

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.
(Direktor: O. Gros.)

Beitrag zur kollektiven Behandlung pharmakologischer Reihenversuche.

Von

G. Kärber.

_____ (Eingegangen am 1. VIII. 1931.)

Im folgenden soll ein Verfahren kurz mitgeteilt werden, das seit einiger Zeit im hiesigen Institut zur rechnerischen Erfassung des als Reihenversuch vorliegenden Versuchsmaterials Anwendung gefunden hat.

Es sei vorausgeschickt, daß die Anwendung der Kollektivmaßlehre auf pharmakologische Reihenversuche keiner einführenden Begründung mehr bedarf, nachdem dieser Fragenbereich durch Trevan (1) eine ausführliche Darstellung erfahren hat. Unabhängig von Trevan hat sich Wiechowski (2) bemüht, für derartige Fragen Verständnis zu wecken. Dann hat Behrens (3) speziell der kollektiven Behandlung der pharmakologischen Auswertung von Fingerhutblättern eine eingehende Veröffentlichung gewidmet und in einer weiteren experimentellen Arbeit den von ihm angegebenen „Zentralwert“ zur zahlenmäßigen Darstellung von Versuchsergebnissen anwenden lassen (Saburo Miyasaki 4). Neuerdings hat Eichler (5) ein umfangreiches experimentelles Material im Sinne der Kollektivmaßlehre bearbeitet. Kochmann (6) hat bei der Auswertung von weiblichem Sexualhormon gleichfalls eine rechnerische Erfassung der Versuchsergebnisse vorgenommen; das dabei verwendete Verfahren ist allerdings nicht in allen Punkten theoretisch stützbar, worauf weiter unten noch kurz eingegangen werden soll.

Bei der Aufsuchung eines uns geeignet scheinenden Rechenverfahrens waren folgende Gesichtspunkte maßgebend:

1. Das Verfahren sollte auch bei starker Streuung im Reihenversuch zu brauchbaren Ergebnissen führen.

Bei der pharmakologischen Auswertung von Fingerhutblättern nach der amtlichen Anweisung (7) ist es z. B. in einem kleinen Teil der Fälle nicht möglich, mit einem einzigen Reihenversuch zu einem verwertbaren Ergebnis zu kommen (Behrens 3). Andererseits kann in derartigen Fällen auch die kollektive Behandlung nach Trevan (1) und Wiechowski (2) bei dem Übergang

von dem als Summenpolygon anzusprechenden Reihenversuch in das zugehörige Häufigkeitspolygon auf Schwierigkeiten stoßen, da die Bildung von Differenzen zwischen der Anzahl der reagierenden Tiere in einer Gruppe des Reihenversuches und der Anzahl der reagierenden Tiere der vorhergehenden Gruppe zu negativen Werten führen kann. Von Langecker (8) wurde angenommen, daß das Herausfallen einzelner Reihen (bei kleinerer Dosis stärkere Wirkung als bei höherer Dosis) das Material für eine Bearbeitung nach der Kollektivmaßlehre (Wiechowski 2) ungeeignet macht. Es läßt sich aber zeigen, daß auch mit solchen negativen Werten zu richtigen Ergebnissen zu kommen ist. Für die Berechnung des arithmetischen Mittels zogen wir es aber trotzdem vor, auf die Bildung der obengenannten Differenzen zu verzichten¹.

2. Das Verfahren sollte in gleicher Weise für arithmetisches und geometrisches Ansteigen der im Reihenversuch geprüften Dosen exakt anwendbar sein.

Der von Behrens (3) angegebene „Zentralwert“ ergibt bei geometrischem Ansteigen der Dosen durchschnittlich etwas zu niedrige Werte.

Unter Berücksichtigung der genannten Gesichtspunkte wurde, nachdem die Angelegenheit auch mit Herrn Prof. B. Behrens (Heidelberg) mehrfach erörtert worden war, folgende Formel den Berechnungen zugrunde gelegt:

$$(aM) = D_m - \frac{\sum (z \cdot d)}{m}$$

Es bedeutet dabei: (aM) = arithmetisches Mittel; D_m = Dosis, bei der alle Tiere reagieren; z = halbe Summe der je bei zwei aufeinanderfolgenden Dosen reagierenden Tiere; d = Differenz der Zahlenwerte je zwei aufeinanderfolgender Dosen; m = Anzahl der Tiere in jeder Gruppe.

An einem willkürlich gewählten Beispiel soll die Rechnung im einzelnen erörtert werden (Tabelle 1).

Tabelle 1.

Dosen in willkürlichen Einheiten.	75	83	91	100	110 (= D_m)
Anzahl der nicht reagierenden Tiere	6	5	2	3	0
Anzahl der reagierenden Tiere . .	0	1	4	3	6 (= m)
z	0,5	2,5	3,5	4,5	
d	8	8	9	10	
(z · d)	4	20	31,5	45	

$$\sum (z \cdot d) = 100,5; \quad (aM) = 110 - \frac{100,5}{6} = 93,3.$$

¹ Es sei darauf hingewiesen, daß eine Berechnung des mittleren Fehlers nur auf dem von Trevan (1) und Wiechowski (2) angegebenen Wege erfolgen kann. Hierbei ist zu beachten, daß die im Reihenversuch (Summenpolygon) geprüften Dosen den oberen Klassengrenzen des zugehörigen Häufigkeitspolygons entsprechen.

Als weiteres Beispiel sei ein Auswertungsversuch von Fingerhutblättern angeführt (Tabelle 2). Die Berechnung kann dabei gleich in „Froschdosen“ erfolgen. Da die Froschdosenzahl umgekehrt proportional ist den verabreichten wirksamen Fingerhutblättermengen, muß in der obigen Formel das — durch + ersetzt werden.

Tabelle 2.

Anzahl der Froschdosen	2800	2600	2400	2200	2000 (= D _m)
Anzahl der nicht reagierenden Tiere	6	5	1	3	0
Anzahl der reagierenden Tiere . .	0	1	5	3	6 (= m)

$$(aM) = 2000 + \frac{2400}{6} = 2400 \text{ Froschdosen.}$$

Neben der Verwendung zur rechnerischen Erfassung rein pharmakologischer Reihenversuche kann das geschilderte Verfahren auch in geeigneten Fällen bei der pharmakologischen Auswertung von Arzneimitteln Verwendung finden, wie aus dem gegebenen Beispiel einer Auswertung von Fingerhutblättern zu ersehen ist. Es erscheint nicht unwichtig, gerade auf diese Verwendungsmöglichkeit besonders hinzuweisen. Einzelne Untersucher haben sich bei der pharmakologischen Auswertung von Arzneimitteln eines von Trevan und Book (9) (vgl. auch Burn 10) vorgeschlagenen Verfahrens bedient (Janssen und Loeser 11). Dieses ist allerdings erst dann mit hinreichender Genauigkeit durchführbar, wenn an dem zur Auswertung dienenden Tiermaterial für das zu prüfende Mittel eine Eichkurve („Charakteristik“, Trevan 1) ermittelt worden ist, wozu einige hundert Tiere erforderlich sind¹. Das Verfahren von Trevan und Book (9) ist daher nur da mit einer Ersparnis an Tiermaterial anwendbar, wo es sich um oft wiederkehrende Auswertungen handelt. Wir möchten daher glauben, daß dem hier vorgeschlagenen Verfahren mit seiner all-

¹ Kochmann (6) hat versucht, mit einem geringeren Tiermaterial zu einer Eichkurve im Sinne von Trevan und Book (9) zu gelangen, und transponiert zu diesem Zweck Einzelversuche in andere Gruppen (ein Tier, das bei einer niederen Dosis reagiert, reagiert auch bei allen höheren Dosen; ein Tier, daß bei hohen Dosen nicht reagiert, reagiert auch bei allen niederen Dosen nicht), wie dies bereits von Behrens (3) zur Berechnung des „Zentralwertes“ vorgenommen wurde. Ohne daß hier auf Einzelheiten eingegangen werden kann, sei darauf hingewiesen, daß eine auf diesem Wege gewonnene Eichkurve kaum als getreues Bild der Giftempfindlichkeit im Sinne der „Charakteristik“ von Trevan (1) gelten kann. So hat auch Behrens (3) ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die durch Transponieren gewonnenen Zahlen keinen Ausdruck für die Mortalität in den jeweiligen Gruppen darstellen.

gemeineren Anwendbarkeit auch bei kleinerem Umfang des Kollektivs und der Unabhängigkeit von einer Eichkurve bei der Auswertung von Arzneimitteln der Vorzug zu geben ist.

Zusammenfassung.

Es wird ein Verfahren zur kollektiven Behandlung von Reihenversuchen angegeben, das gestattet, auch bei kleinerem Umfang des Kollektivs (Reihenversuch mit vier bis fünf Gruppen zu je sechs Tieren) und bei starker Streuung zu einem zahlenmäßigen Ausdruck des Versuchsergebnisses zu gelangen.

Literatur.

1. J. W. Trevan, Proc. of the roy. soc. of London, Ser. B 1927, Bd. 101, S. 483. — 2. W. Wiechowski, Verhandl. der Dtsch. Pharmakol. Ges., Würzburg 1927, S. 135 im Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1928, Bd. 128. — 3. B. Behrens, Ebenda 1929, Bd. 140, S. 237. — 4. Saburo Miyasaki, Ebenda 1929, Bd. 145, S. 217. — 5. O. Eichler, Ebenda 1930, Bd. 154, S. 59. — 6. M. Kochmann, Ebenda 1930, Bd. 152, S. 47. — 7. Reichs-Gesundheitsblatt 1927, S. 634. — 8. H. Langecker, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1928, Bd. 136, S. 257. — 9. Trevan und Book, zitiert nach E. Knaffl-Lenz, Ebenda 1928, Bd. 135, S. 259. — 10. J. H. Burn, Physiol. review 1930, Bd. 10, S. 146. — 11. S. Janssen und A. Loeser, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1930, Bd. 151, S. 188.
-