

KÖZLEMÉNY A KOLOZSVÁRI FERENCZ JÓZSEF TUD.-EGYETEM
GYÓGYSZERTANI INTÉZETÉBŐL.

Igazgató: LÖTE JÓZSEF dr. egyetemi tanár.

Ideg-izomhatástani vizsgálatok aspirinnal.¹

JAKABHÁZY ZSIGMOND dr. egyetemi m. tanártól.

A milyen óriási a száma azon közleményeknek és jelentéseknek, a melyek az aspirinnak a hatásáról és használatáról, a betegség mellett szerzett tapasztalatok útján számolnak be, annyira összezsugorodott, mondhatni semmi azon adat, a mely az előidézett hatás okának földerítésével élettani vizsgálódások alapján foglalkozva, rendelkezésre áll. Természetes, hogy ilyen széleskörű alkalmazása az aspirinnak alapvető vizsgálódások nélkül csak úgy jöhetett létre, hogy az aspirin előállítására már ismert hatású anyagok használtattak föl s az aspirinnak ismert vegyi összetételéből a hatását, hogy úgy mondjam, kiszámították.

De ha az így forgalomba hozott gyógyszer a gyakorlati életben fényesen be is vált, még akkor is azt mondhatjuk, hogy használata mindaddig sablonos, a míg nem ismerjük, hogy milyen úton idézi hát elő a várt és kívánt eredményeket és a míg nem tudjuk azt, hogy a használatát czélzó hatáson kívül a szervezet bizonyos részeiben és működéseiben milyen és mekkora fokú változásokat képes előidézni.

Az e téren levő homályosság megvilágítására törekedtem akkor, a mikor az aspirinnak ideg-izomhatástanát igyekeztem kísérletes vizsgálódások segítségével megállapítani.

¹ Előadatott az „Erd. Múz.-Egylet“ orvos-természettudományi szakosztályának 1904. évi május hó 27.-én tartott orvosi szakülésén.

Az aspirin hatásának tanulmányozásánál el kellett térnem az anyag beadásának szokásos módjától — a bőr aláfeeskendezéstől, — mivel nem találtam olyan közömbös oldó szert, a mely maga az állatkísérletek eredményeit ne befolyásolná, vagy ha ily közömbös oldószerül közönséges vagy élettani vizet választottam volna, az aspirinnak ezekben nehéz oldhatósága miatt olyan nagy mennyiséget kellett volna befecskendeznem, hogy csak alig számot tevő aspirint is juttassak a szervezetbe, a mekkora folyadék mennyiségnek a befogadására a béka összes nyirok tömlői sem lettek volna elegendők.

E miatt az aspirinnak a szervezetbe vitelét úgy eszközöltem, hogy a torkolati nyiroktömlőt körülbelül egy fél centiméter hosszúságban fölvtágtam, e nyíláson keresztül lándzsátűt tolvá be, a torkolati és hasi nyiroktömlőt elválasztó hártayas lenövést szintén egy fél centiméter hosszúságban átlukasztom s az aspirint karesú üvegesöbe téve, e esövet a torkolati nyiroktömlő nyilásán át a hasi nyirok tömlöbe tolom s az aspirint egy az üvegesöbe pontosan találó dugattyúval a hasi nyiroktömlöbe taszítom. A torkolati nyiroktömlő nyilását esípö közé fogva selyemmel jól körülkötöm, megakadályozandó a késöbb oldódó aspirinnak a visszafolyását.

A hatás tanulmányozásánál legelőbb azon adagot igyekeztem meghatározni, a mely már észrevehető tüneteket képes előidézni s e tekintetben azt találtam, hogy a béka 1 gramm testsúlyára 0·0003—0·0004 gr. aspirint véve, minden esetben képes hatást kifejteni, sőt ez adag néhány esetben meg is ölte az állatot. 1 mgrmot véve az állat testsúlyának 1 grmjára, jutunk el ahhoz az adaghoz, a mely minden esetben halálos mérgezést okoz.

A mérgezés egész időtartama alatt, a mi körül-belül 5—8 órára terjed, (akkor szokott az állat elpusztúlni), az állaton igen kevés említésre méltó tünet mutatkozik. A beadás után 1—1½ óra múlva feltűnik, hogy a hasi nyirok-tömlő folyadékkal megtelik, továbbá az állat szokatlan tartása, az állat nem fekszik rá a padlatra, hasa nem érinti az asztal lapját, hanem törzsét magasra zsugorítva tartja olyan formán, mint a hogy veratrin mérgezésnél szokott lenni. A folyadék mennyisége egy ideig

még szaporodik, később azonban egy része fölszívódva, a befityegő zacskó megkisebbedik.

Az aspirin hatásnak 2—2½ órán túl terjedő idejében az állat a rendesnél nyugodtabb, önként nem igen mozog, sőt reflex mozgásai kiváltására is a rendesnél erősebb ingerre van szükség, de ha izgatás által az állatot mozgásra készítjük, akkor mozgása élénk, s teljesen megfelel egy ép állat mozgásának. Az aspirinhatás végén az állat elesetté lesz, a mely állapot ha bekövetkezett, akkor igen gyorsan, ¼ egy ½ óra alatt a halál is beköszönt. Halál után rendkívül gyorsan lép föl hullame-revség.

Boncsolásnál a hasinyirok-tömlőben több-kevesebb savó majdnem mindig található, a mely ritkán kevéssé véres is lehet. E savó gyöngé salicylreactiót ad. Oldatlanul maradt aspirint nem találtam egyszer sem. A szív diastoleban van megállva. A gerinczagy szétroncsolása alig okoz rángást a hátsó végtagokban. A nervus ischiadicus izgatását nem követi izomrán-gás, de a czomb izmaihoz értetve az electrodokat, erős árammal pár gyöngé rángás váltható ki.

Az idegeknek és izmoknak ez a szokatlan magatartása mutatott útat és ösztönzött kísérleteimnek ez irányban való kiterjesztésére. Az e célra vezet vizsgálatok közül legtöbbet ígérőnek mutatkozott az, ha a mérgezett állatot az aspirinhatás különböző időszakában leölve, myografiás úton tanulmányozom az aspirinnak ideg-izomhatását, mivel ilyen eljárással az idegizom készítményen beállott változásokat lépésről-lépésre követhetjük s a legkisebb fokú zavartól a teljes bénulásig és érzékíteni tudjuk az idegizom készítmény munkaképességében beállott hanyatlást.

Vizsgálódásaimra a BÖHM-féle myografiás készüléket használtam, s ideg-izomkészítményeim mindenikével teljes kifáradási görbesort vettem föl. Meghatároztam úgy az ideg felőli izgatásra, mint az izom ingerlése által nyerhető kifáradási görbesor rángásainak számát, s megfigyeltem azon változásokat, a melyek az izom összehúzódásának módjában a rendestől eltérők voltak.

Kísérleteim arról győztek meg, hogy az aspirin a mérge-

zett állat ideg-izomkészítményeinek munkaképességét erősen megrövidíti, illetve, ha a mérgezés kifejlődésének a kellő fokát bevárjuk, teljesen meg is szünteti. Elmarad az ideg izgatását követő reactio már akkor is, ha az állatot az erős elesettség időszakában öljük le, tehát $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ órával a halál előtt. Az ekkor leölt állat gastrocnemiusát izgatva azonban, még ki tudunk váltani gyöngé összehúzódásokból álló reactiót; sőt az izomzat egyenes izgatására a legtöbbször még rövid ideig (15—20') a halál után is összehúzóással felel az izom.

Összehasonlítás kedvéért ép békán puhatoltam ki, hogy lefejezés után az élettani vízben megáztatott, pamutba göngyölt hátsó végtagok izma mennyi ideig marad még ingerlékeny állapotban. S bár e tekintetben úgy az időre, mint az összehúzó-dások számára vonatkozólag nagy eltéréseket kaptam, mégis, mivel a legkisebb határérték is tetemesen meghaladja az aspirinhatás alatt levő izom munkaképességét, kétségtelen az aspirinnak e tekintetben való befolyása.

Ép béka izma a lefejezéstől számítva 40 óra múlva még minden esetben ingerelhető volt, akár idege felől izgattam, akár az izomra vezettem a záródáskori áramcsapásokat. Sőt 40 órával a lefejezés után, a legtöbbször még elég tekintélyes kifáradási görbesort sikerül fölírtnunk a kikészített gastrocnemiusal.

Igy pl. a szakúlésen bemutattam görbesort egy ép béka gastrocnemiusa írta föl 40 órával a lefejezés után. E görbesor adatai szerint az ideg felőli izgatásra 59 perc alatt merült ki az izom, 2 másodpercenként végezve egy-egy összehúzó-dást, a mi tehát 1770 rángásnak felel meg, s ugyanezen izomra egyenesen rávezetve az áramcsapásokat, még folytatólagosan 540 rángást lehetett kiváltani, vagyis 1 óra 17 perczig tartó izommunka, 2310 rángással.

Hogy az ideg-izomkészítménynek a lefejezés után 40 óráig megmaradó ingerelhetősége mennyire nem határérték, ennek igazolására fölemlítem, hogy ugyanezen béka másik lábának gastrocnemiusa a lefejezés után 58 órával az izom izgatására még egy 118 összehúzó-dásból álló görbesort írt föl, a mint azt a szakúlésen be is mutattam.

Az aspirinhatás különböző időszakában leölt állatok ideg-izomkészítménye által fölíratott görbesorok értékét a mellékelt két táblázatba foglalom össze. A táblázatos összeállításnál csak nagy, 1 órai időközökben fölvett görbesorok értékeit közlöm, mivel kisebb időközök adatai nem nyújthatnának oly jól szemléllhető tájékozódást, már csak azért sem, mert az egyes állatok életerőssége, nyiroküreinek fölszívó képessége közt nagyobb eltérések vannak, semhogy az aspirin fölszívódásától függő tünetek egyöntetűek lehetnének ennél rövidebb időközökben is.

Altalában véve újból megerősíthetem azon tapasztalatomat, a mit annak idején a curarin hatása tanulmányozásánál is említettem, hogy a *Rana temporaria* nyiroküreinek fölszívó képessége erősebb, mint a *Rana esculenta*-é és hogy egyáltalában valamely anyag hatásának érvényesülése, a mérgezési tüneteknek a kifejlődése annál későbbre és nehezebben köszönt be, minél lomhább, satnyább az állat és megfordítva az életerősség, mozgékonyság, a vérkeringés élénksége a fölszívódás gyorsaságával egyenes arányban van.

Mielőtt kísérleteim táblázatos összeállítását közölném, még megkivánom jegyezni, hogy összehasonlítóképen többször vettem föl kifáradási görbesort ép béka gastrocnemiusával úgy ideg felől, mint az izomzat izgatására és a teljes kifáradásig kiváltható összehúzódások száma az 5000-en mindig felül volt.

A táblázatos összeállításban az aspirinhatás ugyan azon időszakából kísérleteim közül mindig azon kettőt közlöm, a melyek a legkisebb és legnagyobb határértéket tüntetik föl, úgy, hogy a többi kísérletem adata e két kísérlet értéke közt mozog.

A mellékelt két táblázatos összeállításban az aspirinhatás ugyan azon időszakából föltüntetett kísérleteket mindig egy és ugyan azon állaton végeztem, s hogy az adatok föltüntetésében lehetőleg pontos legyenek, kísérleteimet úgy hajtottam végre, hogy az aspirinhatás különböző időszakában leölt állat egyik hátsó lábának ideg-izomkészítményét idege felől izgattam s a kifáradási görbesor lejártával az izom izgatását követő reactiót ugyan azon állat másik lábának ideg-izom készítményén határoztam meg.

Az első kísérlet befejezéseig oly csekély idő (5'-től 50'-ig)

telt el, a mely az élettani vízben áztatott vattába begöngyölt végtagon a készítmény munkaképességére nem folyt be módosítólag. Arról, hogy ennél sokkal hosszabb ideig élettani vízben tartva az ideg-izomkészítményt, annak munkaképességében nem

I. Táblázat az ideg felől való izgatással fölvevett kifáradási rángás görbesorok adatairól, az aspirinhatás különböző időszakában :

Hány órával öletett le az aspirin beadása után	A béka súlya	A beadott aspirin mennyisége	A kifáradási görbesor kezdete		A kifáradási görbesor vége		A görbesor tartama percekben	A rángások összes száma
	grammokban		óra	perc	óra	perc		
1 órával	40	0·04	8	43	9	27	44	1320
	36	0·036	10	3	10	32		
2 órával	52	0·052	10	7	10	53	46	1380
	28	0·028	9	50	10	10		
3 órával	46	0·046	4	11	4	29	18	540
	42	0·042	9	7	9	19		
4 órával	54	0·054	11	18	11	31	13	390
	38	0·038	12	6	12	11		
5 órával	44	0·044	3	—	3	11	11	330
	25	0·025	12	2	12	3		
6 órával	34	0·034	4	20	4	28	6	180
	40	0·040	5	9	5	9½		
7 órával	62	0·062	4	15	4	16	1	30
	40	0·040	5	30	5	30		
8 órával	35	0·035	5	—	5	¼	¼	7
	46	0·046	5	15	5	15		

következik be hanyatlás, több ellenőrző kísérletből volt alkalom meggyőződni.

A mellékelt két táblázatos összeállítás adatai kézzelfoghatóan igazolják, hogy az ideg-izomkészítmények rángásainak száma az aspirin beadása után eltelt idővel arányosan apad, akár idege felől izgatjuk az izmot, akár pedig egyenesen az izomra vezetjük rá a záródáskori áramcsapásokat.

Az ideg-izomkészítmény ingerlékenysége ideg felőli izgatásra, a szervezet halálával bevégeződik; az izom izgatását azonban még a szervezet halála után is, — bár rövid ideig — rángás követi.

II. Táblázat az izom izgatására nyerhető kifáradási rángás görbesorok adatairól, az aspirinhatás különböző időszakában :

Hány órával öletett le az aspirin beadása után	A béka súlya	A beadott aspirin mennyisége	A kifáradási görbesor kezdete		A kifáradási görbesor vége		A görbesor tartama percekben	A rángások összes száma
	grammokban		óra	perc	óra	perc		
1 órával	40	0 04	9	29	10	18	49 31	1470 930
	36	0 036	10	40	11	11		
2 órával	52	0 052	11	—	11	41	41 20	1230 600
	28	0 028	10	17	10	37		
3 órával	46	0 046	4	33	4	58	25 14	750 420
	42	0 042	9	26	9	40		
4 órával	54	0 054	11	37	11	48	11 7	330 210
	38	0 038	12	16	12	23		
5 órával	44	0 044	3	15	3	22	7 2	210 60
	25	0 025	12	8	12	10		
6 órával	34	0 034	4	31	4	36	5 1	150 30
	40	0 040	5	13	5	14		
7 órával	62	0 062	4	19	4	23	4 —	120 —
	40	0 040	5	35	5	35		
8 órával	35	0 035	5	5	5	7	2 —	60 —
	46	0 046	5	20	5	20		

A táblázatok adatai azt is mutatják, hogy az aspirinhatásnak egy és ugyanazon időszakáról származó ideg-izomkészítmények által fölirt kifáradási görbesor rángásainak számában alig van különbség, akár ideg felőli ingerlést alkalmazunk, akár egyenesen az izmot izgatjuk, s az izom ingerlését követőleg csak ritkán és csak kevéssel kapunk hosszabb kifáradási görbesort, mint a milyent az ideg felőli ingerléssel nyerhetünk.

A szakúléseken bemutatott görbesorok arról is meggyőznek, hogy az izom egyes rángásai az aspirinhatás hosszú idején keresztül legalább kezdetben olyan erővel történnek, illetve az egyes görbék olyan magasságot érnek el és legtöbbször elég hosszú időn keresztül olyan erélyes összehúzódást jelzően folytatódnak, mint akár egy normás izom írta görbesor rángásai, úgy, hogy a kísérlet első perceiben sokkal hosszabb görbesort várunk, mint a milyent tényleg kapni fogunk. Nehány percz eltelte után azonban, mondhatni váratlanul, rohamosan meggyengül az izom munkája, s rövid néhány percz elmulta után megszűnik az izom ingerlékenység a nélkül, hogy az elgyengülés szokásos lassú, fokozatos és hosszantartó szakaszain keresztül menne. S ha most a legerősebb áramesapásokat vezetjük is a készítményre, ez által újabb rángást nem válthatunk ki, vagy legfőlebb pár rendetlen és apró összehúzódással felel az izom még a 0. mm. hengertávolságú áram csapásaira is.

A kifáradási görbék arról is meggyőznek, hogy az ideg felőli izgatásra már teljesen kimerült ideg-izomkészítmény az izomzat egyenes izgatására csak pár rendetlen összehúzódást végez, vagy csak rövid sort ír le, a mint ez a normás ideg-izomkészítménynél is lenni szokott.

Az ideg-izomkészítménynek ilyen viselkedése, illetve a kifáradási görbesornak ilyen módon való megrövidülése két ok folytán léphet föl: vagy a mozgató idegnek végződéseinek vannak bántalmazva, illetve teljesen bénítva s e miatt az ingert csak rövid ideig vagy egyáltalán nem juttatják el az izomhoz, vagy pedig maga az izom-állomány szenved olyan változást, a mely azt munkaképtelenné teszi, illetve a mely változás miatt az izom igen gyorsan kimerül.

Ez esetben az ideg-izomkészítmény munkaképességének csökkenését vagy teljes felfüggesztődését, az izomzat bántalmazottságából kell magyaráznunk. E mellett szól az a lelet, hogy az izom úgy az idege felől való izgatásra, mint egyenesen az izmot érő ingerre mondhatni teljesen egyformán viselkedik; egyforma az összehúzódás erélye, egyforma a munka bírása. Már pedig, ha az idegvégék bántalmazottsága okozná a rángási görbesor rövidegét, akkor az ideg felőli izgatásra kimerült

izom az öt magát érő ingerre még hosszú összehúzóási sorral felelne, a mi azonban aspirinhatásnál nem következik be.

Csupán egyetlen körülmény szól a mellett, hogy az ideg végek sincsenek teljesen megkimélve az aspirin okozta bénulattól, az t. i., hogy az állat elhalása után ideg felőli izgatással soha sem tudunk reactiót kiváltani, míg erős áramnak az izomzatra vezetése által néha gyenge rángás nyerhető.

Megemlítem végre azon érdekes tapasztalatot, hogy túl nagy adagok (1 grm testsúlyra 2—3 mgrm), melyek 1—2 óra alatt képesek az állat elesettségét előidézni s nemsokára teljesen megölni, az említett izomhűdést nem idézik olyan kifejezetten elő, mint a mely adagoknál az állat tönkremenésére hosszabb 6—8 órai idő szükséges. Az ilyen nagy adagtól 2 óra alatt teljesen tönkrement állat ideg-izomkészítménye, úgy ideg, mint izom felőli izgatásra jóval hosszabb görbesort ír föl, mint a milyent az állat elesettségéből ítélve várnunk lehetne. E körülményt nyilvánvalóan abból kell magyaráznunk, hogy ilyen nagy adagok után a vér méregtartalmának töménysége igen korán eléri azt a fokot, a mely mellett úgy a középponti idegrendszer, mint a szív bénulásba jut és így a keringés megszűnte miatt a méregnek a szervezetben való széthordása is fölfüggesztődik s az izomállománynak pedig éppen az idő rövidege miatt nem jön létre olyan fokú bántalmazottsága, a mely annak teljes munkaképtelenségét okozná.

Ha aspirinnal mérgezés előtt alakítjuk az állat czombütőerét, ezzel a végtag izmainak a bénulását nem akadályozhatjuk meg, mert ha nem is fejlődik ki a bénulásnak olyan foka, mint azon a lábon, a melybe a vér szabadon áramolhat, mégis az izmok bántalmazottsága az alakított üterű lábon is nagyfokú lesz.

Nem helyezek különös súlyt e kísérletekre, mivel e tapasztalat, azt hiszem, csak azt mutatja, hogy a méreg az oldalkeringés és főként a nyirokerek mentén milyen fokban képes a keringésből az ütőer alakötése által kizárt végtagokhoz eljutni. A bénulásnak ily módon való létrejöttét annál biztosabbra veszem, mert ha a végtagot a keringésből teljesen kirekesztjük oly módon, hogy az ideg kihagyásával az egész hátsó lábat jól

körül kötjük, ekkor e végtag izmaiban az állat erős aspirinos mérgezése daczára csak annyi és olyan fokú változást találunk, a melyet ép állat gastrocnemiusán is kapunk az izomzatnak a keringésből való hosszú kizárása miatt.

Az, hogy aspirinhatás közben az izomállomány bántalmazottságának oka vajjon mikroskopiumos vizsgálódásokkal nem mutatható-e ki, szintén képezte vizsgálatunk tárgyát. VESZPRÉMI DEZSŐ dr. kórboneztani tanársegéd úr volt szíves egy és ugyanazon állat két gastrocnemiusa közt összehasonlító szövettani vizsgálatot végezni. E gastrocnemiusok közül az egyik még az aspirin beadása előtt vétetett ki, a másikat pedig az állatnak aspirinnal mérgezése után 7 órával metszem ki s kerül vizsgálat alá. A részint 4%-os formalinban, részint FLEMMING-féle folyadékban rögzített izmok a rendes celloidinás beágyazásban vizsgáltattak s ezen kívül fagyasztott metszeteken is. A szokott módon beágyazott metszeteken haematoxylineosinnal festve semmi eltérés nem mutatható ki. Ugy az ép, mint a mérgezett izom jól festődik, magfestés rendes, harántesikolat ép. A kétféle izom között semmi különbség sem található. Ugy szintén nem volt különbség kimutatható a FLEMMING-folyadékban rögzített izomdarabokban sem.

A fagyasztott és Sudan III. vagy Scharlachhal festett metszetek ellenben jól fölismerhető és kifejezett különbséget mutatnak, a mennyiben az ép, illetve a nem mérgezett izom rostjaiban csak itt-ott akad egy-egy olyan izomrost, a melynek egyes részei finomabb zsírcseppeket tartalmaznak. A mérgezett izomban azonban már gyenge nagyításnál feltűnik az izomrostok narancsvörös festődése. E festődés nem mondható egyenletesnek, inkább egyes izomnyalábokat illet s azokban is foltonként található. Van azonban olyan keskenyebb izomrost, a mely egész hosszúságában festődött meg. Erősebb nagyítással való vizsgálásnál kitűnik, hogy ezekben az izomrostokban élénken festődött igen finom cseppek nagy mennyisége van főlhalmozódva és pedig elég szabályosan az izomfibrillumok lefutásának megfelelően, hosszanti sorokba verődve. A festődött cseppekkel telt izomrostokhoz viszonyítva elenyésző csekély számmal van olyan rost is, a mely festődött cseppeket egyáltalán nem tar-

talmaz. A vizsgálatok még elégtelenek arra, hogy e cseppek eredetéről határozottan nyilatkozhatnánk s azokat zsíresepeknek nyilváníthatnók és tovább folynak a vizsgálatok arra vonatkozólag, hogy a mint UDRÁNSZKY tnr. a szakúlésen fölvetette, e cseppek nem-e a Sudannak az aspirinnal vagy annak valamely bomlásterményével képezett reactio termékei.

Megvizsgáltam az aspirinnak a sima izomsejtekre gyakorolt hatását is, különösen azoknak munkaképessége tekintetében. Ilyen irányú vizsgálatot alkalmas állat hiányában csak kettőt végeztem, mégis e két kísérlet egybevágó eredménye következtében annyit kimondhatok, hogy az aspirin a belek peristaltikás mozgásának élénkülését nem befolyásolja. Egy terhes macskán és egy kis 6 kilós kutyán végzett kísérletem legalább ezt mutatja. Ez állatokat először erős aspirin adaggal mérgezem s az aspirin beadása után 3 órával urethannal elaltatom s 38 C°-os élettani vízbe sülyesztem. A víz alatt felnyitom a hasfalat a linea alba-ban s a beleket az észlelő szekrény üvegfalához huzom. Most az előre kikészített vena jugularisba physostigminum salicylicum oldatot fecskendezek, tehát egy olyan anyagot, a mely a sima izomsejtek izgatása által erős peristaltika élénkülést szokott előidézni. A physostigmin befecskendezése után a peristaltikás mozgásoknak épen olyan élénkülése kezdődött meg, mintha aspirint előre nem is adtam volna és a belek ez élénk mozgása ép olyan tartós volt minden physostigmin befecskendés után, mint az ellenőrző kísérletképpen szolgált ép állatnál. Megjegyzem még, hogy a macskánál a második mgm physostigmin befecskendésre méhvérzés indult meg.

Az aspirin fájdalom csillapító hatása általánosan ismeretes és a gyakorlatban sokszor vétetik igénybe, a minek okáról, illetve a hatás központi vagy környéki eredetéről keveset tudunk. E kérdés tisztázására is végeztem vizsgálatokat és e tekintetben azt találtam, hogy a méreg hatása folytán mutatkozó változások a mérgezés folyamán egyrészt az akaratlagos, másrészt a reflexes mozgások csökkenésében állanak. Tovább folytatva e hatás tisztázására kísérleteimet, úgy jártam el, hogy a békának az agyát és a gerinczagyát lecsupaszítottam és megfigyeltem azon igen gyenge villamos izgatást, a melylyel az agy izgatá-

sára, valamint a bőr ingerlésére reactio volt nyerhető, azután az állatot nagy aspirin adaggal mérgeztem, a lecupaszított helyek fölött a bőrt összezsíptetve, élettani vízzel nedvesen tartom. Az aspirinhatás kifejlődése után azt tapasztaltam, hogy arra, hogy az agy és gerinczagy izgatását most a mérgezés előtti reactio kövesse, jóval erősebb ingert kellett alkalmazzak, mint az aspirin beadása előtt. Az aspirin hatásának ugyanilyen következménye volt a reflexes mozgásokra is, a mennyiben aspirinhatás alatt levő állat reflexes mozgásai kiváltására szintén erősen fokoznom kellett az ingert, még pedig körülbelül olyan mértékben, mint az agy-gerinczagy izgatásánál.

A mondottak igazolására közlöm a következő kísérletemet.

58 grm súlyú béka agyát és gerinczagyát 1904. ápr. 14. d. e. 7 órakor lecupaszítom. Az agy és gerinczagy az izgatásnál először 380 mm. hengertávolságú árammal kapott reactiót. A nervus ischiadicus tájának a bőrön keresztül való izgatására 280 mm. hengertávolságú áramra volt szükségem. 8 óra 12 perczkor az állat hasinyirok-tömlőjébe 0.05 grm. aspirint tolok, a mit szédörzsölve, az állatot élettani vízzel áztatott itatós papirba göngyölöm. 12 óra 12 perczkor az agynak és gerinczagyának izgatása a 380 mm. hengertávolságú árammal nem sikerül és az áramot, hogy reactiót válthassak ki, 290 mm. hengertávolságúra kell erősítnem. A bőr ingerlésére pedig a 280 mm. hengertávolságú áram helyett 160 mm. távolságúra erősített áramra volt szükségem.

D. u. 2 órakor agyi izgatás útján reactiót kiváltanom csak 150 mm. hengertávolságú árammal sikerült s a bőr izgatására pedig 105 mm. távolú áramra volt szükségem. Azon körülményből, hogy aspirin hatás alatt agyi izgatás útján reactio kiváltásra majdnem annyira kell fokozni az ingert, mint a bőrön keresztül való reflex kiváltásra, az következik, hogy aspirin hatás közben, a központ lehangoaltsága következik be, a mely lassácskán mind erősödve, végre teljes hűdésbe megyen át: és, hogy a reflex kiváltás is hova-tovább mind gyengül, az csak azt mutatja, hogy a reflex áttételt szintén a középponti idegrendszer végezi.

S hogy aspirin hatásnál nem az érző idegvégek bénulata

okozza a fájdalom csillapító hatást, az kétségtelenül látszik abból, hogy ez esetben csupán a bőrön keresztül, az érző idegek útján kiváltható reactio csökkenne, illetve függesztődne föl teljesen, de a gerinczagy ingerlése normás reactiót adna. De különben is a szervezet összes területein való érzéstelenítés egymaga is a fájdalom csillapítás központi eredete mellett bizonyít, valamint az is, hogy aspirinnal való helyi kezeléssel nem sikerül fájdalom-csillapító hatást elérnünk, mint pl. a cocain csoport anyagaival. Az, hogy sokszor a gerinczagy szétroncsolása nem okozza a hátsó végtagok rángását akkor, a mikor az ischiadicus erős árammal való izgatása azt kiváltja, s végre hogy aspirin hatás közben az ischiadicus izgatását erősebb reactio követi, mint a gerinczagy ingerlését, a középponti idegrendszer bénulását kétségtelenül igazolja.

Az aspirinnak az előbb vázoltam izom bénító hatása az előbbi kísérletekben az akaratlagos izmokra vonatkozott, s ennek földerítése után kívánatos volt kiterjeszteni vizsgálódásaimat arra is, hogy vajjon ez izombénító hatás érvényesül-e a szív izomzatán is. A mint az általános mérgezési tüneteknél is említém, közvetlen a halál után végeztem boncsolásoknál a szívet mindig diastoleban megállva találtam, mi egymaga is méltán kelthette föl annak gyanuját, hogy az aspirin a szív izomzatra is ép úgy bénító hatású, mint az akaratlagos izmokra.

Ide vonatkozó vizsgálódásaimat a WILLIAMS-féle készülékkel kimetszett béka-szíven vizsgáltam. Az előre oxigenezett és szénsavas natrium oldattal gyengén lúgossá tett Albanesse oldatot 2 részre osztottam s az egyik részt a normás szív működés meghatározására a WILLIAMS-féle készülék egyik folyadék-tartó edényébe öntöm, a másik 100 kbem.-et porcellán mozsárban $\frac{1}{2}$ grm. aspirinnal húzamos időn át dörzsölöm; aztán ismert súlyú szűrőn át szűröm, a mozsarat a szűrlettel ismételten addig mosom, a míg semmi sem marad az aspirinból a mozsárban. A szűrőt 100 °C.-nál kiszárítva lemérem s a súlyvesztéséből megállapítva azt találok, hogy a gyengén lúgossá tett Albanesse oldatban 2—3 pro mille aspirin oldódik föl. Oldás után az előbb gyengén lúgos Albanesse oldat ismét kifejezetten savanyúvá lesz, vaschlorid oldattal megvörösödik, de ibolyás árnya-

latot nem mutat, úgy, hogy csak a szabad eczetsav jelenléte igazolható be. Megkívánom jegyezni, hogy a szűrőn átjutott aspirin nem volt mind oldva az Albanesse-féle folyadékban, mert a szűrlet 20-nál többszöri felöntés után is zavaros, opaleszkáló volt, s üvegbottal kavarva a szűrletet abban zavaros felhőszerű gomolygás volt látható. E zavarodás azonban azonnal föltisztult, illetve a szűrőn átjutott aspirin teljesen oldódott, ha az oldat savanyúságát szénsavas natriummal letompítom, illetve gyengén lúgossá teszem az oldatot.

Az így elkészített oldatot a WILLIAMS-készülék másik folyadék-tartó edényébe öntöm.

A normás Albanesse folyadékkal előre meghatározom a szív munkaképességét, s a WILLIAMS-készülékhez kapcsolt kis manometer segítségével fölrajzolom a szívgörbékét s ezután az aspirinos Albanesse oldatot áramoltatom át a szíven.

E vizsgálódásaim közben arról győződtem meg, hogy az aspirinos oldatnak a szívhez jútása után azonnal erős változás áll be a szív munkájában, a mennyiben a szív összehúzódása felületessé lesz, a szív munkaképessége, nyomó ereje erősen megesökken és az aspirinos oldatnak 3—4 perczig tartó átáramlása után a szív diastoleban megáll.

A mint a szakülésen bemutatott szívösszehúzóási görbékben látható volt, az eredetileg 5 mm. magas görbék az aspirinos oldatnak $\frac{1}{2}$ percnyi átáramlása után már 3 mm.-re, 1 percnyi átáramlás után 2 mm.-re kisebbednek meg s azután is folyton apadva, 4 percnyi átáramlás után a manometer írója már nem jelzi a diastoleban megállott szív pitvarain még kivehető apró vibratiót.

A szívverések számában e közben, a rohamos erélyesökenéshez képest, csak jelentéktelen apadás áll be, úgy, hogy a normás 31 perczenkénti összehúzóás az első perczen 27-re, a második perczen 24-re s a harmadikban 22-re száll alá csupán.

Ha az aspirinos oldat átáramlása miatt diastoleban megállott szíven a normás Albanesse oldatot engedem keresztül folyni, a szív nem kezdi újra működését, s továbbra is diastoleban megállva marad, ha azonban az így megállott szívet vilamos-ingerrel izgatom, vagy a gyomorpitvar határon egy iron-

hegyet gyöngéden végighúzó, minden egyes inger után egy-egy összehúzódás következik be.

Az aspirin okozta diastolés szívmegállás okának megállapítására is kiterjesztettem vizsgálódásaimat. A diastolés szívmegállás oka, a mint ismeretes, lehet izgalmi vagy hűdési. Izgalmi ok szerepel akkor, ha a vagus részéről a szívhez vezetett izgalom annyira fokozódott, illetve kimetszett szívnél a vizsgált anyag a vagus végeket annyira képes izgatni, hogy a gátló készülék túlságos szerephez jutva, a szívet diastoleban megállítja. Hűdés okozza a szív diastolés megállását, ha vizsgált anyag a szív excitomotoros dúczait, vagy a szív izomzatát bénítja. Jelen esetben a vagus-végek izgatása következményeképpen föllépő diastolés szívmegállást könnyen kizárhattam, mivel 1%-os atropinum sulfuricum oldatnak a szívre cseppintése teljesen hatástalan maradt, sőt akkor sem kezdette a szív újra működését, ha ily atropin oldatot folytattam át a szíven, már pedig az atropin a vagus-végek bénulatát okozva, a szívnél túlságos izgalmit egyensúlyba hozta volna és így működését azonnal lehetségessé teszi, ha a diastolés megállás a vagus végek izgalmán alapúl.

A mi az excitomotoros dúczoknak vagy a szívizomnak bénulását, vagy talán e kettő együttes hűdésének szétválasztását illeti, ez esetben szintén elég könnyen sikerült.

Az aspirinnak izombénító hatása azt a sejtést támasztja, hogy a szíven is hasonló bénulás okozza a diastolés szívmegállást, mint az izomzaton azok munkaképtelenségét. De ha tekintetbe vesszük a mondhatni azonnal föllépő hatást, a mely 3 percz alatt teljes bénulássá növi ki magát és azt, hogy az elernyedési állapotban nyugvó szív mechanikai ingerlésre mindig egy-egy összehúzódással felel, akkor a bénulás okának az excitomotoros dúczok hűdését kell tartanunk.

Nem tartom azonban kizártnak, sőt hiszem, hogy később a szívizomzat is hasonlóan más izmokhoz béníttatik, mert a mechanikai v. villanyos ingerrel kiváltható összehúzódás sokkalta korábban kimarad, mint olyan szívnél, a melyen csak a normás folyadék áramlott át. Az izomhűdésnek azonban nem jut része az aspirin okozta diastolés szívmegállásban, mert jóval megelőzi azt az excitomotoros dúczok hűdése.

Ma már az aspirinnak több fajtája van forgalomban. Legdrágább az úgynevezett BAYER-féle aspirin, melynek kilogrammja jelenleg 55 korona. Ennél tetemesebben olcsóbb az árjegyzékekben „acidum acetylo-salicylicum ponderosum Heyden“ néven szereplő aspirin, mely kilogrammonként 13 korona. A WILLIAMS-készülékkel végeztem kísérletek föltüntetett eredményét, azon aspirin hatásaképpen nyertem, a melyet gyógyszer-tárban az aspirin közönséges rendelésekor kiszolgálnak, és a mi valószínűleg az olcsóbb fajtából való.

E kétféle aspirin hatását, úgy az izomzatra, mint a középonti idegrendszerre azonosnak találtam s csupán a szívre gyakorolt hatásban mutatkozott köztük nagyobb eltérés. Az egyetemi gyógyszer-tárból kapott BAYER-féle aspirin 1 óra és 40'-nyi átáramlás után is csak erősen meggyengítette a szív munkáját, de teljesen nem bénította azt, sőt a normás Albanesse oldat átáramlása után nemsokára erősödik a szív munkaképessége és majdnem teljesen visszatér működésének erélye.

A hatásban levő különbség oka abban keresendő, hogy a BAYER-féle aspirin sokkal későbbre és nehezebben esik szét salicylsavra és ecetsavra, mint az acidum acetylo-salicylicum ponderosum Heyden nevű aspirin, a mely az oldódás után ferrichloriddal azonnal megvörösödik a szabad ecetsav miatt, később pedig a vörösség jól kifejezett salicyl-reactióba megyen át.

Pár szóban összefoglalva az aspirinnak idegizom-hatását, a következőket mondhatjuk:

1. Az aspirin az akaratlagos harántesíktolt izmok munkaképességét gyöngíti, gyors kifáradást, sőt az izmok teljes munkaképtelenségét is képes előidézni.

2. Az aspirin a sima izomsejtek munkaképességét nem látszik befolyásolni.

3. Az aspirinnak sokszor igénybe vett fájdalomcsillapító hatását, az aspirinnak a középonti idegrendszerre gyakorolt depressziós hatása hozza létre.

4. Az aspirin a kimetszett békaszívre hűdítő hatású, a szívet diastoleban megállítja, még pedig az excitomotoros dúczok bénítása által.