

## II.

### Ueber Arzneigemische und ihre Wirkungen.

Von

Prof. Dr. **Emil Bürgi** (Bern).

Die nachfolgenden Ausführungen bilden eine Einleitung zu einer grösseren Zahl von Arbeiten über die pharmakologische Wirkung von Arzneigemischen, die in dieser Zeitschrift erscheinen. Die meisten von diesen Untersuchungsreihen sind schon seit längerer Zeit abgeschlossen, aus äusseren Gründen aber bis dahin nicht zum Druck gegeben worden. Ich möchte sie nicht ohne einige Erläuterungen an die Öffentlichkeit gelangen lassen.

Meinen Standpunkt in der Frage der Arzneikombinationen habe ich noch vor kurzem charakterisiert<sup>1)</sup>. Ich sehe keinen Grund, der mich zwingen könnte, von meinen ursprünglichen Anschauungen im wesentlichen abzuweichen. Ich bin nach wie vor überzeugt, dass Kombinationen durchaus gleichsinnig wirkender Arzneien nur einen Additionseffekt haben können, und dass verstärkte Werte einzig und allein bei Arzneigemischen zu finden sind; deren Glieder verschiedenartig wirkenden Gruppen angehören. Wie ich in der eben erwähnten Publikation schon dargelegt habe, scheint mir der erste Teil dieses Satzes sicherer begründet als der zweite. Ich will damit hauptsächlich sagen, dass die Kombination zweier durchaus gleichartig wirkender Arzneien (z. B. die von zwei Narkotika der Fettreihe) nur einen Additionswert haben kann, dass aber bei Kombinationen von Arzneien aus verschiedenen Gruppen die Potenzierung vielleicht auch einmal ausbleiben könne. Selbst ausgesprochene Gegner meiner Anschauungen geben zu, dass dieser Satz immer noch dem Tatsachenmaterial auf dem Gebiete der Arzneigemische am besten entspricht. Viele sogenannte Ausnahmen waren nur scheinbare. So sind die Angaben von Breslauer und Woker<sup>2)</sup>, dass sich die verschiedenen Urethane und die verschiedenen Alkohole bei Mischung in ihren pharmakologischen Wirkungen potenzierten, durch Grilichess<sup>3)</sup> und Kissa<sup>4)</sup> gründlich widerlegt worden. Martin Kochmann schreibt einem Aether-Chloroformgemisch bei bestimmten Verhältniszahlen potenzierten Wert zu. Ich habe die Ergebnisse Kochmanns durch L. Hermann<sup>5)</sup> nachprüfen lassen. Die Substanzen

---

1) Emil Bürgi, Rektoratsrede. Bern 1914. Drechsel. Siehe auch Med. Klinik. 1914. Nr. 14 u. 15.

2) Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 13. S. 282.

3) Ebenda. Bd. 15. S. 468.

4) Ebenda. Bd. 16. S. 320.

5) Noch unveröffentlicht.

wurden allerdings bei diesen Versuchen nicht per inhalationem, sondern intravenös gegeben. Niemals wurden Potenzierungswerte gefunden, immer erhielten wir reine Additionsergebnisse. Ich bin geneigt, Widersprüche zwischen den Kochmannschen und unseren Resultaten auf die Verschiedenheit unserer Methodik zurückzuführen, aber ich muss zugleich betonen, dass die intravenöse Injektion eine sicherere Dosierung gestattet als die Applikation per inhalationem.

Ich kann unsere Resultate erst später veröffentlichen, da die Autorin des Krieges wegen abreisen musste, das aber lässt sich schon heute sagen: die Ergebnisse sind durchaus klar und eindeutig, und zeigen nicht einmal eine Andeutung der von Kochmann behaupteten Potenzierung der Aether- durch die Chloroformwirkung. Prof. Rosenthaler in Bern hat mich übrigens auf eine Tatsache aufmerksam gemacht, die bei einem weiteren pharmakologischen Arbeiten über die Aether-Chloroformkombination Beachtung finden sollte. Aether und Chloroform bilden nämlich nicht ein Gemisch, sondern eine Art von chemischer Verbindung. Bringt man die zwei Substanzen zusammen, so erwärmen sie sich. Wenn aber durch Mischung zweier Substanzen ein neuer Körper entsteht, dann darf man auch nicht mehr von einer pharmakologischen Wirkung dieser Mischung reden und daraus irgendwelche allgemeinen Schlüsse ableiten. Man hat dann eben nicht mehr mit der gleichzeitigen Wirkung zweier Komponenten eines Gemisches zu tun, sondern mit dem einheitlichen Effekte einer neugebildeten Substanz. Die Verbindung zwischen Chloroform und Aether ist jedenfalls eine sehr lockere, vielleicht wird sie im Körper sogleich gelöst, so dass doch wieder jede Komponente für sich wirkt. Das weiss man aber nicht. Man sieht jedoch aus dem Gesagten, wie kompliziert die Verhältnisse hier liegen. Mischt man die zwei Substanzen vor der Applikation, so bildet sich die Verbindung sicher, lässt man aus verschiedenen Gefässen einatmen, oder gibt man die Flüssigkeiten intravenös jede für sich, so wird vielleicht eine chemische Verbindung vermieden. Alles das hindert mich, ein Urteil zu wagen. Aber nochmals hervorheben muss ich doch, dass unsere Versuche für die in den allerverschiedensten Verhältniszahlen pharmakologisch ausprobierte Aether-Chloroformkombination nur einen genauen Additionswert ergeben haben.

Dass sich die Opiumalkaloide in ihren narkotischen Wirkungen gegenseitig nicht verstärken, habe ich in verschiedenen Mitteilungen dargelegt und will hier nur noch bemerken, dass die Autoren, welche eine Potenzierung der narkotischen Kraft der Isochinolin- durch die Phenanthrenalkaloide annehmen, genötigt sind, das Morphinum und das Thebain als pharmakologische Geschwister anzuerkennen. Zu solchen Absonderlichkeiten gelangt man, wenn man „narkotische Kraft“ und „Allgemeintoxizität“ miteinander verwechselt.

Trotzdem ich also von meiner Grundanschauung nicht abweichen kann, bin ich doch wie Mansfeld<sup>1)</sup> der Meinung, die Diskussion über das von mir aufgestellte Gesetz sei nachgerade der weiteren Arbeit auf dem Ge-

---

1) Pflügers Arch. 1914.

biete der Arzneigemische schädlich. Es wird daher gut sein, eine längere Zeit nur die neugefundenen Tatsachen sprechen zu lassen. Aus ihnen wird sich dann mit der Zeit von selber ergeben, was an meinem Gesetze richtig ist und was nicht. Auch meine zu den Arbeiten von Breslauer und Woker sowie von Kochmann in dieser Abhandlung gemachten Angaben beschäftigen sich ja nur mit den Ergebnissen der Experimente und nicht mit den aus ihnen gezogenen theoretischen Schlüssen. Dagegen ist in den nachfolgenden Publikationen meiner Schüler und Mitarbeiter noch oft auf mein Gesetz hingewiesen, wie sich das nach der Anlage der Arbeiten, die grösstenteils aus früherer Zeit stammen, von selber versteht. Man wird es wohl auch für begreiflich halten, und mir nicht weiter verargen, wenn ich der Ueberzeugung Ausdruck gebe, dass sowohl aus diesen Versuchsreihen wie auch aus der weiteren Arbeit auf dem Gebiete der Arzneigemische die Richtigkeit der von mir aufgestellten Regel immer mehr hervorgehen wird.

Inzwischen ist es notwendig, die Tatsachen nicht nur zu vermehren, sondern auch zu revidieren. Wir haben bereits auf einige krasse Widersprüche in den bisher vorliegenden Arbeiten aufmerksam gemacht. Es sind das aber durchaus nicht die einzigen. In der neuesten Zeit sind z. B. Kombinationen verschiedener Narkotika mit Magnesium untersucht worden. Die Frage, ob solche Mischungen potenzierten oder rein additiven Wert haben, wird ganz verschieden beantwortet<sup>1)</sup>. Gensler<sup>2)</sup> spricht von einem reinen Additionswert der Bromural-Magnesiumkombination, ähnlich urteilt v. Issekutz<sup>3)</sup> über einige Kombinationen von Magnesium mit andern Schlafmitteln, und Mansfeld<sup>4)</sup>, der die meisten und gründlichsten Untersuchungen auf diesem Gebiete gemacht hat, betont das gerade Gegenteil. Magnesium potenziert nach ihm die Wirkung eines jeden anderen Narkotikums. Bei einem solchen Widerspruch der Resultate ist es nun z. B. wichtiger zu wissen, ob sich die von v. Issekutz gefundenen Resultate bestätigen, als dass er mein Gesetz nicht bestätigen könne<sup>5)</sup>. Die Unsicherheit der Ergebnisse, besser gesagt, der aus ihnen gezogenen Schlüsse, ist aber bei Arbeiten über die narkotische Kraft von Arzneien begreiflich. Die Methodik ist, wie ich oft genug gesagt habe, naturgemäss eine ungenaue. Die Bestimmung der Grenzwerte, also z. B. der minimalen narkotisierenden Mengen, ist infolge der verschiedenen Empfindlichkeit der Versuchstiere, aber auch wegen der Schwierigkeit, den Zustand der Narkose festzustellen, nicht leicht, ja nur mit annähernder Sicherheit möglich. Man denke nur an die Meinungsdivergenzen, die heute noch über die Wirkungsweise des Magnesiums vorliegen. Die anerkanntesten Pharmakologen haben sich noch nicht über die Frage geeinigt, ob das Magnesium nur curareartig oder auch noch narkotisch wirke<sup>6)</sup>. Kein Experimentator verfügt

1) Siehe u. a. Bürgi, Jahreskurse f. ärztl. Fortb. 1915. Augustheft.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915. Bd. 78. S. 916.

3) Therapie d. Monatsb. Juli 1915.

4) Pflügers Arch. 1914.

5) Es ist übrigens ganz ungewiss, ob das Magnesium anders oder gleich narkotisiert wie die Schlafmittel der Fettreihe.

6) Siehe Bürgi, Jahreskurse f. ärztl. Fortb. 1915. Augustheft.

heutzutage über eine Methode, die eine ganz genaue Feststellung der narkotischen Kraft einer Substanz gestatten würde. Versuche an einzelligen Wesen sind nur scheinbar genauer als die an Säugetieren vorgenommenen. Ausserdem ermitteln sie gar nicht den narkotischen Effekt, sondern die Allgemeintoxizität einer Substanz. Lebewesen ohne Centralnervensystem können nicht narkotisiert werden. Die Untersuchung der Wirkung von Arzneimischungen auf Bakterien ist aus rein praktischen Gründen notwendig. Aus den Ergebnissen solcher sowie an Infusorien und ähnlichen Weselchen vorgenommener Versuche hat man jedoch keine Schlüsse auf die beim Säugetier vorhandenen Verhältnisse zu ziehen. Zwei Substanzen, die für ein Lebewesen mit differenzierten Organen pharmakologisch durchaus verschiedenartig sind, können auf Einzeller identisch wirken. Die chemischen Unterschiede sind nicht immer massgebend, selbst bei höher organisierten Tieren nicht, geschweige denn bei einem belebten Protoplasmaklumpchen.

Man hat also allen Grund aus den gewonnenen Resultaten nur mit Vorsicht Schlüsse zu ziehen, wenn man auf dem Gebiete der Narkotikakombinationen arbeitet. Zunächst sollte man bei vergleichenden Bestimmungen nur die auffallend grossen Unterschiede gelten lassen. Ich habe schon wiederholt erklärt, dass Zunahmen des Effektes um 10—20 pCt. im allgemeinen noch nicht als Potenzierungen anzusehen sind. Sie können sich aus der Individualität, der besonderen Disposition des Versuchstieres, ja sogar aus den vielen Zufällen der Arbeit ausreichend erklären lassen, und nur dann lässt sich vielleicht aus ihnen ein allgemein gültiger Schluss ziehen, wenn sie regelmässig in zahlreichen Kontrollversuchen aufgetreten sind. Die Ausschläge können andererseits so stark sein, dass trotz der Mangelhaftigkeit unserer Versuchsmethoden ein Schluss gestattet ist. Steigerungen des Effektes auf das Doppelte des Additionswertes sind bei Kombinationen nicht selten. Solche Ausschläge gehen weit über die tatsächlichen Fehlergrenzen hinaus und sie machten es eben auch möglich, trotz der mangelhaften ungenauen Methodik zu sicheren Ergebnissen zu gelangen. Wenn aber einzelne Autoren den Anschein erwecken wollen, sie könnten mit ihrer Methodik eine Verstärkung der narkotischen Kraft um 10 pCt. sicher feststellen, so ist ihnen zu entgegnen, dass sie in Tat und Wahrheit über keine bessere Methode der Untersuchung verfügen als jeder andere und dass man zwar ihren direkten Ergebnissen, nicht aber ihren Schlüssen Glauben schenken darf. Wir verlangen also und haben immer verlangt, dass die Versuche erstens zahlreich sein müssen und dass zweitens nur die starken Ausschläge als massgebend anzusehen sind.

Es wird nie gelingen, die durch Kombination mehrerer Arzneien erhaltenen Effekte durch absolut zuverlässige Zahlen zum Ausdruck zu bringen. Nur annähernd richtige Werte lassen sich gewinnen. Dennoch muss man eine mathematische Darstellungsweise als Grundlage benutzen. Ein Vergleich sei hier gestattet. Zwei Menschen, die einen Wettlauf verabredet haben, gehen zu ungefähr derselben Zeit und ungefähr von demselben Orte nach der gleichen Richtung ab. Weder Zeit noch Ort sind genau bekannt, man weiss aber zwischen der und der Zeit und zwischen diesem und jenem Punkte ist es geschehen. Ist nun der Weg, den die

beiden zurückzulegen haben, ein ausreichend langer, und legt ihn der eine in der Hälfte der Zeit zurück, die der andere braucht, so kann man doch genau wissen, welcher von den beiden schneller gegangen ist. Man kann das aber nur, wenn man die Zeit und den Ort des Beginnes ungefähr kennt und wenn man weiss, welche Weglänge nachher bis zu einem bestimmten Zeitpunkte zurückgelegt worden ist, und man weiss es um so besser, je genauere Aufzeichnungen man gemacht hat. Uebrigens muss man im Leben gewöhnlich so rechnen und dabei einige Ungenauigkeiten mit in Kauf nehmen. Man denke nur an den Felddienst. Ich meine da durchaus nicht die Wahrscheinlichkeitsrechnungen eines Strategen, sondern nur die gewöhnlichen täglichen Berechnungen des Generalstabes, die im grossen und ganzen richtig sind und doch nicht bis in das kleinste Detail hinein genau sein können, weil vieles immer nur „eingermassen“ bekannt ist.

Auf eine grosse weitere Schwierigkeit, die ebenfalls für die Beurteilung von Berechnungen in Betracht fällt, habe ich schon in meiner letzten Publikation hingewiesen. Die doppelte Menge von ein und derselben Arznei wirkt nicht immer doppelt, die halbe nicht immer halb so stark wie die einfache. Bei der von mir gewählten Versuchsanordnung ist zwar diese Schwierigkeit wenigstens in den grundlegenden Experimenten regelmässig vermieden. Bekanntlich bestimme ich für jedes Narkotikum, das ich zu einer Kombination verwenden will, zunächst die minimal-narkotisierende Menge, die ich z. B. für das Narkotikum a Na, für das Narkotikum b Nb nenne. Bei rein additivem Verhalten muss dann  $\frac{1}{2} Na + \frac{1}{2} Nb = N$  sein, bei Potenzierung müssen schon geringere Werte narkotisieren. Dass  $2 \times \frac{1}{2} a$  wirken müssen wie a, ist nun klar, sie sind ja = a, und daher mag es auch richtig, oder doch zum mindesten beinahe richtig sein, dass bei rein additivem Verhalten  $\frac{1}{2} Na + \frac{1}{2} Nb$  wie Na bzw. Nb wirken müssen. Geht man aber aus diesem einfachen, grundlegenden Zahlenverhältnis heraus, so stehen die Mengenverhältnisse durchaus nicht mehr in einer regelmässigen Beziehung zu dem pharmakologischen Effekt.  $\frac{1}{4} a$  wirkt nicht notwendigerweise 4 mal weniger stark als a; 2 a, oder 3 a usw. können vielleicht nicht 2 mal bzw. 3 mal so stark wirken wie a, sondern viel schwächer oder stärker, aber auch gerade umgekehrt, also z. B. erregen anstatt zu lähmen u. s. f.

Aus all diesen und noch aus andern Gründen sind die auf dem Gebiete der Arzneikombinationen erhaltenen Resultate oft schwierig zu deuten, und sie haben häufig beinahe den umgekehrten Sinn von dem, der ihnen von ihrem Autor zugeschrieben wird. Ich könnte hier zahlreiche Beispiele anführen, möchte Polemisches aber möglichst vermeiden und unterlasse es daher.

Es gibt ferner Potenzierungen des Effektes durch Kombination, die sich zahlenmässig gar nicht ausdrücken lassen. Einzelne Substanzen, die für den Menschen Narkotika sind, narkotisieren gewisse Tiere nicht, steigern aber die narkotische Kraft anderer Arzneien. Skopolamin ist z. B. eine solche Substanz. Aber bei diesen Kombinationen lässt sich doch ev. noch angeben, um wieviel die narkotische Wirkung des andern Medikamentes durch Skopolamin gesteigert worden ist. Es

gibt aber Kombinationen, bei denen auch das nicht mehr möglich ist, und die doch einen potenzierten Wert haben. Wenn man z. B. Cannabis indica und Morphinum zusammen gibt, so sieht man die tatsächliche Potenzierung der narkotischen Kraft mehr an der veränderten Art der Narkose als an der Herabsetzung der zu einer Narkose notwendigen Mengen. Zwar tritt das letztere auch ein, aber die erstgenannte Wirkung ist die auffallendere. Morphinum allein macht beim Kaninchen niemals eine richtige, tiefe, ungestörte Narkose, auch Cannabis indica allein wirkt verhältnismässig schlecht narkotisch. Beide Substanzen zusammen aber rufen einen tiefen, gleichmässigen, ruhigen Narkosezustand hervor. Ähnliches haben wir schon bei Kombinationen von eigentlichen Schlafmitteln mit antipyretischen Arzneien konstatiert. Antipyrin allein verursacht niemals eine Narkose, Phenacetin und Laktophenin bewirken eine schlechte, mit an und für sich ungenügenden Mengen richtiger Hypnotika zusammen verabreicht können alle diese Mittel ausgezeichnete Narkosezustände bedingen. Bei Kombinationen eigentlicher Schlafmittel mit Bromsalzen liegen die Verhältnisse ähnlich. Ein Tiefer-Ruhiger-Besserwerden bedeutet auch eine Verstärkung der Narkose. Freilich berühren wir hier die Grenze von dem, was noch als „Potenzierung“, mithin als quantitative Veränderung angesprochen werden darf, und gelangen schon nahe an die Wirkungen, die als Umgestaltung der qualitativen pharmakologischen Eigenschaften aufgefasst werden müssen. Bei unseren Untersuchungen über die Wirkungen von Herzmittelkombinationen<sup>1)</sup> haben wir solche Umwandlungen der Wirkung durch die Kombination beobachtet und gesehen, dass diese Substanzen an ihrem Erfolgsorgane zwar auch Potenzierungseffekte zeigen können, dass ihre pharmakologischen Eigenschaften aber im allgemeinen zu kompliziert sind, um durch so einfache Begriffe wie Addition oder Verstärkung überhaupt charakterisiert werden zu können.

Durch die nachfolgenden Arbeiten wird das Tatsachenmaterial auf dem Gebiete der Arzneigemischfragen wesentlich vermehrt. Wichtig scheint mir vor allem das Beiziehen der Cannabis indica zu den Narkotikakombinationen. Sie vertieft die Wirkung der andern Schlafmittel und verliert dabei ihren rauscherzeugenden Charakter. Dem Sinne der vorliegenden Abhandlung entsprechend will ich es unterlassen, aus diesen Ergebnissen die naheliegenden Schlüsse für die Beurteilung meines Kombinationssatzes zu ziehen, sondern einfach die Tatsachen erwähnen. Andere Arbeiten bedeuten in der Hauptsache Ergänzungen zu den schon veröffentlichten Versuchsreihen. Selbstverständlich bedarf es noch vieler solcher Nachträge, wir sind uns dessen voll bewusst, ebenso gewisser Unvollkommenheiten, die sich aus der geringeren Qualität einzelner Beiträge ergeben und ab und zu den Anlass zu neuen Arbeiten bildeten, die im wesentlichen als Ueberprüfungen anzusehen sind. Bei der grossen Zahl der Mitarbeiter ist das nicht anders möglich. Die meisten, schon bei den ersten Versuchsreihen gemachten Beobachtungen haben sich bestätigen lassen, so z. B. die starke Wirkung kleinster Dosen einer Arznei, die grösseren Mengen einer andern zugesetzt worden

---

1) Bürgi und v. Traczewski, Biochem. Zeitschr. Bd. 66. S. 417.

waren. Diese recht häufige pharmakologische Erscheinung zeigt jedenfalls sehr deutlich, wie wenig man die Kraft einer Arznei aus ihren Mengen im voraus berechnen kann. Ich verweise hier auf das früher Gesagte. Kleine Arzneimengen sind natürlich nicht, wie viele Homöopathen der Menschheit weis zu machen suchen, stärker wirksam als grosse, aber sehr häufig sind sie relativ stärker wirksam und nicht nur bei Kombination mit andern Medikamenten. Aus den gleichen Gründen ist wohl auch eine allfällige Potenzierung durch Kombination nur innerhalb gewisser Verhältnisgrenzen möglich. Es ist durchaus begreiflich und spricht weder für noch gegen mein Gesetz, dass sich zwei Narkotika nur innerhalb gewisser Mengenverhältnisse in ihren Wirkungen potenzieren. Die Potenzierung kann auch so weit gehen, dass sie in ihr Gegenteil umschlägt und dann einem oberflächlichen Beurteiler als Verminderung der Wirkung durch Kombination erscheint. Gerade diesen Fall haben wir mehrmals beobachtet. So z. B. führt die Kombination von relativ grossen Dosen Physostigmin oder Pilokarpin, am überlebenden Darm geprüft, oft zu Hemmung der Peristaltik, während kleinere Mengen bzw. Konzentrationen eine mächtig gesteigerte Erregung des Organes verursachen. Es liegt hier nahe, an Erscheinungen, wie sie bei Prüfung der agglutinierenden Wirkungen beobachtet werden, zu denken. Die am stärksten agglutinierenden Sera können in hohen Konzentrationen die Agglutination hemmen. Die richtige Beurteilung solcher paradoxer Wirkungen ist im Grunde leicht: Geringere Dosen resp. Konzentrationen rufen, wenn es sich um Hemmung handelt, den gegenteiligen Effekt hervor.

Die Spanne Zeit, die zwischen der Applikation der einen und der andern Substanz liegt, ist für den Gesamteffekt nicht gleichgültig. Auch das war für uns keine neue Beobachtung. In früheren Versuchsreihen hatten wir zeigen können, dass eine Verteilung der Gesamtdosis u. a. zu einer Steigerung des pharmakologischen Effektes führt. Das rasche Nacheinander der Wirkungen schien uns also auch ein potenzierendes Moment, selbst wenn man eine einzige Substanz verwendet. Wir haben dieses Verhalten allerdings nur bei einigen Medikamenten der Narkotikagruppe mit Sicherheit finden können. Für Atropin und Strychnin konnten wir etwas derartiges nicht nachweisen. Da aber diese Art der Wirkungserhöhung bei einigen Arzneien sicher zu erzielen ist, wird man auch bei Verwendung von all den Substanzen an sie denken müssen, die nach dieser Richtung noch nicht durchgeprüft worden sind. Seit einiger Zeit haben wir angefangen, auch bei Kombinationen, die einen deutlichen Potenzierungswert haben, festzustellen, welche zeitliche Aufeinanderfolge der Arzneimittelveabreichungen das Optimum der Wirkung garantiert. Doch stecken diese unsere Untersuchungen noch in den Anfängen. In der nachfolgenden Serie von Arbeiten sind vornehmlich die Skopolamin-Chloralhydratversuche auch nach dieser Richtung hin ausgeführt worden. Doch bedeutet diese Reihe nur einen ersten Versuch, dem nachher mehrere gründlichere gefolgt sind.

In einzelnen Experimenten wurden nicht nur zwei, sondern drei, vier und fünf Medikamente kombiniert zur Anwendung gebracht. Namentlich in den Arbeiten über die intravenöse Narkose findet man zahlreiche solche

Versuche. Das Ziel dieser Untersuchungen ist vornehmlich ein praktisches. Wenn es noch nicht ganz erreicht ist, so liegt das in der Hauptsache an der Kompliziertheit der Verhältnisse, die zu berücksichtigen sind. Es ist nicht meine Absicht, Arzneikombinationen, die einen potenzierten Gesamteffekt haben, ohne weiteres für die Therapie zu empfehlen, wie das durch andere Autoren so oft und so leichtens Herzens geschieht.

Die gegebenen Ausführungen mögen einen annähernden Begriff von den Schwierigkeiten, die sich der Auswertung von Arzneigemischen am Tier entgegenstellen, gegeben haben, am Menschen ist sie wegen der ausgesprochenen Individualität und wegen der besonderen durch die verschiedenen Krankheiten geschaffenen Dispositionen noch weniger leicht. Neben der gewünschten Hauptwirkung sind auch die zum Teil als toxisch zu bezeichnenden Nebenwirkungen zu beachten, die, wie ich immer betont und zum Teil nachgewiesen habe, auch „potenziert“ sein können. Unsere Versuche sind, da sie praktische Ziele verfolgen, immer auf den Kardinalpunkt der Frage gerichtet und beschäftigen sich in der Mehrzahl — wenn auch nicht ausschliesslich — mit den am intakten Tier vorliegenden Verhältnissen, von denen aus die relativ sichersten Schlüsse auf den Menschen gezogen werden können. Von diesem Gesichtspunkte aus müssen auch die von mir aufgestellten Theorien betrachtet werden. Wir hoffen, in nicht zu ferner Zeit den Gewinn für die ärztliche Therapie, den sie gebracht haben, an einigen schlagenden Beispielen beweisen zu können.