

**ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ.— Beiträge zum Wirkungsmechanismus des Sulfanilamids und einiger seiner Derivate.** 2. Mitteilung: Die Wirkung auf Colibazillen in vitro und in vivo\*, von **N. Klissianis**. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ κ. Γ. Ἰωακείμογλου.

Zu diesen Versuchen haben wir Prontosil solubile verwendet. Rinderserum wurde 3 mal 1 Stunde lang auf 56° erhitzt. Davon brachten wir in eine Petrischale 2 ccm. Dem Serum wurden ca. 10 ccm Drigalski oder Bromthymolblau-Nährboden bei einer Temperatur von etwa 45° zugesetzt. Diese Nährböden wurden durch Auflösen der bekannten Merckschen Tabletten hergestellt. Nachdem der Nährboden in der Petrischale fest wurde, brachten wir auf die Oberfläche ein Tröpfchen einer frischen Aufschwemmung einer 24stündigen Colikultur auf Schrägagar. Die Aufschwemmung wurde in 10 ccm 0,9% NaCl-Lösung hergestellt. Die Colibazillen wurden mit Hilfe eines Drigalskispatels gleichmässig verteilt. In die Mitte der Oberfläche des Nährbodens werden 0,4 ccm. 5% Prontosillösung gebracht und die Platte bei 37° gehalten. Die Betrachtung der Platten nach 2-5 Tagen zeigt folgendes. Der Teil der Nährbodenoberfläche die mit dem Prontosil nicht in Berührung kam zeigt ein diffuses Wachstum, links davon sehen wir einzelne Colonien. Dieser Teil entspricht der Nährbodenoberfläche die mit dem Prontosil in Berührung kam (Vgl. Bild 4,6). Führt man denselben Versuch ohne Zusatz von Rinderserum aus, so zeigt die Nährbodenoberfläche nirgends einzelne Colonien (Vgl. Bild. 5). Bei Bromthymolblauagar ergeben sich ebenfalls Unterschiede wie oben geschildert. (Vgl. Bild 6.). Somit ergibt sich bei dieser Versuchsanordnung und zwar bei Gegenwart von Serum eine schwache antiseptische Wirkung von Prontosil solubile auf Colibazillen.

Über die Einwirkung der Sulfonamidverbindungen auf Bact. Coli in vitro, finden sich in der Literatur Angaben, die teils relativ befriedigende, teils vollständig negative Resultate ergeben. Vgl. die Arbeiten von G. Domagk<sup>3</sup>, Mellon, Schinn<sup>4</sup>, Bliss, Long, Perrin<sup>5</sup>, Bürgers<sup>6</sup>, Helsper<sup>7</sup>.

Die Einwirkung auf Bact. Coli in Gegenwart von Serum in der beschriebenen Versuchsanordnung ist, soweit uns die Literatur bekannt ist, nicht untersucht worden.

\* Ν. ΚΛΕΙΣΙΟΥΝΗ.— Συμβολαὶ εἰς τὴν μελέτην τοῦ μηχανισμοῦ τῆς ἐνεργείας τῶν σουλφοναμιδικῶν ἐνώσεων. 2α Ἀνακοίνωσις. Ἡ ἐπίδρασις ἐπὶ τοῦ κολοβακτηριδίου in vitro καὶ in vivo.

Zur Prüfung der Wirkung auf Colibazillen, in vivo, haben wir bei weiblichen Hunden Cystitis hervorgerufen nach der Methode die an anderer Stelle<sup>8</sup> beschrieben wurde. Durch Katheter bringen wir in die Blase eine Aufschwemmung einer 24stündigen Schrägagarkultur von Colibazillen. Nach 2 Tagen zeigt der Harn zahlreiche Colibazillen und Leucocyten. Diese experimentelle Cystitis heilt spontan kaum aus. Die Tiere haben monatelang Leucocyten und Colibazillen im Harn.

Wir geben einige Versuche wieder.

1. Ein 11 kg schwerer Hund wird mit der Aufschwemmung einer 24stündigen Schrägagarkultur von Colibazillen infiziert. 2 und 5 Tage nach der Infection fanden sich zahlreiche Colibazillen im Harn. Vom 6<sup>ten</sup> Tag an erhält das Tier täglich 1g, Deseptyl in 10% Lösung, intramuskulär injiziert.

Die Behandlung wurde 16 Tage lang fortgesetzt. Der Harn wurde täglich untersucht und zeigte immer zahlreiche Colibazillen.

2. Ein 10 kg schwerer Hund wird in derselben Weise infiziert. Tabelle 2 zeigt die Resultate der Behandlung.

TABELLE 2.

Tag nach der Infection	Behandlung: intramusk. Injection von	Befunde im Harnsediment
5-6	insges. 0,25 Prontosil sol.	zahlreiche Colibazill. und Leucocyten
7-8	» »	»
9-10	» »	»
12-13-14	0,375 Prontosil sol.	zahlreiche Colibazill. und Leucocyten
16-17	0,125 Prontosil sol. + 0,3 Prontosil rubrum p. os	zahlreiche Colibazill. und Leucocyten
19-21	0,25 Prontosil sol. + 0,6 Prontosil rubrum	zahlreiche Colibazill. und Leucocyten
23-24	» »	»
25-29	keine Behandlung	
30-31	0,125 Prontosil sol. + 0,6 Prontosil rubrum	wenige Colibazillen und Leucocyten
33	» »	zahlreiche Colibazill. Leucocyten

Tag nach der Infection	Behandlung: intramusk. Injection von	Befunde im Harnsediment
34	keine Behandlung	zahlreiche Colibazill. Leucocyten
35	» »	zahlreiche Leucocyt. wenige Colibazillen
36	» »	zahlreiche Colibazill. und Leucocyten
37-47	» »	
48	0,125 Prontosil sol. + 0,6 Prontosil rubrum	zahlreiche Colibazill. und Leucocyten
49	keine Behandlung	zahlreiche Colibazill. und Leucocyten
50	keine Behandlung	Präparat sieht aus wie eine Reinkultur von Colibazillen
51	keine Behandlung	wenige Colibazillen
53-54	0,25 Prontosil sol. + 0,6 Prontosil rubrum	zahlreiche Colibazill.
55	0,125 Prontosil sol. + 0,6 Prontosil rubrum	
56	keine Behandlung	wenige Colibazillen
57	keine Behandlung	zahlreiche Colibazill. viele Leucocyten
58	0,125 Prontosil sol.	
59	0,9 Prontosil rubrum	zahlreiche Colibazill. viele Leucocyten
60	1,2 Prontosil rubrum. Der Hund hat Erbrechen	zahlreiche Colibazill. viele Leucocyten
63	0,25 Prontosil sol. + 1,2 Prontosil rubrum	
64	0,25 Prontosil sol. + 1,2 Prontosil rubrum	
65	Exitus	

Der Exitus ist wohl auf die in den letzten Tagen des Versuchs sehr grosse Dosen von Prontosil rubr. zurückzuführen.

3. Ein 12kg. schwerer Hund wird mit einer Colikultur infiziert. Am 2<sup>ten</sup> und 3<sup>ten</sup> Tage nach der Infection fanden sich im Harn zahlreiche Colibazillen und Leucocyten. Die Resultate der Behandlung zeigt folgende Tabelle 3.

TABELLE 3.

Tag nach der Infection	Behandlung: Injection von insgesamt	Befunde im Harnsediment
4	0,55 g Prontosil sol. in 5% Lsg. intramusk.	zahlreiche Coli-Leucocyten
5	0,6 g » »	»
7-8	1,2 g » »	zahlreiche Colibazill.
9	0,55 » »	»
10	0,55 Pront. sol. intram. und 20 ccm. 0,5% Pront. sol. Lsg. intravesical	zahlreiche Colibazill.
11	0,5 Prontosil sol. intramusk.	keine Coli und Leucocyten
12	0,55 Pront. sol. intram. und 20 ccm. 0,75% Pront. sol. Lsg. intravesical	seltene Coli
13	0,85 Prontosil sol. intramusk.	zahlreiche Colibazill.
14	1,0 » »	»
15	keine Behandlung. Das Tier ist rötlich gefärbt	zahlreiche Coli, wenige Leucocyten
17	0,5 Prontosil sol. intramusk.	zahlreiche Coli, wenige Leucocyten
18	0,55 » »	keine Colibazillen, wenige Leucocyten
20	0,5 » »	zahlreiche Colibazill.
21	0,5 » »	»
22	0,5 » »	ziemlich viele Colibazillen
23	keine Behandlung	ziemlich viele Colibazillen
24	»	»
25	0,15 g Prontosil rubrum intramusk. in 5% Paraffinsuspension	

Tag nach der Infection	Behandlung: Injection von insgesamt	Befunde im Harnsediment
27	0,2 g Prontosil rubrum intramusk. in 5 % Paraffinsuspension	seltene Colibazillen keine Leucocyten
28	0,2 » »	zahlreiche Colibazill.
29	0,25 Prontosil rubrum intramusk. in 5 % Paraffinsuspension	zahlreiche Colibazill.
30	» »	ziemlich viele Colibazillen
31	» »	wenige Colibazillen keine Leucocyten
32	» »	zahlreiche Colibazill.
33	0,5 » »	»
34	0,25 » »	
36	keine Behandlung	ziemlich viele Colibazillen

Bei 2 anderen Hunden hatten wir dieselben Resultate bekommen. Somit ist eine therapeutische Wirkung kaum nachweisbar. Die Tatsache, dass bei dem letzten Versuchshund, nur an drei Tagen, keine Colibazillen gefunden wurden, kann kaum als therapeutische Wirkung gedeutet werden. In der Literatur finden sich Angaben über die Einwirkung von Sulfanilamid und seiner Derivate auf die allgemeine experimentelle Colisepsis, nicht aber auf die lokalen Colierkrankungen. Vgl. die Arbeiten von Helsper<sup>7</sup>, Bower, Burns, Mengle<sup>9</sup>, Kolmer, Rule<sup>10</sup>.

#### ΠΕΡΙΛΗΨΙΣ

Πρὸς ἐξέτασιν τῆς ἐπιδράσεως τῶν φαρμάκων τούτων φέρονται εἰς κάψαν Petri 2 κ. ἐ. στείρου ὄρρου βοῦς καὶ 10 κ. ἐ. θρεπτικοῦ ὕλικου κατὰ Drigalski ἢ κυανοῦ τῆς βρωμοθυμόλης, παρασκευαζομένων ἐκ τῶν δισκίων τοῦ Merck. Ἐπὶ τοῦ στερεοῦ ὕλικου ἐξαπλοῦται σταγονίδιον ἐναιωρήματος ἐκ 10 κ. ἐ. καλλιεργήματος βακτηριδίου τοῦ κόλου 24 ὥρῶν καὶ εἰς τὸ μέσον φέρονται 0,4 κ. ἐ. 5 % διαλυτῆς προντοσίλης. Μετὰ 48 ὥρας ἐπιώσεως εἰς 37° παρατηρεῖται, καθ' ὃ μέρος ἐτοποθετήθη τὸ φάρμακον, ἡ ἀνάπτυξις μονήρων ἀποικιῶν, ἐνῶ καθ' ἂ μέρη δὲν ὑπάρχει προντοσίλη, ἡ ἀνάπτυξις τοῦ κολοβακτηριδίου εἶναι διάχυτος. Τὸ φαινόμενον τοῦτο δὲν παρατηρεῖται ἄνευ ὄρρου (πρβλ. εἰκ. 4, 5, 6).

Πρὸς ἐξέτασιν τῆς ἐπιδράσεως τῶν φαρμάκων τούτων ἐπὶ τοῦ κολοβακτηριδίου in vivo, εἰσάγομεν εἰς τὴν κύστιν θήλειος κυνὸς ἐναιώρημα καλλιεργήματος κολοβα-

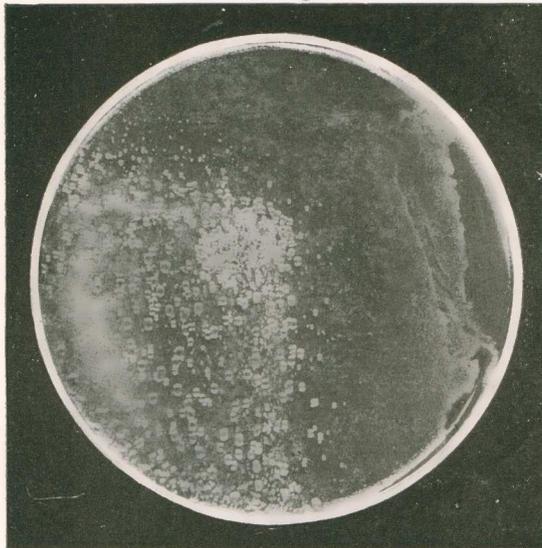


Bild. 4.—Colikultur auf Drigalskinährboden mit Serumzusatz und 0,4 ccm 5% Prontosil solub.

Εἰκ. 4.—Καλλιέργεια ζολοβακτηριδίων ἐπὶ ὑλικῷ Drigalski μετὰ προσθήκης ὄρουσῶν καὶ 0,4 κ.έ. 5% διαλύσεως Prontosil sol.

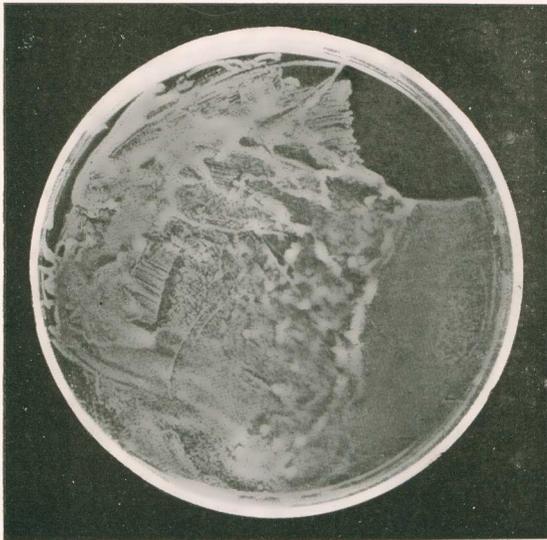


Bild. 5.—Colikultur auf Drigalskinährboden ohne Serumzusatz aber mit 0,4 ccm. Prontosil sol.

Εἰκ. 5.—Καλλιέργεια ζολοβακτηριδίων ἐπὶ ὑλικῷ Drigalski ἄνευ ὄρουσῶν, ἀλλὰ μὲ προσθήκην 0,4 κ.έ. Prontosil sol.



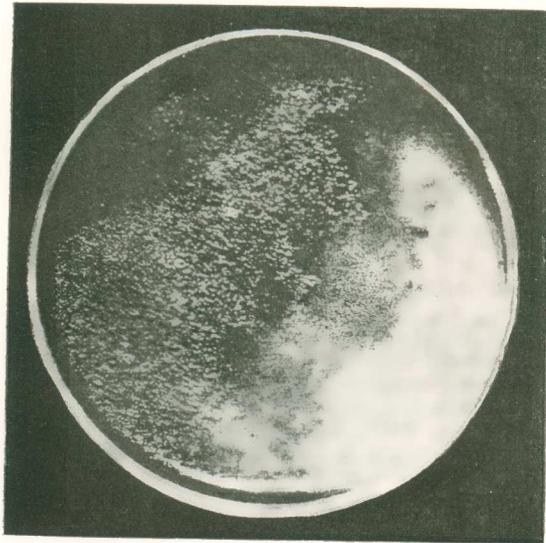


Bild. 6.—*Colikultur auf Bromthymolblau Nährboden mit Serumzusatz  
und 0,4 ccm 5% Prontosil sol.*

**Εικ. 6.**—*Καλλιέργημα κολοβακτηριδίων ἐπὶ ὄλικῶν κωνοῦ τῆς βρωμοθυμόλης  
μετὰ προσθήκης ὀροῦ καὶ 0,4 κ. ἔ. 5% Prontosil sol.*



κτηριδίου. Τὰ ούρα τοῦ κυνὸς περιέχουν καὶ μετὰ μῆνας ἀπὸ τῆς μόλυνσεως κολοβακτηρίδια καὶ πυσσφαίρια. Ἡ θεραπεία δι' ἐνέσεων ἐνδομυϊκῶν ἢ ἐνδοκυστικῶν διαλυτῆς προντοσίλης, δεσεπτύλης ἢ ἐρυθρᾶς προντοσίλης δὲν ἐπέφερε μόνιμον θεραπευτικὸν ἀποτέλεσμα.

## L I T E R A T U R

3. DOMAGK, G. Weitere Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Pron-tosil, Uliron und seiner Derivate. *Referat der I. G. Farbenindustrie nach einem in der Dermatologischen Wochenschr.*, **107**, 27, 1938 erschienenen Aufsatz.
4. MELLON R. E., SCHINN. L., Potentiating influence of urine on sulfanilamide's bac-teriostatic effect on E. Coli in vitro, *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, **37**, 331, 1937.
5. BLISS, ELEANOR A. and LONG, PERRIN H., Comparison of bacteriostatic effects of Sulfanilamide and Sulfapyridine on bacteria in broth cultures, *Zentralbl. für Bacteriologie Refer.*, **133**, 1939, S. 106.
6. BÜRGERS, J., Über den Wirkungsmechanismus von Prontosil und ähnlichen Sub-stanzen, *Zentralbl. für Bacteriologie- Originale*, **144**, 1939, S. 225.
7. Helsper A, Untersuchungen über die Beeinflussung der experimentellen Coliinfec-tion durch Prontosil, *Zentralbl. für Bacteriologie- Originale*, **143**, 1939, S. 359.
8. KLISSIUNIS, N., Über experimentelle Colicystitis bei Hunden und ihre Beeinflus-sung durch Tellurit, *Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin*, **48**, S. 287.
9. BOWER J. O., BURNS J. C., and MENGLE H. A., Prontosil and the treatment of spreading peritonitis in dogs, *Zentralbl. für Bacteriologie Referate*, **134**, 1939, S. 199.
10. KOLMER J. A., RULE A. M., Sulfanilamide and Sulfapyridine in treatment of expe-rimental B. Coli (Escherichia Coli) infections of mice, *Zentralbl. für Bacteriolo-gie Referate*, **137**, 1940, 382.

**ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ.**—Συμβολή εἰς τὴν μελέτην τῆς σωματικῆς ἀναπτύξεως τοῦ ἑλληνόπαιδος\*, ὑπὸ Ἀλεξ. Κρίκου. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ κ. Γ. Ἰωακείμογλου.

Ἡ ἄνευ προηγουμένου ἐπέκτασις τῆς νοσηρότητος τοῦ ὀδοντικοῦ συστήματος τῶν πεπολιτισμένων λαῶν, παρεκίνησεν ἡμᾶς εἰς τὸν προσδιορισμὸν τῆς ἐπεκτάσεως ταύτης καὶ παρὰ τῆ Ἑλληνικῆ φυλῆ καὶ εἰς τὴν ἀναζήτησιν τῶν γενεσιουργῶν αἰτίων, ἀπὸ τῶν ὁποίων θὰ ἠδυνάμεθα νὰ ὀδηγηθῶμεν εἰς τὴν λήψιν τῶν ἐνδεδειγμένων μέτρων πρὸς καταπολέμησιν αὐτῆς.

Ἐκ τῶν ἀποτελεσμάτων τῶν τοιούτων ἐρευνῶν προέκυψε σὺν τοῖς ἄλλοις ὅτι ἡ νόσος αὕτη, ἐμφανισθεῖσα παρὰ τῆ Ἑλληνικῆ φυλῆ κατὰ τὴν ὑστεροελλαδικὴν περίοδον (2200-1700 π. Χρ.), ἐξείλιχθη ἔκτοτε καὶ καθ' ὅλον τὸ χρονικὸν διάστημα τῶν τεσσάρων χιλιάδων ἐτῶν προοδευτικῶς, ἐπεκταθεῖσα ἐφ' ὀλοκλήρου τοῦ πληθυ-

\* ALEX. KRIKOS. — A contribution to the study of physical development of the youth in Greece.