

Mit diesen Versuchsergebnissen glaube ich die wesentliche Bedeutung von Regenerationsvorgang und Allgemeindisposition für die Entwicklung der Geschwulstzelle auch experimentell nachgewiesen zu haben.

Zusammenfassend können wir also feststellen, daß die Geschwulstbildung ein einheitlicher, in seinem Wesen charakteristischer biologischer Vorgang ist. Der Determinationsfaktor dieses biologischen Vorganges ist in einer charakteristischen Abartung der Zelle, in der morphologischen und chemischen Kataplasie der Geschwulstzelle gegeben. Diese Abartung kann durch sehr verschiedene äußere und innere Faktoren hervorgerufen werden. Die endogenen Faktoren sind im wesentlichen in Differenzierungsstörungen der embryonalen und postembryonalen Entwicklung sowie in pathologischen Dispositionen des Gesamtorganismus gegeben, die exogenen Faktoren führen zu jener Entartung und Differenzierungsstörung so gut wie regelmäßig, wenn nicht immer, auf dem Umwege über die Regeneration und die Störung der Gesamtkonstitution. Wenn wir auch heute noch nicht in alle wesentlichen Einzelheiten des biologischen Prozesses der Geschwulstwerdung einer Zelle eingedrungen sind und nicht wissen, was sich in der Metastruktur der Zelle bei der Geschwulstbildung abspielt, so dürfen wir doch sagen, daß sich die Grundlinien dieses Prozesses bereits deutlich abzuheben beginnen. Die Geschwulstzelle ist eine grundsätzlich von der normalen Zelle abgeartete, in ganz spezifischer Weise umgewandelte, kataplastische Zelle. Der Werdegang der normalen Zelle zu dieser typischen Geschwulstkataplasie ist stets ein Entwicklungsvorgang. Wie jeder andere Entwicklungsvorgang, so tritt auch dieser Entwicklungsvorgang zur Geschwulstkataplasie nur an Zellen ein, die sich in lebhafter Teilung und Vermehrung finden. Aus alledem ergibt sich ohne weiteres, daß die Geschwulstbildung stets in engster Beziehung zu embryonalen oder regenerativen Entwicklungsvorgängen steht. Diese theoretische Schlußfolgerung ist heute durch alle tatsächlichen Beobachtungen am Menschen ebenso wie durch die grundlegenden Ergebnisse zahlreicher experimenteller Beobachtungen sichergestellt. Dieser Entwicklungsvorgang kann durch innere und äußere Realisationsfaktoren eingeleitet und durchgeführt werden, Faktoren, die die spezifische Metastruktur der Zelle und Hand in Hand damit ihre spezifische Stoffwechsellätigkeit ändern und so die Umwandlung herbeiführen.

Es ist sicher kein Zufall, daß die künstliche Erzeugung von Geschwülsten besonders mit solchen Zellen gelingt, die schon physiologischerweise in Stoffwechsel und Enzymwirkung der Geschwulstzelle nahestehen: Viele Embryonalzellen haben wie die Tumorzellen nicht nur ein starkes glykolytisches Vermögen (Gärungsstoffwechsel), sondern auch ein besonders starkes proteolytisches Vermögen, z. B. die Fähigkeit, Fibrin

aufzulösen und auf heterologem Plasma zu wachsen. Dasselbe zeigen die undifferenzierten Blutmonocyten und Milzmakrophagen des Huhnes. Aus all diesen Zellen sind besonders durch Einwirkung von Teer oder Arsen die übertragbaren Hühnersarkome künstlich erzeugt worden.

Diese typischen Zellen der übertragbaren Hühnersarkome sind vor allen anderen Zellen durch ihren Gärungsstoffwechsel und durch einen besonderen spezifischen Wuchsstoff oder ein besonderes Zellenzym ausgezeichnet, das von der Sarkomzelle in Menge gebildet wird und auch aus Embryonalzellen oder anderen tierischen oder menschlichen Geschwülsten, besonders durch anaerobe Züchtung, gewonnen werden kann. Das Besondere der Roussarkome liegt darin, daß dieses spezifische Wuchsstoffzym leicht in jede embryonale, undifferenzierte oder regenerierende Hühnerzelle eintreten und damit ungewöhnlich rasch die Umprägung dieser Zellen in Geschwulstzellen erzwingen kann.

Die Zellen der anderen echten tierischen und menschlichen Geschwülste entstehen ebenfalls durch echte *Zellmutation*, bilden auch ein besonderes Wuchsstoffzym und leben von dem gleichen abnormen Gärungsstoffwechsel. Ihr Wuchsstoffzym ist aber nicht ebenso leicht auf andere Zellen, auch nicht auf embryonale oder Regenerationszellen der Säugetiere zu übertragen, ist vielleicht auch qualitativ anderer Art. Hier kann bisher experimentell die Entwicklung der normalen Zelle zur kataplastischen Geschwulstzelle nur durch lokale, celluläre oder allgemeine Schädigung durch Teer, Arsen, Röntgen usw. bei Übertragung von Embryonalzellen oder bei regenerierenden Zellen erzwungen werden. Dabei muß betont werden, daß ebenso wie die einzelne Geschwulstkeimanlage auch die allgemeine Disposition nach Tumor und Zellart verschieden sein kann.

Selbst wer den vorgetragenen Anschauungen ohne Widerspruch folgt, darf nicht erwarten, daß nun alle wesentlichen Fragen restlos gelöst sind. Ganz im Gegenteil. Wir begnügen uns zunächst mit der grundsätzlichen Feststellung des biologischen Vorganges der Geschwulstbildung. Das führt zu zahlreichen, neuen und wichtigen Fragestellungen, deren Wert in erster Linie in der Möglichkeit der experimentellen Beantwortung liegt, und ich hoffe, Ihnen gezeigt zu haben, daß die gesamte Geschwulstlehre nicht auf einem toten Punkt steht, wie es so lange Zeit der Fall war, sondern daß neues Leben und neue Fragestellungen von Tag zu Tag neue wichtige Ergebnisse zeitigen und daß wir auf weitere wichtige Fortschritte in naher Zeit hoffen dürfen.

Unterlagen und Literatur siehe meine „Allgemeine Geschwulstlehre“, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XIV, 2. Berlin: Springer 1927.

ORIGINALIEN.

DIE MISCHARZNEI.

Versuch einer allgemeinen Pharmakologie der Arzneikombinationen.

Von

Prof. S. LOEWE,

Direktor des Pharmakologischen Instituts der Universität Tartu-Dorpat.

I.

Die Arzneigemische sind heute zu der Würdigung gelangt, die ihnen zukommt: Es wird nicht mehr bestritten, daß ein Medikament, das aus zwei oder mehreren Einzelpharmaca zusammengemischt ist, die Bedeutung eines neuen pharmakologischen Individuums besitzen kann. Von den Mischungsgegnossen einer Kombination zweier Pharmaca braucht bei gemeinsamer Einverleibung keineswegs jeder seine eigenen Wege im behandelten Organismus zu gehen; beide können

sehr wohl auch zu unerwarteten „*Mischwirkungen*“ führen, ihr Zusammenwirken kann pharmakologische Erfolge „synergistisch“ herausheben oder „antagonistisch“ abschwächen. Aus solchem Zusammenwirken im Sinne der Wirkungssteigerung oder -abschwächung, dem „*kombinatorischen Effekt*“ der betreffenden Arzneimischung, kann die Therapie Nutzen ziehen, indem Synergismus einer Heilwirkung, Antagonismen von Nebenwirkungen bei geeigneter Auswahl eine besonders günstige Gestaltung der Gesamtwirkung am Krankenbett bedingen können.

Das Verdienst, der zuvor viel verkannten Mischarznei zur Rechtfertigung verholfen zu haben, ist vor allem an die Namen BUERGI, FUEHNER und STARKENSTEIN geknüpft. Wenn die Legitimierung des Kombinationsprinzips manchen Mißbrauch nach sich gezogen hat, so liegt das darin begründet, daß in vielen Einzelfällen die Eigenart der Arzneikombination nicht im geringsten erwiesen ist, sondern unter mißbräuchlichem Hinweis auf die von jenen Forschern aufgezeigten

Möglichkeiten als erwiesen vorausgesetzt wird. Und die Schwierigkeiten, Brauchbares von Unbrauchbarem zu scheiden, sich in dem Angebot vorgeblich origineller Mischarzneien mit „potenzierter“ Leistungsfähigkeit zurechtzufinden, verstehen sich nur allzu leicht aus dem Fehlen nahezu aller allgemein gültigen Prüfungsgrundsätze für das Gebiet der Arzneigemische.

Im allgemeinen erschöpften sich die Anläufe zur Klärung der kombinatorischen Leistungsfähigkeit einer Arzneimischung darin, daß sie im voraus als neues pharmakologisches Individuum genommen und als solches in Vergleich mit ihren beiden Komponenten gezogen wurde. Sehr häufig beschränkte sich dieser Vergleich auch noch ausschließlich auf eine einzelne Teilwirkung aus dem Wirkungsspektrum des einen oder des

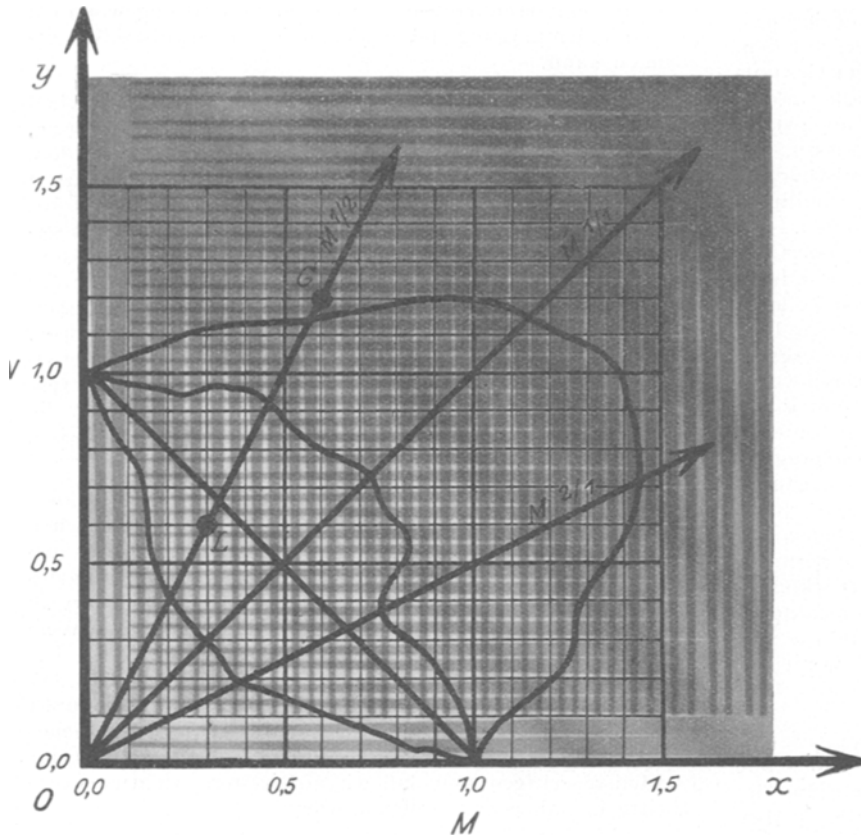


Abb. 1. Graphische Darstellung sämtlicher Einzelmischungen aus 2 Paarlingen (z. B. den 2 Elementarfarben Rot und Blau), die durch Kombination wechselnder „Dosen“ (= Sättigungsgrade) in wechselndem Mischungsverhältnis entstehen. Da die farbige Wiedergabe vermieden werden mußte, sind die beiden Grundfarben und ihre steigenden Sättigungsgrade durch verschiedene Rasterung und Zeichnung zum Ausdruck gebracht, wie dies längs der senkrechten (Rot-) und der wagerechten (Blau-) Ordinate ersichtlich ist. Das dazwischenliegende „Kombinationsfeld“ enthält dann alle Mischfarben, wobei jeder einzelne Mischfarbenton durch einen „Mischungsstrahl“ ($M^2/1$, $M^1/2$ usw.) zum Ausdruck kommt. Punkte desselben „Mischungsstrahles“, z. B. L und G, haben gleichen Farbton, aber verschiedene Sättigung. Die gekrümmten, das Kombinationsfeld durchziehenden Linien sind Isoblen verschiedener Eigenschaften der gesamten Kombination.

anderen Mischungsgenossen. Bei solch abgekürztem Verfahren mußten auch die begrifflichen Grundlagen des Studiums der Arzneimischungen unentwickelt bleiben.

II. Anschauungsbeispiel.

In Wirklichkeit ist der Fragenkomplex, den das Kombinationsproblem umschließt, sehr viel verwickelter. Ein einfaches Bild wird das zum Bewußtsein bringen. Es ist ebenso auf pharmakologische Mischeffekte wie auf beliebige andere Mischungen anwendbar. Es veranschaulicht die Abwandlungen, die von den Eigenschaften einer Mischung durchlaufen werden, wenn Menge und Mischungsverhältnis der Mischungsgenossen stetig verändert werden.

Wir gehen von den besonders sinnfälligen Verhältnissen einer Farbkombination aus. Bekanntlich ist die sog. Farbentafel¹⁾ eine übersichtliche, allgemein verwendete graphische Darstellung der verschiedensten Variationen von Farbenton und Farbsättigung. Wir können für unser Bild eine noch einfachere Darstel-

lung wählen. Wir wollen nur zwei Elementarfarben, Rot und Blau, in verschiedenem Mischungsverhältnis (= Farbenton) und verschiedener „Menge“ (= Sättigung) kombinieren. Wir können das z. B. auf einer Quadrantenfläche (s. Abb. 1: NOM). Die Fläche sei zunächst von O über N hinaus mit wachsenden Sättigungsgraden von Blau bemalt*); jeder Sättigungsgrad bleibe jeweils parallel zu OM gleich. Die Stufenleiter der Rotsättigung beginnt also entlang OM mit dem Sättigungsgrad O, d. h. mit reinem Weiß. Nimmt nun der Zeichner ganz entsprechend von O über M hinaus dieselbe Prozedur mit einem elementaren Blau vor, gewissermaßen in lauter Pinselstrichen, deren jeder ON parallel verläuft und die wiederum bei O mit dem Sättigungsgrad O beginnen, so ist nun das Feld NOM mit allen erdenklichen Mischfarben der Kombination Rot-Blau besetzt. An jedem Punkt der Fläche sind zwei verschiedene Sättigungsgrade von Rot und Blau miteinander gemischt. Man kann jeden dieser Mischungspunkte objektiv bezeichnen: Dazu breitet man ein Koordinatennetz über die Mischfarbenfläche. Auf ON, der Y-Koordinatenachse für Blau, notiert man in bestimmtem Maßstab die steigenden Sättigungswerte von Blau. Entlang den einzelnen wagerechten, zu OM parallel verlaufenden Netzlinien bleibt dann der Sättigungsgrad für Blau unverändert. Ganz entsprechend bildet OM eine X-Achse mit senkrechten Netzlinien bestimmter Sättigungsgrade von Rot. Jeder Punkt des Feldes, also jede der unendlich vielen Farbmischungen Rot-Blau ist durch zwei Koordinatenwerte, einen y-Wert für den Sättigungsgrad von Blau und einen x-Wert für Rot definiert.

Außer den wagerechten und senkrechten Netzlinien lassen sich in dieses Mischungsfeld noch strahlenförmig vom Nullpunkt ausgehende Gerade („Mischungsstrahlen“) einzeichnen. Ihre Bedeutung: Auf dem einzelnen Strahl liegen lauter Punkte gleichen Mischungsverhältnisses; so ist z. B. längs OG sowohl im Punkte L ($x = 3$; $y = 6$) als auch im Punkte G ($x = 6$; $y = 3$) der Mischungs(= Sättigungs-)quotient Rot : Blau = 0,5. Die Farbmischungen zwischen Rot und Blau heißen bekanntlich Purpur. Jedem Mischungsstrahl entspricht daher ein bestimmter Purpurton (den man durch eben jenen Quotienten zahlenmäßig ausdrücken kann), nur die Sättigung des betreffenden Purpurtones nimmt auf jedem Mischungsstrahl von O nach der Peripherie des Quadranten hin stetig zu. Man kann jeden Mischungsstrahl als ein bestimmtes neues Mischindividuum betrachten, so wie ON bzw. OM den elementaren Farbindividuen Rot bzw. Blau entsprechen.

Ein solches Nomogramm der Farbkombination Rot-Blau kann nun den verschiedensten physikalischen oder physiologischen Ermittlungen zugrunde gelegt werden. Die Befunde lassen sich dann anschaulich in das Nomogramm einzeichnen. Man kann z. B. diejenigen Mischungspunkte bestimmen, welche alle die gleiche Absorption für Wärmestrahlen besitzen und diese Punkte durch eine Linie verbinden, die man etwa Isothermen nennen könnte, oder analoge „Iso“-Linien ermitteln für gewisse chemische oder psychologische Wirkungen bestimmten Wirkungsgrades, z. B. für den gleichen Grad von Schwärzung einer photographischen Platte u. v. a. (einige willkürlichen Beispiele solcher „Iso“-Linien sind in Abb. 1 eingezeichnet).

III. Grundbegriffe.

Das ganze vorstehende Beispiel läßt sich ohne viele Änderungen auf Kombinationen zweier Arzneimittel übertragen (s. Abb. 2). Der Anwendungswert eines solchen Mischarznei-Nomogramms ist dann offenkundig: Man kann auf ihm die Variation pharmakologischer Wirkungen der Mischungsgenossen in einfacher Weise veranschaulichen. Man braucht zur Verständigung nur wenige Begriffe einzuführen: Entsprechend den Isothermen, Isobaren u. dgl. in anderen graphischen Darstellungen sind bei pharmakologischer Betrachtung einer Mischung die „Isobolen“ (isos

¹⁾ Leider ist aus verlagstechnischen Gründen die farbige Wiedergabe der Abbildung unmöglich geworden; der Umzeichner hat sich aber in dankenswerter Weise bemüht, durch 2 verschiedene Raster- und Zeichnungsarten die Grundfarben und daneben noch deren Sättigungsgrad = Intensitätszunahme anzudeuten.

= gleich: $\beta\acute{o}\lambda\omicron\varsigma$ = Ausschlag, Reaktionsgröße, Wirkungsstärke) von Belang; das sind die Verbindungslinien solcher Mischpunkte, die eine bestimmte pharmakologische Wirkung in gleicher Wirkungsstärke entfalten.

Handelt es sich um Wirkungen, die *jede* der beiden Komponenten auch für sich in einer bestimmten Dosis entfaltet, so zieht sich die Isobole dieser „gemeinsamen Teilwirkung“ von der einen zur anderen Koordinationsachse, die Isobole einer solchen gemeinsamen Teilwirkung verbindet also in nicht vorherzusehendem, geradem oder gekrümmtem Verlauf die beiden Achsen miteinander (z. B. die mit „Veronal-Antipyryn“ bezeichnete Linie der Abb. 2). Die beiden ungemischten Einzeldosen 1,0 bzw. 1,0' der beiden Achsen sind dann dadurch ausgezeichnet, daß sie beide die gleiche Teilwirkung in gleicher Wirkungsstärke entfalten, man kann sie als *isodynamen Dosen* bezeichnen.

Eine solche gemeinsame Teilwirkung, die bei jeder beliebigen Mischung zweier noch so verschiedenartigen Pharmaca zu erwarten

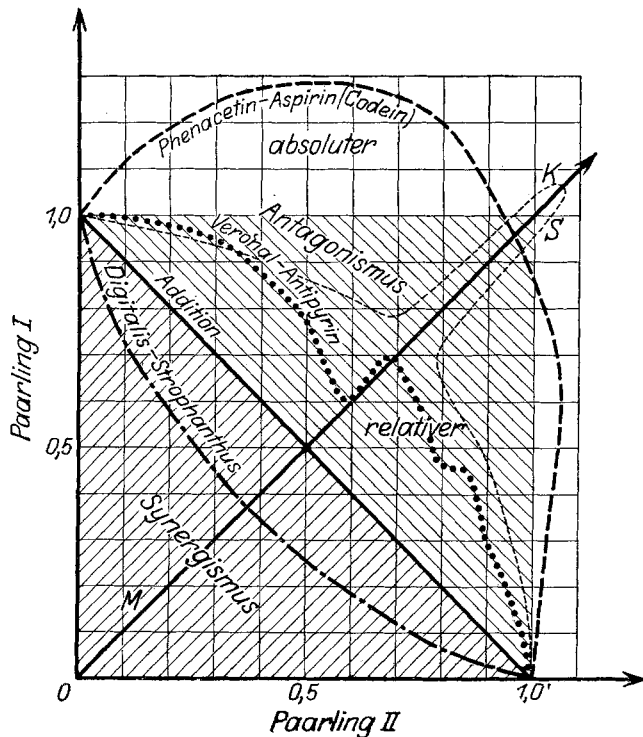


Abb. 2. Graphische Darstellung der Kombinationswirkungen (Wirkungsvariationen) einiger Arzneikombinationen. — Es sind die experimentell ermittelten Isobolen der gleichen gemeinsamen Teilwirkung, nämlich der tödlichen Grenz Wirkung, für die drei im Diagramm genannten Kombinationen zur Darstellung gebracht, um an diesen Beispielen die verschiedenartige Variation, welche jene Teilwirkung erfahren kann, vorzuführen. Zur Grundlage der Beurteilung ist die „Additionsgerade“ (vgl. Text) eingezeichnet und die durch sie bewerkstelligte Einteilung des Feldes in ein Teilfeld des Synergismus und ein solches des Antagonismus der tödlichen Wirkung gekennzeichnet. — Die Koordinatenachsen tragen den Maßstab der isodynamen Dosen, hier also der tödlichen Grenzdosis des einzelnen Paarlings; mit 1,0 bzw. 0,1' ist demnach auf der Ordinate die tödliche Grenzdosis von Phenacetin bzw. Veronal bzw. Digitalis, auf der Abszisse diejenige von Aspirin bzw. Antipyryn bzw. Strophanthus bezeichnet; 0,5 bedeutet daher die Hälfte der jeweiligen tödlichen Grenzdosis usw. — Mit *M* ist der Mittelstrahl bezeichnet, der alle Mischungen umfaßt, deren Mischungsverhältnis = dem Quotienten der isodynamen Dosen der beiden Paarlinge ist.

ist, ist die *tödliche Wirkung*. Isodynam (von gleicher Wirkungsstärke) sind dann diejenigen Dosen, welche gerade eben zum tödlichen Erfolg ausreichen, die tödlichen *Grenzdosen* (= L.I. = Limes letalis). Für jede Kombination kann man also eine Isobole des L.I. aller ihrer Einzelmischungen ermitteln.

Viele Wirkungen kann von zwei Paarlingen einer Kombination aber nur der eine ausüben. Das sind dann im Gegensatz zu den vorigen „nicht gemeinsame Wirkungen“. Ihre Isobolen beginnen an der zugehörigen Koordinatenachse, erreichen aber *nicht* die Achse des anderen Paarlings.

Bei solcher graphischen Betrachtungsweise des Kombinationsproblems löst sich der bisher recht unscharf präzierte Begriff „Arzneigemisch“ in drei scharf faßbare Einzelbegriffe auf:

1. Die Summe aller Mischungen, die von einem bestimmten Arzneipaar denkbar sind, stellt ein System von Einzelmischungen dar, welches in der graphischen Darstellung das gesamte Kombinationsfeld einnimmt. Für dieses ganze Kombinationssystem bleibt zweckmäßig die Bezeichnung „Kombination“ vorbehalten.

2. Als Grundbestandteile des ganzen Systems sind jeweils die einzelnen Mischungen zu betrachten, deren unzählige als einzelne Mischungspunkte das Kombinationsfeld erfüllen. Jedem von ihnen kann die Bezeichnung „Mischung“ in einem engeren Sinne zugeweiht werden.

3. Gesonderte Bezeichnung verdienen die Gruppen von Mischungen, die innerhalb des Kombinationsfeldes durch einen und denselben Mischungsstrahl definiert sind. Ein jeder solche Strahl entspricht (s. oben) einem Mischindividuum (= „Mischarznei“ im eigentlichen Sinne) alle ihm zugehörigen Einzelmischungen sind gewissermaßen verschiedene Dosen des gleichen Mischindividuum.

Ein zweites wichtiges Ergebnis der graphischen Analyse des Kombinationsproblems ist die Erkenntnis, daß der kombinatorische Effekt zweier Paarlinge in jeder der Teilwirkungen verschiedenartig ausfallen kann. Daraus ergibt sich die zuvor längst nicht gebührend beachtete Forderung, daß jede Teilwirkung gesondertes Studium erfordert und daß die Aussage über die pharmakologischen Eigenschaften einer Kombination die einzelnen Teilwirkungen getrennt berücksichtigen muß.

IV. Synergismus und Antagonismus.

Durch die graphische Analyse der Kombinationsfragen wird nun auch eine schärfere Fassung der Begriffe „Addition“, „Synergismus“, „Antagonismus“, „Potenzierung“ u. dgl. ermöglicht. Das läßt sich am besten an Hand von praktischen Beispielen zeigen, die zugleich dartun, wie die Prüfung und Bewertung von Arzneikombinationen aus der Anwendung der hier vorausgeschickten Überlegungen Vorteil ziehen kann.

Die Gelegenheit zur Prüfung von Mischarzneien, an deren Ergebnis²⁾ hier angeknüpft wird, bot uns der laufende Arbeitsgang des Staatlichen Arzneiprüfungsamtes des Freistaates Estland, dessen pharmakologische Abteilung unserem Institut angegliedert ist. Die Auswahl der Kombinationen, deren Untersuchung bis heute abgeschlossen ist und deren Prüfungsergebnisse hier vorgeführt werden sollen, erklärt sich aus der zufälligen Reihenfolge der eintreffenden Prüfungsaufgaben.

Der experimentellen Bearbeitung lag der Plan zugrunde, das Gesamtfeld einer jeden der von uns in Prüfung genommenen Kombinationen möglichst in seiner ganzen Ausdehnung eingehend zu durchforschen. Da zur vollen Erreichung dieses Zieles die wiederholte Prüfung jeder der unendlich vielen Mischungen des ganzen Kombinationsfeldes erforderlich wäre, mußte sich die Prüfung naturgemäß auf Stichproben aus den verschiedensten, vor allem aus den wichtigsten und aufschlußreichsten Gebieten des Feldes beschränken. Auch dann muß man für den Zweck einer gewissen Unterordnung über die wesentlichsten Eigenschaften einer Kombination nicht weniger als 50–100 Einzelversuche an jeder der zur Prüfung gewählten Tierarten zur Verfügung haben. Die Abb. 3 ist z. B. ein Teil der Ausbeute aus annähernd 400 Einzelversuchen am Meerschweinchen, derjenigen Tierart, die wir vorläufig für unsere Versuche bevorzugt haben. In den einzelnen Versuchen wurden die Tiere nach Darrreichung der jeweils — an Hand des Nomogramms — gewählten Mischdosis aufs sorgfältigste beobachtet. Dabei kam es vor allem darauf an, die Wirkungsstärke jeder zur Beobachtung kommenden Teilwirkung so scharf als möglich zu erfassen. Denn zur Aufstellung der Isobolen ist ja die Ermittlung der Mischungspunkte gleicher Wirkungsstärke erforderlich.

Was ist nun z. B. im Rahmen unserer Betrachtungsweise als antagonistisches Verhalten einer Arzneikombination aufzufassen?

In der Abb. 3 finden sich für 6 im Begleittext genannte Schlafmittel-Schmerzmittelkombinationen Isobolen einer bestimmten Intensität der narkotischen Wirkung, also einer „nicht gemeinsamen Teilwirkung“ des Schlafmittelanteils, eingezeichnet. Die Wirkungsstärke der zentralen Lähmung wurde nach einem bestimmten Schema gemessen, und es konnten so Grenzdosen auf-

gefunden werden, bei denen gerade noch bestimmten Anforderungen (spontanes Eintreten passiver Seitenlage und deren Beibehaltung während 1/2 Stunde) Genüge geleistet war. Der Schwellenwert dieser Teilwirkung („L.p.S.“ = „Limes passiver Seitenlage“) liegt für Veronal allein bei etwa 0,2 g je Kilogramm, also bei Teilstrich 0,35, wenn die tödliche Grenzdosis mit 1,0 bezeichnet wird; für Voluntal bei etwa 0,275 g je Kilogramm (= 80% der tödlichen Grenzdosis). Wie ändert sich diese Schlafmittelwirkung unter dem

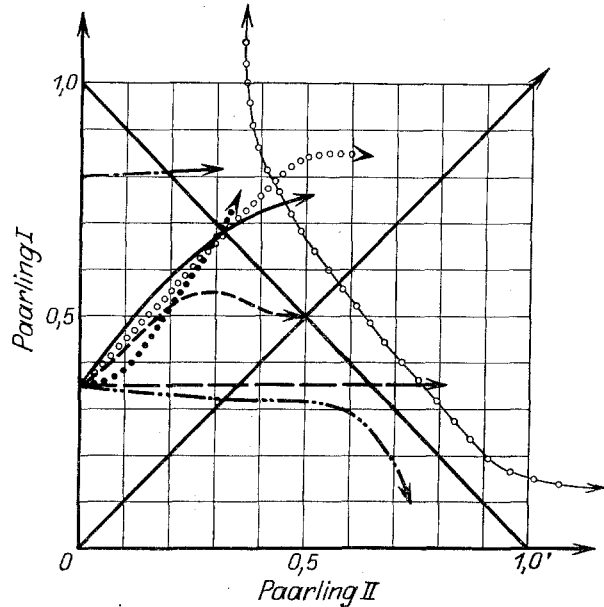


Abb. 3. Vergleich der Variation einer bestimmten Wirkungsstärke narkotischen Effekts bei verschiedenen Kombinationen aus einem Schlafmittel + einem Schmerzmittel. Die Kurven zeigen den Verlauf der Isobole dieser experimentell gemessenen Teilwirkung, und zwar:

- für die Kombination Veronal-Aspirin,
- ○ ○ ○ für die Kombination Veronal-Pyramidon,
- für die Kombination Veronal-Antipyrin,
- - - - für die Kombination Veronal-Phenacetin,
- - - - für die Kombination Veronal-Parakresotinsäure,
- - - - für die Kombination Voluntal-Pyramidon.

Mit — — — — ist der Verlauf der Veronal-Isobole in einer Kombination bezeichnet, in welcher keine Wirkungsvariation stattfindet, also unabhängig von jedem Zusatz die isodynamische Dosis des Veronals (0,35 des Ordinatenmaßstabs = 35% der tödlichen Grenzdosis = 0,14 g Veronal je kg) konstant beibehalten würde. Mit ○ — ○ — ○ ist ferner noch das Isobolenbeispiel einer koalitativen Teilwirkung, und zwar die Schreikampfgrenze für Veronal-Antipyrin eingezeichnet.

Einfluß von Zusätzen des Antineuralgicums? Üben diese nicht den geringsten „variierenden“ Einfluß auf die narkotische Wirkung aus, dann muß auch in den Mischdosen mit Pyramidon, Antipyrin usw. die zur Erzielung jenes Grenzeffektes erforderliche Schlafmitteldosis dieselbe bleiben wie ohne Zusätze. In diesem Falle deckt sich dann also die Isobole des L.p.S. in ihrem ganzen „unvariieren“ Verlauf ungefähr mit der Netzlinie 0,2 g (= 0,35) Veronal bzw. 0,275 g (= 0,8) Voluntal. Statt dessen nimmt nun, wie Abb. 3 zeigt, die Isobole bei allen 5 Veronalkombinationen einen von dieser Netzlinie abweichenden Verlauf. Bei allen außer Veronal-Phenacetin geht die Abweichung nach oben. Darin kommt die experimentelle Beobachtung zum Ausdruck, daß mit steigendem Zusatz von Antineuralgicum zur Erzielung des gleichen narkotischen Wirkungsgrades die ursprünglich wirksame Veronaldosis immer mehr erhöht werden muß. Das Antineuralgicum hat also einen wirkungsmindernden Einfluß; bei der Untersuchung des hier betrachteten Komplexes lähmender Wirkungen tritt ein *Antagonismus* zwischen den beiden Komponenten zum mindesten an den 3 Kombinationen Veronal-Antipyrin, -Pyramidon und -Aspirin in Erscheinung.

Der Begriff *Antagonismus* erhält also zunächst für nicht gemeinsame Teilwirkungen bei graphischer Betrachtung eine einfache Fassung: Antagonistische Beeinflussung äußert sich darin, daß die Isobole der untersuchten Teilwirkung von der Netzlinie der ermittelten Einzeldosis des teilwirksamen Mischungsgenossen nach der Seite höherer Dosen dieses Mischungsgenossen hin abweicht.

Ganz entsprechend läßt sich *Synergismus* als eine Abweichung nach entgegengesetzter Richtung definieren.

Als Beispiel dafür kann aus Abb. 3 Veronal-Phenacetin dienen, dessen Isobole des L.p.S. eine solche synergistische Variation unter

ständiger *Verminderung* der grenzwirksamen Veronaldosis bei steigendem Phenacetinzusatz veranschaulicht.

Unsicher, weil nur für kurze Strecken des Isobolenverlaufes angedeutet, ist die Variation bei Veronal-Paracresotinsäure, noch weniger variiert die entsprechende narkotische Isobole bei Voluntal-Pyramidon; in diesen beiden Kombinationen ist also kein ausgeprägter „kombinatorischer Effekt“ vorhanden, weder ein Synergismus noch ein Antagonismus; die untersuchte Teilwirkung bleibt hier „unvariiert“.

V. *Additives Verhalten.*

Wie in Abb. 3 die Variation einer nichtgemeinsamen Wirkung geschildert ist, so in den Abb. 2, 4 und 5 die kombinatorische Gestaltung *gemeinsamer* Teilwirkungen. Um einer Bewertung der sehr verschieden verlaufenden Isobole dieser Abbildungen dienen zu können, müssen die Begriffe „Antagonismus“ und „Synergismus“ eine etwas veränderte Definition erhalten. Denn die *gemeinsame* Teilwirkung ist im Wirkungsbilde eines *jeden* der beiden Mischungsgenossen vertreten, isodynamen Dosen *beider* ist daher ein bestimmter Wirkungsgrad gleichermaßen zugeordnet. Was in solchem Falle als unvariiertes Verhalten der Kombination zu betrachten ist, läßt sich nicht so einfach wie für eine nichtgemeinsame Teilwirkung definieren.

Dort war das gewöhnliche, „unvariierte“ Verhalten darin zu sehen, daß die beiden Mischungsgenossen sozusagen unabhängig voneinander arbeiteten, die Wirkung des einen von der des anderen in keiner Weise beeinflusst wurde. Wenn das auch bei gemeinsamen Wirkungen statthat, so muß in einem solchen Falle auch eine gemeinsame Wirkung unverändert der isodynamen Einzeldosis zugeordnet bleiben; dadurch würde die Isobole einen rechtwinklig geknickten Verlauf entlang den Netzlinien der isodynamen Einzeldosen *beider* Paarlinge erhalten; sie würde der Linie 1,0—S—1,0' der Abb. 2, 4 und 5 folgen.

Wenn zwei Stoffe eine Wirkung gemeinsam haben, so gibt es aber auch noch eine andere Möglichkeit ihres kombinatori-

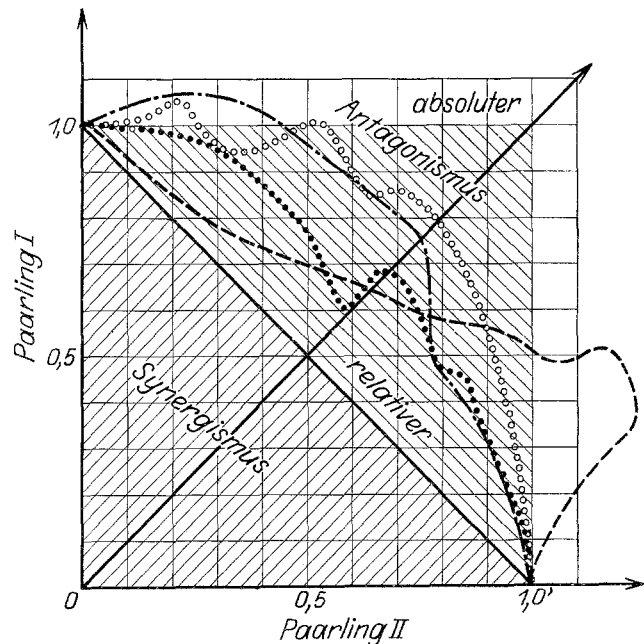


Abb. 4. Vergleich der gegenseitigen Entgiftung der Mischungsgenossen in einigen Schlafmittel-Schmerzmittel-Kombinationen, und zwar in:

- ○ ○ ○ = Veronal-Pyramidon,
- = Veronal-Aspirin,
- = Veronal-Antipyrin,
- - - - = Voluntal-Pyramidon.

schen Verhaltens, die gleichfalls nichts Außergewöhnliches an sich hätte: Man denke sich zwei Paarlinge, die in der gemeinsamen Teilwirkung sehr ähnlich sind, oder noch einfacher eine Kombination aus zwei ganz gleichartigen Zubereitungen einer und derselben Substanz, von denen die eine, wie das manchmal in der therapeutischen Praxis mit Rücksicht auf das Abwechslungsbedürfnis des Kranken geschieht, mit einem roten, die andere mit einem grünen Pillenüberzug versehen ist. Kombiniert man die grünen und die roten Pillen, die beide

dasselbe Mittel enthalten, so *addieren* sich die beiden Dosen in der gemeinsamen Wirkung. Dann verläuft die Isobole anders als im vorigen Falle, ohne daß man doch von einer Wirkungsvariation sprechen kann. Das unvariierte Verhalten von Paarlingen mit einer auch im engeren Sinne des pharmakologischen Wirkungsmechanismus gemeinsamen Wirkung ist also die einfache „*Addition*“. Einige naheliegende Überlegungen, die hier nicht mehr ausgeführt werden sollen [s. die ausführliche Mitteilung³⁾], lassen erkennen, daß die Isobole einer in bestimmter Wirkungsstärke gemessenen gemeinsamen Wirkung im Falle einfacher Addition als *gerade Verbindungslinie der beiden isodynamen Einzeldosen* verläuft (also z. B. in Abb. 2 als die Gerade 1,0—1,0'; „*Additionsgerade*“).

Geht man von der Annahme aus, daß im allgemeinen eine gemeinsame Wirkung zweier Paarlinge auch ein gewisses Zusammenwirken der beiden Paarlinge erwarten läßt, daß also das additive Verhalten den am wenigsten ungewöhnlichen kombinatorischen Effekt darstellt, so kann man einen Synergismus erst dann anerkennen, wenn die Mischdosen der Isobole kleiner sind als im Falle der einfachen Addition. Synergistisches Verhalten zeigt unter dieser Voraussetzung dann erst eine Isobole an, die nullpunktwärts von der Additionsgeraden (also innerhalb des rechtwinkligen Dreiecks 1,0—0—1,0' der Abb. 2) verläuft. Die Isobole Digitalis-Strophanthus (die sich auf den tödlichen Grenzwert der spezifischen Herzglykosidwirkung der beiden Paarlinge am Säuger bezieht) stellt dann den einzigen Fall einer synergistisch variierten gemeinsamen Wirkung unter sämtlichen in unseren Abbildungen wiedergegebenen Ergebnissen unserer bisherigen Experimente dar.

VI. „*Potenzierung*“.

Unsere Betrachtung hat bisher zu einer scharfen Festlegung der Begriffe Addition, Synergismus und Antagonismus geführt. Läßt sich auch der besonders viel gebrauchte, um nicht zu sagen mißbrauchte Ausdruck „*Potenzierung*“ aus seiner Unklarheit lösen?

Man kann einen solchen Versuch zunächst für Fälle *kombinatorischer Entgiftung*, also des *Antagonismus* in einer gemeinsamen Wirkung wagen. Nach dem Vorstehenden gibt es ja gerade bei gemeinsamen Wirkungen zwei deutlich voneinander geschiedene Stufen des Antagonismus.

Antagonistisch variiert verlaufen schon solche gemeinsame Wirkungen, bei denen zwar der Anteil des einzelnen Paarlings an der Mischdosis immer noch kleiner ist als die isodyname Einzeldosis, aber doch größer als der additiv zu errechnende Anteil. Erst ein wesentlich höheres Maß von Antagonismus bringt es zuwege, daß zur Erzielung der gleichen Wirkung noch höhere Anteile des einzelnen Paarlings in der Mischung vertreten sein müssen als die isodyname Einzeldosis. Im Falle des erstgenannten, geringeren Ausmaßes gegenseitiger Entgiftung verläuft die Isobole innerhalb des Dreiecks 1,0-S-1,0', erst auf einer zweiten höheren Entgiftungsstufe sind Isobolen zu erwarten, die ganz oder teilweise aus dem Rechteck 1,0-S-1,0'-0 herausfallen. Beispiele für den ersten, mäßigeren Grad von Antagonismus sind die in Abb. 4 aufgenommenen Isobolen, nur eine Isobole unserer ganzen bisherigen Experimentalarbeit auf dem Kombinationsgebiete stellt eine Verwirklichung des zweiten höheren Entgiftungsgrades dar; es ist das die in Abb. 2 wiedergegebene Isobole der tödlichen Grenzwirkung von Phenacetin-Aspirin (-Kodein).

In unseren Abbildungen wie auch in unseren früheren Ausführungen⁴⁾ haben wir die beiden Grade des Antagonismus als „*relativen*“ und „*absoluten*“ unterschieden; den Ausdruck „*relativ*“ verwenden wir dabei, weil nur in Beziehung auf das additive Verhalten, nicht bei Bezugnahme auf dasjenige Verhalten, das bei vollständig unabhängigem Aneinandervorarbeiten der beiden Paarlinge zu erwarten wäre, überhaupt von Antagonismus gesprochen werden kann. Will man die adjektivische Unterscheidung der beiden Stufen des Antagonismus vermeiden, so könnte man wohl den Ausdruck „*Potenzierung*“, der ja für Effekte höheren Grades bestimmt ist, auf den Bereich des von uns so genannten „*absoluten*“ Antagonismus anwenden, und den von uns als „*relativen*“ unterschiedenen mäßigeren Variationsgrad als Antagonismus schlechthin dem gegenüberstellen.

Was man bei einer nicht gemeinsamen Wirkung als „*potenziert*“ hervorheben könnte, bleibt freilich nach wie vor

unklar. Es bedürfte eines besonderen Übereinkommens, von welcher Stufe an die Variation einer nicht gemeinsamen Wirkung durch den Ausdruck *Potenzierung* ausgezeichnet werden sollte. Grundsätzlich bietet dazu die graphische Darstellungsweise, die ja u. a. auch den Vorzug zahlenmäßiger Festlegung derartiger Beziehungen und Abgrenzungen in sich birgt, die Möglichkeit dazu (s. weiter unten).

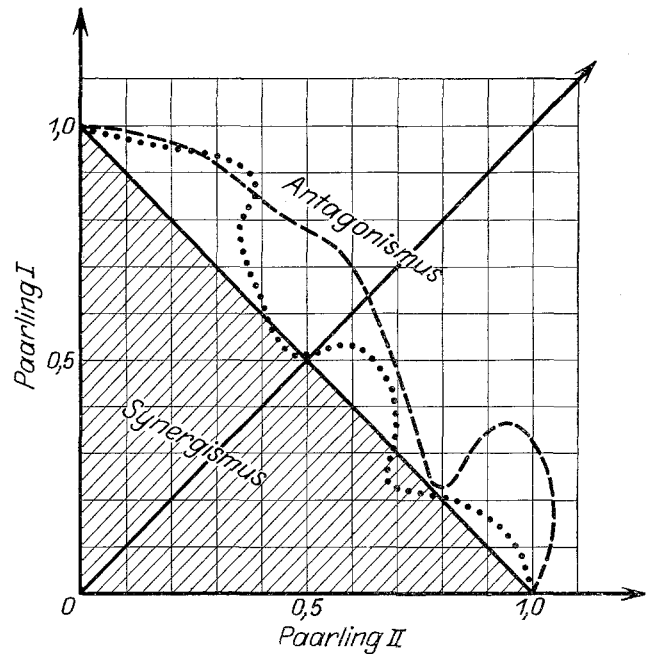


Abb. 5. Vergleich der gegenseitigen Entgiftung der Mischungsgenossen in einigen weiteren Schlafmittel-Schmerzmittel-Kombinationen, und zwar in: --- = Veronal-Phenacetin, = Veronal-Parakresotinsäure.

Wenn wir mit dem Ausdruck *Potenzierung* sonach einen etwas schärferen Begriff verbinden konnten — womit seine Verwendung nicht weiter empfohlen werden soll, da sie nach wie vor zu Mißverständnissen Anlaß geben kann —, so ist doch die Anwendung dieser Bezeichnung auf *Antagonismen* beschränkt.

Nun pflegt aber der Ausdruck *Potenzierung* gerade umgekehrt, vor allem im Sprachgebrauch des Arzneimittelwerbewesens, verwendet zu werden, um mehr oder weniger erwiesenen hochgradigen *Synergismus* hervorzuheben. Unsere bisherige Betrachtung der Gesamtsachlage auf dem Kombinationsgebiete gibt indes zunächst keinen Anhaltspunkt, in Analogie zu den Verhältnissen bei der antagonistischen Variation etwa auch bei synergistisch variierten Mischwirkungen verschiedene Grade zu unterscheiden. Es sei nur kurz darauf hingewiesen, daß an Hand einer hier nicht zu wiederholenden mathematischen Betrachtung der Kurvenform einer Isobole auch im Variationsgrade synergistischer Mischwirkungen eine gewisse Grenzziehung vorgenommen werden könnte. Solche Betrachtungen, die von der Annahme parabelförmigen Verlaufes der Isobole ausgehen, sind an anderer Stelle⁵⁾ von uns angestellt. Doch sind sie, solange experimentelle Erfahrungen über diesen Punkt noch nicht vorliegen, noch als ungeeignet zum Unterbau für einen in breiterem Umfang zu verwendenden *Potenzierungsbegriff* zu bezeichnen.

VII. *Eigentliche „Mischwirkungen“ (koalitive Wirkungen).*

Im bisherigen Schrifttum über Kombinationsfragen zeigt sich zwar eine nicht selten übergroße Bereitwilligkeit, jegliches Gemisch a priori als neues Individuum anzuerkennen. Man vermißt dort aber jedes Eingehen auf die Frage, inwieweit denn ein solches Mischindividuum auch wirklich eine pharmakologische Eigenart gegenüber den Komponenten besitzt, die sich über rein *quantitative* Unterschiede hinaus erhebt. Auch bei den im vorstehenden behandelten Kombinationserscheinungen handelt es sich ja im Grunde nur um Variationen der *Intensität* einer bereits in einem oder beiden Paarlingen vorgebildeten Wirkung. Wie aber, wenn es nun wirklich möglich wäre, durch Vereinigung zweier Pharmaka Wirkungen zu erzeugen, die im Wirkungsspektrum der Komponenten *überhaupt nicht* zutage treten? Solche, sozusagen

erst aus der Verwachsung der beiden Pharmaconeinflüsse neu erstehenden, daher von uns als koalierte⁶⁾, richtiger wohl „*koalitive*“ bezeichneten Teilwirkungen der Kombination würden entschieden ein viel eindrucksvolleres Ausmaß pharmakologischer Neuartigkeit einer Mischarznei bezeugen.

Es kann natürlich zweifelhaft erscheinen, inwieweit derartige Wirkungen nicht doch bereits in dem Wirkungsspektrum eines der Paarlinge vorgebildet sind; mit anderen Worten: gelingt es nur, die Analyse weit genug zu treiben, so werden sich vielleicht an Stelle der Zusätze eines zweiten pharmakologischen Agens stets auch noch andere Bedingungen finden lassen, durch deren Erfüllung die zunächst scheinbar koalitive Wirkung auch schon im einzelnen Paarling an die Oberfläche geholt werden kann. Aber wenn man von solch analytischem Vorgehen absieht und sich an das hält, was bei der Betrachtung des Wirkungsbildes der Paarlinge manifest ist, so lassen sich tatsächlich derartige koalitive Wirkungen auffinden. Zu ihrer Unterscheidung gegenüber präformierten Wirkungen bietet dann auch wieder die graphische Analyse die denkbar einfachsten Handhaben. Koalitive Wirkungen sind nur Mischdosen zugeordnet, sie finden sich nicht längs den Koordinatenachsen (d. h. bei keiner Dosis der unkombinierten Paarlinge) ihre Isobolen verlaufen also frei durch das Kombinationsfeld, ohne eine der beiden Achsen zu berühren oder zu schneiden.

Zur Erläuterung mögen 2 Beobachtungen aus dem Kreise unserer bisherigen experimentellen Prüfungen dienen: 1. Bei geeigneten Mischdosen von Antipyrin + Veronal findet man einen auf leise Berührung zustande kommenden *Schreireflex* beim Meerschweinchen; er ist vermutlich als „pseudoaffektiver“ Reflex nach SHERRINGTON aufzufassen. Mit keiner Dosis von Antipyrin oder Veronal allein ist er erzeugbar. Dementsprechend verläuft die Isobole der kleinsten Mischdosen, mit denen diese Teilwirkung erzeugbar ist, wie aus Abb. 2 ersichtlich, weitab von den Randlinien durch mittlere Teile des Kombinationsfeldes. 2. Ganz ähnlich lassen sich in der Kombination Veronal-Aspirin Mischdosen finden, die eine schnell eintretende und anhaltende, vollkommen *schlafte Lähmung* des Meerschweinchens hervorrufen. Auch diese Wirkung ist nicht präformiert; Veronal- wie auch Aspirinlähmung allein sind beim Meerschweinchen stets, d. h. bis in weit tödliche Dosen hinauf von erhaltenem, ja sogar erhöhtem Tonus und tonischen Übererregungserscheinungen begleitet.

VIII. Bewertung der einzelnen Mischwirkung.

Indem das Vorstehende sicheren und unmißverständlichen Gebrauch der Grundbegriffe des Kombinationsproblems ermöglicht, liefert es zugleich die Grundlagen zur Bewertung der Mischwirkungen, die auf experimentellem Wege unter Einhaltung der aus unserer Betrachtungsweise sich ergebenden Forderungen gefunden sind. Ob eine Mischwirkung — sei sie nun gemeinsam oder nicht gemeinsam — variiert oder unvariiert verläuft, ist für die Entscheidung maßgeblich. Das Unvorhergesehene im Zusammenwirken der Mischungsgeossen, das durch den Befund einer Wirkungsvariation experimentellen Ausdruck erhält, lenkt ja erst die Aufmerksamkeit auf ein Kombinationssystem. In der Ermittlung solcher Variation gipfelt die Aufgabe der Kombinationsprüfung. Es wäre wünschenswert, wenn nun auch dem *Ausmaß* der besonderen kombinatorischen Eigenart, die in der Wirkungsvariation zum Vorschein kommt, ein *zahlenmäßiger* Ausdruck verliehen werden könnte. Ein Blick auf die graphischen Rechenschaftsberichte unserer bisherigen Untersuchungen lehrt, daß dies sehr wohl möglich ist.

Betrachten wir die Isobolen eines und desselben Effektes (z. B. des L.1.), die für verschiedene Arzneipaare in unseren Abbildungen nebeneinandergestellt sind, so zeigt jede einzelne Abbildung (z. B. Abb. 2, 4 und 5), daß die Abweichung vom additiven Verhalten z. B. bei Veronal-Aspirin größer ist als bei Veronal-Antipyrin, bei diesem wieder größer als bei Veronal-Phenacetin und endlich bei Phenacetin-Aspirin (-Codein) wiederum bedeutend größer als bei allen anderen. Setzt man den größten Abstand jeder dieser Isobolen vom Nullpunkt in eine Beziehung zu dessen Abstand von der Additionsgeraden, so hat man einen Zahlenwert, der das Maß der Abweichung vom Additiven gibt, also einen zahlenmäßigen Ausdruck für den *Variationsgrad*. Nach einer von uns gegebenen Ableitung kann z. B. für eine gemeinsame Teilwirkung der Variationsgrad $V = 1 - OA/OB$ gesetzt werden, worin OA den Abstand der

Isobole, OB den der Additionsgeraden vom Nullpunkt, beides gemessen auf dem Mittelstrahl (MI/1), bezeichnet. Sinngemäß verändert ist die Formel auch auf nicht gemeinsame Wirkungen anwendbar.

Genauere Begründung für den von uns aufgestellten zahlenmäßigen Begriff des „*Variationsgrades*“ gaben wir anderwärts. Nur durch das Vorzeichen braucht bei dem zahlenmäßig gefaßten Variationsgrad zwischen den beiden Variationsrichtungen — Synergismus bzw. Antagonismus — unterschieden zu werden.

Es gibt aber noch weitere wichtige Faktoren, die bei der Beurteilung einer Mischwirkung nicht außer acht gelassen werden können.

Wir haben sie z. B. bei dem einzigen bisher von uns studierten Beispiel eines *Synergismus* gemeinsamer Teilwirkung (Digitalis-Strophanthus, s. Abb. 2) kennengelernt. Gerade hier war ein Synergismus eigentlich wenig wahrscheinlich. Denn die in Prüfung gezogene spezifische Herzwirkung ist ja bei beiden Paarlingen aufs engste gemeinsam; gerade in dieser Teilwirkung ist man versucht, sie beide als identische pharmakologische Individuen zu betrachten. Als solche müßten sie sich aber wohl additiv verhalten. Nun wurde gerade diese Wirkung mit einer besonders fein ausgearbeiteten Methode studiert, die sich für einen so ausgesucht quantitativen Zweck wie die Wertbestimmung der Herzglykosidzubereitungen in den Händen zahlreicher Forscher aufs beste bewährt hat. Bei dieser Methode wird die Zeit des Herzstillstandes nach dem Einfließen einer Herzglykosidwirkung in die Vene einer Katze bestimmt. Das Verfahren enthält nun neben den beiden von uns variierten Pharmakonkomponenten der Infusionslösung noch eine dritte Variable, die Einströmungsgeschwindigkeit der Mischlösung in die Vene. Das Zusammenwirken der beiden Kombinationspaarlinge gestaltet sich *verschieden* je nach der Wahl der *Einströmungsgeschwindigkeit*.

So ist das kombinatorische Geschehen abhängig von den Nebenumständen, die bei der Zufuhr von Mischarzneien herrschen, und unter ihnen als den wichtigsten von den *Zeitumständen*.

Bekanntlich ist gerade die Wirkung der Bromid-Ionen stark abhängig von den Zeitumständen der Zuführung. Ein und dieselbe Dosis durchströmt den Organismus in ganz verschiedener Weise, erreicht ein ganz verschiedenes Wirkungsmaximum, je nachdem ob sie auf einmal oder über viele Tage verstreut verabreicht wird. Gerade für die Bromwirkung gilt ja, daß der Wirkungsgipfel erst nach chronischer Darreichung erreicht werden kann. Betrachtet man es nun als starren Grundsatz, daß für das Studium von Mischwirkungen die beiden Paarlinge stets in einmaliger Gabe gleichzeitig verabreicht werden sollen, so läßt sich irgendein Zusammenwirken merklichen Grades zwischen Bromid als dem einen und etwa einem Schlafmittel als dem anderen Paarling einer Kombination keinesfalls erwarten. Rückt man dagegen den Zeitpunkt der Darreichung der beiden Paarlinge immer mehr auseinander, so wird sich dabei ein synergistisches Maximum der Wirkung bei einem optimalen Abstand der beiden Teildosen finden lassen. Diese Erwartung hat sich uns experimentell bestätigt.

Solche Beobachtungen lassen die Forderung erheben, daß zu einem gründlichen Einblick in die Leistungsmöglichkeiten einer Kombination neben einer Variation der Mischdosenanteile jedes Paarlings (entsprechend den Koordinaten unseres Nomogramms) auch noch eine Variation des Zeitabstandes zwischen der Darreichung beider Teildosen (bei graphischer Betrachtungsweise auf einer dritten Koordinatenachse) vorgenommen werden müßte. Dieser Forderung kann man sich freilich in praxi, besonders wenn es sich um die Prüfung einer gegebenen, zur *gemeinsamen* Darreichung beider Paarlinge in *einer* Mischdosis bestimmten Mischarznei handelt, entziehen.

IX. Gesamtbewertung einer Arzneikombination.

Durch die Analyse einer einzelnen Teilwirkung läßt sich zwar feststellen, ob eine Arzneikombination eine beachtenswerte Wirkungsvariation, also eine unerwartete Eigenart zeigt. Das genügt aber noch nicht, um in ihr ohne weiteres eine wertvolle Mischarznei zu sehen. Denn die Beurteilung würde sich ja dann nur auf die *eine*, variiert gefundene Teilwirkung stützen.

Der Brauchbarkeitswert eines Arzneimittels weist sich immer erst bei einer vergleichenden Betrachtung *aller* Teile seines Wirkungsspektrums aus. Erst ein Vergleich des Anteils, welchen einerseits

erstrebenswerte, andererseits unerwünschte Teilwirkungen an dem Gesamtwirkungsbilde der verschiedenen Dosen nehmen, ermöglicht eine endgültige Beurteilung. Das gilt wie vom einzelnen Arzneimittel so auch von dem Kombinationssystem zweier oder mehrerer Pharmaka.

Erst wenn die Wirkungsvariationen der verschiedenen, unter therapeutischen und toxikologischen Gesichtspunkten zu beachtenden Teilwirkungen gemessen und zueinander in Beziehung gesetzt sind, wird ein Urteil über die Kombination möglich. Auch das wird leicht vergessen, wenn man die Gesamtübersicht über den Fragenkomplex des Kombinationsproblems aus dem Auge verliert, die unser Nomogramm vermittelte.

Welch ausschlaggebende Bedeutung einem solchen Vergleich des Ausfalles der einzelnen Mischwirkungen einer Kombination zukommt, kann an Hand unserer Abbildungen an Beispielen der bisherigen experimentellen Prüfung gezeigt werden.

Bei der vorliegenden Absicht, die allgemeinen Grundzüge zu betrachten, würde ein derartiger Vergleich aller unserer Prüfungsobjekte zu weit führen; er soll an anderer Stelle im einzelnen vorgenommen werden. Hier genüge ein kurzer Hinweis darauf, in wie verschiedener Art und Weise z. B. die narkotischen Wirkungen einerseits (Abb. 3), die tödlichen Giftwirkungen (Abb. 2, 4 und 5) andererseits bei den einzelnen Beispielen von Schlafmittel-Schmerzmittel-paaren variiert sind. Ist z. B. die Giftigkeit (= tödliche Wirkung) antagonistisch, die Schlafwirkung synergistisch variiert, so verspricht solche Kombination ungiftige, in der erstrebten Hauptwirkung besonders vorteilhaft gestaltete Mischarzneien für eine Schlafindikation (z. B. Veronal-Phenacetin, Abb. 3 und 5). Unter Umständen kann solche Vorteile auch bereits starker Antagonismus der tödlichen Wirkung bei unvariiert, nicht gleichsinnig geminderter Schlafwirkung mit sich bringen (z. B. Voluntal-Pyramidon, Veronal-Paracresotinsäure). Ungeeignet sind solche Systeme, wenn es darauf ankommt, die Schlafwirkung antagonistisch geschwächt zu sehen, bei ungeminderter oder gar synergistisch beeinflusster antineuralgischer Wirkung und bei antagonistischer Minderung der toxischen, zum Tode führenden Eigenschaften. Stets sind indessen auch noch andere als die beiden bisher in den Vordergrund gestellten Teilwirkungen — Narkose (L.p.S.) und Giftigkeit (L.I.) — zu berücksichtigen. So könnten z. B. drei unserer in den Abbildungen berücksichtigten Kombinationen für antineuralgische Zwecke günstig erscheinen insofern, als bei ihnen infolge antagonistischer Variation der narkotischen Wirkung das bei einem Antineuralgicum so störende Müdigkeitsgefühl gemindert ist; wir fanden nun aber bei zweien von ihnen, bei Veronal-Antipyrin und Veronal-Pyramidon, synergistische Variation der erregenden Teilwirkungen, zum Teil sogar koalitives Auftreten von Krämpfen und Schreflex; nur bei Veronal-Aspirin war dieser therapeutisch nicht gerade erwünschte Synergismus geringfügig.

Wünschenswerterweise erstreckt sich eine derartige vergleichende Betrachtung nicht bloß auf die einzelnen Teilwirkungen einer und derselben Kombination; wie viele unserer Beispiele zeigen, ist es unter Umständen auch schon als Vorzug zu buchen, wenn eine Wirkungsvariation, die bei mehreren Kombinationspaaren gleichsinnig ausfällt, bei einem derselben einen ungewöhnlichen Grad erreicht.

So wäre Antagonismus in der erregenden Teilwirkung ein Vorteil für ein kombiniertes Antineuralgicum. Da er aber nach unseren bisherigen experimentellen Erfahrungen (s. die letzten 3 Beispiele des vorigen Absatzes) nicht leicht ohne gleichzeitige unerwünschte Steigerung der Schlafmittellähmung zu verwirklichen scheint, so ist schon ein vergleichsweise geringes Maß des *Synergismus* dieser unerwünschten Teilwirkung als Vorzug anzusehen (s. Veronal-Aspirin gegenüber Veronal-Pyramidon und -Antipyrin).

Praktisch am meisten ausgeschaltet sind solche erregenden Teilwirkungen in der Kombination Phenacetin-Aspirin (-Kodein); sie kommen dort in untertödlichen Mischdosen überhaupt kaum vor. Indem gleichzeitig die, wenn auch geringe narkotische Wirkung des Phenacetin noch antagonistisch beeinflusst wird und obendrein jener in der Abb. 2 so stark hervortretende „potenzierte“ Antagonismus zu einer weit über alle anderen Kombinationen stehenden Entgiftung führt, bildet gerade diese Kombination Phenacetin-Aspirin (-Kodein) ein eindrucksvolles Beispiel ungewöhnlich günstiger kombinatorischer Konfiguration in allen meßbaren Teilwirkungen.

Ein kurzer Hinweis noch auf einen weiteren, für derartige Gesamtbewertungen wichtigen Umstand: Wie bei aller experimentell-pharmakologischen Arbeit ist die Tierart, die zum Test verwendet wird, nicht gleichgültig. Die Übertragung

von Tiererfahrungen auf den Menschen hat um so mehr Berechtigung, an je mehr Spezies die Untersuchung wiederholt ist. Das vermehrt die tierexperimentelle Arbeit bedeutend, zumal wenn sie ohnehin schon so gründlich sein soll, wie das ein an Hand unseres Nomogramms aufgestelltes Arbeitsprogramm fordert.

Unsere Meerschweinchenversuche sind daher der Ergänzung an anderen Tierarten bedürftig; umgekehrt ergänzen sie aber schon jetzt die wenigen, bereits vorhandenen Versuche an anderen Tierarten in wichtigen Punkten. Zum Beispiel führen sie manche Schlüsse, die für ein Mischindividuum der Kombination Veronal-Pyramidon aus Kaninchenversuchen gezogen sind, auf ein bescheideneres Maß zurück.

X. Bewertung der eigentlichen „Mischarznei“.

Mischarznei im Sinne der therapeutischen Anwendung ist (vgl. Abschnitt III, Abs. 2 v. u.) nur ein einzelnes von den vielen Mischindividuen, die das ganze Kombinationssystem der Paarlinge umschließt. Denn wenn auch der Dosierung Spielraum gelassen ist, so ist doch in der Mischspezialität — um eine solche handelt es sich ja gewöhnlich — das gegenseitige *Mischungsverhältnis* ein für allemal festgelegt. Die Dosierung bewegt sich also, in unserem graphischen Bilde ausgedrückt, nur entlang *einem* bestimmten „Mischungsstrahl“. Und auch die Experimentalarbeit auf dem Kombinationsgebiete befaßt sich, wie eingangs hervorgehoben, gewöhnlich nur mit diesem einen, meist wohl ganz willkürlich herausgegriffenen Mischindividuum. Demgegenüber wird gemäß unseren Forderungen das Gesamtsystem in allen seinen Teilen studiert. So wichtig der damit geschaffene breitere Überblick über die kombinatorische Leistungsfähigkeit der Paarlinge ist, so darf das aus ihm entnommene Urteil nun doch nicht ohne weiteres auf jedes beliebige Mischindividuum der Kombination übertragen werden. Ist eine Kombination wertvoll und eigenartig, so ist damit nicht auch gleich das zufällig in Anwendung befindliche Mischindividuum bejahenswert.

Es muß nun erst ausgesucht werden, welches Mischindividuum die vorteilhafte kombinatorische Konfiguration, die für das System gezeigt ist, *in optimaler Weise* verwirklicht. Erst dieses Mischindividuum ist würdig, in therapeutischen Gebrauch eingeführt zu werden; umgekehrt ist die Prüfung eines schon im Handel befindlichen Mischindividuum erst dann vollständig, wenn sie untersucht hat, ob der in ihm vertretene Mischungsquotient wirklich der des optimalen Mischungsindividuum im ganzen, in Prüfung gezogenen Kombinationsfelde ist.

Die Beantwortung dieser Fragen bildet den Schlußstein jeder Kombinationsbetrachtung. Sie fällt an Hand unseres Nomogramms nicht schwer. Man braucht nur den Mischungsstrahl des Prüfungsindividuum ins Kombinationsfeld einzutragen bzw. den optimalen Mischungsstrahl graphisch auszusuchen. *Der* Mischungsstrahl ist der optimale, der durch den *Scheitel* der therapeutisch positiv zu bewertenden Isobolen geht, dabei etwaige unvorteilhaft verlaufende Isobolen möglichst in Punkten *geringster* Variation schneidend. Positiv zu werten sind dabei sowohl die Isobolen, die eine Hauptwirkung synergistisch steigern als auch die, welche eine Nebenwirkung antagonistisch mindern.

Wenn wir das durch ein paar Beispiele aus unserem experimentellen Material kurz veranschaulichen wollen, so kommen wir damit zum ersten Male auf einzelne Präparate des Kombinationsgebietes zu sprechen, deren Erörterung an keinem Punkte all unserer zu-vorigen Betrachtung irgendwo am Platze gewesen wäre, wiewohl sie (vgl. Abschnitt IV, Abs. 2 und 3) den Ausgangspunkt unserer ganzen Untersuchungen bildeten.

So lag uns unter anderen das „Veramon“ zur Prüfung vor. Das ist Veronal-Pyramidon mit dem Mischungsquotienten Ver. : Pyr. = 0,395. Er entspricht zufällig genau dem Quotienten der isodynamen Dosen des L.I., also dem Mittelstrahl der Abb. 4. Man ersieht nun aus der Abbildung deutlich: Ein Mischindividuum mit einem etwas *größeren* Quotienten, d. h. etwas mehr Veronalanteil, würde bei der Asymmetrie der Isobole genauer den Scheitel der Isobole treffen. Das „Veramon“ repräsentiert also nicht ganz das Optimum der Entgiftung, das vielmehr von einer ein wenig veronalhaltigeren Mischung zu erwarten wäre. Die Isobole der narkotischen Grenzwirkung (s. Abb. 3) wird vom isodynamen Mischungsstrahl

nirgends innerhalb tödlicher Grenzdosen geschnitten; da „Veramon“ nur antineuralgischen Effekt erzielen soll, die narkotische Veronalwirkung also unerwünscht wäre, ist dies als Vorteil zu bezeichnen. Dieser Vorteil würde aber auch noch von einem noch optimaler entgifteten Mischindividuum erzielt werden.

Voluntal-Pyramidon ist eine sehr asymmetrisch entgiftete Kombination (s. Abb. 4). Ihr Isodynamiequotient Vol. : Pyr. beträgt 0,36. Im Handel ist nun ein Mischindividuum „Compral“ mit dem Quotienten 0,83. „Compral“ liegt also ganz entschieden in einer Gegend des Kombinationsfeldes, in der die narkotische Komponente des Voluntal eine gewisse — bei rein antineuralgischen Absichten unerwünschte — Rolle spielen muß; dafür nimmt in der Gegend dieses Mischungsverhältnisses des Comprals der Synergismus erregender Teilwirkungen des Pyramidon allmählich sein Ende. Je nachdem ob sedativ-hypnotische Wirkung oder aber antineuralgische Wirkung ohne Schlafbegünstigung zum Indikationsbereich ausersuchen ist, wird man also das Mischindividuum „Compral“ als mehr oder weniger glückliche Wahl innerhalb des ganzen Kombinationsfeldes ansehen.

Eine dritte Spezialität unserer Prüfung, „*Gelonida antineuralgica*“, gehört der in Abb. 2 berücksichtigten Kombination Phenacetin-Aspirin (+ $\frac{1}{50}$ Kodein) an. Obwohl der Antagonismus dieser Kombination fast durch das ganze Feld hindurch einen „absoluten“ („potenzierten“) Grad aufweist, ist er doch deutlich asymmetrisch, mit einem Überwiegen nach der Phenacetinseite hin. Der Isodynamiequotient (Phen. : Asp. = 0,7; entsprechend dem Mittelstrahl M $\frac{1}{1}$ der Abb. 2) stellt also *nicht* das optimale Mischungsverhältnis dar, bei diesem muß vielmehr der Phenacetinanteil größer sein. Ein optimales Mischungsverhältnis, welches genau den Scheitel der asymmetrischen Isobole trifft, besitzt das Gemisch Phen. : Asp. = 1,04, also die Mischung etwa gleicher Gewichtsteile beider Paarlinge. Gerade dieser Mischungsquotient ist nun tatsächlich in den „*Gelonida antineuralgica*“ eingehalten. Sie nützen also die Entgiftung, die in so einzigartig hohem Variationsgrade in der Kombination verwirklicht ist, voll aus. Gleichzeitig durchzieht der Mischstrahl der „*Gelonida antineuralgica*“ das Feld in einem Bereich, in welchem die wenig ausgeprägten Nebenwirkungen sowohl des Phenacetins (Lähmung) wie auch des Aspirins (Erregung) durch kombinatorischen Effekt unerschwerlich geworden sind (vgl. deren Isobolenverlauf in der ausführlichen Mitteilung). Im Hinblick auf jede meßbare Wirkung stellen also die „*Gelonida antineuralgica*“ für antineuralgische Zwecke das optimale Mischindividuum der ganzen Kombination dar.

Gute Schlafwirkung versprechen im Gegensatz zu den drei vorgenannten Beispielen geeignete Mischindividuen aus der Kombination Veronal-Phenacetin. Es ist lehrreich, den Widerspruch zwischen rein spekulativer Zusammenstellung neuer Mischarzneien und deren Aufbau auf Grund der experimentellen Erfahrungen unserer Prüfungsweise zu erkennen: Unter Verkenntung des großen Unterschiedes in der narkotischen Wirksamkeit, der zwischen Veronalkombinationen mit Pyrazolonabkömmlingen und mit Phenacetin besteht, finden sich z. B. Veronal-Phenacetin-Mischarzneien mit *antineuralgischen* Wirkungsansprüchen auf dem Markte, die dann aus irgendwelchen äußeren Gründen Veronal-Antipyrin-Spezialitäten zu *sedativen* Zwecken an die Seite gestellt bekamen; nach unseren vorstehenden Erfahrungen würde die *umgekehrte* Indikationsstellung das richtigere getroffen haben. Belangreiches über die Frage der Auswahl des geeigneten Mischindividuum lehrt auch die Kombination Veronal-p.Kresotinsäure (-Kodein) unserer Abb. 5. Der Mittelstrahl würde hier wohl nicht zu einem für narkotische Zwecke besonders geeigneten Mischindividuum führen. Im Handel ist mit hypnotischen Wirkungsansprüchen eine Spezialität „*Gelonida somnifera*“ mit dem Mischungsquotienten Ver. : p.Kres. = 1,0; gemäß Abb. 5 verläuft der Mischungsstrahl dieses Markenpräparates sehr viel näher zur Veronalachse als der Mittelstrahl, die Isobole des L.I. an einem Punkte vergleichsweise beachtlicher Entgiftung und gleichzeitig die Isobole der narkotischen Wirkung (s. Abb. 3) inmitten ihres wenig variierten Verlaufes schneidend, und so scheint hier die klinische Empirie zur richtigen Indikationsstellung geführt zu haben.

Noch ein letztes Beispiel aus unseren Abbildungen: Nach dem synergistischen Isobolenverlauf der Herzwirkung in der Kombination Digitalis-Strophanthus (Abb. 2) wäre ein im Verhältnis isodynamer Dosen gemischtes Individuum, wie es als „*Digistrophan*“ im Handel ist, tatsächlich optimal.

Läßt sich, wie vorstehende Beispiele zeigen, nachprüfen, inwieweit vorhandene Spezialitäten und Mischrezepte tatsächlich den ihnen mitgegebenen Wirkungsansprüchen genügen und inwieweit sie das besser tun als andere Mischindividuen der gleichen Kombination, so lassen sich andererseits auch unschwer aus denjenigen Kombinationen, von denen uns

keine Prüfungsindividuen vorlagen, die optimalen Mischindividuen für die Rezeptur aussuchen.

So würde z. B. die antineuralgischen Vorteile der Kombination Veronal-Aspirin eine Verordnung: Rp. Natr. diaethylobarbituric. 0,25, Acid. acetylosalicylic. 0,8 optimal ausnutzen, hingegen den nach unseren Meerschweinchenversuchen möglichen koalitativen Hemmungseffekt auf Übererregung zentraler Tonusapparate am besten eine Mischverordnung: Rp. Natr. diaethylobarbituric., Acid. acetylosalicylic. aa. 0,5, das sich augenblicklich in klinischer Prüfung befindet.

Ein letztes Urteil über jede derartige Mischarznei drängt sich schließlich aus der bisherigen Prüfung auf: Eine Mischarznei mag hohe Eigenart besitzen — vorteilhafte Gestaltung des gesamten für die Therapie wichtigen Wirkungsspektrums durch Synergismen der Hauptwirkungen, Antagonismen der Nebenwirkungen — und sie mag gleichzeitig das optimale Mischungsindividuum der ganzen, mit so günstigem kombinatorischen Effekt behafteten Kombination bilden — es fehlte doch auch einem derartigen Mischindividuum noch eine letzte Originalitätstufe. In keinem der bisher untersuchten Fälle weist irgendeine der verschiedenen, nebeneinander zu studierenden Teilwirkungen eine Isobole mit stark geknicktem Verlauf auf. Nur durch einen solchen Knick im Isobolenverlauf aber wäre ein Mischindividuum der ganzen Kombination auch gegenüber nahe benachbarten Mischindividuen derselben Kombination stark herausgehoben und nur dann wäre dem Untersucher wirklich gerade nur in diesem einen Mischindividuum ein höchster Grad pharmakologischer Eigenart in den Schoß gefallen.

Ein fiktives Beispiel einer solchen Isobolenkurve haben wir zur Erläuterung in unserer Abb. 2 mit zur Darstellung gebracht. Man sieht dort eine Isobole, die bei einem bestimmten Mischungsstrahl (1 : 1) den im übrigen nur geringgradigen Antagonismus durch einen zungenförmigen Ausläufer nach dem Punkte K hin außerordentlich gesteigert zeigt. Ein Mischindividuum, das gerade diesem Mischungsstrahl entspricht, würde sich in der Tat ganz entscheidend vor allen anderen Mischindividuen der gleichen Kombination auszeichnen.

Man findet tatsächlich derartige Erwartungen gar nicht selten an eine Mischarznei geknüpft und besonders das Werbewesen der Mischspezialitäten möchte machmal glaubhaft machen, daß wirklich gerade nur die vom Hersteller angebotene Mischarznei kombinatorische Neuartigkeit bis zum Ausmaß dieser „potenzierten“ Eigenart besitzt. Unsere bisherigen Erfahrungen lehren, daß es zwar für jede Kombination ein optimales Mischindividuum gibt, das auszusuchen durchaus lohnend ist, daß aber die Isobolen des gesamten Kombinationsfeldes dieses therapeutisch günstige Optimalindividuum in *stetiger* Annäherung erreichen. Das unterscheidet, wenigstens nach den bisherigen Experimentalergebnissen, die Mischarznei von den Einzelagentien der Pharmakologie, deren Gesamtspektren gewöhnlich nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ differieren.

XI.

Im vorstehenden wurden an Hand graphischer Betrachtung der Möglichkeiten, welche die Gesamtkombination mehrerer Einzelpharmaca in sich birgt, die allgemeinen Grundsätze auseinandergesetzt, welche den begrifflichen und experimental-analytischen Boden für pharmakologische Studien auf dem Gebiete der Arzneigemische bilden sollten. Die Aufstellung solcher Grundsätze und die damit verknüpfte Analyse der Grundprobleme führt zur Erkenntnis der außerordentlichen Komplexität aller Kombinationsphänomene. Ist man sich erst einmal über diese Komplexität der Erscheinungen im klaren, so folgt von selbst die Einsicht, daß hier besonders scharfe und unmißverständliche Definitionen erforderlich sind; und daß gleichzeitig zunächst ein rein deskriptiv-analytisches zurückhaltendes sammlerisches Vorgehen oberste Pflicht ist. Unter strenger Enthaltung von voreiligen Verallgemeinerungen müssen zunächst einmal an Hand des sich ergebenden Grundplanes von Fall zu Fall die Teilerscheinungen des Komplexes qualitativ und quantitativ verfolgt werden. Aber neben dem Versuch eines Aufbaues der allgemein-pharmakologischen Grundlagen des Kombinationsproblems wurden doch hier

auch bereits Beispiele aus der Praxis der Arzneimittelprüfung gebracht, bei denen diese Grundsätze zur Anwendung gekommen sind. Und sie zeigen, so unvollkommen das bisher Erarbeitete auch ist, doch wohl die Unumgänglichkeit und Fruchtbarkeit solcher allgemeinen Betrachtungen.

Literatur: ¹⁾ Siehe z. B. E. LECHER, Lehrb. d. Physik, 3. Aufl., S. 220. Leipzig-Berlin 1919. — ²⁾ Zum Teil ist das hier benutzte Material mit MUISCHNEK, KÄER und SNAMENSKI veröffentlicht im Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 114, 313, 327 und 329. 1926; 116, 140 und 147. 1926; 118, 108. 1926; 120, 25 und 41. 1927; weitere Mitteilungen ebenda sowie in der Dtsch. med. Wochenschr. im Druck. — ³⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 114, 317. 1926; 120, 28. 1927. — ⁴⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 114, 319. 1926. — ⁵⁾ Ebenda S. 323 sowie 116, 152. 1926. — ⁶⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 114, 320. 1926.

DER KALIUM- UND CALCIUMSPIEGEL DES GESAMTBLUTES BEI ÖDEMBILDUNG IM TIERVERSUCH.

Von

Dr. FRANZ KISCH, Wien und Marienbad.

Aus der 1. Medizinischen Universitätsklinik in Wien (Vorstand: Prof. WENCKEBACH).

Aus unseren Untersuchungen an *Kreislaufkranken* konnten wir ersehen, daß in Fällen von ausgesprochener Insuffizienz, bzw. Dekompensation (Ödeme, Hydropsie) der Calciumgehalt des Gesamtblutes niedrigere, der Kaliumgehalt des Gesamtblutes dagegen höhere Werte aufweist, als es der Norm entspricht, daß da also die Relation: „Calcium-Kalium“ im Blut zuungunsten des Calciums verschoben ist (Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 34). Bei Herzkranken im Zustand vollster Kompensation ließ sich jedoch keine derartige Verschiebung der Calcium-Kaliumrelation feststellen, vielmehr hielten sich hier die Werte für den Calcium- und Kaliumgehalt des Gesamtblutes innerhalb normaler Grenzen. Diese Befunde legen die Frage nahe, ob jene Veränderungen im Mineralspiegel des Gesamtblutes schwer Kreislaufgeschädigter mit einer hier sich einstellenden Beeinträchtigung des Stoffaustausches zwischen Blut und Gewebe im Capillargebiet der Zirkulation („protoplasmodynamische Insuffizienz“), bzw. mit dem speziellen pathologischen Prozeß der — ihrem Wesen nach eigentlich noch umstrittenen — „Ödembildung“ in direkten Zusammenhang zu bringen seien, oder ob sie gewissermaßen als eine Folge „höhergeordneter“, allgemeiner Störungen im Organismus, wie solche sich im Verlauf hochgradigster Herz- und Kreislaufschädigungen etablieren können, aufgefaßt werden sollen. Angesichts des noch tief im Problematischen steckenden Standes unserer Kenntnisse von den „Mineraldepots“ im Organismus wie von den Wechselbeziehungen zwischen den Organfunktionen und dem anorganischen Milieu der Zellen bzw. der Gewebsflüssigkeit scheint die Möglichkeit einer restlosen Lösung dieser Frage nicht gerade groß. Um aber wenigstens einen kleinen Schritt auf dem Wege zur Klarlegung dieses uns interessierenden Themas vorwärts zu tun, stellten wir uns die Aufgabe, an *Tieren (Hunden)* eine *ausgebreitetere ödematöse Schwellung der Hinterextremitäten zu erzeugen* und dann Nachschau zu halten, ob sich unter diesen Bedingungen, bei welchen keine Herz- oder allgemeine Kreislaufstörung vorliegt, sondern nur ein lokal umgrenzter pathologischer Prozeß statthat, der Calcium- und Kaliumspiegel des Gesamtblutes in gleichem Sinn ändert wie dies bei ödematösen Kreislaufpatienten der Fall ist. Solcher Art meinten wir einen Anhalt dafür gewinnen zu können, inwieweit im Gebiet der arteriovenösen Gefäßverbindungen sich auswirkende Störungen der Stoffaustauschfunktion zwischen Blut und Gewebe mit Veränderungen des Calcium- und Kaliumspiegels des Gesamtblutes Hand in Hand gehen. Wir ließen uns da von der Voraussetzung leiten, daß ein positiver Ausfall dieser Versuche, d. h. ein tatsächliches Auftreten von Verschiebungen im Mineralbestand des Blutes auf künstlich herbeigeführte ödematöse Schwellungen eines immerhin umfangreicheren Körpergebietes hin, also im Gefolge einer Behinderung des Stoffwechsel-

betriebes zwischen Blut und Gewebe, eine nicht unwichtige Stütze für die — bereits vielfach geltende — Annahme bedeuten würde, daß die zwischen Blutflüssigkeit und Gewebe sich abspielenden Vorgänge von maßgeblichem Einfluß auf den Mineralstandard des Blutes sind.

Wir beschränkten einen etwas ungewöhnlichen Weg zur Erzeugung der gewünschten ödematösen Schwellung der Hinterextremitäten von Hunden; es wurde die Vena femoralis bloßgelegt, zentralwärts unterbunden und dann in dieselbe eine — mit der Spitze peripherwärts gerichtete — Kanüle eingebunden; hierauf wurden möglichst rasch in der, dem Venenblutstrom entgegengesetzten Richtung 10 ccm einer 40proz. Traubenzuckerlösung injiziert. Nicht in allen diesen Versuchen, wohl aber in der weitaus überwiegenden Mehrzahl derselben kam es solcherweise — spätestens binnen 24 Stunden — zu einer mehr oder weniger intensiven ödematösen Schwellung der betreffenden Hinterextremität. Diese Schwellung hielt viele Tage, manchmal sogar über 2 Wochen an. Wir kamen auf Grund folgender Überlegungen zur Anwendung dieser Methode: nach vielfach vorliegenden Angaben (KARL STEJSKAL, Grundlagen der Osmotherapie. 1922), dringen hypertonsche Lösungen, insbesondere Traubenzuckerlösungen, bei endovenöser Einverleibung sehr schnell aus dem Blut ins Gewebe ein; andererseits war anzunehmen, daß die rasche endovenöse Einverleibung hochosmotischer Lösungen in einer, dem Blutstrom entgegengesetzten Richtung die — ohnedies bestehende — Gefahr der Thrombosierung noch erhöhen werde, so daß es zu Capillarverödungen kommen könne, wodurch der ausbalancierende Stoffaustausch zwischen dem sehr schnell von der hypertonschen Lösung durchdrungenen Gewebe und dem Blut an diesen Stellen behindert oder gestört werden dürfte. Solcherweise erhofften wir das Zustandekommen einer lokalisierten ödematösen Schwellung, was ja auch de facto geschah. Da die Temperatur der Versuchstiere selbst bei Ausbildung exzessiven Extremitätenödems normal blieb, auch die Freßlust und die anderen Funktionen der betreffenden Tiere augenscheinlich nicht beeinträchtigt wurden, so ist es wohl kaum wahrscheinlich, daß das Auftreten der diffusen Extremitätenschwellung etwa auf eine durch den kleinen operativen Eingriff hervorgerufene Infektion bezogen werden dürfte.

Bevor wir an eine Auswertung dieser Versuche in unserem Sinn geschritten werden konnte, mußten wir uns zunächst davon überzeugen, ob nicht etwa durch die an einigen Tagen aufeinanderfolgende — allerdings relativ geringe — Blutentnahme (für die Analysen) an sich eine Steigerung des Kaliumgehaltes des Gesamtblutes herbeigeführt werde, da von STANLEY E. KERR (Journ. of biol. chem. 76, Nr. 3) die Beobachtung gemacht wurde, daß der Kaliumgehalt der roten Blutkörperchen nach wiederholten Blutverlusten sich wesentlich vermehrt. Zu diesem Behuf stellten wir sozusagen „Leerversuche“ an, d. h. wir entnahmen an einigen Tagen hintereinander — ohne irgendeine Injektion vorzunehmen — einem Hund einfach Blut und untersuchten dasselbe von einem Tag zum anderen auf seinen Kalium- und Calciumgehalt. Es zeigte sich, daß sich durch die einfache Blutentnahme so geringer Mengen, wie sie zur Ausführung der Analysen notwendig sind (ca. 8 ccm), nichts am Kalium- und Calciumspiegel des Gesamtblutes änderte. Ein derartiger Versuch sei hier zahlenmäßig angeführt:

12 kg schwerer Hund.

Blutentnahme am 16. XII.: Kalium im Gesamtblut 24,20 mg%, Calcium im Gesamtblut 7,00 mg%, Wassergehalt des Blutes 76,4%.
Blutentnahme am 17. XII.: Kalium im Gesamtblut 24,71 mg%, Calcium im Gesamtblut 6,56 mg%, Wassergehalt des Blutes 77,1%.
Blutentnahme am 18. XII.: Kalium im Gesamtblut 24,08 mg%, Calcium im Gesamtblut 6,96 mg%, Wassergehalt des Blutes 77,3%.

Aber ehe wir darangehen durften, die evtl. Bedeutung der mittels unseres Verfahrens der endovenösen Traubenzuckerinjektion erzeugten Ödembildung für den Kalium- und Calciumgehalt des Gesamtblutes festzustellen, mußten wir uns selbstverständlich erst davon überzeugen, ob nicht etwa die *endovenöse Einverleibung einer 40proz. Traubenzuckerlösung an sich eine Veränderung des Mineralspiegels des Blutes heraufzubeschwören imstande sei*. Deshalb nahmen wir endovenöse Injektionen von 10 ccm solcher Lösungen in vorsichtiger Weise *zentralwärts* in die Vena femoralis, auch einmal in die Vena jugularis vor, um durch langsames Einströmenlassen der Injektionsflüssigkeit in die Richtung des Venenblutstromes Thrombosierungen zu vermeiden. In zwei derartigen Ver-