



Ueber die Einwirkung des Antipyrens auf das Nervensystems.

(Aus dem klin. Laboratorium des Prof. J. P. Mierzejewski.)

Von
Dr. L. B l u m e n a u.

Die Frage von dem Einflusse des Antipyrens auf das Nervensystem hat in der letzten Zeit auch ein erhöhtes praktisches Interesse gewonnen, seitdem seine schmerzlindernde Eigenschaft nicht nur beim Gelenkrheumatismus, sondern bei anderweitigen Schmerzen, besonders aber zum Coupiren von Migräneanfällen durch verschiedene Beobachter hervorgehoben worden ist. Das Antipyren zeigt ausserdem in seiner Einwirkung auf das Nervensystem einige Besonderheiten, was mich, auf den Vorschlag des Herrn Prof M i e r z e j e w s k i, veranlasste, in dessen Laboratorium einige Versuche in dieser Richtung anzustellen, wobei ich aber gleich bemerken muss, dass ich zu ihnen ausschliesslich Thiere benutzte und dass ich in therapeutischer Beziehung über ein zu geringes Beobachtungsmaterial verfüge, um ein endgültiges Urtheil über seine Wirkung als Arzneimittel fällen zu können.

Die Wirkung des Antipyrens auf das Nervensystem ist trotz der bereits in reichlichem Maasse vorhandenen Literatur sehr wenig studirt worden, obgleich G e r m a i n S é e mit seiner Bemerkung Recht haben könnte, dass das Mittel berufen sei, ausser seiner antipyretischen, noch andere, viel wichtigere Wirkungen auszuüben! D e m m e¹⁾, der

¹⁾ D e m m e: Fortschritte der Medicin. 1884. S. 657.

2-139995 WL 8658u 18

Akc. zI. 2024 nr. 165

1400682710

zuerst mit ihm Thierversuche anstellte, sah nach grosses Gaben Krämpfe und Erhöhung der Reflexe auftreten, was in der Folge von Coppola²⁾, Arduin³⁾, Bouchard⁴⁾ u. A. bestätigt wurde. Dr. Sawadowski⁵⁾ beschreibt in seiner Dissertation unter Anderem auch einige Versuche an Fröschen mit durchschnittenem Rückenmarke, in welchen nach Darreichung von Antipyrin sehr deutliche Einwirkung auf mechanische, ziemlich deutliche Beeinflussung der durch Elektrizität erzeugten, und weniger ausgesprochene Einwirkung auf die durch Säuren hervorgerufenen Reflexe sich ergab. In der allerletzten Zeit ist in Paris eine Dissertation von Caravias⁶⁾ erschienen, in welcher der Einfluss des Antipyrins auf den Charakter und die Grösse der reflectorischen Contractionen graphisch dargestellt ist; der Verf. benutzte zur Reizung der sensiblen Froschnerven ausschliesslich Einzelschläge des Inductionsapparates.

Ich gehe jetzt zu meinen Versuchen über. Beim Einführen einer toxischen Gabe von 0,5—1,0 pro Kilo in die Vene eines Hundes sah ich die von den früheren Beobachtern beschriebenen, tonischen und klonischen Zuckungen rasch auftreten, welche, bei subcutaner Application noch grösserer Gaben später erschienen, wobei man am Bilde der Vergiftung verschiedene Perioden unterscheiden kann. Anfangs sieht man einen tonischen Zustand der Musculatur mit Abstumpfung der Sensibilität, darauf einige Krampfanfälle auftreten, welche allmählig sich abschwächen und einer starken Erhöhung der tactilen Sensibilität weichen. Schallreize rufen gleichfalls Zuckungen des ganzen Körpers hervor, dagegen scheint die Schmerzempfindlichkeit herabgesetzt zu sein; dieses ist übrigens bei der so erhöhten tactilen Empfindlichkeit ziemlich schwer zu constatiren, wenn die ge-

²⁾ Coppola: Riv. di Chim. med. e farmac, 1884, pag. 448.

³⁾ Arduin: Contribution à l'étude de l'antipyrine. Th. de Paris. 1885.

⁴⁾ Bouchard, C. R. soc. de biol. 1884. Dec.

⁵⁾ Sawadowski: Ueber die Wirkung des Antipyrins auf den thierischen Organismus, J. D. 1887, p. 61. (Russisch).

⁶⁾ Caravias: Recherches expérim. et clin. sur l'antipyrine. Th. de Paris 1887.

ringste Berührung allgemeinen Tetanus hervorruft. Zeitweilig treten charakteristische Schwimmbewegungen besonders an den Vorderpfoten auf. Das losgebundene Thier bewegt sich, ohne sich auf die Beine zu stellen, immer auf eine und dieselbe Seite, und bellt dazwischen laut; es erweist sich bei solch grossen Dosen die Erregbarkeit der Gehirnrinde (directe Reizung der Gyri sigmoides mit dem Inductionsstrom) erhöht. Durchschneidet man einer Katze das Dorsalmark und injicirt ihr dann 1,5 Antipyrin in die Vene, so erscheinen bald Krämpfe und erhöhte Reflexerregbarkeit, welche, als Beweis der directen Wirkung des Antipyrins auf das Rückenmark, sich auch auf die Hinterbeine verbreiten. Hunde eignen sich weniger zu diesen Versuchen, da bei ihnen nach Goltz⁷⁾ und Frensb⁸⁾ Durchschneidung des Rückenmarks eine ziemlich lange anhaltende depressive Wirkung auf die Reflexe des abgetheilten Abschnittes ausübt.

Aehnliche Erscheinungen werden bei Fröschen durch subcutane Injection von 0,05 und mehr Antipyrin hervorgerufen. Anfangs treten Unbeweglichkeit und Herabsetzung der Reflexe auf, oft ist das Brondgeest'sche Symptom⁹⁾ bei den vergifteten Fröschen stärker ausgeprägt, dann sieht man die tactile Reflexerregbarkeit sich äusserst steigern, nach der geringsten Erschütterung, zuweilen auch ohne eine solche tritt allgemeiner Tetanus auf; dieselbe Steigerung der tactilen Reflexe wurde auch an Fröschen mit durchschnittenem Rückenmark beobachtet.

Die *elektrische Erregbarkeit* des Reflexapparates wurde von mir nach der von Prof. Ssetsch^{en}ow (über elektrische Reizung etc. 1868) zuerst angewandten Methode der Summirung schwacher Inductionsschläge geprüft. Als Unterbrechungsapparat wurde in die Kette der primären Spirale des Inductionsapparates ein Metronom eingeschaltet, auf

⁷⁾ Goltz: Pflüger's Archiv, Band 8, S. 460.

⁸⁾ Frensb^{erg}: Pflüger's Archiv, Band 9. Reflexhemmungen beim Hunde.

⁹⁾ Unterschied in der Lage der Pfoten, an deren einer der Ischiadicus durchschnitten ist.

dessen Perpendikel ein metallischer Bogen aufgesetzt war; das Ende dieses Bogens schloss mittelst eines Quecksilbercontactes den Strom 50 Mal in der Minute. Die Inductionsschläge von der secundären Spirale wurden dem abpräparirten Ischiadicus des Frosches mittelst Meissner'scher unpolarisirbarer Elektroden zugeführt. Die Stromstärke war so gross, dass jeder einzelne Schlag wirkungslos blieb und nur die, von der Zahl der Metronomschwingungen gesetzte Summe von Schlägen eine reflectorische Bewegung auslöste.

Immer waren die elektrischen Reflexe erhöht, wenn die tactilen gesteigert erschienen und war es dabei vollständig gleichgültig, ob das Rückenmark durchschnitten war oder nur die Hemisphären (behufs Ausschliessung der willkürlichen Bewegungen) entfernt worden waren. Bei einer Dosis von 0,05 war diese Steigerung so stark, dass z. B. ein Frosch, der vorher auf 15 Inductionsschläge reagirt hatte, reflectorische Bewegungen schon bei jedem einzelnen Schläge zeigte. Gleichzeitig wurde rasche Erschöpfbarkeit des Reflexapparates constatirt, die ersten Schläge riefen stärkere Contractionen hervor, als die späteren.

Die *Schmerzreflexe* untersuchte ich nach der Methode von Türck. Beim Frosche mit durchschnittenem Rückenmark konnte ich an ihnen weder nach kleinen, noch nach grossen Dosen Antipyrin irgend welche bemerkenswerthe Veränderung finden. Wurde aber beim Frosche der Zusammenhang des Rückenmarks mit dem Gehirn nicht unterbrochen, sondern nur die Hemisphären entfernt, so wurden die Säurereflexe sehr rasch schwach: ein Frosch, der seine Pfote nach 8—10 Metronomschlägen aus der Säurelösung herauszog, that solches nach der Vergiftung mit Antipyrin selbst noch nach 70—80 Schlägen nicht. Wird in dieser Periode der herabgesetzten Säurereflexe das Rückenmark in der Nähe der Medulla oblongata durchschnitten, so verschwindet diese Depression und der Frosch zieht, wie früher, seine Pfote aus der Säurelösung beim 8.—10. Inductionsschläge. Mithin hängt diese Abschwächung der Schmerzreflexe unzweifelhaft von den höher, im Mittelhirne und dem verlängerten Marke gelegenen Centren ab, deren Reizung

die Schmerzreflexe hemmt. Ob die S e t s c h e n o w'schen Hemmungscentren hierbei eine Rolle spielen, mag ich nicht bestimmen und bemerke nur, dass die beschriebenen Erscheinungen von mir immer bei subcutan injicirten Dosen von 0,05, gewöhnlich bei 0,03, weniger constant bei 0,02 beobachtet wurden. Bei letzteren (0,03—0,02) Gaben wurden die tactilen Reflexe gewöhnlich noch nicht erhöht und äusserte sich die Wirkung des Antipyrins neben der Abschwächung der Schmerzreflexe etwa noch in einer gewissen Steigerung des Muskeltonus.

Die Herabsetzung der *Schmerzreflexe* ist nun freilich nicht gleichbedeutend einer Erniedrigung der *Schmerzempfindlichkeit*. Eines erhellt aber aus meinen, an Hunden angestellten Versuchen, dass die Empfindlichkeit bei ihnen nach grossen Dosen (0,3—0,5) pro Kilo, subcutan injicirt, sinkt; zu einer feinen Untersuchung der Empfindlichkeit bei geringeren, therapeutischen Gaben bedarf es der Beobachtung am Menschen.

Eine ausführliche Mittheilung meiner Resultate wird bald in der «Zeitschrift für Psychiatrie (West. psych.)» des Prof. M i e r z e j e w s k i erscheinen.

November 1887.