

# EXPERIENTIA

Vol. I - Nr. 6

Pag. 167-206

15. September 1945

## Penicillin

Von PL. A. PLATTNER, Zürich

Unter den vielen durch das Kriegsgeschehen bedingten oder stark geförderten Neuerungen auf medizinischem Gebiet nimmt die Einführung des Penicillins in die Therapie und Prophylaxe bakterieller Infektionen einen hervorragenden Platz ein. Da dieser Erfolg durch engste Zusammenarbeit verschiedener wissenschaftlicher Disziplinen errungen wurde, so kommt ihm über das rein Medizinische hinaus ein allgemeineres Interesse zu. Für die chemotherapeutische Forschung bedeutet er zweifellos einen Wendepunkt. Wohl zum ersten Male ist ein Chemotherapeutikum breiten Anwendungsbereiches auf rein biologischer Grundlage geschaffen worden.

Daß Mikroorganismen sich gegenseitig in ihrem Wachstum hemmen können, ist schon im Jahre 1877 von PASTEUR beobachtet worden, und heute sind zahlreiche derartige Beispiele bei Bakterien und Pilzen bekannt<sup>1</sup>. Diese biologische Erscheinung, welche nach WARD (1899) Antibiose genannt wird, kann auf den verschiedensten Ursachen beruhen. Viele Pilze ändern durch reichliche Produktion bestimmter Stoffe, wie Alkohol, Zitronensäure oder Milchsäure, ihr Nährmedium so weitgehend, daß trotz der nur schwach bakteriziden Wirkung dieser Stoffwechselprodukte andere Mikroorganismen ferngehalten werden. Während solche Fälle von Antibiose für die Chemotherapie wenig Interesse bieten, werden in anderen Fällen in kleinen Mengen hochaktive Stoffe ausgeschieden, deren chemotherapeutische Verwendung durchaus im Bereich des Möglichen liegt.

Bestrebungen, derartige Stoffe der Therapie bakterieller Infektionen dienstbar zu machen, sind nicht neu. So wurden aus *Bacillus pyocyanus* gewonnene Präparate schon vor längerer Zeit (1906) unter dem Namen Pyocyanase therapeutisch verwendet. Aber erst in den letzten Jahren sind solche Untersuchungen in größerem Maßstabe durchgeführt worden und haben zur Isolierung einer Reihe neuer Antibiotika geführt. Neben dem wichtigsten derselben, dem von *Penicillium notatum* hervorgebrachten Penicillin, seien erwähnt: das Gramicidin und Tyrocidin (*Bacillus brevis*), die Actinomycine (*Actinomyces antibioticus*), Acti-

nomyctein (*A. albus* und *A. violaceus*), Streptothricin (*A. lavendulae*), Gliotoxin (*Gliocladium [Penicillium] jimbriatum*) und die Helvolinsäure (*Aspergillus fumigatus mut. Helvola YUILL*) sowie einige Stoffe einfacherer chemischer Zusammensetzung und teilweise bekannter Konstitution, wie das Fumigatin (*Aspergillus fumigatus*), Citrinin (*Penicillium citrinum*) und das Patulin bzw. Claviformin (*Penicillium patulum* und *claviforme*). Viele dieser Stoffe sind gegen Krankheitserreger nur schwach wirksam, andere für Warmblütler relativ stark toxisch, so daß vorläufig nur das Penicillin eine breitere therapeutische Anwendung gefunden hat. Es ist jedoch durchaus zu erwarten, daß bei intensiver Bearbeitung dieses neuen Gebietes noch weitere für die Chemotherapie wertvolle Ergebnisse erzielt werden können.

### Geschichtliches

Die zufällige Entdeckung der antibakteriellen Eigenschaften von *Penicillium notatum* im Jahre 1928 durch FLEMING ist heute bereits allgemein bekannt und ist kürzlich von ihm selbst geschildert worden<sup>1</sup>. FLEMINGS Versuche mit Kulturen des Pilzes führten zu Filtraten, die in 500–800facher Verdünnung das Wachstum von Staphylokokken vollständig verhinderten und sich demnach als zwei- bis dreimal so stark hemmend wie reines Phenol erwiesen. Die antibakterielle Substanz wurde Penicillin genannt. Bis vor kurzem ist alles Penicillin, das in England und den USA produziert wurde, aus Subkulturen des FLEMINGSchen Pilzstamms hergestellt worden.

Schon FLEMING hat festgestellt, daß gewisse Mikroben durch Penicillin sehr stark, andere praktisch überhaupt nicht gehemmt werden, daß ferner Penicillin gegen menschliche Leukozyten ungiftig ist und bei der Injektion von Tieren gut vertragen wird. Bereits in seinen ersten Publikationen hat er auch auf die Möglichkeit der klinischen Verwendung des Penicillins hingewiesen. Da das schwierige chemische Problem der Anreicherung des Penicillins aber dem Bakteriologen FLEMING nicht gelang, so hatten einige klinische Versuche zur lokalen Verwendung des relativ schwach aktiven, rohen Kulturfiltrates als Antiseptikum nur wenig Erfolg und wurden nicht fort-

<sup>1</sup> Vgl. die Zusammenstellungen von S. A. WAKSMAN, Soil Sci. 43, 51 (1937); 50, 421 (1940); Bacteriol. Rev. 5, 231 (1941). G. L. PORTER und I. C. CARTER, Bot. Rev. 4, 165 (1938). E. CHAIN, Brit. med. Bull. 2, 8 (1944) und A. HALLAUER, Schweiz. med. Wschr. 74, 611 (1944).

<sup>1</sup> A. FLEMING, Brit. med. Bull. 2, 4, 7 (1944).

gesetzt. Dagegen wurde Penicillin in ausgedehntem Maße für bakteriologische Versuche verwendet, d. h. zur Herstellung selektiver Kulturmedien, welche die Entwicklung gewisser Bakterien gestatten, anderer dagegen unterbinden<sup>1</sup>.

Neue Versuche, den antibakteriellen Stoff aus Kulturen des FLEMINGSchen Stammes zu gewinnen, wurden in den Jahren 1932–1934 von CLUTTERBUCK, LOVELL und RAISTRICK<sup>2</sup> bekanntgegeben. Um die Anreicherung und Reinigung des Penicillins zu erleichtern, wurde mit Erfolg die Züchtung des Penicilliums auf synthetischem Medium vorgenommen, wie sie später allgemein üblich wurde. Ferner wurde erkannt, daß es prinzipiell möglich ist, den antibakteriellen Stoff aus den Kulturmedien durch organische Lösungsmittel zu extrahieren. Infolge der großen Instabilität des Penicillins waren die Untersuchungen schwierig und wurden von RAISTRICK aufgegeben, da «seine medizinischen Kollegen auf seine Gründe nicht hören wollten und er nicht erreichen konnte, daß klinische Versuche durchgeführt wurden» (zitiert nach COGHILL<sup>3</sup>).

Einen wesentlichen Fortschritt brachten erst die Untersuchungen einer Arbeitsgruppe in Oxford, in der sich Forscher der verschiedenen interessierten Fachgebiete, wie ABRAHAM, CHAIN, FLOREY, GARDNER, HEATLEY und andere zusammenfanden. Die Erforschung des Penicillins bietet geradezu ein Musterbeispiel dafür, wie allein eine intensive Zusammenarbeit zwischen Biologe, Chemiker und Mediziner auf einem solchen Gebiete zu Erfolg führen kann. Der Arzt FLEMING war an dem chemischen Problem der Anreicherung des Penicillins gescheitert, der Chemiker RAISTRICK an der Unmöglichkeit, klinische Versuche durchzuführen, und erst die Zusammenarbeit, wie sie im Oxford Team zum ersten Male realisiert wurde, ermöglichte eine erfolgreiche Bearbeitung des Problems.

Die Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe wurden im Jahre 1938 begonnen<sup>4</sup>, die ersten Resultate aber erst in den Jahren 1940 und 1941, also bereits nach Kriegsbeginn, publiziert. Parallel mit bakteriologischen, pharmakologischen und Tierversuchen konnte die chemische Reinigung des Penicillins immer weiter getrieben werden. Zur Beurteilung der Reinheit der Präparate wurde ein geeignetes Testverfahren ausgearbeitet und eine willkürliche Einheit der Wirkung, die sogenannte Oxford-Einheit (O.E.), festgelegt. Aus den Kulturfiltraten, die damals durchschnittlich nur 1–2 O.E. pro cm<sup>3</sup> enthielten, konnten schließlich klinisch verwendbare Penicillinpräparate mit 40 bis 50 O.E. pro mg gewonnen werden. In Zusammenarbeit

mit den «Imperial Chemical Industries», dem bekannten englischen Konzern, wurden etwas größere Mengen derselben hergestellt. Die damit durchgeföhrten klinischen Versuche zeigten äußerst günstige Ergebnisse<sup>1, 2</sup>, obwohl die Präparate, wie man heute weiß, nur 2–3 % reines Penicillin enthielten.

Ein Penicillin-Bariumsalz von 240 O.E. pro mg, das in bezug auf Wirksamkeit etwa den heute klinisch verwendeten Präparaten entsprach, wurde schließlich im November 1941 erhalten<sup>3</sup>. Im Laufe des Jahres 1942 erzielte das Oxford Team Präparate mit 450 bis 500 O.E. pro mg<sup>4, 5</sup>, während eine andere englische Forschergruppe, CATCH, COOK und HEILBRON<sup>6, 7</sup>, mit Hilfe einer neuartigen Reinigungsmethode solche mit 750 O.E. pro mg erhalten konnte. Ähnliche Fortschritte in der chemischen Anreicherung des aktiven Prinzips wurden um diese Zeit auch von amerikanischer Seite gemeldet<sup>8</sup>. Dann bricht die Serie der diesbezüglichen Publikationen ab, und die weiteren Forschungen auf chemischem Gebiete wurden aus kriegsbedingten Gründen geheimgehalten.

Da die großen Möglichkeiten des Penicillins für die Behandlung von Kriegsverletzungen vorausgesehen wurden, es aber infolge des Krieges schwierig schien, den für weitere Forschungen, besonders für die Züchtung größerer Mengen von Pilzkulturen, notwendigen Aufwand in England zu machen, hatten FLOREY und HEATLEY sich bereits im Juli 1941 nach den USA begeben. Sie fanden dort bereitwillige Unterstützung. Unter der Leitung des «Office of Scientific Research and Development» wurde eine Reihe privater Firmen der pharmazeutischen Branche für Penicillin interessiert und das dem «U. S. Department of Agriculture» unterstellte «Northern Regional Research Laboratory» (N.R.R.L.) übernahm die Ausarbeitung geeigneter Züchtungsmethoden.

Um eine eingehendere klinische Beurteilung des Penicillins zu ermöglichen, wurde auf einer Konferenz im Dezember 1941 vorläufig die Herstellung von 1 kg (etwa 1 Milliarde O.E.!) eines möglichst reinen Präparates in Aussicht genommen. Dies schien eine ungeheure Aufgabe zu sein, wenn man bedenkt, daß mit den damals erreichbaren Ausbeuten von 1000–2000 O.E. pro Liter die Züchtung von etwa 1 Million Litern Pilzkulturen in relativ kleinen Gefäßen von wenigen

<sup>1</sup> A. FLEMING, Brit. med. Bull. 2, 4, 7 (1944).

<sup>2</sup> P. W. CLUTTERBUCK, R. LOVELL und H. RAISTRICK, Biochem. J. 26, 1907 (1932); J. Bact. 45, 64 (1934).

<sup>3</sup> R. D. COGHILL, Ind. Eng. Chem., News Ed. (Chem. Eng. News) 22, 588 (1944).

<sup>4</sup> E. CHAIN und H. W. FLOREY, Brit. med. Bull. 2, 5 (1944).

<sup>5</sup> E. P. ABRAHAM, H. W. FLOREY, A. D. GARDNER, N. G. HEATLEY, M. A. JENNINGS, I. ORR-EWING, A. G. SANDERS, Lancet 239, 226, 236 (1940).

<sup>6</sup> E. P. ABRAHAM, E. CHAIN, C. M. FLETCHER, A. D. GARDNER, N. G. HEATLEY, M. A. JENNINGS und H. W. FLOREY, Lancet 241, 177 (1941).

<sup>7</sup> E. P. ABRAHAM, Nature 148, 758 (1941).

<sup>8</sup> E. P. ABRAHAM und E. CHAIN, Nature 149, 328 (1942).

<sup>9</sup> E. P. ABRAHAM, E. CHAIN und E. R. HOLIDAY, Brit. J. Exp. Path. 23, 103 (1942).

<sup>10</sup> I. R. CATCH, A. H. COOK und I. M. HEILBRON, Nature 150, 633 (1942).

<sup>11</sup> A. H. COOK, Biochem. J. 36, XXIII (Dez. 1942).

<sup>12</sup> K. MEYER, E. CHAFFEE, G. L. HOBBY, M. H. DAWSON, E. SCHWENK und G. FLEISCHER, Science 96, 21 (1942); Nature 149, 328 (1942); J. Bact. 45, 65 (1943).

Litern Inhalt ins Auge gefaßt werden mußte. Um diese Zeit machte MOYER im *N.R.R.L.* die wichtige Beobachtung, daß durch Zugabe von «*corn steeping liquor*<sup>1</sup>» zum Kulturmedium die Penicillinausbeute auf das Zehnfache gesteigert werden konnte, so daß mit einem Schlag die Erreichung dieses ersten Ziels gesichert war. Unter Aufsicht und mit großzügiger Unterstützung offizieller Stellen wurde nun die Erforschung und Produktion des Penicillins in Angriff genommen. Um eine Verzettelung des kostbaren Materials zu vermeiden, wurde das gesamte hergestellte Penicillin von einer zentralen Stelle aus verteilt und vor allem diejenigen Forschungsstätten damit beliefert, die dazu ausersehen waren, genaueste klinische Untersuchungen durchzuführen. Schon im Mai 1943 war die Frage der klinischen Verwendbarkeit soweit geklärt, daß die alliierten Armeen die Herstellung in großem Maßstabe forderten und der «*War Production Board*» die Produktion übernahm, die vorerst praktisch vollständig für militärische Zwecke reserviert wurde. Ohne Rücksicht auf zeitweilige Rückschläge wurde zur Deckung des Armeebedarfs eine Reihe von Anlagen zur Großproduktion gebaut. Die gewaltige Produktionszunahme, die nun einsetzte, geht aus folgenden Zahlen hervor: Während der gesamte Ausstoß von Januar bis Mai 1943 nur 0,4 Milliarden O.E. betragen hatte, wurden allein im Juli 1943 0,75 Milliarden, im Januar 1944 12,5 und im Januar 1945 sogar schon 340 Milliarden O.E. produziert! Die Jahresproduktion betrug 22 Milliarden pro 1943 und pro 1944 bereits 1600 Milliarden O.E.

Durch diese Entwicklung wurde es anfangs 1945 möglich, den Anforderungen der alliierten Armeen zu genügen und, wenigstens in den USA, auch den zivilen Bedarf weitgehend zu berücksichtigen.

### Züchtung der Pilzkulturen

Die genaue Zusammensetzung der heute in England und den USA für die industrielle Züchtung des Schimmelpilzes verwendeten Nährmedien ist unbekannt. Sie dürfte auch je nach den angewendeten Verfahren etwas variieren. Soweit entsprechende Angaben publiziert wurden, diente meist das von CLUTTERBUCK, LOVELL und RAISTRICK<sup>2</sup> verwendete CZAPEK-Dox-Medium als Grundlage. Ohne weitere Zusätze gibt aber dieses Medium keine befriedigenden Resultate. Im allgemeinen werden damit nur hochmolekulare, nicht mit organischen Lösungsmitteln extrahierbare Antibiotika vom Typus des Notatins (Penicillin B, Penatin) erhalten, wie aus den Angaben der Literatur und eigenen Versuchen hervorgeht. Schon in der grundlegenden Abhandlung von CHAIN, FLOREY und

Mitarbeitern<sup>1</sup> wird übrigens der Zusatz von Hefextrakten erwähnt und angegeben, daß gelegentlich ohne ersichtlichen Grund die Penicillinbildung ausbleibt. Zweifellos spielen Spurenelemente, besonders Zink und Kupfer, und organische Wuchsstoffe bei der Bildung des Penicillins eine ausschlaggebende Rolle. Auf die vielen Vorschläge der Literatur, die auf dieser Einsicht beruhen, kann hier nicht im einzelnen eingegangen werden<sup>2</sup>.

Im wesentlichen wird heute Penicillin nach drei Verfahren produziert: erstens in der sogenannten Flachkultur (*surface culture*), zweitens im Tankverfahren (*deep tank culture, submerged culture*) und drittens nach dem Kleieverfahren (*bran culture*).

*Flachkultur:* Im Laboratoriumsmaßstab wird *Penicillium notatum* am besten in flachen Glas- oder Porzellangefäßen gezüchtet. Das gewählte Kulturmedium wird sterilisiert, dann mit einer Sporensuspension beimpft und im Dunkeln bei 24° gehalten. Der Pilz wächst rasch und bildet nach wenigen Tagen ein dichtes Myzel an der Oberfläche der Lösung, das sich meist gelb bis blaugrün verfärbt und stark runzelig wird (vgl. Abb. 1). Die auftretenden pH-Schwankungen und der Zeitpunkt des maximalen Penicillingehaltes sind abhängig vom Kulturmedium. Im allgemeinen kann mit einer Bebrütungszeit von 6–13 Tagen gerechnet werden. Zur Ernte wird das Myzel, das praktisch keine aktive Substanz enthält, abgetrennt und das Kulturfiltrat zur Konservierung und chemischen Behandlung möglichst rasch gekühlt.

Nach diesem Verfahren wird heute noch, besonders in England, in größerem Maßstab Penicillin industriell produziert. Es werden 3-Liter-Fernbachkolben oder andere Flachgefäße verwendet (vgl. Abb. 2). Mit steigendem Gefäßinhalt sinkt jedoch der Gehalt an Penicillin, und die Entwicklungszeit der Kulturen wird länger. Während mit einem geeigneten Kulturmedium und ausgewählten Pilzstämmen in kleinen Erlenmeyern nach Angaben von COGHILL<sup>3</sup> in 6–7 Tagen 200 O.E. pro cm<sup>3</sup> erzielt werden, erreicht man bei der industriellen Flachkultur in 7–11 Tagen nur Ausbeuten von 50–100 O.E. Gegenüber den anderen industriell verwendeten Verfahren hat diese Methode den Vorteil, daß eine relativ einfache Ausrüstung genügt und die Gefahr der Fremdinfektion recht gering ist. Dagegen beansprucht sie einen großen Arbeitsaufwand. Für die Produktion einer einzigen Standardampulle von 100 000 O.E. (durchschnittliche Tagesdosis) dürften nach den vorhandenen Angaben 2–4 der erwähnten Gefäße pro Produktionsperiode (10 Tage) notwendig sein!

<sup>1</sup> E. P. ABRAHAM, E. CHAIN, C. M. FLETCHER, A. D. GARDNER, N. G. HEATLEY, M. A. JENNINGS und H. W. FLOREY, Lancet 241, 177 (1941).

<sup>2</sup> Für Einzelheiten vgl. die Zusammenstellungen von A. WETTSTEIN, Schweiz. med. Wschr. 74, 617 (1944) und A. WETTSTEIN und C. ADAMS, ibid. 75, 613 (1945).

<sup>3</sup> R. D. COGHILL, Ind. Eng. Chem., News Ed. 22, 588 (1944).

<sup>1</sup> «*Corn steeping liquor*» ist ein in Amerika in großem Maßstab erhältliches Nebenprodukt der Maisstärkefabrikation.

<sup>2</sup> P. W. CLUTTERBUCK, R. LOVELL und H. RAISTRICK, Biochem. J. 26, 1907 (1932); J. Bact. 45, 64 (1934).



Abb. 1. Sporulierendes Myzel von *Penicillium notatum*, reif zur Ernte (*Ciba, Basel*)<sup>1</sup>

**Tankverfahren:** Die Nährlösung wird in große Tanks von 10000 Litern Inhalt und mehr eingefüllt, sterilisiert und beimpft. Um das vom Pilz bevorzugte Oberflächenwachstum zu verhindern, wird die Flüssigkeit durch Einblasen von Luft und Röhren in Bewegung gehalten. Der Pilz bildet dann, an Stelle des zusammenhängenden Myzels der Flachkultur, kleine, tapiokaähnliche Kugelchen, welche den ganzen Tank durchsetzen (*submerged culture*). Dadurch wird nicht nur die Oberfläche, sondern das ganze eingesetzte Volumen ausgenutzt. Das Tankverfahren war in Amerika für andere Gärungsprozesse ausgearbeitet worden. Dank der dabei gewonnenen Erfahrungen konnte es rasch auf die Penicillinproduktion übertragen werden und liefert gegenwärtig den Hauptanteil des produzierten Penicillins. Im Vergleich zur Flachkultur beansprucht diese Art der Produktion bedeutend weniger Raum und Arbeitskraft.

Der FLEMINGSche Stamm von *Penicillium notatum* gibt bei der Kultur in Tanks keine guten Resultate. Es wurden deshalb spezielle Kulturen herangezüchtet, die in Schüttelflaschen 50–100 O.E. in 4–5 Tagen liefern. Bei der industriellen Produktion<sup>2</sup> werden laufend 40 O.E. in 2 Tagen erzielt. Die Haltung der großen Fermentationsgefäße unter absolut aseptischen Bedingungen bot zu Anfang beinahe unüberwindliche Schwierigkeiten. Erfolgsperioden wechselten mit unerklärlichen Mißerfolgen ab. Die Methode verlangte eine Entwicklung der Technik zur Fernhaltung von Verunreinigungen, die alles bei weitem übertraf, was bisher in der Industrie notwendig oder gebräuchlich gewesen war. Nachdem eine Quelle von Schwierigkeiten nach der andern eliminiert worden war, wurden Mißerfolge seltener, und heute wird nach dieser Me-

thode mit sehr gutem Erfolg gearbeitet<sup>1</sup>.

**Kleiekultur:** Bei dieser dritten, industriell verwendeten Methode wird der Pilz auf angefeuchteter Kleie oder einem ähnlichen halbfesten Medium in flachen Schalen oder in rotierenden Trommeln (vgl. Abb. 3) gezüchtet. Nach 2–4 Tagen sind 200–400 O.E. pro g trockener Kleie erhältlich. Die Hauptschwierigkeiten dieser Art der Penicillinproduktion liegen nach COGHILL darin, daß erstens die Kleie schwer sterilisierbar ist und zweitens während des Wachstums des *Penicilliums* auf Kleie ziemlich viel Wärme produziert wird. Da schon bei geringer Überhitzung das gebildete Penicillin

weitgehend zerstört wird, ist eine sehr genaue Temperaturkontrolle und -regulierung notwendig.



Abb. 2. Versuchsproduktion von Penicillin in Fernbachkolben (*Ciba, Basel*)

#### Verarbeitung der Pilzkulturen zu klinischen Präparaten

Die Reinigung der Penicillinpräparate bis zu einem klinisch verwendbaren Standard erweist sich nach eigenen Erfahrungen gegenüber der eigentlichen Züch-

<sup>1</sup> Vgl. Schweiz. med. Wschr. 74, 617 (1944).

<sup>2</sup> McKEEN, Trans. Am. Inst. Chem. Engrs. 40, 747 (1944).

<sup>1</sup> R. D. COGHILL, Ind. Eng. Chem., News Ed. 22, 588 (1944).

tung der Pilze und der Mühe, die zur Erhaltung hochaktiver Kulturfiltrate aufgewendet werden muß, als relativ einfach. Die große Empfindlichkeit des Penicillins gegen Säuren, Alkalien und andere chemische Einflüsse, die sich bereits in den ersten Arbeiten von RAISTRICK gezeigt hat, ist zwar ohne Zweifel vorhanden, jedoch lassen sich durch geeignete Maßnahmen bei der Isolierung und Reinigung allzu große Verluste ziemlich leicht vermeiden. Der Gang der Reinigung ist natürlich wesentlich bedingt durch die in den Kulturfiltraten ursprünglich anwesenden Begleitstoffe des Penicillins, die ihrerseits weitgehend von den angewandten Züchtungsbedingungen — bei flüssigen Kulturen insbesondere von den verwendeten Wuchsstoffzusätzen — abhängen.

Die Reinigung des Penicillins beruht auf der Tatsache, daß das Antibiotikum aus schwach angesäuerten wässrigen Lösungen mit organischen Lösungsmitteln extrahiert werden kann. Am häufigsten werden für diese Extraktion Essigester, Amylazetat, Chloroform, Äther und ähnliche mit Wasser nicht mischbare Lösungsmittel verwendet.

Aus den organischen Lösungsmitteln wird das Penicillin, welches eine ziemlich starke Säure ist, durch Behandlung mit wässrigen, annähernd neutralen Pufferlösungen, z. B. Phosphatpuffer, oder mit verdünnten Lösungen von Alkalien wieder in die wässrige Phase übergeführt. Bei den heute in England und den USA verfügbaren hochaktiven Kulturfiltraten scheint eine mehrfache Wiederholung dieser Aufteilung zwischen Wasser und organischen Lösungsmitteln für

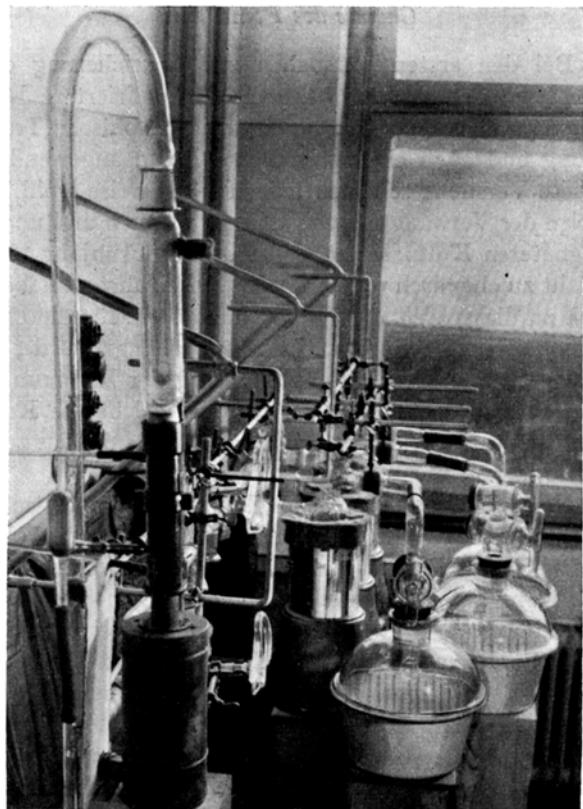


Abb. 4. Eintrocknen von Penicillinampullen im Hochvakuum  
(Ciba, Basel)

ionen-Konzentrationen meist auf automatischem Wege erfolgt.

Als letzte Stufe des Herstellungsverfahrens folgt dann das Eindampfen der erhaltenen wässrigen Penicillinsalzlösungen zur Trockne. Zur Vermeidung beträchtlicher Aktivitätsverluste muß diese Stufe der Aufarbeitung bei möglichst tiefer Temperatur vorgenommen werden. Das Eintrocknen erfolgt deshalb am besten aus eingefrorenem Zustand im Hochvakuum<sup>1</sup>, nach einem Verfahren, welches für die Herstellung von Trockenpräparaten hochempfindlicher Eiweißstoffe (Blutplasma u. a.) ausgearbeitet worden war (vgl. Abb. 4). Bei der Herstellung von Penicillin zur Injektion werden die Lösungen zuerst durch Filtration steril gemacht und dann direkt in den sterilen Ampullen eingetrocknet, da eine nachträgliche Sterilisierung wegen der Wärmeempfindlichkeit des Penicillins nicht in Frage kommt.

Die in dieser Weise erhaltenen Penicillinsalze, für klinische Zwecke meist Natrium- oder Kalziumsalz, stellen mehr oder weniger stark gelbe bis braune Pulver dar. Sie sind sehr leicht in Wasser löslich und enthalten heute durchschnittlich etwa 25% reines Penicillin.

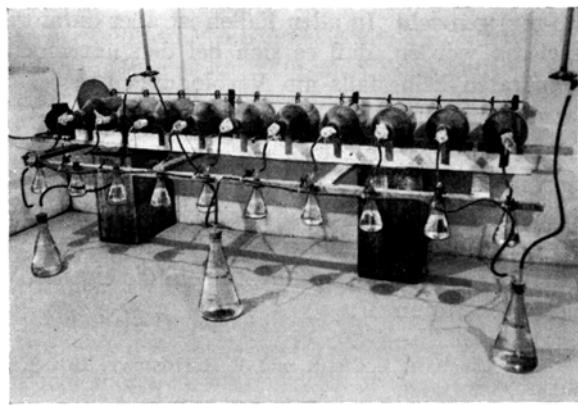


Abb. 3. Versuchsanlage zur Züchtung von *Penicillium notatum* auf Kleie in rotierenden Flaschen (Inst. f. spez. Bot. ETH, Zürich)

die Herstellung klinischer Präparate zu genügen. Die Mischung der beiden Phasen und deren nachträgliche Trennung wird im industriellen Betrieb mit Emulgatoren und Durchlaufzentrifugen durchgeführt, wobei die Einhaltung der erforderlichen Wasserstoff-

<sup>1</sup> E. W. FLOSDORF, Brit. med. J. I, 216 (1945).

### Chemie des Penicillins

Bei den ersten Versuchen zur Anreicherung des Penicillins<sup>1-8</sup> wurden wesentlich kompliziertere Reinigungsverfahren, u. a. die chromatographische Trennung und auch chemische Behandlung, angewendet. Diese Versuche scheinen jedoch — teilweise wohl infolge der Verwendung von weniger aktiven und ungeeigneteren Kulturfiltraten — bis zum Frühjahr 1943 nicht zu chemisch reinen Produkten geführt zu haben. Da zu dieser Zeit die Publikationssperre für die chemischen Arbeiten über Penicillin verhängt wurde, so ist man über die Weiterentwicklung der Reinigungsverfahren sowie über die Arbeiten, welche die Konstitutionsaufklärung und Synthese des Penicillins zum Ziele haben, nur sehr wenig orientiert.

Nach der uns zugänglichen Literatur ist es erstmals Mc PHILLAMY und WINTERSTEINER gelungen, chemisch reines Penicillin in Form eines kristallisierten Natriumsalzes herzustellen<sup>9, 10</sup>. Heute unterscheidet man in England und den USA bereits drei verschiedene Penicilline, welche Penicillin F, G und X (in den USA) bzw. Penicillin I, II und III (in England) genannt werden<sup>11</sup>. Die Möglichkeit, daß in den Kulturmédien noch weitere Penicilline vorkommen, wird offengelassen. Alle drei Penicilline sind hochaktiv, wobei aber gewisse Unterschiede im Verhalten gegen ein und denselben Bakterienstamm bestehen. Penicillin G (II) soll in den käuflichen Präparaten überwiegen und ist am leichtesten in reiner Form als kristallisiertes Natriumsalz von 1650 O.E. pro mg zu erhalten. Penicillin X (III), auch Allo-Penicillin genannt, enthält dagegen nur 900 O.E. pro mg und zeichnet sich durch eine besonders hohe Wirksamkeit gegen Pneumokokken und Gonokokken aus.

Die Bedingungen, die für die Entstehung dieser verschiedenen Penicilline maßgebend sind, scheinen noch nicht genau bekannt zu sein. Möglicherweise sind Kulturmédium, Züchtungsverfahren oder Mutationen der Pilze dafür verantwortlich. Auch wird nicht angegeben, worin die Unterschiede der drei Penicilline im chemi-

<sup>1</sup> E. CHAIN, H. W. FLOREY, A. D. GARDNER, N. G. HEATLEY, M. A. JENNINGS, I. ORR-EWING, A. G. SANDERS, Lancet 239, 226, 236 (1940).

<sup>2</sup> E. P. ABRAHAM, E. CHAIN, C. M. FLETCHER, A. D. GARDNER, N. G. HEATLEY, M. A. JENNINGS und H. W. FLOREY, Lancet 241, 177 (1941).

<sup>3</sup> E. P. ABRAHAM, Nature 148, 758 (1941).

<sup>4</sup> E. P. ABRAHAM und E. CHAIN, Nature 149, 328 (1942).

<sup>5</sup> E. P. ABRAHAM, E. CHAIN und E. R. HOLIDAY, Brit. J. Exp. Path. 23, 103 (1942).

<sup>6</sup> I. R. CATCH, A. H. COOK und I. M. HEILBRON, Nature 150, 633 (1942).

<sup>7</sup> A. H. COOK, Biochem. J. 36, XXIII (Dez. 1942).

<sup>8</sup> K. MEYER, E. CHAFFEE, G. L. HOBBY, M. H. DAWSON, E. SCHWENK und G. FLEISCHER, Science 96, 21 (1942); Nature 149, 328 (1942); J. Bact. 45, 65 (1943).

<sup>9</sup> R. D. COGHILL, Ind. Eng. Chem., News Ed. 22, 588 (1944).

<sup>10</sup> A. L. ELDER, Chem. Ind. 54, 501 (1944).

<sup>11</sup> Red., Brit. med. J. II, 572 (1944); Science 101, 42 (1945); H. DALE, Nature 154, 725 (1944).

schen Aufbau bestehen. Man kann jedoch vermuten, daß ähnliche Verhältnisse wie bei den Vitaminen und Hormonen vorliegen, wo Homologe, wie Vitamin D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub>, verschieden hoch oxydierte Stufen, wie Corticosteron und Desoxy-corticosteron, oder einfach Stoffe ähnlicher Konstitution, wie Testosteron und Androsteron, Carotin und Vitamin A oder die beiden Biotine ähnliche Wirkung in verschiedener Stärke aufweisen.

Daß das Vorkommen mehrerer chemisch ähnlicher Penicilline nebeneinander die Herstellung reiner, kristallisierter Präparate stark erschwert, ist verständlich, und es erklärt sich damit die Beobachtung, daß es relativ leicht ist, gut aktive klinische Präparate herzustellen, während die endgültige chemische Reinigung bis zu kristallisierten, chemisch einheitlichen Stoffen auf größere Schwierigkeiten stößt.

Fast alle chemischen Angaben über Penicillin liegen schon relativ weit zurück und beziehen sich offenbar auf recht unreine Präparate, die einerseits wohl noch inaktive Verunreinigungen enthielten und anderseits vielleicht auch Gemische aktiver Stoffe darstellten.

Als erste haben die Oxforders Forscher eine chemische Charakterisierung ihrer Penicillin-Bariumsalze bekanntgegeben. Danach sollte Penicillin nur aus Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und Stickstoff aufgebaut sein, aber keinen Phosphor und Schwefel enthalten<sup>1, 2</sup>. Die untersuchten Präparate wiesen aber nur 450–500 O.E. pro mg auf, enthielten also wohl höchstens 30–50% reines Penicillin. Ähnliche Angaben in bezug auf die Elementarzusammensetzung wurden etwas später auch von CATCH, COOK und HEILBRON<sup>3, 4</sup> (Präparate mit 750 O.E. pro mg) sowie von amerikanischer Seite<sup>5, 6</sup> (Präparate mit 240 O.E. pro mg) gemacht. In allen Fällen ist aber darauf hingewiesen worden, daß es sich bei den untersuchten Präparaten keinesfalls um Verbindungen gesicherter chemischer Einheitlichkeit handelte.

Erst vor kurzem ist in der uns zugänglichen Literatur die Angabe aufgetaucht, daß Penicillin Schwefel enthält<sup>7</sup>. Daß dieser Schwefelgehalt nicht nur auf Verunreinigungen des Penicillins zurückzuführen ist, beweisen folgende Zahlen, die eigenen Versuchen entstammen:

<sup>1</sup> E. P. ABRAHAM, E. CHAIN und E. R. HOLIDAY, Brit. J. Exp. Path. 23, 103 (1942).

<sup>2</sup> E. P. ABRAHAM, W. BAKER, E. CHAIN, H. W. FLOREY, E. R. HOLIDAY und R. ROBINSON, Nature 149, 356 (1942); 151, 107 (1943).

<sup>3</sup> I. R. CATCH, A. H. COOK und I. M. HEILBRON, Nature 150, 633 (1942).

<sup>4</sup> A. H. COOK, Biochem. J. 36, XXIII (Dez. 1942).

<sup>5</sup> K. MEYER, E. CHAFFEE, G. L. HOBBY, M. H. DAWSON, E. SCHWENK und G. FLEISCHER, Science 96, 21 (1942); Nature 149, 328 (1942); J. Bact. 45, 65 (1943).

<sup>6</sup> K. MEYER, G. L. HOBBY und E. CHAFFEE, Science 97, 205 (1943).

<sup>7</sup> W. VAN WINKLE jr. und R. P. HERWICK, J. Am. Pharmaceut. Ass. 34, 97 (1945).

Klinisches P.-Natriumsalz (Merck) 500 O.E. 6,2% S.  
 Klinisches P.-Natriumsalz (Ciba) 500 O.E. 6,8% S.  
 Penicillin-Bariumsalz (ETH.) 600 O.E. 7,3% S.

Durch weitere Reinigung wird der Schwefelgehalt noch gesteigert, so daß Schwefel zweifellos einen integralen Bestandteil des aktiven Stoffes darstellt. Die früher angegebenen Bruttoformeln des Penicillins sind nach dem Vorhergehenden mit größter Reserve aufzunehmen. Bekanntlich entsprach das vom Oxford Team untersuchte Bariumsalz der Bruttosammensetzung  $C_{24}H_{32}O_{10}N_2Ba$ , während HEILBRON und Mitarbeiter für ein Strontiumsalz die Formel  $C_{24}H_{34}O_{11}NSr$  und die amerikanischen Forscher für freies Penicillin  $C_{14}H_{18}O_6N$  angaben. Abgesehen davon, daß in diesen Formeln nach den neuesten Ergebnissen ein Teil des Sauerstoffes durch Schwefel ersetzt werden müßte, werden sie wohl auch noch in anderer Beziehung korrekturbedürftig sein.

Es dürfte sich demnach erübrigen, an dieser Stelle näher auf die Angaben über Einzelheiten, wie Anzahl der Carboxyl-, Carbonyl- oder azetylierbaren Gruppen u. a. einzugehen und die verschiedenen Vermutungen über die chemische Konstitution des Penicillins zu diskutieren.

Ähnliches gilt auch für die bisher beschriebenen Abbauprodukte des Penicillins. Wie weit die beobachteten großen Unterschiede auf die Anwesenheit von Verunreinigungen in den verwendeten Präparaten oder auf das Vorliegen der verschiedenen Penicilline in wechselnden Mengen zurückzuführen sind, läßt sich von hier aus nicht entscheiden.

Auch die physikalischen Eigenschaften und Konstanten der reinen Penicillinpräparate sind bisher nicht bekanntgegeben worden. Wir wissen nur, daß das reine, kristallisierte Natriumsalz von Penicillin G (II) farblos ist. Ob dies auch für die beiden anderen kristallisierten Penicillinpräparate F (I) und X (III) gilt, ist uns nicht bekannt. Es sei nur erwähnt, daß die Wirksamkeit der klinischen Präparate von der Farbe wenig abhängig ist, die von Rötlichbraun bis Hellgelb variiert. Die von verschiedener Seite für die älteren, noch unreinen Präparate angegebenen Ultraviolettsorptionen schwanken in ziemlich weiten Grenzen (247–300 m $\mu$ ). In eigenen Versuchen wurden neben Absorptionskurven, die mit denjenigen HOLIDAYS<sup>1</sup> praktisch übereinstimmten, aber sicher nicht reinen Präparaten entsprechen, bei sehr hoch aktiven Bariumsalzen auch ganz abweichende Ultraviolettspektren gefunden.

Die starken Schwankungen in den Angaben der Literatur über die spezifische Drehung der Penicillinpräparate sind wohl ebenfalls auf den Einfluß von Verunreinigungen zurückzuführen.

Was von den Angaben der Literatur nach einer kri-

tischen Betrachtung als absolut gesichert erscheint, ist äußerst wenig und wird in einer neueren Zusammenfassung amerikanischer Herkunft<sup>1</sup> folgendermaßen restimmt: «Penicillin ist ein relativ kleines Molekül, das Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthält. Es ist eine starke organische Säure. Bei sehr kleinem oder bei hohem pH wird es rasch inaktiviert, aber bei 6–7 pH ist es ziemlich stabil.»

Es kann jedoch wohl kein Zweifel darüber bestehen, daß in England und Amerika die chemische Untersuchung der Penicilline weiter gediehen ist. Die Konstitution einiger Abbauprodukte scheint jedenfalls aufgeklärt zu sein, und an der Synthese des Penicillins oder ähnlich wirkender Stoffe wird intensiv gearbeitet. Bis zum April 1944 war aber offenbar die Frage, ob eine kommerziell lohnende synthetische Herstellung möglich sei, noch nicht entschieden<sup>2,3</sup>. Zeitungsmeldungen, die Ende 1944 von einer gelungenen Synthese sprachen, scheinen verfrüht oder zum mindesten ungenau gewesen zu sein. Die kriegsbedingte Publikations sperre über dieses Gebiet wird nun aber wohl bald aufgehoben werden, und man wird den in Aussicht stehenden Publikationen mit größtem Interesse entgegensehen.

#### Die Testverfahren

Während die Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln allgemein auf Grund der totalen Abtötung der Testbakterien beurteilt wird, ist es bei den neuen Chemotherapeutika üblich, die *wachstumshemmende* Wirkung zu messen. Die so erhaltenen Werte lassen sich besser zu den klinischen Resultaten und der Wirkungsweise des Penicillins und der Sulfonamide in Beziehung bringen.

Die *qualitative* Beurteilung der antibiotischen Wirkung von Pilzkulturen auf Bakterien wurde von FLEMING mit Hilfe des sogenannten *Strichtestes* vorgenommen<sup>4</sup>. Dazu wird eine Strichkultur des zu untersuchenden Pilzes auf einer Petrischale bei geeigneter Temperatur (24°) gezüchtet. Anschließend werden rechtwinklig zu diesen Pilzkulturen Strichkulturen verschiedener Bakterien angelegt, die sich bei neuerlicher Inkubation (37°) je nach ihrer Empfindlichkeit gegen das ausgeschiedene Antibiotikum nur in mehr oder weniger großem Abstand von der Pilzkultur gut entwickeln. Das Verfahren wird besonders zur orientierenden Untersuchung der Empfindlichkeit mehrerer Bakterien gegen einen und denselben Pilz verwendet. Zur qualitativen Prüfung von Kulturfiltraten oder antibakterielle Stoffe enthaltenden Flüssigkeiten verwendete FLEMING den sogenannten *Lochtest*. Aus

<sup>1</sup> W. VAN WINKLE jr. und R. P. HERWICK, J. Am. Pharmaceut. Ass. 34, 97 (1945).

<sup>2</sup> R. D. COGHILL, Ind. Eng. Chem., News Ed. 22, 588 (1944).

<sup>3</sup> A. L. ELDER, Chem. Ind. 54, 501 (1944).

<sup>4</sup> A. FLEMING, Lancet 242, 732 (1942).

einer auf der ganzen Oberfläche gleichmäßig angeimpften Agarplatte werden kleine Löcher ausgestanzt und mit der zu untersuchenden Lösung aufgefüllt. Die aktive Substanz diffundiert in den umgebenden Agar, und die ausgestanzten Vertiefungen sind nach der Inkubation von einem bakterienfreien Hof umgeben<sup>1</sup>.

Die einfachste Methode der *quantitativen* Testierung besteht darin, einer mit dem gewählten Testorganismus beimpften Bouillon das zu untersuchende Präparat in steigender Verdünnung zuzufügen (*Verdünnungstest*). Nach der Inkubation kann die Grenzverdünnung, bei welcher noch totale Hemmung des Wachstums eintritt, ziemlich genau festgestellt werden. Die Verdünnungsmethode ist durch Anwendung der photoelektrischen Trübungsmessung<sup>2</sup> verfeinert worden, wodurch sich auch die Inkubationszeit, die normalerweise 12–20 Stunden beträgt, auf 3–5 Stunden herabsetzen läßt. In einer anderen Ausführungsform sollen bereits nach 90 Minuten recht genaue Ergebnisse vorliegen.

Einer der Hauptnachteile der Verdünnungsmethode besteht darin, daß die zu testierenden Lösungen frei von penicillin-unempfindlichen Bakterien sein müssen. Auch ist der Arbeitsaufwand relativ groß.

Diese Nachteile bewogen das Oxford Team frühzeitig, eine andere Art der Testierung, den sogenannten *Zylindertest* (*cup assay*) auszuarbeiten. Auf die möglichst gleichmäßig mit dem Testorganismus beimpfte Agarplatte werden pro Petrischale 5–6 Glas- oder Porzellanzylinder standardisierter Ausmaße aufgesetzt, die etwas einsinken und einen bakteriendichten Abschluß gegen die Agarplatten bilden. Die Zylinder werden dann zum Teil mit der zu testierenden Lösung, zum Teil mit einer Vergleichslösung bekannter Wirkung gefüllt. Nach der Inkubation sind sie von einer Hemmungszone umgeben, in welcher kein Bakterienwachstum stattgefunden hat und deren Durchmesser der Konzentration des Antibiotikums und der Widerstandsfähigkeit der Testorganismen annähernd proportional ist.

Der Zylindertest ist von HEATLEY (Oxford) ausgearbeitet worden, der kürzlich die damit gemachten Erfahrungen zusammengefaßt hat<sup>3</sup> und eine Genauigkeit von etwa  $\pm 20\%$  angibt. Er ist heute die Standardmethode für die Bestimmung der Wirksamkeit von Penicillinpräparaten. In einer etwas abgeänderten Form wird die Methode von der amerikanischen *Food and Drug Administration* vorgeschrieben<sup>4</sup>. Eine vereinfachte Ausführung, bei welcher an Stelle der Glaszyliner standardisierte, mit der zu prüfenden Lösung

getränktes Filterpapier aufgelegt werden, ist ebenfalls in Gebrauch<sup>1,2</sup>. Abbildung 5 zeigt eine nach dieser letzteren Methode erhaltene Testplatte.

Auch die manometrische Bestimmung des Gaswechsels von Staphylokokken wurde zum Nachweis der Wirkungsart und -stärke des Penicillins verwendet<sup>3,4</sup>. Im allgemeinen wird für Testierungen von Penicillin *Staph. aureus* als Testorganismus verwendet. Die Wahl anderer Mikroorganismen, wie *Strept. haemolyticus*

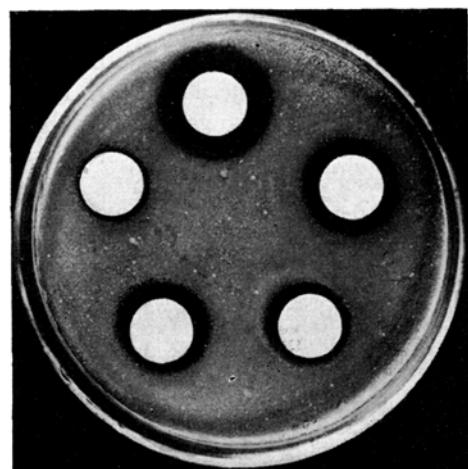


Abb. 5. Aktivitätstest nach VINCENT u. VINCENT mit Filterpapierscheiben (*Inst. f. spez. Bot. ETH, Zürich*)

(Gruppe A) oder *Bacillus subtilis*, erlaubt eine Beschleunigung der Teste und die Erreichung einer größeren Empfindlichkeit und Genauigkeit<sup>5</sup>.

#### *Penicillinstandard und Oxford-Einheit*

Bei Verwendung der Verdünnungsmethode ist es im Prinzip möglich, die Wirksamkeit eines Präparates als Grenzkonzentration der totalen Hemmung ohne Bezugnahme auf einen Standard bekannter Wirkung anzugeben. In dieser Weise sind die meisten Angaben der Literatur über die Empfindlichkeit verschiedener Mikroorganismen gegen Penicillin und andere Antibiotika gewonnen worden (vgl. dazu z. B. Tabelle Seite 30). Die so erhaltenen Werte sind jedoch von teilweise schwer kontrollierbaren Faktoren, wie Zusammensetzung und pH der Nährbouillon, ziemlich stark abhängig. Nach HEATLEY sollen Schwankungen von 1:2 im gleichen Laboratorium vorkommen.

<sup>1</sup> I. G. VINCENT und H. W. VINCENT, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 55, 162 (1944).

<sup>2</sup> M. B. SHERWOOD, E. A. FALCO und E. J. DE BEER, Science 99, 247 (1944).

<sup>3</sup> Vgl. dazu W. SCHULER, Schweiz. med. Wschr. 75, 34 (1945); Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta 2, C 21 (1944).

<sup>4</sup> J. HIRSCH, Penicillinstudien in vitro I–III, Kenan Matbaasi, Istanbul (1945).

<sup>5</sup> Einen vollständigeren Einblick in das vielbearbeitete Gebiet geben die Übersichtsreferate von L. P. GARROD und N. G. HEATLEY, Brit. J. Surg. 32, 117 (1944) und L. P. GARROD, Brit. med. J. I, 528 (1944).

<sup>1</sup> In einer standardisierten Form wird dieser Test auch zu quantitativen Bestimmungen verwendet.

<sup>2</sup> I. W. FOSTER, J. Biol. Chem. 144, 285 (1942); und B. L. WILKER, J. Bact. 46, 377 (1943).

<sup>3</sup> N. G. HEATLEY, Biochem. J. 38, 61 (1944).

<sup>4</sup> W. VAN WINKLE jr. und R. P. HERWICK, J. Am. Pharmaceut. Ass. 34, 97 (1945).

Für genaue Messungen erweist sich deshalb auch bei der Verdünnungsmethode, wie bei allen andern im Vorhergehenden beschriebenen Testmethoden, die gleichzeitige Mittestierung eines Präparates bekannter Wirkung als notwendig. Die Verwendung eines der bekannten, chemisch stabilen bakteriziden Stoffe, wie etwa Quecksilberchlorid, als Vergleichsprodukt wurde aus verschiedenen Gründen, die HEATLEY<sup>1</sup> näher ausführt, nicht in Betracht gezogen. Seit 1940 benutzten deshalb die Oxfordner Forscher stets Penicillin selbst, und zwar ursprünglich in Form einer Phosphatpufferlösung, als Standard. Die Wirksamkeit der testierten Präparate wurde in einer willkürlich gewählten *Penicillineinheit* ausgedrückt, und zwar derart, daß einem Kubikzentimeter der obigen Standardlösung die Wirkung einer *Penicillineinheit* zugeschrieben wurde. Mit dem Fortschreiten der Untersuchungen wurden dann in Oxford zuerst ein Natriumsalz mit 42 O.E. pro mg, später ein Bariumsalz mit 4,4 O.E. pro mg als *Primärstandard* verwendet. In Amerika waren zuerst verschiedene, durch Vergleich mit dem Oxfordstandard hergestellte Standardpräparate in Gebrauch. Nachdem die Herstellung von reinem Penicillin G (II) gelungen war, machten sich Bestrebungen geltend, dieses chemisch einheitliche Präparat als Primärstandard zu verwenden. In einer im Oktober 1944 in London unter den Auspizien der Hygiene- sektion des Völkerbundes abgehaltenen Konferenz<sup>2</sup> zwischen Vertretern von Großbritannien, USA, Kanada, Australien und Frankreich wurde dann das kristallisierte Natriumsalz von Penicillin G (II) als *internationaler Penicillinstandard* akzeptiert. Gleichzeitig wurde die *internationale Penicillineinheit* als die spezifische Penicillinwirkung von 0,6 γ dieses internationalen Standards definiert<sup>3</sup>. Da das Natriumsalz von Penicillin G (II) nach übereinstimmenden Messungen 1650 O.E. pro mg enthält, ist durch diese Festsetzung die ursprüngliche Oxford-Einheit zwar beibehalten, aber auf eine genauer definierte Bezugs- substanz zurückgeführt worden.

In der gleichen Konferenz wurden zwei geeignete Stämme von *Staph. aureus*, die praktisch identische Empfindlichkeit gegen Penicillin F (I) und Penicillin G (II) besitzen, zur Verwendung als Testorganismen empfohlen<sup>4</sup>. Es sei hier noch darauf hingewiesen, daß, wie FLOREY und JENNINGS<sup>5</sup> angeben, 1 O.E. in 50 cm<sup>3</sup> Bouillon das Wachstum des Teststammes von *Staph. aureus* eben vollständig unterdrückt. Ein Penicillinpräparat von 500 O.E. pro mg (was etwa den heut-

klinisch verwendeten entspricht) zeigt demnach vollständige Hemmung des Staphylokokkenwachstums bei einer Verdünnung von 1:25 000 000. Diese Umrechnung gibt jedoch nur sehr annähernde Werte.

### Mykologisches

Der Gattung *Penicillium* Lk. gehören viele der unter dem Namen «Schimmelpilze» zusammengefaßten Fungi an. Es sind anspruchslose, meist saprophytische Ubiquisten, die, auf kein bestimmtes Substrat spezialisiert, überall gedeihen, wo sich ihnen Feuchtigkeit und Nahrung bietet. Nach morphologischen Merkmalen, vor allem der Form und Größe der pinselartig verzweigten Sporeenträger (*penicillus*) und der Sporen unterscheidet man etwa 450 verschiedene Arten, die in Sektionen und Gruppen zusammengefaßt werden<sup>1</sup>.

Der FLEMINGSche Pilzstamm wurde von THOM als *Penicillium notatum* WESTLING identifiziert. Er gehört demnach einer Gruppe an, die nach *Penicillium chrysogenum*, welcher den sogenannten Typus darstellt, gewöhnlich als *Chrysogenumgruppe (series)* bezeichnet wird. Von *P. chrysogenum* unterscheidet sich *P. notatum* vor allem durch etwas kleinere Sporen. Doch findet man bei Untersuchung einer großen Reihe von Stämmen, daß morphologisch kontinuierliche Übergänge von *P. notatum* zu *P. chrysogenum* bestehen, und einer der besten Penicillin produzierenden Stämme des *N.R.R.L.* ist nach COGHILL<sup>2</sup> als typisches *Chrysogenum* anzusprechen.

Die Fähigkeit, Penicillin bzw. penicillinartige Stoffe zu bilden, ist nicht auf *P. notatum* bzw. *chrysogenum*, ja nicht einmal auf morphologisch sehr nahe verwandte Arten beschränkt. Außer *Aspergillus flavus*, *A. giganteus* WEHM und *A. parasiticus* bilden auch bestimmte Stämme von *Penicillium fluorescens*, *P. avellaneum* THOM und TURESSON, *P. turbatum* WESTLING und *P. rubens* BIOURGE ähnliche Antibiotika<sup>3</sup>. Von diesen Pilzen gleichen nur die beiden letzten morphologisch den Arten der *Chrysogenum-notatum*-Gruppe.

Für die Herstellung von Penicillin in größerem Maßstab werden aber heute offenbar hauptsächlich Stämme von *P. notatum* verwendet. In der Ergiebigkeit an Penicillin wie auch in den Kultursprüchen bestehen zwischen den einzelnen Stämmen große Unterschiede. Diese lassen sich oft auch nach dem makroskopischen Aussehen der Kulturen auseinanderhalten. So wurde beispielsweise am *Institut für spezielle Botanik der ETH* ein Stamm von *P. notatum* aus einer Laboratoriumsverunreinigung selektiert, der doppelt so viel Penicillin liefert wie der ursprüngliche FLEMINGSche Stamm und sich morphologisch dadurch auszeich-

<sup>1</sup> N. G. HEATLEY, Biochem. J. 38, 61 (1944).

<sup>2</sup> Red. Science 101, 42 (1945). H. DALE, Nature 154, 725 (1944).

<sup>3</sup> Zur allgemeinen Verwendung für Vergleichszwecke wurde ferner ein von der amerikanischen *Food and Drug Administration* überlassenes Präparat eines Kalziumsalzes von 370 O.E. pro mg als internationaler Arbeitsstandard übernommen.

<sup>4</sup> Ein amerikanischer Stamm und Nr. 6571 der *National Collection of Type Cultures* (England).

<sup>5</sup> H. W. FLOREY und M. A. JENNINGS, Brit. J. Exp. Path. 23, 122 (1942).

<sup>1</sup> Die mykologischen Angaben verdanke ich Dr. L. ETTLINGER (Inst. f. spez. Bot. ETH. Zürich).

<sup>2</sup> R. D. COGHILL, Ind. Eng. Chem., News Ed. 22, 588 (1944).

<sup>3</sup> H. W. FLOREY, N. G. HEATLEY, M. A. JENNINGS und T. I. WILLIAMS, Nature 154, 268 (1944).

net, daß er auf Malzagar keine grünen Rasen bildet, sondern auch nach der Sporenbildung eine fast rein weiße Farbe beibehält.

Besonders eingehend hat sich das N.R.R.L. mit der Suche nach besseren Penicillinbildnern beschäftigt. Als Resultat dieser Untersuchungen stehen heute zur Verfügung: erstens ein besonders für die Flachkultur geeigneter Stamm<sup>1</sup>, der sich durch Selektion aus der FLEMINGSchen Kultur erhalten ließ, und zweitens ein für die Tankkultur verwendeter Stamm<sup>2</sup>, welcher aus der Mykothek des N.R.R.L. stammt<sup>3</sup>.

Es ist ferner darauf hinzuweisen, daß nur eine beschränkte Anzahl der bisher untersuchten Stämme von *P. notatum*, wenigstens unter den heute üblichen Züchtungsbedingungen, imstande sind, Penicillin zu bilden<sup>4</sup>. So hat bereits RAISTRICK<sup>5</sup> beobachtet, daß die ihm zur Verfügung stehenden Typkulturen von *P. chrysogenum* und *P. notatum* im Gegensatz zum FLEMINGSchen Stamm kein Penicillin lieferten. Nach WILKINS und HARRIS<sup>6</sup> sind übrigens solche Unterschiede zwischen Stämmen der gleichen Art auch bei anderen Antibiotika produzierenden Pilzen die Regel.

#### Bakteriologische, pharmakologische und klinische Ergebnisse

Die Ergebnisse der bakteriologischen, pharmakologischen und klinischen Untersuchungen sollen hier nur ganz kurz zusammengefaßt werden, da darüber in ausführlicher Weise in der *Schweiz. med. Wochenschrift* von WETTSTEIN<sup>7</sup> und neuerdings wieder von WETTSTEIN und ADAMS<sup>8</sup> referiert wurde. Für alle Einzelheiten sei deshalb auf diese ausgezeichneten und vollständigen Referate verwiesen.

Die Empfindlichkeit der verschiedenen Mikroorganismen gegen Penicillin schwankt innerhalb weiter Grenzen. Ausgedehntere Angaben darüber finden sich bereits in der klassischen Arbeit von ABRAHAM, CHAIN und Mitarbeitern<sup>9</sup>. Aus den dort angegebenen Zahlen, die sich auf Penicillinpräparate von 40–50 O.E. pro mg beziehen, lassen sich, auf reines Penicillin von etwa 1500 O.E. umgerechnet, die in der folgenden Tabelle zusammengestellten Grenzkonzentrationen der totalen Hemmung abschätzen:

<sup>1</sup> *P. not.* N.R.R.L. 1249 B 21.

<sup>2</sup> *P. not.* N.R.R.L. 832.

<sup>3</sup> R. D. COGHLAN, Ind. Eng. Chem., News Ed. 22, 588 (1944).

<sup>4</sup> K. B. RAPER und R. D. COGHLAN, J. Am. Med. Ass. 123, 1135 (1943).

<sup>5</sup> P. W. CLUTTERBUCK, R. LOVELL und H. RAISTRICK, Biochem. J. 26, 1907 (1932); J. Bact. 45, 64 (1934).

<sup>6</sup> W. H. WILKINS und G. C. M. HARRIS, Trans. Brit. Myc. Soc. 27, 113 (1944).

<sup>7</sup> A. WETTSTEIN, Schweiz. med. Wschr. 74, 617 (1944).

<sup>8</sup> A. WETTSTEIN und C. ADAMS, Schweiz. med. Wschr. 75, 613 (1945).

<sup>9</sup> E. P. ABRAHAM, E. CHAIN, C. M. FLETCHER, A. D. GARDNER, N. G. HEATLEY, M. A. JENNINGS und H. W. FLOREY, Lancet 241, 177 (1941).

Tabelle

Penicillinkonzentrationen, die vollständige Wachstumshemmung verursachen	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1: 60 000 000
<i>Neisseria meningitidis</i>	1: 30 000 000
<i>Staph. aureus</i>	1: 30 000 000
<i>Clostr. tetani</i>	1: 30 000 000
<i>Streptoc. viridans</i>	1: 19 000 000
<i>Clostr. septicum</i>	1: 9 000 000
<i>Pneumococcus</i>	1: 7 500 000
<i>Corynebact. diphtheriae</i>	1: 1 000 000
<i>Salm. typhi</i>	1: 300 000
<i>Proteus</i>	1: 120 000
<i>Bact. coli</i>	< 1: 30 000
<i>Pseudom. pyocyanea</i>	< 1: 30 000
<i>Mycobact. tuberculosis</i>	< 1: 30 000

Im allgemeinen ist Penicillin gut wirksam gegen grampositive Bakterien und schwächer gegen gram-negative, obwohl hier, wie schon aus der obigen Tabelle hervorgeht, manche Ausnahmen bestehen. Unter den gegen Penicillin unempfindlichen Mikroorganismen ist besonders der Erreger der Tuberkulose (*Mycobact. tuberculosis*) zu erwähnen. Soweit es möglich ist, zwischen Penicillin, Sulfonamiden und Antiseptics einen Vergleich zu ziehen, läßt sich feststellen, daß Penicillin mengenmäßig mehrfach wirksamer ist als die besten Antiseptika und Sulfonamide.

Eingehendere Untersuchungen zeigen jedoch, daß innerhalb der gleichen Bakterienart die Penicillinempfindlichkeit von Stamm zu Stamm variieren kann. So wird angegeben, daß sogar bei dem normalerweise äußerst empfindlichen *Staph. aureus* 12% der untersuchten Stämme sich als völlig resistent erwiesen. Resistenz ließ sich auch, ähnlich wie bei Sulfonamiden, durch Gewöhnung der Bakterien an Penicillin allmählich erzeugen. Jedoch büßten die Krankheitserreger dabei an Virulenz erheblich ein.

Über die Wirkungsweise des Penicillins besteht heute noch nicht völlige Klarheit. Die Ansicht, daß das Penicillin rein bakteriostatisch wirke, ließ sich nicht aufrechterhalten. Je nach der Konzentration und den übrigen Umständen kann auch eine bakterizide Wirkung nachgewiesen werden<sup>1,2</sup>. Ziemlich allgemein wird angenommen, daß Penicillin vor allem auf den Teilungsvorgang der Mikroorganismen einwirkt. Dies zeigt sich u. a. dadurch, daß bei niedrigen Penicillinkonzentrationen das Wachstum weitergeht, die Zellteilung aber verhindert wird, was zur Entstehung spezifischer Riesenformen führt<sup>3</sup>. Für die klinische Verwendung des Penicillins ist es von besonderer Bedeu-

<sup>1</sup> L. P. GARROD, Brit. Med. J. I, 107 (1945); Red. Brit. Med. J. I, 123 (1945).

<sup>2</sup> W. SCHULER, Schweiz. med. Wschr. 75, 34 (1945); Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta 2, C 21 (1944).

<sup>3</sup> A. D. GARDNER, Nature 146, 837 (1940).

tung, daß seine Wirkung, im Gegensatz zu derjenigen vieler anderer Antiseptika, durch die Gegenwart von Blut, Serum, Eiter und autolytischen Gewebsprodukten nicht beeinträchtigt wird. Auch Para-aminobenzoësäure, der bekannte Antagonist der Sulfonamide, wirkt nicht antagonistisch gegen Penicillin. Dagegen wurde vor kurzem gezeigt, daß die schwefelhaltige Aminosäure Cystein das Penicillin inaktiviert.

Die *Toxizität* des Penicillins variiert bei kommerziellen Produkten innerhalb ziemlich weiter Grenzen (1:10), sie ist aber, im Vergleich zur starken antibakteriellen Wirkung, immer sehr gering und nimmt mit zunehmender Reinigung stark ab. Die außerordentlich gute Verträglichkeit des Penicillins ist einer seiner Hauptvorzüge gegenüber den Sulfonamiden. Von großer Wichtigkeit bei der klinischen Verwendung ist die Tatsache, daß Leukozyten durch Penicillin kaum beeinflußt werden und deshalb ungeschwächt ihre Abwehrfunktionen im kranken Organismus ausüben können.

Bei Untersuchungen über das Verhalten von Gewebskulturen wurde ferner die interessante Beobachtung gemacht, daß Krebszellen durch Penicillin stark geschädigt werden, während normales Gewebe recht unempfindlich ist. Diese Wirkung kommt jedoch, wie später festgestellt wurde, dem reinen Penicillin nicht mehr zu und ist durch eine im Handelsgemachtem Penicillin vorhandene Begleitsubstanz bedingt.

Gewisse Schwierigkeiten für die klinische Verwendung des Penicillins ergeben sich aus seiner großen Unbeständigkeit. Lösungen von Penicillin verlieren schon bei Zimmertemperatur ihre Wirksamkeit ziemlich rasch, besonders bei Berührung mit gewissen Gummisorten<sup>1</sup>, was z. B. bei Dauerinfusionen zu beachten ist. Selbst die in sterilen Ampullen eingeschmolzenen Präparate büßen mit der Zeit an Wirksamkeit ein. Nach eingehenden Untersuchungen, die von der *Food and Drug Administration* veranlaßt wurden<sup>2</sup>, ist die Haltbarkeit der Präparate weitgehend von der Reinheit und vom Trocknungsgrade abhängig. Verbesserungen in der Fabrikation haben in der letzten Zeit erlaubt, die Beständigkeit von Penicillinpräparaten wesentlich zu heben. Während früher für die meisten kommerziellen Produkte eine Haltbarkeit von 3 Monaten angegeben wurde, zeigen heute gute Präparate bei sachgemäßer Lagerung bei Temperaturen unter 10° während eines Jahres keinen wesentlichen Wirkungsverlust. Allerdings begegnet man gelegentlich noch Proben von geringerer Haltbarkeit.

Ein weiterer Nachteil des Penicillins gegenüber den

Sulfonamiden besteht darin, daß bei oraler Verabreichung wegen der Magenazidität, die Penicillin rasch zerstört, starke Wirkungsverluste auftreten. Penicillin wird deshalb meist in Form von Injektionen angewandt, wobei infolge der raschen Ausscheidung im Urin in schweren Fällen Dauerinfusionen durchgeführt werden. Wo lokale Behandlung möglich ist, wird heute diese Penicillin sparende Anwendungsart bevorzugt. ROBINSON und WALLACE<sup>1</sup> erzeugten das Penicillin sogar unmittelbar auf der Wundstelle, indem sie einen Gazeverband mit einer Nährflüssigkeit durchfeuchteten und ihn dann mit einer Pilzkultur beimpften. Diese sogenannte *Vivicillintherapie* ist in der Folge häufig angewendet worden, und es scheinen damit recht gute Ergebnisse erzielt worden zu sein. Von zuständiger Seite<sup>2</sup> wird aber ausführlich vor den Gefahren dieser Therapie mit «hausgemachtem» Penicillin gewarnt. Es gibt eine große Menge von Schimmelpilzen, die wie *Penicillium notatum* ein blaugrünes Myzel bilden und von diesem nur durch mühevoll mikroskopische Untersuchungen im Laboratorium unterschieden werden können. Wahrscheinlich gehört höchstens einer von 50 dieser Schimmelpilze zur *Penicillium-notatum*-Gruppe, höchstens einer von 100 ist wirklich *Penicillium notatum*, und von diesen wird wiederum nur eine beschränkte Zahl überhaupt Penicillin produzierend sein. Andere ähnliche Pilze liefern giftige bakterizide Substanzen. Selbst wenn Kulturen bekannter Abstammung verwendet werden, so besteht die Möglichkeit, daß diese bei unsachgemäßer Behandlung mit der Zeit von anderen Arten überwuchert oder mit pathogenen Mikroorganismen verunreinigt werden. Die Vivicillintherapie darf also nur unter stetiger und strenger bakteriologischer und mykologischer Kontrolle durchgeführt werden.

Die ersten, etwas eingehenderen Angaben über die *klinische Verwendung* von Penicillin wurden im Jahre 1941 von FLOREY und Mitarbeitern<sup>3</sup> publiziert. Die Resultate waren außerordentlich günstig, so daß das Interesse am Penicillin plötzlich schlagartig anstieg. Penicillin war damals eine so kostbare Substanz, daß es laufend aus dem Urin der Kranken zur Wiederverwendung regeneriert werden mußte. Die weiteren Forschungen wurden deshalb vorerst auf bestimmte Kliniken beschränkt und deren Resultate zusammenfassend von FLOREY und FLOREY<sup>4</sup>, GARROD<sup>5</sup>, KEEFER

<sup>1</sup> G. H. ROBINSON und I. E. WALLACE, Science 93, 329 (1943). Vgl. dazu auch J. M. ALSTON, Brit. Med. J. I, 654 (1944) (Ref. Schweiz. med. Wschr. 74, 1184 (1944)).

<sup>2</sup> K. B. RAPER und R. D. COGHILL, J. Am. Med. Ass. 123, 1135 (1943).

<sup>3</sup> E. P. ABRAHAM, E. CHAIN, C. M. FLETCHER, A. D. GARDNER, N. G. HEATLEY, M. A. JENNINGS und H. W. FLOREY, Lancet 241, 177 (1941).

<sup>4</sup> M. E. FLOREY und H. W. FLOREY, Lancet 244, 387 (1943).

<sup>5</sup> L. P. GARROD, Brit. Med. J. II, 755 (1943).

und Mitarbeitern<sup>1</sup>, LYONS<sup>2</sup>, DAWSON und HOBBY<sup>3</sup>, HERREL<sup>4</sup>, BLOOMFIELD, RANTZ und KIRBY<sup>5</sup> bekanntgegeben. Ferner sei hier auf das vom *Medical Research Council* herausgegebene *War Memorandum* Nr. 12 «The use of Penicillin in treating war wounds»<sup>6</sup> und die Spezialnummer des *British Journal of Surgery* «Penicillin in warfare»<sup>7</sup>, auf die im *British Medical Bulletin* publizierten Beiträge von GARROD<sup>8</sup> und FLOREY<sup>9</sup>, sowie auf die Arbeit von LÖFFLER und HEGGLIN<sup>10</sup> hingewiesen.

Alle diese Erfahrungen wurden von mit der Verwendung von Penicillin speziell vertrauten Forschern und unter strikter Laboratoriumskontrolle gesammelt. Auch für die Verwendung des Penicillins in der Armee wurden vom *War Office* ausgedehnte Kurse durchgeführt. Ganz allgemein dürfte es für eine erfolgreiche Penicillintherapie notwendig sein, die Art der Infektion und die Empfindlichkeit des Krankheitserregers gegen Penicillin festzustellen, lokale Behandlung durch häufige bakteriologische Untersuchungen zu kontrollieren und bei längeren Behandlungen wiederholte Bestimmung des Penicillingehaltes des Blutes vorzunehmen. Ohne diese Vorsichtsmaßnahmen können auch die einfachsten Formen von Penicillin-Behandlung zu einem Fehlschlag führen.

Gewisse Normen, die sich aus diesen Untersuchungen hinsichtlich der Applikationsart und Dosierung des Penicillins ergeben haben, sind vom *Office of Civilian Penicillin Distribution* veröffentlicht worden<sup>11</sup>.

Beim gegenwärtigen Stand der Erfahrungen kann gesagt werden<sup>12</sup>, daß die meisten *Staphylokokkeninfektionen* auf Penicillin sehr gut ansprechen. Für die *Streptokokkeninfektionen* bedeutet die Penicillinbehandlung insofern einen Fortschritt, als sie auch in sulfonamid-resistenten Fällen, z. B. bei Pneumonie und Meningitis, Aussichten bietet. Selbst eine Heilung

<sup>1</sup> U. S. Nat. Research Council (C. S. KEEFER, F. G. BLAKE, E. K. MARSHALL, J. S. LOCKWOOD, W. B. WOOD), J. Am. Med. Ass. 122, 1217 (1943).

<sup>2</sup> C. LYONS, J. Am. Med. Ass. 123, 1007 (1943).

<sup>3</sup> M. H. DAWSON und G. L. HOBBY, J. Am. Med. Ass. 124, 611 (1944).

<sup>4</sup> W. E. HERREL, J. Am. Med. Ass. 124, 622 (1944); W. E. HERREL, D. R. NICHOLS und D. H. HEILMAN, J. Am. Med. Ass. 125, 1003 (1944).

<sup>5</sup> A. L. BLOOMFIELD, L. A. RANTZ und W. M. M. KIRBY, J. Am. Med. Ass. 124, 627 (1944).

<sup>6</sup> Penicillin Clinical Trials Committee (1944), H. M. Stat. Off. London.

<sup>7</sup> Brit. J. Surg. 32, 109—224 (1944).

<sup>8</sup> L. P. GARROD, Brit. Med. Bull. 2, 2 (1944).

<sup>9</sup> M. E. FLOREY, Brit. Med. Bull. 2, 9 (1944).

<sup>10</sup> W. LÖFFLER und R. HEGGLIN, Schweiz. med. Wschr. 75, 425 (1945).

<sup>11</sup> Eine deutsche Übersetzung ist im *Bulletin des Eidg. Gesundheits-amtes* vom 10. Februar 1945 erschienen (Nr. 6, S. 58; vgl. auch Nr. 7, S. 72).

<sup>12</sup> Für die medizinischen Angaben bin ich Dr. C. ADAMS zu Dank verpflichtet.

der Endocarditis lenta (Herzklappenentzündung, *Streptococ. viridans*) wird heute als grundsätzlich möglich betrachtet. Bei der *Pneumokokkenpneumonie* beschränkt sich die Anwendung von Penicillin heute im wesentlichen auf die sulfonamid-resistenten Fälle. Außerordentlich gute Heilerfolge wurden bei *Pneumokokken-* und bei *Meningokokken-Meningitis* mit intralumbalen Penicillininjektionen erzielt. Besonders wichtig ist, daß durch Behandlung der *Gonorrhöe* mit Penicillin auch die heute so häufigen sulfonamid-resistenten Fälle fast ausnahmslos geheilt werden. Die Wirkung des Penicillins auf die *Gasbrandinfektion* beim Menschen ist noch nicht restlos abgeklärt. Allerdings sind Anhaltspunkte dafür vorhanden, daß seit der zusätzlichen Penicillinanwendung die Zahl der Gasgangränfälle nach Kriegsverletzungen abgenommen hat.

Außerordentliche Beachtung haben auch die Erfolge gefunden, die mit Penicillin in großen Dosen bei *Frühsyphilis* und anderen durch verwandte Erreger verursachten Erkrankungen erreicht wurden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die antibakterielle Wirkungsbreite des Penicillins größer ist als diejenige der Sulfonamide. Aber auch Penicillin ist kein Universalheilmittel, und seine Verabreichung wirft gewisse Probleme auf, denen man in der Praxis mit anderen Heilmitteln bisher nicht begegnete. In gewissen Fällen scheint übrigens die gleichzeitige Behandlung mit Sulfonamiden Vorteile zu bieten.

### Penicillin in der Schweiz

Die chemischen Untersuchungen über Penicillin und andere Antibiotika sind bisher praktisch ausschließlich von angloamerikanischen Forschern durchgeführt worden. Es ist jedoch natürlich, daß auch an schweizerischen Hochschulen Interesse für dieses neue Arbeitsgebiet besteht. So bildete sich in Zürich bereits im Jahre 1941 eine Forschungsgruppe, die sich die Untersuchung biologisch aktiver Stoffwechselprodukte von niederen Pilzen zum Ziele setzte. Der mikrobiologische Teil der Untersuchungen wurde vom Institut für spezielle Botanik der ETH. (Leitung Prof. E. GÄUMANN) übernommen, während die chemische Bearbeitung im organisch-chemischen Laboratorium der ETH. durchgeführt wird. Parallel mit Arbeiten über die durch Pilze verursachten pflanzlichen Welkekrankheiten<sup>1</sup> wurde auch ein Pilzstamm, der stark antibiotische Eigenschaften gegen Staphylokokken aufwies und als *Penicillium notatum* identifiziert werden konnte, vom Hygiene-Institut der Universität

<sup>1</sup> N. CLAUSON-KAAS, PL. A. PLATTNER und E. GÄUMANN, Ber. schweiz. Bot. Ges. 54, 523 (1944); PL. A. PLATTNER und N. CLAUSON-KAAS, Helv. chim. Acta 28, 188 (1945); Exper. I, 195 (1945).

Zürich (Leitung Prof. H. MOOSER) übernommen und in halbgroßem Maßstab gezüchtet. Andere Stämme, die später isoliert wurden, und neuerdings auch solche angloamerikanischer Herkunft, gelangten ebenfalls zur Untersuchung. So war schon früh die Möglichkeit gegeben, auf diesem Gebiete eigene Erfahrungen zu sammeln. Die chemische Anreicherung führte relativ rasch zu recht hoch aktiven Präparaten, die laufend von der biologischen Abteilung der *Ciba in Basel* im Tierversuch geprüft wurden. In größerem Maßstabe wurden von der pharmazeutischen Abteilung der *Ciba* nach den in Zürich ausgearbeiteten Verfahren Penicillinpräparate für eigene Versuche<sup>1</sup> hergestellt und seit Ende 1944 auch für Untersuchungen an schweizerischen Kliniken abgegeben. Diese haben sich den zurzeit erhältlichen amerikanischen Präparaten als ebenbürtig erwiesen.

Im Folgenden sei noch ein kurzer Überblick über die bisher in der Schweiz erschienenen Originalarbeiten über Penicillin und penicillinähnliche Stoffe gegeben. An Publikationen mykologischen bzw. bakteriologischen Inhaltes sind diejenigen von HALLAUER und FUST<sup>2</sup> sowie von HUTTER und CHODAT<sup>3</sup> zu erwähnen. Spezielles Interesse bieten die bereits zitierten Arbeiten von SCHULER<sup>1</sup>, die sich insbesondere mit der Wirkungsweise des Penicillins befassen.

Da bisher in der Schweiz nur kleinere Mengen von Penicillin zur Verfügung standen, sind die Erfahrungen auf klinischem Gebiete noch nicht sehr umfangreich. Über eigene Versuche haben vor allem LÖFFLER und HEGGLIN<sup>4</sup> berichtet, ferner JENTZER<sup>5</sup>, MICHAUD<sup>6</sup>, RACINE<sup>7</sup>, STAUB<sup>8</sup> und v. DESCHWANDEN<sup>9</sup>. Außerdem wurden in der *Schweiz. med. Wochenschrift* laufend über besonders interessante Arbeiten ausländischer Autoren referiert oder in Übersetzungen publiziert<sup>10</sup>, und durch die bereits zitierten Übersichtsreferate von WETTSTEIN<sup>11</sup> und WETTSTEIN und ADAMS<sup>12</sup> sowie von

HALLAUER<sup>1</sup> und RIEBEN<sup>2</sup> ein Ersatz für die zurzeit schwer zugänglichen Originalarbeiten geboten.

Während Penicillin bis zum Herbst 1944 nur sporadisch in die Schweiz kam, sind seit dieser Zeit schätzungsweise monatlich etwa 200–300 Standardampullen (zu 100 000 O.E., entsprechend etwa einer Tagesdosis) Penicillin angloamerikanischer Herkunft durch das Schweizerische Gesundheitsamt für klinische Versuche abgegeben worden. Trotz eines in letzter Zeit steigenden Zuschusses aus schweizerischer Quelle konnte diese Menge nicht einmal den dringendsten Bedarf decken, der von inoffizieller Seite auf mindestens 3000 Standardampullen pro Monat geschätzt wird. Verhandlungen mit amerikanischen Stellen haben jedoch in letzter Zeit zu einer erheblichen Steigerung der schweizerischen Einfuhr geführt<sup>3</sup>, und die Einschaltung der schweizerischen Eigenproduktion wird sich zweifellos in wachsendem Maße bemerkbar machen, nachdem ihr heute keine unüberwindlichen technischen Hindernisse mehr im Wege stehen. So darf man annehmen, daß sich schon in nächster Zeit die Versorgung der Schweiz mit Penicillin ganz bedeutend bessern wird.

### Summary

The development of Penicillin is due mainly to the efforts of English and American scientists. The present review is therefore based almost exclusively on Anglo-American publications available in Switzerland.

The history of Penicillin is an example for what can be achieved by the close cooperation of various branches of science. First a historic survey is given, followed by an account of the present methods used for cultivating the mould, *Penicillium notatum*, and the processing of the cultures to clinical preparations. The chemistry of Penicillin is shortly discussed.

The different procedures for testing the antibacterial activity of mould cultures, their application to Penicillin, the Oxford Unit of Penicillin activity and the efforts which led to the acceptance of an international Penicillin standard are reported on.

*P. notatum* is not the only mould which produces Penicillin or similar substances. On the other hand not all strains of *P. notatum* are capable of producing the antibiotic, as a short survey of present mycological knowledge shows.

The results of the bacteriological, pharmacological and clinical investigations are only shortly referred to as these aspects have been discussed in detail in other reviews available in Switzerland.

Research on metabolic products of moulds and antibiotics is also being done in Switzerland. The corresponding literature is practically completely reviewed.

A short note refers to the availability of Penicillin in Switzerland.

<sup>1</sup> W. SCHULER, Schweiz. med. Wschr. 75, 34 (1945); Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta 2, C 21 (1944).

<sup>2</sup> A. HALLAUER und B. FUST, Schweiz. Z. Path. Bakt. 7, 380 (1944).

<sup>3</sup> S. HUTTER und F. CHODAT, Schweiz. med. Wschr. 75, 411 (1945).

<sup>4</sup> W. LÖFFLER und R. HEGGLIN, Schweiz. med. Wschr. 75, 425 (1945).

<sup>5</sup> A. JENTZER, Schweiz. med. Wschr. 75, 633 (1945); Praxis 34, 332 (1945).

<sup>6</sup> L. MICHAUD, Praxis 34, 122 (1945); Rev. méd. Suisse rom. 65, 255 (1945).

<sup>7</sup> W. RACINE, Rev. méd. Suisse rom. 65, LIII (1945).

<sup>8</sup> H. STAUB, Exper. 1, 92 (1945).

<sup>9</sup> J. v. DESCHWANDEN, Schweiz. med. Wschr. 74, 1319 (1944).

<sup>10</sup> Schweiz. med. Wschr., Bd. 74 (1944) und 75 (1945). Vgl. auch Praxis, Bd. 33 (1944) und 34 (1945).

<sup>11</sup> A. WETTSTEIN, Schweiz. med. Wschr. 74, 617 (1944).

<sup>12</sup> A. WETTSTEIN und C. ADAMS, Schweiz. med. Wschr. 75, 613 (1945).

<sup>1</sup> A. HALLAUER, Schweiz. med. Wschr. 74, 611 (1944).

<sup>2</sup> G. RIEBEN, Schweiz. med. Wschr. 74, 625 (1944).

<sup>3</sup> Vgl. *Bulletin des Eidg. Gesundheitsamtes in Bern* 58, 327 (1945).