

βάσει έμβρυολογικών παρατηρήσεων έν τινι προηγουμένη έργασία ή μών σχετικώς ώς πρὸς τήν μηνιγγοβλαστικήν φύσιν τών σαρκωμάτων τοῦ χοριοειδοῦς (ιδε̄ Annales d'Oculistique έτ. 1927), παραδεχθέντες τήν συνδετικογενή φύσιν τούτων. Οὕτως έξηγήσαμεν ὅτι τὰ κύτταρα τοῦ χοριοειδοῦς δέν εἶναι μελανοβλάσται ἀλλά μελανοφόρα, μελανούμενα δευτερευόντως έκ τοῦ μελαγχρόου έπιθηλίου τοῦ ἀμφιβληστροειδοῦς. Τήν ἀποψίν μας ταύτην παρεδέχθη καί ὁ Mawas τών Παρισίων έν τῷ Διεθνεί 'Οφθαλμολογικῷ Συνεδρίῳ τοῦ Καίρου (τῷ 1937, Πρακτικά, σελ. 195).

Έκ τοῦ συνόλου τών ἀνωτέρω παρὰ ξένων καί τών ήμετέρων έρευνών προκύπτει καί καθ' ήμᾶς, ὅτι ή μελαγχρωστική τοῦ χοριοειδοῦς δέν εἶναι αὐτόχθων, ἀλλ' ὅτι προέρχεται έκ μεταναστεύσεως τῆς μελαγχρωστικῆς τοῦ ἀμφιβληστροειδοῦς.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΙΣ ΜΗ ΜΕΛΟΥΣ

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ.— 'Αξιολόγησις τοῦ συνδυασμοῦ χλωροτετρακυκλίνης μετά σουλφοναμιδῶν ἐπὶ πειραματικῆς κολοβακτηριδιακῆς κυστίτιδος εἰς κύνας, ὑπὸ Κ. Μοίρα*. 'Ανεκοινώθη ὑπὸ τοῦ κ. Γεωργ. 'Ιωακείμογλου.

Πολυάριθμοι πειραματικοὶ έργασίαι καί κλινικαὶ παρατηρήσεις έγένοντο τελευταίως ἐπὶ τῆς δυνατότητος συνδυασμοῦ δύο ή περισσοτέρων βιοθεραπευτικῶν μεταξύ των ή καί βιοθεραπευτικῶν μετά χημειοθεραπευτικῶν φαρμάκων. Παρ' ὅλα ταῦτα τὸ θέμα τοῦτο δέν έχει διευκρινηθῇ έπαρκῶς (1).

Ἡ συνδυασμένη χορήγησις δύο φαρμάκων δέν εἶναι ἀπλοῦν πρόβλημα. Πράγματι καί ή ἀπὸ θεωρητικῆς έτι πλευρᾶς μελέτη τοῦ θέματος καί ή διὰ μαθηματικῶν τύπων ἀνάπτυξις τούτου παρουσιάζει πολλὰς δυσχερείας, ιδίως εἰς τήν περίπτωσιν δυναμικῆς συνεργίας (2).

Πολυπλοκώτερον ὅμως παρουσιάζεται τὸ πρόβλημα τοῦτο ἐπὶ τῶν βιοθεραπευτικῶν, ὅπου τὸ πλῆθος τῶν ἀγνώστων καί τῶν διαρκῶς μεταβλλομένων παραγόντων έδημιούργησε διαφορὰς ἀποτελεσμάτων καί ἀπόψεων μεταξύ τῶν διαφόρων έρευνητῶν. Εἰς τοῦτο συνέτεινε καί ή σχετικὴ μόνον ταυτότης μεταξύ τῶν in vitro καί in vivo δεδομένων καί ή ἑλλειψις μεγάλης ἀκριβείας τῶν έν χρήσει μεθόδων ποσοτικοῦ προσδιορισμοῦ τῶν βιοθεραπευτικῶν.

Ἡ ἄγνοια τοῦ ἀκριβοῦς τρόπου δράσεως τῶν βιοθεραπευτικῶν, ή ἑξατομίκευσις τῆς εὐαισθησίας τῶν μικροβίων καί τῶν διαφόρων στελεχῶν καί ή ἀσταθής κατὰ

* K. MIRAS, The combined administration of chlorotetracycline with sulfanamide in experimental cystitis with bacillus coli in dogs.— (From the Laboratory of Experimental Pharmacology University of Athens).

ποσοστὸν σχέσις μεταξὺ δόσεως καὶ πυκνότητος εἰς τὸν ὄρρον εἶναι ἐμπόδια εἰς τὴν πρόοδον τῆς ἐρεύνης. Αἱ κλινικαὶ ἐπίσης παρατηρήσεις δὲν εἶναι εἰς θέσιν, παρ' ὅλον ὅτι θὰ ἡδύνατο νὰ τὸ ἐλπίσῃ κανεὶς, νὰ δώσουν θετικώτερα ἀποτελέσματα, δεδομένου ὅτι πλὴν τῶν προαναφερθέντων λόγων ὑφίστανται καὶ περιορισμοὶ εἰς τοὺς ἐν τῇ κλινικῇ πειραματισμούς· γενικῶς δὲ οἱ ὑπηρερχόμενοι εἰς τὰς τοιαύτας ἐρέυνας παράγοντες μειώνουν τὸ «στατιστικῶς σημαντικὸν» τῶν ἀποτελεσμάτων.

Καθίσταται ὡς ἐκ τούτου προφανὴς ἡ ἀνάγκη περισσοτέρων *in vivo* πειραματικῶν δεδομένων, στατιστικῶς ἡλεγμένων, διὰ τὴν διερεύνησιν ὅχι μόνον τῆς ἐπιθυμητῆς δυναμικῆς συνεργίας (1) ἀλλὰ καὶ διὰ τὴν περίπτωσιν ὑπάρξεως ἀνταγωνισμοῦ¹ μεταξὺ τῶν συνδυαζομένων φαρμάκων.

Οἱ Jawetz καὶ Gunnisson (3) στηριζόμενοι εἰς ἓνα μεγάλον ἀριθμὸν προσωπικῶν κυρίως ἐρευνῶν προσεπάθησαν νὰ καθορίσουν τὰ πιθανὰ ἀποτελέσματα διαφόρων συνδυασμῶν βιοθεραπευτικῶν καὶ διήρεσαν αὐτὰ εἰς δύο ομάδας. Τὰ συμπεράσματα ἐν τούτοις τῶν διαφόρων συνδυασμῶν ἐν τῇ αὐτῇ ὁμάδι ἢ μεταξὺ τῶν δύο ὁμάδων κατ' οὐδένα τρόπον δύνανται νὰ θεωρηθῶν ὡς γενικά. Οἱ αὐτοὶ ἄλλωστε συγγραφεῖς παραδέχονται ὅτι ζεύγη βιοθεραπευτικῶν, τῶν ὁποίων ἡ δρᾶσις νὰ προκαθορίζεται, δὲν ὑπάρχουν. Διὰ τὰ μέλη τῆς δευτέρας ὁμάδος τῆς προαναφερθείσης διαίρεσεως ὑπάρχει ἡ ἔνδειξις ὅτι ταῦτα δὲν ἀνταγωνίζονται, ἐμφανίζοντα μόνον μίαν ἀπλὴν ἀθροιστικὴν συνεργίαν. Εἰς τὴν ὁμάδα αὐτὴν τοποθετοῦνται καὶ αἱ σουλφοναμίδια ἂν καὶ τὰ δεδομένα δὲν εἶναι πλήρη (3).

Ἡ ἐρευνα τοῦ συνδυασμοῦ χλωροτετρακυκλίνης μετὰ σουλφοναμιδῶν νομίζομεν ὅτι παρουσιάζει ἱκανὸν ἐνδιαφέρον λόγῳ ἀπουσίας ἀπὸ τὴν διεθνή βιβλιογραφίαν ἀναλόγου πειραματικῆς *in vivo* ἐργασίας, παρ' ὅλον ὅτι οἱ κλινικοὶ ἀπὸ μακροῦ χρησιμοποιοῦν παρομοίους συνδυασμοὺς (4, 5).

Τελευταίως ἐγένετο πολὺς λόγος διὰ τὴν ἱκανότητα τῶν σουλφοναμιδῶν νὰ ἐνισχύουν τὴν θεραπευτικὴν ἐνέργειαν ἄλλων βιοθεραπευτικῶν, καθ' ὅσον ἐμποδίζουν τὴν ἀνάπτυξιν ἀνθεκτικῶν μορφῶν μικροβίων (6). Ἄν καὶ τοῦτο ἔχει κυρίως σημασίαν διὰ τὴν στρεπτομυκίνη πρὸς τὴν ὁποίαν εὐχερῶς καθίστανται ἀνθεκτικὰ ὅλα σχεδὸν τὰ μικρόβια (7), ἦτο πιθανὸν ἐν τούτοις νὰ ἔχῃ ἀξίαν καὶ διὰ τὸν συνδυασμὸν με χλωροτετρακυκλίνην, δεδομένου ὅτι ἡ ἀνάπτυξις ἀντιστάσεως καὶ πρὸς αὐτὴν δὲν εἶναι καθόλου σπανία σήμερον.

Πράγματι ἡ ἀντίστασις πρὸς τὴν χλωροτετρακυκλίνην ἠυξήθη σημαντικῶς κατὰ τὰ τελευταῖα ἔτη (8) ἐν σχέσει μετὰ τὰ εὐρεθέντα ὑπὸ τοῦ Frank καὶ τῶν συνεργατῶν του τὸ 1950 (9).

¹ Ἴδε σχετικῶς: Γ. ΙΩΑΚΕΙΜΟΓΛΟΥ, Φαρμακολογία, τόμος Α'. ἐκδ. Ε', σελ. 44.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑΙ ΣΥΝΘΗΚΑΙ

Ἡ μέθοδος Κλεισιούνη (10) ἐχρησιμοποιήθη διὰ τὴν πρόκλησιν πειραματικῆς κυστίτιδος ἐπὶ θηλέων κυνῶν ἡλικίας 2-4 ἐτῶν καὶ βάρους 10-14 χιλιογράμμων. Οὗτοι διετηρήθησαν ὑπὸ σταθεροῦς ὁρους καλῆς διατροφῆς καὶ σταυλισμοῦ. Ἡ παρακολούθησις τῶν ζώων ἤρχισεν 6 ἡμέρας πρὸ τῆς ἐνάρξεως τῶν πειραμάτων πρὸς ἐξάκριβωσιν τῆς οἰασθήποτε λοιμώξεως καὶ τοῦ ἀποκλεισμοῦ τῶν ζώων μὲ λοιμώξεις ἀπὸ τῶν πειραμάτων· συνεχίσθη δὲ καὶ 20 ἡμέρας μετὰ τὴν διαπίστωσιν τῆς ἰάσεως πρὸς ἐπιβεβαίωσιν ταύτης καὶ ἀποκλεισμόν τυχόν ὑποτροπῆς. Ἐπὶ τῶν ὡς μαρτύρων ἀφεθέντων ζώων ἡ παράτασις αὕτη κατέληγεν ἐνίστε εἰς γενίκευσιν τῆς λοιμώξεως. Ἡ μόλυνσις προεκαλεῖτο διὰ τεσσάρων διαφόρων στελεχῶν κολοβακτηριδίων. Τὰ στελέχη ταῦτα εἶχον ἐπιλεγῆ μετὰξὺ ἑνδεκα στελεχῶν τὰ ὅποια εἶχον ἀπομονωθῆ ἀπὸ τῶν οὐρῶν ἀσθενῶν πασχόντων ἐξ ὁξέων κολοβακτηριδιακῶν λοιμώξεων τῶν οὐροφόρων ὁδῶν. Ἡ ἐπιλογὴ ἐγένετο πρὸς τὸν σκοπὸν, ὅπως τὰ στελέχη ταῦτα εἶναι ἱκανῆς καὶ χωρὶς διαφορὰς εὐαισθησίας μετὰξὺ των, τόσον πρὸς τὰς σουλφοναμίδας ὅσον καὶ πρὸς τὴν χλωροτετρακυκλίνην.

Εἰς ἕκαστον κύνα ἐνεχέοντο διὰ καθετῆρος μετὰ κένωσιν τῆς κύστεως 8 κυβικὰ ἑκατοστὰ ἐναιωρήματος κολοβακτηριδίων¹.

Ἡ πυκνότης τοῦ ἐναιωρήματος ἦτο $2 \times 10^9 \pm 10^2$ κατὰ κυβικὸν ἑκατοστόν. Τὰ ζῶα παρέμενον ἄνευ οὐδεμιᾶς φαρμακευτικῆς θεραπείας ἐπὶ 48 ὥρας ἀπὸ τῆς μόλυνσεως, ὅποτε καὶ καθετηριάζοντο ἐκ νέου πρὸς διαπίστωσιν τῆς λοιμώξεως. Ἡ ἐξέλιξις τῆς λοιμώξεως καὶ ἡ ἐπίδρασις τῶν χορηγουμένων φαρμάκων παρηκολουθεῖτο ἀνὰ 24ωρον διὰ καλλιεργείας τῶν οὐρῶν, μικροσκοπικῆς ἐξετάσεως τοῦ ἰζήματος αὐτῶν καὶ τῆς καταμετρήσεως τῶν ἐν ζῶῃ μικροβίων (viable count) ἐντὸς τοῦ συντομωτέρου δυνατοῦ διαστήματος ἀπὸ τῆς λήψεως τῶν οὐρῶν.

Διὰ τὴν διερευνήσιν τῆς συνδεδασμένης χορηγήσεως δύο φαρμάκων ὁ Gaddum (11) προτείνει ὡς ἀπλουστέραν τὴν συνδεδασμένην χορήγησιν τοῦ ἡμίσεος τῆς δόσεως τῆς προκαλούσης συγκεκριμένην τινὰ ἐνέργειαν ἐξ ἐνὸς ἐκάστου τῶν ἐξεταζομένων φαρμάκων. Ἄλλοι ἐρευνῆται (12) προκειμένου περὶ βιοθεραπευτικῶν θεωροῦν τὴν ἐλαχίστην θεραπευτικὴν δόσιν ὡς ἀκατάλληλον διὰ νὰ στηριχθῇ παρόμοιος πειραματισμός. Τοῦτο καὶ ἐκ τοῦ ὅρισμοῦ τῆς ἐλαχίστης θεραπευτικῆς δόσεως καθίσταται προφανὲς λόγῳ ἀδυναμίας εὐρέσεως τοῦ σημείου τοῦ $1/2$ τῆς ἐλαχίστης θεραπευτικῆς δόσεως ἐν τῷ διαγράμματι. Ἐπὶ τῆς αὐτῆς βάσεως ἡργάσθημεν καὶ ἡμεῖς μὲ τὴν διαφορὰν ὅτι ἐλάβομεν ὑπ' ὄψει μας τὴν πυκνότητά εἰς τὸν ὅρρον² καὶ ὄχι τὴν δόσιν τῶν φαρμάκων.

¹ Ἐκ τοῦ ἐναιωρήματος 24ώρου καλλιεργήματος ἐκάστου στελέχους εἰς 10 κ.ἐ. ἰσοτόνου διαλύματος NaCl ἐλαμβάνοντο 2 κ.ἐ., σχηματιζομένου οὕτω μείγματος 8 κ.ἐ.

² Διὰ τὴν διατήρησιν σταθερῶν πυκνοτήτων τῶν φαρμάκων τούτων εἰς τὸν ὅρρον ἔχομεν ἐπεξεργασθῆ ἰδίαν μέθοδον, μὴ δημοσιευθεῖσαν εἰσέτι.

Ἡ χορήγησις τῶν φαρμάκων ἐγένετο ἀνὰ ὥρον ὑπὸ μορφὴν φυράματος ἐντὸς ζύμης κρέατος. Ἡ σίτισις τῶν ζῴων ἐγένετο δις τῆς ἡμέρας ἀκριβῶς εἰς τὰ μεσοδιαστήματα τῶν δόσεων. Μετὰ 24 ὥρας ἀπὸ τῆς ἐνάρξεως τῆς θεραπείας καὶ ἀμέσως πρὸ τῆς διακοπῆς αὐτῆς ἡλέγχοντο αἱ πυκνότητες τῶν σουλφοναμιδῶν καὶ τῆς χλωροτετρακυκλίνης εἰς τὸν ὀρρόν¹. Διακρίνανται τῆς πυκνότητος πλέον τῶν $\pm 10\%$ ἀπέκλειε τὸ ζῷον τοῦ πειράματος.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Ἡ σταθερὰ ἀπόκλισις τῆς μέσης τιμῆς ἡλέγχθη διὰ τοῦ τύπου

$$\sigma(\lambda) = \sqrt{\left(\frac{\Sigma d^2}{\Sigma(n-1)}\right)}$$

Ὑπολογισμὸς τοῦ X^2 ἐγένετο πρὸς ἀξιολόγησιν τῶν παρουσιαζομένων διαφορῶν.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Εἰς τὸν πίνακα I ἀναγράφονται αἱ εὑρεθεῖσαι εὐαισθησίαι πρὸς τὴν χλωροτε-

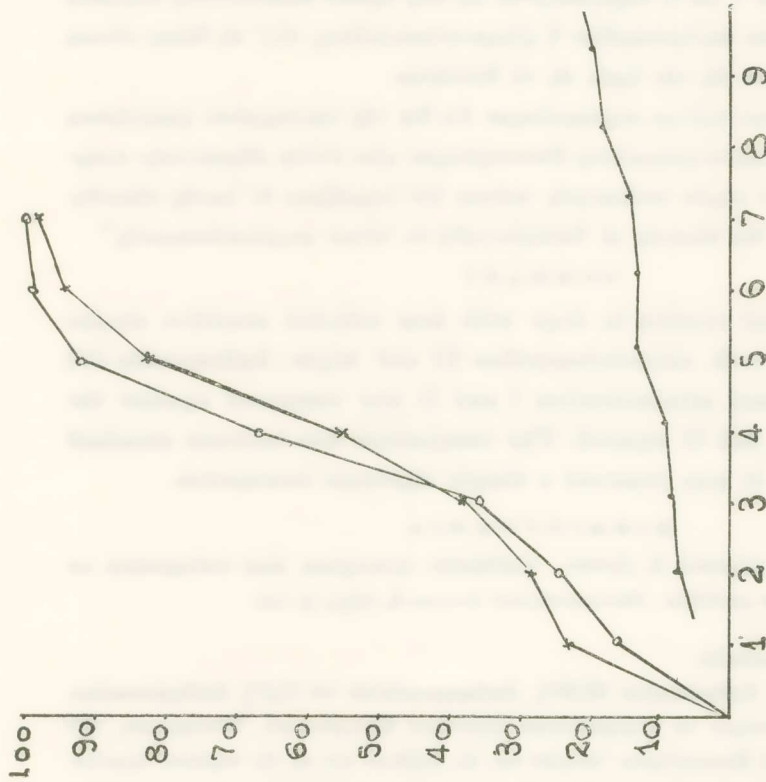
ΠΙΝΑΞ I.

Εὐαισθησία² τῶν διαφόρων στελεχῶν κολοβακτηριδίων ἀπομωθθέντων ἐκ τῶν οὖρων ἀσθενῶν πασχόντων, ἐκ λοιμώξεων τῶν οὐροφόρων ὁδῶν.

Αἰθ. ἀριθμὸς	Χαρακτ. στελέχους	Εὐαισθησία εἰς σουλφοναμίδας	Εὐαισθησία εἰς ἀουρεομυκίνην	Ἐπιλεγέντα διὰ τὸ πείραμα
1	101	±	+	+
2	430/I	+	+	+
3	430/II	+	+	+
4	EY/I	+	+	+
5	I/I	+	+	
6	EY/II	+	+	
7	105	±	+	+
8	107	+	+	+
9	430/III	±	+	
10	430/IV	—	+	+
11	430/X	+	+	+

¹ Ὁ ἔλεγχος τῆς χλωροτετρακυκλίνης εἰς τὸν ὀρρόν ἐγένετο διὰ τοῦ bacillus cereus. Ἐπὶ ταυτοχρόνου παρουσίας εἰς τὸν ὀρρόν σουλφοναμιδῶν προσετίθετο 0.05% π-αμινοσαλικυλικὸν ὀξύ. Ὁ ὑπολογισμὸς τῶν σουλφοναμιδῶν ἐγένετο χρωματομετρικῶς.

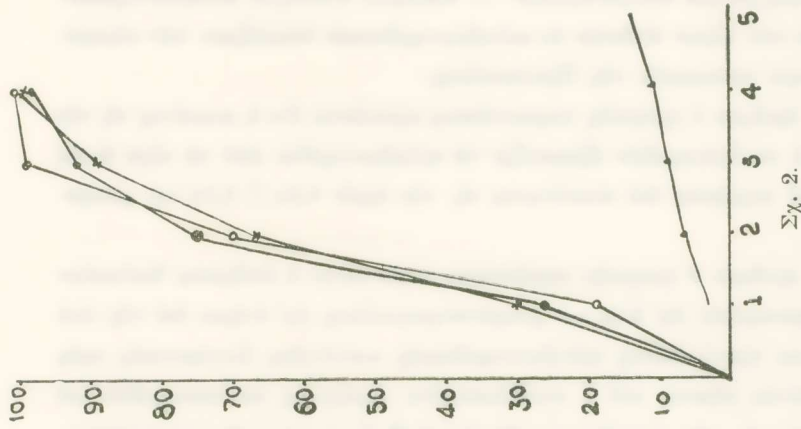
² Μέθοδος χαρτίνων δίσκων.



Σχ. 1.

Η εις ποσοστόν μείωσις τοῦ ἀετθμοῦ τῶν ἐν ζῳῇ μικροβίων (μέσος ὅρος) κατὰ κ. ἐ.

- ο— Πυκνότης εἰς τὸν ὁρὸν $60\gamma \pm 6\gamma/\kappa.ἐ.$ σουλφοναμιδῶν.
- x— Πυκνότης εἰς τὸν ὁρὸν $4.5\gamma \pm 0.5\gamma/\kappa.ἐ.$ γλωροτετρακυκλίνης.
- Δ— Μάρτυρες ἄνευ θερμοκρίσεως.



Σχ. 2.

- ο— Πυκνότης εἰς τὸν ὁρὸν $120\gamma \pm 12\gamma/\kappa.ἐ.$ σουλφοναμιδῶν.
- x— Πυκνότης εἰς τὸν ὁρὸν $9\gamma \pm 1\gamma/\kappa.ἐ.$ γλωροτετρακυκλίνης.
- Δ— Συνδεδασμένη χορήγησις σουλφοναμιδῶν καὶ γλωροτετρακυκλίνης. Πυκνότης εἰς τὸν ὁρὸν $60\gamma \pm 6\gamma \kappa.ἐ.$ σουλφ. καὶ $4.5\gamma \pm 0.5\gamma/\kappa.ἐ.$ γλωροτετρακυκλίνης.
- Δ— Μάρτυρες ἄνευ θερμοκρίσεως

τρακυκλίνη¹ και πρὸς μεῖγμα σουλφοναμιδῶν² 11 διαφόρων στελεχῶν κολοβακτηριδίων ἀπομονωθέντων ἐκ τῶν οὕρων ἀσθενῶν ἐκ κολοβακτηριδιακῶν λοιμώξεων τῶν οὐροφόρων ὁδῶν εἰς διάφορα νοσοκομεῖα τῆς Πρωτευούσης.

Ἐκ τῆς ὑπ' ἀριθμὸν 1 γραφικῆς παραστάσεως προκύπτει ὅτι ἡ πυκνότης εἰς τὸν ὀρρὸν $60\gamma \pm 6\gamma/\kappa.έ.$ σουλφοναμιδῶν ἐξαφανίζει τὰ κολοβακτηρίδια ἀπὸ τὰ οὔρα ἐντὸς 7 ἡμερῶν. Τὸ αὐτὸ συμβαίνει ἐπὶ πυκνότητος εἰς τὸν ὀρρὸν $4,5\gamma \pm 0,5\gamma \kappa.έ.$ χλωροτετρακυκλίνης.

Εἰς τὴν ὑπ' ἀριθμὸν 2 γραφικὴν παράστασιν παρίσταται ἡ ἐπίδρασις διπλασίων πυκνοτήτων σουλφοναμιδῶν ἀφ' ἐνὸς καὶ χλωροτετρακυκλίνης ἀφ' ἑτέρου ἐπὶ τῆς ὑπὸ τὰς αὐτὰς συνθήκας προκληθείσης κολοβακτηριδιακῆς κυστίτιδος. Συγκριτικῶς πρὸς τὰς πυκνότητας αὐτὰς φέρεται καὶ ἡ συνδεδασμένη χορήγησις σουλφοναμιδῶν καὶ χλωροτετρακυκλίνης εἰς τὰς πυκνότητας τῆς ὑπ' ἀριθμὸν 1 γραφικῆς παραστάσεως.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ὁ συνδυασμὸς χλωροτετρακυκλίνης καὶ σουλφοναμιδῶν, ὡς ἐλέγχεται ἐκ τῶν γραφικῶν παραστάσεων 1 καὶ 2, παρουσιάζεται ὡς ἴσης σχεδὸν θεραπευτικῆς ἐνεργείας μὲ τὴν ἀπλὴν χορήγησιν σουλφοναμιδῶν ἢ χλωροτετρακυκλίνης, ἀλλ' εἰς δόσεις αἵτινες αὐξάνουν τὴν πυκνότητα εἰς τὸν ὀρρὸν εἰς τὸ διπλάσιον.

Ἐκ τῶν δεδομένων τούτων συμπεραίνομεν ὅτι διὰ τῆς ταυτοχρόνου χορηγήσεως σουλφοναμιδῶν καὶ χλωροτετρακυκλίνης ἐπιτυγχάνομεν μίαν ἀπλὴν ἀθροιστικὴν συνεργίαν. Ὡς ἐκ τούτου ὁ τυχὼν συνδυασμὸς τούτων ἐπὶ λοιμώξεων δι' ἱκανῆς εὐαισθησίας κολοβακτηριδίων δὲν δύναται νὰ δικαιολογηθῇ ἐκ λόγων φαρμακοδυναμικῆς³.

SUMMARY

In experimental cystitis in dogs with four selected sensitive strains of bacillus coli to both chlorotetracycline (I) and triple-Sulfonamide (II) the effect of combined administration I and II was compared against the administration of I and II separated. The comparison was between standard level in the serum. It was observed a simple algebraic summation.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. JAMETZ E. and GUNNISSON B. JANET., Antibiotic synergism and Antagonism an assesment of the problem. *Pharmacological Reviews* 5, 1953, p. 175.

¹ Aureomycin Lederle.

² Μεῖγμα 33,33% Sulfadiazine 33,33% Sulfamezathine καὶ 33,3% Sulfamerazine.

³ Θερωμῶς εὐχαριστοῦμεν τὰ μικροβιολογικὰ ἐργαστήρια Εὐαγγελισμοῦ, Ἱπποκρατείου, 430 Στρατ. Νοσοκομείου καὶ τοῦ Πανεπιστημίου Ἀθηνῶν διὰ τὴν βοήθειάν των εἰς τὴν παροῦσαν ἐργασίαν. Ὁ οἶκος Lederle εὐγενῶς προσέφερε τὸ ἀναγκαῖον ποσὸν χλωροτετρακυκλίνης ὡς καὶ bacillus cereus.

2. CLARK A. J., General Pharmacology. Vol. 4 of Heffter, Heubner and Shüller, *Handbuch des experimentellen Pharmacologie*. Berlin 1937, p. 188.
 3. JAWETZ and GUNNISON B. J., Studies on antibiotic synergism and antagonism. A scheme of combined antibiotic action. *Antibiotics and Chemoth.* **2**, 1952, p. 243.
 4. WRIGHT T. L. METZGER I. W., *Am. J. Syph. Con. & Ven. Dis.* **37**, 3, 1953, p. 259.
 5. HAND M. A. et AL., Journal of Pediatrics, April 1954.
 6. KIMMELMAN, L. J. et AL., Effect of combined therapy on emergence of drug resistant bacteria in urinary tract infections. Observations of origin of resistant strains. *J. Urology* **65**, 1951, p. 668.
 7. Antibiotics. A survey of their properties and uses, p. 126. *The Pharmaceutical Press*, London 1952.
 8. SCHNEIERSON S. S. et AL., Changes in bacterial sensitivity to aureomycin and chloramphenicol in the course of the past three years. *J. Lab. and Clinical Med.* **40**, 1952, p. 48.
 9. FRANK P. E., In vitro sensitivity of coliform bacilli to seven antibiotics. *J. Lab. and Clinical Med.* **35**, 1950, p. 188-204.
 10. KLISSIUNIS N., Über experimentelle collicystitis bei Hunden und ihre Beeinflussung durch Tellurit. *Zeits für die Ges. Exp. Med.* B^a XLVIII.
 11. GADDUM J. H., *Pharmacology*. Forth Edition, 1953, p. 479.
 12. JAWETZ E. and GUNNISON B. J., Report to the Council on Pharmacy and Chemistry. An Experimental basis of combined antibiotic action. *J. A. M. A.* **150**, 1952, p. 693.
-