

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΙΣ ΜΗ ΜΕΛΟΥΣ

ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ.— Ἡ ὁδὸς πρὸς τὴν πενικιλίνην — Ἀγὼν μιᾶς ζωῆς. Ἐπὶ τῇ δεκάτῃ ἐπετείῳ τοῦ θανάτου τοῦ Ἀλεξάνδρου Fleming, ὑπὸ Ἀμαλίας Fleming*. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Γ. Ἰωακείμογλου.

Τὸν Σεπτέμβριον τοῦ 1928 ὁ Fleming ἀνεκάλυψε μίαν βακτηριοκτόνον οὐσίαν μὲ ἀπιθάνους, διὰ τὰς γνώσεις τῆς ἐποχῆς, ιδιότητος. Τὴν οὐσίαν αὐτὴν, ἣτις ἔμελλε νὰ ἀλλάξῃ τὴν ὄψιν τῆς ἱατρικῆς, ἐβάπτισε πενικιλίνην. Τὴν ἀνεκάλυψε τυχαίως, ἐξετάζων μίαν καλλιέργειαν σταφυλοκόκκων. Ἡ καλλιέργεια εἶχεν ἐπιμολυνθῆ ἐξ ἐνὸς μύκητος· γύρω ἀπὸ τὸν μύκητα οἱ σταφυλόκοκκοι εἶχον νεκρωθῆ· ὁ Fleming εἶδε τὸ ἀπλοῦν αὐτὸ φαινόμενον καὶ κατενόησεν ἀμέσως τὴν σημασίαν καὶ τὴν ἀξίαν του.

Θέλω ἐδῶ νὰ δώσω ὀλίγα στοιχεῖα διὰ τὸ τί προηγήθη ἀπὸ τὴν «τυχαίαν» αὐτὴν ἀνακάλυψιν καὶ τοὺς λόγους, οἵτινες ἐπέτρεψαν εἰς τὸν Fleming νὰ ἐξαγάγῃ τὰ ὀρθὰ συμπεράσματα καὶ νὰ ἀποκομίσῃ, ἀπὸ ἐν σύνηθες συμβάν, τὸ καταπληκτικώτερον φάρμακον τὸ ὁποῖον ἐγνώρισε ποτὲ ἡ ἱατρικὴ. Τὰ στοιχεῖα αὐτά, τὴν ἐξήγησιν διατὶ ὁ Fleming συνέλαβεν ἀμέσως τὴν ἀλήθειαν—ἣτις διέφυγεν ἀπὸ τόσους ἄλλους μεγάλους ἐπιστήμονας, εἰς τοὺς ὁποίους εἶχε τύχει τὸ ἴδιον φαινόμενον — δίδουν αἱ ἐργασίαι του. Μελετῶν τις τὰς ἐργασίας αὐτὰς ἀπὸ τὴν σκοπιᾶν τῆς γνώσεως τῆς τελικῆς ἐπιτυχίας, βλέπει ὅτι ἡ ὁδός, ἡ ὁποία ὠδήγησε τὸν ἄνθρωπον αὐτὸν εἰς τὴν ἀνακάλυψιν τῆς πενικιλίνης, ἦτο μία εὐθεΐα. Ἡ «τυχαία» ἀνακάλυψις ἦτο τὸ ἐπιστέγασμα τῆς ἐρεῦνης μιᾶς ζωῆς. Αἱ ἐργασίαι του ἀποδεικνύουν ὅτι καθ' ὅλην τὴν ἐπιστημονικὴν του ζωὴν ὁ Fleming ἀνεζήτησε μέσον διὰ τὴν καταπολέμησιν τῶν μικροβιακῶν λοιμώξεων, μίαν οὐσίαν ἡ ὁποία θὰ ἦτο βλαβερὰ διὰ τὰ μικρόβια ἀλλὰ ὄχι διὰ τοὺς ἰστούς ἢ διὰ τὸ σύνολον τοῦ ὄργανισμοῦ τοῦ ἀνθρώπου, οὐσίαν ἣτις θὰ ἠδύνατο νὰ χρησιμοποιηθῆ χημειοθεραπευτικῶς ἐντὸς τοῦ σώματος καὶ νὰ καταστρέφῃ ἐπιλεκτικῶς τὰ μικροβιακὰ κύτταρα, ἐνῶ τὰ ἀνθρώπινα θὰ παρέμενον ἄθικτα. Αὐτὰς τὰς ιδιότητας εἰς τὸ ἔπακρον εἶχεν ἡ πενικιλίνη.

«Ἄν εἶναι ἀλήθεια, ἔγραψεν ὁ Καθηγητὴς Gratia, ὅτι μίαν μεγάλην ζωὴ εἶναι ὄνειρον τῆς νεότητος, τὸ ὁποῖον πραγματοποιεῖται εἰς τὴν ὄριμον ἡλικίαν, τότε ὁ Fleming θὰ μείνῃ εἰς τὴν ἱστορίαν ὡς ὁ εὐτυχὴς ἄνθρωπος ὁ ὁποῖος ἐπραγματοποίησε τὸ ὄνειρόν του».

* AMALIA FLEMING, *The road to Penicillin — A life's struggle. On the tenth Anniversary of Alexander Fleming's death.*

Εἰς ὅποιον ἀναγιγνώσκει τὰς ἐπιστημονικὰς ἐργασίας καὶ τὰ ἀμέτρητα βιβλία τῶν ἐργαστηριακῶν πειραμάτων τοῦ Fleming, ἐμποιεῖ ἐντύπωσιν ἢ προφανῆς ἀποκλειστικότης τοῦ σκοποῦ, ἢ μακρὰ καὶ πείσμων ἀναζήτησις, ἢ ὑπομονητικὴ ἐπανάληψις τῶν αὐτῶν πειραμάτων, ἢ ἀτέρμων καὶ σχεδὸν μονότονος ἐπανάληψις τῆς διατυπώσεως τῶν ὄρων τοὺς ὁποίους ὀφείλει νὰ πληροῖ μία βακτηριοκτόνος οὐσία διὰ νὰ δυνηθῇ νὰ χρησιμοποιοιθῇ ἐντὸς τοῦ κυκλοφοροῦντος αἵματος.

Ἡ πρώτη μελέτη τοῦ φοιτητοῦ τῆς ἱατρικῆς Fleming, τὸ Δοκίμιον τὸ ὅποιον ἐτιμήθη μὲ τὸ Χρυσοῦν Μετάλλιον τῆς Σχολῆς του, πραγματεύεται περὶ «Μικροβιακῶν λοιμώξεων»¹. Ἐνδιαφέρον καὶ χαρακτηριστικὸν εἶναι ὅτι ὁ ἄνθρωπος, ὅστις ἔμελλε νὰ ἀνακαλύψῃ τὴν Πενικιλίνην, εἰς τὸ δοκίμιον τοῦτο κατὰ τὴν ἀρχὴν τῆς σταδιοδρομίας του, καταστρώνει λεπτομερῆ κατάλογον τῶν τότε ὑφισταμένων μέσων καταπολεμήσεως τῶν μικροβιακῶν λοιμώξεων, ὡς ἐὰν ἤθελε νὰ σημειώσῃ τὴν ἀφετηρίαν του. Παραθέτομεν τὴν περιγραφὴν, ὡς τὴν ἔχει, τῶν τότε χρησιμοποιουμένων μέσων διὰ τὴν σημασίαν των εἰς τὴν ἱστορίαν τῆς θεραπευτικῆς:

Αἱ μέθοδοι θεραπείας τῶν μικροβιακῶν μολύνσεων δύνανται νὰ καταταχθοῦν εἰς τὰς ἐξῆς κατηγορίας:

- α. Χειρουργικὴ ἀφαίρεσις τῆς ἐστίας τῆς λοιμώξεως, ὅπου ἡ ἐστία αὕτη εἶναι προσιτή.*
- β. Θεραπεία δι' ἀντισηπτικῶν, εἴτε δι' ἀμέσων ἐπιθεμάτων, εἴτε, ὡς εἰς τὰς περιπτώσεις φυματιώσεως, βρογχικοῦ κατάρρου κλπ. δι' εἰσπνοῶν.*
- γ. Ἐνίσχυσις τοῦ ὀργανισμοῦ τοῦ ἀσθενοῦς, καὶ καταπολέμησις δυσμενῶν συμπτωμάτων διὰ καταλλήλου διαίτης καὶ ἄλλων θεραπευτικῶν μέσων. Τοῦτο, μολονότι δὲν ἔχει ἄμεσον βλαβερὰν ἐπίδρασιν ἐπὶ τῶν μικροβίων, πρόκειται ἐν τούτοις νὰ χρησιμοποιῆται εἰς πᾶσαν περίπτωσιν, ἀκόμη καὶ ὅταν λαμβάνονται ἀμεσώτερα καὶ δραστικώτερα μέτρα διὰ τὴν ἐκρίζωσιν τῶν πραγματικῶν αἰτίων τῆς παθήσεως.*
- δ. Χρησιμοποίησις ὀρισμένων φαρμάκων, τὰ ὅποια φαίνεται ὅτι ἔχουν εἰδικὴν ἀνασχετικὴν ἐπίδρασιν ἐπὶ τῶν βλαβερῶν ὀργανισμῶν. Ἰδιαιτέρως ἰσχυρὰ ἀποτελέσματα πρὸς τὴν κατεύθυνσιν ταύτην ἔχουν ἡ κινίνη διὰ τοὺς ἐλῶδεις πυρετούς, ὁ ὑδράργυρος διὰ τὴν σύφιλην, ἡ ἀτοξύλη διὰ τὴν τρυπανοσωμῖασιν, καὶ ἴσως τὸ σαλικυλικὸν ὀξὺ διὰ τοὺς ρευματισμούς.*
- ε. Μέθοδος ἐνισχύσεως τῆς παροχῆς λύμφης εἰς τὰς μολυσμένας περιοχάς:*
 - I. Μέτρα διὰ τὴν ἐλάττωσιν τῆς πυκνότητος τοῦ αἵματος, ὡς π.χ. τὸ κιντρικὸν ὀξὺ.*

1. Fleming A. (1909) St. Mary's Hosp. Gaz. 15, 72.

II. Τοπικῶς — Πᾶσα μέθοδος προκαλοῦσα ἐνεργὸν ἢ παθητικὴν ὑπεραιμίαν, π.χ. καταπλάσματα, θερμὰ ἐπιθέματα, ἢ ἐνεργὸς καὶ παθητικὴ συμφόρησης τοῦ Bier, ἀκτινοθεραπεία δι' ἀκτίνων Finsen καὶ Roentgen, ἐντριβαί, ἐπιθέματα ὑπερτονικῶν διαλυμάτων μαγειρικοῦ ἁλατος κλπ.

ς. Εἰδικαὶ ἀνοσοποιητικαὶ μέθοδοι:

I. Θεραπεία δι' ὀρῶν.

II. Θεραπεία δι' ἐμβολίων².

Ἀπὸ τὰ πτωχὰ αὐτὰ μέσα τὸ πλέον ἀποτελεσματικὸν εἰς τὰς μικροβιακὰς λοιμώξεις—ἐὰν ἐξαιρέσωμεν τὰς χειρουργικὰς ἐπεμβάσεις—ἦτο ἡ ἐνίσχυσις τῆς φυσικῆς ἀντιστάσεως τοῦ ὀργανισμοῦ, ἡ ὁποία ἦτο καὶ τὸ κύριον θέμα μελέτης εἰς τὰ ἐργαστήρια τοῦ καθηγητοῦ του Wright. Μὲ ὅλον τὸν ἐνθουσιασμόν τῆς νεαρᾶς του πείρας, καὶ τὴν πίστιν εἰς τὸν μεγάλον διδάσκαλον, ὁ Fleming ἐξαίρει τὰς μεθόδους αὐτάς. Ἔως τὸ τέλος τῆς ζωῆς του, παρὰ τὴν ἀνακάλυψιν τῆς πενικιλίνης καὶ τῶν ἄλλων βιοθεραπευτικῶν, παρὰ τὴν ἐγκαθίδρυσιν τοῦ αἰῶνος τῆς βιοθεραπείας, τὸν ὁποῖον ὁ ἴδιος ἠνοῖξεν, ὁ Fleming θὰ διατηρήσῃ τὴν πίστιν του εἰς τὰς ἀνοσοποιητικὰς δυνάμεις τοῦ ὀργανισμοῦ καὶ θὰ ἐξαίρη τὴν σημασίαν τῆς ἐνισχύσεώς των.

Τὸ 1909 ἐνεφανίσθη τὸ πρῶτον ἐπιτυχὲς χημειοθεραπευτικὸν φάρμακον, ἡ Σαλβαρσάνη, ἡ ὁποία ὄχι μόνον ἔφερεν ἐπανάστασιν εἰς τὴν θεραπείαν τῆς συφιλίδος, ἀλλὰ καὶ ἀπέδειξε πραγματικὴν τὴν ἐλπίδα ὅτι ἦτο δυνατόν νὰ ὑπάρξῃ οὐσία, ἡ ὁποία, ἐπιλεκτικῶς ἐντὸς τοῦ σώματος, θὰ ἐφόνευεν ὠρισμένα ζῶντα κύτταρα, χωρὶς νὰ ἐπιφέρῃ βλάβην εἰς τὰ κύτταρα τοῦ ὀργανισμοῦ τοῦ ἀνθρώπου.

Ὁ Fleming ἐμελέτησε τὴν ἐπίδρασιν τῆς Σαλβαρσάνης ἐπὶ ἀσθενῶν, ἐπινοήσας καὶ ἰδίαν ἀπλῆν μέθοδον καὶ μηχανήμα διὰ τὴν τότε δύσκολον χορήγησίν του. Αἱ θαυμάσιαι θεραπευτικαὶ ιδιότητες τῆς Σαλβαρσάνης, ἡ ἐπιλεκτικὴ της δρᾶσις ἐνεποίησαν μόνιμον καὶ βαθεῖαν ἐντύπωσιν εἰς τὸν Fleming. Ἐγίνε σκοπὸς του νὰ εὔρη μίαν οὐσίαν, ἡ ὁποία θὰ εἶχεν ἐπὶ τῶν κοινῶν μικροβίων τὴν δρᾶσιν τὴν ὁποίαν εἶχεν ἡ Σαλβαρσάνη ἐπὶ τῶν σπειροχαιτῶν.

Κατὰ τὸν πρῶτον παγκόσμιον πόλεμον ὁ Wright παρέλαβε μερικοὺς μαθητάς του καὶ μετέφερε τὸ ἐργαστήριον ἐρευνῶν του ἀπὸ τὸ νοσοκομεῖον St. Mary τοῦ Λονδίνου εἰς στρατιωτικὴν μονάδα ἐν Βουλῶνῃ τῆς Γαλλίας. Ἐκεῖ ἐπὶ ἔτη ὀλόκληρα ἐμελέτησεν ὁ Fleming ἐπιμελῶς καὶ ἐξονυχιστικῶς τὰ τραύματα τοῦ πολέμου, τὴν μικροβιολογίαν τῶν γενικῶν ἢ ἐντοπισμένων λοιμώξεων, αἱ ὁποῖαι ἐπηκολούθουν, καὶ τὰς μεθόδους τῆς θεραπείας των. Μόνος ἦ ἐν συνεργασίᾳ μὲ ἄλλα μέλη τῆς ὁμά-

2. Fleming A. (1909) St. Mary's Hosp. Gaz. Vol. 15, 72.

δος των, ὁ Fleming ἐδημοσίευσε σειρὰν μελετῶν ἐπὶ τῆς γενομένης ἐργασίας καὶ ἐπὶ τῶν ἀποτελεσμάτων τῆς ἐμπειρίας τὴν ὁποίαν εἶχεν ἀποκομίσει³. Ἡ ἐμπειρία αὐτὴ ἦτο ἀποκαρδιωτικὴ. Αἱ μολύνσεις ἐσκότωναν τοὺς περισσοτέρους τραυματίας. Ἡ ἀερώδης γάγγραινα ἔκανε θραῦσιν.

Ὁ Fleming, ἐξετάζων ὅλα τὰ ἀντισηπτικά τὰ ὁποῖα μετεχειρίζοντο οἱ ἱατροὶ διὰ τὴν καταπολέμησιν τῶν λοιμώξεων, ἀπέδειξεν ὅτι ἦτο ἀδύνατον νὰ ἀποστειρωθῇ ἐν πολεμικὸν τραῦμα μὲ ἀντισηπτικά. Δυστυχῶς οἱ ἱατροὶ καὶ ὁ ἴδιος ὁ Fleming μόνον αὐτὴν τὴν θεραπευτικὴν εἶχον διδαχθῆ. «*Ἐνθυμοῦμαι, ἔγραψε τότε, ὅτι, ὅταν ἐσπούδαζα, μοῦ εἶχαν συστήσει νὰ ἐπιδένω τὰ τραύματα μὲ ἀντισηπτικά μὲ θρησκευτικὴν ἀκριβείαν: φαινικὸν δξύ, βορικὸν δξύ, ὑπεροξειδιον τοῦ ὕδρογόνου...*» Ἐβλεπα βέβαια ὅτι τὰ ἀντισηπτικά αὐτὰ δὲν ἐσκότωναν ὅλα τὰ μικρόβια, ἀλλὰ μοῦ ἔλεγαν ὅτι ἐσκότωναν ἓνα ὠρισμένον ἀριθμὸν καὶ ὅτι τὰ ἀποτελέσματα ἦσαν καλύτερα ἀπὸ τοῦ νὰ μὴ χρησιμοποιῶνται διόλου ἀντισηπτικά. Δὲν ἤμουν τότε εἰς θέσιν νὰ ἐπικρίνω αὐτὴν τὴν γνώμην». Τώρα, μετὰ τὴν ἐκτεταμένην καὶ δραματικὴν πεῖραν τοῦ πολέμου, ὁ Fleming ἤξευρεν. Ἐγνώριζεν ὅτι, ὅταν ἡ λοιμώξις ἐγκαθίστατο, δὲν ὑπῆρχε τίποτε, κανένα φάρμακον, νὰ τοὺς βοηθήσῃ νὰ σώσουν τοὺς τραυματίας. Ὀλίγοι, πολὺ ὀλίγοι ἦσαν οἱ τυχεροί, τοὺς ὁποίους ἐσφίζεν ἡ ἔγκαιρος χειρουργικὴ ἀφαίρεσις τῶν νεκρῶν ἰστῶν. Οἱ τραυματῆαι ἐφθάνον εἰς καλὴν γενικὴν κατάστασιν. Ἀποτόμως τὸ χρῶμα των ἠλλοιοῦτο, πυρετὸς ἐγκαθίστατο καὶ ἀπέθνησκον κατὰ δεκάδας.

3. Fleming A. 1915 Lancet 2, 376.

» » 1915 Lancet 2, 638.

» » 1917 Lancet 2, 341.

» » 1917 Lancet 2, 508.

» » 1917 Practitioner 98, 322.

» » 1919 Lancet 1, 138.

» » 1919 Spec. Rep. Ser. Med. Res. Coun. Lond. 39, 70.

» » 1919 Brit. J. Surg. 7, 99.

Douglas S.R. Fleming A. and Colebrook, L 1917 Lancet 1, 604.

» » » 1917 Lancet 2, 5.

» » » 1917 Lancet 2, 530.

» » » 1920 Spec. Rep. Ser. Med. Res. Coun. Lond. 57.

Wright A.E. καὶ Fleming A. 1918 Lancet 1, 205.

» » καὶ Colebrook L. 1918 Lancet 1, 831.

Fleming A. καὶ Porteous A.B. 1919 Lancet 1, 973.

» » 1919 Lancet 2, 49.

Τὸ 1918 εἰς τὰ σηπτικά τραύματα προσετέθη ἡ γρίππη.

Τεσσάρων ἐτῶν ἀπεγνωσμένοι προσπάθειαι τοῦ Fleming νὰ εὕρῃ ἐν ἀντισηπτικόν, ἐν φάρμακον ὁποιουδήποτε εἴδους διὰ τὴν καταπολέμησιν τῶν λοιμώξεων, οὐδὲν ἀποτέλεσμα ἔφεραν.

«Περιστοιχισμένος ἀπὸ τὰ μολυσμένα αὐτὰ τραύματα, ἔγραφε, ἀπὸ ἀνθρώπους, οἱ ὅποιοι ὑπέφεραν καὶ ἀπέθνησκον καὶ τοὺς ὁποίους δὲν ἠδυνάμεθα νὰ βοηθήσωμεν, με ἔπνιγεν ὁ πόθος νὰ εὕρω ἐπὶ τέλος κάτι, πὺθ θὰ ἐσκότουνε αὐτὰ τὰ μικρόβια, κάτι σὰν τὴν Σαλβαρσάνη».

Μετὰ τὸν πόλεμον ἐπανῆλθεν εἰς τὸ μέγα καὶ ἄλυτον ἀκόμη πρόβλημα, τὸ ὁποῖον εἶχε διαπραγματευθῆ εἰς τὴν φοιτητικὴν μελέτην του: Πῶς νὰ καταπολεμηθοῦν αἱ λοιμώξεις.

Ἡ ἐργασία ἡ ἐπιτελεσθεῖσα ὑπὸ τοῦ Fleming κατὰ τὴν διάρκειαν τοῦ πολέμου, ἂν δὲν κατέληξεν εἰς τὴν ἐξέυρεσιν μέσου θεραπείας τῶν σήψεων, ἐν τούτοις τοῦ ἔδωσεν ἐμπεριστατωμένην γνῶσιν τῶν μικροβιακῶν λοιμώξεων—τοπικῶν καὶ γενικευμένων—καὶ τῶν διαφόρων μεθόδων θεραπείας. Ὁ Fleming εἰς τὸ τέλος τοῦ πρώτου παγκοσμίου πολέμου ἐγνώριζε, διατί τὰ γνωστὰ ἀντισηπτικά δὲν ἦσαν κατὰλληλα διὰ χημειοθεραπευτικὴν χρῆσιν καὶ τί ὅρους ἔπρεπε νὰ πληροῦ μία οὐσία διὰ νὰ δύναται νὰ χρησιμοποιηθῆ ἀποτελεσματικῶς πρὸς τὸν σκοπὸν αὐτόν. Τὴν ἐμπειρίαν του αὐτὴν συνάψισεν εἰς τὴν μνημειώδη ἀναμνηστικὴν διάλεξιν τοῦ Hunter⁴. Ἐξηκολούθησε νὰ μελετᾷ τὴν κάθε βακτηριοκτόνον οὐσίαν, ἡ ὁποία ἐνεφανίζετο, καὶ νὰ τονίζῃ τὴν σπουδαιότητα τοῦ θεραπευτικοῦ τῆς δαίκτηου, ἥτοι τῆς σχέσεως τοξικότητος τοῦ φαρμάκου πρὸς τὰ μικρόβια καὶ τοξικότητος αὐτοῦ πρὸς τὰ κύτταρα τοῦ ἀνθρώπου, ὑπὸ τὰς αὐτὰς ἀκριβῶς συνθήκας.

Τὸ 1921 ὁ Fleming ἀνεκάλυψεν εἰς τοὺς «ἴστους καὶ ἐκκρίσεις» μίαν φυσικὴν ἀντισηπτικὴν οὐσίαν, τὴν ὁποίαν ἐπωνόμασε «Λυσοζύμη».

Ἐπέφερεν ἐκ κατάρρου καί, καθὼς ἐξήταζεν ἐν τρυβλίον ἄγαρ με καλλιέργειαν ἐνὸς κόκκου, ἔπεσεν ἐπάνω εἰς τὸ ἄγαρ σταγὼν ὑγροῦ τῆς ρινός του. Μετ' ὀλίγας ὥρας πέριξ τοῦ σημείου, ὅπου εἶχε πέσει τὸ ρινικὸν ἔκκριμα, εἶχε σχηματισθῆ μία καθαρὰ περιοχὴ: αἱ ἀποικίαι τῶν κόκκων εἶχον διαλυθῆ. Τὸ τυχαῖον αὐτὸ περιστατικὸν ὑπῆρξεν ἡ ἀφορμὴ τῆς σπουδαιότητος ἀνακαλύψεως τῆς λυσοζύμης ὑπὸ τοῦ Fleming. Ἡ ἀνακάλυψις τῆς πενικιλίνης, ἑπτὰ ἔτη ἀργότερον, ἦτο μία ἀκριβῆς ἐπανάλυψις τῶν συνθηκῶν ἀνακαλύψεως τῆς λυσοζύμης—με ἄλλα μικρόβια, με ἄλλην βακτηριοκτόνον οὐσίαν. Καὶ ἦτο εὐκολωτέρα, διότι ὁ Fleming εἶχεν ἤδη ἐπινοήσει, διὰ τὴν μελέτην τῆς λυσοζύμης, ὅλας τὰς μεθόδους αἱ ὁποῖαι τοῦ ἐχρειάζοντο διὰ τὴν μελέτην τῆς πενικιλίνης.

4. Fleming A. 1919 Brit. J. Surg. 7, 99.

Μεταξὺ 1922—1927 ὁ Fleming ἐδημοσίευσεν ἕξ μελέτας ἐπὶ τῆς Λυσοζύμης⁵. Ἡ λυσοζύμη ἦτο ἐπίσης τὸ θέμα τῶν διαλέξεων Arris καὶ Gale⁶ καὶ τῆς Προεδρικῆς διαλέξεώς του εἰς τὴν Βασιλικὴν Ἑταιρείαν Ἱατρικῆς⁷. Θὰ ἀπαριθμήσω συντόμως τί ἐπραξεν ὁ Fleming καὶ τὰς ὑποθέσεις τὰς ὁποίας προέβαλεν, ὅταν εἶδε τὸ ἀπλοῦν αὐτὸ μικροβιολογικὸν φαινόμενον, ὅτι δηλαδὴ ὠρισμένα μικρόβια δὲν ἀναπτύσσονται εἰς τὴν γειντίασιν ρινικῆς ἐκκρίσεως. Αἱ μελέται του περὶ τῆς λυσοζύμης δεικνύουν τὴν ἐπιστημονικὴν φαντασίαν τοῦ Fleming, δεικνύουν ὅτι μία μικρὰ παρατήρησις, τὴν ὁποίαν ἄλλοι ἴσως δὲν θὰ ἐπρόσεχον, τοῦ ἔδωκε τὴν ἀφορμὴν νὰ συλλάβῃ ἀμέσως τὴν σημασίαν καὶ τὴν σπουδαιότητα τοῦ φαινομένου τὸ ὁποῖον εἶχε παρατηρήσει, ὅτι ὁ νοῦς του ἐπεξετάθη πρὸς ὅλας τὰς κατευθύνσεις, ἀνοίγων νέους δρόμους· ὅτι προσεπάθησε νὰ θεραπεύσῃ γενικὰς μικροβιακὰς λοιμώξεις με ἐνδοφλεβίους ἐνέσεις λυσοζύμης (διότι ἡ λυσοζύμη ἦτο τὸ πρῶτον ἀντισηπτικὸν ἀπὸ ὅσα εἶχεν ἐξετάσει, τὸ ὁποῖον ἐφόρευε τὰ μικρόβια χωρὶς νὰ βλάβῃ τὰ κύτταρα τοῦ ἀνθρώπινου ὀργανισμοῦ). Αἱ ἐργασίαι του αὐταὶ δεικνύουν ἐπίσης τὴν δεξιότητά του νὰ ἐπινοῇ νέας μεθόδους πρὸς ἐξυπηρέτησιν τῆς ἐρεύνης του.

Ἡ πρώτη σκέψις τοῦ Fleming ἦτο ὅτι τὸ ρινικὸν ὑγρὸν θὰ περιεῖχε βακτηριοκτόνον οὐσίαν. Διὰ νὰ δυνηθῇ νὰ δοκιμάσῃ καὶ νὰ ἀποδείξῃ τὴν ὑπόθεσιν αὐτὴν, ἐπενόησε νέας μεθόδους (τὰς μεθόδους αὐτὰς μετεχειρίσθη ὀλίγα ἔτη ἀργότερον εἰς τὴν μελέτην τῆς πενικιλίνης, κατέστησαν δὲ ἡ βάσις ὅλων τῶν μεθόδων τιτλοποιήσεως τῶν βιοθεραπευτικῶν). Ἐν συνεχείᾳ διεπίστωσεν ὅτι ἡ μικροβιοκτόνος αὐτὴ οὐσία, ἡ λυσοζύμη, εὐρίσκεται εἰς πολλοὺς ἰστούς καὶ ἐκκρίσεις τῶν ἀνθρώπων, τῶν ζώων καὶ τῶν φυτῶν.

Παρατήρησεν ὅτι ἡ ἐκκρίσις τῆς ἦτο ἰδιαίτερος ἄφθονος εἰς ἐκτεθειμένα εἰς μολύνσεις μέρη τοῦ ὀργανισμοῦ, ὅπως εἰς τοὺς ὀφθαλμούς, τὰς ἀναπνευστικὰς ὁδοὺς, τὸ στρῶμα τῆς ἰνικῆς τὸ ὁποῖον καλύπτει τὰ τραύματα, ὅπως ἐπίσης καὶ εἰς ἰστούς οἵτινες στεροῦνται ἄλλων μέσων προστασίας ὅπως οἱ χόνδροι καὶ ἐσκέφθη, ὅτι ἴσως ἦτο σκοπὸς τῆς φύσεως νὰ θέσῃ ἐκεῖ τὴν λυσοζύμην διὰ νὰ προστατεύῃ τὰς περιοχὰς αὐτάς.

5. Fleming A. 1922 Proc. Roy. Soc. B. **93**, 306.

Fleming A. & Allison V.D. 1922 Proc. Roy. Soc. B. **94**, 142.

» » 1922 Brit. J. Exp. Path. **3**, 252.

» » 1924 Lancet **1**, 1303.

» » 1925 Brit J. Exp. Path. **6**, 87.

» » 1927 » » » » **8**, 214.

6. Fleming A. 1929 Lancet **1**, 217.

7. Fleming A. 1932 Proc. R. Soc. Med. **26**, 71.

Προέβαλε την υπόθεσιν ὅτι ἡ λυσοζύμη ἦτο ἡ πρωτόγονος καὶ λίαν σημαντικὴ ἄμυνα, τὴν ὁποίαν παρέσχεον ἡ φύσις εἰς πᾶσαν ζῶσαν ὕλην. Διεπίστωσεν ὅτι ἡ λυσοζύμη διαφόρων ἰστών καὶ ἐκκρίσεων ἐξασκοῦσε διαφορετικὴν ἐνέργειαν ἐναντίον διαφόρων μικροβίων καὶ ὑπέβαλε τὴν ἰδέαν ὅτι αὐτὴ ἦτο ἴσως ἡ αἰτία τῆς ἀνοσίας ὠρισμένων ἰστών εἰς ὠρισμένας λοιμώξεις.

Ἐπεξεργαζόμενος περαιτέρω τὴν κατεύθυνσιν ταύτην προέβαλε τὴν υπόθεσιν ὅτι ἡ παθογόνος ἐπίδρασις ὠρισμένων μικροβίων ἐπὶ ὠρισμένων ζωϊκῶν εἰδῶν, καὶ ὄχι ἐπὶ ἄλλων, πιθανῶς νὰ ὠφείλετο εἰς διάφορον ἐπίδρασιν τῆς λυσοζύμης τοῦ ζωϊκοῦ εἴδους ἐπὶ τῶν μικροβίων αὐτῶν.

Ἐπέθεσεν ὅτι ἡ διάφορος παθογόνος ἐπίδρασις ἐπὶ τοῦ ἀνθρώπου καὶ τῶν ζῶων μικροβίων παρομοίων χαρακτηριστικῶν, ὡς π.χ. τοῦ βακίλλου τῆς ψευδοφυματιώσεως καὶ τοῦ βακίλλου τῆς πανώλους ἢ τοῦ βακίλλου τοῦ Bang καὶ τοῦ μελιτοκόκου, πιθανὸν νὰ ὠφείλετο εἰς διαφορὰν τῆς εὐαισθησίας των πρὸς τὴν λυσοζύμην τῶν ἀνθρώπων καὶ τῶν ζῶων. Ἡ λυσοζύμη ἦτο ἰδιαιτέρως δραστικὴ ἐπὶ σαπροφυτικῶν μικροβίων, ἐνῶ ἡ ἐνέργειά της ἐπὶ τῶν ἰσχυρῶς παθογόνων ὀργανισμῶν ἦτο μικρά. Αὐτὸ εἶναι φυσικόν, ἐσκέφθη ὁ Fleming. Τὰ εὐαίσθητα εἰς τὴν λυσοζύμην τοῦ ὀργανισμοῦ μικρόβια πρέπει νὰ καταστρέφονται, προτοῦ νὰ δυνηθοῦν νὰ ἐγκατασταθοῦν καὶ νὰ προκαλέσουν λοιμώξεις· εὐαίσθητον εἰς τὴν λυσοζύμην ἐνὸς ζωϊκοῦ εἴδους μικροβιον δὲν εἶναι δυνατὸν νὰ εἶναι παθογόνον πρὸς τὸ εἶδος αὐτό, αἱ δύο ἔννοιαι εἶναι ἀσυμβίβαστοι. Ὁ Fleming ἐσκέφθη ὅτι ἴσως ἕνια τῶν παθογόνων μικροβίων νὰ ἀποτελοῦνται ἀπὸ φυλάς κατ' ἀρχὴν εὐαίσθητους εἰς τὴν λυσοζύμην, αἵτινες ἀνέπτυξαν ἀντίστασιν εἰς αὐτήν. Καὶ πράγματι παρατήρησε καὶ περιέγραψε ποικιλίας εὐαίσθητων εἰς τὴν λυσοζύμην μικροβίων, τὰ ὁποῖα ἀνέπτυξαν ἀντίστασιν πρὸς αὐτήν καὶ ἐκαλλιέργησεν εὐαίσθητους φυλάς μὲ μικρὰς ἀλλὰ συνεχῶς ἀύξανόμενας ποσότητας λυσοζύμης, ἐπιτυχῶν οὕτω τὴν ἀνάπτυξιν πολὺ ἀνθεκτικῶν ποικιλιῶν τῶν μικροβίων αὐτῶν.

Ἐσκέφθη ὅτι ὑπῆρχε κάποια σχέσις μεταξὺ τῆς βακτηριολυτικῆς δυνάμεως τῆς λυσοζύμης καὶ τῆς ἐνδοκυτταρικῆς καταστροφῆς τῶν μικροβίων ὑπὸ τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων καὶ ἀπέδειξεν ὅτι ἡ λυσοζύμη ἢ περιεχομένη ἐντὸς τῶν κυττάρων ἦτο ὁ κυριώτερος παράγων τῆς ἐνδοκυτταρικῆς καταστροφῆς. Ἐπέβαλε περαιτέρω τὴν υπόθεσιν ὅτι τὰ μικρόβια, καθιστάμενα μᾶλλον ἀνθεκτικὰ πρὸς τὴν λυσοζύμην, θὰ ἐγίνοντο ἴσως ἐπίσης μᾶλλον παθογόνα.

Ἀφοῦ διεπίστωσεν ὅτι ἡ λυσοζύμη, εἰς μεγαλύτεραν πυκνότητα αὐτῆς ἥτις συναντᾶται φυσιολογικῶς εἰς τὸ αἷμα, δὲν ἦτο τοξικὴ διὰ τὰ λευκὰ αἰμοσφαίρια ἢ τοὺς λοιποὺς ἰστούς τοῦ ὀργανισμοῦ καὶ ὅτι βακτηριοκτόνος πυκνότης ἠδύνατο νὰ διατηρηθῇ ἐντὸς τῆς κυκλοφορίας τοῦ αἵματος ἐπὶ χρονικὸν διάστημα ἀριετὸν διὰ νὰ

φέρη ἀποτέλεσμα, ὁ Fleming ἀπεπειράθη νὰ μεταχειρισθῆ τὴν λυσοζύμην διὰ τὴν καταπολέμησιν ἀσθενειῶν ὀφειλομένων εἰς εὐαίσθητα εἰς τὴν δρᾶσιν τῆς μικρόβια. Διὰ νὰ ἐλέγξη, κατὰ τὴν θεραπείαν, τὴν πυκνότητα τῆς λυσοζύμης εἰς τὸ αἷμα, ἐπένοησε μέθοδον τιτλοποιήσεώς της ἐν αὐτῷ. Τὴν μέθοδον αὐτὴν μετεχειρίσθη ἀργότερον διὰ τὴν τιτλοποίησιν τῆς πενικιλίνης εἰς τὸ αἷμα καὶ εἶναι ἡ βᾶσις τῶν μετέπειτα ἀντιστοίχων τιτλοποιήσεων τῶν βιοθεραπευτικῶν.

Ὁ Fleming, διαπιστώσας ὅτι τὸ λευκὸν τοῦ φῶϋ περιέχει λυσοζύμην εἰς πολὺ μεγαλύτεραν πυκνότητα τῆς εἰς τὸ ἀνθρώπινον σῶμα εὐρισκομένης, ἐδοκίμασε νὰ ἀυξήσῃ τὴν πυκνότητα εἰς τὸ αἷμα δι' ἐνέσεων διαλύσεων λευκοῦ τοῦ φῶϋ. Ὡς συμπέρασμα τῶν δοκιμῶν αὐτῶν ἔγραψε: «*Εἶναι δυνατόν, εἰς περιπτώσεις γενικευμένης λοιμώξεως, διὰ μικροβίου εὐαισθήτου εἰς τὴν βακτηριολυτικὴν ἐνέργειαν τοῦ λευκοῦ τοῦ φῶϋ, π.χ. διὰ ἐντεροκόκκων, αἱ ἐνδοφλέβιοι ἐνέσεις λευκοῦ τοῦ φῶϋ νὰ φέρουν εὐεργετικὰ ἀποτελέσματα*»⁸. Πόσον πτωχὰ καὶ ἀνωφελῆ θὰ ἦσαν ἀκόμη τὸ 1924 ὅλα τὰ ὑπάρχοντα μέσα διὰ τὴν καταπολέμησιν τῶν σηψαιμιῶν, διὰ νὰ προτείνῃ ὁ Fleming τὴν χορήγησιν λευκοῦ τοῦ φῶϋ ἐνδοφλεβίως!

Ἡ λυσοζύμη εὐρίσκετο εἰς τὸ λευκὸν τοῦ φῶϋ εἰς ἀγνωστον ἀραίωσιν—ἐὰν ἦτο δυνατόν νὰ ἀπομονωθῆ εἰς καθαρὰν μορφήν, θὰ ἦτο ἴσως δυνατόν νὰ δίδεται εἰς μεγαλύτεραν ποσότητα καὶ ἴσως θὰ ἦτο ἀποτελεσματικωτέρα; Ἀπηλλαγμένη τῆς πρωτεΐνης τοῦ φῶϋ (δὲν ἦτο γνωστὴ ἡ χημικὴ σύστασις τῆς λυσοζύμης) θὰ ἦτο ἴσως δυνατόν νὰ δίδεται ἐπὶ μακροτέρας περιόδου, χωρὶς φόβον τῆς ἀλλεργείας;

Ὁ Fleming καὶ ὁ Allison ἐπομένως ἔκαμαν ἐρασιτεχνικὰς, καὶ ἀνεπιτυχεῖς, ἀποπείρας νὰ ἀπομονώσουν τὴν λυσοζύμην: Δὲν ἦσαν χημικοὶ καὶ δὲν ὑπῆρχε χημικὸς εἰς τὸ ἐργαστήριον τοῦ Almroth Wright. Ὁ Wright δὲν ἐπίστευεν εἰς τοὺς χημικούς.

Τὸ 1926 ὁ νεαρὸς ἰατρὸς Frederick Ridley, ὅστις εἶχεν ὀλίγας γνώσεις χημείας, ἤλθε νὰ ἐργασθῆ εἰς τὸ ἐργαστήριον. Ὁ Fleming τοῦ ἐζήτησε νὰ προσπαθήσῃ νὰ ἀπομονώσῃ τὴν λυσοζύμην. Αἱ προσπάθειαι τοῦ Ridley ἀπέτυχον.

Συγχρόνως, καὶ παρὰ τὴν ἀπογοητευτικὴν ἐμπειρίαν του ἐπὶ τῆς ἐνεργείας τῶν ἀντισηπτικῶν⁹, ὁ Fleming, μεταξὺ 1919 καὶ 1924, εἶχε κάμει περαιτέρω ἐρεύνας ἐπὶ τῶν ἀντισηπτικῶν—ιδίως ἐπὶ τοῦ θεραπευτικοῦ συντελεστοῦ των—διὰ νὰ ἐξακριβώσῃ ἂν ἦτο δυνατόν νὰ χρησιμοποιηθοῦν ὡς χημειοθεραπευτικά. Χρησιμοποιῶν τὴν μέθοδον τῆς ὑαλίνου κυψέλης, ἡ ὁποία εἶχε προσφάτως ἐπινοηθῆ εἰς τὸ ἐργαστήριόν των, ὁ Fleming διηρέυνησε καὶ πάλιν ἐμπεριστατωμένως τὴν συγκρι-

8. Fleming A. καὶ Allison V.D. 1924 Lancet 1, 1303.

9. Fleming A. 1919 Brit. J. Surg. 7, 99.

τικήν ἐνέργειαν ὄλων τῶν γνωστῶν ἀντισηπτικῶν εἰς διαφόρους πυκνότητος ἐπὶ μικροβίων καὶ ἐπὶ λευκοκυττάρων. Τὸ 1924 ἐδημοσίευσε μελέτην¹⁰ ἀνακοινῶν τὰ συμπεράσματά του. Ἦσαν καὶ πάλιν ἀποκαρδιωτικά: ὅλαι αἱ βακτηριοκτόνοι οὐσίαι εὐρέθη ὅτι εἶχον μεγαλύτεραν τοξικὴν ἐπίδρασιν ἐπὶ τῶν κυττάρων τοῦ ἀνθρώπου. «Τὰ πειράματα αὐτά, κατέληξεν, ἀποδεικνύουν ὅτι ἐλάχισται ἐλπίδες ὑπάρχουν νὰ ἐπιτευχθῆ ἢ καταστrophῆ τῶν μικροβίων τῶν κυκλοφορούντων ἐντὸς τοῦ αἵματος εἰς περιπτώσεις σηψαιμίας, διὰ τῆς ἐνέσεως ἐντὸς τῆς κυκλοφορίας τοῦ αἵματος ὁποιοῦδήποτε ἐκ τῶν ἀντισηπτικῶν τῶν ἐν κοινῇ χρήσει»¹⁰.

Τὸ 1926 ὁ Fleming ἀκολουθῶν μίαν τυχαίαν παρατήρησιν, διεπίστωσεν ὅτι μετὰ ἐνδοφλεβικὴν ἔνεσιν ὑπερτονικοῦ ἁλατος τὸ κυκλοφοροῦν αἷμα ἀπέκτα ἠύξημένην βακτηριοκτόνον δύναμιν. Ἐχορήγησεν ἀμέσως ἐνδοφλεβίως εἰς κόνικλους ὑπερτονικά διαλύματα χλωριούχου νατρίου διαφόρου πυκνότητος καὶ εὗρεν εἰς ὅλας τὰς περιπτώσεις αὐξήσιν τῆς βακτηριοκτόνου δυνάμεως τοῦ αἵματος. Ἀφοῦ καθώρισεν τὸν βαθμὸν πυκνότητος, ὅστις θὰ προεκάλει τὴν αὐξήσιν τῆς βακτηριοκτόνου δυνάμεως χωρὶς δυσάρεστον ἐπενέργειαν ἐπὶ τοῦ ὀργανισμοῦ, ὁ Fleming ἐζήτησε καὶ τοῦ ἐπετρέπη ὑπὸ τῶν κλινικῶν ἰατρῶν, νὰ δοκιμάσῃ τὴν μέθοδον ἐπὶ ἀσθενῶν διὰ τοὺς ὁποίους δὲν ὑπῆρχεν ἄλλη ἐλπίς σωτηρίας.

Αἱ ἐνέσεις ὑπερτονικοῦ διαλύματος χλωριούχου νατρίου προεκάλεον μικρὰν καλυτέρευσιν τῶν ἀσθενῶν καὶ ὁ Fleming συνέστησεν εἰς τοὺς ἰατροὺς, ἐφ' ὅσον ἄλλο ἀποτελεσματικὸν μέσον δὲν ὑπῆρχε, νὰ τὰς μεταχειρίζωνται: «ἦσαν ἀβλαβεῖς καὶ εἶχον ἐδεργετικά τινα ἀποτελέσματα»¹¹.

Τὸ αὐτὸ ἔτος τοῦ ἐζητήθη νὰ γράψῃ ἄρθρον περὶ ἀντισηπτικῶν διὰ τὴν Βρετανικὴν Ἐγκυκλοπαιδείαν. Τὰ παρατιθέμενα ἀποσπάσματα ἀπὸ τὸ ἄρθρον αὐτὸ δίδουν τὰς τότε ἀπόψεις του ἐπὶ τοῦ θέματος.

«*Α ν τ ι σ η π τ ι κ ἄ* — Κατὰ τὰ τελευταῖα ἔτη ἢ ἐπὶ τῶν ἀντισηπτικῶν ἔρευνα ἠκολούθησε δύο κυρίως κατευθύνσεις — τὴν παραγωγὴν ἀποτελεσματικωτέρων ἀντισηπτικῶν πρὸς ἐξωτερικὴν χρῆσιν καὶ τὴν ἐπεξεργασίαν χημικῶν οὐσιῶν οὕτως, ὥστε νὰ δύνανται νὰ εἰσαχθοῦν ἐντὸς τῆς κυκλοφορίας τοῦ αἵματος δι' ἐνδοφλεβίων ἐνέσεων διὰ νὰ καταστρέφουν τὰ μικροβία τῆς λοιμώξεως. Συγχρόνως ἔγιναν πολλὰ ἔρευνα ἐπὶ τῶν φυσικῶν ἀντισηπτικῶν διὰ τῶν ὁποίων ἀπαλλάσσεται τὸ σῶμα ἀπὸ ὠρισμένας λοιμώξεις. . .».

«*Χ η μ ε ι ο θ ε ρ α π ε ί α* — Ἡ ἰδεώδης μέθοδος χρησιμοποίησεως ἐνός ἀντισηπτικοῦ διὰ τὴν θεραπείαν μικροβιακῆς λοιμώξεως εἶναι νὰ εἰσαχθῆ τοῦτο ἐντὸς

10. Fleming A. 1924 Proc. Roy. Soc. B. 96, 171.

11. Fleming A. 1926 Brit. J. Exp. Path. 7, 274.

τῆς κυκλοφορίας τοῦ αἵματος οὕτως, ὥστε νὰ φθάσῃ εἰς πᾶσαν ἐστίαν λοιμώξεως καὶ νὰ καταστρέψῃ τὰ μικρόβια. Διὰ τὰς συνήθεις μικροβιακὰς λοιμώξεις τὸ ἰδανικὸν τοῦτο δὲν ἔχει ἀκόμη πραγματοποιηθῆ, ἀλλὰ σημαντικὴ πρόοδος ἔχει ἐπιτευχθῆ πρὸς τὴν κατεύθυνσιν ταύτην εἰς ὠρισμένας παθήσεις. . .». Καὶ ὠμίλησε περὶ τῆς σαλβαρσάνης, διὰ τὴν σύφιλιν, περὶ ἑνὸς παραγώγου τῆς κινίνης, τῆς ὀπτοχίνης, ἣ ὅποια εἶχε μὲν ἀξιοσημείωτον εἰδικὴν δράσιν ἐπὶ τοῦ πνευμονιοκόκκου ἀλλὰ εἶχεν ὠρισμένας τοξικὰς ιδιότητες αἰ ὅποια τὴν καθίστων ἀκατάλληλον πρὸς θεραπευτικὴν χρῆσιν, περὶ τῆς ἐμετίνης διὰ τὴν ἀμειβαδικὴν δυσεντερίαν, καὶ περὶ τοῦ «Bayer 205» διὰ τὴν νόσον τοῦ ὕπνου, καὶ συνεπέρανε εἰς τὸ τέλος τοῦ κεφαλαίου περὶ χημειοθεραπείας μὲ τὰ ἐξῆς:

«Τὸ γεγονός ὅτι δύνανται νὰ παρασκευασθοῦν φάρμακα, τὰ ὅποια ἔχουν ὠρισμένην εἰδικὴν ἐπίδρασιν ἐπὶ ἑνὸς ὠρισμένου μικροβίου παρέχει ἐλπίδας ὅτι θὰ παραχθοῦν εἰς τὸ προσεχὲς μέλλον χημικαὶ οὐσίαι, αἰ ὅποια θὰ καταστρέφουν τὰ συνήθη νοσογόνα μικρόβια χωρὶς νὰ βλάπτουν τοὺς ἰστούς καὶ θὰ παράσχουν οὕτω εὐκόλον καὶ ἀσφαλῆ ἴασιν τῶν κοινῶν λοιμώξεων»¹².

Τὸν Φεβρουάριον τοῦ 1928 ὁ Fleming ἐδημοσίευσε μελέτην «ἐπὶ τῆς βακτηριοκτόνου δυνάμεως τοῦ ἀνθρωπίνου αἵματος καὶ τινων μεθόδων ἀλλοιώσεως αὐτῆς»¹³. Ὅπως καὶ εἰς τὴν μελέτην τοῦ 1909 κατὰ τὰς ἀρχὰς τῆς σταδιοδρομίας του, οὕτω καὶ εἰς τὸ ἄρθρον τοῦτο, δημοσιεύθην ὀλίγους μῆνας προτοῦ νὰ ἀνακαλύψῃ τὴν πενικιλίνην, ὁ Fleming καταστρώνει καὶ ἐδῶ πῖνακα τῶν μέσων τὰ ὅποια ἦσαν τότε διαθέσιμα διὰ τὴν θεραπείαν τῶν μικροβιακῶν μολύνσεων. Αὐτὴν τὴν φοράν, ὡς ἐὰν νὰ ἤθελε νὰ σημειώσῃ πῶς εἶχον αἰ ἐπιστημονικαὶ γνώσεις ἐπὶ τοῦ θέματος προτοῦ νὰ ἀνακαλύψῃ τὴν πενικιλίνην.

«Μέθοδοι ἀλλοιώσεως τῆς βακτηριοκτόνου δυνάμεως τοῦ αἵματος

Αὗται δύνανται νὰ καταμεμηθοῦν εἰς κατηγορίας ὡς ἐξῆς:

- α. Μέθοδοι ἐπαυξήσεως τῆς ὀφωννικῆς ἐνεργείας τοῦ αἵματος.
- β. Μέθοδοι ἐπαυξήσεως τοῦ ἀριθμοῦ τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων.
- γ. Μέθοδοι ἐνισχύσεως τῆς ἀποτελεσματικότητος τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων.
- δ. Μέθοδοι φυσικῆς ἐπιδράσεως, π.χ. φῶς.
- ε. Χημικαὶ μέθοδοι:
 - I. Εἰσαγωγή εἰς τὸν ὄργανισμὸν χημικῶν οὐσιῶν ἀποσκοπουσῶν νὰ ἐπιδράσουν ἀμέσως ὡς ἀντισηπτικά (δὲν ὑπῆρχον τοιαῦτα διὰ τὰ κοινὰ παθογόνα μικρόβια, ὡς ὁ ἴδιος εἶχεν ἀποδείξει).

12. Fleming A. 1926 Βρεττανικὴ Ἐγκυκλοπαιδεία.

13. Fleming A. 1928 Proc. R. Soc. Med. **21**, 859.

II. Είσαγωγή χημικῶν οὐσιῶν, αἱ ὁποῖαι ἐπιδρῶν ἐπὶ τῶν μικροβίων κατὰ τρόπον ὥστε νὰ τὰ καταστήσουν εὐαίσθητα εἰς τὴν βακτηριοκτόνον ἐνέργειαν τοῦ αἵματος.

III. Είσαγωγή χημικῶν οὐσιῶν, αἱ ὁποῖαι ἐπιφέρουν γενικὴν ὑψωσιν τῆς βακτηριοκτόνου δυνάμεως τοῦ αἵματος».

Διὰ τὰς χημικὰς μεθόδους δίδει τὰς κατωτέρω ἐπεξηγήσεις :

«ε. Χημικαὶ Μέθοδοι.

I. Είσαγωγή εἰς τὸν ὄργανισμόν χημικῶν οὐσιῶν ἀποσκοποῦσῶν νὰ ἐπιδράσῃ ἀμέσως ὡς ἀντισηπτικά: Ἐννοῶ ὅτι τὰ φάρμακα ἐνέμενα θὰ συνενωθοῦν μὲ τὰ μολυσματικὰ μικρόβια καὶ θὰ τὰ καταστρέψουν. Ἐπὶ τῆς βάσεως ταύτης ἐστηρίχθη ὀλόκληρος ἡ χημειοθεραπεία τοῦ Ehrlich καὶ τῶν ὁπαδῶν του. Ὅλοι γνωρίζουν πόσον ἐπιτυχὴς ὑπῆρξεν ἡ χημειοθεραπεία εἰς τὴν σφίλιν καὶ ἄλλας παθήσεις σπειροχαιτῶν, εἰς τὴν τρυπανοσωμιάσιν, τοὺς ἐλώδεις πυρετοὺς καὶ τὴν ἀμοιβαδικὴν δυσεντερίαν, ἀλλὰ εἰς τὰς συνήθεις μικροβιακὰς παθήσεις δὲν ἐσημείωσε τόσην ἐπιτυχίαν»¹⁴.

Περαιτέρω ἐξηγεῖ, διατὶ ἡ πειραματικὴ δοκιμασία μιᾶς ἀντιμικροβιακῆς οὐσίας *in vitro* διὰ τῆς ὑαλίνης κυψέλης δύναται νὰ δώσῃ τὴν ἀπάντησιν, τὴν ὁποίαν θὰ δώσῃ καὶ τὸ πείραμα ἐπὶ ζῳῶν. «Ἄν μία χημικὴ οὐσία, ἐνιμεμένη, εἶναι ἱκανὴ νὰ φονεύσῃ τὰ μικρόβια ἐντὸς τοῦ αἵματος, θὰ ἔπρεπε νὰ εἶναι δυνατόν νὰ ἀναπαραστήσωμεν τὴν ἐνέργειαν αὐτὴν *in vitro* ἀναμειγνύοντες ὠρισμένας ποσότητας τῆς οὐσίας μετὰ μεμολυσμένου αἵματος, ἔξω τοῦ σώματος, καὶ σημειοῦντες τὴν τύχην τῶν μικροβίων». Περιγράφει καὶ πάλιν τὴν πειραματικὴν δοκιμὴν ἐνὸς τῶν ἀντισηπτικῶν διὰ τῆς μεθόδου τῆς ὑαλίνης κυψέλης καὶ τὰ ἐπιτευχθέντα ἀποτελέσματα ὅσον ἀφορᾷ εἰς τὴν σχέσιν τοξικότητος πρὸς τὰ μικρόβια καὶ πρὸς τὰ λευκὰ αἰμοσφαίρια. Τὰ πειράματα αὐτὰ καὶ πάλιν ἀποδεικνύουν ὅτι τὸ ἀντισηπτικὸν εἶχε μεγαλύτεραν τοξικότητα διὰ τὰ λευκὰ αἰμοσφαίρια. «Τοιοῦτου εἴδους ἀποτελέσματα, καταλήγει, εὐρίσκονται μὲ ὅλα σχεδὸν τὰ ἀντισηπτικά τὰ ἐν κοινῇ χρήσει καὶ εἶναι προφανές, ὅτι, ὅταν ἡ χημικὴ οὐσία φονεύῃ τὰ λευκὰ αἰμοσφαίρια πολὺ ἐυκολώτερον ἢ ὅσον φονεύει τὰ μικρόβια, δὲν ὑπάρχει ἐλπίς ὅτι δύναται νὰ χρησιμοποιηθῇ ὡς ἀποτελεσματικὸν ἀντισηπτικὸν ἐντὸς τοῦ αἵματος».

Ἐν τούτοις, παρὰ τὴν ἀπογοητευτικὴν ἐμπειρίαν, παρὰ τὰ συνεχῶς ἀμετάβλητα ἀρνητικὰ ἀποτελέσματα τῶν δοκιμῶν του ἐπὶ ὅλων τῶν ὁποίωνδήποτε βακτηριοκτόνων οὐσιῶν, ὁ Fleming ἐξάκολουθεῖ νὰ ἐλπίζει, καὶ καταλήγει :

14. Fleming A. 1928 Proc. R. Soc. Med. 21, 859.

«Πρὸς τὸ παρὸν δὲν φαίνεται νὰ ὑπάρχουν πολλαὶ πιθανότητες νὰ εὐρεθῇ ἀντισηπτικόν, τὸ ὁποῖον νὰ φονεύῃ τὰ μικρόβια ἐντὸς τοῦ ὄργανισμοῦ. Ὑπάρχει ὁμοσποιά τις ἐλπίς νὰ παραχθοῦν χημικαὶ οὐσίαι ἔχουσαι εἰδικὴν συγγένειαν πρὸς ὠρισμένα μικρόβια καὶ ἱκαναὶ ἴσως νὰ φονεύουν αὐτὰ τὰ μικρόβια ἐντὸς τοῦ αἵματος, μολονότι πιθανὸν νὰ εἶναι τελείως ἀβλαβεῖς ἐπὶ ἄλλων, ἀκόμη καὶ συγγενῶν μικροβίων. . .»¹⁵.

Εἰς τὴν ἰδίαν αὐτὴν, τελευταίαν πρὸ τῆς ἀνακαλύψεως τῆς πενικιλίνης μελέτην, ὁ Fleming ὁμιλεῖ περὶ μιᾶς ἀκόμη ἀπαιτήσεως:

«Τὸ πρόβλημα τῆς θεραπείας ὀξειῶν λοιμώξεων δὲν λύεται ὅταν ἔχωμεν ἀξήσει τὴν δύναμιν τοῦ αἵματος νὰ φονεύῃ τὰ μολύνοντα μικρόβια. Ὑπάρχει ἄλλο πρόβλημα, ἢ λύσις τοῦ ὁποῖου δυνατὸν νὰ εἶναι δυσκολωτέρα, ἥτοι πῶς νὰ φέρωμεν τὰς βακτηριοκτόνους οὐσίας ἀπὸ τὸ κυκλοφοροῦν αἷμα εἰς ἐπαφὴν μὲ τὰ μικρόβια τὰ ὁποῖα εὐρίσκονται εἰς τοὺς ἰστούς καὶ τὰ ὅργανα. . . οὐδεμία ἔρευνα περὶ τῆς βακτηριοκτόνου ἐπιδράσεως τοῦ αἵματος εἶναι πλήρης ἄνευ τῆς ὑπομνήσεως τοῦ σοβαροτάτου αὐτοῦ προβλήματος»¹⁵.

Ἡ πενικιλίνη ἀνεκαλύφθη ὑπὸ τοῦ Fleming τὸν Σεπτέμβριον τοῦ 1928. Ὡς εἶναι φυσικόν, ὁ Fleming δὲν εἶχε κατὰ νοῦν τὴν στιγμὴν ἐκείνην ὅτι εἷς μύκης ἠδύνατο νὰ παραγάγῃ βακτηριοκτόνον οὐσίαν. Κατὰ τὴν πάροδον τῶν αἰώνων, εἰς διάφορα μέρη τοῦ κόσμου ἀναφέρεται ὅτι εἶχον παρατηρηθῆ παραδόξά τινα φαινόμενα ἐν σχέσει πρὸς μύκητας οἱ ὁποῖοι πιθανὸν νὰ ἦσαν πενικιλίνη, πιθανὸν καὶ ὄχι. Ἐξ ἐκείνων, οἱ ὁποῖοι εἶχον παρατηρήσει τὰ φαινόμενα ταῦτα, ὀλίγοι ἦσαν μεγάλοι ἐπιστήμονες, οἵτινες ἐκράτησαν σημειώσεις, αἵτινες εὐρέθησαν εἰς τὰ ἀρχεῖα των, ὡς τοῦ Lister. Ὑπῆρχον ἐπίσης καὶ αἱ γραφαὶ χωρικαί, αἱ ὁποῖαι ἐπέθετον μουχλιασμένον ἄρτον ἐπὶ τῶν πληγῶν. Εἰς τὴν περίπτωσιν αὐτὴν, ἐὰν («ἢ μούχλα») ἦτο πενικιλίον notatum, τὰ ἀποτελέσματα ἠδύνατο νὰ εἶναι εὐνοϊκά. Ἐὰν ὄχι, ἦσαν πιθανῶς καταστρεπτικά. Ὡς ἦτο φυσικόν, πάντα ταῦτα ἤλθον εἰς φῶς μετὰ τὴν ἀνακάλυψιν τῆς πενικιλίνης.

Ὁ Fleming ἀνεκάλυψε τὴν πενικιλίνην ἀπὸ μίαν τυχαίαν παρατήρησιν, παρομοίαν ἐκείνης, ἢ ὁποῖα ὀλίγα ἔτη ἐνωρίτερον τὸν εἶχεν ὀδηγήσει εἰς τὴν ἀνακάλυψιν τῆς λυσοζύμης.

Ἴδου πῶς περιγράφει ὁ ἴδιος τὴν ἀνακάλυψιν εἰς τὴν ἀνακοίνωσίν του:

«Ἐνῶ εἰργαζόμεν ἐπὶ παραλλαγῶν σταφυλοκόκκων, ἔθεσα κατὰ μέρος ὠρισμένας καλλιέργειας εἰς τρυβλία Petri ἐπὶ τῆς τραπέζης τοῦ ἐργαστηρίου καὶ τὰς ἐξήταζον ἀπὸ καιροῦ εἰς καιρόν. Κατὰ τὴν διάρκειαν τῆς ἐξετάσεως τὰ τρυβλία ταῦ-

15. Fleming A. 1928 Proc. R. Soc. Med. 21, 859.

τα ἦσαν κατ' ἀνάγκην ἐκτεθειμένα εἰς τὸν ἀτμοσφαιρικὸν ἀέρα καὶ ἐμολύνθησαν ἀπὸ διαφόρους μικροοργανισμούς. Παρατήρησα ὅτι πέριξ μεγάλης ἀποικίας ἐνὸς μύκητος, ὅστις εἶχεν ἐπιμολύνει τὴν καλλιέργειαν, αἱ ἀποικίαι τῶν σταφυλοκόκκων ἐγένοντο διαφανεῖς καὶ προφανῶς διελύοντο».

«Προέβην εἰς ἀνακαλλιεργείας τοῦ μύκητος αὐτοῦ καὶ εἰς σχετικὰ πειράματα πρὸς ἐξακριβώσιν τῶν ιδιοτήτων τῆς βακτηριολυτικῆς οὐσίας ἢ ὅποια εἶχε διαχυθῆ εἰς τὸ περιβάλλον θρεπτικὸν ὑλικόν. Ἐῶρον ὅτι ὁ ζωμός, ἐντὸς τοῦ ὁποίου εἶχε καλλιεργηθῆ ὁ μύκης ἐπὶ μίαν ἢ δύο ἐβδομάδας εἰς θερμοκρασίαν δωματίου, εἶχεν ἀποκτήσει σαφεῖς ιδιότητες βακτηριοκτόνους καὶ βακτηριολυτικὰς ἐν σχέσει πρὸς πολλὰ τῶν κοινοτέρων μικροβίων»¹⁶.

Ἐπεταί λεπτομερῆς περιγραφή τῶν ἐξονυχιστικῶν δοκιμῶν εἰς τὰς ὁποίας ὑπέβαλε τὸν «ὄπον τοῦ μύκητος» τὸν ὁποῖον ὠνόμασε «ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ» (διότι ὁ μύκης, ἀπὸ τὸν ὁποῖον παρήγετο ἡ ἀντιβιοτικὴ οὐσία*, ἦτο ἐν εἶδος πενικιλίου, τὸ πενικίλλιον notatum).

Ἡ πενικιλίνη ἐπέτυχε θριαμβευτικῶς εἰς ἅλας τὰς δοκιμασίας. Ὁ χημειοθεραπευτικὸς τῆς δείκτης ἦτο ἀπιθάνως εὐνοϊκός: οὐδεμίαν βλάβην προεκάλει εἰς τὰ λευκὰ αἰμοσφαίρια καὶ τοὺς ἰστούς τοῦ ἀνθρώπινου ὀργανισμοῦ, ἐνῶ εἶχεν ἔντονον βακτηριοκτόνον δύναμιν, ἀκόμη καὶ εἰς ἀραίωσιν 1:800 ἔναντι πολλῶν πολὺ παθογόνων μικροβίων.

Ἡ τοξικότης ἰσχυρῶν ἀντιμικροβιακῶν διηθημάτων τοῦ ζωμοῦ τοῦ μύκητος ἐπὶ ζώων φαίνεται πολὺ χαμηλὴ. Εἴκοσι κυβικὰ ἑκατοστόμετρα ἐνιέμενα ἐνδοφλεβίως εἰς κόνικλον δὲν ἀπεδείχθησαν περισσότερον τοξικὰ τῆς αὐτῆς ποσότητος ζωμοῦ. Ἡμισυ κυβικὸν ἑκατοστόμετρον ἐνιεθὲν εἰς τὸ περιτόναιον μὲν βάρους περὶπου 20 χιλιογράμμων οὐδὲν τοξικὸν φαινόμενον προεκάλεσε. Διαρκῆς πλύσις ἐνδρειῶν μεμολυσμένων ἐπιφανειῶν ἐπὶ ἀνθρώπων ἀπὸ οὐδὲν τοξικὸν σύμπτωμα συνοδεύεται, ἐνῶ ὠραῖαι πλύσεις τοῦ ἐπιπεφυκότος τοῦ ἀνθρώπου ἐπὶ ὀλόκληρον ἡμέραν οὐδένα ἐρεθισμὸν προεκάλεσαν».

Ἐν vitro ἡ πενικιλίνη, ἣτις ἀναχαιτίζει πλήρως τὴν ἀνάπτυξιν τῶν σταφυλοκόκκων εἰς ἀραίωσιν 1/600, δὲν ἐπηρεάζει τὴν λειτουργίαν τῶν λευκοκυττάρων εἰς μεγαλύτερον βαθμὸν ἢ ὁ συνήθης ζωμός»¹⁶.

Ὁ Fleming ἐγνώριζεν ὅτι ὁ «ἐνεργὸς παράγων» ἦτο ἡραιωμένος εἰς μεγάλον βαθμὸν ἐντὸς τοῦ ζωμοῦ καλλιέργειας τοῦ πενικιλίου: «Τὰ σταγονίδια τοῦ ζωμοῦ κτρινοῦ ὑγροῦ, τὰ ὅποια συνάγονται ἐπὶ τῆς ἐπιφανείας τοῦ μύκητος, ἔχουν

16. Fleming A. 1929 Brit. J. Exp. Path. 10, 226.

* Ἀντιβιοτικὴ οὐσία = οὐσία παραγομένη κατὰ τὸν μεταβολισμὸν ζῶντος μικροοργανισμοῦ, ἣτις ἔχει τὴν ιδιότητα νὰ ἀναχαιτίζει τὴν ἀνάπτυξιν ἄλλου μικροοργανισμοῦ.

ύψηλόν αντιβακτηριακόν τίτλον. Ἐν δείγμα τοῦ ὑγροῦ αὐτοῦ ἀνεχαίτισε τὴν αὔξησιν τῶν σταφυλοκόκκων εἰς ἀραίωσιν 1/20.000, ἐνῶ ὁ ζωμὸς ἐντὸς τοῦ ὁποίου εἶχε καλλιεργηθῆ ὁ μύκης, τιτλοποιηθεὶς συγχρόνως ἀνεχαίτισε τὴν αὔξησιν τοῦ σταφυλοκόκκου εἰς ἀραίωσιν 1/800¹⁷ (Ὅταν ἐπετεύχθη ἡ ἐξαγωγή τῆς πενικιλίνης ὑπὸ καθαρὰν κρυσταλλικὴν μορφήν, ἀπεδείχθη ὅτι εἰς τὸν ζωμὸν αὕτη εὐρίσκετο εἰς ἀραίωσιν 1/1.000.000). Ὁ Fleming παρεκάλεισε τὸν Ridley, «τὸν νεαρὸν ἰατρὸν μὲ χημικὰς τινὰς γνώσεις», ὁ ὁποῖος εἶχεν ἤδη ἀποπειραθῆ νὰ ἀπομονώσῃ τὴν λυσοζύμη, καὶ ἄλλον νεαρὸν ἰατρὸν, τὸν Stewart Craddock, νὰ ἐξαγάγουν τὸν «ἐνεργὸν παράγοντα» ἀπὸ τὸν ζωμὸν τῆς καλλιεργείας. Ἡ προσπάθεια τῶν δύο νέων, μὲ πρωτόγονα μέσα καὶ ὄργανα τὰ ὁποῖα συνηρμολόγησαν μόνοι, τοὺς ἔφερε πολὺ πλησίον τῆς τελικῆς ἐπιτυχίας. Κατάρθωσαν νὰ συμπυκνώσουν τὸν ζωμὸν εἰς γλοιώδη πολτόν· «Ὁ συνάδελφός μου κ. Ridley διεπίστωσεν ὅτι, ἂν ἡ πενικιλίνη ἐξαμυθῆ ὑπὸ χαμηλὴν θερμοκρασίαν μέχρις ὅτου καταστῆ γλοιώδης πολτός, ἡ ἐνεργὸς οὐσία δύναται νὰ ἐξαχθῆ πλήρως μὲ ἀπόλυτον οἰνόπνευμα. Αὕτη οὐδόλως διαλύεται ἐντὸς αἰθέρος ἢ χλωροφορμίου»¹⁷. Κατὰ τὸ στάδιον ὅμως τῆς τελικῆς ἐξαγωγῆς ἡ βακτηριοκτόνος ἐνέργεια ἐξηφανίζετο. Οἱ δύο νέοι ἐγκατέλειψαν τὴν προσπάθειαν.

Ὁ Fleming αὐτὴν τὴν φορὰν ἐνόμισεν ὅτι εἶχεν ἐπὶ τέλος τὴν ιδεώδη χημειοθεραπευτικὴν οὐσίαν του, ἡ ὁποία εἶχεν ἔναντι τῆς λυσοζύμης τὸ μέγιστον πλεονέκτημα ὅτι ἀνεχαίτιζε τὴν ἀνάπτυξιν ἰσχυρῶς παθογόνων μικροβίων. Οὐδεμίαν ἀμφιβολίαν εἶχεν ὅτι συντόμως εἰδικὸς χημικὸς θὰ ἐξῆγε τὸν ἐνεργὸν παράγοντα ὑπὸ μορφήν κρυσταλλικὴν, ἀπηλλαγμένην κάθε προσμίξεως.

Τὴν 13ην Φεβρουαρίου τοῦ 1929 ἀνεκοίνωσε τὴν ἀνακάλυψίν του εἰς τὴν Λέσχην Ἱατρικῶν Ἐρευνῶν καὶ τὸν Ἰούλιον τοῦ 1929 ἐδημοσίευσεν μελέτην περὶ αὐτῆς¹⁷. Ἡ μελέτη αὕτη εἶναι πρότυπον ἐμπεριστατωμένης ἐρεῦνης. Μὲ τὸ σαφὲς καὶ λακωνικὸν ὕφος τοῦ ὁ Fleming καλύπτει ὀλόκληρον τὸ θέμα.

Ἔστω καὶ μὲ τὴν ἀνεπεξέργαστον, ἡραιομένην πενικιλίνην ὁ Fleming ἤρχισε πειράματα ὡς πρὸς τὴν δράσιν τῆς ἐπὶ τῶν λοιμώξεων, τοῦ ἐχθροῦ τὸν ὁποῖον ἐπολέμησεν ὅλην τὴν ζωὴν του. «Διεξάγονται πειράματα διὰ νὰ ἐξακριβωθῆ ἡ ἀξία τῆς εἰς τὴν θεραπείαν τῶν πυογόνων λοιμώξεων»¹⁷ γράφει, καὶ τελειώνει τὴν ἀνακοίνωσίν του συνοψίζων τὰ πειράματα καὶ συμπεράσματά του:

Σ Υ Ν Ο Ψ Ι Σ

1. Ὁρισμένον εἶδος πενικιλίου παράγει ἐν καλλιεργείᾳ ἰσχυρὰν βακτηριοκτόνον οὐσίαν. Ἡ ἀντιμικροβιακὴ δύναμις τῆς καλλιεργείας φθάνει τὸ ἀνώτατον ὄριόν

17. Fleming A. 1929 Brit. J. Exp. Path. 10, 226.

της μετά έπτά περίπου ημέρας υπό θερμοκρασίαν 20° K και μετά δέκα ημέρας έλαττώνεται, έως ότου εξαφανισθῆ μετά τέσσαρας έβδομάδας.

2. Τò καλύτερον θρεπτικόν ύλικόν διά τήν παραγωγήν τῆς αντιμικροβιακῆς ού-
σίας εἶναι ὁ συνήθης θρεπτικός ζωμός.
3. Ὁ ενεργός παράγων διηθεῖται εὐκόλως καί εἰς τὰ διηθήματα τῆς καλλιεργείας
τοῦ μύκητος ἐν ζωμῷ ἐδόθη τὸ ὄνομα πενικιλίνη.
4. Ἡ πενικιλίνη χάνει τὸ μεγαλύτερον ποσοστὸν τῆς δυνάμεώς της μετά δέκα
έως δέκα τέσσαρας ημέρας εἰς συνήθη θερμοκρασίαν δωματίου, ἀλλὰ δύναται
νά διατηρηθῆ περισσότερον εἰς οὐδέτερον PH.
5. Ὁλίγων λεπτῶν βρασμός δὲν καταστρέφει τὸν ενεργὸν παράγοντα, ἀλλὰ βρα-
σμός ἐν ἀλκαλικῷ διαλύματι ἐπὶ μίαν ὥραν έλαττώνει τήν ἰσχύν του ἐπαισθη-
τῶς, κλιβανισμός ἐπὶ 20 λεπτά εἰς θερμοκρασίαν 115° K τὸν καταστρέφει σχε-
δὸν ὀλοκληρωτικῶς. Εἶναι διαλυτὸς ἐντὸς οἰνοπνεύματος, ἀλλὰ εἶναι ἀδιάλυ-
τος ἐντὸς αἰθέρος ἢ χλωροφορμίου.
6. Ἡ ἐνέργεια εἶναι ἰσχυρὰ ἐπὶ τῶν πυογόνων κόκκων καὶ τῆς ὁμάδος τῶν διφθε-
ροειδῶν μικροβίων. Πολλὰ μικρόβια εἶναι ἐντελῶς ἀνεπηρέαστα, π.χ. ἡ οἰκο-
γένεια τῶν κολοβακτηριδίων καὶ τυφοειδῶν βακτηριδίων, ἢ οἰκογένεια τῶν
βακίλλων τῆς γρίπης καὶ ὁ ἐντερόκοκκος.
7. Διδομένη καὶ εἰς τεραστίας ἀκόμη ποσότητος ἡ πενικιλίνη δὲν εἶναι τοξι-
κῆ διὰ τὰ ζῷα καὶ οὐδὲν ἐρέθισμα προκαλεῖ. Δὲν παραβλάπτει τήν λειτουρ-
γίαν τῶν λευκοκυττάρων περισσότερον ἀπὸ ὅ,τι τήν ἐπηρεάζει ὁ συνήθης ζω-
μός.
8. Ὑποβάλλω τήν γνώμην ὅτι δύναται νὰ ἀποβῆ ἀποτελεσματικὸν ἀντισηπτικὸν
δι' ἐπιθέματα ἢ ἐνέσεις ἐντὸς περιοχῶν μεμολυσμένων ὑπὸ μικροβίων εὐαι-
σθήτων εἰς αὐτήν.
9. Ἡ χρησιμοποίησις τῆς πενικιλίνης εἰς καλλιεργείας ἐπὶ στερεοῦ θρεπτικοῦ
ύλικου ἀποκαλύπτει πολλὰς μικροβιακὰς ἀνασχέσεις, αἱ ὁποῖαι δὲν εἶναι πολὺ
πρόδηλοι εἰς τὰς συνήθεις καλλιεργείας.
10. Ἡ ἀξία της ὡς βοηθήματος πρὸς ἀπομόνωσιν τοῦ βακίλλου τῆς γρίπης ἔχει
ἀποδειχθῆ»¹⁸.

Αἱ ἐλπίδες τοῦ Fleming, ὅτι συντόμως ἱκανὸς χημικός (ὁ Wright ἐξηκολούθει
νά μὴ ἀνέχεται χημικούς εἰς τὰ ἐργαστήριά του) θὰ ἐπροθυμοποιεῖτο νὰ ἐξαγάγῃ
τήν πενικιλίνην ὑπὸ καθαρὰν μορφήν, διεψεύσθησαν. Ἡ ἀνακοίνωσίς του, ἥτις περι-
γράφει οὐσίαν μεγάλης αντιμικροβιακῆς ἰσχύος ἐπὶ τινων τῶν σπουδαιότερων παθο-

18. Fleming A. 1929 Brit. J. Exp. Path. 10, 226.

γόνων βακτηριδίων, χωρίς ουδεμίαν απόλυτως τοξικότητα ἐπὶ τῶν κυττάρων τοῦ ἀνθρωπίνου ὀργανισμοῦ, οὐδὲως διήγειρε τὸ ἐνδιαφέρον. Ἐπὶ δέκα πέντε ἔτη ὁ Fleming εἰς τὰς ἐργασίας του, μὲ τὰς συνεχεῖς μελέτας ὅλων τῶν βακτηριοκτόνων οὐσιῶν ἐπανελάμβανε καὶ ἀπεδείκνυεν ὅτι τοιαύτη οὐσία δὲν ἦτο δυνατὸν νὰ ὑπάρχη, ὅτι τὰ μόνα ἀποτελεσματικὰ μέσα πρὸς καταπολέμησιν τῶν μικροβιακῶν μολύνσεων ἦσαν αἱ φυσικαὶ ἀμυντικαὶ δυνάμεις τοῦ ὀργανισμοῦ, ὅτι πᾶσα ἐξωτερικὴ βακτηριοκτόνος οὐσία μόνον βλάβην ἐπέφερον.

Εἶχε πείσει τοὺς ἐπιστήμονας ὅτι οὕτως εἶχεν ἡ ἀλήθεια· δὲν ἦτο εὐκόλον τώρα νὰ τοὺς πείσῃ περὶ τοῦ ἀντιθέτου, ὥστε νὰ δυνηθοῦν νὰ πιστεύσουν τὰς θαυμασίας πιθανότητος τῆς πενικιλίνης. Ἠρνήθησαν νὰ μεταβάλουν τὰς πεποιθήσεις των. Καὶ περισσότερον ὅλων ὁ Wright, ὁ διδάσκαλός του, ὁ πρωτοπόρος τῶν ἐμβολίων, τῶν ὀψωνιῶν, τῆς πίστεως εἰς τὰς φυσικὰς ἀμυντικὰς δυνάμεις τοῦ σώματος.

Ὁ Wright ἀντετάχθη σφοδρῶς εἰς πᾶσαν ὑπόδειξιν ὅτι ἡ πενικιλίνη θὰ ἠδύνατο νὰ χρησιμοποιηθῆ πρὸς θεραπευτικούς σκοπούς. Ὁ Fleming συμπεριέλαβε τὴν παράγραφον «δ» τῆς συνόψεως ἀκριβῶς ἐναντίον ρητῶν ἀντιρρήσεων τοῦ προϊσταμένου του καθηγητοῦ. Εἶναι πρὸς τιμὴν τοῦ Fleming ὅτι διετήρησε πάντοτε δεκτικὸν τὸ πνεῦμα του πρὸς πᾶσαν νέαν ἰδέαν, οἰαδήποτε καὶ ἂν ἦτο ἡ προηγουμένη του ἐμπειρία, καὶ ὅτι εἰς τὰς ἐργασίας του ὑπάρχει πάντοτε μία ἀνοιχτὴ θύρα διὰ κάτι «πέρα» τοῦ ἤδη ὑπάρχοντος, ὅτι τὰ συντριπτικὰ συμπεράσματά του ἐναντίον τῆς χρήσεως τῶν τότε γνωστῶν ἀντισηπτικῶν οὐσιῶν ἠκολούθει συχρότατα παράγραφος ἐν τῇ ὁποίᾳ ἐξέφραζε «τὴν ἐλπίδα ὅτι εἶναι δυνατὸν κάποτε νὰ παραχθοῦν χημικαὶ οὐσίαι . . . αἱ ὁποῖαι θὰ εἶναι ἱκαναὶ νὰ καταστρέψουν ὠρισμένα μικροβία ἐντὸς τοῦ αἵματος».

Ὁ Fleming εἶχε τὸ πλεονέκτημα ἐνὸς νοῦ ἐτοίμου νὰ ἰδῆ, νὰ ἀντιληφθῆ τὴν ἀλήθειαν, καί, τὸ σπουδαιότερον, ἐτοίμου νὰ τὴν δεχθῆ. Τὰ χαρακτηριστικὰ του αὐτά, ἠνωμένα μὲ μίαν βαθυτάτην γνῶσιν τῆς ἐπιστήμης του, ἐπέτρεψαν εἰς τὸν Fleming νὰ ἀποκομίσῃ ἀπὸ δύο φαινομενικῶς ἀσήμαντα συμβάντα δύο μεγίστας ἀνακαλύψεις—τὴν λυσοζύμην καὶ τὴν πενικιλίνην. Ἄλλοι σοφοὶ ἐπιστήμονες εἶχαν πρὸ αὐτοῦ ἰδεῖ τὸ ἴδιον φαινόμενον—μικροβία νὰ καταστρέφονται εἰς τὴν γειτνίασιν ἐνὸς μύκητος—ἀλλὰ δὲν κατενόησαν τὴν σημασίαν του. Ὁ Fleming ἐσκέφθη ἀμέσως τὴν ὀρθὴν ἐξήγησιν τοῦ φαινομένου, καὶ ἀμέσως συνειδητοποίησε τὴν μεγάλην σπουδαιότητά του καὶ τὰς δυνατότητάς του, παρ' ὅλον ὅτι αὐταὶ ἦσαν ἀντίθετοι πρὸς ὅ,τι ἡ μέχρι τοῦδε πείρα του τὸν ἠνάγκαζε νὰ πιστεύῃ.

Ὁ Fleming ἐλυπήθη δι' αὐτὴν τὴν ἔλλειψιν ἀναγνωρίσεως τῆς ἀξίας τῆς ἀνακοινώσεώς του, ἀλλὰ δὲν ἀπεγοητεύθη. Μόνος ἐξηκολούθησε τὴν προσπάθειάν του. Ἐπεχείρησε νὰ χρησιμοποιήσῃ τὴν πενικιλίνην εἰς ὠρισμένας βαρυτάτας περιπτώ-

σεις σηψαιμιωών, τὰς ὁποίας οἱ ἰατροὶ εἶχον χαρακτηρίσει ὡς ἄνευ ἐλπίδος σωτηρίας (οἱ κλινικοὶ μόνον εἰς αὐτοὺς τοὺς ἀσθενεῖς ἐπέτρεπαν δοκιμὴν τῆς πενικιλίνης). Ὁ Fleming ἐκαλλιέργησε πενικιλίνην ἐντὸς γάλακτος, τὸ ὁποῖον ἐπήγνυτο εἰς οὐσίαν παρομοιάζουσαν πρὸς τὸν τυρὸν Στίλτον καὶ τὸ ἔδιδεν ὡς τροφήν εἰς τοὺς ἀσθενεῖς. Οὐδεμία δραματικὴ βελτίωσις ἠκολούθησε τὴν πρώτην αὐτὴν χημειοθεραπευτικὴν χρῆσιν τῆς πενικιλίνης. Ἡ πυκνότης τοῦ ἐνεργοῦ παράγοντος ἦτο πολὺ μικρά, ὥστε νὰ ἀντισταθῇ εἰς τὴν ἐξουδετερωτικὴν ἐνέργειαν τῶν γαστρικῶν ὑγρῶν, καὶ οἱ ἀσθενεῖς, ὅταν τοὺς ἀνελάμβανεν, ἦσαν ἤδη ἐτοιμοθάνατοι¹⁹. Ἐχρησιμοποίησαν ἐπίσης τὴν πενικιλίνην ἐπὶ τραυμάτων βαρέως μεμολυσμένων καὶ πάλιν ἀφοῦ οἱ κλινικοὶ εἶχον χάσει κάθε ἐλπίδα. Ἡ τοιαύτη χρησιμοποίησις τῆς πενικιλίνης εἰς ἀπελπιστικὰς περιπτώσεις εἶχεν ἐν μέγα μειονέκτημα. Ὅταν ἀπὸ καιροῦ εἰς καιρὸν προσεφέρετο αἰφνιδίως τοιαύτη περίπτωσις, δὲν ὑπῆρχε διαθέσιμος ἐνεργὸς πενικιλίνη καί, ἕως ὅτου παραχθῇ, ὁ ἀσθενὴς ἀπέθνησκεν. Εἰς τὸ ἐργαστηριακὸν βιβλίον τοῦ Fleming τὸ τιτλοφορούμενον («Ὅπὸς μύκητος»), ὅπου ἀναγράφονται τὰ πειράματά του τὰ προηγηθέντα τῆς πρώτης δημοσιεύσεως²⁰, ὑπάρχει ἡ περιγραφή μιᾶς περιπτώσεως ἰγμορίτιδος τοῦ βοηθοῦ του, τὴν ὁποίαν ἐπεχείρησε νὰ θεραπεύσῃ μετὰ πενικιλίνην. Τὴν πρώτην ἡμέραν ἡ πενικιλίνη ἦτο ἐνεργὸς καὶ ἔφερε θαυμάσια ἀποτελέσματα. Τὴν ἐπομένην ἡ ἰδία αὐτὴ πενικιλίνη ἦτο ἤδη ἀδρανής.

«9 Ἰανουαρίου 1929

Ἀντισηπτικὴ ἰσχὺς τοῦ διηθήματος τοῦ μύκητος ἐπὶ ἄντρον τοῦ Craddock.

1. Ἐπίχρισμα ἀπὸ τὸ ἄντρον ἐπὶ αἱματούχου ἄγαρ: 100 σταφυλόκοκκοι, μετὰ μυριάδας βακίλλους Pfeiffer τριγύρω, τοποθέτησις 1 κ.ε. διηθήματος τοῦ μύκητος εἰς τὸ δεξιὸν ἄντρον. Ἀφθονοὶ ἐκκρισὶς ρινικοῦ ὑγροῦ ἀπὸ τὸν δεξιὸν ὠθῶνα ἐπὶ πολλὰς ὥρας. 2. Ἐπίχρισμα ἀπὸ τὸ ἄντρον ἐπὶ αἱματούχου ἄγαρ μετὰ τρεῖς ὥρας: 1 ἀποικία σταφυλοκόκκων καὶ ὀλίγαι ἀποικίαι Pfeiffer. Εἰς ἀπλᾶ παρασκευάσματα φαίνονται τόσα μικρόβια ὅσα καὶ πρὶν, ἀλλὰ κατὰ τὸ πλεῖστον φαγοκυτταρωμένα.

10 Ἰουνίου. Τρόπος θεραπείας ὁ αὐτός. Τὸ διήθημα δὲν εἰσηλθεν ὀλόκληρον ἐντὸς τοῦ ἄντρον. Δὲν παρατηρήθη ἠδὲξὴμένη ροή. Καλλιέργεια πρὸς: 50 σταφυλόκοκκοι, πλῆθος Pfeiffer. Κατόπιν (πυκνότερος ἐμβολισμός;) 200 σταφ. Pfeiffer περισσότεροι»²¹.

Δὲν ὑπῆρχεν ἀμφιβολία, ὅτι ἔπρεπε νὰ καταστῇ δυνατὸν, εἰδικὸς χημικὸς νὰ ἐξαγάγῃ τὴν πενικιλίνην ὑπὸ μορφὴν καθαρωτέραν καὶ σταθερωτέραν, διὰ νὰ εἶναι

19. Ἐργαστηριακὸν βιβλίον Dr. Stewart Craddock, βοηθοῦ τοῦ A. Fleming.

20. Τὸ ἐργαστηριακὸν αὐτὸ βιβλίον εὑρίσκεται εἰς τὸ Βρετανικὸν Μουσεῖον τοῦ Λονδίνου.

21. Ἐργαστηριακὸν βιβλίον A. Fleming Βρετανικὸν Μουσεῖον τοῦ Λονδίνου.

θεραπευτικῶς ἀποτελεσματικαὶ αἱ δοκιμαί, τὰς ὁποίας ὁ Fleming εἶχεν ἐγκαινιάσει πρωτοποριακῶς μὲ τὰ πρῶτα του πειράματα ἐπὶ ἀσθενῶν.

Εἰς ἄλλα ἐργαστήρια εἰς διαπρεπῆς χημικός, ὁ Raistrick, ἐνδιεφέρθη διὰ τὴν πενικιλίνην. Ὁ ἴδιος καὶ οἱ συνεργάται του κατέβαλον σοβαρὰν προσπάθειαν ὕπως ἐξαγάγουν τὴν πενικιλίνην καθαρὰν. Συνήντησαν μεγάλας δυσκολίας καὶ προβλήματα, τὰ ὁποῖα δὲν ἠδύνατο νὰ λύσουν. Ἀλλὰ τὸ σπουδαιότερον ἐμπόδιον ἐξηκολούθει νὰ εἶναι τὸ δυσμενὲς ἐπιστημονικὸν κλίμα, δημιουργήμα κατὰ μέγα μέρος τῶν ἐργασιῶν τοῦ ἰδίου τοῦ Fleming, ἡ ἔλλειψις πίστεως εἰς τὴν ὑπαρξίν οὐσίας ἣτις θὰ ἠδύνατο νὰ καταστρέψῃ ἐπιλεκτικῶς τὰ μικροβιακὰ κύτταρα χωρὶς νὰ θίγῃ τὰ κύτταρα τοῦ ὀργανισμοῦ. Ὁ Raistrick μετὰ τὰς πρῶτας ἀποτυχίας ἐγκατέλειψε τὴν προσπάθειαν²².

Ὁ Fleming ἐξηκολούθησε νὰ προτείνῃ εἰς διαφόρους χημικοὺς νὰ προσπαθῆσουν νὰ ἐξαγάγουν τὴν πενικιλίνην, ἐξηκολούθει δὲ ὁ ἴδιος τὰς ἐρεῦνας του καὶ προσεπάθει εἰς τὰς δημοσιεύσεις του νὰ ἐπισύρῃ τὴν προσοχὴν τῶν ἰατρῶν.

«Περιέγραφα τελευταίως οὐσίαν, ἣτις ἔχει ἀξιόλογον εἰδικὴν ἐνέργειαν ἐν τῇ ἀντιμικροβιακῇ δράσει της. Ὁρισμένη ποικιλία πενικιλίου, ὅταν ἀναπτύσσεται ἐντὸς συνήθους θρεπτικοῦ ζυμοῦ, παράγει ἐντὸς τοῦ θρεπτικοῦ ὑλικοῦ οὐσίαν, ἡ ὁποία ἀναχαιτίζει πλήρως, ἀκόμη καὶ εἰς ἀραίωσιν 1:800, ὀρισμένα μικρόβια, ὡς τοὺς στρεπτοκόκκους καὶ σταφυλοκόκκους, ἐνῶ ἀντιθέτως εἰς ἀραίωσιν τόσον ἰσχυρὰν ὡς 1:10 οὐδεμίαν ἀνασχετικὴν δύναμιν ἔχει ἐπὶ τῶν κολοβακτηριδίων καὶ τῶν βακίλλων τῆς γρίπτης.

Ἐν σχέσει λοιπὸν πρὸς τοὺς πνογόνους κόκκους ἔχει τοῦλάχιστον διπλὴν ἀνασχετικὴν δύναμιν τοῦ φαινικοῦ ὀξέος, ἀλλὰ ἐν σχέσει πρὸς τὸ κολοβακτηρίδιον δὲν ἔχει οὔτε τὸ 1/20 τῆς ἰσχύος του. . . Εἶναι πιθανώτατον ὅτι αὕτη, ἢ ἄλλη χημικὴ οὐσία παρομοίας φύσεως, θὰ χρησιμοποιηθῇ διὰ τὴν θεραπείαν σηπτικῶν τραυμάτων. . . »²³.

Τὸ 1932 ὁ Fleming ἔγραψε μελέτην ἐπὶ τῶν εἰδικῶν ἀντιμικροβιακῶν ἰδιοτήτων τῆς πενικιλίνης καὶ τοῦ Τελλουρώδους Καλίου, ἐν τῇ ὁποίᾳ μεταξὺ ἄλλων γράφει:

«Ἐχομεν ἐν τῇ πενικιλίνῃ ὑγρὸν τελείως ἀβλαβές, ἱκανὸν εἰς ἀραίωσιν μέχρις 1:800 νὰ ἀναχαιτίσῃ τὴν ἀνάπτυξιν τῶν πνογόνων κόκκων. Ἔχει χρησιμοποιηθῆ ἐπὶ ἀριθμοῦ ἀδρανῶν σηπτικῶν τραυμάτων καὶ φαίνεται σαφῶς ἀνωτέρα ἰσχυρῶν ἀν-

22. Clutterbuck P.W. and Lovell R. 1931 J. Soc. Chem. Ind. Trans. London **50**, 1945. Clutterbuck P.W., Lovell R. and Raistrick H. 1932 Biochem. J. **26**, 1907.

23. Fleming A. 1931 Brit. Dent. J. **52**, 105.

τισηπτικών. . . Ἡ πρακτικὴ δυσκολία διὰ τὴν χρησιμοποίησιν τῆς πενικιλίνης εἰς τὴν θεραπείαν σηπτικῶν τραυμάτων εὐρίσκεται εἰς τὸν μέγαν μόχθον ὅστις ἀπαιτεῖται διὰ τὴν παρασκευὴν τῆς καὶ τὴν δυσχέρειαν τῆς διατηρήσεως τῆς ἰσχύος τῆς»²⁴. Ἐν τῇ αὐτῇ μελέτῃ ὁ Fleming προτείνει ἐπίσης τὸν συνδυασμὸν δύο ἀντιμικροβιακῶν οὐσιῶν μὲ συμπληρωματικούς τομεῖς ἐνεργείας. «Ὡς ἀπεδείχθη, μικρόβιον εὐαίσθητον εἰς τὴν πενικιλίνην εἶναι σχεδὸν ἀνεξαιρέτως ἀνθεκτικὸν εἰς τὸ Τελλουρῶδες Κάλιον καὶ ἀντιστρόφως. Ἡ συνηθεστέρα ἐξαιρέσις εἰς τὸν κανόνα τοῦτον εἶναι ὁ ἐντερόκοκκος.

Πυκνότης π.χ. 1/5000 Τελλουρῶδους Καλίου συνδεδυασμένη πρὸς 1:50 πενικιλίνης θὰ ἐμποδίσῃ σχεδὸν ὅλα τὰ κοινὰ μικρόβια τοῦ ἀνθρωπίνου σώματος ἀπὸ τοῦ νὰ ἀναπτυχθοῦν»²⁴.

Τὴν 27ην Ἰουλίου 1936, εἰς τὸ δεῦτερον Παγκόσμιον Συνέδριον Μικροβιολογίας, ὁ Fleming ἀνέγνωσεν ἀνακοίνωσιν «Ἐπὶ τῆς κατ' ἐπιλογὴν Βακτηριοστάσεως». Δυστυχῶς δὲν κατόρθωσα νὰ εὔρω τὸ ὅλον κείμενον τῆς ἀνακοινώσεως. Παραθέτω ἀπὸ τὴν περίληψιν τῶν πρακτικῶν τοῦ Συνεδρίου:

«Ἄν ἐξαιρέσωμεν τὴν ἀνασχετικὴν ἐνέργειαν τοῦ ἐλευθέρου ὀξυγόνου ἐπὶ τῆς αὐξήσεως τῶν ἀναεροβίων, ἀπομένει μεγάλη ποικιλία βακτηριοστατικῶν παραγόντων. Οὗτοι δύνανται νὰ εἶναι α) φυσιολογικοί: χολή, ὄρρος, πρωτεολυτικά ἔνζυμα, λυσοζύμη, β) προϊόντα μικροβιολογικῆς ἐνεργείας: οὐσία ἀποσυνθέσεως, πενικιλίνη καὶ ἄλλα ἀνεξακρίβωτα προϊόντα μικροβιακοῦ μεταβολισμοῦ, γ) χημικαὶ οὐσῖαι γνωστῆς συστάσεως. Πᾶσα σχεδὸν χημικὴ οὐσία παρουσιάζει ἐκλεκτικὴν βακτηριοστατικὴν τινα ἐνέργειαν, ἀλλὰ δὲν παρίσταται ἀνάγκη νὰ ἐξετάσωμεν εἰμὴ τὰς μᾶλλον ἐξεχούσας. Ὁ Eisenberg ἐμελέτησε τὴν βακτηριοστατικὴν ἐνέργειαν μεγάλου ἀριθμοῦ χημικῶν οὐσιῶν ἐπὶ διαφόρων μικροβίων, καὶ ὁ Churchman καὶ ἄλλοι κατέδειξαν τὴν ἐξαιρετικὴν ἐκλεκτικότητα μερικῶν ἐκ τῶν χρωμάτων ἀνιλίνης. Μέγα μέρος τῆς ἐργασίας αὐτῆς ὑπηγορεύθη ὑπὸ πρακτικῶν ἀναγκῶν, ὅπως καταδεικνύεται ἀπὸ τὴν μεγάλην ποικιλίαν τῶν χημικῶν οὐσιῶν, αἱ ὁποῖαι ἐδοκιμάσθησαν διὰ τὴν ἀπομόνωσιν τοῦ Β τοῦ τυφοειδοῦς πυρετοῦ. Ἐφιστῶμεν ἰδιαιτέρως τὴν προσοχὴν ἐπὶ ἐνὸς φυσιολογικοῦ βακτηριοστατικοῦ παραγόντος, ἐνὸς μικροβιακῆς προελεύσεως καὶ ἐνὸς χημικοῦ, δηλ. τῆς λυσοζύμης, τῆς πενικιλίνης καὶ τοῦ Τελλουρῶδους Καλίου . . .

Ἡ πενικιλίνη παράγεται κατὰ τὴν ἀνάπτυξιν τοῦ πενικιλίου *notatum*. Ἀναχαίττει ἰσχυρῶς τὴν αὐξήσιν τῶν πλείστων θετικῶν κατὰ Gram κόκκων, τινῶν ἐκ τῶν ἀρνητικῶν κατὰ Gram κόκκων καὶ τινῶν ἐκ τῶν θετικῶν κατὰ Gram βακίλλων,

24. Fleming A. 1932 J. Path. Bact. 35, 831.

ἐνῶ οὐδόλως σχεδὸν ἔχει ἀνασχετικὴν ἐνέργειαν ἐπὶ τῶν ομάδων τῶν κολοβακτηριδίων, τῶν αἰμοφιλῶν βακίλλων καὶ τῶν Βρουκελλῶν. . . Ἡ μελέτη τῆς ἐπιλεκτικῆς βακτηριοστάσεως εἶναι σημαντικὴ ὑπὸ πολλὰς ἀπόψεις. . . Εἰς τὴν χημειοθεραπείαν ἐπίσης ἔχει μεγίστην σημασίαν, ἀλλὰ εἰς τὴν περίπτωσιν αὐτὴν πρέπει νὰ γίνοντι δοκιμαὶ ἐντὸς αἵματος ἢ ἄλλου τινὸς μέσου, τὸ ὁποῖον νὰ ἀναπαριστᾷ, μέχρις ὠρισμένου σημείου, τὰς συνθήκας τοῦ ἀνθρωπίνου σώματος²⁵.

Ὅταν ἐνεφανίσθησαν αἱ σουλφοναμίδια, ὁ Fleming ἐχαίρετισε τὸ νέον αὐτὸ χημειοθεραπευτικὸν μὲ ἐνθουσιασμόν, ἀλλ' ἐπέμενε πεισιμόνως, «ἢ πενικιλίνη εἶναι καλυτέρα». Ἐμελέτησε διαφόρους πλευρὰς τοῦ νέου φαρμάκου καὶ ἐδημοσίευσεν σειρὰν μελετῶν περὶ αὐτῶν. Εἰς μελέτην του τὸ 1939 ὑπὸ τὸν τίτλον «Σουλφοναμίδια, χρῆσις καὶ κατάχρησις» γράφει:

«Ἡ δοκιμὴ ἐνὸς χημειοθεραπευτικοῦ φαρμάκου. . . θὰ ἔπρεπε, κατὰ τὴν γνώμην μου, νὰ συνίσταται ἐκ τριῶν ἐξετάσεων: δύο προκλινικῶν, καὶ μιᾶς, τῆς τελευταίας, κλινικῆς. Ἡ πρώτη ἐξέτασις συνίσταται εἰς ἔρευναν ὡς πρὸς τὴν δύναμιν τῆς χημικῆς οὐσίας νὰ φονεύῃ ἢ νὰ ἀναχαιτίξῃ τὴν αὐξησιν ὠρισμένου μικροβίου ἐντὸς τοῦ ἀνθρωπίνου αἵματος. Ἡ εὐκολωτέρα μέθοδος πρὸς τοῦτο εἶναι ἢ διὰ τῆς ὑαλίνης κυψέλης ἐξέτασις. Ἡ δευτέρα ἐξέτασις συνίσταται εἰς τὴν εἰσαγωγήν, δι' ἐνέσεων ἢ ἄλλων τρόπων, τῆς χημικῆς οὐσίας ἐντὸς τοῦ σώματος τοῦ ζώου, καὶ τῆς μεταγενεστέρως δοκιμασίας τοῦ αἵματος κατὰ τακτικὰ διαστήματα, διὰ νὰ ἐξακριβωθῇ ἂν ἐνετάθῃ ἢ βακτηριοκτόνος τῆς δύναμις. Ἡ τρίτη ἢ τελικὴ ἐξέτασις εἶναι ἢ θεραπεία λοιμώξεων εἰς ἀνθρώπους καὶ εἰς πειραματόζωα διὰ τοῦ φαρμάκου καὶ ἢ ἐξέτασις τῆς τοξικότητός του ἐπὶ τοῦ ὄργανισμοῦ ἐν τῷ συνόλω του»²⁶.

Ὁ Fleming εἶχεν ὑποβάλλει τὴν ἡραιωμένην, ἀκατέργαστον πενικιλίνην του εἰς ὅλας αὐτάς τὰς ἐξετάσεις· ἐπλήρει ὅλους τοὺς ὅρους τοῦ τελείου χημειοθεραπευτικοῦ, ἀλλὰ δὲν ἦτο δυνατόν νὰ χρησιμοποιηθῇ, οὔτε νὰ μελετηθῇ πλήρως φαρμακολογικῶς, προτοῦ νὰ ἐξαχθῇ ὑπὸ μορφήν καθαρὰν. Δέκα ἔτη εἶχον παρέλθει ἀπὸ τῆς ἀνακάλυψός της. Δέκα ἔτη προσπαθειῶν, αἱ ὁποῖαι ἐκάμπτοντο πρὸ τοῦ ἀνυπερβλήτου αὐτοῦ ἐμποδίου—τῆς ἀπομονώσεως τῆς πενικιλίνης. Τώρα ὅμως αἱ συνθήκαι εἶχον ἀλλάξει. Ἡ ἀνακάλυψις τῶν σουλφοναμιδῶν καὶ ἡ ἐπιτυχὴς χρῆσις των εἶχε πείσει τοὺς ἰατροὺς ὅτι ἦτο δυνατόν νὰ ὑπάρξῃ οὐσία ἔχουσα τὴν «ἀφύσικον» ἰκανότητα νὰ καταστρέφῃ τὰ μικροβιακὰ κύτταρα κατ' ἐπιλογὴν. Ἐπίσης νέαι χημικὰ μέθοδοι εἶχον ἀνακαλυφθῇ, π.χ. ἡ μέθοδος λυοφιλήσεως, ἣτις ἔμελλε νὰ ἀπλοποιήσῃ τὴν τόσο δύσκολον ἀπομόνωσιν τῆς πενικιλίνης.

25. Fleming A. 1937 Proceedings of the 2nd International Congress for Microbiology London, 25th July - 1st August 1936 London. Abstracts P. 33.

26. Fleming A. 1939 Trans. Med. Soc. Lond. 62, 31.

Τὸ ἴδιον αὐτὸ ἔτος, τὸ 1939, ἓνας διαπρεπῆς χημικός, ὁ Ernst Boris Chain, ἐργαζόμενος μετὰ τὴν ὁμάδα τοῦ καθηγητοῦ Howard Florey κατώρθωσε νὰ ἀπομονώσῃ μερικῶς καθαρὰν πενικιλίνην. Αὕτη ὑπεβλήθη ὑπὸ τῆς ὁμάδος τοῦ Florey εἰς ἐκτεταμέναις φαρμακολογικαῖς δοκιμασίαις συμπεριλαμβανομένων τῶν δοκιμασιῶν τοξικότητος: Ἡ καθαρὰ πενικιλίνη δὲν ἦτο περισσότερον τοξικὴ ἀπὸ τὴν ἡραιωμένην. Τὰ πρῶτα ἐπιτυχῆ θεραπευτικὰ πειράματα ἐπὶ ἀνθρώπων ἐγίναν ἐφικτά. Ἡ πενικιλίνη ὄχι μόνον ἐδικαίωσε τὰς πλέον αἰσιοδόξους ἐλπίδας τοῦ Fleming, ὅσον ἀφορᾷ εἰς τὰς θεραπευτικὰς τῆς ἱκανότητας, ἀλλὰ ὑπερέβη κάθε δυνατὴν προσδοκίαν.

Ἐνας νέος παγκόσμιος πόλεμος ἤρχιζεν. Οἱ βιομήχανοι εἰς τὴν Ἀμερικὴν κατὰ πρῶτον καὶ κατόπιν εἰς τὴν Ἀγγλίαν μετέτρεψαν τὰ ἐργοστάσια τῶν εἰς ἐργοστάσια παραγωγῆς πενικιλίνης. Ὅσον διήρκεσεν ὁ πόλεμος, ὅλη ἡ παραγωγή διωχετεύθη εἰς τὸν στρατόν. Αὐτὴν τὴν φορὰν, χρησιμοποιοῦν εἰς τοὺς τραυματίας μετὰ σηπτικὰ τραύματα τὴν πενικιλίνην τοῦ καὶ παρατηρῶν τὴν δραματικὴν πτώσιν τοῦ πυρετοῦ τῶν ἐντὸς τοῦ 24ώρου, τὴν θαυματουργὸν ἱασίν των, ὁ Fleming ἀνεπὸλει τὴν φρίκην καὶ τὴν ἀπόγνωσιν τοῦ πρώτου παγκοσμίου πολέμου. Τριάντα ἔτη προσπαθειῶν δὲν εἶχον ἀποβῆ ἐπὶ ματαίῳ.

S U M M A R Y

[ΠΕΡΙΛΗΨΙΣ ΕΙΣ ΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗΝ ΓΛΩΣΣΑΝ]

A review of Fleming's papers relevant to his efforts to find means to deal with the bacterial infections. It starts with Fleming's thesis on his qualification, «The bacterial infections»¹, which is an inventory of the methods used in 1909, and an estimation of their value. Follow Fleming's studies during the first world war on the action of the antiseptics used².

-
1. Fleming, A. (1909) St. Mary's Hosp. Gaz., 15, 72.
 2. Fleming, A. (1915) Lancet 2, 376.
 - » » (1915) Lancet 2, 638.
 - » » (1917) Lancet 2, 341.
 - » » (1917) Lancet 2, 508.
 - » » (1917) Practitioner 98, 322.
 - » » (1919) Lancet 1, 138.
 - » » (1919) Spec. Rep. Ser. Med. Res. Council. Lond. No. 39, 70.
 - » » (1919) Brit. J. Surg., 7, 99.
 - Douglas S.R., Fleming, A. and Colebrook L. (1917) Lancet, 1, 604.
 - » » » (1917) Lancet, 2, 5.
 - » » » (1917) Lancet, 2, 530.
 - » » » (1920) Spec. Rep. Ser. Med. Res. Council. Lond. No 57.
 - Wright, A.E. and Fleming, A. (1918) Lancet, 1, 205.
 - » » and Colebrook L. (1918) Lancet, 1, 831.

The study of every bacteria killing substance proposed³ goes up to 1928 when Fleming discovers Penicillin. Till then monotonously and persistently he stresses «the conditions a bactericidal substance must fulfill before it can be used to kill bacteria in the circulating blood». He stresses the fact that «the therapeutic coefficient of an antiseptic to have real value in therapeutics, should be the comparison of its toxicity to leucocytes and to bacteria under exactly the same conditions»⁴. Fleming proves that none of the antiseptics proposed for chemotherapeutic use fulfills the required conditions. Their toxicity is greater for the human cells. He continues his search for a substance which would be «more lethal to the infecting bacteria, inside the human body, then to the human cells». His results are disappointing. There is one exception: in 1921 he discovers «a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions»⁵ which he names «Lysozyme». It is the first antiseptic which is lethal to some bacteria while harmless to the organisms. He studies Lysozyme's properties⁶, finds that in egg white there is greater concentration of lysozyme than in the human organism, and suggests its use: «It is possible that in cases of a generalised infection with a microbe susceptible to the bacteriolytic action of egg white... the intravenous injection of a solution of egg white might be beneficial»⁷.

In 1926 Fleming discovers that intravenous injection of even slightly hypertonic salt enhances the bactericidal power of the blood and he advised «their use as they are harmless, and have some beneficial effect»⁸.

In 1926 in the Encyclopaedia Britannica Fleming writes the chapter on the antiseptics. His conclusions are: «Chemiotherapy: The ideal method of

-
3. Fleming, A. (1924) Proc. Roy. Soc. B., **96**, 171.
 4. » » (1917) Lancet, **2**, 341.
 5. » » (1922) Proc. Roy. Soc. B., **93**, 306.
 6. Fleming, A. and Allison V.D. (1922) Proc. Roy. Soc. B., **94**, 142.
 » » (1922) Brit. J. exp. Path., **3**, 252.
 » » (1924) Lancet, **1**, 1303.
 » » (1925) Brit. J. exp. Path., **6**, 87.
 » » (1927) » » » » **8**, 214.
 Fleming, A. (1929) Lancet, **1**, 217.
 » » (1932) Proc. Roy. Soc. Med., **26**, 71.
 7. Fleming, A. and Allison (1924) Lancet, **1**, 1303.
 8. » » (1926) Brit. J. exp. Path. **7**, 274.

using an antiseptic for the treatment of a bacterial infection is to introduce it into the circulation so that it reaches every portion of the infected focus and destroys the microbes. For ordinary bacterial infections this ideal has not yet been attained. . .».

In 1928, in a paper published a few months before the discovery of penicillin, Fleming makes again an inventory of the methods available in the treatment of bacterial infections. He summarises the negative results he had obtained with all the antiseptics regarding their toxicity to bacteria and leucocytes as follows: «A result of this kind can be obtained with practically all the antiseptics in common use, and it is clear that when the chemical kills the leucocytes much more readily than it kills the bacteria, there is little hope that it can act as an efficient antiseptic in the blood-stream»⁹. However he concludes:

«At present there seems little chance of any general antiseptic killing bacteria in the blood-stream, but there is some hope that chemicals may be produced with special affinities for particular bacteria and may be able to destroy these in the blood although they may be quite without action on other and, it may be, closely allied bacteria»⁹.

In this same year, in September 1928 Fleming discovers the substance which could do exactly what he had hoped: «A certain type of penicillium produces in culture a powerful antibacterial substance»¹⁰.

«The active agent is readily filterable and the name «penicillin» has been given to filtrates of broth cultures of the mould»¹⁰. «The toxicity to animals of powerfully antibacterial mould broth filtrates appears to be very low: twenty c.c. injected intravenously into a rabbit were not more toxic than the same quantity of broth, half a c.c. injected intraperitoneally into a mouse... induced no toxic symptoms, constant irrigation of large infected surfaces in man was not accompanied by any toxic symptoms, while irrigation of the human conjunctiva every hour for a day had no irritant effect. In vitro penicillin which completely inhibits the growth of staphylococci in a dilution of 1 in 600 does not interfere with leucocytic function to a greater extent than does ordinary broth»¹⁰.

«Experiments in connection with its value in the treatment of pyogenic infections are in progress»¹⁰.

9. Fleming, A. (1928) Proc. Roy. Soc. Med., 25, 859.

10. » » (1929) Brit. J. exp. Path., 10, 236.

Fleming tries to extract penicillin in a pure state but fails. He grows the mould in milk which turns into something like «Stilton cheese» and feeds this to patients. He washes infected wounds and sinuses with the broth filtrate and has beneficial results¹¹.

He tries to persuade chemists to purify penicillin. A few work on this difficult problem, fail to achieve ultimate success, and give it up. Fleming keeps trying and publishing papers where he stresses the advantages of penicillin^{12, 13}. He discovers that potassium tellurite has antibacterial properties on microbes insensitive to the action of penicillin and he suggests the use of a combination of antibacterial substances with complementary spectra¹³.

In 1936 at the second international Congress of microbiology Fleming stresses again the qualities of the antibiotic substances, as represented by penicillin, and he concludes:

«In chemotherapy, also, it is a subject of extreme importance. . .»¹⁴.

With his many experiments on all the antiseptics, all disappointing, Fleming had well convinced the scientists that no substance could exist which would selectively kill the bacterial cells, inside the human body, without harming it. They did not believe in miracles like penicillin. It takes another three years, the discovery and success of the sulfonamides which changed the unfavourable scientific climate; the discovery of chemical methods which made the extraction of pure penicillin easy; a brilliant chemist, Ernst Boris Chain and Prof. Howard Florey and his team; the war and the American industries, to put penicillin on the market as a drug.

11. Fleming's manuscript laboratory notebook on penicillin before the first publication now at Archives of British Museum LONDON.

12. Fleming, A. (1931) Brit. Dent. J. vol. LII, p. 105.

13. » » (1932) J. Path. Bact., 35, 831.

14. » » (1937) Proceedings of the 2nd International Congress for Microbiology. London, 25th July-1st August 1936. Abstracts P. 33.