Ohrensausen, nur starker Schweiß.

4. VIII. Pat. dauernd schmerzfrei, Schwellung der Gelenke fast geschwunden. Salophen ausgesetzt; zur Nachbehandlung noch 4,0 Natr. salicyl. pro die. Es trat kein Rückfall ein. Am 18. VIII. wurde Pat. geheilt entlassen.

III. August W., 20jähriger Schneider, überstand bereits um Weihnachten 1891 Gelenkrheumatismus. Damals waren die Fuss-, Knie- und Handgelenke ergriffen. Vor 4 Wochen einige Tage lang schmerzhafte Anschwellung des linken Knies. Seit 3 Tagen starke Schmerzen im linken Handgelenk.

Bei der Aufnahme am 29. V. 92 ist das vordere Ende des linken Unterarms, namentlich am Ende des Radius stark druckempfindlich, das Handgelenk und der Handrücken bis zum Beginn der Finger geschwollen. Gut kompensierte Mitralinsuffizienz. Temp. 37,6.

1. VI. Stärkere Schwellung und Schmerzhaftigkeit des linken Handgelenks und des ganzen Handrückens bis zu den Fingerspitzen. Temp. 38,0. Abends 1,0 Salophen.

2. VI. Status idem. $4 \times 1,0$ Salophen.

3. VI. Finger und Handrücken abgeschwollen. Pat. kann am Abend Hand und Finger schmerzlos bewegen. Temp. 36.7. Salophen $3 \times 1,0$.

4. VI. In beiden Ellenbogen- und Schultergelenken geringe Schmerzen; objektiv nichts nachweisbar. Salophen $4 \times 1,0$ täglich bis zum 6. VI. Am 7. und 8. VI. je 2,0 Salophen. Die geringen Schmerzen in den Ellenbogengelenken dauern fort.

Vom 9. VI. ab erhielt Pat. täglich 2,0 Natr. salicyl. Die Schmerzen verschwanden am 12. VI., kamen aber am 13. wieder.

Vom 14. VI. ab wieder 3,0 Salophen.

16. VI. Nur noch geringes Stechen im rechten Schultergelenk.

17. VI. Schmerzen geschwunden.

6. VII. Pat. geheilt entlassen.

IV. Paul M., 16jähriger Kellner, aufgenommen den 31. V. '92, erkrankte vor 4 Tagen mit Schwellung und Schmerzhaftigkeit zuerst der Füße, dann der Kniee, Hände und Schultern. Dabei Hitzegefühl, Schweiss, Mattigkeit, Unmöglichkeit zu gehen.

Status am 31. V.: Fuss-, Zehen-, Knie-, Hand- und Fingergelenke schmerzhaft, geschwellt, gerötet, heiss anzu fühlen. Das linke Ellenbogengelenk und beide Schultergelenke gerötet, heiss anzu fühlen, schmerzhaft, nicht geschwellt. Aktive und passive Bewegungen in den genannten Gelenken kaum ausführbar.

Herzdämpfung nicht vergrössert, der erste Ton an der Spitze dumpf, etwas unrein, der 2. Pulmonalton nicht accentiert. Temp. 39.2.

Der Pat. erhielt am 31. V. abends 1,0 Salophen, am 1. VI. dreimal 1,0, am 2. VI. viermal 1,0. Dann täglich fünfmal 1,0.

2. VI. Rötung, Schwellung und Schmerzen an Hand-, Fuss- und Fingergelenken geringer. Schmerzen in den Schultergelenken stärker, Beweglichkeit derselben sehr gering,

3. VI. Schwellung der Gelenke noch mehr zurückgegangen. Auch in den Schultern der Schmerz geringer.

4. VI. Fieberfrei. Gelenkschmerzen fast ganz geschwunden. Nur bei Bewegung noch geringe Schmerzen. Rötung und Schwellung geringer. (4 Tage).

Neben dem 1. Ton an der Herzspitze ein leichtes Geräusch.

5. u. 6. VI. Pat. ist fieber- und schmerzfrei.

7. VI. Recidiv. Fieber bis 38,6, Schwellung und Schmerzhaftigkeit des rechten Handgelenks.

Unter Behandlung mit Natr. salicyl. schwanden die Erscheinungen in 4 Tagen. Der Kranke beklagte sich über den schlechten Geschmack des Natr. salicyl. Daher vom 15. VI. an wieder täglich $3 \times 1,0$ Salophen.

18. VI. Zweites Recidiv. Fieber bis 38,6. Schmerzhaftigkeit beider Schultergelenke. Salophen 3,0 p. die.

20. VI. Fieber- und schmerzfrei (3 Tage).

Vom 28. VI. an Ordo 3,0 Natr. salicyl. p. die.

2. VII. Nochmals leichtes Fieber mit geringen Schmerzen in den Fussgelenken.

6. VII. Schmerzen geschwunden.

17. VII. Pat. als zur Zeit geheilt mit gut kompensierter Mitralinsuffizienz entlassen.

V. August N., 31jähriger Dienstknecht, krank seit 8 Tagen. Zuerst Schmerzen in beiden Hüftgelenken, die wieder vergingen, dann in beiden Kniegelenken und im rechten

Ellenbogengelenk. Dabei grosse Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Frost- und Hitzegefühl, starke Schweisse.

Aufnahmestatus am 23. XI. 92: Beide Kniegelenke und das rechte Ellenbogengelenk sind stark geschwollen und schmerzhaft, nicht gerötet, werden in absoluter Ruhe gehalten. Das linke Knie prall gespannt, deutliche Fluktuation, Ballottement der Patella, im rechten Knie mässiger Erguss, ebenfalls Fluktuation, im rechten Ellenbogengelenk etwas Fluktuation zwischen Radius und Humerus. Herzbe- fund normal, Temperatur mittags 39.0.

Pat. erhielt täglich Salophen 6,0 in refracta dosi, später 7,0 und 8,0.

24. XI. Keine wesentliche Besserung. Pat. klagt auch über Schmerzen im linken Ellenbogen- und linken Fussgelenk. Temperatur etwas niedriger (Maximum 38,6).

25. XI. Schmerzen etwas geringer.

26. XI. Deutliche Besserung (4. Tag.). Pat. ist in der Nacht aufgestanden und einige Schritte gegangen und hat dabei kaum Schmerzen gehabt. Bei willkürlichen Bewegungen in den Kniegelenken keine Schmerzen. Das linke Knie noch etwas dicker als das rechte. Auch das linke Fussgelenk kann bewegt werden. In den Ellenbogengelenken noch geringer Schmerz. Hüftgelenke frei. Am Herzen ein leichtes, kurzes Geräusch nach dem 1. Ton an der Spitze zu hören.

Am Abend steigt die Temperatur auf 37,8 und unter mässigen Schmerzen bildet sich eine Anschwellung an den 3 mittleren Fingern der rechten Hand in der Gegend der Fingergrundgelenke und ersten Interphalangealgelenke. Pat. kann diese Finger und den Daumen nur mit Schmerzen bewegen.

27. XI. Schwellung der rechten Hand wieder im Abnehmen, dagegen bildet sich unter Fieber bis 38,7 eine ähn-

liehe an der linken Hand. Knie völlig schmerzlos und frei von Exsudat.

29. XI. Pat. fieber- und schmerzfrei. Gelenkschwellung völlig geschwunden. (Heilung in 6 Tagen).

Bis zum 6. XII. in 14 Tagen 102,0 gr Salophen. Keine Intoxikationssymptome, nur bisweilen stärkerer Schweiss. Appetit in der fieberfreien Zeit gut. Herzdämpfung nach rechts verbreitert, an der Spitze ein deutliches systolisches Geräusch. (Mitralinsuffizienz). Salophen ausgesetzt.

9. XII. Unter leichter Temperatursteigerung wieder Schmerzen in beiden Schultern, Händen, Knien und in der Lendenwirbelsäule. Ordo: $6 \times 1,0$ Salophen.

9. XII. Stärkere Schmerzen.

10. XII. $8 \times 1,0$ Salophen.

11. bis 14. XII. Ordo: $10 \times 1,0$ Salophen.

12. XII. Schmerzen geringer.

13. XII. Nur noch geringe Schmerzen in den Schultern bei passiven Bewegungen. (5 Tage).

17. XII. Gelenke völlig frei. Das Salophen in diesen grossen Dosen wurde gut vertragen; nur starker Schweiss.

Vom 15. XII. ab Ordo: $6 \times 1,0$ Salophen.

19. und 20. XII. Salophen ausgesetzt, dafür 3,0 Natr. salicyl. p. die. Schon am 2. Tage Kopfschmerz, Ohrensausen, Appetitlosigkeit, Schwindelgefühl, starker Schweiss. Natr. salicyl. ausgesetzt, dafür wieder Salophen 6,0 p. die.

28. XII. Zweites Recidiv, deutlich, ohne Fieber, sämtliche Gelenke wieder stark schmerzhaft. Ordo: Salophen 8,0 p. die.

1. I. 93. Schmerzen geschwunden. (4 Tage).

13. I. Drittes Recidiv, mit leichtem Fieber, Schmerzen und Schwellung des rechten Knies.

17. I. Schmerzen geschwunden.

Eine Bewegungsbeschränkung im rechten Knie bildete sich nur langsam zurück. Vom 22. I. ab erhielt Pat. statt des Salophens Natr. salicyl. 6,0 pro die, das jetzt gut vertragen wurde.

20. II. Pat. mit gut kompensierter Mitralinsuffizienz als zur Zeit geheilt entlassen.

VI. Andreas R., 18jähriger Dienstknecht, leidet seit ca. 3 Wochen an andauerndem Reissen und Brennen in den Beinen, Schwellung des rechten Knies und Unmöglichkeit zu gehen. Seit 8 Tagen auch Schwellung des rechten Schultergelenks mit Schmerzen.

Aufnahmebefund am 31. V. 92: Das rechte Kniegelenk stark geschwollen, schmerzhaft, das Knie lässt sich mit Mühe bis zum rechten Winkel beugen. Umfang des rechten Knies 32 cm, des linken 29 cm. Das rechte Schultergelenk geschwollen und schmerzhaft, der Arm kann nur bis zu einem Winkel von ca. 60° erhoben werden. An der Herzspitze leichtes systolisches Geräusch. Herzdämpfung nicht vergrößert. Temp. 38.0.

Pat. erhält 3 mal täglich 1,0 Salophen, an einzelnen Tagen auch bis zu 6 gr. Es treten fast regelmässig abends stärkere Schmerzen auf, die, wenn noch ein Pulver gereicht wird, nach ca. 1 Stunde verschwinden.

7. VI. Gelenke etwas abgeschwollen, weniger schmerzhaft.

8. VI. Stärkere Schmerzen in den bisher ergriffenen Gelenken und im linken Schulter-, Fuss- und Kniegelenk.

Befinden später wechselnd. Die Schmerzen wurden bald geringer, verschwanden auch für einige Zeit gänzlich, bald traten sie wieder stärker auf, bisweilen mit geringen Temperatursteigerungen (bis 38.2). Im allgemeinen langsame, allmähliche Besserung, Schmerzanfälle seltener und weniger heftig.

Vom 28. VI. bis 12. VII. anfänglich 3,0, später 4,0 Natr. salicyl. Kein wesentlicher Unterschied im Verlauf. Klagen über schlechten Geschmack des Mittels.

Vom 13. VII. an wieder 3,0 Salophen p. die. Langsame Besserung.

15. VII. Umfang des rechten Knies 30 cm. Schmerzanfälle nur noch selten, nicht sehr heftig.

Am 19. VII. begann Pat. wieder herumzugehen, er erhielt fortgesetzt Salophen 3,0 p. die. Daneben Massage. Die Schmerzen schwanden allmählich vollständig. Bei der Entlassung am 14. VIII. 92 konnte Patient ziemlich gut gehen, der Arm konnte fast bis zur normalen Höhe erhoben werden.

VII. Christine A., 30jähriges Dienstmädchen, aufgenommen den 16. XII. 92, erkrankte vor vier Wochen an Fieber, Schwellung und Schmerzhaftigkeit des linken Fusses, später der linken Hand und rechten Schulter. Pat. stand bereits in ärztlicher Behandlung vor ihrer Aufnahme. Die Schmerzhaftigkeit und Schwellung des linken Fusses ist wieder geschwunden. Die Fingergelenke und das Handgelenk links sind gerötet, geschwellt, heiss anzufühlen und schmerzhaft, der Handrücken stark ödematös. Auch rechts sind die Metacarpophalangealgelenke etwas gerötet, geschwellt und schmerzhaft. Bewegungen in der rechten Schulter sind sehr schmerzhaft und nur in geringem Grade möglich. Herzdämpfung nach rechts verbreitert, an der Spitze systolisches Geräusch. Temperatur 38.8.

Pat. wurde zunächst mit Natr. salicyl. 6,0 p. die behandelt, die Schmerzen wurden geringer, verschwanden in der rechten Hand gänzlich, in der linken Hand und rechten Schulter kehrten sie aber bald mit grosser Heftigkeit wieder.

Dabei fortwährend Ohrensausen, Schwerhörigkeit, Appetitlosigkeit, starke Schweisse.

22. VII. An Rumpf und Extremitäten isoliert stehende rote Flecke, unterhalb der rechten Clavicula eine Blase.

Vom 23. XII. ab täglich $6 \times 1,0$ Salophen. Im ganzen erhielt Pat. 80,0 Salophen. Dasselbe wurde von ihr gut vertragen, nur bisweilen klagte sie über geringes Klingen vor den Ohren. Dabei wurde der Appetit besser, und es war im Ganzen ein Nachlassen der Schmerzen zu bemerken. Die Bewegungsbeschränkung und das Ödem der linken Hand blieben fast unverändert, sodass Massage und resorbierende Einwicklungen angewendet werden mussten. Die langsame Besserung hielt auch an, als Salophen ausgesetzt und dafür wieder Natr. salicyl. 3,0 p. die gegeben wurde, das jetzt gut vertragen wurde. Eine auffallende Wirkung des Salophens war also nicht bemerkbar.

VIII. Hermann Z., 32jähriger Schlosser, wurde am 17. VIII. 92 mit akutem Gelenkrheumatismus im linken Fussgelenk, beiden Knie- und Schultergelenken, in den Fingergelenken beider Hände und im rechten Sternoclaviculargelenk ins Krankenhaus aufgenommen. Schon bei der Aufnahme fand sich eine Insufficienz der valvula mitralis, ausserdem reichlich Zucker im Harn. Temperatur 39,0.

Pat. wurde anfänglich mit Natr. salicyl. 6,0 p. d. behandelt, später, da dieses Mittel schlecht vertragen wurde, mit Salol 4,0 p. die, ohne dass der Gelenkrheumatismus abheilte. An den Händen ging die Erkrankung zwar bald zurück, am linken Knie jedoch nahmen Schwellung und Schmerzen bedeutend zu. Das linke Fussgelenk blieb unverändert. Es bestand dauernd mässiges Fieber.

Vom 11. XI. an Salophen täglich 4 mal 1,0. Dasselbe wurde lieber genommen als die seitherigen Mittel, aber ohne

deutlichen Erfolg. Die Schwellung des linken Knies nahm zwar etwas ab, auch die Schmerzen wurden etwas geringer, hörten jedoch nicht auf. Fiebersteigerungen bis 38,5 kamen noch öfters vor. Nach 15 Tagen wurde Salophen als nutzlos ausgesetzt. Erst durch eine länger dauernde Fixation des Beines im Gypsverband und später durch Massage wurde Besserung erzielt.

IX. Margarete H., 20jähriges Mädchen, leidet seit December 1890 an chronischem Gelenkrheumatismus mit schwerer Mitralinsufficienz, Die Fingergelenke sind sämtlich verdickt, ebenso Hand-, Schulter- und Ellenbogengelenke. Die Bewegungen darin sehr beschränkt und schmerzhaft. Der gleiche Befund an den Gelenken der unteren Extremitäten. Auch Bewegungen des Kopfes kaum ausführbar, Gesicht nach links gedreht. Kiefergelenke schmerzhaft, Schneidezähne können nur wenig von einander getrennt werden. Pat. muss fast unbeweglich im Bett liegen. Sitzen unmöglich. Häufig heftige Schmerzen in den erkrankten Gelenken.

Pat. ist schon seit August 1891 in klinischer Behandlung und seitdem mit fast allen gebräuchlichen Mitteln ohne Erfolg behandelt worden.

Vom 2. VI. 92 an 3 mal täglich Salophen 1,0 durch lange Zeit. Im ganzen 211 gr verbraucht, ohne irgend welche Beeinflussung der Schmerzen oder der Krankheit sonst. Keine unangenehmen Nebenwirkungen.

X. Karl F., 31jähriger Handarbeiter, aufgenommen den 9. XI. 92, leidet angeblich seit 1874 an anfallsweise auftretenden Schmerzen, besonders im rechten Hüftgelenk und im Kreuz. Die Bewegungen im rechten Hüftgelenk sind stark behindert, das Bein ist stark nach aussen rotiert, der trochanter major steht 1 cm über der Roser-Nelaton'schen Linie.

Die Lendenwirbelsäule ist ziemlich stark lordotisch. Diagnose: Arthritis deformans.

Pat. erhielt 4,0 Salophen p. die. Die Schmerzen besserten sich bald, verschwanden auch auf mehrere Tage gänzlich, traten dann aber wieder mit wechselnder Intensität auf. Am 5. XII. wurde Pat., da er sich bedeutend gebessert fühlte, auf seinen Wunsch entlassen. In der letzten Zeit klagte er nur noch dann und wann über Schmerzen im ankylotischen Hüftgelenk. Das Salophen war von ihm dauernd gut vertragen worden, nur einmal hatte er über Ohrensausen geklagt.

XI. Matthias B., 30jähriger Kutscher, aufgenommen den 31. XII. 92 leidet seit 3 Wochen an Schmerzen im linken Beine, die nach einer körperlichen Anstrengung plötzlich auftraten. Dieselben sind in Ruhelage gering, beim Gehen heftiger. Der Nervus ischiadicus ist an allen seinen oberflächlich liegenden Stellen druckempfindlich. Deutliche Schmerzpunkte finden sich in der Mitte zwischen Sitzbeinhöcker und Trochanter, am Köpfchen der Fibula und hinter dem malleolus externus.

Pat. erhielt 6,0 Salophen p. die, sechs Tage lang, ohne jede Wirkung.

Ich schliesse hier noch zwei Fälle an, die nicht gerade als typische Krankheitsbilder gelten können. In dem einen Falle handelt es sich um Gelenkschmerzen, die im Verlaufe einer chronischen Gonorrhöe auftraten, in dem andern um unbestimmte Schmerzen in den Beinen, über deren Ursache nichts Sicheres festgestellt werden konnte.

XII. Alwin M., 24jähriger Schneider, aufgenommen den 3. VII. 92, leidet an chronischer Gonorrhöe. Am 11. VII. Schmerzen in der linken Schulter und im linken Knie. Die-

selben verschwinden auf Ordination von 1,0 Salophen, treten aber am nächsten Tage abends wieder auf. Auch da verschwinden sie auf 1,0 Salophen. Patient erhält nun 3 mal täglich 1,0 Salophen. Es traten nur noch leichte Schmerzen auf, am 14. VII. in der linken Schulter und im linken Knie und am 16. im rechten Knie. Salophen wurde gut vertragen.

XIII. Paul H., 17jähriger Kaufmann, aufgenommen den 24. II. 93, leidet angeblich seit 1889 an ziehenden und stechenden Schmerzen in beiden Beinen und Hüften. Dieselben sollen immer vorhanden sein und namentlich nachts heftiger werden. Bewegungen der Beine sind aktiv und passiv schmerzlos auszuführen. Perkussion der Wirbelsäule ist im Lendenteile ziemlich schmerzhaft. Der linke Nervus ischiad. ist bei tiefem Druck leicht schmerzhaft; am capitul. fibulae und weiter abwärts nicht mehr druckempfindlich. Die Sensibilität an den unteren Extremitäten ist deutlich herabgesetzt.

Pat. bekam vom 25. II. bis 2. III. täglich sechs mal 1,0 Salophen. Darauf wurden angeblich die Schmerzen geringer, da jedoch die Schmerzhaftigkeit der Wirbelsäule mehr auf eine Wirbelerkrankung hindeutete, wurde Pat. am 3. III. mit der Wahrscheinlichkeitsdiagnose „tuberkulöse Wirbelerkrankung“ der chirurgischen Klinik überwiesen.

Ausser den vorstehenden Fällen, die in der Klinik behandelt wurden, wurde Salophen noch in drei Fällen ausserhalb der Klinik versucht.

XIV. N. N., 31jährige Frau mit heftigem linksseitigen Gesichts- und Kopfschmerz infolge einer Erkältung. Salophen in Dosen von 1,0 brachte nach 2- bis 3maliger Anwendung grosse Erleichterung, nach 8 Dosen in 2 Tagen vollständige Beseitigung der Schmerzen.

XV. K. L., 26jähriger College, leidet seit 3 Tagen an allgemeiner Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, geringem Fieber. Am 4. Tage Kreuzschmerzen, Unmöglichkeit, sich zu bücken. Im Laufe des Nachmittags und Abends 4,0 Salophen. Am andern Morgen sind die Schmerzen geschwunden, Befinden vollkommen normal.

XVI. K. H., 45jähriger Markthelfer, erkrankte am 11. III. 93 mit heftigen Schmerzen im rechten Hüftgelenk.

Befund am 14. III.: das rechte Bein kann im Hüftgelenk ohne Schmerzen gebeugt werden, dagegen sind Rotations- und Abduktionsbewegungen sehr schmerzhaft und erschwert. Äusserlich nichts nachweisbar. Kein Fieber.

Ordo: 5 mal täglich 1,0 Salophen.

15. III. Keine Besserung. Auch das rechte Kniegelenk schmerzhaft.

16. III. Schmerzen etwas geringer.

17. III. Schmerzen viel geringer, Pat. kann aufstehen, er kommt in Behandlung seines Kassenarztes.

Aus diesen Krankengeschichten ersieht man, dass in frischen Fällen von Gelenkrheumatismus (I—V und XVI) Salophen in Dosen von 4—6 gr pro die einen deutlichen günstigen Einfluss auf die erkrankten Gelenke ausübt. Zuerst schwinden Schmerzen und Fieber, dann stellt sich die Beweglichkeit wieder her, und die Exsudate werden resorbiert. Dagegen muss die Häufigkeit der Recidive und das Ergriffenwerden neuer Gelenke während der Behandlung auffallen und vor zu grossen Hoffnungen warnen. In den 5 zu Ende beobachteten Fällen wurde in dreien Befallenwerden neuer Gelenke oder Recidive beobachtet. Die Recidive gingen allerdings meist unter Salophenbehandlung gut zurück, in Fall III aber trat nur eine sehr langsame Besserung der neu befallenen Gelenke ein, und in Fall V blieb nach dem

letzten Recidiv eine Bewegungsbeschränkung, die sich nur sehr langsam zurückbildete. Auch Endokarditis wird nicht verhütet, wie Fall IV und V zeigen.

In Fall II, in dem Natr. salicyl. nicht gut vertragen wurde, trat nach Salophen eine deutlichere Besserung ein als durch das erstere Mittel.

Dabei zeigte sich Salophen selbst in Dosen von 10 gr völlig unschädlich. Nur selten zeigten sich Nebenwirkungen, selten stärkerer Schweiss, zweimal geringes Ohrensausen. Vom Magen wurde es gut vertragen, der Appetit, der in einigen Fällen bei Darreichung von Natr. salicyl. schlecht war, wurde bei Salophenbehandlung besser.

Weniger günstig als in den frischen Fällen wirkte Salophen in Fall VI—VIII, bei denen die Erkrankung schon einige Wochen bestand, ehe Salophen angewendet wurde. In Fall VI verschwanden zwar regelmässig die abends auftretenden Schmerzen, wenn noch ein Pulver gereicht wurde, nach c. 1 Stunde, aber die Besserung war sonst nur eine sehr langsame und bei Behandlung mit Natr. salicyl. 3,0 p. die gleiche. Noch weniger deutlich war die Besserung in den beiden andern Fällen.

In dem einen Falle von schwerem chronischen Gelenkrheumatismus war Salophen trotz eines Verbrauches von über 200 gr ebenso wie alle anderen Mittel nutzlos, in einem leichteren Falle von Arthritis deformans brachte es Besserung der Schmerzen.

Ich glaube demnach, wenn ich die obigen Beobachtungen mit den von anderen veröffentlichten vergleiche, dass das Salophen bei akutem Gelenkrheumatismus wohl zu verwenden und fast dem Natr. salicyl. in seinen Erfolgen gleichzustellen, in Bezug auf Nebenwirkungen vorzuziehen ist. Besonders ist es dann zu versuchen, wenn dieses im Stiche lässt, oder wegen dyspeptischer Störungen nicht vertragen wird. Wegen seiner

Geschmacklosigkeit dürfte es auch für die Kinderpraxis vorzuziehen sein.

Bei chronischem Gelenkrheumatismus kann man durch lang fortgesetzten Gebrauch in manchen Fällen Besserung erzielen, in andern sieht man keinen Erfolg. Die lang dauernde Anwendung des Salophens hindert jedoch, besonders in der Armenpraxis, zur Zeit noch sein verhältnismässig hoher Preis. (20 gr des Mittels in Pulvern zu 1,0 verordnet, kosten 7,25 M., 20 gr Natr. salicyl. nur 2,25 M.).

Bei Neuralgien und anderen schmerzhaften Affektionen verdient das Mittel weiter geprüft zu werden, da in manchen Fällen bereits günstige Erfolge zu verzeichnen sind, während in anderen (namentlich veralteten) derartigen Erkrankungen jegliche Heilwirkung ausblieb.

Zum Schluss verfehle ich nicht, meinem verehrten Lehrer Herrn Professor Dr. Stintzing für Überlassung des Materials und gütigen Rat, sowie Herrn Assistenzarzt Dr. Schmidt für seine bereitwillige Unterstützung bei Abfassung dieser Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

Litteratur.

- Siebel, pharmakologische Untersuchungen über Salophen, ein neues Salicylsäurederivat. Therap. Monatsh. 1892. Heft 1.
- F. Goldmann, Über das Salophen. Pharmac. Zeitg. 1891. Nr. 98.
- P. Guttmann, Über Salophen. Berl. kl. W. 1891. Nr. 52.
- Jos. Fröhlich, Über Salophen und dessen theurap. Verwendung. Wien. med. W. 1892. Nr. 25—28.
- Hitschmann, Über die Wirkung des Salophen und die krystallinische Ausscheidung desselben und verwandter Arzneikörper durch die Haut. Wien. klin. W. 1892. Nr. 49.
- W. Flint, Salophen in acute Rheumatism. New-York Medical Journ. 1892. July 30.
- Caminer, Beobachtungen über Salophen. Therap. Monatsh. 1892. Oktober.
- Edm. Koch, Über die therapeutische Wirkung des Salophen. Inaug. Diss. Freiburg 1892.
- J. Boas, Salophen. Deutsche med. W. 1893. Nr. 2.

11065