

Die Wirkung des Salicylats auf das Nukleotidphänomen bzw. den sog. Laves-Wert

Von

GY. IVÁDY und GY. KARIKA

Kinderkrankenhaus Paul-Heim und II. Chirurgische Klinik
der Medizinischen Universität Semmelweis, Budapest

(Eingegangen am 21. September 1973)

Hunden wurde 100 mg/kg Na-Salicylat i.v. verabreicht und danach der LAVES-Wert bestimmt. Es wurde festgestellt, daß das Salicylat, im Gegensatz zum Aminophenazon, den LAVES-Wert nicht erhöht. Daraus wurde gefolgert, daß die Zellmembran durch Salicylat weniger geschädigt wird, als durch Aminophenazon.

Unter normalen Umständen kann von den energieübertragenden Phosphatverbindungen in den Zellen hauptsächlich das ATP nachgewiesen werden. Wenn jedoch die Zellen geschädigt werden (z.B. durch Sauerstoffmangel), zerfällt das ATP, und es entstehen ADP, AMP und in ganz geringen Mengen nosindiphosphat, IDP und nosinmonophosphat, IMP. LAVES [3] wies nach, daß in den verschiedensten hypoxischen Zuständen (z. B. Gasvergiftung, Hypoxie in der Agonie, bei Lungen- und Kreislaufkrankungen mit Dekompensation usw.) ein sog. höherer Nukleotidwert im Plasma vorhanden ist, der seiner Meinung nach vor allem auf eine Anhäufung des ADPs schließen läßt. Im Plasma von gesunden Lebewesen können keine Nukleotide nachgewiesen werden. In besonderen pathologischen Zuständen erscheint jedoch eine Substanz mit einem Absorptionsmaximum von 260 nm, die angehäuft wird und von der LAVES nachwies, daß diese dem ADP ent-

spricht. Er beschrieb diese Beobachtung als das Nukleotid-Phänomen. Dabei verglich er die bei 260 nm bestimmten Extinktionen der Trichloroessigsäurefiltrate von Seren von Gesunden und Hypoxiekranken. Er fand zwischen diesen Werten und den ADP-Konzentrationen der Seren eine enge Korrelation.

In früheren Versuchen [2] stellten wir fest, daß hohe Dosen von Aminophenazon i. v. angewandt im Serum des Hundes einen höheren LAVES-Wert erzeugten. Ebenso konnten wir in Seren von Säuglingen bzw. Kleinkindern mit Aminophenazonvergiftung erhöhte LAVES-Werte beobachten. Als Ursache nahmen wir an, daß auf Einwirkung des Aminophenazons die Energieproduktion geschädigt wird, die Energie beanspruchenden Prozesse den zur Verfügung stehenden ATP-Vorrat verbrauchen, wobei die verschiedensten Abbauprodukte, in erster Reihe ADP, entstehen, die durch die Schädigung der Zellmembran in das Serum gelangen.

* Vorgetragen am 28. Mai 1973 in der Kinderklinik der Universität zu Turku (Finland).

In dieser Arbeit möchten wir über den Einfluß des Natriumsalicylats auf das Nukleotidphänomen (LAVES-Wert) berichten.

MATERIAL UND METHODIK

Zu den Versuchen verwendeten wir Hunde beider Geschlechter. Unter Pentobarbital-Narkose (30 mg/kg i. v.) entnahmen wir 5 ml Blut in ein Reagenzglas mit 2 Tropfen einer 5%igen Heparinlösung, dann injizierten wir 100 mg/kg i. v. einer 2%igen Natriumsalicylatlösung. Eine halbe, zwei, vier und sechs Stunden nach der Verabreichung des Salicylates entnahmen wir je 5 ml Blut. Das durch Zentrifugieren des heparinisierten Blutes gewonnene Plasma wurde mit 15%iger Trichloressigsäure (1 : 3) enteiweißt. Die Absorption des eiweißfreien Filtrats wurde bei 260 nm mit dem Spektrophotometer (Spectromom 201) gegenüber der 15%igen Trichloressigsäurelösung bestimmt. Normalerweise findet man eine Extinktion unter 0,1–0,2.

ERGEBNISSE UND BESPRECHUNG

Die in Tabelle I zusammengestellten Ergebnisse zeigen, daß das Na-salicylat in der angewandten Dosis — im Gegensatz zum Aminophenazon — keine höheren LAVES-Werte erzeugte. Der Unterschied zwischen diesen beiden Medikamenten weist auf eine Verschiedenheit ihrer Wirkungsmechanismen hin. Es ist bekannt [5], daß das Salicylat die oxydative Phosphorylierung entkoppelt, was zu einer erhöhten Oxydation ohne Energieproduktion führt (wie z. B. im Falle von 2,4-Dinitrophenol). Nach WALTNER [6] wird eine 30–48 mg %ige Salicylatkonzentration im Blut von einer 26–50%igen Umsatzsteigerung be-

gleitet. Die oxydative Phosphorylierung ist in den Zellen an die Mitochondrien gebunden, und bei der geringsten Schädigung ihrer Struktur wird auch ihre Funktion geschädigt. Es ist anzunehmen, daß in unserem Versuch das Salicylat in einer Dosis von 100 mg/kg i. v. die Zellen nur in einem beschränkten Maße geschädigt hat. So kam es zu keiner im Plasma nachweisbaren Anhäufung von ADP, da die Zellmembran wahrscheinlich intakt blieb und die Nukleotide nicht ins Blut gelangten.

Es dürfte angenommen werden, daß extrem hohe Dosen von Salicylat auch die Membranpermeabilität verändern. Bei normalen Erwachsenen verlängert 1,5 g Acetylsalicylsäure nicht nur die Blutungszeit, sondern stört auch die Aggregation der Thrombozyten und setzt ihr ADP frei. Das Na-salicylat verfügt über keine solche Wirkung. Wahrscheinlich verändert die Acetylsalicylsäure auch die Membranpermeabilität [7].

Als Kuriosität möchten wir erwähnen, daß das Prostaglandin, wenn es in die unmittelbare Nähe des Wärmeregulationszentrum injiziert wird, Fieber verursacht. Auch in entzündeten Geweben wird Prostaglandin angehäuft (4). FERREIRA [1] hat nachgewiesen, daß die Prostaglandine in höherer Konzentration Schmerzen hervorrufen, während sie in niedriger Konzentration die Empfindlichkeit gegenüber mechanischen Reizen, körpereigenen Stoffen (z. B. Bradykinin) erhöhen. Diese hyperalgetische Wirkung des Prostaglandins kann damit erklärt werden,

TABELLE I

Wirkung von Na-salicylat (100 mg/kg i. v.) auf den Laves-Wert im Serum von Hunden

Versuchs Nr.	Extinktion (260 nm)						Bemerkung
	Kontrolle	30 Min nach	1 Std.	2 Std.	4 Std.	6 Std.	
			Verabreichung von Salicylat				
1	0,14	0,04	0,03	0,02	0,02	0,02	Tachypnoe. Das Tier starb am Ende der 5. Std.
2	0,20	0,08	0,08	0,06	0,03	0,02	
3	0,16	0,15	0,16	0,19	0,27	—	
4	0,02	0,00	0,02	0,01	0,01	0,00	
5	0,08	0,08	0,08	0,07	0,04	0,05	
6	0,12	0,07	0,07	0,07	0,07	0,05	

daß sich die Substanz auf entzündeten Gebieten vermehrt. Da die Acetylsalicylsäure und andere Salicylate die Prostaglandinsynthetase hemmen, dürfte ihre entzündungsmindernde und analgetische Wirkung — mindestens teilweise — auf einer Hemmung der Bildung von Prostaglandinberuhen.

LITERATUR

1. FERREIRA, S. H.: Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. *Nature New Biol.* **240**, 200 (1972).
2. IVÁDY, GY., TUMA L., KÖVESLIGETHY M., KARIKA GY., BARANYAI, P., GORÁCZ

- GY.: Klinische und experimentelle Angaben über die Intoxikation durch rektal angewandtes Aminophenazon. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **11**, 25 (1970).
3. LAVES, W.: Über das Plasma-Nukleotidphänomen des Blutes bei Hypoxämie. *Münch. med. Wschr.* **98**, 1 (1956).
 4. Leading article. New light on inflammation. *Brit. med. J.* **3**, 61 (1971).
 5. MIYAHARA, J. T., KARLER, R.: Effect of salicylate on oxidative phosphorylation and respiration of mitochondrial fragments. *Biochem. J.* **97**, 194 (1965).
 6. WALTNER, K. jun.: Hypoxie-ähnliche Erscheinungen unter der Wirkung von Salicylsäure. *Arzneimitt.-Forsch.* **9**, 399 (1959).
 7. WEISS, H. J., ALEDORT, L. M., KOCHWA, SH.: The effect of salicylate on the hemostatic properties of platelets in man. *J. clin. Invest.* **47**, 2169 (1968).

Chefarzt DR. G. IVÁDY

Üllői út 86

H-1089 Budapest, Ungarn