PHARMAKOLOGISCHE STUDIEN UEBER EINIGE ANTIBAKTERIELLEN SUBSTANZEN

1. MITTEILUNG. EINFLUSS AUF DAS ISOLIERTE FROSCHHERZ

MASAYUKI NAKATSUKA UND JUNSO MATSUMOTO

Pharmakologisches Institut der Medizinischen Fakultät zu Hiroshima

Eingegangen am 10. März 1952

EINLEITUNG

Im Jahre 1929 wurden nach Fleming(1) Penicillin von *Penicillium notatum*, zunächst nach Waksman(2) Streptomycin von *Actinomyces griseus*, und im Jahre 1947 nach Duggar(3) Aureomycin von *Streptomyces aureofaciens*, je einer um den anderen aufgenommen. In den letzten fünf Jahren, wurden nach Ehrlich sowie Burkholder(4) Chloromycetin von *Streptomyces venezualae*, und Finlay(5) sowie Assistenten desselben Terramycin von *Streptomyces rimosus*, je einer nach dem anderen ausgemacht.

Seitdem einige antibakterielle Substanzen zur Infektionskrankheit in inniger Beziehungen stehen, und in die Therapie der Kranken eingeführt wurden, sind sie in anderer Hinsicht dem pharmakologischen Interesse nähergerückt worden. Das Schwergewicht der Forschung über einige antibakteriellen Substanzen lag daher ziemlich einseitig auf dem Problem der antibakteriellen Eigenschaften sowie der Resistenzen der Infektionsbazillen gegen einige antibakteriellen Substanzen. Doch sind eigentlich pharmakologische studien, über einige antibakteriellen Substanzen, bis zum heutigen Tage nicht so viel behandelt worden. Über die pharmakologische Studien einiger antibakteriellen Substanzen, sind bisjetzt nur wenige Veröffentlichungen, wie folgt, zusammengefasst.

Hinsichtlich der pharmakologischen Wirkungen der Penicillin, ist im allgemeinen bekannt, dass keine Beeinflussungen auf das Zirkulationssystem, glattnuske- ligen Organ, das Zentralnervensystem und den Stoffwechsel des Tieres auftreten.

Hinsichtlich der Streptomycin, in den Versuchen über die Toxizität derselben, teilten Heilman(6) und Bucher(7) mit, dass die Toxizität der Streptomycin stärker als die Toxizität der Penicillin auftrat, im allgemeinen jedoch schwächer war. Mushett und Stebins(8) beobachteten die Beeinflussung der Streptomycin auf Leber und Niere durch Tierversuchen. Es ist im allgemeinen bekannt, dass Harnmenge nach Injektion von Streptomycin vorübergehend sich vermindert. Über die Menschen berichteten Hinshaw und Feldman(9), die besonderen Wirkungen der Streptomycin selbst auf die Nerven, weiter beobachteten Macht(10) und Hawkins(11) durch Tierversuchen, dass Extrapramidalläsion sowie Labyrinth-Schädigung bei grossen Streptomycindosen auftraten. Auch nach Kuna und

Silber(12) soll die Beeinflussung der Streptomycin histaminähnlicher Natur sein. Noch einerseits beobachtete Crittenden(13) experimentell, dass die Sekretion der Magensäure auf die histaminähnliche Reizwirkung der Streptomycin hemmend wirkte. Andererseits nach Allison(14) soll die nach Streptomycin hervorgerufene Eosinophilie eines histaminähnliche Einflusses, eines allergische Phänomen sein. Auch sprachen Overman und Wright(15) von Verlängerung der Blutgerinnungszeit nach Streptomycin. Boxer(16) und Marshall(17) teilten mit, dass in die Blutbahn eindringende Streptomycin von der Blutbahn schnell ausgeschieden wurde. Auch betonten Adcock und Hettig(18), sowie Pulaski und Sprinz(19) in den Versuchen von Verteilung der Streptomycin innerhalb des Körpers, dass Streptomycin grösstenteils an die Nieren, dann an die Lunge und das Herz, und zuletzt an das Hirn sich verteilte.

Hinsichtlich der pharmakologischen Wirkungen der Aureomycin berichtet Finland(20), dass die Giftigkeiten derselben gegen die Menschen gering sind, doch beobachtete Bryer(21), dass die Toxizität derselben auf die Maus etwas stark auftrat. Auch ist im allgemeinen bekannt, dass Aureomycin keinen Einfluss auf Herz, Zirkulationssystem, Darm, und Uterus des Hundes, des Meerschweinchens sowie des Kaninchens ausübt. Weiter auch ist im allgemeinen bekannt, dass Aureomycin zum Teil in die pleurahöhlenflüssigkeit, die Galle, und die Spinalflüssigkeit, zum Teil in die Plazenta übergeht.

Hinsichtlich der pharmakologischen Wirkungen der Chloromycetin, einerseits nach Gruhzit(22) *u.a.* ist Toxizität derselben kaum erkennbar, andererseits aus der Arbeiten einiger Autoren, lässt sich entnehmen, dass leichte Nausea, Haut- und Schleimhautsymptom, Blutdruckabfall und hemmende Wirkungen auf Respiration bei Grossendosen der Chloromycetin als Nebenerscheinung auftreten, und dass keine Beeinflussungen auf die Leberfunktion und das Blutbild sich bemerkbar machen. Auch ist im allgemeinen bekannt, dass Jede von Resorption sowie Ausscheidung der Chloromycetin schnell ist, besonders wird die im Körper sich eingeführte Chloromycetin zum grössten Teil durch glomerulären Filtrierung, nur untätige Wechsellpartikel derselben durch Nierenharnkanälchen ausgeschieden, auch andererseits geht dieser Stoff sehr leicht in die Galle, die Spinalflüssigkeit und die Plazenta über.

Hinsichtlich der pharmakologischen Wirkungen der Terramycin, von Reilly und Halley(23), lässt sich entnehmen, dass Toxizität der Terramycin im allgemeinen niedrig ist, andererseits jedoch auch dass blutdruckerniedrigende Wirkung, lähmende Wirkung auf Respiration, Zunahme der Harnmenge bei Grossendosen derselben, und leichte Bewegungsbeschleunigung des glattmuskeligen Organs sowie Reizwirkung der lokalen Schleimhaut bei mittleren Konzentrationen derselben auftreten.

Zahlreiche Angaben wie oben sind wie folgt zusammengefasst: Einige anti-

bakterielle Substanzen, wie oben erwähnt, üben keine pharmakodynamischen Beeinflussungen aus, oder bei Grossendosen derselben sowie bei kontinuierlichen Anwendungen derselben, ist nur eine leichte Organ- und Gefässwirkung nachweisbar, und zwar haben auch die Versuchsergebnisse über seine Beeinflussung auf das Organ noch mehrere dunkle Punkte.

Wir interessierten uns auch für diese antibakteriellen Substanzen und stellten eine Reihe von pharmakologischen Untersuchungen, besonders seine Wirkung auf das isolierte Froschherz.

VERSUCHSMETHODE UND MATERIAL

In folgenden, allergrösstenteils in den Sommermonaten ausgeführten Versuchen wurden durchwegs mittelgrosse Fröschen benutzt. Die Wirkungen der einzelnen antibakteriellen Substanzen auf das isolierte Froschherz wurden nach der bekannten Shioyaschen IIIten Versuchsordnung(24) untersucht, dabei wurde die Herztätigkeit mittels Kymographions registriert. Überall wurden Penicillin G-Natriumchlorid (Nipponkayaku), Streptomycin-Kalziumchlorid-Komplex (Meiji), Aureomycinhydrochlorid (Lederle), Chloromycetin (Parke-Davis), Terramycinhydrochlorid (Pfizer), sonst Locke-lösung (NaCl 0.65%, CaCl_2 0.02%, KCl 0.03%, NaHCO_3 0.03%, Glukose 0.1%), die als Kontrolle gebraucht wurde, Atropinsulfat 1:100,000 und 0.2%ige BaCl_2 -lösung verwandt. Jede antibakterielle Substanz wie oben wurde mit Locke-lösung in eine bestimmte Konzentration aufgelöst. Bei Versuchen wurde jede Lösung wie oben stets mit Sauerstoff gesättigt.

VERSUCHSERGEBNISSE

A. Beeinflussung der Penicillin G auf das normale isolierte Froschherz

Penicillin G selbst ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{SN}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) ist unbeständige Säure.

Penicillin ist im allgemeinen als Natriumsalz oder Kalziumsalz derselben darstellbar, das relativ beständig ist. Mehrere Salze der Penicillin sind im Wasser leicht löslich, besonders sind Natriumsalze derselben sehr nässlich. Auch ist Penicillin bei im Wasser lösenden Verhältnissen oder bei nässenden Zuständen unbeständig. Wie schon oben erwähnt, ist allgemein bekannt, dass Penicillin keine pharmakologischen sowie toxikologischen Beeinflussungen ausübt. Obwohl nach Herrell(25) Penicillin G auf die Herzen der Hühnerembryonen erkennbare Hemmung ausübte, hat auch diese Mitteilung noch mehrere dunkle Punkte.

(1) In verschiedenen Konzentrationen unter 1:10,000 war durch Penicillin G in Allen von 7 Versuchsfällen keine beträchtliche Veränderung der normalen Herztätigkeit zu beobachten (S. Abb. 1).

(2) Bei 1:5,000, in 5 von 7 Versuchsfällen rief Penicillin G allmählich unbedeutende Verminderung der Schlagzahl (S. Abb. 2), in den übrigen 2 Fällen keine Beeinflussung hervor.

(3) Bei 1:1,000, in 5 Fällen von 7 Versuchsfällen rief Penicillin G leichte Verkleinerung der Amplitude sowie leichte Verminderung der Schlagzahl allmählich hervor (S. Abb. 3). In den übrigen 2 Fällen übte Penicillin G allmählich nur leichte Verminderung der Schlagzahl aus, dagegen trat keine Veränderung der Amplitude auf.

(4) Bei 1:800, in Allen von 5 Versuchsfällen traten leichte Veränderung der Amplitude sowie Verminderung der Schlagzahl allmählich auf (S. Abb. 4).

Einerseits wirkte Penicillin G-lösung 1:800 auch auf das mit Atropinsulfat 1:100,000 vorbehandelte Froschherz mehr oder weniger hemmend. Andererseits rief 0.2%ige BaCl_2 -lösung auf das mit Penicillin G-lösung 1:800 vorbehandelte Froschherz vorübergehende Stimulierung hervor (S. Abb. 5).

Als alleinige Wirkungen der Penicillin G waren die stimulierende Wirkungen auf das isolierte Froschherz kaum erkennbar mit Anschluss von hemmenden Wirkungen, wie oben erwähnt.

B. Beeinflussung der Streptomycin auf das normale isolierte Froschherz

Chemische Formel der Streptomycin ist $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{O}_{12}\text{N}_7$. In verschiedenen Temperaturen unter 23°C , bei pH 3—7 ist Streptomycin wirksam und beständig. In verschiedenen Wasserstoffexponenten ober 8 wird Streptomycin unwirksam. Ohne Unterschied von Wasserstoffexponenten bei Anwendungen von den Hitzten wird dieser Stoff unwirksam, jedoch ist mehr stabil als Penicillin G, und zwar ist in den Trockenheiten, festen Verschlüssen, und verschiedenen Temperaturen unter 15°C lange stabil. Nach Molitor und Graessle(26) rief Streptomycinlösung 1:800 auf das isolierte Froschherz leichte Verminderung der Systole hervor. Unsere Versuchsergebnisse sind registriert wie folgt:

(1) Bei 1:10,000, in Allen von 7 Versuchsfällen rief Streptomycin nur unbedeutende Vermehrung der Schlagzahl hervor (S. Abb. 6).

(2) Bei 1:5,000, in Allen von 7 Versuchsfällen trat nur unbedeutende Vermehrung der Schlagzahl auf (S. Abb. 7).

(3) Bei 1:1,000, in 5 von 7 Versuchsfällen, trat leichte Verminderung der Schlagzahl allmählich auf, doch war kaum erkennbar die Veränderung der Amplitude (S. Abb. 8), weiter in den übrigen 2 Fällen waren leichte Verminderung der Schlagzahl sowie Verkleinerung der Amplitude allmählich nachweisbar.

(4) Bei 1:800, in Allen von 5 Versuchsfällen rief Streptomycin auf das normale isolierte Froschherz mittlere Verminderung der Schlagzahl allmählich hervor, jedoch veränderte sich die Amplitude kaum (S. Abb. 9).

(5) Bei 1:5000, in Allen von 5 Versuchsfällen traten sogleich auffallende Verminderung der Schlagzahl sowie Verkleinerung der Amplitude auf (S. Abb. 10).

Einerseits wirkte Streptomycinlösung 1:500 auch auf das mit Atropinsulfat 1:100,000 vorbehandelte Froschherz mehr oder weniger hemmend. Andererseits übte 0.2%ige BaCl_2 -lösung auf das mit Streptomycinlösung 1:500 vorbehandelte

Froschherz vorübergehende Stimulierung aus (S. Abb. 11).

C. Beeinflussung der Aureomycin auf das normale isolierte Froschherz

Aureomycin ist im destillierten Wasser leicht löslich, doch in physiologischen Kochsalzlösungen etwas schwer löslich. Aureomycinlösungen sind sauer (pH 4.5) und werden bei Zimmertemperatur, nach basischen Reaktionen schnell unwirksam. Es ist im allgemeinen bekannt, dass wenn Aureomycin bei pH 4.0 im destillierten Wasser aufgelöst wird, erhalten sich antibakterielle Resistenzen derselben 2 Wochen lang. Auch ist im allgemeinen bekannt, dass von Menschenserum die Wirkungen der Aureomycin abgeschwächt werden. In Versuchen von Herzwirkung der Aureomycin mittels Elektrokardiogramms teilte Harned(27) mit, dass die Wirkungen der Aureomycin auf das Herz kaum erkennbar, oder vorübergehend nachweisbar waren. Unsere Versuchsergebnisse auf das isolierte Herz des Kaltblüters, besonders des Frosches, sind wie folgt.

(1) Bei 1:10,000, in Allen von 7 Versuchsfällen traten leichte Vermehrung der Schlagzahl sowie leichte Vergrößerung der Amplitude vorübergehend auf (S. Abb. 12).

(2) Bei 1:5,000, in 5 von 7 Versuchsfällen rief Aureomycin leichte Vergrößerung der Amplitude vorübergehend hervor, dabei veränderte sich die Schlagzahl nicht (S. Abb. 13). In den übrigen 2 Fällen war keine Beeinflussung nachweisbar.

(3) Bei 1:1,000, in 4 von 5 Versuchsfällen trat leichte Verkleinerung der Amplitude vorübergehend auf (S. Abb. 14), in dem anderen Fall jedoch war keine Beeinflussung erkennbar. Auch in Allen von 5 Versuchsfällen veränderte sich die Schlagzahl kaum.

Einerseits wirkte Aureomycinlösung 1:1,000 hemmend wie oben auch auf das mit Atropinsulfat 1:100,000 vorbehandelte Froschherz. Andererseits übte 0.2%ige BaCl_2 -Lösung auf das mit Aureomycinlösung 1:1,000 vorbehandelte Froschherz vorübergehende Stimulierung aus (S. Abb. 15).

(4) Bei 1:800, in 4 von 5 Versuchsfällen trat mittlere Verkleinerung der Amplitude allmählich auf (S. Abb. 16), in dem anderen Fall jedoch veränderte sich die normale Herztätigkeit kaum. Auch in Allen von 5 Versuchsfällen veränderte sich die Schlagzahl kaum.

D. Beeinflussung der Terramycin auf das normale isolierte Froschherz

Terramycin ist sogenannte amphotere Verbindung, die nach saueren oder basischen Reaktionen das Kristallsalz darstellt. Reine Terramycin ist bei 25°C im destillierten Wasser bis 0.3 mg per cc löslich. Terramycinhydrochlorid sowie Natriumchlorid derselben ist im Wasser unbeschränkt löslich. Wir sehen bisjetzt keine pharmakologischen Versuchsergebnisse über die Wirkungen der Terramycin auf das isolierte Kaltblüterherz.

(1) Bei 1:10,000, in Allen von 7 Versuchsfällen übte Terramycin keine Beein-

flussung aus (S. Abb. 17).

(2) Bei 1:5,000, in 4 von 5 Versuchsfällen, trat unbedeutende Verkleinerung der Amplitude allmählich auf, veränderte sich jedoch die Schlagzahl kaum (S. Abb. 18). In dem anderen Fall veränderte sich die normale Herztätigkeit kaum.

(3) Bei 1:3,000, in Allen von 5 Versuchsfällen trat sofort mittel: Verkleinerung der Amplitude auf, veränderte sich jedoch die Schlagzahl kaum (S. Abb. 19).

Einerseits wirkte Terramycinlösung 1:3,000 hemmend wie oben auch auf das mit Atropinsulfat 1:100,000 vorbehandelte Froschherz. Andererseits rief 0.2%ige BaCl_2 -lösung auf das mit Terramycinlösung 1:3,000 vorbehandelte Froschherz vorübergehende Stimulierung hervor (S. Abb. 20).

(4) Bei 1:1,000, in Allen von 3 Versuchsfällen traten sogleich die auffallende Hemmung der Schlagzahl sowie der Amplitude auf, die endlich zum diastolischen Stillstand führte, jedoch nach Umstellung zur Locke-lösung erholte sich die Herztätigkeit wieder von der Hemmung (S. Abb. 21).

E. Beeinflussung der Chloromycetin auf das normale isolierte Froschherz

Chloromycetin (Chloramphenicol) ist eine aromatische Nitroverbindung, das heisst, dieser Stoff hat charakteristisch die Nitro-gruppe. Nitrogruppe ist im allgemeinen giftig, jedoch hat Chloromycetin keine Giftigkeit, noch ist der Schmelzpunkt derselben 151°C . Dieser Stoff stellt chemisch beständigen weissen Kristall dar, übt neutrale Reaktion aus, auch ist im Wasser schwer löslich, im organischen Lösungsmittel jedoch leicht löslich, und zwar verändert sich die Wasserlösung derselben bei Zimmertemperatur sowie bei pH 2–9 24 stundenlang nicht. Noch sind pharmakologische Versuchsergebnisse dieses Stoffes, im Allgemeinen, kaum bekannt, weiter sehen wir bisjetzt keine pharmakologischen Mitteilungen über die Wirkungen der Chloromycetin auf das isolierte Herz des Kaltblüters, besonders des Frosches.

(1) Schon bei 1:10,000, in 3 von 5 Versuchsfällen, trat leichte Verkleinerung der Amplitude allmählich auf, doch veränderte sich die Schlagzahl kaum (S. Abb. 22). In den übrigen 2 Fällen waren Beeinflussungen der normalen Herztätigkeit kaum erkennbar.

(2) Bei 1:7,500, in Allen von 3 Versuchsfällen rief Chloromycetin mittel: Verkleinerung der Amplitude sowie leichte Verminderung der Schlagzahl allmählich hervor (S. Abb. 23).

(3) Bei 1:5,000, in Allen von 3 Versuchsfällen, traten auffallende Verkleinerung der Amplitude sowie leichte Verminderung der Schlagzahl allmählich auf (S. Abb. 24). Einerseits wirkte Chloromycetinlösung 1:5,000 gleich hemmend wie oben auf das mit Atropinsulfat 1:100,000 vorbehandelte Froschherz. Andererseits rief 0.2%ige BaCl_2 -lösung auf das mit Chloromycetinlösung 1:5,000 vorbehandelte Froschherz vorübergehende Stimulierung hervor (S. Abb. 25).

Unsere Versuchsergebnisse wie oben sind tabellarisiert wie folgt:

Mittel Wirkung	Penicillin G	Streptomycin	Aureomycin	Terramycin	Chloromycetin
Stimulierung	Kaum erkennbar	1:10,000 (Unbedeutende Vermehrung der Schlagzahl) 1:5,000 (Unbedeutende Vermehrung der Schlagzahl)	1:10,000 (Vorübergehende und leichte Vermehrung der Schlagzahl sowie Vergrös- serung der Amplitude) 1:5,000 (Vorübergehen- de und leichte Vergrösserung der Amplitude)	Kaum erkennbar	Kaum erkennbar
Hemmung	1:5,000 (Unbedeutende Verminderung der Schlagzahl) 1:1,000 (Leichte Verminderung der Schlagzahl sowie Verklei- nerung der Am- plitude) ober 1:800 (Leichte Ver- minderung der Schlagzahl sowie Verklei- nerung der Amplitude)	1:1,000 (Leichte Vermin- derung der Schlagzahl) 1:800 (Mittlere Ver- minderung der Schlagzahl) ober 1:500 (Auffallende Verminderung der Schlagzahl sowie Verklei- nerung der Amplitude)	1:1,000 (Allmähliche und leichte Verkleinerung der Amplitude) ober 1:800 (Allmähliche und mittlere Verkleinerung der Amplitude)	1:5,000 (Unbedeutende Verkleinerung der Amplitude) 1:3,000 (Mittlere Verkleinerung der Amplitude) ober 1:1,000 (Auffallende Hemmung der Herztätigkeit)	1:10,000 (Leichte Verkleinerung der Amplitude) 1:7,500 (Mittlere Verkleinerung der Amplitude sowie leichte Verminderung der Schlagzahl) ober 1:5,000 (Auffallende Verkleinerung der Amplitude sowie leichte Verminderung der Schlagzahl)

ZUSAMMENFASSUNG

Versuchsergebnisse über Beeinflussungen einiger antibakteriellen Substanzen wie oben auf das isolierte Froschherz sind wie folgt zusammengefasst. Nach Anwendung von Penicillin G-Lösung 1:5,000 ist die Hemmung auf das isolierte Froschherz kaum erkennbar, bei 1:1,000 beginnt Penicillin G leichte Hemmung auszuüben, steht das Hemmungsgrad der Penicillin G zur Vergrösserung Konzentration derselben in proportionaler Beziehung, einerseits, wie Bericht Van Dykes(28), je grösser die Konzentration derselben ist, desto stärker ist die Hemmung derselben, andererseits, je schwächer die Konzentration derselben ist, desto schwächer ist die Hemmung derselben. Bei 1:1,000 beginnt Streptomycin leichte Hemmung hervorzurufen, 1:800 übt Streptomycin mittlere Hemmung aus, weiter bei 1:500 ruft Streptomycin auffallende Hemmung hervor. Das Hemmungsgrad der Streptomycin steht zur Vergrösserung der Konzentration derselben in keiner proportionalen Beziehung, bei 1:800 nimmt plötzlich zu. Bei 1:1,000 beginnt Aureomycin leichte Hemmung auszuüben, bei 1:800 relativ vergrössert die Hemmung der Aureomycin. Auch ist erkennbar, dass das Hemmungsgrad der Aureomycin zur Vergrösserung der Konzentration derselben fast in proportionaler Beziehung steht. Bei 1:5,000 übt Terramycin bereits leichte Hemmung aus, bei 1:3,000 ruft

Terramycin mittlere Hemmung hervor, bei 1:1,000 übt Terramycin plötzlich auffallende Hemmung aus, die endlich zum diastolischen Stillstand führt. Das heisst, das Hemmungsgrad der Terramycin steht zur Vergrösserung der Konzentration derselben in keiner proportionalen Beziehung, bei 1:1,000 ruft Terramycin plötzlich auffallende Hemmung hervor. Schon bei 1:10,000, beginnt Chloromycetin leicht Hemmung auszuüben, bei 1:7,500 ruft Chloromycetin mittlere Hemmung, bei 1:5,000 hochgradige Hemmung auf das isolierte Froschherz hervor, und zwar steht das Hemmungsgrad der Chloromycetin zur Vergrösserung der Konzentration derselben fast in proportionaler Beziehung.

Wie bereits in Versuchsergebnisse erwähnt, einerseits bei stärkeren Konzentrationen, üben Penicillin G, Streptomycin, Aureomycin, Chloromycetin sowie Terramycin alle auf das isolierte Froschherz hemmende Wirkungen aus, andererseits bei schwächeren Konzentrationen rufen nur Streptomycin sowie Aureomycin stimulierende Wirkungen hervor, dagegen üben Penicillin G, Chloromycetin sowie Terramycin die Beeinflussungen kaum aus. Auch einerseits wirkt Streptomycin auf die Schlagzahl der isolierten Froschherzen, andererseits wirken Aureomycin, Chloromycetin sowie Terramycin auf die Amplitude (sogenannt die Systole) derselben, weiter wirkt Penicillin G gleichmässig auf beide. Und zwar einerseits wirken einige antibakterielle Substanzen auf das mit Atropinsulfat 1:100,000 vorbehandelte Froschherz noch hemmend. Andererseits ruft 0.2%ige BaCl_2 -Lösung auf das mit diesen antibakteriellen Substanzen vorbehandelte Froschherz vorübergehende Stimulierung hervor. In Bezug auf Tatsachen wie oben, liegt der Angriffspunkt jeder antibakteriellen Substanz auf das isolierte Froschherz im Herzmuskel selbst, wobei Sympathicus sowie Parasympathicus ohne Wirkung bleiben. Betreffs der Stärke der hemmenden Wirkung auf das isolierte Froschherz zeigt jede antibakterielle Substanz einigen Unterschied, und jede ordnet sich in der folgenden Reihe.

Chloromycetin > Terramycin > Aureomycin $\geq$ Streptomycin > Penicillin G

KONKLUSION

Unsere Versuchsergebnisse über die Wirkungen einiger antibakteriellen Substanzen wie Penicillin G, Streptomycin, Aureomycin, Terramycin sowie Chloromycetin auf das isolierte Froschherz nach der bekannten Shioyaschen IIIten Methode(24) sind zusammengefasst wie folgt:

1. Einerseits bei stärkeren Konzentrationen, üben Penicillin G, Streptomycin, Aureomycin, Chloromycetin sowie Terramycin alle auf das isolierte Froschherz hemmende Wirkungen aus, andererseits bei schwächeren Konzentrationen, rufen nur Streptomycin sowie Aureomycin stimulierende Wirkungen hervor, dagegen üben Penicillin G, Chloromycetin sowie Terramycin die Beeinflussungen auf das isolierte Froschherz kaum aus.

2. Die hemmende Wirkungen der Penicillin G, der Aureomycin sowie der

Chloromycetin stehen zur Vergrößerung der Konzentrationen derselben in proportionalen Beziehungen, dagegen stehen Streptomycin sowie Terramycin in keinen proportionalen Beziehungen.

3. Einerseits wirkt Streptomycin auf die Schlagzahl der isolierten Froschherzen, andererseits wirken Aureomycin, Chloromycetin sowie Terramycin auf die Amplitude (sogenannt die Systole) derselben, weiter wirkt Penicillin G gleichmäßig auf beide.

4. Der Angriffspunkt jeder antibakteriellen Substanz auf das isolierte Froschherz liegt im Herzmuskel selbst, wobei Sympathicus sowie Parasympathicus ohne Wirkung bleiben.

5. Betreffs der Stärke der hemmenden Wirkungen auf das isolierte Froschherz, zeigt jede antibakterielle Substanz einigen Unterschied, und jede ordnet sich in der folgenden Reihe.

Chloromycetin > Terramycin > Aureomycin $\geq$ Streptomycin > Penicillin G

LITERATUR

- 1) FLEMING: *Brit. J. Exper. Path.* **10**, 226-236 (1944)
- 2) WAKSMAN: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **55**, 66-69 (1944)
- 3) DUGGAR: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **51**, 177-181 (1948)
- 4) EHRLICH U. BURKHOLDER: *Science* **106**, 417 (1947)
- 5) FINLAY: *Ibid.* **111**, 85 (1950)
- 6) HEILMAN: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **60**, 365-367 (1945)
- 7) BUCHER: *Wchschr. Naturforsch. Ges. Zürich* **92**, 221-238 (1947)
- 8) MUSHETT U. STEBINS: *Fed. Proc.* **8**, 363 (1949)
- 9) HINSHAW U. FELDMAN: *Proc. Staff Meeting Mayo Clinic* **20**, 313 (1945)
- 10) MACHT: *Arch. Internat. Pharmacodyn.* **75**, 125-134 (1947)
- 11) HAWKINS: *Fed. Proc.* **6**, 125 (1947)
- 12) KUNA U. SILBER: *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **86**, 151-173 (1946)
- 13) CRITTENDEN: *Arch. Internat. Pharmacodyn.* **73**, 178-188 (1946)
- 14) ALLISON: *Am. Rev. Tuberc.* **56**, 579-588 (1947)
- 15) OVERMAN U. WRIGHT: *J. biol. Chem.* **174**, 759-760 (1948)
- 16) BOXER: *Ibid.* **170**, 491-500 (1947)
- 17) MARSHALL: *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **92**, 43-48 (1948)
- 18) ADCOCK U. HETTIG: *Arch. Int. Med.* **77**, 179-195 (1946)
- 19) PULASKI U. SPRINZ: *Ann. Surg.* **125**, 194-202 (1947)
- 20) FINLAND: *New England J. Med.* **240**, 241-246 (1949)
- 21) BRYER: *J. A. M. A.* **133**, 117-119 (1948)
- 22) GRUHZIT: *J. Clin. Invest.* **28**, 943-952 (1949)
- 23) REILLY U. HALLEY: *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **99**, 234-244 (1950)
- 24) SHIOYA: *Acta med. in Keijo* **12**, (4), 197 (1929)
- 25) HERRELL: *Am. J. Med. Sci.* **206**, 221-226 (1943)
- 26) MOLITOR U. GRAESSE: *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **93**, 23 (1950)
- 27) HARNED: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **51**, 182-210 (1948)
- 28) VAN DYKE: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **56**, 212-214 (1944)

Zeit in 3^s
 ↑ Ringer 54 54 PenicillinG 54 Ringer
 1:10000
 ABB. 1

Zeit in 3^s
 50 PenicillinG 54 52 ↑ Ringer 54
 1:5000
 ABB. 2

Zeit in 3^s
 ↑ 50 PenicillinG 52 50 ↑ Ringer 50
 Ringer 1:1000
 ABB. 3

Zeit in 3^s
 ↑ 50 PenicillinG 44 ↑ Ringer 40 40 40
 Ringer 1:800
 ABB. 4

Zeit in 3^s
 ↑ Ringer 54 52 ↑ Atropin 54 PenicillinG 48 44 BaCl₂ 46 44
 1:800
 ABB. 5

Zeit in 3^h

↑ 65 Ringer Streptomycin 72
1:10000 ↑ Ringer 70

ABB. 6

Zeit in 3^h

↑ 70 Ringer Streptomycin 74
1:5000 ↑ Ringer 72

ABB. 7

Zeit in 3^h

↑ 74 Ringer Streptomycin 70
1:1000 ↑ Ringer 72

ABB. 8

Zeit in 3^h

↑ 64 Ringer 60 Streptomycin 62
1:800 ↑ Ringer 64

ABB. 9

Zeit in 3^h

↑ 74 Ringer Streptomycin 60 60 ↑ Ringer 70
1:500

ABB. 10

Zeit in 3^h

↑ 50 Ringer Atropin 56 Streptomycin 45
1:500 48 BaCl₂ ↑ Ringer 52

ABB. 11

ABB. 12

ABB. 13

ABB. 14

ABB. 15

ABB. 16

ABB 17

ABB. 18

ABB. 19

ABB. 20

ABB. 21

Zeit in 3^o

Ringer 50 Chloromycetin 1:10000 Ringer 50

ABB. 22

Zeit in 3^o

Ringer 48 Chloromycetin 1:7500 Ringer 46

ABB. 23

Zeit in 3^o

Ringer 48 Chloromycetin 1:5000 Ringer 45

ABB. 24

Zeit in 3^o

Ringer 48 Atropin 1:10000 Chloromycetin 1:5000 BaCl₂ 40 40

ABB. 25