

# ÉRTESÍTŐ

## AZ ERDÉLYI-MÚZEUM-EGYESÜLET ORVOSTUDOMÁNYI SZAKOSZTÁLYÁBÓL.

XXXIV. kötet.

1912.

III. füzet.

KÖZLÉS A KOLOZSVÁRI MAGY. KIR. FERENCZ JÓZSEF TUDOMÁNY-  
EGYETEM GYÓGYSZERTANI INTÉZETÉBŐL.

Igazgató: LÖRÉ JÓZSEF dr. ny. r. tanár, mint helyettes.

### A gyógyszerek synergismusáról \*

Írta: ISSEKUTZ BÉLA dr. intézeti tanársegéd.

Ha azt, mikor két gyógyszer egymás hatását gyengíti meggátolja, antagonismusnak nevezzük, akkor azt, mikor két gyógyszer egymás hatását elősegíti synergismusnak mondhatjuk. A synergismus — FÜHNER elnevezése szerint — lehet részleges (partialis), összegeződő (additiós), fokozódó (potentiós) aszerint, hogy a gyógyszer keverék hatása az előre kiszámított hatásnál kisebb, azzal egyenlő vagy annál nagyobb. Pl. ha valamely hatást A anyagból  $\alpha$ , B anyagból  $\beta$  idéz elő s ha a két anyagot együtt adva ugyanakkora hatás elérésére A-ból  $\frac{\alpha}{2}$ , B-ből  $\frac{\beta}{2}$  kell, akkor a kettő hatása pontosan összegeződött, ha ennél több kell, akkor a synergismus csak részleges s végül, ha kevesebb kell, akkor a két anyag egymás hatását fokozta (potenciozta).

Az első két eset egészen természetes, különösebb érdeklődésre számot alig tarthat, ellenben a harmadik eset mindig nagyon meglepő, nagyon érdekes. Ezért — szűkebb értelemben — a synergismus elnevezést csakis az utóbbi esetre értjük, tehát arra, mikor két anyag egymás hatását fokozza.

Az eddig felfedezett elég számos synergismust még nem kísérelték meg egységes nézőpontok szerint csoportosítani,

\* Előadatott az E. M.-E. orvostudományi szakosztályának 1912. november hó 16.-án tartott ülésén.

pedig ez, véleményem szerint, az okainak kikutatására és a lényegének felismerésére szükséges. Én két főcsoportra osztom őket: a) physico-chemiai s b) physiologiai synergismust különböztetek meg. Az előbbibe tartoznak azok, melyekben a synergismusnak egyszerű physico-chemiai oka van, a másik csoportba pedig azok, a melyeket ilyen physico-chemiai okokkal jelenleg nem tudunk magyarázni.

### A) Physico-chemiai synergismusok.

SCHUEULEN<sup>1</sup> tapasztalta először, hogy a phenol, o-kresol, m-kresol bakterium ölő erejét a konyhasó igen nagy mértékben fokozza.

#### Lépfene spórák.

O l d a t	A kolóniák száma								
	1 óra	5 óra	1 nap	2 nap	3 nap	4 nap	5 nap	6 nap	7 nap
1% phenol . . . . .	3000	1200	1520	2790	1950	1780	1650	1520	1200
1% phenol + 24% Na Cl	2500	520	96	6	0	0	0	—	—
1% O-kresol . . . . .	1110	835	877	994	925	1005	720	890	640
1% O-kresol + 18% Na Cl	1450	13	10	3	0	0	0	—	—
24% Na Cl . . . . .	3000	2500	1730	3300	1800	1670	1420	1200	1200
Aq. dest. . . . .	3000	3000	1700	3600	2700	3000	2650	2500	2200

Ezt az eredményt PAUL és KRÖNIG,<sup>2</sup> BECKMANN,<sup>3</sup> WEYLAND,<sup>4</sup> RÖMER<sup>5</sup> megerősítik, sőt ki is egészítik, a mennyiben kimutadják, hogy a legtöbb só fokozza a phenol hatását, s hogy már 1—2% Na Cl-nak is van fokozó hatása. Ennek a synergismusnak az okát SPIRO és BRUNS<sup>6</sup> kísérletei alapján könnyen megérthetjük. Ezek a buvárok ugyanis kimutatták, hogy csak azok a sók fokozzák a phenol és más hasonló hatású szerves vegyület fertőtlenítő erejét, a melyek képesek a phenolt vizes oldatából „kiszózni“, vagyis a phenolnak vízben való oldékonyságát csökkenteni. Pl. a breznkatechint a vizes oldatából ammonium-sulfat kiszózza, konyhasó nem, az előbbi fokozza is a fertőtlenítő erejét; az utóbbi pedig nem.

Ha egy anyag, (pl. phenol) vizes oldatát olajjal rázzuk össze, akkor ez a vízből annak egy részét kioldja; az olajba jutó anyag mennyisége függ annak a vízben, s olajban való oldékonyságától. Ha vízben nehezen, olajban pedig könnyen oldódik, akkor a legnagyobb része az olajba jut, ellenben minél jobban oldódik vízben és rosszabbul olajban, annál több fog belőle a vízben maradni. Azt a számot, mely mutatja, hogy milyen arányban oszlik el valamely anyag a víz- és olaj között, eloszlási coefficientnek nevezzük.

Már most a phenol és vele rokon fertőtlenítő szerek hatása a lipid anyagban való oldékonyságukon (lipotropiájukon) alapszik, mert ennek segítségével könnyen behatolnak a bakteriumok testébe. De csak annyi szívódik be, a mennyi az illető anyag eloszlási coefficientének megfelel. Ha az utóbbit növeljük, azáltal, hogy az anyag vízben való oldékonyságát csökkentjük, akkor még híg oldatból is sok képes a bakterium testébe behatolni, ezért híg oldat is megöli azt. Tehát konyhasó s más szervesetlen sók azáltal fokozzák a phenol-szerűleg ható fertőtlenítő anyagok hatását, hogy azok eloszlási coefficientjét növelik.

FÜHNER és GREB<sup>7</sup> azt tapasztalták, hogy a chlorálhydrat vérsajt oldóképességét aethylalkohol 18%-al, urethan 11%-al fokozza, ezt ők úgy magyarázzák, hogy ezek az anyagok a chloralhydrat lipotropiáját növelve, annak a vértetekbe való behatolását elősegítik, gyorsítják. Szerintük éppen így magyarázható ZEHL<sup>8</sup>-nek azon eredménye, hogy chloralhydrat fertőtlenítő erejét néhány szerves vegyület fokozza.

A sósavas cocain és a pótszerei helyi érzéstelenítő hatását aequivalens mennyiségű natronlúg, natr. hydrocarb. erősen fokozza (GROSS).<sup>9</sup> Már OVERTON kimutatta, hogy az alkaloida sók fel szívódása s hatékonysága, a vizes oldatban való, dissociációjuk fokától függ, mert csakis a dissociált alkaloida basis hat. Ha dissociációt csökkentjük pl. savnak hozzáadásával, akkor a hatás gyengül, viszont ha azt növeljük, pl. lúggal, akkor a hatás fokozódik, mert több alkaloida hatol be a sejtbe.

Lehetséges, hogy ilyen physicochemiai oka van annak is, hogy az antipyrin fokozza a cocain, az eucaïn, a novocain hatását, a mit én<sup>10</sup> mutattam ki.

ARRHENIUS<sup>11 12</sup> azt tapasztalta, hogy a saponin vértestoldó képességét az ammoniák fokozza. FÜHNER<sup>7</sup> szerint ez a synergismus csak akkor tapasztalható, ha a kísérlethez használt vértesteket physiologicus konyhasó oldatot előzetesen jól megmossuk, ha ezt elmulasztjuk, akkor a két anyag nemesak nem fokozza egymás hatását, hanem egészen 65%-al gyengíti. Nagyon valószínűnek tartom, hogy a vértesteken valami anyag van, mely meggátolja azt a physico-chemia folyamatot, mely a synergismust okozza.

Strophanthin békaszívre való hatását kis adag alkohol, vagy chloroform fokozza, ennek oka POHL<sup>13</sup> szerint az, hogy ezek az anyagok a strophanthin vérben való oldódását és ezzel a felszívódását elősegítik.

FÜHNER hasonlót mutatott ki pontos quantitativ vizsgálatokkal, ha ugyanis egy sorozat békának a bőre alá methylviolettet vizes oldatban, egy másik sorozat békának pedig ugyanannyi methylviolettet glycerines oldatban fecskendez, akkor a glycerines békák szívei hamarább megálltak, mint a vizes békáké. A szívben felhalmozott methylviolettet megmérve, azt tapasztalta, hogy az mind két fajta béka szívében körülbelül egyforma mennyiségben volt. Tehát a glycerin csak a felszívódás gyorsításával fokozta a methylviolett hatását. Ennek megfelelően izolált béka szíven a fokozódást nem is lehetett kimutatni.

FÜHNER ugyanekkor alkohol és methylviolett keverék hatását is vizsgálta s ő fokozódást vélt találni, pedig szerintem csak egyszerű összegeződést lehet a kísérleteiből kimutatni.

Ugyanis vizsgálatai szerint 2 cm.<sup>3</sup> 50%-os alkohol oldat bőr alá fecskendezve a béka szív diastolés megállását okozza. Ha az előbbi dosis felét (2 cm.<sup>3</sup> 25%-os alkoholt) és 4 mgrm. methylviolettet adott, akkor a szív hamarább megállt diastoleban, mint a csak vizes methylviolettet kapott béka szíve. Az utóbbi szívben átlagosan 0.034 mgrm., az előbbiben 0.019 mgrm. methylviolett halmozódott fel. Tehát az alkohol adagának 50%-a és a methylviolett adagának 55.8%-a kellett a hatás elérésére. Izolált béka szíveken tett kísérleteiből is legfeljebb egyszerű összegeződésre lehet következtetni:

A leghígabb oldat szerinte, mely még az izolált béka szívet diastoleban megállítja, methylviolettből 0.01%, ha ehhez az oldathoz

2·5% alkoholt kever, akkor a szív hamarabb megáll, mint a vizes methylviolet oldattól. De azért itt synergismus nincsen, mert 5% alkohol (az előbbi adag kétszerese) már egymagában is képes a szívet megállítani.

### B) Physiologiai synergismusok.

E csoportba sorolom azokat, a melyekben az előbbiekhöz hasonló physikai vagy vegyi okokat nagy valószínűséggel ki-zárhatjuk. Ezek közül is egyiket-másikat némelyek physico-chemiai úton igyekeznek magyarázni, de még a bizonyító kísérletek hiányoznak. Természetesen végeredményben ezeknél is vegyi folyamatok játszanak szerepet, de ezekről éppen olyan kevésbé vagyunk tájékozódva, mint a physiologiai antagonismusnál (atropin-muscarin) szereplőkről.

FRÖHLICH és LOEWI<sup>15</sup> azt tapasztalta, hogy az adrenalinnak a sympathicus idegvégekre való hatását (vérér összehúzódás, pupilla tágulás) már olyan kis adag cocain képes nagymértékben fokozni, mely magában véve teljesen hatástalan.

KEPINOW<sup>16</sup> pedig ilyen synergismust mutatott ki pontos quantitativ vizsgálatokkal az adrenalin és hypophysis kivonat között. BÜRGI a pilocarpin és physostigmin bélhuzamra (autonom idegvégekre) való hatása között talált synergismust, leg-újabbban pedig a különböző húgyhajtók között.

Gyakorlatilag legfontosabbak a központi idegrendszert bódító gyógyszerek közötti synergismusok.

1864-ben egyidejűleg tapasztalta CL. BERNARD és NUSSBAUM, hogy a morphin elősegíti a chloroform hatását. Abban az időben elég sok kísérletet tettek, de azért tüzetesebben csak leg-újabbban kezdtek ezzel a kérdéssel behatóbban foglalkozni. Pedig nagyon közel fekvő az a gondolat, hogy két olyan bódítót, melyeknek különböző kellemetlen mellékhatásuk van, egymással keverjük, s ily módon teljes narcosist érünk el, a nélkül, hogy bármelyik anyagból akkora mennyiséget alkalmaznánk, mely a kellemetlen mellékhatás fellépésére elegendő lenne.

A sebészetben már elég rég óta használnak chloroform-aether-alkohol keverékeket a betegek általános érzéstelenítésére. Ezeknek a keverékeknek tulajdonképpen az volt a célja, hogy

a chloroform szívbénító hatását, az aether ellensúlyozza, csakhamar azonban mind több sebész annak a véleményének adott kifejezést, hogy a chloroform és az aether egymás hatását elősegíti, a keverékből jóval kevesebbet kell elhasználni, mind külön-külön valamelyikből. Az első vizsgáló, HONIGMANN<sup>17</sup> nyulakon tett quantitativ kísérleteiben, tényleg a két anyag között nagyfokú fokozódást talált. De már OVERTON,<sup>18</sup> ebhalakon vizsgálva az indifferens narcoticum keverékek hatását, azt találja, hogy ezekben a két anyag hatása csak összegeződik, vagy még az összeg alatt marad. Pár év előtt pedig MADELUNG<sup>19</sup> pontos eljárás segítségével, kiderítette HONIGMANN tévedését: s kimutatta, hogy a chloroform és aether hatása csak összegeződik.

FÜHNER<sup>20</sup> azt tapasztalja, hogy ha a chloroform telített vizes oldatához, hasonló aether oldatot önt, akkor az előbbi egy része kiválik, tehát hogy a chloroform vízben való oldékonyságát az aether csökkenti. Így tehát mivel az aether a chloroform eloszlási coefficientjét növeli, az OVERTON-MAYER-féle theoria értelmében, annak bódító hatását fokoznia kellene. OVERTON módszere szerint végzett vizsgálatai azonban újból azt bizonyítják, hogy a két anyag hatása csak összegeződik. Ennek az ellentmondásnak okát abban látja, hogy az aether a chloroform eloszlási coefficientjét olyan híg oldatban, milyen a narcosisnál szerepel, egyáltalán nem, vagy csak jelentéktelenül növeli.

A. BRESLACER és G. WOKER<sup>21</sup> a colpidium colpida nevű infusoriumon a különböző urethanok (methyl-, aethyl-, propylurethan) között, a különböző alkoholok között (methyl-, aethyl-, propylalkohol) fokozódást találtak, de a chloralhydrat-paraldehid, chloralhydrat-urethan hatása az ő kísérleteikben is csak összegeződött, ép úgy, mint a BÜRGI kísérleteiben, ki az utóbbi két keveréket nyulakon vizsgálta.

DASTRE már 1888-ban kísérleti kutyáinak elaltatására morphint, atropint és chloroformot használt; a múlt század végén általánosan elterjedt a chloroform narcosis előtt 1–2 cgrm. morphinnak bőr alá fecskendezése abból a célból, hogy a narcosis izgalmi szaka rövid legyen, a beteg gyorsan aludjék el. Egy pár év előtt azonban sikerült pontos quantitativ kísérletekkel bebizonyítani, hogy a morphin, a chloroform, (vagy más

indifferens bódító: urethan, chloralhydrat, amylenhydrat stb.) hatását nagy mértékben fokozza, (KNELL<sup>21</sup>, MADELUNG<sup>19</sup>, Bürgi<sup>22-24</sup> és tanítványai<sup>26-32</sup>) pl. egy nyúlnál 5 mgrm. morphin + 0.5 grm. urethan 3 órai alvást okoz, holott külön-külön adva az előbbiből 20 mgrm., az utóbbiból pedig 1.5 grm. kell, tehát a fokozódás 42%.

A fokozódás pontos mérése, a morphin és antipyrin, pyramidon vagy lactophenin között nehézségekbe ütközik, mert az utóbbiak egymagukra, tulajdonképpen nem altatják el a nyúlakat, annyi azonban bizonyos, hogy ezen láz ellenes szerek bódító hatását a morphin nagyon növeli, az állatok pl. 5 mgrm. morphintól és 0.5 grm. antipyrintől másfél órán át nyugodtan aludtak, pedig még 1 grm. antipyrin sem okoz bódulatot<sup>30</sup>.

FÜHNER<sup>22</sup> ezeket a synergismusokat physico chemiai alapon magyarázza. A morphin víz és chloroform közötti eloszlási coefficientjét 3-nak találja; ha azonban a vízhez 5% amylenhydratot kever, akkor az eloszlási coefficient 5-re emelkedik, 5% urethantól pedig 10-re, 10% aethylalkoholtól 22-re és 1% aethylalkoholtól 6-ra. Ezen kísérlet alapján azt állítja, hogy az előbbi bódítók azáltal fokozzák a morphin hatását, hogy annak eloszlási coefficientjét növelik s így a sejtekbe való behatolását elősegítik.

Véleményem szerint FÜHNER kísérletei nem alkalmasak a kérdés eldöntésére. Mert:

1. Az eloszlási coefficientet víz és agylipoid, vagy ezt helyettesítő olaj között kell meghatározni. A chloroformot nem lehet e célra használni, mert nem lipoid, hanem csak lipotrop anyag. A kettő között óriási a különbség: 100 grm. chloroform 0.5 grm. morphint old fel, ellenben 100 grm. olaj csak 0.0094 grm.-ot. Ennek megfelelőleg a morphin víz és chloroform közötti eloszlási coefficientje 3, a víz és olaj közötti pedig csak 0.638 (ZALAI DEZSŐ).<sup>1</sup>

2. FÜHNER a vizes oldathoz oly magas %-ban keverte az amylenhydratot, urethant, alkoholt, a milyenben az szöveti nedvekben nincsenek.

<sup>1</sup> Tanulmány az alkaloidok lipotropiájáról, Gyógyszerész doctori értekezés, Budapest 1910.

Az amylenhydratot	5% <sup>o</sup> -os	} oldatban használta, pedig a	0.5% <sup>o</sup>	} OVERTON szerint.
Az urethant	5% <sup>o</sup> -os		0.4% <sup>o</sup>	
Az aethylalkoholt 1 és	10% <sup>o</sup> -os		narcoticus határ koncentráció	

De még ezeknek is csak a felét, harmadát szabadna venni, mert hiszen, mikor ezeket morphinnal együtt adjuk, akkor a teljes bódító adagnak csak  $\frac{1}{3}$  -  $\frac{1}{2}$ -re van szükség. Az alkoholra vonatkozólag még azt is megemlíthetem, hogy az alkohol-chloroform keverék a morphiumpok egyik legjobb oldószere, úgy hogy pl. KIPPENBERGER ezt ajánlja a morphiumnak vizes oldatból való kirázására.

Hasonlóképpen tapasztalta FÜHNER, hogy a chloroform és aether tömény vizes oldata kölcsönösen növeli egymás eloszlási coefficientjét, de ha olyan hígításban végezte a kísérletet, a milyen a valódi viszonyoknak megfelel, akkor a coefficient nem nagyobbodott.

Nagyon valószínű tehát, hogy, ha az eloszlási coefficient meghatározására olajat használt volna és ha a kísérleteket a megfelelő hígításban végezte volna, akkor a coefficient növekedését a morphin-urethan stb. keverékben sem találta volna. Legalább nem nagy mértékűt; már pedig a coefficient kis mérvű változása, egyáltalán nem magyarázhatja meg a 40—50%<sup>o</sup>-os synergismusokat. Mert az alkaloidákra nem érvényes teljesen az OVERTON—MEYER-féle törvény, az alkaloidák hatékonysága nem csak az eloszlási coefficientüktől függ, mert hiszen a coniin gyengébb mérge, a nicotinnál pedig az eloszlási coefficiente sokkal nagyobb; a codein és morphin eloszlási coefficiente egyenlő, mégis az előbbi sokkal gyengébb bódító; a morphinból a béka elaltatására 1000 akkora adag kell, mint az embernél. A strychnin ötvenszer mérgesebb a spirogyra orthospirára, mint a spirogyra communisra, pedig éppen olyan gyorsan szivódik be az egyikbe, mint a másikba. (OVERTON).

Nemcsak aliphaticus bódító és alkaloida között lehetséges fokozódó synergismus, hanem chloroform és magnesium sulfat, (MELTZER)<sup>37</sup> továbbá két-két alkaloida között is. Így BÜRGER és tanítványai mutatták ki, hogy a morphin hatását a scopolamin erősen fokozza, de már a vizsgálataik előtt is gyakran használtak ilyen keveréket különösen a szülőfájdalmak csökkentésére.

Az opium alkaloidák közötti synergismussal 1911. év tavaszán foglalkoztam s kimutattam, hogy a morphin hatását a narcotin 31,2%-al, a papaverin 19% al fokozza, továbbá, hogy különösen nagyfokú synergismus (50%) van a narcotin-papaverin, morphin-narcotin-papaverin és morphin-codein-narcotin-papaverin keverékekben. Ellenben a morphin, codein (morphinmethylläther), dionin (morphinäthylläther), heroin (diacetylmorphin), thebain (dehydromorphin dimethylläther) hatása csak összegeződik, vagyis azok az alkaloidák, melyeknek vegyi szerkezete egyforma, melyek a morphiumnak könnyen előállítható származékai, nem fokozzák egymás hatását. Dolgozatomat az orvosi szakülésnek 1911. év december 2-án mutattam be,<sup>1</sup> de német nyelven csak pár hónappal később (1912. április) jelenhetett meg,<sup>2</sup> úgy, hogy csak pár héttel előzte meg STRAUB prof.<sup>34</sup> dolgozatát, ki szintén kimutatta, hogy a morphin hatását a narcotin fokozza. Egyik tanítványa, CAESAR,<sup>35</sup> később — úgy látszik már az én dolgozatom hatása alatt — folytatta a kísérleteket s kimutatta, hogy tényleg a morphin-narcotin-papaverin keverékben nagymértékű synergismus van. Különösen érdekes azon kísérleti eredménye, hogy kis és nagy adag narcotin a morphin hatását erősen fokozza, közepes adag ellenben nem fokozza. Hasonlót tapasztalt MOLDOVAN<sup>39</sup> is a colpidium colpidán: 1:20,000 higitású saponin oldat 1:10,000 chinin oldat hatását erősítette, 1:60,000 chinin oldatát gyengítette 1:30,000 chinin oldatra pedig nem volt befolyással. Methyllénkék kis higitásban (1:10,000) a chinin hatását fokozta, nagyon nagy higitásban (1:20,000,000) azonban teljesen megszüntette stb.

Tehát a synergismus fellépésére, némely esetben döntő befolyással van, a két gyógyszer mennyiségének aránya.

A morphin és homologjai (codein, dionin stb.) electivusan hatnak a hányó központra:<sup>36</sup> már olyan kis adagban meggátolják az apomorphin hányást, a melyben még narcosist egyáltalán nem okoznak, ellenben a többi opium alkaloidának (papaverin, narcotin cryptopin) nincsen ilyen electivus hatása: még a papaverintól (700 mgrm.) mélyen alvó kutyát is meg-

<sup>1</sup> Az Orvosi Hetilap 1912. január 28-iki számában bő referatum jelent meg róla.

hánytatja az apomorphin. S a papaverin mégis fokozza a codein ez irányú hatását is: Egy 75 klgrm. súlyú kutyánál 90 mgrm. volt a legkisebb codein adag, mely még az apomorphin hányást meg tudta gátolni, s mégis ha csak 30 mgrm. codeint és 80 mgrm. papaverint kapott, az apomorphintól már nem hányt. Hasonlóan fokozza a morphin hatását a cryptopin.

### C) A synergismus theoriája.

BÜRGI a synergismusok magyarázatára a következő theoriát állította fel: „Két vagy több a szervezetre egyszerre ható gyógyszer, melyek nagyjában egyformán hatnak, olyankor mindig fokozzák egymás hatását, mikor a pharmacologiai hatópontjaik különbözők; azoknak a gyógyszereknek a hatása pedig csak simán összegeződik, a melyek hatópontjai teljesen azonosak“. Pl. az indifferens narcoticumok (chloralhydrat, urethan stb.) között nincs fokozódás, mert a hatópontjuk azonos, ellenben ezek hatását a morphin, a scopolamin, a brom, tehát a melyek más módon hatnak, fokozza. Mert „egy sejt két olyan különböző méregből, a melyekhez különböző receptorai (vagyis vegyileg rokon molecula csoportjai) vannak, többet tud az időegységben felvenni, mint külön bármelyik méreg kétszeres mennyiségéből“.

BÜRGI tehát tulajdonképen kettőt állít:

1. Ugyanarra a helyre, ugyanolyan módon ható két gyógyszer hatása összegeződik.
2. Különböző helyre ható két gyógyszer hatása mindig fokozódik.

Az első állítását azzal bizonyítja, hogy két zsírsav sorbeli bódító között egyszer sem talált fokozódást. De éppen ezek a gyógyszerek, olyan sajátságos, a többi gyógyszer hatásától különböző módon hatnak, hogy az ezekkel végzett kísérleteknél általános, a többi gyógyszerre is érvényes theoriát felállítani nem lehet.

Általában a gyógyszerek hatása a köztük és a sejt élő protoplasmája között végbemenő vegyi folyamaton alapszik, ellenben a zsírsav sorbeli bódítók, — MEYER-OVERTON immár

csaknem általánosan elfogadott hypothesis szerint — nem vegyi úton hatnak, hanem a hatásuk azon alapszik, hogy mint lypotrop anyagok, a sejtek lipoidjába könnyen behatolnak, oldódnak és ez által a sejt-lipoid physicalis tulajdonságait (MANSFELD szerint az oxygént elnyelő képességét) oly módon változtatják meg, hogy a sejt működése csökken vagy megszűnik. A hatásuk tehát — szemben a többi gyógyszer vegyi hatásával — physikai s ezért az nem függ a vegyi szerkezetüktől, hanem csak a physikai tulajdonságuktól: a víz és olaj közötti eloszlási coefficiensüktől. Ebből már most az is következik, hogy ezeknek a hatásánál nem az a lényeges, hogy milyen molecula hatolt a sejt-lipoidba, hanem hogy hány. Ha tehát pl. valamely agysejt narcosisára 1000 moleculának a behatolása szükséges, akkor akár egyforma vegyi szerkezetűek azok a moleculák, akár különbözők, a bódulat bekövetkezik, de nem akkor, ha 1000 molecula helyett csak 500, bár különböző hatol be.

Világos tehát, hogy az indifferens bódítók csak akkor fokozhatják egymás hatását, ha az egymás physikai tulajdonságát változtatják meg: a víz és olaj közötti eloszlási coefficiensüket növelik, vagy ha a lipoidba hatoló különböző moleculák, nagyobb mértékben csökkentik annak oxygen oldó képességét, mintha a lipoidba nagyobbszámú, de egynemű molecula jutott volna. Így magyarázza BRESLAUER és WOKER az urethanok és az alkoholok közötti synergismust.

Az indifferens bódítóktól hatásmódra nézve lényegesen különböznek a basicus bódítók, az alkaloidák, melyek az élő protoplasmával vegyi összeköttetésbe lépnek s ez által hatnak. Ezekre már BÜRGI tétele nem érvényes, mert a papaverin és narcotin között van fokozódó synergismus, pedig rokon természetűek, hasonló hatásúak. BÜRGI természetesen állíthatja azt, hogy ezek is különböző sejt receptorra hatnak. De ezek a receptorok csak hypotheticus dolgok, melyekről bizonyosat nem tudunk s így azt bizonyítani, hogy a papaverin és narcotin különböző vagy ugyanazon receptorra hat, nem lehet. Különben is BÜRGI ezzel a synergismust egyáltalán nem magyarázza, hanem csak az

egyik ismeretlen fogalom helyett egy másik tetszetős hangzású, de szintén teljesen ismeretlen fogalmat tesz.

Még kevésbé helyes BÜRGI második állítása, hogy különböző módon ható, de hasonló hatású gyógyszerek között *mindig* van synergismus.

A tavasz és nyár folyamán *a különböző fertőtlenítő anyagok keverékeinek* bakterium-fejlődés-gátló hatását vizsgáltam *s egy esetben sem tudtam fokozódó synergismust kimutatni*. Pedig kísérleteimhez egy részt egymáshoz vegyileg közelálló anyagokat használtam, — phenol, resorcin, salicylsav — más részt olyanokat, melyek az előbbiektől úgy vegyi, mint hatásmód tekintetében fokozatosan távolabb esnek: chinolin, chinin, formaldehyd, chloralhydrat, sublimat. Körülbelül 20 féle combinatióban vizsgáltam őket. Kísérleteimet úgy végeztem, hogy a vizsgált anyagokból levessel pontos hígításokat csináltam, a melyekbe ezután egy napos lépfene leves kulturából tettem ültetést. Az ültetéseket nyolcz napon keresztül figyeltem meg, kétes esetben agarra való ültetéssel döntöttem. Az eredmények a következő táblázatban vannak feltüntetve. Az előzetes tájékoztató kísérleteket, valamint az eredmények ellenőrzésére szolgálókat kihagytam. Rendesen minden keveréket két ízben vizsgáltam meg, kivéve a phenol-sublimátot, a melyben egy ízben találtam synergismust, de többször nem, bár még ötször ismételtam meg a kísérletet.

Folyó év szeptemberében jelent meg FÜHNER és GREB<sup>7</sup> dolgozata, kik hasonlóképen BÜRGI hypothesisének helyességét vizsgálva, különböző hämolyticus anyagok keverékeinek vértest oldó képességét állapították meg. S bár tizenhét féle anyagot kb 30 féle combinatióban alkalmaztak s bár ezek az anyagok a legkülönböző vegyi tulajdonságúak és hatásmódúak voltak, (pl. alkohol, chloralhydrat, urethan, aceton, eczetsav, ammoniák, piperidin, chinin, solanin, saponin, digitonin, glycholsavas natrium) fokozódó synergismust nem találtak, kivéve azt a néhány esetet, a melyben ennek oka physico-chemiai volt.

E két kísérlet sorozat ellen, lehet azonban azt a kifogást tenni, hogy ezek bakteriumokon, illetőleg vértesteken végeztettek, pedig a physiologiai synergismusokat főleg ideg-

Phenol + Resorcin.

Phenol	Resorcin	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
1:400		-	-	-	-	-	-	-	-
1:500		-	-	-	-	-	-	-	-
1:600		-	-	-	-	+	+	+	+
1:700		-	-	-	+	+	+	+	+
1:800		-	+	+	+	+	+	+	+
	1:200	-	-	-	-	-	-	-	-
	1:300	-	-	-	-	-	-	-	-
	1:400	-	-	+	+	+	+	+	+
	1:500	-	+	+	+	+	+	+	+
1:800	1:800	-	-	-	-	-	-	-	-
1:1000	1:1000	-	-	-	-	+	+	+	+
1:1200	1:1200	-	+	+	+	+	+	+	+

$62.5\% + 37.5\% = 100\%$   
 $50\% + 30\% = 80\%$   
 $41.66\% + 25\% = 66.66\%$

Phenol + Salicylsav.

Phenol	Salicyl-sav	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
1:500		-	-	-	-	-	-	-	-
1:600		-	-	+	+	+	+	+	+
1:700		+	+	+	+	+	+	+	+
	1:1100	-	-	-	-	-	-	-	-
	1:1200	-	-	-	-	-	-	-	-
	1:1300	-	-	-	+	+	+	+	+
	1:1400	-	-	+	+	+	+	+	+
	1:1500	+	+	+	+	+	+	+	+
1:1000	1:2000	-	-	-	-	-	-	-	-
1:1000	1:2200	-	-	-	+	+	+	+	+
1:1000	1:2400	-	-	+	+	+	+	+	+
1:1000	1:2600	-	+	+	+	+	+	+	+
1:1000	1:2800	-	-	+	+	+	+	+	+
1:1200	1:2400	-	-	-	-	+	+	+	+
1:1400	1:2400	-	+	+	+	+	+	+	+

$50\% + 60\% = 110\%$   
 $50\% + 54.5\% = 104.5\%$   
 $50\% + 50\% = 100\%$   
 $50\% + 46.1\% = 96.1\%$   
 $50\% + 42.8\% = 92.8\%$   
 $41.66\% + 50\% = 91.66\%$   
 $35.7\% + 50\% = 85.7\%$

## Phenol + Chinolin.

Phenol	Chinolin	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
1 : 500		-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 600		-	-	-	-	+	+	+	+
1 : 700		-	+	+	+	+	+	+	+
	1 : 600	-	-	-	-	-	-	-	-
	1 : 700	-	-	-	-	-	-	-	-
	1 : 800	-	-	-	+	+	+	+	+
	1 : 900	-	+	+	+	+	+	+	+
1 : 1000	1 : 1000	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 1000	1 : 1200	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 1000	1 : 1400	-	-	+	+	+	+	+	+
1 : 1000	1 : 1600	-	+	+	+	+	+	+	+
1 : 1000	1 : 1800	+	+	+	+	+	+	+	+
1 : 1200	1 : 1400	-	-	-	-	+	+	+	+
1 : 1400	1 : 1400	-	-	+	+	+	+	+	+

$$50\% + 70\% = 120\%$$

$$50\% + 58\cdot3\% = 108\cdot3\%$$

$$50\% + 50\% = 100\%$$

$$50\% + 43\cdot3\% = 93\cdot3\%$$

$$50\% + 38\cdot8\% = 88\cdot8\%$$

$$41\cdot6\% + 50\% = 91\cdot6\%$$

$$35\cdot7\% + 50\% = 85\cdot7\%$$

## Phenol + Chinin.

Phenol	Chinin	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
1 : 500		-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 600		-	-	-	-	+	+	+	+
1 : 700		+	+	+	+	+	+	+	+
	1 : 1200	-	-	-	-	-	-	-	-
	1 : 1300	-	-	-	-	+	+	+	+
	1 : 1400	-	-	+	+	+	+	+	+
	1 : 1500	-	+	+	+	+	+	+	+
1 : 1000	1 : 2000	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 1000	1 : 2200	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 1000	1 : 2400	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 1000	1 : 2600	-	-	-	-	+	+	+	+
1 : 1000	1 : 2800	-	-	-	+	+	+	+	+
1 : 1000	1 : 2400	-	-	-	-	+	+	+	+
1 : 1200	1 : 2400	-	-	-	+	+	+	+	+
1 : 1400	1 : 2400	-	-	+	+	+	+	+	+

$$50\% + 60\% = 110\%$$

$$50\% + 54\cdot5\% = 104\cdot5\%$$

$$50\% + 50\% = 100\%$$

$$50\% + 46\cdot1\% = 96\cdot1\%$$

$$50\% + 42\cdot8\% = 92\cdot8\%$$

$$50\% + 50\% = 100\%$$

$$41\cdot6\% + 50\% = 91\cdot6\%$$

$$35\cdot7\% + 50\% = 85\cdot7\%$$

## Resorcín + Chinolin.

Resorcín	Chinolin	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	
1:300		-	-	-	-	-	-	-	-	
1:400		-	-	-	+	+	+	+	+	
1:500		-	+	+	+	+	+	+	+	
	1:700	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1:800	-	-	-	+	+	+	+	+	
	1:900	-	+	+	+	+	+	+	+	
1:600	1:1400	-	-	-	-	-	-	-	-	$50\% + 50\% = 100\%$
1:600	1:1600	-	-	+	+	+	+	+	+	$50\% + 43.3\% = 93.3\%$
1:600	1:1800	+	+	+	+	+	+	+	+	$50\% + 38.8\% = 88.8\%$
1:800	1:1400	-	-	-	+	+	+	+	+	$37.5\% + 50\% = 87.5\%$
1:1000	1:1400	-	+	+	+	+	+	+	+	$30\% + 50\% = 80.0\%$

## Resorcín + Chinin.

Resorcín	Chinin	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	
1:300		-	-	-	-	-	-	-	-	
1:400		-	-	-	+	+	+	+	+	
1:500		-	+	+	+	+	+	+	+	
	1:1200	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1:1300	-	-	-	+	+	+	+	+	
	1:1400	-	-	+	+	+	+	+	+	
	1:1500	-	+	+	+	+	+	+	+	
1:600	2200	-	-	-	-	-	-	-	-	$50\% + 54.5\% = 104.5\%$
1:600	2400	-	-	-	-	+	+	+	+	$50\% + 50\% = 100.0\%$
1:600	2600	-	+	+	+	+	+	+	+	$50\% + 46.1\% = 96.1\%$

Salicylsav + Chinolin; Salicylsav + Chinin;  
Chinolin + Chinin

Salicyl- sav	Chinolin	Chinin	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	
			—	—	—	—	—	—	—	—	
1:1200			—	—	—	—	—	—	—	—	
1:1300			—	—	+	+	+	+	+	+	
1:1400			—	+	+	+	+	+	+	+	
	1:700		—	—	—	—	—	—	—	—	
	1:800		—	+	+	+	+	+	+	+	
	1:900		+	+	+	+	+	+	+	+	
		1:1200	—	—	—	—	—	—	—	—	
		1:1300	—	—	+	+	+	+	+	+	
		1:1400	+	+	+	+	+	+	+	+	
1:2400	1:800		—	—	—	—	—	—	—	—	$50\% + 87.5\% = 137.5\%$
1:3000	1:1000		—	—	—	—	—	—	—	—	$40\% + 70\% = 110\%$
1:3600	1:1200		—	+	+	+	+	+	+	+	$33\frac{3}{4}\% + 56\frac{6}{7}\% = 90\%$
1:2700		1:2200	—	—	—	—	—	—	—	—	$44.44\% + 54.54\% = 99\%$
1:3000		1:2500	—	—	+	+	+	+	+	+	$40\% + 48\% = 88\%$
	800	2000	—	—	—	—	—	—	—	—	$87.5\% + 60\% = 147.5\%$
	1000	2500	—	—	+	+	+	+	+	+	$70\% + 48\% = 118\%$

## Formalin + Phenol;      Formalin + Chinin.

Formalin	Phenol	Chinin									
			I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	
1: 14000			-	-	-	-	-	-	-	-	
1: 16000			-	-	-	-	-	-	-	-	
1: 18000			-	-	-	-	-	-	-	-	
1: 20000			-	-	-	+	+	+	+	+	
1: 22000			-	-	-	+	+	+	+	+	
1: 24000			-	-	-	+	+	+	+	+	
1: 28000			-	-	-	+	+	+	+	+	
1: 30000			-	+	+	+	+	+	+	+	
1: 32000			-	+	+	+	+	+	+	+	
1: 34000			-	+	+	+	+	+	+	+	
	1: 500		-	-	-	-	-	-	-	-	
	1: 600		-	-	+	+	+	+	+	+	
	1: 700		-	+	+	+	+	+	+	+	
		1: 1100	-	-	-	-	-	-	-	-	
		1: 1200	-	+	+	+	+	+	+	+	
		1: 1300	-	+	+	+	+	+	+	+	
1: 40000	1: 1200		-	-	-	+	+	+	+	+	$45\% + 41\cdot6\% = 86\cdot6\%$
1: 45000	1: 1200		-	-	-	+	+	+	+	+	$40\cdot0\% + 41\cdot6\% = 81\cdot6\%$
1: 50000	1: 1200		-	-	-	+	+	+	+	+	$36\% + 41\cdot6\% = 77\cdot6\%$
1: 55000	1: 1200		-	-	-	+	+	+	+	+	$32\cdot7\% + 41\cdot6\% = 74\cdot3\%$
1: 60000	1: 1200		-	-	-	+	+	+	+	+	$30\cdot0\% + 41\cdot6\% = 71\cdot6\%$
1: 40000		1: 2400	-	-	-	+	+	+	+	+	$45\% + 45\cdot8\% = 90\cdot8\%$
1: 45000		1: 2400	-	-	-	+	+	+	+	+	$40\% + 45\cdot8\% = 85\cdot8\%$
1: 50000		1: 2400	-	-	+	+	+	+	+	+	$36\% + 45\cdot8\% = 81\cdot8\%$
1: 55000		1: 2400	-	-	+	+	+	+	+	+	$32\cdot7\% + 45\cdot8\% = 78\cdot5\%$
1: 60000		1: 2400	-	-	+	+	+	+	+	+	$30\cdot0\% + 45\cdot8\% = 75\cdot8\%$

Sublimat + Phenol;      Sublimat + Chinin;  
Phenol + Chinin (staphylococcus).

Sublimat	Phenol	Chinin	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	
1:7000			-	-	-	-	-	-	-	-	
1:8000			-	-	-	-	-	-	-	-	
1:9000			-	-	+	+	+	+	+	+	
	1:250		-	-	-	-	-	-	-	-	
	1:300		-	-	-	-	-	-	-	-	
	1:350		-	-	-	+	+	+	+	+	
	1:400		-	+	+	+	+	+	+	+	
		1:600	-	-	-	-	-	-	-	-	
		1:650	-	-	-	+	+	+	+	+	
		1:700	-	+	+	+	+	+	+	+	
1:24000	1:500		-	-	-	-	-	-	-	-	40% + 60% = 100%
"	1:600		-	-	-	-	-	+	+	+	40% + 50% = 90%
"	1:700		-	-	-	-	-	+	+	+	40% + 43% = 83%
"	1:800		-	-	-	+	+	+	+	+	40% + 36.3% = 76.3%
"	1:900		-	-	+	+	+	+	+	+	40% + 33.3% = 73.3%
"		1:1000	-	-	-	-	-	-	-	-	40% + 60% = 100%
"		1:1200	-	-	-	-	+	+	+	+	40% + 50% = 90%
"		1:1400	-	-	+	+	+	+	+	+	40% + 42.8% = 82.8%
	1:1000	1:800	-	-	-	-	-	-	-	-	30% + 75% = 105%
	1:1000	1:1000	-	-	+	+	+	+	+	+	30% + 60% = 90%

## Chloralhydrat + Chinin (staphylococcus).

Chloralhydrat	Chinin	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	
1:100		-	-	-	-	-	-	-	-	
1:110		-	-	-	-	-	-	-	-	
1:120		-	-	+	+	+	+	+	+	
	1:700	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1:800	-	-	-	+	+	+	+	+	
	1:900	-	+	+	+	+	+	+	+	
1:330	1:1000	-	-	-	-	-	-	-	-	$30\% + 70\% = 100\%$
"	1:1200	-	-	+	+	+	+	+	+	$30\% + 58\frac{3}{10}\% = 88\frac{3}{10}\%$
1:200	1:1400	-	-	-	-	-	-	-	-	$55\% + 50\% = 105\%$
1:250	1:1400	-	-	-	+	+	+	+	+	$44\% + 50\% = 94\%$
1:300	1:1400	+	+	+	+	+	+	+	+	$37\% + 50\% = 87\%$

állományra ható mérgek között találtak. Az ilyen mérgekre tehát az előbbi kísérletek daczára is érvényes lehet BÜRGI tétele.

Ezért két teljesen különböző vegyiszerkezetű anyag a *salicylsav* és *chinin keverékének hatását vizsgáltam békán*. Azonban a mint a mellékelt táblázatból látható, a *kettő hatása csak összegeződik*, de nem fokozódik. Már most nagyon merész, s minden valószínűség nélküli az az állítás, hogy a salicylsav és chinin egy és ugyanazon a receptorra hat, ellenben a papaverin és narcotin két különbözőre, mert hiszen a milyen mértékben hasonlít egymáshoz az utóbbi két anyag, legalább is annyira különbözik egymástól az előbbi kettő.

BÜRGI egy helyt<sup>24</sup> (529 lap) azt mondja, hogy az egymás hatását fokozó gyógyszerek nem egy sejtre, vagy sejtesoporra, hanem különböző egymástól térbelileg távol eső sejtekre hatnak. Szerinte pl. azok a bódítók, melyek között fokozódó synergismus van, a nagy agynak különböző területeire hatnak. Ennek a kérdésnek megvizsgálására két olyan gyógyszert választottam ki, a melynek hatása helyét a központi idegrendszerben pontosan tudjuk megjelölni: a *strychnint*, a mely a gerinczagyra hat, és a *pikrotoxint*, mely békánál csakis a magasabban fekvő

— nyúltagyban levő — göresokozó központot izgatja. Mind a kettő göresöket okoz, de ezek a göresök egészen különbözők. A strychnin tetanusra jellegzetes az, hogy a feszítő izmok görese a hajlítókénál erősebb s ezért a gerincoszlop hátra hajlik (opisthotonus) az alsó végtagok mereven kinyúltak, a felsőket a mellén összekulesolja. Kis adag pikrotoxinból a béka sajátságos ú. n. picrotoxin állást vesz fel: az állat a mellső lábaira nem támaszkodik, azokat szétterpeszti, a hátsó lábait a csipő ízületben erősen behajlítja, érintésre erősen fel-fujja magát; nagyobb adag göresöket okoz, de ezeknél inkább a hajlító izmok az erősebbek, mint a feszítők.

A strychnin legkisebb göresokozó adagát  $\frac{1}{1000}$  mgrm-nak progrm. testsúly találtam. Némelyik béka már ettől az adagtól is elpusztult, ezt annak tulajdonítom, hogy kísérleteimet áttelelt, legyengült békákon végeztem késő tavasszal, meglehetősen meleg időben.  $\frac{8}{10000}$  mgrm. strychnin, többnyire csak fokozott reflex ingerlékenységet okozott, csak egy esetben tetanust.

A pikrotoxinból  $\frac{6}{1000}$  mgrm. progrm. testsúly, mindig göresöket okoz,  $\frac{5}{1000}$  és  $\frac{4}{1000}$  mgrmtól a békák 6 kísérlet közül háromban göresöket kaptak, háromban pedig csak jellegzetes állást vettek fel.

Ha a *pikrotoxint és strychnint* együtt adtam, akkor azt tapasztaltam, hogy a két anyag *hatása még csak nem is összegeződött*, az egyik anyag a másik hatását semmivel sem segítette elő, hanem *a keverék úgy hatott, mintha a nagyobb mennyiségben levő anyagot külön adtam volna.*

Pl. a 27—30-dik kísérletben, melyben  $\frac{8}{10000}$  stry. +  $\frac{2}{1000}$  pikr.-t adtam, kétszer a strychnin tetanust okozott, kétszer pedig csak a pikrotoxin hatása (a jellegzetes állás) mutatkozott. A 31—33 kísérletben, melyben az állat  $\frac{6}{10000}$  stry. +  $\frac{3}{1000}$  pik.-t kapott, egyszer strychnin tetanust, másodszer pikrotoxin göresöket, harmadszor pedig csak jellegzetes állást láttam. A 35—39 kísérletben  $\frac{4}{1000}$  mgrm. pikrotoxin semmivel sem hatott erősebben, mint a 23—26. kísérletekben, pedig az előbbieken még  $\frac{4}{10000}$  mgrm. strychnint is kapott az állat.

## Chinin + Salicylsav.

A kísérlet sz.	A béka súlya grmokban	Chininadag mgrmokban	Salicylsavas natriumadag mgrmokban	A béka 1 grmjára eső chininadag	A béka 1 grmjára eső salicylsavadag	
1	75	75	—	1	—	} Elpusztult.
2	45	45	—	1	—	
3	55	40	—	0.72	—	
4	33	25	—	0.75	—	
5	45	25	—	0.55	—	
6	52	24	—	0.46	—	
7	68	34	—	0.5	—	
8	33	14	—	0.42	—	
9	53	20	—	0.37	—	
10	50	15	—	0.3	—	Életben maradt.
11	65	20	—	0.3	—	} Elpusztult.
12	47	14	—	0.3	—	
13	42	12	—	<b>0.28</b>	—	
14	31	8.5	—	<b>0.28</b>	—	Elpusztult. <i>Ez a chinin legkisebb halálos adaga.</i>
15	62	16	—	0.25	—	} Életben maradt.
16	50	10	—	0.20	—	
17	45	—	77.5	—	1.5	} Elpusztult.
18	50	—	60.0	—	<b>1.2</b>	
19	50	—	60.0	—	<b>1.2</b>	
20	55	—	66.0	—	<b>1.2</b>	Elpusztult. <i>Ez a salicylsavas natrium legkisebb halálos adaga.</i>
21	75	—	75.0	—	1.0	} Életben maradt.
22	40	—	40.0	—	1.0	
23	50	—	35.0	—	0.7	
24	55	—	33	—	0.06	
25	45	7.3	27	0.14	0.6	} Elpusztult; a chinin halálos adagának 50% + salicylsav halálos adagának 50% = 100%. Életben maradt; a chinin hal. ad.-nak 49.3% + salicylsav hal. ad.-nak 38.3% = 87.6%. Életben maradt; a chinin hal. ad.-nak 34% + salicylsav hal. ad.-nak 51.6% = 85.6%. Elpusztult; a chinin halálos adagának 43% + salicylsav halálos adagának 43% = 86%. Életben maradt; a chinin hal. ad.-nak 46% + salicylsav hal. ad.-nak 40% = 86%. Életben maradt; a chinin hal. ad.-nak 47.8% + salicylsav hal. ad.-nak 34.6% = 82.4%.
26	65	9	30	0.138	0.46	
27	32	3	20	0.095	0.62	
28	58	7	30	0.12	0.51	
29	62	8	30	0.129	0.48	
30	60	8	25	0.133	0.416	

## Strychnin + Pikrotoxin.

A kísérlet száma	A béka súlya grmokban	A strychninadag ingrmokban	A pikrotoxinadag ingrmokban	Egy grm békára számítva		
				strychnin- adag	pikrotoxin- adag	
1	45	0·045	—	0·001	—	} Két óra múlva tetanus, de életben maradt.
2	35	0·035	—	0·001	—	
3	33	0·033	—	0·001	—	
4	37	0·037	—	0·001	—	1 1/4 óra múlva tetanus, másnapra elpusztult.
5	40	0·04	—	0·001	—	1 ó. 10 p. múlva tetanus, életben maradt.
6	33	0·033	—	0·001	—	1. ó. 20 p. múlva tetanus, elpusztult.
7	50	0·04	—	0·0008	—	} Csak fokozott reflex ingerlékenység, életben maradt.
8	40	0·032	—	0·0008	—	
9	43	0·035	—	0·0008	—	2 óra múlva egy pár tetanus roham, később csak fokozott reflexek.
10	35	0·028	—	0·0008	—	} Fokozott reflex ingerlékenység.
11	44	0·03	—	0·0007	—	
12	33	—	0·33	—	0·01	1
13	35	—	0·35	—	0·01	1
14	32	—	0·25	—	0·008	1 1/4
15	33	—	0·26	—	0·008	1
16	35	—	0·28	—	0·008	1
17	44	—	0·28	—	0·006	1 ó. múlva pikrotoxin állás, 2 óra múlva göresök, másnap hulla.
18	28	—	0·17	—	0·006	1 1/4 ó. múlva pikrotoxin állás, harmadnap hulla.
19	26	—	0·16	—	0·006	1 ó. múlva pikrotoxin állás, 2 óra múlva göresök, másnap hulla.
20	42	—	0·25	—	0·006	1 ó. múlva pikrotoxin állás, 1 1/4 ó. múlva göresök, másnap hulla.

## Strychnin + Pikrotoxin.

A kísérlet száma	A béka súlya grmokban	A strychninadag mgmokban	A pikrotoxinadag mgmokban	Egy grm békára számítva		
				strychnin-adag	pikrotoxin-adag	
21	28	—	0·15	—	0·0053	1 $\frac{1}{2}$ óra mulva pikrotoxin állás, göresök ninesenek, másnapra normalis.
22	46	—	0·23	—	0·005	1
23	37	—	0·15	—	0·004	1 $\frac{1}{2}$ óra mulva göresök, másnap hulla.
24	33	—	0·13	—	0·004	2
25	22	—	0·1	—	0·004	1 ó. 20 p. mulva göresök, másnap hulla.
26	35	—	0·15	—	0·004	1 óra mulva pikrotoxin állás, göres ninesen, másnapra normalis.
27	50	0·04	0·1	0·0008	0·002	} Egy óra mulva tetanus, másnap hulla.
28	37	0·03	0·07	"	"	
29	40	0·033	0·08	"	"	1 $\frac{1}{2}$ óra mulva pikrotoxin állás, másnap normalis.
30	41	"	"	"	"	
31	53	0·032	0·16	0·0006	0·003	1 ó. mulva pikr. állás, 2 ó. mulva pikr. göresök, másnap hulla.
32	45	0·028	0·14	"	"	1 ó. mulva pikr. állás, göresök ninesenek, másnap normalis.
33	39	0·024	0·12	"	"	1 ó. mulva strychnin tetanus, másnap hulla.
34	33	0·02	0·06	"	0·002	2 ó. mulva pikrotoxin állás, másnap normalis.
35	34	0·013	0·13	0·0004	0·004	$\frac{3}{4}$ ó. mulva pikrotoxin göresök, másnap hulla.
36	30	0·012	0·12	"	"	1 ó. mulva pikrotoxin állás, másnap normalis.
37	43	0·017	0·17	"	"	$\frac{3}{4}$ ó. mulva pikrotoxin göresök, másnap hulla.
38	44	0·019	0·19	"	"	} 1 $\frac{1}{2}$ ó. mulva pikrotoxin állás és göresös rángások, másnap normalis.
39	43	0·017	0·17	"	"	

BÜRGI tétele alól tehát mind a két irányban van kivétel; az egy pharmacologiai csoportba tartozó, közös hatópontú gyógyszerek között is lehet synergismus, viszont különböző hatópontúak sem mindig fokozzák egymás hatását.

Vagyis a synergismus nem csak ettől az egy körülménytől függ, hanem létrejöttében ezen kívül még sok más is játszik szerepet:

a) Már az is fokozódást okozhat, ha a mérget elosztva több kisebb adagra, 5—15' percnyi időközökben adjuk be (BÜRGI és BEINESCHEWITZ).

b) Láttuk, hogy a narcotin-morphin a saponin-chinin keverékeknél a két mérge adagának aránya döntő befolyással van a synergismusra.

c) Függetlenül a kísérleti állattól pl. a morphin hatását a narcotin, macskánál, egérenél, békánál fokozza, nyúlnál pedig nem, sőt ennél a morphin lélekzöközpontra való hatását csökkenti (STRAUB). Az urethanok a colpidium colpidán fokozzák egymás hatását, nyúlnál pedig nem (BÜRGI).

Bizonyára még sok más körülmény is van befolyással némelykor, ez egészen rejtélyesnek tűnik fel pl. a cocain és novocain között nincs synergismus, mégis az eucain B csak a novocain hatását, a kalium chloricum csak a cocain hatását, a kalium sulfuricum mindkettő hatását, a kalium nitricum pedig egyikét sem fokozza. Miért viselkednek az annyira rokon vegyületek mint a cocain és novocain, illetőleg a kalium sulfuricum, kalium chloricum és kalium nitricum, különbözőképpen?

Ez a példa bizonyítja a legjobban, hogy milyen nehéz — talán lehetetlen — általános érvényű törvényt felállítani, hogy mennyire nem szabad a kísérletekből általános következtetéseket levonni, mennyire nem lehet előre megmondani, hogy vajjon két gyógyszer között van-e synergismus vagy nincsen.

Irodalom.<sup>1</sup>

1. SCHEURLEN: Die Bedeutung des Molekularzustandes der wassergelösten Desinfektionsmittel für ihren Wirkungswert. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 37 K.
2. PAUL und KRÖNIG: Über das Verhalten der Bakterien zu chemischen Reagentien. Arch. f. Hygiene B. 25.
3. VIARDI BECKMANN: Über den Einfluss des Zusatzes von NaCl auf die Wirkung des Phenols. Centralbl. f. Bakteriologie. 1896. B. 20.
4. WEYLAND: Desinfektionswirkung und Eiweissfällung chemischer Körper. Centralblatt f. Bakteriologie 1897. B. 21.
5. RÖMER: Über Desinfektion von Milzbandsporen durch Phenol in Verbindung mit Salzen. Münch. med. Wochenschrift. 1898. No 10.
6. SPIRO und BRUNS: Zur Theorie der Desinfektion. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. B. 41.
7. H. FÜHNER -- W. GREB: Untersuchungen über den Synergismus von Giften B. 41. (II. Mitteilung) Archiv. f. exp. P. u. Ph. 1912. 69. B. 348.
8. B. ZEHL: Die Beeinflussung der Giftwirkung durch die Temperatur sowie durch das Zusammengreifen von zwei Giften. Dissert. Leipzig. 1907.
9. O. GROSS: Über Narkotika und Lokalanästhetika. II. Mitteilung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 63. B. 80. 1910.
10. ISSEKUTZ: Az érző idegvégéket bénító gyógyszerek együttes alkalmazásánál fokozódik-e azok hatása? E. M. E. Értesítő 1911. év XXXIII. k. III. füzet. Über den Synergismus der Lokalanästhetika. Arch. f. die gesammte Physiologie B. 145. 448. S. 1912.
11. S. ARRHENIUS: Versuche über Hämolyse, Nobelinstitut Meddelanden 1908. I. K. 26.
12. S. ARRHENIUS: Hämolytische Versuche. Biochem. Zeitschrift 1908. 11. K. 168.
13. I. POHL: Über Kombination der Digitalis (und homologer Agenzien) mit anderen Arzneimitteln. Therapeutische Monatshefte 1909. 110.
14. H. FÜHNER: Untersuchungen über den Synergismus von Giften. I. Die Kombination von Herzgiften (Methylviolett) mit Alkohol und Glycerin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912. 69. K. 29.
15. FRÖBLICH u. LOEWI: Über eine Steigerung der adrenalinempfindlichkeit durch Cocain. Arch. f. exp. Pat. u. Pharm. 62. K. 1910. 160.
16. KEPINOW: Über den Synergismus von Hypophysisextrakt und Adrenalin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912. 67. K.
17. HONIGMANN: Arch. f. klin. Chirurgie 1899 K. 58.
18. OVERTON: Studien über die Narkose. 1901. 143. 1.
19. MADELUNG: Über Mischnarkose und kombinierte Narkose. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 62. K. 409. 1910.

<sup>1</sup> KRAWKOW és tanítványai is sokat foglalkoztak gyógyszerkeverékek hatásáról, de a dolgozataik csak orosz nyelven jelentek meg, csak legújabbban hoztak a német szaklapok egy-két dolgozatukról rövid referatutumot.

20. FÜHNER: Über Mischnarkose. Münch. med. Wochenschrift. 1910. 179.
21. KNELL: Dissertatio. Giessen 1907.
22. BÜRGI: Ueber die Beeinflussung der narcotischen Wirkung eines Medicamentes durch ein zweites Narcoticum. Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1909. sept. 1. u. 1910.
23. BÜRGI: Die Wirkung von Narcoticacombinationen. Deutsche med. Wochenschr. 1910. jan.
24. BÜRGI: Allgem. Bemerkungen zu meinen d. Wirkung v. Arzneicombinationen betr. Arbeiten. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie. 8. K. 1911. 523. Berliner klin. Wochenschr. 1912. év 887. 1. Verhandl. d. deutsch. Kongr. f. inn. Med. 1911. Zeitschrift f. allg. Physiolog 1912. XIV.
25. HAMMERSCHMIDT: Über die Morphiump-Chloralhydrat, und die Morphiump-Urethan Narcose bei intravenösen Injektion. Zeitsch. f. exp. P. u. Th. 1911. 8. K. 374.
26. LINDEMANN: Versuche über die Morphiump-Urethan-narcose. Zeitsch. f. exp. P. u. Th. 1909. 7. K. 725. 1.
27. HAUCOLD: Ueber die Beeinflussung von Narcoticis durch Scopolamin. Zeitsch. f. exp. P. u. Th. 1909. 7. K. 743.
28. SARADSCHIAN: Gegenseitige pharm. Beeinflussung zweier Narcotica d. Fettreihe b. intraven. Inject. Zeitsch. f. exp. P. u. Ph. 1911. 8. K. 536.
29. KATZENLOSEN: Ueber d. Wirkung gleichzeitig gegebener Narcotica d. Fettreihe bei subcut. Inject. Zeitsch. f. exp. P. u. Ph. 1911. 8. K. 555.
30. LOMONSOFF: Ueber d. Beeinflussung d. Wirkung narcotischer Medicamente durch Antipyretica. Zeitsch. f. exp. P. u. Ph. 1911. 8. K. 566.
31. HERZENBERG: Weitere Untersuchungen über die Wirkungen von Narcotica Antipyretica Combinationen. Zeitsch. f. exp. P. u. Th. 1911. 8. K. 576. 1.
32. V. ZEELLEN: Ueber die Wirkung combinirter Opiumalkaloide. Zeitsch. f. exp. P. u. Th. 1911. 8. K. 586. 1.
33. ISSEKUTZ: Über den Synergismus der Opiumalkaloide. Pflüger's Archiv. für die ges. Physiologie. 1912. 145. K. 415. 1.
34. STRAUB: Biochem. Zeitschrift. 1912.
35. CAESAR: Quantitative Untersuchung der Toxizitätsänderung des Morphins bei Kombination mit anderen Opiumalkaloiden. Biochem. Zeitschr. 1912. 4. K. 318. lap.
36. ISSEKUTZ: Über den Antagonismus zwischen den Opiumalkaloiden und dem Apomorphin. Pflüger's Archiv für die ges. Physiologie 1912. 145. K. 440. 1.
37. MELTZER: Berlin. klin. Wochenschrift 1906. Nr. 3.
38. BRESLAUER és WOKER: Zeitschrift f. Allg. Physiologie 1912. XIII. K. 282.
39. MOLDOVÁN: Biochemisch. Zeitschrift. 1912. XVII. K. 432. 1.