

MITTEILUNG AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER  
KÖNIGL. UNG. FRANZ JOSEF UNIVERSITÄT IN KOLOZSVÁR.

Director: Prof. DR. JOSEF V. LÖTE.

## Untersuchungen über die Wirkung des Aspirin auf Nerven und Muskeln.\*

Vom Dozenten DR. SIGMUND V. JAKABHÁZY.

So gross die Zahl der Publicationen ist, welche über die mit dem Aspirin am Krankenbette gemachten Erfahrungen berichten, so gering, um nicht zu sagen vollkommen mangelnd sind die Daten über die physiologischen Untersuchungen, die sich mit der Aufklärung der Wirkung des Mittels befassen würden.

Zweck dieser Arbeit war mit experimentellen Untersuchungen die Wirkung des Aspirin auf Nerven und Muskeln feststellen zu versuchen.

Beim Studium der Wirkung des Aspirin musste von der subcutanen Injection des Mittels Abstand genommen werden, da ich kein derartig indifferentes Lösungsmittel fand, welches die Tierexperimente nicht beeinflusst haben würde und bei Gebrauch von gewöhnlichen-, oder physiologischen Wasser, mit Rücksicht auf die schwere Löslichkeit des Mittels ein so grosses Quantum hätte eingespritzt werden müssen, welches sämtliche Lymphschläuche des Frosches nicht hätten fassen können. Es wurde daher das in einer schlanken Glasröhre untergebrachte Aspirin durch den Jugularlymphschlauch hin-

\* Nach einem Vortrage in der ärztlichen Fachsitzung der med.-naturwissenschaftlichen Section des Siebenbürgischen Museum-Vereines, am 27. Mai 1904.

durch in den Abdominallymphschlauch des Tieres gebracht und fand ich dass 0'0003—0'0004 grm. Aspirin auf 1 grm. Körpergewicht des Frosches in jedem Falle seine Wirkung entfaltet und dass mit 1 mgrm. auf 1 grm. Körpergewicht jene Dosis erreicht ist, die stets tödtliche Vergiftung verursacht.

Während der ganzen sich auf 5—8 Stunden erstreckenden Dauer der Vergiftung zeigen sich am Versuchstiere wenige der Erwähnung werthe Symptome. Nach dem Tode stellt sich die Leichenstarre äusserst rasch ein.

Bei der Section ist im Abdominallymphschlauche mehrweniger seröse Flüssigkeit stets vorhanden, die auch etwas blutig sein kann; sie giebt eine schwache Salicylreaction. Ungelöstes Aspirin fand ich nie. Das Herz steht in Diastole; die Zerstörung des Rückenmarkes verursacht kaum Zuckungen an den hinteren Extremitäten. Der Reizung des Ischiadicus folgen keine Muskelzuckungen, bei Berührung der Schenkelmuskel mit der Elektrode jedoch, lassen sich mit starkem Strome einige schwache Zuckungen auslösen.

Die diesbezüglich mit dem BÖHM'schen myographischen Apparat weiter angestellten Experimente überzeugten mich davon, dass das Aspirin das Leistungsvermögen der Nerven-Muskelpreparate des vergifteten Tieres bedeutend verkürzt, ja selbst vollkommen aufhebt, falls wir den entsprechenden Grad der Entwicklung der Vergiftung abwarten. Die der Reizung des Nerven folgende Reaction bleibt selbst dann schon aus, wenn wir das Tier im Stadium des starken Verfallenseins, also  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Stunde vor dem zu erwartenden Tode tödten. Durch Reizung des Gastrocnemius eines solchen Tieres, lässt sich jedoch noch eine aus schwachen Muskelcontracturen bestehende Reaction auslösen, ja auf directe Reizung des Muskels antwortet dieser noch 15—20 Minuten nach dem Tode mit Zusammenziehungen.

Die durch Nervenmuskelpreparate gezeichneten Curven von Tieren, die in verschiedenen Stadien der Aspirinvergiftung getödtet wurden, lassen folgende Erläuterung zu: Die Zahl der Zuckungen der Nervenmuskelpreparate, wird proportional mit der nach Verabreichung des Aspirins verstrichenen Zeit eine

geringere, gleichviel ob der Muskel von seinem Nerven aus gereizt, oder ob der Stromschlag beim Schliessen des Stromes direct in den Muskel geführt wird.

In der Zahl der Zuckungen der Ermüdungcurve, die von solchen Nervenmuskelpraeparaten gezeichnet werden, welche von dem gleichen Zeitpunkte der Aspirinwirkung herrühren, besteht kaum der geringste Unterschied, gleichviel ob wir vom Nerven aus, - oder den Muskel direct reizen und auf Reizung des Muskels bekommen wir nur selten und dann nur eine um ein geringes längere Ermüdungcurve, als man sie beim Reizen vom Nerven aus erhalten kann.

Die einzelnen Zuckungen der Muskeln erfolgen durch lange Zeit der Aspirinwirkung, zumindstens im Beginne derselben, mit derartiger Kraft, beinahe wie jene eines normalen Muskels, dass man in den ersten Minuten des Experimentes auf eine bedeutend längere Curve gefasst ist, als man sie tatsächlich bekommen wird. Ganz unerwartet wird aber die Arbeit des Muskels rapide eine geringere und nach einigen Minuten hört die Reizbarkeit des Muskels auf, ohne dass die Abnahme den gewöhnlichen, allmählig schwächer werdenden Verlauf nehmen würde.

Schliesslich zeigen die Ermüdungscurven, dass das auf Reizung vom Nerven aus schon vollkommen erschöpfte Nervenmuskelpraeparat, bei directer Reizung des Muskels nur einige unregelmässige Contracturen ausführt, oder eine nur ganz kurze Curve beschreibt wie dies auch bei normalen Nervenmuskelpraeparaten der Fall zu sein pflegt.

Das beschriebene Verhalten der Nervenmuskelpraeparate, beziehungsweise diese Verkürzung der Ermüdungcurve kann durch zweierlei Gründe bedingt sein; entweder sind die Nervenende der motorischen Nerven gelähmt und lassen deshalb den Reiz nur kurze Zeit, oder gar nicht zu dem Muskel gelangen, oder die Muskelsubstanz selbst erleidet derartige Veränderungen, welche sie arbeitsunfähig machen, oder infolge derer der Muskel rasch ermüdet.

In diesem Falle muss Letzteres angenommen werden, wofür der Umstand spricht, dass das Verhalten des Muskels

bei directer Reizung und bei einer solchen vom Nerven aus nahezu ein ganz gleiches ist.

Nur ein Umstand weist darauf hin, dass auch die Nervenende von der durch die Aspirinvergiftung bedingte Lähmung nicht vollkommen verschont sind, nämlich der, dass nach erfolgtem Tode des Tieres mit Reizung vom Nerven her niemals eine Reaction ausgelöst werden kann, während ein starker Strom, gerade auf den Muskel geleitet, mitunter eine schwache Zuckung verursacht.

Uebermässig grosse Gaben des Aspirin, 2—3 grm. auf 1 grm. Körpergewicht, die nach 1—2 Stunden schon bedeutende Prostration und dann raschen Tod des Tieres verursachen, rufen keine so ausgesprochene Muskellähmung hervor, als solche Gaben, bei denen der Tod erst nach 6—8 Stunden erfolgt.

Durch Unterbindung der Schenkelschlagader vor der Vergiftung mit Aspirin, kann die Lähmung der Muskeln der Extremität nicht hintangehalten werden.

Die histologische Untersuchung der Muskeln wies in denselben auch Veränderungen nach, indem die mit Sudan III. oder mit Scharlach gefärbten Gefrierpräparate der vergifteten Muskelfasern schon bei geringer Vergrösserung sich auffallend orangeroth gefärbt zeigen, während in den Fasern von nicht vergifteten Muskeln nur hie und da eine solche Muskelfaser zu finden ist, deren einzelne Teile feine Fetttropfen enthalten. Bei stärkerer Vergrösserung zeigt es sich, dass in den vergifteten Muskelfasern eine grosse Menge, lebhaft gefärbter, sehr feiner Tropfen angehäuft ist und zwar ziemlich regelmässig, dem Verlaufe der Muskelfibrillen entsprechend, in Längsreihen angeordnet (Dr. VESZPRÉMI).

Der Einfluss des Aspirin auf die glatten Muskelzellen bildete ebenfalls den Gegenstand der Untersuchung und führte zu dem Resultate, dass das Aspirin auf die Lebhaftigkeit der Darmperistaltik keinen Einfluss ausübt.

Die auf die schmerzstillende Wirkung des Aspirins hin vorgenommenen Experimente ergaben, dass die infolge der Vergiftung eintretenden Veränderungen in Verminderung der willkürlichen — und der Reflexbewegungen bestehen. Bei der

Untersuchung wurde derart vorgegangen, dass das Gehirn und Rückenmark des Frosches blossgelegt und jene ganz mässige elektrische Reizung beobachtet wurde, mit welcher bei Reizung des Gehirnes, sowohl als der Haut Reaction erzielt werden konnte, hierauf wurde das Tier mit grossen Gaben von Aspirin vergiftet und nach Entwicklung der Aspirinwirkung zeigte es sich, dass nunmehr eine bedeutend stärkere Reizung des Gehirnes und Rückenmarkes erforderlich war um eine derartige Reaction hervorzurufen, wie sie vor Verabreichung des Aspirins erfolgte. Eine gleiche Folge hatte die Aspirinwirkung auf die Reflexbewegungen.

Die Experimente, welche die Frage zu beantworten berufen waren, ob die lähmende Wirkung des Mittels auch bei der Musculatur des Herzes zur Geltung gelangt, wurden mit dem WILLIAM'schen Apparate an dem ausgeschnittenen Froschherz vorgenommen und zeigten, dass sofort nachdem das Aspirin zum Herz gelangt, in der Arbeit desselben bedeutende Veränderungen auftreten, indem die Contracturen oberflächliche werden, die Leistungsfähigkeit und Druckwirkung bedeutend abnimmt und das Herz nach einer 3—4 Minuten währenden Durchströmung der Aspirinlösung in Diastole stehen bleibt. Als Grund der Lähmung muss ich die Paralyse der excitomotorischen Ganglien ansprechen.

Die Untersuchungen wurden sowohl mit dem „BAYER“-schen Aspirin als mit „Acidum acetylo-salicylicum ponderosum HEYDEN“ vorgenommen. Zwischen beiden Mitteln zeigte sich nur bezüglich des Einflusses auf das Herz ein nennenswerterer Unterschied, indem das „BAYER“-sche Aspirin erst nach 1 Stunde und 40 Minuten die Herztätigkeit bloss bedeutend herabsetzte, aber nicht vollständig lähmte, ja nach Durchströmung der normalen Albanesselösung hob sich alsbald die Leistungsfähigkeit des Herzes und kehrt nahezu zu normalen wieder zurück.

Der Grund in dem Unterschiede der Wirkung ist der, dass das BAYER'sche Aspirin viel später und bedeutend schwerer in Salicylsäure und Essigsäure zerfällt als das HEYDEN'sche, welches nach erfolgter Lösung sich infolge der freien Essigsäure

mit Ferrichlorid sogleich roth färbt und später geht die Rötung in gut ausgeprägte Salicylreaction über.

Die Wirkung des Aspirin auf Nerven- und Muskeln lässt sich kurz folgenderweise zusammenfassen:

1. Das Aspirin schwächt die Leistungsfähigkeit der willkürlichen quergestreiften Muskeln, verursacht ihre rasche Ermüdung und kann selbst eine vollkommene Arbeitsunfähigkeit derselben bedingen.

2. Das Aspirin scheint die Leistungsfähigkeit der glatten Muskelzellen nicht zu beeinflussen.

3. Die schmerzstillende Wirkung des Aspirin wird durch die depressive Wirkung des Mittels auf das Central-Nervensystem verursacht.

4. Das Aspirin ist auf das ausgeschnittene Herz des Frosches von lähmender Wirkung, bringt dieses in Diastole zum Stillstand und zwar infolge Lähmung der excitomotorischen Ganglien.

---