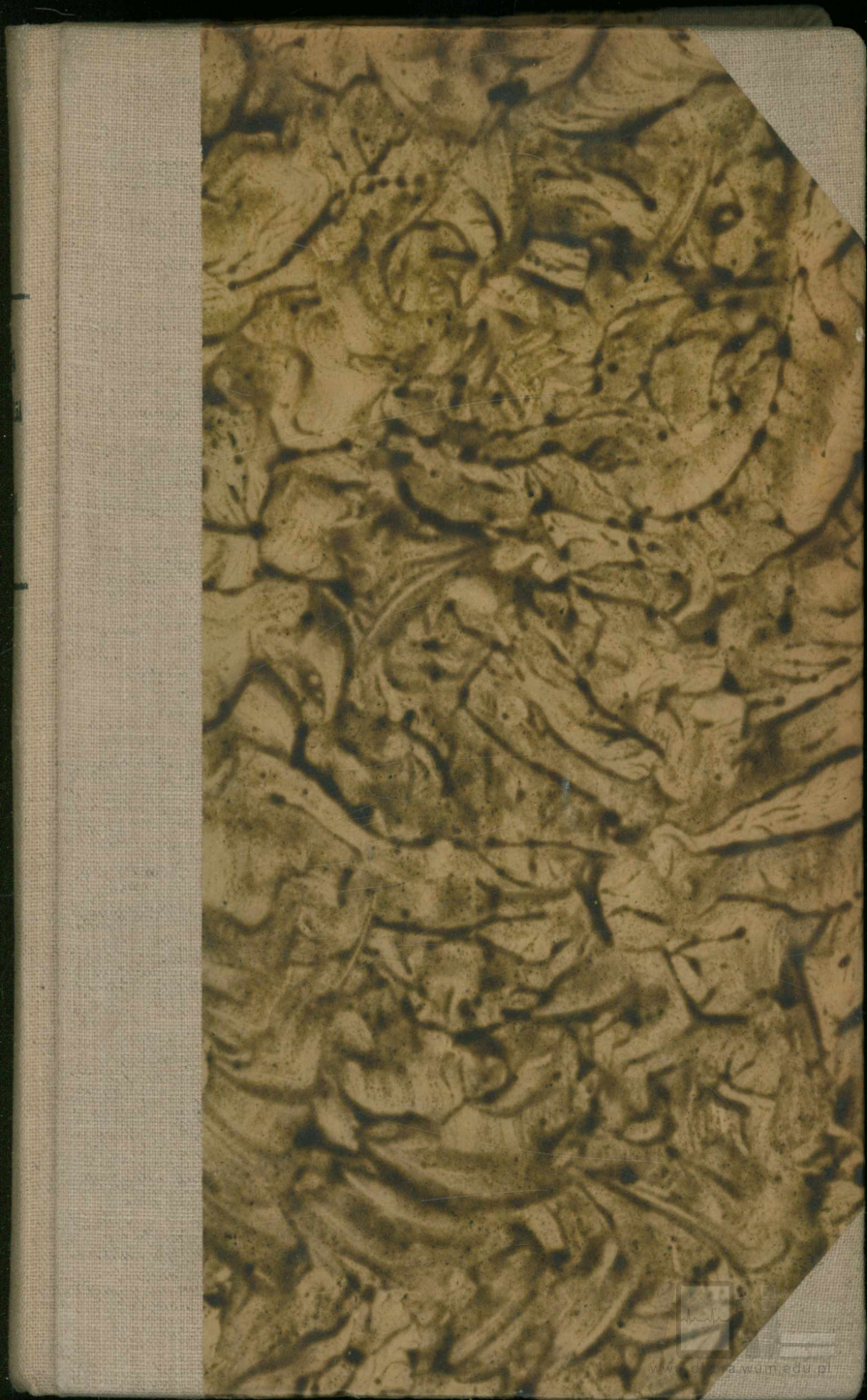




Medycyna Doświadczalna i Społeczna

TOM X

KOMITET REDAKCYJNY:

W. Chodźko, Dyrektor Państw. Szkoły Higieny. **F. Czubalski**, Prof. Uniw. Warszawskiego. **K. Funk**, b. Kier. oddziału Państw. Szk. Higieny. **L. Hirszfeld**, Nacz. Dyr. Państw. Zakł. Higieny. w. z. **M. Kacprzak**, Kier. oddziału Państw. Szk. Higieny. **F. Krzysztalowicz**, Prof. Uniw. Warsz. **J. Modrakowski**, Prof. Uniw. Warsz. **R. Nitsch**, Prof. Uniw. Warszawskiego **L. Paszkiewicz**, Prof. Uniw. Warsz. **L. Rajchman**, Nacz. Dyr. Państw. Zakł. Hig. Dyr. Lekarski Ligi Narodów. **S. Sierakowski**, Kier. oddziału P. Z. H. **J. Sosnowski**, Prof. Szk. Gł. Gosp. Wiejsk. **Z. Szymanowski**, Prof. Uniwersytetu Warszawskiego. **C. Wroczyński**, b. Generalny Dyrektor Służby Zdrowia.



Cena podwójnego zeszytu Zł. 4.

Redakcja tel. 413 90 i Administr. 103-39 Państw. Zakł. Higieny.

WARSZAWA, Chocimska 24.

Konto P. K. O. № 9223.

Utracie sił podczas zapalenia płuc

można z łatwością zapobiec, stosując Antiphlogistynę jako lokalny środek pomocniczy. W ten sposób lekarz zwiększa szanse chorego na wyzdrowienie.



daje naturze tę pomoc, która często wystarcza, aby chory cało i bezpiecznie przeżył kryzys.

Antiphlogistine sprowadza sen i daje choremu to właśnie, co mu jest niezbędnem: ULGĘ w CIERPIENIU i SPOKÓJ.

LABORATORJUM CENTRALNE:

THE DENVER CHEMICAL MFG. CO
163-167 VALRICKSTR. NEW-YORK. U.S.A.

Oddziały: Paryż, Berlin, Barcelona, Meksyk, Sydney, Buenos Ayres, Florencja, Montreal.

Przedstawicielstwo na Polskę: Polska Spółka Akcyjna „Pharma”
Magister Bolesław Jawornicki, Kraków ul. Długa 46-48

Medycyna Doświadczalna i Społeczna

TOM X

KOMITET REDAKCYJNY:

W. Chodźko, Dyrektor Państw. Szkoły Higjeny. **F. Czubalski**, Prof. Uniw. Warszawskiego. **K. Funk**, b. Kier. oddziału Państw. Szk. Higjeny. **L. Hirszfeld**, Nacz. Dyr. Państw. Zakł. Higjeny, w. z. **M. Kacprzak**, Kier. oddziału Państw. Szk. Higjeny. **F. Krzysztalowicz**, Prof. Uniw. Warsz. **J. Modrakowski**, Prof. Uniw. Warsz. **R. Nitsch**, Prof. Uniw. Warszawskiego, **L. Paszkiewicz**, Prof. Uniw. Warsz. **L. Rajchman**, Nacz. Dyr. Państw. Zakł. Higj., Dyr. Lekarski Ligi Narodów. **S. Sierakowski**, Kier. oddziału P. Z. H., **J. Sosnowski**, Prof. Szk. Gł. Gosp. Wiejsk. **Z. Szymanowski**, Prof. Uniwersytetu Warszawskiego, **C. Wroczyński**, b. Generalny Dyrektor Służby Zdrowia.



Redakcja tel. 412-90 i Administr. 422-58 Państw. Zakł. Higjeny.

WARSZAWA, Chocimska 24.

Treść zeszytu 1-2 Sommaire.

- Henryk Brokman.* Badania nad patogenezą płonicy ze szczególnym uwzględnieniem paciorkowca oraz jego jadu. — Pathogénèse de la scarlatine. 1

Treść zeszytu 2-3 Sommaire.

- J. Dadlez.* Z farmakodynamiki i toksykologii ozonu. Sur les propriétés pharmacodynamiques et toxiques de l'ozone 185
- Ir. Goebel.* Wątroba a przemiana związków azotowych. Le foie et le métabolisme des produits azotés . . . 214
- J. Morawski.* Psychozy rodzinne. — Les psychoses familiales 230
- A. Ławrynowicz i H. Piotrowska.* Spostrzeżenia nad pał. paratyfusowemi C. — Observations sur les bacilles paratyphiques C. 278
- J. Melzak.* Przyczynek w sprawie wpływu układu siateczkowo-śródbłonkowego na anafilaksję. — Sur l'influence de blocus du système réticulo-endothélial sur l'anaphylaxie 293
- Z. Szymanowski.* W sprawie biochemji antygenów. — Biochimie des antigènes 301

Treść zeszytu 5-6 — Sommaire.

<i>L. Hirszfeld, W. Halberówna i J. Laskowski.</i> Badania serologiczne nad nowotworami człowieka Recherches sur le cancer de l'homme	313
<i>S. Hornówna.</i> Badania doświadczalne nad pałeczką pospolitą (<i>Bacterium vulgare</i> , <i>proteus vulgaris hauseri</i>). — Recherches experimentalles sur le „ <i>Bacterium vulgare</i> “ (<i>Proteus</i>)	379
<i>J. Kaulbersz.</i> O przygotowaniu insuliny — Ramerques sur la préparation de l'insuline	413
<i>L. Pietkiewicz.</i> Hodowle gonokoków na agarze Karwackiego — Cultures des gonocoques sur la gélose de Karwacki	421
<i>N. Tenenbaumówna..</i> W sprawie wpływu żywienia bezwitaminowego na mikroflorę przewodu pokarmowego. — Contribution a l'étude de l'influence d'une nutrition carancée sur la microflore dutube digestif.	426
<i>H. Sparrow, R. Zajdlówna i S. Sierakowski.</i> Wytrącanie toksyn szkarlatynowych w odpowiednim Ph.— Sur la précipitation des toxines scarlatineuses dans un milieu convenable de Ph.	435
<i>R. Zajdlówna, S. Sierakowski i H. Sparrow.</i> Oczyszczanie toksyn szkarlatynowych za pomocą strącania w odpowiednim Ph i ultrafiltracji. Sur la purification des toxines scarlatineuses a l'aide del'ultrafiltration et de précipitation par l'acide dans un Ph convenable	440
<i>M. Kacprzak.</i> Kronika Epidemjologiczna. Chronique épidémiologique	453



NEUMAN & TOMASZEWSKI
ZAKŁADY GRAFICZNE WE WŁOCŁAWKU
Rok założenia 1868.

MEDYCYNA DOŚWIADCZALNA I SPOŁECZNA

(Dawniej Przegląd Epidemiologiczny)

T O M X.

WARSZAWA 1929

ZESZYT 1-2

Wpłynęło 15. X. 28

Z Kliniki Chorób Dziecięcych Uniw. Warsz.

(Dyrektor Prof. M. Michałowicz).

BAĐANIA NAD PATOGENEZĄ PŁONICY ZE SZCZEGÓLNYM UWZŁĘDNIENIEM PACIORKOWCA ORAZ JEGO JADU

P O D A Ł

HENRYK BROKMAN.

I. POGLĄDY NA ETJOLOGJĘ I PATOGENEZĘ CHORÓB ZAKAŻNYCH.

Odkrycia w dziedzinie etjologii chorób zakaźnych, związane z imieniem *Pasteura i Kocha*, stanowiły jeden z najbardziej ważnych okresów w rozwoju medycyny. Zbyteczne tu jest mówić szeroko o tem, jakie skutki powodowało wykrycie zarazka określonej choroby. Posiadało ono wielkie znaczenie dla rozpoznania tej ostatniej umożliwiało racjonalne zwalczanie epidemji, rokowało wielkie nadzieje postępu w leczeniu. Znaleziona została przyczyna chorób zakaźnych, a tem samem, zdawało się, zagadnienie zasadnicze zostało rozwiązane. Myśli badaczy zwrócone zostały w kierunku analizy tej napozór jedynej przyczyny chorób zakaźnych. Dawne koncepcje o znaczeniu konstytucji dla wrażliwości na choroby zakaźne ustąpiły przed wymową nowych faktów. Doświadczenie na zwierzęciu, posilkujące się ówczesną techniką laboratoryjną, przemawiało przeciwko znaczeniu czynnika konstytucyjnego. Ta niwelacja różnic konstytucyjnych w doświadczeniu na zwierzęciu zależna była od całego szeregu przyczyn. Po

pierwsze przyjęte było wówczas naogół stosowanie dużych dawek zarazka oraz hodowli bardzo zjadliwych, wskutek czego otrzymywano objawy chorobowe u wszystkich zwierząt laboratoryjnych, należących do pewnego wrażliwego zasadniczo gatunku. Jasne jest, że tego rodzaju technika bynajmniej nie odpowiada warunkom naturalnym, w których zakażenie zazwyczaj nie bywa tak masowe i nie zawsze odbywa się za pomocą szczepu o najwyższej zjadliwości. Również i drogi wprowadzania zarazka do ustroju nie odpowiadały warunkom naturalnym: przeważnie wstrzykiwano drobnoustroje, wówczas gdy zakażenie naturalne odbywa się drogą oddechową, bądź pokarmową. Dopiero uwzględnienie tych czynników, mających znaczenie w zakażeniu naturalnym, uwypukliło różnice osobnicze, co uczyniło rewolucję w ujęciu etjologii w tym sensie, że zarazek niekoniecznie musi wywołać chorobę, że, pomimo szerokiego rozpowszechnienia zarazków chorobotwórczych, choruje tylko pewien odsetek ludzi i zwierząt. Obecnie nastąpiło niejako odwrócenie tezy *Kocha*. Wówczas gdy *Koch* uważał, że wszyscy są wrażliwi, zaś bakteria, nawiedzając ustrój w przypadku wyjątkowym, zawsze wtedy wywołuje chorobę, obecnie wiemy, że cały szereg bakterij należy zaliczyć do rzędu wszechobecnych, natomiast daleko posunięta wrażliwość osobnicza, warunkująca chorobę w obecności zarazka, stanowi zjawisko względnie rzadkie.

Droga, którą przebyła ewolucja poglądów w ciągu ostatnich lat, była dość długa. W rozwoju tych poglądów znaczną rolę odegrała pedjatria. Na pierwszym miejscu należy tutaj wymienić węgierskiego pedjatry *Szontagh'a*, który zwalczał poglądy klasycznej bakterjologii. Uważał on, że bakterje zdolne są do zjawiania się i przejawiania działalności chorobotwórczej jedynie na odpowiednim podłożu, a więc usposobienie ustroju jest koniecznym, a nawet głównym warunkiem powstania choroby. Usposobienie do choroby zależne jest od chwilowego stanu przemiany materji w ustroju. Epidemie są właśnie wyrazem zaburzeń w przemianie materji, powstających nagle u całego szeregu ludzi; te ostatnie zaś zależne są ze swej strony od wpływów kosmicznych. Stąd też przebieg epidemji posiada

charakter cykliczny. Twierdzenie swoje opiera badacz na badaniach epidemiologicznych, które uwidoczniają nam fakty do niedawna jeszcze niedoceniane lub mylnie tłumaczone. Najważniejszym z nich jest ten, iż nie wszyscy ludzie chorują po zętknięciu się z ogniskiem zarazy, nawet wtedy, gdy danej choroby jeszcze nie przechodzili.

W latach ostatnich, dzięki nowym zdobyczom, opartym na metodach biologicznych, względnie dzięki postawionemu na szeroką skalę doświadczeniu na zwierzętach, nowe poglądy otrzymały mocne podstawy. Stwierdzone zostały fakty, przemawiające za dużym znaczeniem odporności osobniczej w stosunku do całego szeregu zarazków i to zarówno u ludzi, jak i zwierząt. W badaniach nad ludźmi główną zasługę należy przypisać *Schickowi*, którego prosta metoda określania antytoksyny błoniczej pozwoliła stwierdzić, iż obecność tej antytoksyny w ustroju warunkuje jego odporność na błonicę. Po raz pierwszy udało się niezbicie ustalić, że koniecznym warunkiem dla powstania choroby jest nie tylko zakażenie się ustroju, lecz jednoczesna obecność pewnej określonej cechy, w tym przypadku brak dostatecznej ilości antytoksyny w sokach ustroju. W ślad za tem odkryciem pojawiły się badania, stwierdzające osobniczą naturalną, względnie w myśl definicji *Hirszfelda* fizjologiczną odporność antytoksyczną na czerwonkę (*Brokman*), płonicę (*Dick*). Zjawisko to zostało jeszcze dalej pogłębione w tym sensie, że ustalono, iż mamy w odporności do czynienia z cechą konstytucyjną, dziedziczną.

Poglądy, ujmujące odporność antytoksyczną jako cechę dziedziczną, wypowiedane były już dawniej przez *Groera* oraz *Schick'a*, analizowane w stosunku do błonicy przez *Barańskiego* i *Brokmana* oraz *Rista* i *Weissa*, wreszcie znalazły ścisłe dowody w stosunku do błonicy w pracy *Hirszfeldów* i *Brokmana*, w stosunku do płonicy w pracy *Hirszfeldów*, *Rubaszowej* i *Jakobi* oraz *Fischera*.

W ten sposób zostało ustalone ponad wszelką wątpliwość, że w odporności antytoksycznej musimy się doszukiwać cechy osobniczej o charakterze dziedzicznym.

Druga serja badań dotyczy doświadczeń na zwierzętach. Z badaczy należy tutaj wymienić nazwiska *Topley'a*, *Webstera*, *Amos'a*, *Flexner'a* oraz *Mac Collum'a*. Autorzy ci zakazali skupienia myszy białych zarazkiem duru brzuszego, wzgl. duru rzekomym. Umieszczali oni zwierzęta w różnych warunkach i stosowali sposób zakażenia zbliżony do warunków naturalnych, a więc drogą pokarmową. We wszystkich doświadczeniach stwierdzono, że nie wszystkie zwierzęta ulegają chorobie, część nie zdradza żadnych objawów chorobowych pomimo iż staje się nosicielami zarazka. Co więcej, wśród następnego pokolenia zwierząt pozostałych przy życiu w tych samych warunkach epidemiologicznych zachorowuje odsetek zwierząt mniejszy, aniżeli wśród poprzedniego pokolenia, skąd wniosek, że niewrażliwość zwierząt na chorobę stanowi cechę osobniczą, dziedziczącą się na potomstwo. W doświadczeniach więc powyższych spostrzegamy zjawisko, uwydatnione w badaniach na materiale ludzkim, z tą jedynie różnicą, że gdy istota odporności osobniczej u ludzi na niektóre choroby zakaźne jest nam znana, to biologja niewrażliwości zwierząt jest niemal jeszcze zupełnie ciemna.

Badania epidemiologiczne na zwierzętach pozwoliły stwierdzić znaczenie dla odporności nie tylko cechy konstytucyjnej, lecz uwydatniły poza wszelką wątpliwością wpływ warunków zewnętrznych. Tak zwierzęta doświadczalne umieszczono w większem lub mniejszem skupieniu i w obydwóch przypadkach dawano do pożywienia jednakową ilość zarazka. W wyniku doświadczeń okazało się, że zwierzęta znajdujące się w większem skupieniu, dawały większy odsetek chorych, aniżeli te, które znajdowały się w lepszych warunkach sanitarnych. Podobny wpływ wywierał i sposób odżywiania. Umieralność wśród myszek karmionych obficie, przytem pokarmem bogatym w witaminy, była znacznie mniejsza, aniżeli wśród myszek karmionych mniej racjonalnie. Wreszcie przekonującym jest doświadczenie przypadkowe, dokonane w pracowni *Neufelda* w Instytucie Kocha. Przy niespodziewanym nawrocie chłódów w marcu 1926 r. u zwierząt laboratoryjnych, niedostatecznie zabezpieczonych przed wpływami atmosferycz-

nemi, pojawiła się epidemia ze znaczną śmiertelnością. Badania wykazały, że etiologia bakteryjna tej epidemii była niejednolita: u niektórych zwierząt wyhodowano we krwi dwoinki zapalenia płuc, u innych zarazki posocznicy krwotocznej, u trzecich wreszcie laseczniki duru rzekomego. Najwidoczniej pod wpływem zimna nastąpiło uszkodzenie naturalnych czynników obronnych ustroju (nieprzepuszczalność błon śluzowych?) i wówczas zwiększyła się stosunkowa a może i bezwzględna zdolność inwazyjna drobnoustrojów, stanowiących normalną florę błon śluzowych. I te doświadczenia znajdują analogję w spostrzeżeniach uczynionych na materiale ludzkim. Wiemy, że nie wszyscy ludzie, pozbawieni antytoksyny błoniczej, zachorowują w obecności zarazka, lecz że w tej mierze znaczną rolę odgrywają warunki zewnętrzne, w pierwszym rzędzie urazy, naruszające nieprzepuszczalność błon śluzowych.

Rozważania powyższe każą uznać nam, iż etiologia chorób zakaźnych winna być rozpatrywana nie tylko z punktu widzenia zarazka chorobotwórczego, a więc masowości zakażenia, zjadliwości oraz inwazyjności zarazka. Należy uwzględnić stan odporności osobniczej jako czynnik współrzędny, warunkujący powstanie choroby. Ta odporność osobnicza, rozpada się niejako na dwa czynniki: z jednej strony należy uwzględnić cechę konstytucyjną, z drugiej zaś strony wyodrębnić te czynniki świata zewnętrznego, które wpływają na ustrój ludzki w dwóch kierunkach: w sensie wzmożenia, wzgl. osłabienia odporności.

Dawniejsze poglądy na etiologję chorób zakaźnych nie mogły pozostać bez wpływu na ujęcie ich patogenezy. W patogenezie chorób zakaźnych starano się dawniej sprowadzić większość objawów do właściwości zarazka, za mało zaś brano pod uwagę, iż objawy te mogą być zależne od odczynu ze strony samego ustroju. Jednakże i tutaj ujęcie patogenezy z jednostronnego punktu widzenia nie było powszechne. Wymienić tutaj należy prace szkołę *Friedbergera*, która starała się ująć symptomatologję chorób zakaźnych jako wyraz odczynu anafilaktycznego ze strony ustroju na zarazki chorobotwórcze. Pozatem doskonale prace *Ranke'go* nad gruźlicą starały się

uzależnić szereg objawów w poszczególnych okresach gruźlicy od tego lub innego stanu immunobiologicznego ustroju, od tego lub innego stopnia alergji. Wreszcie w tej mierze wielką zasługę należy przypisać niedawno zmarłemu wiedeńskiemu pedjatrze *Pirquet'owi*, który w przebiegu odczynu wakcynacyjnego, jak również w przebiegu samej ospy wyodrębnił oddziaływanie ustroju na czynnik chorobotwórczy, warunkujące poszczególne fazy przebiegu odczynu. Prawdziwie jednak źródłowe na biologicznej podstawie oparte badania nad patogenezą poszczególnych chorób zakaźnych umożliwione zostały z chwilą, gdy stwierdzona została istotna podstawa odporności osobniczej. Stosowanie odczynów skórnych umożliwiło przeprowadzenie badań, wyjaśniających nam, jak oddziałują ustrój na czynnik chorobotwórczy w przebiegu samej choroby. Próba, idąca w tym kierunku, przeprowadzona została przez nas systematycznie w stosunku do płonicy. Opierając się na odkryciu Dicków, ustalających istotę zarazka płonicy, produktów jego działalności życiowej, skutków działania tych produktów na zdrowy ustrój ludzki oraz zwierzęcy, zjawisk odpornościowych, powstających pod wpływem działania tych produktów, przystąpiliśmy do analizy biologicznej patogenezы płonicy. Najważniejszym zadaniem było wyjaśnienie wzajemnego ustosunkowania się zarazka i ustroju w przebiegu płonicy. To zagadnienie stanowi główny temat niniejszej pracy. Jeżeli praca ta doprowadziła do pewnych wyników konkretnych, to zawdzięczać je należy tym, którzy, jak *Bauer*, *Marlius*, podkreślali znaczenie cech konstytucyjnych w patologji ludzkiej. Niepoślednią rolę odegrali w rozwoju tego kierunku pedjatrzy jak *Szontagh* i *Schick*. W polskiej pedjatrji kierunek ten reprezentowany jest przez *Groera* i *Michałowicza* względnie ich szkoły.

II. ODPORNOŚĆ PRZECIWBŁONICZA.

Badania nad biologicznem podłożem odporności ustroju ludzkiego w stosunku do błonicy zostały zapoczątkowane w ostatnim dziesięcioleciu ubiegłego wieku. *Abel*, *Wassermann* i *Orłowski* stwierdzili wówczas, iż surowica ludzi zdrowych

posiada zdolność zubożenia jadu, wytwarzanego przez prątki błonicy. Badania te na wielką skalę zostały przeprowadzone w roku 1914 przez *Groera* i *Kassowitza*. Badaczom tym udało się pozatem ustalić, że własności czynnika zubożającego jad odpowiadają kryterjom przeciwwadu błonczego. W roku 1908 *Schick* podał do wiadomości swe badania, dotyczące odczynu, dokonywanego na ludziach zapomocą wprowadzania do skóry rozcieńczonego, jadu błonczego. Okazało się wkrótce, iż odczyn ten, bardzo prosty w wykonaniu dla celów praktycznych, zastąpić nam może zrudne metody miareczkowania antytoksyny w surowicy ludzkiej. Oprócz *Schick'a* duże zasługi w tych badaniach posiadają *Groer* i *Kassowitz*. Okazało się, że istnieje współzależność pomiędzy wynikiem odczynu, a mianem antytoksyny w surowicy badanego osobnika. Kłasyfikacyjny odczyn *Schick'a*, wykonany z dawką jadu, stanowiącą $\frac{1}{50}$ dawki śmiertelnej dla świnki morskiej, daje wynik ujemny wówczas, gdy surowicy zawiera w 1 cm^3 conajmniej $\frac{1}{30}$ jednostki antytoksycznej. Masowe badania, dokonywane zapomocą odczynu *Schick'a*, wykazują dane zupełnie równoległe do tych, jakie otrzymali *Groer* i *Kassowitz* drogą miareczkowania metodą *Römer'a* antytoksyny zawartej w surowicy. Stąd też odczyn *Schick'a* zyskał dużą popularność i zdobył sobie wartość metody, stosowanej przy rozwiązywaniu całego szeregu zagadnień z dziedziny biologji, epidemiologii oraz profilaktyki błonicy. W naszej pracy w stosunku do zagadnienia błonicy zmuszeni jesteśmy postawić sobie zagadnienie dość ograniczone. Zwrócimy tu jedynie uwagę na poszczególne etapy rozwoju tego działu nauki, oraz na te wyniki, które stworzyły odpowiedni grunt do badań nad innymi chorobami zakaźnymi, w szczególności nad płonicą.

Odczyn Schick'a jako wskaźnik odporności na błonicę.

Wielką popularność i znaczenie zdobył sobie odczyn *Schick'a* dzięki temu, iż okazał się on wskaźnikiem odporności wzgl. wrażliwości na błonicę. Dodatni odczyn, wskazujący na zupełny brak lub też na niedostateczną ilość antytoksyny w sokach ustroju, obserwujemy u ludzi, którzy później mogą zach-

rować na błonicę. Ujemny zaś odczyn, uwarunkowany, jak wyżej powiedziano, obecnością w surowicy dostatecznej ilości antytoksyny, wskazuje na niewrażliwość w stosunku do naturalnego zakażenia prątkiem błonicy. W ślad za Schick'iem znaczenia jego odczynu potwierdzili w pierwszym rządzie Francuzi: *Armand Delille i Marie, Renault i Levy, Lereboullet i Marie*; wielki materiał, oparty na dziesiątkach tysięcy badań, opracowali Amerykanie: *Park i Zingher*. Wyniki prac były jednobrzmiące zgodnie w tym sensie, iż odczyn Schick'a można uważać za miernik zachowania się ustroju w stosunku do zakażenia błonicą. Istnieją wprawdzie bardzo rzadkie wyjątki, gdy dzieci, prawie wyłącznie niemowlęta, zapadały na błonicę nosa, mając odczyn Schick'a ujemny. Dzieci te nie posiadały we krwi antytoksyny, ujemny zaś odczyn Schick'a uwarunkowany był niezdolnością oddziaływania skóry na jad błonicy (u nas *Mayzner i Sparrow*). Zjawisko to jest prawie powszechne u noworodków w pierwszych dniach życia (*Groer i Kassowitcz*), bardzo rzadkie w późniejszym okresie życia niemowlęcego. Wśród dzieci starszych pewnych pod tym względem przypadków nie spostrzegano.

Nowe metody walki z błonicą.

W wyniku badań powyższych została stworzona nowa metoda walki z błonicą. Wysiłki hygienistów, zmierzające do zwalczania epidemji, oparte były do tej pory prawie wyłącznie na odosobnieniu chorych, wzgl. nosicieli; obecnie w świetle nowych badań znalazły one szersze pole dla swej działalności. Metoda postępowania w razie zjawienia się przypadków błonicy w jakimkolwiek bądź środowisku dziecięcym, będzie następująca. Wszystkie dzieci badamy zapomocą odczynu Schick'a. Na dzieci z odczynem ujemnym nie będziemy zwracać szczególnej uwagi, gdyż o los ich jesteśmy zupełnie spokojni. Natomiast szczególną pieczołowitością otoczmy dzieci z odczynem dodatnim, stosując tutaj dokładne i częste oględziny gardzieli. Ponieważ odsetek dzieci z odczynem dodatnim w szkołach wynosi około 30% (szkoły powszechne), stanowi to ogromne uproszczenie pracy lekarza, podnosząc jednocześnie i dokład-

ność jej wykonania. Nie na tem jednak kończy się znaczenie odczynu Schick'a w związku z zapobieganiem chorobie. Jest rzeczą naturalną, iż izolacja chorych nie jest metodą wystarczającą, gdyż nowe przypadki zachorowań powstają nie tylko na skutek rozsiewania zarazków przez chorych, lecz i nosicieli. Stąd też prawdziwie skutecznymi mogą być jedynie metody uodparniające na stałe, wzgl. przynajmniej czasowo na okres największego nasilenia epidemji. Metody uodporniania przeciwko błonicy, zarówno biernego jak i czynnego, znane są już od szeregu lat. Uodpornianie bierne, polegające na wstrzyknięciu osobnikowi zagrożonemu surowicy przeciwbłoniczej, umożliwione zostało dzięki odkryciu Roux i Behring'a. Uodpornienie zaś czynne opracowali Dzierżkowski, Behring, ostatnio zaś Ramon. Pierwszy z nich zainicjował wogóle uodparnianie ludzi przeciw błonicy, drugi wprowadził mieszanek toksyny z anatoksyną, jako szczepionkę, trzeci użył do celów tych t. zw. anatoksynę pozbawioną własności jadowitych. Przed odkryciem Schick'a uodparniano czynnie wszystkich bez wyjątku, przytem nigdy nie wiadomo było, czy szczepienie w danym przypadku dało wynik dodatni. Obecnie uodparniamy jedynie dzieci z dodatnim odczynem Schick'a, co stanowi znaczną oszczędność pracy oraz środków materialnych. Poza tem obecnie możemy kontrolować skuteczność szczepienia, uważając jedynie to dziecko za uodpornione, u którego po szczepieniu odczyn Schick'a stał się ujemny. Uodparnianie bierne stosujemy szczególnie chętnie w szpitalach, domach wychowawczych dla drobnych dzieci, jednym słowem tam, gdzie za wszelką cenę pragniemy uniknąć wystąpienia choroby. W tym wypadku obecnie jednak uwzględnimy również jedynie dzieci z dodatnim odczynem Schick'a, osiągając natychmiastową, choć krótkotrwałą odporność. Dzięki tym postępom błonica przestała być postrachem dla szkół, szpitali oraz zamkniętych zakładów dziecięcych. Uodparnianie czynne zostało rozszerzone i na środowiska dziecięce wolne w danej chwili od błonicy, umożliwiając tem samem na szeroką skalę zakrojoną walkę z tą chorobą, jako klęską społeczną. W spopularyzowaniu metody czynnego uodparniania przeciw błonicy główną rolę

odegrali w Niemczech *Behring* oraz *Bieber*, w Ameryce *Park* i *Zingher*. W Polsce szczepienia mieszanką jadu z przeciwciałem na niewielką skalę zapoczątkowane zostały w roku 1924 przez *Barańskiego* i *Brokmana*. Sprawa uodparniania przeciw błonicy od roku bardzo silnie zajmuje uwagę hygienistów i pediatrów europejskich, a to ze względu na wzrost zachorowań na błonicę oraz na większą jej śmiertelność we wszystkich prawie krajach europejskich. We Francji są już w toku masowe szczepienia za pomocą anatoksyny. Tam, podobnie jak i w Niemczech, rządowe władze sanitarne zajęły wyraźne stanowisko, zachęcając do szczepień. W Polsce Departament Służby Zdrowia poparł akcję szczepienną moralnie i materialnie wobec czego z ramienia P. Z. H. mogłem zbadać wraz z kol. Glińską wiosną 1928 r. kilkaset dzieci zapomocą odczynu Schick'a i uodpornić metodą Ramon'a.

Badania epidemiologiczne.

Badania nad odczynem Schick'a wśród ludności miast i wsi, doprowadziły do bardzo doniosłych wniosków. Badania te zostały przeprowadzone w New-Yorku przez *Zingher'a* na olbrzymim materiale, obejmującym 52.000 dzieci. Skromny materiał, bo obejmujący zaledwie 600 dzieci, mogliśmy podać wspólnie z *Barańskim* w r. 1923. Wszyscy badacze mogli stwierdzić, że największy odsetek osobników wrażliwych znajdujemy w 2—4-go roku życia; wynosi on tutaj 70 — 80%. W wieku późniejszym odsetek wrażliwych powoli się zmniejsza; gwałtowne natomiast zmniejszenie się odsetka wrażliwości widzimy przy porównaniu dzieci 2-letnich z niemowlętami. Stosunek zasadniczy zostaje zachowany we wszystkich środowiskach, z tą jedynie różnicą, że odsetek osobników dodatnich jest inny w środowiskach miejskich wśród ludzi niezamożnych żyjących w skupieniu inny zaś w środowiskach wiejskich i w mieście wśród dostatnio mieszkających klas uposażonych. Dla dzieci od 2-go—4-go roku życia, odsetek wrażliwych jest mniej więcej ten sam w jednym i drugim środowisku, wynosząc, jak podano wyżej, około 70%. Jeżeli jednak będziemy badali dzieci starsze, to zauważymy, że wśród miejskich sfer proletarjackich odse-

tek osobników wrażliwych szybko się zmniejsza, wynosząc w wieku około 20 lat, mniej więcej 20%. W drugiej grupie ludności (środowisko wiejskie, klasy posiadające miejskie), krzywa osobników wrażliwych obniża się jedynie powoli, osiągając około 20-go roku życia poziom mniej więcej 40% osobników z dodatnim odczynem *Schick'a*. U niemowląt młodych odporność posiada charakter wyłącznie bierny na skutek przechodzenia przeciwwadu ze krwi matki do krwi płodu przez łożysko. Stąd więc odsetek wrażliwych niemowląt w obydwu środowiskach zależy wyłącznie od stanu odporności na błonicę matek w danym środowisku. Dlatego też wśród niemowląt klas proletariackich znajdujemy około 20% wrażliwych; wśród klas posiadających około 40%. W ciągu pierwszego roku życia antytoksyna znika z obiegu krwi i w ten sposób poziom osobników wrażliwych w obydwu środowiskach jest prawie jednaki, nieco tylko niższy wśród proletariatu. Bowiem odporność czynna, fizjologiczna w tym okresie życia dopiero zaczyna występować, później ujawniając się wśród klas posiadających (i ludności wiejskiej) anizeli wśród proletariatu, stąd rozbieżność przebiegu krzywej wrażliwości w obydwu środowiskach.

Geneza odporności przeciwbłoniczej.

W ten sposób stwierdzone zostało, że brak antytoksycznej odporności przeciwbłoniczej stanowi dla większości ludzi jedynie przejściową fazę, która zazwyczaj ustępuje miejsca okresowi ustalonej odporności, utrzymującej się zazwyczaj przez całe życie. Nieznaczny jedynie odsetek ludzi w warunkach naturalnych nie osiąga do późnego wieku tego drugiego okresu, pozostając w fazie pierwszej; odsetek ten waha się w zależności od środowiska. Zjawisko wytwarzania się z wiekiem odporności przeciwbłoniczej starano się wytłumaczyć na drodze biologicznej i w tej mierze wysunięte zostały dwie zasadnicze koncepcje. Pierwsza z nich, znajdując się w zgodzie z dogmatami klasycznej bakterjologii, uważała zjawianie się antytoksyny za wynik zetknięcia się ustroju z prątkiem błoniczym, bądź to przez przebycie choroby w postaci jawnej, bądź też utajonej, gdzie ewentualny odczyn chorobowy przebiega poniżej progu

spostrzegania klinicznego. W ostatnim przypadku stwierdzamy jedynie przelotne lub długotrwale nosicielstwo. Przedstawicielami tego poglądu byli lub są *Zingher*, *Pfaundler*, *de Rudder*. Druga koncepcja uważała powstawanie odporności antytoksycznej za zjawisko rozwijające się samoistnie, autochtonnie, według wyrażenia *Groera*, jako objaw dojrzewania według określenia *Schick'a*. *Hirschfeld* określił to zjawisko mianem serogenezy. Obydwa poglądy przytaczały na swą korzyść cały szereg słusznych argumentów. Tak za rolą czynnika swoistego, bakteryjnego w genezie odporności przemawia wyżej podkreślone wcześniejsze powstawanie odporności wśród proletariatu miast, gdzie jest największa okazja do zetknięcia się z zarazkiem. Bardzo przekonującymi dla potwierdzenia tego poglądu było spostrzeżenie Amerykanina *Dudley'a*, który wykazał, iż podczas panującej w szkole epidemii nabywały szybko odporność nie tylko te dzieci, które chorowały na błonicę, lecz i ich towarzysze, u których prócz przelotnego nosicielstwa nie stwierdzono żadnych objawów chorobowych. Wreszcie na szeroką skalę zakrojona, niedawno ogłoszona statystyka, sporządzona przez monachijską szkołę pedjatryczną (*Pfaundler*, *de Rudder*), wykazuje, że wśród mieszkańców dzielnic miejskich gęsto zaludnionych zapadalność na błonicę występuje w okresie wczesnego dzieciństwa; natomiast wśród ludności, żyjącej w warunkach mieszkaniowych higienicznych, odsetek zachorowań jest największy w wieku szkolnym. W związku z tem według *de Rudder'a* odporność wśród pierwszej grupy ludności zjawia się wcześniej na skutek stykania się małych dzieci z zarazkiem błonicy. Wszystko to są argumenty na korzyść pierwszej koncepcji. Drugi pogląd, wysuwający fizjologiczną genezę odporności, zwraca uwagę na częste powstawanie antytoksyny u dzieci bardzo małych, gdzie zdawało się nie było jeszcze okazji do zetknięcia się z bodźcem swoistym. Poza tem u dzieci jednej rodziny, znajdujących się w tem samym środowisku, krzywa rozwoju odporności osobniczej przebiega odmiennie w każdym poszczególnym przypadku (*Rist* i *Weiss*, *Barański* i *Brokman*). Fakty te zmusiły do wysunięcia znaczenia cechy osobniczej, konstytucyjnej dla powstawania odporności przeciw-

bloniczej (*Groer, Barański i Brokman*). Wreszcie prace *Hirszfeldów i Brokmana* uwzględniły czynniki genetyczne; analizując wynik odczynu *Schicka* łącznie z grupami krwi, wykazały one, że zdolność do wytwarzania odporności przeciwbłoniczej jest cechą dziedziczną. Zwolennicy pierwszego poglądu (bodziec swoisty, jako jedyny czynnik w genezie odporności), dziś jeszcze (*de Rudder*) usilnie zwalczają pogląd konstytucjonalistów, Tymczasem należy uznać, że te dwie koncepcje nie zwalczają się, lecz raczej uzupełniają się wzajemnie (*Barański i Brokman, Hirszfeldowie i Brokman*). Bowiem nie ulega z jednej strony żadnej wątpliwości rola prątka w błonicy, jako bodźca, wywołującego odporność antytoksyczną; z drugiej jednak strony znaczenie cech osobniczych jest również najzupełniej stwierdzone. To też odporność jawną—antytoksyczną należy uważać za wynik stosunków: siły bodźca do określonej cechy konstytucyjnej, jaką jest zdolność do wytworzenia odporności antytoksycznej. Ta zdolność bywa różna w każdym poszczególnym przypadku, co wyraża się tem, że odporność może się ujawnić we wcześniejszym lub też późniejszym wieku (wcześniejsze lub późniejsze dojrzewanie serologiczne), jak również tem, że do ujawnienia wystarczają słabsze lub też niezbędne są dopiero silniejsze bodźce (różne dawki szczepionki niezbędne są do wywołania tego samego wyniku u różnych osobników); wreszcie odporność w wyniku choroby lub szczepienia utrzymuje się niejednakowo długo w poszczególnych przypadkach. Tak więc współczesny epidemjolog będzie jednostronny, jeśli w badaniach swych nad jakąkolwiek bądź chorobą zakaźną, analizując stan wrażliwości ludności na daną chorobę, uwzględni jedynie czynnik uodporniający w postaci swoistego zarazka (*Durchseuchung*), niedostatecznie zaś uwzględni cechy osobnicze, gdyż i te ostatnie stanowią tutaj czynnik pierwszorzędnej wagi. To pogłębienie naogół badań epidemjologicznych jest owocem badań nad błonicą.

Pogłębienie analizy klinicznej.

Ustalenie genezy odporności przeciwbłoniczej, szczególnie zaś uwzględnienie czynnika konstytucyjnego, wywarło wpływ na poglądy dotyczące tego lub innego przebiegu błonicy w po-

szczególnych przypadkach. Wszyscy prawie bez wyjątku, zapadający na tę chorobę, mają w chwili jej wybuchu dodatni odczyn *Schick'a*, lecz niejednakowa jest ich zdolność do wytworzenia odporności antytoksycznej, stąd też niejednakowa zdolność zwalczania zakażenia. Istnieją tu zasadniczo dwie możliwości, pomiędzy którymi znajduje się cały szereg przejść. W pierwszym przypadku zarazek padnie na ustrój zdolny do wytworzenia odporności, choć nie posiadający jej jeszcze w danej chwili; wówczas choroba, o ile wogóle wybuchnie, przybierze postać łagodną i krótkotrwałą. Innego zaś skutku należy spodziewać się wówczas, gdy prątek błonicy przejawia swą działalność chorobotwórczą w ustroju konstytucyjnie zupełnie niezdolnym do wytworzenia odporności antytoksycznej. Prawdopodobnem jest, iż będziemy mieli wówczas do czynienia z ciężką, lub nawet śmiertelną chorobą, jeśli we właściwym czasie nie pośpieszymy z pomocą i nie dostarczymy choremu biernie antytoksyny, której sam nie jest w stanie wytworzyć. Niewątpliwie na przebieg błonicy wpływa cały szereg czynników, lecz już a priori można przypuścić, że czynnik zjawienia się antytoksyny winien być postawiony na jednym z pierwszych miejsc. Dlatego też z punktu widzenia rokowania rzeczą dużej wagi dla lekarza byłoby zdawanie sobie sprawy z tego, jakie są własności konstytucyjne chorego pod względem nas interesującym. W r. 1924 we wspólnej pracy z małż. *Hirszfeld* nakreśliłiśmy plan badań, mających na celu rozwiązanie tego zagadnienia. Czy nasze przewidywania okazały się słuszne i czy będą miały zastosowanie praktyczne, mogą wyjaśnić jedynie badania na dużym materiale klinicznym. Zagadnienie to jest obecnie rozwiązywane w szpitalu Karola i Marji w Warszawie z inicjatywy Prof. *Szenajcha*.

III. ODPORNOŚĆ PRZECIWCZERWONKOWA.

Pracując w r. 1922 nad odczynem *Schick'a* przyszedłem do wniosku, iż metoda ta winna być przeniesiona do badań nad innymi chorobami zakaźnymi. Powstało bowiem u mnie przypuszczenie, iż fizjologiczna antytoksyczna odporność w sto-

sunku do błonicy nie jest zapewne czemś wyjątkowem, lecz być może mamy tutaj przed sobą zjawisko o ogólnym charakterze biologicznym, dotyczącym całego szeregu innych bakterji. Zwróciłem się wówczas do zarazka czerwonki (bac. *Shiga-Kruze*) i to z dwóch względów: 1) jad tego drobnoustroju już wówczas był dobrze znany, 2) objawy kliniczne w czerwonce, podobnie jak w błonicy, przypisywane są w głównej mierze działaniu tego jadu. Należało więc przypuszczać, iż podobnie, jak to się dzieje w błonicy, odporność na czerwonkę zależną będzie od obecności antytoksyny i w tej własności znajdzie swój wyraz. Wobec zaś roli skóry jako dogodnego wskaźnika odporności najwięcej szans powodzenia ze względu zresztą na łatwość wykonania posiadają odczyny skórne.

Przystąpiłem wówczas do badań na ludziach, wstrzykując jad czerwonkowy o określonej sile mierzonej według dos. let. min. na kg. królika, doskórnie. Używałem rozcieńczenia 3% i wstrzykiwałem 0,1 tego rozcieńczenia; symetrycznie do skóry drugiej ręki wstrzykiwałem tenże jad ogrzany do 100° w ciągu 10 minut. Odczyn z toksyną ogrzaną spełnił całkowicie swoje zadanie, jako odczynu kontrolnego, gdyż zniknął już najpóźniej po 48 godzinach, natomiast odczyn z toksyną nieogrzaną w przypadkach oddziaływających dodatnio powoli się nasilał w sposób opisany w poprzednich publikacjach, dochodząc częstokroć do miejscowej martwicy po upływie tygodnia. W ten sposób na materiale, wynoszącym około 1.000 osobników, stwierdzono przy wyżej wzmiankowanym stężeniu toksyny obecność około 80% ludzi oddziaływających dodatnio, około zaś 20% ujemnie ¹⁾.

Analiza dalsza tego odczynu wykazała, iż odczyn ten zależy od obecności składnika toksycznego, na co zresztą wskazuje już ujemny odczyn z toksyną ogrzaną. Okazało się, że toksyna, zmieszana z surowicą przeciwczerwonkową, dawała odczyn ujemny. Następnym dowodem było wprowadzenie podskórne do ustroju osobnika oddziaływującego dodatnio surowicy

¹⁾ U dzieci poniżej 4 roku życia stwierdzono 51% odczynów dodatnich, pomiędzy 4 — 16 rokiem życia 27%, zaś pomiędzy 16 — 23 rokiem — 59% (Brokman i Popowski).

antytoksycznej przeciwczerwonkowej. Ludzie ci zaczęli oddziaływać ujemnie. Ten charakter odczynu czerwonego jako toksycznego znalazł potwierdzenie i w następnych doświadczeniach, które już przeniosły badania na bardziej interesującą płaszczyznę. Od ludzi, którym wykonano uprzednio odczyn czerwonkowy, pobierano krew, oddzielając surowicę. Mieszając tę surowicę z jadem według techniki podanej w publikacji, oraz wstrzykując tę mieszaninę w odpowiedniej dawce myszom wzgl. doskórnie ludziom, stwierdziliśmy razem z *Przesmyckim*, że mieszanina jadu z surowicą osobników oddziaływujących ujemnie była nieczynna, zarówno dla ludzi, jak i dla zwierząt; natomiast mieszanina z surowicą ludzi oddziaływujących dodatnio wywoływała odczyn u ludzi, śmierć u zwierząt (myszy). Stąd wyprowadziliśmy wniosek, że podstawy biologiczne odczynu polegają na obecności lub braku antytoksyny we krwi. Mechanizm odporności biologicznej w czerwonce jest zatem taki sam, jak i w błonicy. Mamy tu widocznie do czynienia z ogólną zasadą biologii, regulującej mechanizm odporności fizjologicznej przeciwko bakterjom wytwarzającym jady. Badania nasze znalazły potwierdzenie w pracy francuskiej oraz amerykańskiej. *Zoeller* i *Lesbre* wykonali odczyny na szeregu osobników i mogli całkowicie doświadczenia nasze potwierdzić. Potwierdzają oni również w zupełności ujęcie biologiczne odczynu. Jedynie doświadczenia na królikach nie dały jasnych wyników, co przypisać należy temu, iż skóra królicza oddziałuje bardzo niewyraźnie na nierozcieńczoną toksynę. *Jungeblut* w Ameryce w pracy swej uwzględnia w postaci referatu nasze doświadczenia, przenosząc je na kozy. Stwierdził on, że odczyn skórny u tych zwierząt zostaje zobojętniony przez surowicę przeciwczerwonkową, że więc ujęcie opisanego przez nas odczynu, jako toksycznego, całkowicie odpowiada rzeczywistości.

IV. BADANIA NAD PŁONICĄ.

A. Poglądy na etiologję płonicy.

W historii medycyny trudno by znaleźć przykład choroby zakaźnej, gdzieby w stopniu równym, jak w płonicy hi-

storja poszukiwań zarazka była tak bogata oraz, gdzieby się ścierały ze sobą tak różnorodne, nieraz wręcz sprzeczne ze sobą poglądy. Gdy z jednej strony niektórzy badacze uważali zarazek ów za twór niewidzialny, przechodzący poprzez najbardziej gęste sączki, inni sądzili, że zarazkiem są twory, przewyższające rozmiarami większość bakterji.

Ciałka Mallory'ego i Döblego jako zarazek.

Do ostatnich należy zaliczyć *Mallory'ego* który wykrył w skórze chorych na płonicę specjalne twory, nazwane jego imieniem. Spostrzeżenia te nie u wszystkich autorów znalazły potwierdzenie. Znacznie większy autorytet zdobyły sobie badania *Döble'go*, który znalazł w leukocytach krwi chorych na płonicę inne charakterystyczne twory. Te ostatnie należą niewątpliwie do stałego prawie objawu przebiegu płonicy, nie posiadają jednakże znaczenia rozpoznawczego, jakie im pragnie przypisać *Döble*. Znajdujemy je bowiem również u ludzi dotkniętych innemi chorobami zakaźnemi, jako to gruźlica, róża, dur plamisty. Można również wywołać występowanie ich na drodze doświadczałnej u zwierząt zapomocą wstrzykiwania toksyny błoniczej. W każdym bądź razie nie ma żadnych dowodów po temu, iż ciała Döblego są zarazkiem płonicy. W roku 1923 *Amato* opisał jeszcze inne ciała, znajdujące się w leukocytach, dające się jakoby hodować na podłożach sztucznych. Lecz i te twory nie są, zdaje się, swoiste dla płonicy i nie mają nic wspólnego z jej etiologią.

Zarazek Di Cristiny.

Z innych poglądów na etiologję płonicy na szczególną uwagę zasługują badania rzymskiej szkoły pedjatrycznej, reprezentowanej przez autorów: *Di Cristina*, *Caronia* i *Sinđoni*. Pierwszy z nich w r. 1921 wyodrębnił ze krwi oraz szpiku kostnego chorych na płonicę drobnoustrój, rosnący beztlenowo na podłożach typu Tarozi—Noguchi. Podłoża te zawierają płyn wysiękowy ludzki oraz autolizowane narządy zwierzęce jako to: śledzionę, wątrobę, nerkę świnki morskiej lub królika. Drobnoustrój ten wielkości 0'2—0,4 mm, występuje najczęściej w po-

staci okrągłej lub wydłużonej, rośnie pojedynczo lub jako dwonki, dotykające się wzajemnie poprzeczną osią. Pomimo znacznego zmętnienia hodowli liczba postaci widzialnych przez mikroskop jest zazwyczaj dość skąpa, z czego autorzy wnioskuja, iż drobnoustrój ten w swym cyklu rozwojowym przechodzi okres pozamikroskopowy; udaje go się bowiem hodować i z przesączu hodowli oraz z przesączu śluzu noso-gardzielowego chorych na płonicę. Zarazek barwi się błękitem Löffler'a oraz rozczytnem Giemsy. Hodowlę daje się otrzymać według badań *Caroni'i* i *Sindoni* ze krwi, szpiku kostnego, ze śluzu noso-gardzielowego, z płynu mózgowo-rdzeniowego, z łusek skórných, z moczu, wreszcie narządów ludzi zmarłych na płonicę. Badania doświadczałne na zwierzętach wykazały, iż wprowadzenia do ustroju młodego królika, zarówno krwi chorego na płonicę, jak i też hodowli zarazka, wywołuje bezgorączkowy stan chorobowy, rodzaj charłactwa, kończący się śmiercią zwierzęcia. Morska świnka oddziaływa w sposób podobny. U małpy *macacus rhesus* udało się po zastrzyku hodowli wywołać anginę oraz wysypkę płoniczą. Z narządów zakażonych zwierząt wyhodowano zarazki Di Cristiny. W doświadczeniach na ludziach autorom udało się zakazić hodowlą jedynie ozdrowieńców po odrze. Zastryk hodowli dzieciom silnym i zdrowym nie wywołuje żadnych objawów chorobowych, jednakowoż dzieci te, wystawione jakoby później na zakażenie, nie chorują, zostają więc uodpornione. Zarówno chorzy na płonicę jak i dzieci i zwierzęta, zakażone hodowlą, posiadają w surowicy przeciwciała, skierowane przeciwko zarazkowi Di Cristiny: aglutyniny, precypitiny, opsoniny oraz przeciwciała, dające odchylenie dopełniacza w obecności swoistego antygenu (zarazka). Obecność tych przeciwciał jest dla autorów włoskich ważkim argumentem, przemawiającym za swoistością zarazka Di Cristiny.

Szereg autorów włoskich (*de Villa*, *Rapisardi*, *Pollitzer*) zajął się kwestją osobniczej wrażliwości na płonicę. Wstrzykując 0,1 ccm przesączu hodowli doskórnie, otrzymywali oni odczyn miejscowy w postaci zaczerwienienia i nacieku. Odczyn dodatni ma być wskaźnikiem wrażliwości na płonicę,

ujemny odporności danego osobnika. Badacze włoscy uważają, iż wyniki ich badań nad wrażliwością i odpornością osobniczą przy pomocy odczynów skórnych są zupełnie zgodne z danymi epidemiologicznymi i w tem również dopatrują się potwierdzenia swoistości zarazka Di Cristiny. Szczepionka w postaci zabitych zarazków posiada własności ochronne. Tak 12-to dniowa, hodowla, zawierająca 0,5% phenolu wstrzyknięta domięśniowo trzykrotnie co drugi dzień po 2 ccm., była w stanie uchronić cały szereg dzieci przed zakażeniem, nawet w przypadkach ściślejszego kontaktu z chorym. Gdy dzieciom w ten sposób uodpornionym wcierano do gardzieli śluz chorych na płonicę, choroba nie występowała. Zapadalność na płonicę wśród 7.000 szczepionych według statystyki autorów włoskich, wynosi 1,5—2%, śmiertelność jest bardzo niska.

Krytyka poglądów szkoły włoskiej.

Badania autorów włoskich, w których pozornie przeprowadzony został dowód słuszności ich poglądów, nie pozostały bez bardzo surowej krytyki. Najbardziej ważne zastrzeżenia zostały wytoczone przez autorów niemieckich w pracach: *Buergers'a*, *Buergers'a* i *Bachlmann'a*, *Selmy Meyer*, oraz naszych z *Hirszfeldową* i *Przesmyckim*. Badacze ci potwierdzili co prawda fakt obecności tworów opisanych przez Włochów, znajdują je jednak nie tylko w hodowlach sporządzonych z materiału płoniczego, lecz i również w hodowlach ze krwi ludzi zdrowych, cierpiących na inne choroby, wreszcie w pożywkach, na których nie wysiewano materiału zakaźnego. Wobec powyższego niemieccy badacze sądzą, że męty, powstające w hodowlach, zależą od autolizy narządów zawartych w pożywce, zaś twory opisywane są wynikiem zanieczyszczenia albo też stanowią ułamki jąder komórkowych. *Buergers* wstrzykiwał królikom i małpom hodowlę zarazka, lecz w żadnym przypadku nie otrzymał objawów chorobowych i w ten sposób zachwiał twierdzenia autorów włoskich co do zjadliwości ich hodowli. Szczególnie pod tym względem niekorzystnie wypadły doświadczenia w okresie pobytu Sindoni w instytucie *Buergersa* w Królewcu. Króliki, którym Sindoni wstrzykiwała

hodowlę, padały według jej zdania na skutek posocznicy płoniczej. Według słów *Selmy Meyer* padały również i te króle, którym wstrzyknięto samą pożywkę Tarozzi-Noguchi. Obraz kliniczny i anatomo-patologiczny w obydwu przypadkach był jednakowy. Również fakt występowania w surowicy chorych na płonicę przeciwciał swoistych nie został potwierdzony. *Selma Meyer* w pracy swej z r. 1927 podaje, że surowica chorych na płonicę i ozdowieńców daje coprawda odchylenie dopełniacza ze swoistym antygenem, lecz nie zawsze. Jednakże również często spostrzegamy to samo zjawisko, gdy użyjemy nie swoistego antygeny, lecz hodowli ze krwi chorych odrowych lub cierpiących na ospę wietrzną. Również niekorzystnie dla autorów włoskich przedstawiają się badania, mające potwierdzić słuszność ich poglądów co do znaczenia odczynu skór nego jako wskaźnika wrażliwości na płonicę. W roku 1925 przeprowadziliśmy odnośne badania, wraz z *Hirszfelddową* i *Przesmyckim* na 50 przypadkach. Odczynnik został nam łaskawie przysłany z Rzymu przez prof. Caronia. Wyniki były bardzo trudne do odczytania i niezgodne z danymi autorów włoskich. Sądziliśmy, wówczas, że być może odczynnik uległ uszkodzeniu w drodze. Jednakże później *Hecht* w Austrii oraz *Zoeller* we Francji również nie mógł stwierdzić związku pomiędzy tym odczynem a wrażliwością na płonicę. Pod jednym tylko względem znaczenie badań włoskich autorów nie zostało dotąd poważniej zakwestjonowane, a to co do znaczenia szczepień ochronnych, przeprowadzanych przy użyciu szczepionek, sporządzonych z zarazka Di Cristiny. Tak *Redlich*, który na zasadzie własnych spostrzeżeń w pracowni Caronii naogół odnosi się krytycznie do całokształtu badań jego szkoły, sądzi, że szczepionka doprawdy posiada własności ochronne. Częściowo korzystne wyniki uodparniające otrzymali również *Szirmai* i *Jacobowics*,

Badania własne nad pokrewieństwem zarazka di Cristiny i vaciorkowca.

W roku 1925 prace krytyczne, o których była mowa wyżej, nie były jeszcze ogłoszone. Wówczas już zdobyła sobie

prawo obywatelstwa teoria paciorkowca płonicy, o której będzie mowa dalej, reprezentowana przez małżonków *Dick'ów*. Chcąc pogodzić wówczas dwa zwalczające się poglądy w referacie wspólnym z *Hirschfeldową* uznaliśmy za możliwe dwa przypuszczenia: 1) iż płonicę wywołuje współzycie zarazka włoskiego z paciorkowcem płoniczym, 2) zarazek *Di Cristiny* i paciorkowiec płonicy przedstawiają poszczególne odmiany, względnie okresy rozwojowe jednego i tego samego zarazka. Zajęliśmy się wówczas wyświetleniem drugiego naszego przypuszczenia. W tym celu wykonywaliśmy u dzieci jednocześnie odczyn skórny autorów włoskich, oraz odczyn *Dick'a*. Nie stwierdziliśmy tutaj istnienia żadnej równoległości. Drugie nasze doświadczenie polegało na tem, że uodparnialiśmy króliki szczepionką *Caronni* i *di Cristiny* i badaliśmy efekt tego uodpornienia. U dzieci stwierdzaliśmy zmianę odczynu *Dick'a* z dodatniego na ujemny, u królików zaś występowały we krwi aglutyniny dla paciorkowca. Surowica w ten sposób uodpornionych dzieci i królików zobojętniała jad płonicy. Przed szczepieniem surowice tej własności nie posiadały. Badania nasze w znacznej części zostały potwierdzone. Tak *Szirmai* i *Jakobowicz* również spostrzegali po szczepieniu zmianę odczynu *Dick'a* z dodatniego na ujemny, surowica jednak w ten sposób uodparnianych koni oraz królików nie dawała objawów wygasania. *Buschmann* natomiast uodparniając dzieci, otrzymywał po szczepieniu surowicę, dającą objaw wygasania; odczyn *Dick'a* dodatni stawał się ujemny. Doświadczenia nasze zdawały się przemawiać za istnieniem związku biologicznego pomiędzy zarazkiem *di Cristiny*, a paciorkowcami. Jednakże to przypuszczenie przez nas samych zostało obalone. Uodparnialiśmy dzieci i króliki czystą pożywką *Tarozzi-Noguchi* i tutaj otrzymaliśmy wyniki zupełnie podobne do tych, jakie dawała hodowla *Caronii*. U dzieci odczyn *Dick'a* stawał się po 2—3 tygodniach ujemny, surowica zaś dzieci i królików aglutynowała paciorkowce i zobojętniała toksynę paciorkowcową *in vitro*. W wyniku tych doświadczeń powstawanie przeciwciał swoistych przeciwko paciorkowcom po zastosowaniu szczepionki *Caronii* nie uznaliśmy za wyraz związku między

obydwoma zarazkami. Badania nasze wskazywały raczej na istnienie pewnego związku pomiędzy tkankami zwierząt, zawartymi w pożywce, a paciorkowcami (króliki, uodparniane pożywką bez dodatku narządów, nie dawały surowicy zlepiającej paciorkowce). Mamy tutaj do czynienia z powstaniem przeciwciał t. zw. heterogenetycznych, które zjawiają się częstokroć po wstrzyknięciu antygenów odległych od siebie pod względem biologicznym. Potwierdzeniem naszego poglądu są ogłoszone niedawno doświadczenia *Dochez*, który wstrzykiwał zwierzętom (królikom), przesącze autolizowanych narządów świnki morskiej. Otrzymywał on wtedy u królików, które na ogół nie oddziaływują na doskórne wprowadzenie toksyny płoniczej, po pewnym okresie czasu od chwili zastrzyku dodatni odczyn skórny. To samo zjawisko „uczulenia” królików, na toksynę płoniczą (o czym dokładniej mowa później) otrzymywał *Dochez* i my (wspólnie ze *Sparrow*), po wstrzyknięciu królikom paciorkowców płoniczych.

Zarazek płonicy jako twór przesączalny.

Po za granicami Włoch badania *di Cristiny* i *Caronii* znalazły jedynie potwierdzenie w Rosji w pracach *Zlatogorowa*. Ten ostatni jest niejako spadkobiercą poglądu z lat przedwojennych, reprezentowanego przez niektórych autorów (*Casagrandi*, *Cantacuzène*, *Bernhardt*, *Landsteiner*), którzy uważali że zarazek płonicy jest tworem przesączalnym, niewidzialnym, *Bernhardt* w roku 1911 wywołał u małp objawy płonicy przez zakażenie ich zapomocą przesączów, otrzymanych z zawiesiny gruczołów zmarłych na płonicę. To samo otrzymuje ostatnio *Zlatogorow* u małp i królików, przyczem narządy tych zwierząt są w stanie zakazić następną serję zwierząt. Hodując ten jad przesączalny na podłożach *Tarozzi-Noguchi*, *Zlatogorow* (wraz z *Kudriawcewą* i *Palante*) otrzymali twory przypominające zarazek *di Cristiny*. Badacze rosyjscy twierdzą, że mogą odróżnić morfologicznie ten zarazek od ziarenek, powstałych na skutek rozpadu jąder komórkowych. Hodowla tego zarazka ma wywołać u królika objawy płonicy. U niektórych królików, zakażonych tym przesączem narządów zmarłych na płonicę, *Zlatogorow* stwierdził we krwi obecność paciorkowca

ploniczego. Uważa on paciorkowiec w tym przypadku za „microbe de sortie“, to znaczy, że króliki są niejako rezerwuarem paciorkowców, zaś jad niewidzialny, zawarty w przesączu z narządów płoniczych, aktywuje te paciorkowce.

Fazy rozwojowe paciorkowca ploniczego.

Dalsze rozwinięcie w odmiennej interpretacji zagadnienia jadu przesączalnego znalazło w pracach *Ramsine'a* oraz *Rosen'a*, *Goulajewoj* i *Skalkinoj*. *Ramsine* użył do doświadczeń przesączu z paciorkowców płoniczych, otrzymanego przez filtrowanie hodowli przez świecę *Chamberland'a*. Przesącz, ten czyli właściwie toksyna *Dick'ów*, używany był z domieszką 0,5 phenolu. Po czterotygodniowym przechowaniu przesączu w chłodni w temperaturze 6 — 8° zjawiał się często osad, zaś drobnowidzowo stwierdzono obecność ziarenek *Gramm* + i —. Po przeniesieniu osadu na buljon z cukrem wyrastały po upływie 24 godzin różne twory, przypominające paciorkowce. Hodowla ta została wstrzyknięta białym myszom dootrzewnowo; wyrastał tam paciorkowiec zieleniejący, lub też inny niehemolityczny. Gdy do doświadczeń użyto przesączu paciorkowca nieploniczego np. *streptococcus mucosus*, wynik był ten sam. Autorzy przychodzą do wniosku, że mają tutaj do czynienia z postacią niewidzialną paciorkowca, która to postać ma najwidoczniej charakter zarodników, gdyż wytrzymuje działanie 1½% roztworu phenolu. Doświadczenia autorów rosyjskich (*Rosen* i t. d.) na królikach dały te same wyniki. Praca wykonana w pracowni *Złalogorowa* przez *Kudriawcewą* i *Palante* częściowo potwierdziła badania *Ramsine'a*. Autorzy co prawda nie mogli wyhodować z przesączu typowych paciorkowców, stwierdzają jednak obecność tam pewnych tworów, dających się przeszczepić, a przybierających nieraz postać gronkowca. U myszy białych, którym wstrzyknięto przesącz, znajdowali oni nieraz paciorkowiec we krwi. Trwają oni nadal w mniemaniu, że chodzi tu tylko o aktywowanie paciorkowca przez toksynę. Z uwagi jednak na to, że przesącz wstrzykiwany zwierzętom, pochodzi z czystej hodowli paciorkowców, pogląd *Złalogorowa* i jego szkoły zdaje się nie wytrzymywać krytyki

gdyż doprowadziłby on do wniosku, że przesącz paciorkowców aktywuje ze swej strony paciorkowce, pobudzając je do działania chorobotwórczego. Pogląd ten napozór paradoksalny, znajduje nawet pewne analogie z uwzględnionemi później spostrzeżeniami *Cantacuzene'a*, lecz w każdym razie przeczy on dwoistemu pogładowi *Zlatogorowa* na etiologję płonicy. Bardziej prawdopodobnym staje się wniosek, że paciorkowce podobnie, jak to zostało prawie udowodnione dla innych drobnoustrojów (lasecznik duru brzuszego i rzekomego, czerwonki, gronkowca, lasecznika *Koch'a*), posiada prócz znanej nam oddawna postaci również i postać niewidzialną oraz postacie przejściowe. Nie jest całkowicie wykluczone, że te postacie przejściowe paciorkowca są identyczne z tworam widzianemi przez autorów włoskich, w tej chwili jednak niema na to jeszcze żadnych dowodów.

Pogląd Mandelbauma.

Zarysowujący się niejako już jednolity pogląd na etiologję płonicy, uznający wyłącznie prawie rolę paciorkowca (o czem mowa w następnym rozdziale), został ostatnio zaatakowany przez monachijskiego badacza *Mandelbauma*. Autor ten uważa, że istnieje aktywator paciorkowca, lecz nie w postaci niewidzialnego jadu, lecz określonego lasecznika (*bacillus scarlatinae* — *coryne bacterium scarlatinae*), przypominającego lasecznik błonicy. U osobników, niewrażliwych na paciorkowiec płonicy, drobnoustrój ten wywołuje anginę lub krwawy nieżyt nosa, u osobników wrażliwych na paciorkowiec w zespole z tym ostatnim — płonicę. Praca tego poważnego badacza dotąd jeszcze nie znalazła potwierdzenia.

B. Etiologia paciorkowcowa płonicy.

Rzut oka na rozwój teorii paciorkowcowej.

Rzut oka retrospektywny na rozwój nauki o etiologii płonicy stanowi jeden z najbardziej ciekawych i pouczających fragmentów historii medycyny. Obecnie wiemy, że już na lat 30 przed najnowszymi odkryciami niektórzy badacze byli blis-

kimi rozwiązania sprawy etiologii i leczenia płonicy. Szereg zasłużonych badaczy (*Kurth, Moser, Pirquet*, polacy *Palmirski i Gabryczewski*), osiągnęło już wówczas wyniki, które powinny były przekonać o słuszności poglądów na rolę paciorkowca w płonicy. Jeżeli jednak poglądy ich wtedy nie zatryumfowały, to przypisać należy fakt ten częściowo zbyt jednostronnym wówczas naszym wiadomościom o patogenetycznych własnościach drobnoustrojów chorobotwórczych wogóle, a w szczególności paciorkowców. Główną jednak przyczyną czasowego niepowodzenia teorii paciorkowcowej był nierównomierny układ sił, reprezentujących szkoły zwolenników i przeciwników tej koncepcji. Do przeciwników należał zasłużony, posiadający wielki autorytet w świecie naukowym niemiecki klinicysta *Jochmann*. Również i u nas w Polsce nastąpiło podobne zróżniczkowanie poglądów świata lekarskiego. Pamiętniki Warsz. Tow. Lek. z lat owych zawierają protokoły posiedzeń, na których, jako czołowy przedstawiciel teorii paciorkowcowej, opartej na własnych badaniach, o których będzie mowa później, występował *Palmirski*. W r. 1924 teoria ta, po 20-0 letnim prawie zaciśnięciu, znowu wystąpiła na widownię. Tym razem jednak losy jej były inne, gdyż nowe metody badań, nowe fakty, rozszerzenie zakresu poglądów współczesnej bakterjologii, dały jej o wiele trwalsze podstawy od tych, jakie posiadała ona przed 30-u laty. Teoria ta nie jest jeszcze wykończona we wszystkich szczegółach. Tu i ówdzie zaznaczają się jeszcze braki wymagające uzupełnienia. Nie ulega jednakże, żadnej wątpliwości fakt następujący, który można ująć z całkowitem poczuciem odpowiedzialności, w sposób następujący: znaczenie paciorkowca, jako czynnika etiologicznego w płonicy jest dominujące i nie mniej pewne, niż n. p. prątki *Eberth'a* w durze brzuszny, prątki *Loeffler'a* w błonicy.

Paciorkowce u chorych na płonice.

Pierwsze dane o obecności paciorkowców we krwi i narządach ludzi zmarłych na płonice sięgają roku 1884 i 85 są związane z nazwiskami *Loefflera* oraz *Crooke'a*. W kilka

lat później *Kurtb* opisał pewną odmianę paciorkowca, nazwaną *streptococcus conglomeratus*, i uważał ją za swoistą dla płonicy. Badania te znalazły potwierdzenie ze strony *Palmirskiego* oraz niemieckiego pedjatri *Bagiński'ego* w roku 1902. *Bagiński* stanął zdecydowanie na stanowisku, że paciorkowiec jest istotnym zarazkiem płonicy. Zbadał on za życia 83 przypadki śmiertelne płonicy i we wszystkich stwierdził obecność paciorkowca we krwi. Tę samą metodę zastosował *Jochmann*, lecz wyniki tego ostatniego były odmienne. Znalazł on co prawda w wielu badanych przez siebie przypadkach, kończących się później śmiercią, paciorkowca we krwi, lecz nie we wszystkich. Szczególnie tam, gdzie choroba przybierała postać pioronującą, kończącą się nieraz śmiercią już przed upływem 24 godzin od początku choroby, najusilniejsze poszukiwania paciorkowca dały wynik ujemny. To też *Jochmann*, rzadko znajdując paciorkowce we krwi w pierwszych dniach choroby, wypowiedział pogląd, że obecność tego ostatniego u chorych na płonicę stanowi jedynie objaw zakażenia wtórnego, powstającego na podłożu ustroju zaatakowanego przez inny, nieznany nam zarazek płonicy. Brak paciorkowca właśnie w błyskawicznie przebiegających przypadkach miał być dowodem, że zjawienie się paciorkowca stanowi zjawisko częste w płonicy, lecz bynajmniej nie niezbędne. Badania najnowszej doby, prowadzone przez amerykańców, a zapoczątkowane przez *Dick'ów* potwierdzone przez *Friedemann'a* i *Deicher'a*, wyjaśniły, że paciorkowce znajdowane są w gardzieli wszystkich prawie bez wyjątku chorych na płonicę. We krwi w pierwszym okresie choroby znajdowano je rzadko, poza przypadkami o charakterze posocznicowym. W myśl jednak obecnej koncepcji o chorobotwórczym działaniu paciorkowca również i za pomocą swego jadu, fakt znajdowania paciorkowców w gardzieli nawet przy braku ich we krwi zupełnie zadawalnia wymagania co do roli paciorkowca w płonicy, przynajmniej z punktu widzenia pierwszego postulatu Koch'a.

Odchylenia dopelniacza w płonicy:

Dla potwierdzenia roli paciorkowców w płonicy, stosowane były nie tylko metody bezpośrednie, wykrywanie tych

drobnoustrojów u chorych, lecz i inne metody pośrednie. Do takich należy metoda odchylenia dopełniacza, dokonywana przy użyciu surowic odpornościowych zwierzęcych lub też surowic chorych wzgl. ozdrowieńców po płonicy oraz antygeny, otrzymanego bądź to z tkanek ludzi zmarłych na płonicę, bądź też częściej z paciorkowców, wyhodowanych od chorych na płonicę. Surowice odpornościowe w rękach różnych autorów nie dały wyników w sensie różniczkowania paciorkowców płoniczych. Użycie surowic chorych dało wyniki pomyślniejsze. Wyniki badań i tu jednak były różnorodne. Badacze *Izaboliński* oraz *Legejko*, używając jako antygeny tkanek, otrzymywali zazwyczaj wyniki ujemne. Przy użyciu natomiast jako antygeny zawiesiny paciorkowców, spostrzegali około 50% odczynów dodatnich, przyczem największy odsetek tych ostatnich dawały surowice z późniejszego okresu płonicy. Najdalsze rozwiązanie w sensie dodatnim znalazła ta sprawa w pracy *Langer*a w r. 1928. Stosował on jako antygen zawiesinę z paciorkowców płoniczych, zabitych 0,5% phenolem. Surowice w stanie aktywnym pobrane najwcześniej w drugim tygodniu choroby, dawały odchylenie dopełniacza w 90% przypadków. Odczyn ten był swoisty dla paciorkowców pochodzących z płonicy. Nawiasem mówiąc, autor uważa ten odczyn za bardzo ważny dla retrospektywnego rozpoznania choroby — płonicy. W podobny sposób wypowiedzieli się w r. 1927 *Cantacuzène* i *Bonciu*. *Friedemann*, opracowując tę sprawę wraz z *Deichrem* z punktu widzenia swoistości paciorkowców płoniczych w porównaniu z innemi paciorkowcami znalazł, że przeciwciała, dające dopełniacza z paciorkowcami płoniczemi, występują nie wcześniej, niż w 22-m dniu choroby, w 42-im zaś dniu są zawsze obecne. To odchylenie dopełniacza daje antygen otrzymany nie tylko z paciorkowców płoniczych, lecz i z paciorkowców innego pochodzenia. Przytem nie tylko surowice ozdrowieńców po płonicy posiadają tę własność, ozdrowieńcy po różnicy i anginie, aczkolwiek rzadziej, również ją wykazują. Badając pod tym względem szereg paciorkowców według czterech typów, wyodrębnionych przez *Griffith'a* i *Cartney'a*, autorzy ustalili, że dwa z nich spotykane są prawie wyłącznie

w płonicy, dwa inne zaś równie często i w innych schorzeniach paciorkowcowych. Niezgodność swych badań z doświadczenia *Langer* *Friedemann* tłumaczy różnicą w stosowanej technice (*Friedemann* zabijał paciorkowce zapomocą ogrzewania i używał surowic inaktywowanych). Autorzy są zdania, iż paciorkowce płonicze, badane według metody odchylenia dopełniacza, nie stanowią zamkniętej grupy serologicznej, lecz posiadają wspólne receptory z innymi paciorkowcami. Zdaniem *Friedemana* istnieją jednakże szczepy bardziej swoiste dla płonicy, lecz ich występowanie nie jest jednakowo częste we wszystkich krajach. Szczególnie często znajdujemy według zdania tego ostatniego niejako swoiste dla płonicy szczepy w Ameryce, w Polsce, Rumunji, Danji, znacznie rzadziej w Anglii i w Niemczech.

Zlepianie się paciorkowców płoniczych.

Drugą metodą pośrednią, mającą za zadanie ustalenie roli przyczynowej paciorkowców w płonicy, jest metoda aglutynacji. Od metody tej należało spodziewać się ustalenia swoistości paciorkowców. Już w r. 1902 *Pirquet* i *Moser* znaleźli, że zarówno surowica ozdowieńców po płonicy, jakoteż surowica odpornościowa końska (t. zw. surowica *Mosera*) posiada własności zlepiania paciorkowców, wyhodowanych z przypadków płonicy. Wówczas jednak wiadomości nasze o różnicowaniu paciorkowców były jeszcze w zaczątku. Obecnie wiemy że paciorkowiec, znajdujący w przypadkach płonicy, należy prawie bez wyjątku do wielkiej grupy paciorkowców hemolitycznych, w wyjątkowych przypadkach tylko hoduje się paciorkowce zieleniejące. Dla zróżnicowania paciorkowców zastosowali w r. 1918 metodę zlepną *Dochez*, *Avery* i *Lancefield*. Autorzy ci doszli do wniosku, że w obrębie grupy paciorkowców hemolizujących udaje się wyodrębnić 6 grup, do których można zaliczyć 68% badanych przez autorów szczepów. Do podobnych wyników doszli *Hamilton* i *Havers*, choć ci ostatni rozróżniają tylko cztery grupy serologiczne. *Dochez* i *Bliss* w r. 1920 oraz *Bliss* w r. 1922 starali się wykazać, że paciorkowce, wyhodowane z przypadków płonicy, stanowią swoisty

typ biologiczny. Bowiem 80% tych szczepów zlepiało się z surowicą, otrzymaną przez uodparnianie koni paciorkowcami płoniczemi. Natomiast surowice odpornościowe, dla otrzymania których jako antygeny użyto paciorkowców wyhodowanych w innych schorzeniach (róży, posocznicy, zapaleniu płuc i t. d.), nie zlepiały paciorkowców płoniczych. Zastosowana tutaj metoda absorpcyjna (wysycania) potwierdziła pogląd co do swoistych cech grupy paciorkowców płoniczych. Badania te znalazły potwierdzenie ze strony całego szeregu autorów amerykańskich. Zwrócić tu należy uwagę na pracę *Tunnicliff*, która ustaliła możliwość ścisłego różniczkowania paciorkowców płoniczych zapomocą metody zlepnej. Jednakże nie da się zaprzeczyć, że cały szereg szczepów, wyhodowanych z przypadków płonicy, nie da się włączyć do grupy paciorkowców płoniczych. *Stevens* i *Dochez* zjawisko to tłumaczyli sobie tem, że w szeregu przypadków płonicy mamy do czynienia z zakażeniem mieszanem: paciorkowcami płoniczemi i paciorkowcami niepłoniczemi. Ostatnio jednak i tutaj zaczął zarysowywać się pogląd, że paciorkowce płonicze pod względem aglutynacyjnym nie stanowią grupy całkowicie odgraniczonej od innych paciorkowców, lecz że pomiędzy nimi daje się stwierdzić pewne powinowactwo biologiczne. Cóż sami *Stevens* i *Dochez* w roku 1924 cofnęli się ze swego pierwotnego stanowiska i stwierdzają istnienie związku serologicznego pomiędzy grupą paciorkowców płoniczych, a grupą paciorkowców róży. Do podobnych wyników doszła u nas *Rosnerówna*, posilkując się surowicą, otrzymaną od królików przez wstrzykiwanie im różnych szczepów paciorkowców hemolitycznych. Surowice, otrzymane przez wstrzyknięcie paciorkowców płoniczych, zlepiały 82% wszystkich posiadanych szczepów paciorkowców płoniczych, lecz również 18% paciorkowców niepłoniczych. Paciorkowce płonicze, a więc te, które zlepiają się z surowicami ozdrowieńców po płonicy i swoistymi surowicami odpornościowymi, nie stanowią jednolitej grupy. *Rosnerówna* uważa za konieczne podzielić paciorkowce płonicze na trzy grupy serologiczne. *Griffith*, badając 222 szczepy paciorkowców płoniczych, znalazł, że 156 z nich daje się podzielić na cztery grupy. Reszta paciorkowców pło-

nicznych nie daje się ściśle rozsegregować pod względem serologicznym.

Wszystkie więc badania powyższe, dążące do zróżnicowania paciorkowców zapomocą metod serologicznych, wskazują że zadanie jest tu bardzo trudne a to głównie z powodu, że, jak wykazał *Lancefield*, paciorkowce zawierają trzy odmienne antygeny: swoisty dla rodzaju, dla grupy, oraz dla typu. Antygeny te są ilościowo niejednakowo reprezentowane w poszczególnych przypadkach. Stąd więc pomiędzy paciorkowcami płoniczemi, a innemi hemolizującymi może istnieć pewne powinowactwo pod względem antygennym. Naogół paciorkowce płonice posiadają więc pewne cechy, obce naogół innym paciorkowcom. Częstokroć jednakże nie dają się one pod względem cech powyższych odróżnić od paciorkowców nie płoniczych. *Friedemann*, jak już wyżej zaznaczono, zwraca uwagę na to, że stosunek ilościowy paciorkowców płoniczych o cechach wspólnych z innymi paciorkowcami, w różnych krajach przedstawia się niejednakowo. Naprzykład t. zw. typ *Dochez* częsty w Ameryce i w Niemczech, nie spotyka się w Anglii. Zrozumiałemi też się stają różnorodne pod tym względem wyniki badań poszczególnych autorów, pracujących w odmiennych środowiskach.

Wytwarzanie jadu jako cecha swoista.

Od chwili odkrycia *Dick'ów* wyłoniła się nowa metoda różnicowania paciorkowców płoniczych, a to za pomocą analizy wytwarzanej przez nie toksyny. Przez pewien czas zdawało się, że zdolność wytwarzania jadu stanowi swoistą cechę paciorkowców płoniczych. Zdania tego byli początkowo prócz *Dick'ów*, *Birkhaug*, *Zingher* i *Friedemann*. Wkrótce jednak okazało się, że i inne paciorkowce, a więc róży, zakażenia połogowego zdolne są do produkowania jadów. Wytwarzanie jadów przez paciorkowce róży stwierdzone zostało w pierwszej linii przez *Birghauga*, *Lash* i *Kaplan* wykryli jady paciorkowców zakażenia połogowego.

Nasunęło się pytanie, jaki jest stosunek wzajemny tych jadów. Czy mamy tu do czynienia z jadami różnemi, podobnemi

czy też identycznymi. Sprawą tą zajęli się *Kirkbride* i *Wheeler*. Badając wpływ surowicy odpornościowej, wywołanej zapomocą paciorkowców jednego typu, na jady innych paciorkowców, znaleźli oni, iż surowica odpornościowa kozy, otrzymana przez wstrzykiwanie paciorkowców płoniczych szczepu *Dochez* zobojętnia jad płonicy nie o wiele częściej aniżeli jad paciorkowców innego pochodzenia. *Selma Meyer* stosowała surowice antytoksyczne końskie, skierowane przeciwko jadom paciorkowców płoniczych, róży oraz zakażenia połogowego bez wyboru we wszystkich tych trzech rodzajach chorób i otrzymywała korzystne wyniki lecznicze również i przy stosowaniu nieswoistych surowic dla danej choroby. Stwierdziła ona, że *in vitro* następuje zobojętnienie każdego z jadów zapomocą każdej z trzech surowic, bez zachowania swoistości. Podobnie i surowica ozdowieńców po płonicy zobojętnia jad paciorkowców róży i zakażenia połogowego. Sprawą tą zajęli się u nas *Hirszfeldowa*, *Mayzner* i *Przesmycki*. Wykonali oni u tychże osobników jednoczesne odczyny za pomocą jadu paciorkowców płoniczych, róży oraz innych pochodzenia nieszkaratynowego. Mogli oni stwierdzić prawie zupełną równoległość odczynów. W ten sposób więc nie udało się ustalić swoistych cech każdego jadu. Natomiast przy użyciu metody zobojętnienia jadów zapomocą surowic ozdowieńców po płonicy autorzy mogli stwierdzić, iż za pomocą tych surowic jad paciorkowców płoniczych zostaje zobojętniony prawie zawsze, jad zaś róży znacznie rzadziej. To ostatnie doświadczenie skłoniło autorów do uznania swoistych własności jadów paciorkowców płoniczych. Swoistość ta jednak nie jest bezwzględna i istnieje tu według zdania autorów pewne powinowactwo grupowe.

Zdolność wytwarzania jadu nie stanowi stałej cechy paciorkowców. *Friedemann* i *Deicher*, wstrzykując myszom drogą pasażu paciorkowce wydzielające jad, mogli często, choć niezawsze, uzyskać utratę ich własności jadotwórczych. Przesiewając te paciorkowce na odpowiednie pożywki (buljon pankreatynowy), mogli ponownie uzyskać szczepy toksyczne. Najwidoczniej niektóre paciorkowce, wydzielające jad, tracą tę własność w narządach. Inne znów szczepy nietoksyczne na

skutek pasażu w ustroju myszy nabywały zdolności wytwarzania jadu. Podobnie przez zadziałanie rivanolu względnie zółci, pozbawiali oni szczepy płonicze zdolności wytwarzania jadu i zmieniali je na zieleniejące. W otrzewnej myszy odzyskiwały te szczepy swe pierwotne własności. W związku z tem pozostają spostrzeżenia *Nobécourt'a*, *Martin'a* i *Bize'a*, oraz *Ciuca* i *Maniolu*, którzy znaleźli, że paciorkowce, wyhodowane z powikłań ropnych, w słabym stopniu wytwarzają toksynę.

Z powyższych doświadczeń widzimy, że zdolność wytwarzania swoistej toksyny nie jest tak dalece charakterystyczna, ażeby pozwoliła nam w każdym poszczególnym przypadku odróżnić paciorkowce płonicze od innych.

Zmienność paciorkowców płoniczych.

Naogół paciorkowce płonicze łatwo ulegają zmianom. *Dochez* i *Sherman* stwierdzili, że paciorkowce na pożywkach często zmieniają swe własności antygenne w sensie wytwarzania aglutynin. *Friedemann* wykazał, że w warunkach naturalnych, a więc w gardzieli ozdrowieńca po płonicy, paciorkowce płonicze częstokroć zmieniają się na zieleniejące. Te ostatnie, wstrzyknięte do otrzewnej myszy, ulec znów mogą zmianie zwrotnej, a więc stać się ponownie hemolizującymi. Szkoła *Selmy Meyer* dowiodła, że podobną zmianę (z hemolizującego na zieleniejący) spowodować można przez hodowanie paciorkowców płoniczych na pożywkach, zawierających surowicę ozdrowieńców po płonicy i surowicę odpornościową płoniczą. Dlatego też *Selma Meyer* odmawia paciorkowcowi płoniczemu wszelkich cech swoistości, uważając, że wszelki paciorkowiec zdolny jest wywołać płonicę, gdy tylko padnie na odpowiednie dla rozwoju choroby podłoże. Że podłoże rzeczywiście może odgrywać rolę przy nabywaniu przez paciorkowca pewnych cech swoistych, świadczą prace *Cantacuzène'a*. Temu ostatniemu udało się w pewnych warunkach paciorkowcom zwykłym nadać pewne cechy paciorkowców płoniczych. Zmiany takie otrzymał *Cantacuzène* hodując zwykłe hemolizujące paciorkowce na przesączach z śluzu noso-gardzielowego chorych

na płonicę. Paciorkowce zwykle w ten sposób hodowane zaczęły się zlepiać z surowicą ozdrowieńców po płonicy, choć tych własności poprzednio nie posiadały. Ostatnio ogłoszone prace wykazały, że te paciorkowce, w ten sposób zmienione, nie posiadają zdolności wywołania u konia własności antytoksykcznych we krwi.

Wnioski o etjologii paciorkowcowej na zasadzie własności biologicznych zarazka.

Reasumując podane powyżej wyniki szeregu doświadczeń zastanowimy się, do jakich wniosków upoważniają nas badania nad biologią paciorkowców w związku z zagadnieniem paciorkowcowej etjologii płonicy. Zupełnie słusznie przeciwnicy etjologii paciorkowcowej podkreślają, że obecność aglutynin oraz przeciwciał, dających odchylenie dopełniacza w surowicy ozdrowieńców po płonicy, nie przesądza sprawy, że paciorkowce są tutaj czynnikiem etjologicznym. Obecność ich jedynie jako czynnika, wikłającego płonicę, sama przez się musiała spowodować pojawienie się odpowiednich przeciwciał. Poważnym argumentem przemawiającym za rolą paciorkowców w etjologii byłoby stwierdzenie, że paciorkowce płonice stanowią zamkniętą grupę. Jak widzieliśmy jednak, zjawiska tego nie udało się stwierdzić w całej rozciągłości; paciorkowce innej kategorii posiadają nieraz cały szereg cech, właściwych paciorkowcom płonicy (podobieństwo toksyn, zdolność zlepiania się oraz dawania odchylenia dopełniacza). Dlatego też *Selma Meyer* dochodzi do wniosku, że płonica może wystąpić w każdym przypadku, gdy jakikolwiek bądź paciorkowiec zaatakuje ustrój; wszystko zależy tylko od sposobu oddziaływania ustroju.

W niniejszym rozdziale nie przeprowadzamy jeszcze dowodów według nas decydujących dla sprawy etjologii płonicy. Tutaj pragniemy zaznaczyć, że te skądinąd poważne zastrzeżenia nie są w stanie podważyć koncepcji paciorkowcowej. Niewątpliwie *Selma Meyer* (idąc zresztą śladami *Szontagb'a* o znaczeniu ustroju w patogenezie płonicy), zasadniczo ma słuszość w swych twierdzeniach, aczkolwiek zbyt krańcowych. W myśl jej poglądów posiadanie przez paciorkowce, obecne

w płonicy. zazwyczaj pewnych i swoistych cech, należy przypisać temu, że ustrój wrażliwy na płonicę powoduje w paciorkowcu zmiany w jego własnościach biologicznych tak, że nabiera on cech paciorkowca płoniczego. Fakt posiadania niejednokrotnie cech wspólnych z innymi paciorkowcami, nie przeczy według naszego zdania jego swoistości patogenetycznej; jest bowiem prawdopodobne, że w chwili wybuchu choroby, zasadniczą jego cechą jest własność szkarlatynotwórcza. Najważniejszą zmianą w tym kierunku jest zdobycie cechy wytwarzania jadu. *Selma Meyer* uważa, że każdy bez wyjątku paciorkowiec może stać się płoniczym. *Friedemann* nie idzie w swych poglądach tak daleko, i pozostawia sprawę pod tym względem otwartą. Sądzi on jednak, że potencjalna zdolność do wytwarzania jadu jest właściwa przynajmniej większości paciorkowców różnego pochodzenia. Ta cecha wytwarzania jadu, nie jest nigdy stała, lecz stanowi jedynie pewien stan paciorkowca. Z chwilą, gdy paciorkowiec w tym stanie się znajdzie, sam przez się, lub też pod wpływem odczynu ze strony ustroju zostanie do tego stanu doprowadzony, wówczas zdobywa swoiste cechy paciorkowca płoniczego. Wytwarza on wówczas jad, posiadający własności w znacznym stopniu swoiste, dlatego też jest on w stanie wywołać szkarlatynę. Choroba może powstać u tego osobnika, który jest wrażliwy na zarazek o tych przejściowych chorobotwórczych cechach, a więc u tego, który posiada dodatni odczyn *Dick'a*.

Porównanie paciorkowców płoniczych z innymi drobnoustrojami.

Pragniemy się jeszcze zastanowić na tem, czy fakty te, dotyczące paciorkowca, znajdują analogję w biologii i innych zarazków. Jeżeli chodzi o sprawę zmienności, to zjawiska zachodzące pod tym względem w obrębie paciorkowców znajdują najzupełniejszy odpowiednik w tych zmianach, jakie spotykamy w obrębie innych bakterij chorobotwórczych (grupy prątków jelitowych, pneumokoków). Wydawać się nam jednak może, że istnieje zbyt wielka niewspółmierność pomiędzy różnicami zachodzącymi w samym drobnoustroju, a wywołaniami przez nie zmianami w ustroju zakażonym. Z jednej strony

zaobserwować możemy jedynie niewielkie różnice biologiczne pomiędzy poszczególnymi typami paciorkowców, z drugiej zaś zupełnie różnorodne obrazy chorobowe, wywołane przez te poszczególne typy. Najzupełniejszą pod tym względem analogję spostrzegamy w obrębie durów rzekomych, szczególnie duru rzekomego B. Postać durowa duru rzekomego B pod względem klinicznym niema najmniejszego podobieństwa z postacią zatrucia mięsnego. Jedna i druga jednakże wywołane są przez prątki duru rzekomego B. Różnice w prątku duru rzekomego B, wywołującym poszczególne postaci chorobowe, dają się ujawniać jedynie na zasadzie bardzo subtelnych metod biologicznych. Przytem i tutaj różnice udaje się stwierdzić nie zawsze. Częstość nie możemy bowiem ustalić, czy dany lasecznik należy do grupy *Schottmüller'a* czy też do grupy *Wrocław* duru rzekomego B. Według *Uhlenbuth'a* doświadczenie wykazuje możliwość przejścia jednego typu w drugi.

Tak więc podane powyżej własności biologiczne paciorkowca, nasuwające cały szereg zastrzeżeń, nie przeczą możliwości, że paciorkowiec jest w płonicy czynnikiem etiologicznym. W następnych rozdziałach uwzględnimy te zjawiska, które koncepcji paciorkowcowej nadają wszelkie cechy prawdziwej teorii naukowej.

Zakażenie doświadczalne.

Przez szereg lat badacze amerykańscy (*Dochez, Shermann* i inni), czynili próby, dążące do wywołania płonicy u zwierząt zapomocą wstrzykiwania im hodowli paciorkowców płoniczych. Używano do tego celu świnek, królików, myszy, psów oraz małp. Jednakże u żadnego z tych zwierząt nie udało się wywołać obrazu chorobowego typowego dla płonicy, na zasadzie którego możnaby było przejść do stanowczego wniosku co do roli paciorkowców w etiologii płonicy. Decydującymi mogły być tutaj jedynie doświadczenia na człowieku gdyż u niego tylko występuje samoistnie płonica.

Pierwsze mimowolne doświadczenie wykonane zostało w pracowni *Palmirskiego* w Warszawie. W listopadzie roku 1901 w przychodni Zakładu Pasteurowskiego w Warszawie

szczepiono przeciw wściekliwości 43 osoby. W kilkanaście godzin po szczepieniu z grona szczepionych zachorowały 22 osoby: u trojga dzieci spostrzeżono postać płonicy piorunującej, u trojga dzieci wystąpiła typowa płonica, u pięciu starszych osób wystąpiły objawy ogólnej posocznicy, u jedenastu wystąpił odczyn w postaci wysypki płoniczej w okolicy miejsca zastrzyku. Z narządów zmarłych jakoteż z rdzenia królika użytego do szczepienia wyhodowano paciorkowce, określane wówczas przez *Kurth'a* i *Palmirskiego* jako *streptococcus conglomeratus*. Dopiero w kilka lat później służący Zakładu przyznał się do tego, że mimowolnie popełnił omyłkę; do szczepienia wściekliczną użył on królika, który poprzednio był zakażony paciorkowcami, wyhodowanymi ze zwłok dzieci zmarłych na płonicę. To tragiczne w skutkach mimowolne doświadczenie przekonało wówczas *Palmirskiego* o roli przyczynowej paciorkowca w płonicy. Zakażenie paciorkowcem płoniczym spostrzegane było również w pracowni *Park'a*, gdzie laborantka połknęła czystą hodowlę paciorkowców płoniczych i po upływie 48 godzin zachorowała na płonicę. Podobne spostrzeżenia w jednym przypadku poczynił *Friedemann*.

W roku 1921 małżonkowie *Dick* przystąpili do doświadczeń umyślnych na ludziach, posiłkując się ochotnikami. Zakazili oni paciorkowcami płoniczymi zapomocą pędzlowania migdałów 30 osób, jednakże z wynikiem ujemnym, jedynie u 7-ga wystąpiła angina. Pomimo to badacze ci przekonani byli, że są na dobrej drodze, a tłumaczyli niepowodzenie jedynie tem, iż natrafili na osobników odpornych na płonicę. Powtórzyli oni swe doświadczenia w r. 1923, wybierając do tego celu 10 osób, pochodzących ze wsi, a więc według wszelkiego prawdopodobieństwa mniej odpornych. Zakażenie odbywało się również zapomocą pędzlowania gardzieli czystą hodowlą paciorkowców płoniczych. Hodowla paciorkowców otrzymana była z ropy zastrzału, który się wytworzył na palcu pielęgniarce, opiekującej się chorymi na płonicę. Tym razem otrzymali oni lekkie, lecz typowe objawy płonicy, po dwudniowym okresie wylegania. Objawy chorobowe wystąpiły u dwóch osobników i miały przebieg następujący: po 48 godzinach od

chwili zakażenia u jednego z nich wystąpiła angina, z gorączką, bez wysypki, — u drugiego zaś, angina, ogólne niedomaganie, gorączka, mdłości, wreszcie wysypka z następczem łuszczeniem, Doświadczenie to zostało wkrótce powtórzone jeszcze w stosunku do dwóch osobników. I tutaj udało im się w jednym przypadku wywołać typową płonice. Jednakże i te tak przekonywujące doświadczenia, nie znalazły powszechnej wiary. Potwierdzenie badań Dick'ów zawdzięczamy francuskim badaczom pracującym w Tunisie: *Nicolle*, *Conseil*, i *Durand* zakażili w analogiczny sposób szereg ludzi paciorkowcami wyhodowanymi z płonicy i w jednym przypadku otrzymali typowe objawy. Lecz i tu sceptycyzm innych badaczy zakwestjonował powyższe doświadczenia. Zarówno Dick'owie jak i francuscy autorzy wstrzykiwali czystą hodowlę paciorkowca. Przeciwnicy jednak teorii paciorkowcowej (*Zlatogorow*), wyrazili przypuszczenie, że nie paciorkowiec spowodował wystąpienie płonicy, lecz zarazek niewidzialny, przeszczepiony z choroego wraz z paciorkowcem i rozmnażający się w hodowli paciorkowcowej. Mamy tu do czynienia z przeciwargumentem o charakterze czysto akademickim. Zarzut ten może być uczyniony w stosunku do znaczenia etjologicznego każdego innego zarazka, nawet wówczas, gdy operujemy metodą, gdzie przez szczepiamy tylko jedną bakterję. Nigdy bowiem nie możemy być pewni, czy uniknęliśmy zanieczyszczenia hodowli niewidzialnym zarazkiem. Zarzut więc ten uważać należy za nie istotny, nie dający się jednak bezwzględnie obalić przy obecnym stanie naszych metod bakterjologicznych.

C. Jad paciorkowcowy.

Prace szkoły Gabryczewskiego.

Najważniejszym szczegółem w odkryciu Dick'ów było ustalenie faktu, że paciorkowiec płonicy wydziela jad. Coprawda odkrycie to uczynione zostało w historii medycyny właściwie po raz drugi. Bowiem już w roku 1906 *Gabryczewski* i uczeń jego *Sawczenko* stwierdzili, że w przesączach, otrzymanych z hodowli paciorkowców płonicznych, znajduje się jad, wydzie-

lany przez te paciorkowce. *Gabryczewski* przeprowadził wówczas uodpornienie czynne, wstrzykując dzieciom paciorkowce, zabite przez ogrzewanie, wraz z przesączem otrzymanym z hodowli. U szeregu uodparnianych w ten sposób dzieci spostrzegł on odczyn, polegający bądź to na miejscowym zaczerwienieniu i obrzęku, bądź też na występowaniu objawów ogólnych: gorączki, ogólnego niedomagania, wymiotów, oraz wysypki, całkowicie przypominającej płoniczą. Już wówczas *Gabryczewski* wypowiedział pogląd, że jad paciorkowców płoniczych odgrywa dużą rolę w patogenezie płonicy. Jednak słusznego tego poglądu *Gabryczewski* nie był w stanie udowodnić.

Odczyn Dick'a.

Dopiero *Dick'owie* wskrzesili te przeważnie już zapomniane fakty, posługując się metodami o wiele subtelniejszymi aniżeli mógł to uczynić *Gabryczewski*, *Dick'owie* słusznie pojęli że droga, na której zagadnienie istnienia jadu płoniczego może być rozwiązane, winna się trzymać pierwowzoru, jakim jest badanie odczynu *Schick'a* u ludzi. Zrozumieli oni, że tak jak sprawa chorobotwórczości paciorkowca płoniczego mogła znaleźć rozwiązanie jedynie na materiale ludzkim, podobnie i zagadnienie istnienia i znaczenia jadu płoniczego jedynie tylko w doświadczeniu na człowieku może być w całej rozciągłości wyjaśnione. To też otrzymawszy przesącz z hodowli paciorkowców płoniczych, przystąpili oni do wykonywania odczynów skórnych, rozcieńczając odczynnik, tak, ażeby odczynu osobników wrażliwych posiadał średnicę od 1—2 cm. Analogicznie do odczynów *Schick'a* autorzy wprowadzili odrazu odczyn kontrolny, polegający na wstrzykiwaniu do skóry równocześnie takiej samej dawki (0,1) identycznego rozcieńczenia odczynnika ogrzanego, a więc pozbawionego własności toksycznych. Przyjęło się obecnie, że odczynnik kontrolny ogrzewa się do 100° w ciągu 1—3 godzin (zależnie od pracowni) a to z tego względu, że jad paciorkowca płoniczego jest względnie ciepłostalny. Co prawda w doświadczeniach naszych mogliśmy się przekonać, że już ogrzewanie w ciągu godziny do 73° znacznie osłabia toksynę, lecz dopiero gotowanie odczynnika w ciągu

dłuższego czasu daje nam pewność, że czynnik toksyczny został całkowicie już zniszczony. Odczyn zostaje odczytany po 24 godzinach. Zaczyna się on pojawiać już po 4–6 godzinach, przyczem u niektórych badanych osobników, jak słuszenie na to zwraca uwagę *Szenajch* i *Bogdanowicz*, znika przed upływem 24 godzin. Jednakże nie wiemy, czy taki krótkotrwały odczyn jest równoznaczny z odczynem utrzymującym się dłużej. Godne uwagi jest jednak spostrzeżenie *Szenajcha* i *Bogdanowicza* że w ich doświadczeniu (autorzy ci operowali wyjątkowo silną toksyną) wśród odczynów, dodatnich po 20 godzinach 16% staje się po 24 godz. ujemnymi. Ołchylenia co do czasu występowania odczynów dodatnich stanowią wśród ogólnej liczby badań znikomy odsetek. Dlatego też, nie negując bynajmniej konieczności czynienia w tym kierunku spostrzeżeń, mogących mieć znaczenie naukowe, jesteśmy zdania, że przyjęty przez wszystkich autorów zwyczaj odczytywania odczynów po 22—24 godzinach, czyni najzupełniej zadość potrzebom praktycznym.

Odczyn *Dick'a* występuje w postaci zaczerwienienia i nie znacznego nacieku o wyglądzie podobnym zarówno w miejscu odczynu z jadem nieogrzanym, jako też ogrzanym. Maximum nasilenia osiągają obydwie odczyny, jak wskazują wykresy *Groera* i *Redlicha*, w większości przypadków po 22 godzinach. Później odczyny te zaczynają słabnąć, znikają zazwyczaj po 36 godzinach pozostawiając po sobie częstokroć łuszczenie miejscowe. Szybkie występowanie odczynu (po 4–6 godzinach), jako też jego krótkotrwałość wskazują na to, że mamy tutaj do czynienia z jadem naczyniowym. Natomiast wpływu na samą tkankę skórną jad płonicy najwidoczniej nie posiada, czem się różni zasadniczo od działania jadu błoniczego i czerwonego, które w skórze wywołują zmiany o charakterze martwiczym.

W tych przypadkach, w których odczyn *Dick'a* z jadem nieogrzanym daje zaczerwienienie, mówimy o odczynie dodatnim i przez analogję do odczynu *Schick'a* wnosimy, zgodnie z ujęciem *Dick'ów*, że ustrój nie jest w stanie zobojętnić jadu, że więc nie posiada on odporności antytoksycznej. W przypadkach, gdy zaczerwienienie i naciek nie występują, mówimy

o odczynie ujemnym. *Dick'owie* przypuszczali (i zasadniczo, poza wyjątkami, o których później mowa) zupełnie słusznie, że jad wtedy został zobojętniony; że więc ustrój posiada odporność antytoksyczną.

Znaczenie odczynu kontrolnego.

Wykonanie jednoczesne odczynu kontrolnego zapomocą jadu ogrzanego chroni nas od popełniania całego szeregu błędów w poszczególnych przypadkach. Mianowicie, gdy odczyn kontrolny wypada również dodatnio i to o nasileniu, równym odczynowi z jadem nieogrzany, musimy przyjść do wniosku, że odczyn nie zależy od czynnika toksycznego, którego w odczynniku kontrolnym już nie ma, lecz od innych składników zawartych w odczynniku. Odczyn taki nosi miano odczynu rzekomo-ujemnego i według koncepcji *Dicków* winien być uważany za równoznaczny z ujemnym, wskazującym na istnienie odporności antytoksycznej. Spostrzegano jednak tu i ówdzie (*Celarek* i *Sparrow*) przypadki zachorowań osobników z odczynem rzekomo-ujemnym.

Pozatem zdarza się, że odczyn kontrolny występuje silniej, aniżeli odczyn wykonany z jadem, najwidoczniej wskutek specjalnej wrażliwości danego osobnika na składniki ogrzane. Stąd więc nieraz odczyn kontrolny, może zrównać się w swem nasileniu z odczynem toksycznym, choć dany osobnik jest na toksynę wrażliwy. Dlatego też niektórzy autorzy (*Celarek* i *Sparrow*) chcą zarzucić wykonanie odczynu kontrolnego, uważając że i odczyn rzekomo-ujemny winien być uważany praktycznie za dodatni, a więc ustaje wszelka racja wykonywania dwóch odczynów jednocześnie. Z tym poglądem można się zgodzić z punktu widzenia praktycznego, gdyż lepiej jest popełnić omyłkę w sensie uznania osobnika odpornego za wrażliwego, aniżeli odwrotnie. Dla celów jednakże naukowych, wykonywanie obydwóch odczynów jest niezbędne. Zresztą w ostatnich czasach odczynnik *Dick'a* został do tego stopnia oczyszczony, iż odsetek odczynów rzekomo-ujemnych zmalał do kilku ‰. Fakty zachorowania zdarzały się nie tylko wśród osobników z odczynem rzekomo-ujemnym lecz i posiadających od-

czyn zupełnie ujemny (wyjątki te zostaną wytłomaczone dalej). Dlatego też według naszego zdania niema podstaw do odrzucania odczynu kontrolnego jako bezcelowego i nadawania mu mniejszego znaczenia, aniżeli to ma miejsce w odczynie Schicka. Dopiero z chwilą gdy zwolennicy zaniechania odczynu kontrolnego wykażą, że ludzie z odczynem rzekomo-ujemnym są pozbawieni odporności antytoksycznej, będzie można im przyznać rację.

Odczyn Dick'a jako wskaźnik odporności

Dick'owie, a w ślad za nimi *Zingher* przypuszczali, że w odczynie z toksyną paciorkowcową, znajdują metodę określenia wrażliwości osobniczej na płonicę. Zdawali oni sobie sprawę z tego, że, w razie potwierdzenia ich przypuszczenia, będą posiadali bardzo poważny argument przemawiający za etjologią paciorkowcową w płonicy. Badania późniejsze całkowicie potwierdziły ich koncepcję. Obecnie rozporządzamy już wszechświatowym piśmiennictwem w tym kierunku (*Friedemann i Deicher; Bokay i Johan; Jundel; Nobel, i Orel; Debré, Lamy i Bonnet; Rademaker; Joe Toyoda*). Wszystkie spostrzeżenia potwierdzają rzadkość zapadania na płonicę dzieci z ujemnym odczynem *Dick'a*.

Materiał zdobyty w Polsce wystarcza najzupełniej do wysnucia wniosków co do praktycznego znaczenia odczynu *Dicków*. Już w roku 1924 po upływie 8-miu miesięcy od chwili ogłoszenia pracy *Dicków*, pierwsi wówczas na kontynencie europejskim rozpoczęliśmy nasze wraz z *Hirszyldową i Przesmyckim* badania w tym kierunku. W początku w roku 1925 mogliśmy podać do wiadomości pierwsze nasze spostrzeżenia. W materiale naszym, później uzupełnionym, a obejmującym przeszło 1.000 dzieci zbadanych, w ciągu najbliższych dwóch lat nie dowiedzieliśmy się o żadnym przypadku płonicy wśród dzieci z ujemnym odczynem *Dick'a*; zanotowaliśmy natomiast 11 zaślabnięć wśród dzieci, wykazujących poprzednio odczyn dodatni. Podobną wartość odczynowi *Dick* przypisują *Frenklowa i Margolisowa*, — badając dzieci w Łodzi. Przypadki zainfekowania dzieci z odczynem ujemnym niewątpliwie mają miejsce,

lecz stanowią zaledwie nikły odsetek ogólnej liczby zachorowań. Tak *Celarek* i *Sparrow* wraz z *Kaczyńskim* na zasadzie dużego materiału, bo obejmującego 100 przypadków płonicy, stwierdzili zaledwie 3 przypadki płonicy wśród dzieci, mających poprzednio odczyn ujemny. Reszta 97 przypadków dotyczy dzieci z odczynem *Dick'a* dodatnim. Te nieliczne wyjątki zostały pochwycone przez przeciwników teorii *Dick'ów*, zwolennicy zaś, sądząc, iż usuwa im się grunt pod nogami, gotowi byli tłumaczyć tę niezgodność błędami w technice. My stanęliśmy na stanowisku, że spostrzegane wyjątki są niewątpliwie realne, lecz nie są zdolne podważyć ogólnego prawa o znaczeniu odczynu *Dick'a*, jako wskaźnika wrażliwości. Uzasadnienie naszego poglądu zostanie podane dalej w związku z rozwinięciem naszych badań nad istotą odczynu *Dick'a*.

Znaczenie jądów w patogenezie płonicy.

W ślad za *Gabryczewskim*, choć niezależnie od niego, *Dick'owie* wypowiedzieli pogląd, że jad paciorkowcowy odgrywa dużą rolę w patogenezie płonicy. Sądziли oni, że wpływ tego jadu warunkuje sobą powstanie pierwszego okresu płonicy. Jad ten powstaje jako produkt życiowej działalności paciorkowców, znajdujących się w gardzieli chorych na płonicę i powodujących tutaj miejscowe schorzenie w postaci anginy. Jad ten, przedostając się do ustroju, powoduje: objawy zatrucia, wymioty a w pierwszym rzędzie wysypkę. *Dick'owie* starali się dowieść prawdziwości swego poglądu w ten sposób, iż wstrzykiwali jad płonicy dzieciom z dodatnim odczynem *Dick'a*. U dzieci tych występowały objawy przypominające zasadniczo płonicę: zaczerwienienie gardzieli, wymioty, wysypka, gorączka. Objawy te jednak mijały najpóźniej po upływie 48 godzin; nigdy nie spostrzegano nalotu w gardzieli, jak również jakichkolwiek bądź powikłań natury ropnej. We wstrzykniętej więc substancji nie było zarazka płonicy, zdolnego wywołać chorobę, a jedynie produkty życiowe tego zarazka (paciorkowca), jego toksyna.

Analiza działania jadu jako dowód etjologii paciorkowcowej.

Pomimo pozornego podobieństwa pomiędzy wysypką płoniczą, a wysypką wywołaną przez wstrzyknięcie jadu, pozo-

stało w sferze wątpliwości, czy dwa te zjawiska są rzeczywiście identyczne. Należało dowieść, że jad płoniczy i jad otrzymany *in vitro* — to jedno i to samo. Dowód ten został przeprowadzony już przez *Dick'ów*, potwierdzony przez wszystkich badaczy, a oparty na znanym zjawisku, opisanem przez *Schulz-Charlton'a*.

Objaw ten polega jak wiadomo na tem, że szereg surowic ludzkich, a szczególnie w silnym stopniu surowice ozdrowieńców po płonicy, wstrzyknięte do skóry chorych na płonicę dają objaw miejscowego „wygasania“ wysypki po upływie 8 — 24 godzin. Odczyn ten nosi miano objawu wygasania (*Auslöschphänomen*). Surowice ozdrowieńców zobojętniają również jad otrzymany *in vitro*, czyli toksynę paciorkowcową. W ten sposób dwa czynniki: jad *in vivo* i jad *in vitro* zostają zobojętnione przez jeden i ten sam czynnik, a więc powinny być one identyczne. Nasuwało się tu jednak zastrzeżenie, że być może surowica ozdrowieńców posiada dwie różne funkcje: jedną zwróconą przeciwko jadowi *in vivo* — drugą przeciwko jadowi *in vitro*. Doświadczenie podane poniżej staje się już ostatecznie przekonywujące. Polega ono na wykonaniu tych samych doświadczeń z surowicą koni, uodpornianych jadem paciorkowców. Surowica ta z natury rzeczy posiada tylko jedną funkcję zwróconą przeciwko temu jadowi. Pomimo to nie tylko zobojętnia ona jad ten *in vitro*, lecz również daje nawet w dużem rozcieńczeniu objaw wygasania wysypki chorego na płonicę. Koło dowodów zostaje zamknięte przez doświadczenie *Kundratitza* oraz *Moriwaki*, dające wygasanie wysypki, wywołanej sztucznie przez zastrzyk jadu paciorkowcowego, zapomocą surowicy ozdrowieńców po płonicy i odpornościowej. Doświadczenia te wykazują ponad wszelką wątpliwość, że czynnikiem wywołującym wysypkę w przebiegu płonicy jest jad odpowiadający całkowicie temu, który otrzymujemy w hodowli paciorkowca płoniczego. Fakty te stanowią najmocniejszą podstawę etiologii paciorkowcowej.

Konieczność szukania dodatkowego zarazka poza paciorkowcem stała się więc zbędną. Konieczność ta istniała wówczas, gdy cały szereg objawów

płonicy nie mógł być tłumaczony działaniem paciorkowca obecnie wiemy, że już najpierwsze objawy w płonicy (angina, wymioty, wysypka), tłumaczą się działaniem paciorkowca, a głównie jego toksyny. W ten sposób nasze wymagania i to zarówno ze strony klinicznej, jak też bakterjologicznej znalazły całkowite zadośćuczynienie.

Rola paciorkowca w płonicy nie kończy się na wydzielanej przezeń toksynie. Dalsze rozwinięcie jego patogenetycznego znaczenia znajdzie miejsce w rozdziale o patogenie płonicy.

D. Badania nad wrażliwością zespołów w związku ze spostrzeżeniami epidemjologicznymi.

Badania zapomocą odczynu Dick'a.

Z chwilą, gdy Dick'owie wykazali, iż odczyn ich jest miarodajnym wskaźnikiem odporności wzgl. wrażliwości na płonicę, jasnem się stało, że będzie on posiadał duże znaczenie dla zagadnień epidemjologicznych i to zarówno natury teoretycznej, jak i praktycznej. Przystąpiono też wkrótce do badań masowych, a to w celu określenia stanu odporności całych zespołów ludności, z uwzględnieniem wieku oraz sfery, do której badani ludzie należą. Sprawę tę ujmę krótko, ponieważ znalazła ona już w piśmiennictwie polskiem należyte oświetlenie w pracy *Michałowicza*, (*Pedjatria Polska* T. 7, z. 1, 1927), opartej głównie na badaniach prowadzonych w tym kierunku w roku 1924 i 1925 przez *Brokmana*, *Hirszfeldową* i *Przesmyckiego*, następnie przez *Celarka* i *Saskiego*, później przez *Gąsiorowskiego* oraz w roku 1926 przez *Celarka* i *Sparrow*. Spostrzeżenia te znajdują zresztą potwierdzenie w pracach autorów zagranicznych, wskazujących, że największy odsetek osobników wrażliwych znajdujemy wśród dzieci 1—2-go roku życia; tutaj wynosi on prawie 90%, poczem wraz z wiekiem, odsetek osobników wrażliwych powoli maleje, wynosząc u ludzi powyżej dwudziestego roku życia od 20 — 50%. Odsetek ten, jak widać z powyższego waha się w dość znacznych granicach i zależy w pierwszym rzędzie od badanego środowiska.

Wpływ środowiska na wynik odczynu Dick'a.

Podobnie jak to się ma w stosunku do odczynu *Schick'a*, największe różnice w różnych sferach uwytadniają się u dzieci starszych i dorosłych, podczas gdy dzieci pierwszego i drugiego roku życia nie wykazują znaczniejszych różnic w stanie wrażliwości. Różnice te związane są niewątpliwie w pierwszym rzędzie z warunkami mieszkaniowymi. Najmniejszy bowiem odsetek wrażliwych, znajdujemy wśród warstw proletarjackich, największy wśród zamożnych sfer miejskich i ludności wiejskiej. *Zingher* w New Yorku znalazł w szkołach miejskich 34,3% wrażliwych, w szkołach zaś, do których uczęszczwały dzieci klas posiadających, a będące w tym samym wieku, 73,3% wrażliwych. W badaniach naszych z *Hirsfeldową Przesmyckim* w szkole dla dzieci ze sfer zamożnych, znaleźliśmy 80% wrażliwych, natomiast w szkole powszechnej około 25%. Stwierdzamy więc zupełną zgodność ze zjawiskami, które spostrzegaliśmy w stosunku do odporności błonicznej. Poniżej podajemy wyniki badań dokonane wraz z kol. *Glińską* w dwóch szkołach w Szymanowie i wśród dzieci proletariatu miejskiego.

Protokół Nr. 1.

Gimnazjum w Szymanowie, uczęszczane przez dziewczynki ze sfer ziemiańskich w wieku od 10—17 lat.

Ogółem	Dick +	Dick —
77	48	29

Szkoła powszechna w Szymanowie uczęszczana przez dziewczynki ze wsi okolicznych w wieku od 8—16-u lat.

Ogółem	Dick +	Dick —
73	25	47

Przytulek dla chłopców w Warszawie.
Dzieci w wieku od 7—16-u lat.

Ogółem	Dick +	Dick —
170	26	144

Ze względu na zasadnicze podobieństwo pomiędzy przejawianiem się odporności przeciwbłoniczej i przeciwpłoniczej, wnioski i zagadnienia epidemiologiczne leżą tutaj w jednej płaszczyźnie. Łączność tych dwóch zjawisk przemawia jeszcze dobitniej za tem, że nie są to rzeczy przypadkowe, lecz że rządzą nimi te same prawa biologiczne. Podkreślimy tu raz jeszcze najważniejsze z tych rozumowań, które uwzględniliśmy w stosunku do zagadnień błonicy, a które znajdują całkowite zastosowanie i w stosunku do płonicy. I tutaj wyraźnie mamy przed sobą prawa, które rządzą powstawaniem odporności osobniczej.

Znaczenie czynnika konstytucyjnego.

Po pierwsze musi być uwzględniony czynnik endogenny, który się rozpada na dwa fragmenty. Jednym z nich jest właściwość konstytucyjna, która, jak wykazały badania małż. *Hirszfelców, Fischera Rubaszewoj i Jakobi*, dziedzicząc się wraz z grupą krwi, stanowi o tem, w jakim stopniu dany ustrój zdolny jest do wytworzenia odporności antytoksycznej pod wpływem różnorodnych bodźców. Doświadczenia, przeprowadzone przez wymienionych wyżej autorów, dążyły do wspólnego celu różnemi drogami. Zapoczątkowane one zostały przez małż. *Hirszfelców*, którzy na zasadzie analizy szeregu rodzin stwierdzili, że wrażliwość wzgl. odporność na jad płonicy, mierzona zapomocą odczynu Dick'a dziedziczy się wraz z grupami krwi, podobnie jak to ma miejsce w stosunku do jadu błoniczego. Pogląd ten został potwierdzony przez prace *Rubaszewoj i Jakobi*, którzy badali rodziców oraz ich dzieci, wypisujące się po płonicy ze szpitala. Znaleźli oni, że dzieci, które posiadały grupę krwi matki lub ojca z odczynem *Dicka* dodatnim, opuszczały szpital również z tym odczynem. Te zaś, które posiadały grupę jednego z rodziców, mającego ujemny odczyn *Dick'a*, wykazywały obecność ujemnego odczynu przy opuszczaniu szpitala. Wreszcie *Fischer* znalazł, że dzieci, pochodzące z małżeństw, gdzie matka i ojciec chorowali na płonicę, przeważnie również zapadają na płonicę. Dzieci zaś pochodzące z małżeństw, w których tylko jeden z rodziców cho-

rował na płonicę, chorują niejednakowo często, w zależności od tego, czy posiadają grupę krwi rodzica, który chorował, lub też tego, który nie chorował na płonicę. Wśród 29 dzieci, należących do pierwszej kategorii, było 18 przypadków zachorowań, wśród 22 dzieci, należących do drugiej kategorii tylko 5.

Drugim fragmentem tego czynnika endogennego jest wiek, a właściwie związany z nim stopień dojrzewania serologicznego. Przytem dojrzewanie niekoniecznie musi mieć wyraz jawny — już rozwiniętej odporności, lecz może ukrywać się pod postacią utajoną, jako nierówna zdolność dzieci w poszczególnym wieku do wytworzenia jawnej odporności pod wpływem różnych bodźców, szczególnie zaś swoistych. Klika przykładów ilustruje z jaką łatwością pod wpływem uodparniania czynnego uzyskaliśmy odporność antytoksyczną mierzoną zapomocą odczynu *Dick'a* u dzieci starszych, i z jaką trudnością udało nam się uodpornić i to w niewielkim odsetku dzieci małe zapomocą tego samego bodźca uodparniającego.

Protokół Nr. 2.

Patronat opieki nad dziećmi więźniów. Dzieci w wieku od 2—8-u lat.

O g ó ł e m	Dick +	Dick —
40 3.II.28. Wstrzyknięto dzieciom Dick + 3 krot- nie anatoksynę ogółem od 2—3 cm. 15.V.28.	19	21
	16	24
	Zyskało odporność 3 dzieci	

Przysłupek dla chłopców w Warszawie. Dzieci w wieku od 7—16-u lat.

O g ó ł e m	Dick +	Dick —
170 3.III.28. Wstrzyknięto dzieciom Dick + dwu- krotnie ogółem 3 cm. anatoksyny 15.IV.28.	26	144
	16	154
	Zyskało odporność 10 dzieci	
	Dick +	
Inne przysłuki w Warszawie. Dzieci w wieku od 8—16-u lat	55	
Wstrzyknięto ogółem po 3 cm anatoksyny	27	
Po 6-u tygodniach.	Zyskało odp. 28 dzieci	

Znaczenie bodźca swoistego (zakażenie ulajone) i nieswoistego.

Niewątpliwie jednak, podobnie jak to miało miejsce w stosunku do odporności przeciwbłoniczej, pogląd konstytucyjny nie przeczy koncepcji, która uwzględnia w sposób odpowiedni wpływy bodźców exogennych, jako czynnika wywołującego powstawanie odporności przeciwbłoniczej. Pogląd ten ostatni znalazł i tutaj jednostronnych zwolenników (*Rudder*), którzy to zróżniczkowanie ludności pod względem odczynu *Dick'a* chcieliby przypisać jedynie działaniu wpływów zewnętrznych, głównie współżyciu z zarazkiem płoniczym. Szczególnie fakt różnic w stanie odporności pomiędzy sferami, znajdującymi się w odmiennych warunkach pod względem możliwości zetknięcia się z zarazkiem, stanowi ważny argument dla słuszności swego etjologicznego poglądu na genezę odporności. Poczynione zostały w stosunku do płonicy i inne spostrzeżenia, przemawiające za znaczeniem bodźców zewnętrznych. Z chwilą, gdy przeniesiemy dzieci klas posiadających, wzgl. wieśniaków do środowiska, które jest zbliżone pod względem warunków epidemiologicznych (skupienie) do tego, w jakim, stale przebywają dzieci proletarjackie, a więc do szkoły wzgl. do miasta, wówczas odsetek osobników odpornych w krótkim bardzo czasie wzrośnie. Tak więc wpływ bodźców świata zewnętrznego nie ulega najmniejszej wątpliwości, lecz i ten czynnik rozpada się na dwa fragmenty. Obok jednego z nich działania bodźca swoistego w postaci paciorkowca, praktycznie prawdopodobnie prawie że wszechobecnego, należy uwzględnić działanie bodźców nieswoistych. W doświadczeniu udaje się wywołać odporność przeciwbłoniczą antytoksyczną zapomocą wstrzykiwania narządów zwierzęcych, jak to osiągnęliśmy w badaniach naszych z *Hirszfeldową Iejginówną Mayznerem* i *Przesmyckim*. W warunkach zaś naturalnych bodźcami nieswoistymi są prawdopodobnie, zakażenia różnej kategorii, którym ulegają dzieci szczególnie w warunkach życia miejskiego.

Podobnie więc, jak to miało miejsce w stosunku do błonicy, i tutaj jedynie tylko pogląd uzgadniający znaczenie zarówno czynnika ustrojowego, jako też bodźców zewnętrznych, odpowiada zasadniczemu zjawiskom epidemiologicznym.

Odporność po przebyciu płonicy na zakażenie ponowne.

Badania nad odczynem *Dick'a* nie tylko pogłębiły nasz pogląd na cały szereg zjawisk epidemiologicznych, lecz pozwoliły nam również wyświecić cały szereg punktów z dziedziny tejże epidemiologii, które do tej pory były ciemne i nie dawały się rozwiązać z punktu widzenia teorii paciorkowcowej w jej dawnej postaci, t. j. w tej, jaką posiadała przed nauką *Dick'ów*. Jednym z najbardziej zagadkowych zjawisk był fakt powstawania odporności po przebyciu płonicy, wiadomo bowiem, że powtórne zachorowania na płonicę należą do rzadkości. Spostrzegamy więc tutaj warunki wręcz odmienne od tych, jakie cechują inne schorzenia paciorkowcowe, np. różę, gdzie nie zaznacza się odporność po przebyciu choroby, a przeciwnie klinika notuje pewną nawet skłonność do powtórnego zachorowania. Był to bodaj najsilniejszy i na pozór rzeczywiście słuszny argument przeciwników teorii paciorkowcowej. W świetle nowoczesnej koncepcji sprawa ta znalazła wystarczające wyjaśnienie. Płonicą bowiem nazywamy zespół chorobowy, kiedy w obecności anginy spostrzegamy na skórze wysypkę; w parze z tem idzie zazwyczaj stan podniesionej ciepłoty i ogólnego niedomagania. Bez obecności wysypki nie jesteśmy w stanie rozpoznać płonicy, najwyżej zaś, biorąc pod uwagę stan gardzieli oraz jednoczesne zachorowania na płonicę w otoczeniu, skłonni jesteśmy mówić o anginie szkarlatynowej. Obecnie już wiemy, że wysypka uwarunkowana jest przez działanie jadu paciorkowców. Obecność zaś w sokach ustroju antytoksyny hamuje w znacznym stopniu wystąpienie wysypki płoniczej. Po przebyciu płonicy powstaje jedynie odporność antytoksyczna, natomiast odporność na paciorkowce podobnie, jak to ma miejsce w stosunku do innych schorzeń paciorkowcowych, nie zdaje się rozwijać. Zauważyć to już możemy w zjawisku występowania tak zwanych powikłań paciorkowcowych w drugim okresie płonicy, wówczas, gdy odporność antytoksyczna jest już rozwinięta w całej pełni. I później po wyzdrowieniu, zachowując odporność antytoksyczną, człowiek zdolny jest ulec schorzeniom, wywołanym przez paciorkowce, między innymi anginie wywołanej przez paciorkowce płonicze, nie dając zespołu typowej płonicy.

Związek epidemiologiczny anginy z płonicą.

W związku z tem znajduje się inne zjawisko epidemiologiczne, a mianowicie jednoczesne występowanie przypadków anginy oraz płonicy w tej samej rodzinie względnie w tym samym środowisku. Był to fakt niezaprzeczony, notowany przez wszystkich klinicystów patrzących trzeźwo. Szczególny nacisk na ten fakt położył *Szontagh*, użytkując go jako ważny argument dla swej koncepcji, że płonica jest niczem innem, jak tylko anginą u osobnika mającego skórę szczególnie wrażliwą na produkty działalności paciorkowca. Już w latach 80-ych *Johannessen*, obserwując epidemię płonicy w Tredestrand — poza 120-u przypadkami płonicy zanotował 59 przypadków anginy. Nasze codzienne spostrzeżenia lekarza praktyka uczą nas, iż bardzo często matka, chora na anginę, zakaża płonicą swe dziecko i odwrotnie matka, obcując z chorem na płonicę dzieckiem, zapada na anginę. Stąd wniosek, że zarazek płonicy i związany z nim epidemiologicznie zarazek anginy jest jeden i ten sam. Angina bez zespołu płonicy wystąpi tam, gdzie ustrój nie jest zdolny do swoistego dla płonicy oddziaływania na jad paciorkowców. Będzie to miało miejsce przeważnie tam, gdzie człowiek posiada antytoksynę w ustroju, a więc posiada ujemny odczyn *Dick'a*. *Stewens* i *Dochez* zauważyli, że ludzie, mający podczas epidemii płonicy anginę bez wysypki, posiadali odczyn *Dick'a* ujemny. Podajemy obecnie jedno ze spostrzeżeń własnych, przekonujący o słuszności tego poglądu.

Dziewczynka lat 10, (szpital przy ul. Kopernika) znajdująca się na oddziale wewnętrznym, dostaje objawów podejrzanych na płonicę (gorączka, ślad wysypki). Przeniesiona na oddział płonicy. Objawy chorobowe po dwóch dniach ustępują. Odczyn *Dick'a* ujemny. Pozostając na tymże oddziale, po tygodniu dostaje ciężkiej anginy z wysoką ciepłotą, z silnem zaczerwienieniem gardzieli. Ani śladu wysypki płoniczej. W przypadku tym nastąpiło niewątpliwie zakażenie paciorkowcem płoniczym u osobnika, posiadającego antytoksynę.

Przypadki tego typu pod względem klinicznym są zupełnie odmienne od prawdziwej płonicy, stąd też należy mówić

o anginie. Z punktu widzenia jednakże epidemiologicznego, szczególnie zaś praktycznego, winna być uwzględniona ich etiologia płonicza. Według naszego poglądu nazwa angina płonicza — czyni zadość temu żądaniu. Używanie zaś nazwy scarlatina sine exantemate zaciera obraz kliniczny i nie podkreśla zasadniczej różnicy podłoża biologicznego w obydwu stanach chorobowych.

W ten sposób dopiero z punktu widzenia odnowionej przez *Dick'ów* teorii paciorkowcowej stało się możliwem wytłomaczenie zasadniczych zjawisk epidemiologicznych, dotyczących płonicy. Ich analiza biologiczna pozwoliła wyciągnąć cały szereg wniosków praktycznych, dotyczących w pierwszym rzędzie zapobiegania płonicy. Sprawy te, posiadające doniosłe znaczenie, znajdują omówienie w dalszych rozdziałach.

E. Analiza biologicznych własności paciorkowca.

Złożona czynność paciorkowca.

W poprzednich już rozdziałach wspomnieliśmy o tem, iż *Dick'owie* uzupełnili dawną teorię paciorkowcową w tym sensie, że zwrócili główną uwagę na działanie wydzielanego przez paciorkowce jadu. Już *Dickowie* podkreślili analogję, jaka istnieje pomiędzy błonicą a płonicą, albowiem w obydwóch chorobach zespół objawów zależny jest od jadu wydzielanego przez bakterje, znajdujące się w gardzieli. *Dickowie*, a w ślad za nimi *Zingher* zdawali sobie sprawę, że działaniem jadu może być wytłomaczony jedynie zespół objawów pierwszego okresu płonicy. Jednakże czynność chorobotwórcza paciorkowca nie wyczerpuje się przez jego działanie toksyczne. Patogeneza wszystkich objawów septycznych, występujących w różnych okresach płonicy, nie może znaleźć wytłomaczenia w tej płaszczyźnie. Podobnie angina płonicza, występująca u ludzi, posiadających antytoksynę, nie może być uzależniona od czynności jadotwórczych paciorkowca. Wreszcie badania nasze, o których później będzie mowa, wskazują, iż objawy septyczne drugiego okresu płonicy występują równie często zarówno przy dodatnim, jak i przy ujemnym odczynie *Dick'a*, a więc w obecności antytoksyny. W związku z tem badania

autorów francuskich *Nobecourt'a*, *Martina* i *Bize'a* dowiodły że paciorkowce wyhodowane z ognisk ropnych drugiego okresu płonicy częstokroć posiadają bardzo słabą zdolność wytwarzania toksyn, lub też nieraz zdolności tej są całkowicie pozbawione. To też objawy chorobowe nie mogą być tutaj uwarunkowane działaniem toksyny. Dlatego też i te spostrzeżenia potwierdzają pogląd *Dick'ów* i *Zinghera*, że funkcja ropotwórcza paciorkowca płoniczego jest cdmienna i nawet niezależna od jego funkcji jadotwórczych.

Tego rodzaju ujęcie biologji paciorkowca płoniczego nie znajduje analogji z innemi drobuoustrojami chorobotwórczemi. Dotychczas uważaliśmy, że, pozbawiając drobnoustrój zdolności zatruwania swym jadem, odbieramy mu wogóle wszelkie własności chorobotwórcze. Tak rola prątka błoniczego oraz tężcowego kończy się z tą chwilą, gdy, dzięki wstrzyknięciu dostatecznej ilości antytoksyny, pozbawimy go zdolności toksycznego działania na ustrój. Obydwa drobnoustroje mogą się nawet rozmnażać, lecz gdy tylko wstrzyknięta antytoksyna potrafi zahamować działanie wydzielanej toksyny, inne objawy chorobowe zależne od działalności bakterji nie występują. Należy jednak zwrócić uwagę na to, że w prątku błoniczym i tężcowym mamy przykład drobnoustrojów o działaniu jednostronnem, jeden bowiem i drugi nie wywołują objawów ropnych. Paciorkowiec płoniczy jest pierwszym przykładem bakterji o funkcji złożonej, chociaż więc to ujęcie biologji paciorkowca płoniczego nie znajduje analogji w nauce, należy uznać je wobec przytoczonych wyżej faktów, za prawdziwe. Należy raczej sądzić, że analiza biologiczna innych drobnoustrojów chorobotwórczych, w pierwszym rzędzie ropotwórczych, potrafi wykazać, że paciorkowiec płoniczy bynajmniej nie stanowi wyjątku. Już w stosunku do gronkowca stwierdzono jego zdolność wytwarzania jadu, niezależną od jego własności ropotwórczych (*Parker*).

V. PATOGENEZA PŁONICY.

Zagadnienia w analizie patogenazy płonicy.

Przy rozważaniach naszych nad patogenezą płonicy punktem wyjścia musi być znajomość funkcji zarazka — paciorkowca płoniczego. Znając te dwie zasadnicze jego czynności: jado i ropotwórczą, poddamy jedną i drugą w miarę możności ścisłej analizie biologicznej. Postaramy się poznać z jednej strony mechanizm działania na ustrój jadu, wydzielanego przez bakterję, — z drugiej zaś działanie bakterji samej, niezależnie od jadu. Po ustaleniu tych mechanizmów postaramy się wyjaśnić, w jaki sposób człowiek chory w przebiegu choroby walczy z temi dwiema chorobotwórczemi własnościami paciorkowca. Dążenia nasze będą szły w tym kierunku, ażeby tę podwójną walkę ustroju z zarazkiem, jej poszczególne fazy, określać zapomocą prostych w wykonaniu odczynów biologicznych. Celem ostatecznych naszych rozumowań będzie doszukiwanie się odbicia tych poszczególnych okresów walki w typowym obrazie klinicznym płonicy. W przypadkach zaś atypowych zechcemy uzależnić różnorodność objawów w poszczególnych przypadkach płonicy od zmienności w zawitych sposobach walki pomiędzy makro i mikro-organizmem.

A. Analiza mechanizmu działania jadu płoniczego.

Charakterystyka wysypki płoniczej.

W poprzednich rozdziałach wyjaśniliśmy, iż lwia część objawów pierwszego okresu płonicy może być objaśniona przez działanie paciorkowca płoniczego. Najbardziej typowym objawem działania jadu, a przytem dostępnym dla badania, jest wysypka. Zjawia się ona jak wiadomo zazwyczaj w ciągu pierwszej doby choroby. Znika najczęściej w 6 — 7 dniu, względnie często wcześniej, rzadko później. Nasilenie jej bywa rozmaite, poczynając od ledwie dostrzegalnej, drobnej i krótkotrwałej wysypki, aż do obfitej o zabarwieniu szkarłatnem. Nasilenie oraz czas jej trwania są niezależnie od wyglądu zmian w gardzieli; często przy zmianach niewielkich bez nalołów spostrzegamy obfitą wysypkę, czasem zaś zdarza się

wysypka zupełnie nikła przy dużych zmianach martwiczych. Niejednokrotnie wysypka ustępuje wówczas, gdy sprawa w gardzieli czyni dalsze postępy. Już z tej krótkiej charakterystyki symptomatologii pierwszego okresu płonicy jasnym jest, że ustosunkowanie się ustroju do jadu układu się w różny sposób w poszczególnych przypadkach i ulega zmianom podczas trwania samej choroby.

W postaci odczynu *Dick'a*, dającego miejscową wysypkę, posiadamy niejako miniaturę wysypki płoniczej, odbicie tego działania jadu na skórę, które spostrzegamy w przebiegu choroby. Dlatego też odczyn *Dick'a* przez innych badaczy i przez nas użytkowany był jako obiekt do badania mechanizmu działania jadu.

Mechanizm działania jadu według Dick'ów.

Pierwotna koncepcja *Dick'ów* co do mechanizmu działania jadu była bardzo prosta, oparta całkowicie na analogii z odczynem *Schick'a*. *Dick'owie* uważali produkt działalności paciorkowca za typowy jad, zupełnie podobny w swej istocie do jadu błoniczego. Ten ostatni, a więc i jad *Dick'ów* miał posiadać własności pierwotnie toksyczne dla skóry ludzkiej, t. zn. iż każda skóra winna była dawać odczyn po wprowadzeniu doń dostatecznej ilości jadu, pod warunkiem, iż nie nastąpi zubożenie przez krążący w sokach przeciwjad. Tylko obecność przeciwjadu mogła być przyczyną ujemnego odczynu. Koncepcja ta wykluczała możliwość innych stanów skóry, a właściwie naczyń (gdyż jak wyżej podano odczyn *Dick'a* jest objawem naczyniowym), jako przyczyny nieoddziaływania na jad. Dlatego też zgodnie z interpretacją odczynu *Schick'a* ujemny odczyn *Dick'a* uważano za wskaźnik obecności antytoksyny w sokach badanego osobnika, odczyn dodatni natomiast miał być wskaźnikiem zupełnego braku tej antytoksyny, względnie obecności w ilości niewystarczającej dla zubożenia jadu. W założeniu tej interpretacji odczynu *Dick'a* był pogląd, że skóra ludzka posiada naturalną zdolność do oddziaływania na jad płoniczy.

Zasadnicze cechy odczynu Schick'a.

W stosunku do odczynu *Schick'a* takie tłumaczenie mechanizmu jego jest najzupełniej słuszne, potwierdzone badaniami o których wyżej była mowa. Pod tym względem istnieją jedynie nieliczne wyjątki; dotyczą one noworodków, u których, jak wykazały badania *Groera i Kassowitza*, odczyn *Schick'a* jest częstokroć ujemny przy braku antytoksyny we krwi. Poza temi wyjątkami ujemnemu odczynowi odpowiada zawsze obecność antytoksyny. Oddziaływanie każdego osobnika w ciągu życia pozapłodowego na jad błoniczy ulega zmianom według określonego prawa, odpowiadającego rozwojowi odporności antytoksycznej. A więc po krótkim okresie nieoddziaływania u noworodków, trwającym około 14-u dni (*Groer i Kassowitz*), zjawia się odczyn dodatni natychmiast u tych niemowląt, które nie posiadają biernie (od matki) zdobytej antytoksyny. U posiadających tę ostatnią zjawia się odczyn dodatni z chwilą zatracania odporności biernej, co ma miejsce po kilku miesiącach. W późniejszych latach życia odczyn ten zazwyczaj staje się ujemny, wcześniej lub później z chwilą zjawienia się odporności antytoksycznej. Wówczas pozostaje on ujemny przez całe życie. W badaniach naszych z *Barańskim*, wykonując odczyn *Schick'a* u tych samych dzieci w wieku szkolnym dwukrotnie w pewnych odstępach czasu, znaleźliśmy bardzo nieliczne wyjątki, wynoszące około 1% ogólnej liczby badanych, w których odczyn *Schick'a* poprzednio ujemny stał się dodatni.

Odmiennie właściwości odczynu Dick'a.

Przy porównaniu zasadniczych właściwości odczynu *Dick'a* z właściwościami odczynu *Schick'a* zauważamy cały szereg różnic. Już porządek oddziaływania na jad płoniczy w ciągu życia osobniczego przedstawia szereg uchyleń. Nietylko noworodki z reguły dają odczyny ujemne, lecz również i u nieco starszych niemowląt bardzo często ujemnemu odczynowi nie odpowiada obecność antytoksyny.

Niewrażliwość skóry niemowląt.

Do 6-go tygodnia życia zaledwie 1% niemowląt daje odczyn dodatni, choć antytoksyny nie posiada około 60% (*Bo-kay, Cooke, Paunz i Csoma, Kunz i Nobel, Hainiss*). Dopiero stosując dawki jadu 20-0 i 50-0 krotnie większe, *Cooke* wywołał u wielu zwierząt odczyn dodatni. W drugim półroczu życia odsetek dzieci posiadających antytoksynę spada prawie do zera, a to wskutek zatracenia odporności biernej, lecz odsetek dodatnich odczynów *Dick'a* nadal pozostaje niski. Ten stan niewrażliwości skóry przy braku antytoksyny spostrzega się, choć rzadziej i u osobników starszych rasy europejskiej. (*Dochez*). Natomiast u Anamitów, jak wykazał *Zoeller*, stanowi on zjawisko bardzo częste. Tak wśród 10-ciu Anamitów dorosłych z ujemnym odczynem *Dick'a* tylko u dwóch mógł on stwierdzić we krwi obecność antytoksyny. Większość ludzi osiąga odczyn dodatni w 2-gim roku życia, poczem pomiędzy 3 a 5-tym rokiem życia (w Ameryce zdają się wcześniej, w Europie nieco później), odsetek odczynów dodatnich zaczyna spadać wraz ze zjawianiem się antytoksyny. Lecz tutaj stałość jego jest znacznie mniejsza, aniżeli odczynu *Schik'a*.

Zmienność odczynu Dick'a.

Tak *Johan* spostrzegał po 6-ciu miesiącach zmianę z odczynu ujemnego na dodatni w 9% przypadków, *Malberg* i *Jacobson* w 20 %, już po upływie 4 — 6-ciu tygodni, *Kramar* i *Franziszcz* obserwowali często zmianę odczynu *Dick'a* u dzieci przebywających w szpitalu. My spostrzegaliśmy podobne zjawisko u dzieci starszych powyżej drugiego roku życia.

Protokół Nr. 3.

	3.2.28.		15.5.28	
	Kon- trola	Tok- syna	Kon- trola	Tok- syna
D. lat 8	—	—	+	+
K. lat 7	+	+	—	++
W. lat 6	—	—	+	+
W. lat 4	—	—	—	+++
W. lat 2	—	—	—	+
W. lat 6	--	—	—	+

Zachowanie się odczynów Schick'a i Dick'a pod wpływem chorób zakaźnych i bodźców nieswoistych.

Zasadniczą różnicę spostrzegamy w zachowaniu się odczynu *Schick'a* i *Dick'a* pod wpływem chorób zakaźnych oraz bodźców nieswoistych i swoistych, stosowanych sztucznie.

Odczyn *Schick'a* badany podczas przebiegu różnych chorób zakaźnych nie zmieniał swego charakteru. Szczególnie godnem jest zanotowania, że odra nie czyni nigdy odczynu *Schick'a* ujemnym. Nasze próby zmiany odczynu *Schick'a* dodatniego na ujemny zapomocą wstrzykiwania 10-u dzieciom mleka wzgl. zawiesiny narządów zwierzęcych speliły na niczem.

Protokół Nr. 4.

	Odczyn Schick'a		8. V.	Odczyn Schick'a		Odczyn Schick'a	
	To-ksyna 6. V.	Kon- trola		To- ksyna 10. V.	Kon- trola	To- ksyna 25. V.	Kon- trola
Ba.	+	—	Zastrzyk 1 cm mleka	+	—	+	—
Go	+	—	Zastrz. 1 cm. narząd. zwierz.	+	—	+	—
Na	+	—	"	+	—	+	—
La	+	—	"	+	—	+	—
Bo	+	—	"	+	—	+	—

Sprawa odczynu *Dick'a* przedstawia się inaczej. Spostrzegano nagłą i zwykle przejściową zmianę z dodatniego odczynu na ujemny w przebiegu róży, wietrznej ospy, anginy, (*Nobel i Schönbauer*), po wysypce nirvanolowej (spostrzeżenie własne), po leczeniu malarją paraliżu postępującego (*Bieling*), wreszcie w przebiegu odry niepowikłanej (*Gortler* wraz z *Corte i Munkiem*; *Cooke*; *Debré* wraz z *Lamy i Bonnet*). Poza tem w doświadczeniach naszych udało się w szeregu przypadków nasutek wstrzykiwania mleka i zawiesiny narządów osiągnąć zmianę z odczynu dodatniego na ujemny, ujawniającą się już po 24-ch godzinach, względnie osłabienie nasilenia odczynu.

Protokół Nr. 5.

	Odczyn Dick'a		7. V. i 8. V.	Odczyn Dick'a		Odczyn Dick'a	
	To- ksyna 6. V.	Kon- trola		To- ksyna 9. V.	Kon- trola	To- ksyna 11. V.	Kon- trola
Sz.	+	—	Zastrzyk 1 i 2 cm. mleka	—	—		
Pr.	+	—	"	—	—		
Bo.	+	—	Zastrz. 1 i 2 cm. narząd. zw.	—	—		
Ty.	+	—	"	+	—	+	—
Fe.	+	—	"	—	—	—	—
Lu.	+	—	"	—	—	+	—
B.	++	—	"	+	—	+	—

*Dodatni odczyn Schick'a i Dick'a pod wpływem bodźców swo-
istych.*

Próby wpływania na odczyn *Schick'a* zapomocą bodźców swoistych nie były do tej pory dokonywane na materiale ludz-
kim, a to wskutek dużej jadowitości jadu dla człowieka, co wa-
runkuje duże niebezpieczeństwo podobnych doświadczeń. Wy-
konaliśmy jedynie doświadczenia, polegające na wstrzykiwaniu
dzieciom z dodatnim odczynem *Schick'a* dwóch ccm. anatoksyny
błoniczej. Zauważyliśmy po upływie 24-ch godzin wyraźne
acz nieznaczne osłabienie odczynu. Natomiast bez obawy mo-
gliśmy przystąpić do odnośnych prób nad odczynem *Dick'a*.
Sposób postępowania był następujący.

Wpływ na dodatni odczyn Dick'a.

Zapomocą jedno, a nieraz dwukrotnego badania ustala-
liśmy u szeregu dzieci obecność dodatniego odczynu *Dick'a*.
Wówczas wstrzykiwaliśmy tym dzieciom podskórnie 3 — 6-u
tysięcy jednostek jadu płoniczego, wzgl. $1\frac{1}{2}$ — 1 miliarda za-
bitych paciorkowców płoniczych. Jest to dawka dość znaczna,
jak na pierwsze szczepienie, gdyż normalnie dajemy 500—1000
jednostek toksyny i około 200 milionów bakterji. U niektó-
rych dzieci występowała wysypka o typie płoniczej, trwająca
około 24-ch godzin, u innych podniesiona ciepłota od 37,5 — 39°.

Po 48-u godzinach najpóźniej wszelkie objawy chorobowe ustępowały. Odczyn *Dick'a* został powtórzony po 24 godzinach od chwili zastrzyku. U wszystkich prawie wypadł on ujemnie. Po upływie kilku dni wykonaliśmy odczyn jeszcze raz i wtedy u większości badanych stał się on ponownie dodatni. U kilkorga jednak dzieci pozostał ujemny w ciągu 3-y tygodniowego okresu badania. U kilkorga dzieci odczyn natomiast uległ odrazu nasileniu (prot. Nr. 6).

Interesują nas tutaj w pierwszym rzędzie te dzieci, u których osiągnęliśmy tak szybką zmianę odczynu z dodatniego na ujemny. Zgodnie z pierwotnem ujęciem *Dick'ów* należałoby ją tłumaczyć wystąpieniem antytoksyny. Praktyka jednakże doświadczeń immunobiologicznych wskazuje nam, że zjawiania się przeciwciał już po upływie 24 godzin od wstrzyknięcia antygenu nie dało się dotąd jeszcze nigdy osiągnąć. Jeslibyśmy nawet przypuścili, że antytoksyna powstała i uwarunkowała odczyn ujemny, to w konsekwencji ponowne zjawienie się odczynu dodatniego po kilku dniach musielibyśmy tłumaczyć jej zniknięciem. Tak szybkie znikanie przeciwciał również nieznanne jest w immunobiologii. Dlatego też zmianę w charakterze odczynu pod wpływem zastrzyknięcia swoistego antygeny należy tłumaczyć zapomocą innego mechanizmu, w sposób bardziej prawdopodobny. Należy sądzić, że mamy tutaj do czynienia ze zjawiskiem podobnem do tego, jakie spostrzegamy wówczas, gdy osobnikowi, dającemu doskórny lub naskórny dodatni odczyn tuberkulinowy, wstrzykniemy dużą dawkę tuberkuliny: wkrótce po zastrzyku następne odczyny tuberkulinowe wypadają ujemnie. W stosunku do tego ostatniego zjawiska mamy już ustalone określenie: mówimy tu o anergji (areaktywności). Jak w stosunku do tuberkuliny, tak i w stosunku do jadu płoniczego, komórki wrażliwe zatraciły pod wpływem zastrzyku zdolność oddziaływania z odpowiednimi antygenami.

Wpływ na ujemny odczyn Dick'a

Ponieważ pod wpływem bodźców swoistych udało się pozbawić komórki oddziaływania na jad płoniczy, postaraliśmy

Protokół Nr. 6.

	16.XII		20. XII	21. XII	21.XII		23.XII		30.XII		13.I.	
	Kontrola	Toksyjna			Kontrola	Toksyjna	Kontrola	Toksyjna	Kontrola	Toksyjna	Kontrola	Toksyjna
Bor.	—	++	Inj.3000 jed. Wysypka wyrz. i Tem.p 37.7	Inj. 2000 jedn.wysyp. naci. tułow. i kończyn.	—	++	—	—	—	++	—	—
Nad.	—	++	Inj.1000 jed. Temp. 37.5 — 37.8 słaby odczyn miejscowy	Inj.2000 jed.	—	+	—	—	+	+	—	+
Gol.	—	++	Inj.1500 jed. + 250 mlj. pac.form. T.37.3Drob. wysyp.na ud.	Inj.1000 jed. + 250 mlj. pac.form.	—	—	—	—	—	—	—	—
Zyl.	—	+	Inj.1500 jed. + 250 mlj. pac. T.37.5Znac. odcz miejsc.	Inj.1000 jed. + 250 mlj. pac.	—	+	—	+	++	+	—	+
Ros.	—	+	Inj.2000 jed. + 500 mlj. pac. T.37.2 odcz. miejs. niezn.	Inj.1000jedn. + 500 mlj. pac.	—	—	—	—	++	—	++	—

	13. XII		27. XII.	28. XII	28. XII		30. XII		13. I.		Toksyjna	Kontrola
	Kontrola	Toksyjna			Kontrola	Toksyjna	Kontrola	Toksyjna	Kontrola	Toksyjna		
Was.	—	+	Inj. 3000 jedn.	Inj. 2500 jedn.	—	+	—	—	—	+	—	—
Bal.	—	+	Inj. 500 milj. pac.	Inj. 500 milj. pac.	—	+	—	po 48-u godz.	—	+	—	—
Nier.	—	+	Inj. 500 milj. pac.	Inj. 500 milj. pac.	—	—	—	—	—	+	—	—
	16. XII		20. XII	21. XII	21. XII	23. XII	30. XII		13. I		Toksyjna	Kontrola
	—	+	Inj. 500 milj. pac. form. T. 37,7—38,4 Odczyn miejscowy nieznaczny	Inj. 500 milj. pac. form.	—	+	— <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td>	+	+	+		
Rad.	—	+	Inj. 1 miliard jedn. pac. form.	Inj. 1 miliard jedn. pac. form.	—	+	—	+	+	+	+	+
Zyl.	—	+	Inj. 1 miliard jedn. pac. form.	Inj. 1 miliard jedn. pac. form.	—	+	—	+	+	+	+	+

się przekonać, jak się zachowa odczyn pod wpływem tychże bodźców tam, gdzie komórki uprzednio nie posiadały zdolności oddziaływania. Istniała logiczna możliwość wystąpienia wrażliwości poprzednio nieobecnej, już choćby z tego względu, iż w doświadczeniu poprzednim u niektórych dzieci pod wpływem zastrzyku odczyn *Dick'a* uległ bardzo szybkiemu nasileniu: tam, gdzie spostrzegaliśmy poprzednio normalny odczyn, o średnicy 2 cm., następne wstrzyknięcie odczynnika *Dick'a* wywołało olbrzymi odczyn, zajmujący ogromną część przedramienia. W doświadczeniach tej serii wstrzyknęliśmy poprzednio użyte dawki toksyny, wzgl. paciorkowców płoniczych 8-gu dzieciom z ujemnym odczynem *Dick'a*. Po upływie 24—48 godzin i później wykonywano odczyn *Dick'a*. Wynik doświadczenia był następujący: u trojga dzieci odczyn pozostał nadal ujemny, u 4-ga natomiast już po 48-u godzinach stwierdzono obecność dodatniego odczynu. Z tych czworga u dwojga odczyn po 4-ch dniach stał się znów ujemny, u 2-ga natomiast po 18-tu i więcej dniach, pozostawał wciąż jeszcze dodatni. U 8-go dziecka spostrzegano początkowo po zastrzyku odczyn rzekomo ujemny, który wkrótce ustąpił miejsca odczynowi dodatniemu. Należy jeszcze zauważyć, że obydwa doświadczenia dokonane były tego samego dnia i z temi samymi odczynnikami, co wyklucza wszelką możliwość przypadkowości wyników, zależnych od niejednakowej siły odczynnika i t. d.

Protokół Nr. 7.

	20.XII		20.XII	21.XII	21.XII		23.XII		30.XII		13.I	
	Kontrola	Toksyna			Kontrola	Toksyna	Kontrola	Toksyna	Kontrola	Toksyna	Kontrola	Toksyna
Szaj.	—	—	lnj. 2.000 jedn.	lnj. 2000 jednostek	—	+	—	+	—	—	+	++
Lis.	—	—	lnj. 7500 milj. pac. T. 37.7-38.4. Odczyn miejscowy nieznaczny	lnj. 500 milj. pac.	—	—	—	+	—	—	—	—
Pej.	—	—	lnj. 1500 jedn. + 250 milj. pac. T. 37.6-38.5 Znaczny odczyn miejscowy	lnj. 1000 jedn. + 250 milj. pac.	—	—	—	—	—	—	+	+

	13.XII				28.XII		30.XII		13.I			
	Kontrola	Toksyna	27.XII	28.XII	Kontrola	Toksyna	Kontrola	Toksyna	Kontrola	Toksyna		
Cal.	—	—	Inj. 4000 jednostek	Inj. 2500 jednostek	—	+	—	+	—	+		
Br.	—	—	Inj. 500 milj. paciorkowców	Inj. 500 milj. pac.	—	—	—	—	+	+		
K.	—	—	Inj. 750 milj. paciorkowców	Inj. 750 milj. pac.	—	—	—	+	—	—		
Bor.	—	—	Inj. 500 milj. pac.	Inj. 500 milj. pac.	—	—	—	—	—	—		
Słasz.	—	—	Inj. 3000 jednostek	Inj. 2000 jednostek	+	—	+	+	+	++		

W związku z powyższem doświadczeniem powstaje również pytanie, jakie jest podłoże biologiczne spostrzeganego zjawiska. W myśl koncepcji *Dick'ów* zmianę odczynu z ujemnego na dodatni, i ależałoby tłumaczyć zniknięciem antytoksyny. Tłumaczenie to zasadniczo jest możliwe, przynajmniej w stosunku do tych przypadków, w których po kilku dniach odczyn stał się ponownie ujemny. W tych przypadkach nastąpić mogło związanie antytoksyny przez zastrzykniętą toksynę i w tym momencie odczyn mógł się stać dodatnim. Ujemny odczyn występowałby ponownie wówczas, gdy antytoksyna została na nowo wytworzona. Jednakże takie tłumaczenie zupełnie nie wyjaśnia trzech przypadków, w których otrzymany po zastrzyku odczyn dodatni pozostawał takim w ciągu całego 18-to dniowego okresu badania. Tak długie trwanie fazy ujemnej jest nie do pomyślenia; przeciwnie u osobników już posiadających poprzednio antytoksynę ta ostatnia po zastrzyku toksyny winna była się zjawic w tem większej ilości i osiągnąć miano czyniące odczyn *Dick'a* ujemnym. Należy więc przyjść do wniosku że i tutaj, podobnie jak to miało miejsce w poprzednim doświadczeniu, zmiana odczynu odbywa się zupełnie niezależnie od wahań

w mianie antysoksyny. Musimy przyjąć tutaj dużą skalę różnic w sposobie oddziaływania komórek skóry na jad płoniczy. Najwidoczniej komórki te były poprzednio niewrażliwe. Wrażliwość zaś tę zyskały pod wpływem wstrzyknięcia swoistego antygeny. Bardzo być może, jak to zresztą dotyczy wspomnianych już badań Cooke'a nad niemowlętami, ta niewrażliwość nie była bezwzględna i przy użyciu większych dawek toksyny już poprzednio u tych dzieci otrzymalibyśmy odczyny dodatnie. W każdym bądź razie próg oddziaływania tych komórek obniżył się, wobec czego zaczęły one oddziaływać na tę dawkę toksyny, która poprzednio była dla nich nieczynna. Tak więc w wyniku doświadczenia należy stwierdzić, iż udało się sztucznie wytworzyć zdolność do oddziaływania ze strony komórek naczyń skórnych na dawkę poprzednio nie działającą i w ten sposób u dzieci z klasycznym ujemnym odczynem *Dick'a* wywołać powstanie odczynu dodatniego. Tłumaczenie naszych doświadczeń w tym sensie, znalazło aprobatę ze strony *Friedemanna*, *Groera* oraz *Docheza* w ostatnich pracach tych autorów.

Wytwarzanie wrażliwości na jad płoniczy, u zwierząt.

Do analogicznych wniosków doprowadzają nas badania nad wrażliwością zwierząt na jad płoniczy. Normalne zwierzęta laboratoryjne są niewrażliwe, nawet na jad stężony. Jedynie tylko młode króliki u niektórych badaczy (*Johan*, *Zlatogorow*), dawały odczyny dodatnie. Zwierzęta większe daleko częściej są wrażliwe na jad płoniczy. *Kikbride* i *Wheeler* znaleźli, że młode kozy są wrażliwe na jad płoniczy i to na znaczne jego rozcieńczenia (1/6000 — 1/8000). Wreszcie *Celarek* i *Porębski* wywołali wyraźny odczyn u koni. *Dochez* postarał się wywołać sztucznie wrażliwość świnek morskich i królików na jad płoniczy. Wstrzykiwał on zwierzętom jad względnie paciorkowce płonicze i u szeregu z nich otrzymywał później odczyn dodatni z toksyną znacznie stężoną (rozcieńczenia większe niż 1/10 odczynu nie dawały). Lepsze wyniki otrzymywał on wstrzykując uprzednio zwierzętom nie toksynę, lecz żywe pa-

ciorkowce. Doświadczenia analogiczne wykonaliśmy wspólnie ze *Sparrow*. W doświadczeniach naszych otrzymaliśmy odczyn dodatnie tylko u królików i to po wstrzyknięciu żywych paciorkowców. Wstrzyknięcie jadu paciorkowców królikom i świnkom nie powodowało powstania wrażliwości. Wyraźne odczyny otrzymywaliśmy wyłącznie z toksyną nierozcieńczoną, w wyjątkowych przypadkach jeszcze rozcieńczenie $1/5$ dawało słabe zaczerwienienie. Zarówno w doświadczeniach *Dochez* jak i naszych ta wrażliwość bez wyraźnego powodu często ustępowała. Zazwyczaj już po upływie dziesięciu dni po zastrzyku odczyn stawał się dodatni, z chwilą jednak utraty wrażliwości przez króliki nie zdołaliśmy wytworzyć u nich tej samej wrażliwości powtórnie. Surowica tych królików badana przez nas nie wykazywała obecności antytoksyny. *Dochez* jednakże twierdzi, że w późniejszym okresie niektóre króliki tę antytoksynę wytwarzają.

Tak więc podobnie jak to miało miejsce w doświadczeniu na dzieciach, u zwierząt z brakiem skórnej wrażliwości na jad płoniczy udaje się tę wrażliwość wytworzyć zapomocą uprzedniego wstrzykiwania zwierzętom odpowiednich antygenów. Pozostaje jedynie zagadnienie, czy skóra tych zwierząt wcale nie posiadała powinowactwa do jadów, czy też mamy tu jedynie do czynienia z obniżeniem się progu wrażliwości. Nie jest wykluczone, że przy użyciu jadów bardziej stężonych, aniżeli te, które mamy do rozporządzenia w pracowni, otrzymalibyśmy odczyn dodatni i u zwierząt normalnych. Za tem ostatniem przypuszczeniem przemawiają podane wyżej spostrzeżenia, dotyczące odczynów dodatnich u młodych królików.

Powstało jedynie pytanie, czy odczyn, który wywołaliśmy u królików, ma podobnie charakter odczynu toksycznego, jak to ma miejsce u ludzi. Zagadnienie to nie mogło być przez nas rozwiązane, gdyż króliki przestały oddziaływać na jad. W międzyczasie *Dochez* doszedł do wyników decydujących w tym sensie. Stwierdził on, że mieszanka jadu z surowicą antytoksyczną płoniczą nie daje u królików wrażliwych odczynu, że więc odczyn ten, jako ulegający zahamowaniu przez antytoksynę, winien być uważany za toksyczny. W doświad-

czeniuach więc powyższych spostrzegamy zjawisko mające również miejsce i u ludzi, a mianowicie u zwierząt laboratoryjnych udaje się zmienić ich naturalną niewrażliwość na określoną dawkę jadu płoniczego; niewrażliwość ta ustępuje miejsca zdolności oddziaływania na tenże jad.

Wykonane przez nas doświadczenia na ludziach i zwierzętach, upoważniają nas do wysnucia następujących wniosków: Ujemny odczyn skórny wywołany przez jad płonicy niekoniecznie wskazuje na istnienie odporności antytoksycznej. Ludzie, oraz zwierzęta mogą dawać odczyn ujemny, nie posiadając antytoksyny, ma to miejsce wówczas, gdy komórki, naczyń skóry nie są zdolne do oddziaływania na jad płonicy. Droga odpowiedniego przygotowania zapomocą bodźców swoistych można wywołać powstawanie powinowactwa do jadu. Ta obecność powinowactwa jest niezbędnym warunkiem powstawania odczynu dodatniego.

Geneza powstawania tego powinowactwa u ludzi nie jest do tej pory jasna. Odpowiedź na to pytanie posiada barduże znaczenie dla ujęcia istoty odczynu *Dicka* oraz patogeny płonicy. *Dochez* oraz *Groer* są zdania, że, jak to miało miejsce w doświadczeniu na zwierzętach, wrażliwość ta powstaje na skutek swoistego uczulenia. Już wyżej; powołaliśmy się na spostrzeżenia z których wynika, że powinowactwo do jadu u ludzi zjawia się dopiero w końcu pierwszego wzgl. w drugim roku życia. *Dochez* uważa, że paciorkowiec na skutek swego znacznego rozpowszechnienia, wywoływania powikłań w szeregu chorób, umiejscowienia się w migdałkach bez wywoływania objawów choroby, często może odgrywać rolę czynnika uczulającego, czyniącego człowieka wrażliwym na jad płonicy. Stąd więc odczyn *Dick'a* winien być ujęty jako anafilaktyczny. Z tym poglądem jednakże nie możemy się zgodzić. Zanim ten pogląd *Dochez* był nam wiadomy, wyraziliśmy przekonanie, że wrażliwość ujawniająca się u starszych niemowląt niekoniecznie musi być

wynikiem uczulenia przez paciorkowce, lecz może być również wyrazem powstania fizjologicznego powinowactwa do jadu jako pewnej cechy rozwojowej. Tak więc powinowactwo do jadu płoniczego może mieć dwojaką genezę:

1) powinowactwo naskutek uczulenia swoistego naturalnego lub sztucznego, 2) powinowactwo naturalne (fizjologiczne). Naszem zdaniem nie ma żadnej podstawy do przypuszczenia, iż powinowactwo to powstaje jedynie jako wynik zetknięcia się z zarazkiem. Wiemy bowiem, że noworodki w pierwszych dniach życia są niewrażliwe na jad błoniczy, powstającą zaś w pierwszych tygodniach życia wrażliwość nie uzależnia się przecież od uczulenia prątkiem błoniczym. Pod tym względem ostatnio znaleźliśmy poparcie naszych poglądów u *Friedemanna*. Wskazuje on na to, że wrażliwość na toksyny może powstawać tam, gdzie uczulenie jest wykluczone. *Sachs* bowiem wykazał, że krwinki nowonarodzonego kurczęcia są niewrażliwe na jad pająka, natomiast krwinki starszej kury rozpuszczają się pod wpływem tego samego czynnika. W tym ostatnim więc przypadku mamy do czynienia z fizjologiczną wrażliwością, jako rozwojową cechą osobniczą. W związku z ujmowaniem wrażliwości na jad płoniczy jako „naturalnej” muszę poczynić niezbędne tutaj zastrzeżenie, które dotyczy wszystkich zjawisk odpornościowych, zarówno natury humoralnej jak i tkankowej. Mówiąc o odporności „naturalnej”, wzgl. powinowactwie „naturalnem” do jadu pragniemy podkreślić, że mamy do czynienia z odczynem ustroju, powstającym bez udziału bodźca swoistego. Pozostawiamy natomiast sprawę otwartą, czy zjawiska odpornościowe powstają samoistnie, czy też przy udziale bodźców nieswoistych. Te ostatnie niewątpliwie odgrywają badzo wybitną rolę. Ostatnio ogłoszona przez *Finkelstein'a i Wilfan'da* praca wskazuje na znaczenie szczepienia ospy dla powstania wrażliwości na jad błoniczy. U niemowląt z ujemnym odczynem *Die'ka* autorzy spostrzegali na 16-ty dzień po zastosowaniu krowianki zjawienie się dodatniego odczynu *Die'ka*. Odczyn ten pozostawał jako dodatni w ciągu kilkumiesięcznej obserwacji. Ze względu na szerokie

rozpowszechnienie szczepienia ospy nie jest wykluczone, że bodziec ten posiada znaczenie dla genezy naturalnej wrażliwości ludzi na jad płoniczy. Również i u zwierząt doświadczalnych wrażliwość na jad płoniczy powstaje nie tylko pod wpływem bodźców swoistych (paciorkowców, jadu płoniczego). *Bürgers* otrzymywał te same wyniki zapomocą wstrzykiwania zwierzętom gronkowców.

Pojęcie powinowactwa i alergji.

Wrażliwość na toksynę płoniczą nie musi być koniecznie ujmowana jako powstająca na skutek uczulenia swoistego lub nieswoistego. Tem niemniej jednak może mieć ona charakter biologiczny odczynu alergicznego. W pierwszych naszych publikacjach w początkach roku 1927 używaliśmy tego określenia dla charakterystyki odczynu *Dic'ka*, uważając, że jad płoniczy będąc prawdziwą toksyną, posiada jednocześnie pewne właściwości alergenu. (Posiedzenie Pols. Tow. Pedj. Styczeń 1927. Cptes R. S. B. 1927; Zjazd Pedjatrów Polskich, Wilno, Czerwiec 1927 r. ogłoszone Pedjatria Polska 1928 r.).

Ostatnio *Dochez* proponuję nazwę toxallergenu. Jednakże po namyśle przestaliśmy używać określenia allergja, ponieważ nie wiemy, czy rzeczywiście wrażliwość na jad płoniczy podpada pod pojęcie alergji (innoczynności). Sądzymy raczej, że tak nie jest. Dlatego też używamy obecnie określenia powinowactwo, aby nie przesądzać istoty zjawiska. W pojęciu współczesnem pojęcie alergji obejmuje zjawiska anafilaksji i idiosynkrazji w głównej mierze (pozostawiamy tu na stronie w tej chwili sprawę słuszności używania tego określenia w stosunku do odczynów wywoływanych przez tuberkulinę, trychophitynę, luetynę, określenie to stworzone jest bowiem tutaj na zasadzie analogji do istotnych zjawisk alergicznych, analogji jak dotąd nie dowiedzionej). Zjawiska te cechuje również powinowactwo antygenu do komórek. Na tem powinowactwie oparte jest zjawisko wstrząsu (u świńek powinowactwo do mięśni gładkich oskrzeli, u królików do mięśni naczyń płucnych, u psa do naczyń wątroby). Podobnie przedstawia się zjawisko idiosynkrazji; spostrzegamy powinowactwo wywoławcza do mięśni

oskrzeli w dychawicy, do komórek skóry w wyprysku. Obserwujemy tu więc podobieństwo do mechanizmu działania toksyny płoniczej. Zaznaczają się tu jednak bardzo poważne różnice. Należy podkreślić dwie inne zasadnicze cechy zjawisk alergicznych i porównać z biologią działania jadu płoniczego. Zarówno u zwierzęcia jak i człowieka, znajdującego się w stanie alergii, wrażliwość komórek na antygen zależna jest najwidoczniej od obecności w komórkach tych samych przeciwciał, które znajdują się w surowicy osobnika wrażliwego; za pomocą bowiem wstrzyknięcia surowicy zwierzęcia uczulonego do krwioobiegu zwierzęcia normalnego, wzgl. surowicy człowieka z idjosynkrazją do skóry człowieka zdrowego, można wykazać występowanie wrażliwości ogólnej, wzgl. miejscowej. Mamy więc do czynienia ze zjawiskiem uczulenia biernego, które powstaje wskutek związania przez komórki normalne przeciwciał zawartych w surowicy osobnika wrażliwego. Z tą chwilą komórki stają się wrażliwe na swoisty antygen. Druga zasadnicza cecha zjawisk alergicznych polega na tem, że te ostatnie posiadają charakter nieswoisty. Ten charakter odczynu całkowicie nie zależy od użytego antygeny. Występowanie wstrząsu, choroby posurowiczej, dychawicy, wyprysku czy pokrzywki, zależy jedynie od tego w których komórkach nastąpi połączenie antygeny z przeciwciałem. Antygen sam przez się nie wywołuje tu odczynu zapalnego, a ten ostatni, jest jedynie skutkiem łączenia się antygeny z przeciwciałem w komórkach, co powoduje zaburzenia w tych ostatnich.

Obydwie te zasadnicze cechy zjawisk alergicznych, nie zdają się być realne w stosunku do jadu płoniczego. W sprawie punktu pierwszego czynione były przez nas próby przeniesienia wrażliwości biernie z osobnika, dającego odczyn *Dick'a* dodatni, na szereg osobników, oddziaływujących ujemnie. Posługiwaliśmy się tutaj metodą opracowaną przez *Praussnitza* i *Küstner'a* dla uczulenia biernego w idjosynkrazji. Metoda ta polega na wstrzyknięciu do skóry osobnika niewrażliwego surowicy osobnika wrażliwego, następnie zaś wykonywa się po 24 godzinach w miejscu zastrzyku surowicy odczyn z odpowiednim antygenem. Wszystkie nasze próby wypadły ujemnie,

gdyż ani razu nie udało nam się zauważyć ani silnego odczynu (u słabo dodatniego) ani powstania odczynu (u dającego ujemny odczyn *Dick'a*), po wstrzyknięciu doskórnem surowicy człowieka z odczynek *Dick'a* dodatnim. Podobnie nie udało nam się przenieść wrażliwości na jad płoniczy na świnkę i królika.

Protokół Nr. 8.

a) 5-iu dzieciom wstrzyknięto do skóry 0.2 ccm. surowicy osobn. Dick + Po 24 godz. wykonano odczyn					c) Trzem świnkom wstrzyknięto do otrzewnej 1.2 ccm. surowicy osobnik. Dick + Po 24-ch godz. wstrzyknięto do żyły 0.2 ccm. toks. płoniczej. Brak obj. wstrząsu.				
		Odczyn Dick'a z toksyną		Odczyn Dick'a w miejsce wstrz. sur.					
I.		+		+	d) Świnka oraz królik otrzymali do skóry zastrzyk sur. 0.2 w 3-ch miejscach: 1. sur. osobn. Dick —, 2. sur. osobn. Dick +, 3. sur. osobn. Dick ++, Po 24-ch godz. wstrzyknięto w te miejsca 0.1 nierozcieńcz toksyny płoniczej.				
II.		—		—					
III.		—		—					
IV.		—		—					
V.		—		—					
b) to samo doświadczenie wykonano w stosunku do 2-ch innych dzieci									
		Toksyna	Toks. w miejsc. wstrzykn. sur.	Kontrola	Kontr. w miejsc. wstrzykn. sur.				
Kar.		+	+	+	+	Świnka	mały naciek	mały naciek	mały naciek
Rzecz.		++	+	++	+	Królik	brak odczynu	brak odczynu	brak odczynu
							w miejscu sur. D —	w miejscu surow. D +	w miejscu surow. D ++

Cooke zajął się tą samą sprawą, użył jednakże do tego celu odmiennej metody. Starał się przenieść biernie wrażliwość na jad płoniczy zapomocą transfuzji krwi matki wrażliwej jej niemowlęciu niewrażliwemu. Twierdzi on, że w tym wypadku u dziecka pojawił się dodatni odczyn *Dick'a* a więc

według tego autora istnieje możliwość przeniesienia biernie wrażliwości na jad płoniczy. Należy jednak zauważyć, że to doświadczenia *Cooke'a* nie można być jeszcze bezwzględnie przekonywające. Na zjawienie się odczynu u dziecka mógł wpłynąć sam zastrzyk krwi matki jako bodziec nieswoisty, usuwając dotychczasową anergję. Nauka o przenoszeniu biernem wrażliwości na alergeny u ludzi naogół zarzuciła metodę uczulania ogólnego zapomocą przetaczania krwi, jako zbyt mało miarodajną. Przyjęta jest metoda *Praussnitz'a* i *Küstner'a* jako pozwalająca na wykonanie dużej serii doświadczeń, a tem samem wykluczająca możliwość przypadkowych wyników. Badania nad sprawdzeniem doświadczeń *Cooke'a* przez nas są obecnie w toku.

Nie odnosi się również bez zastrzeżeń do toksyny płoniczej druga właściwość zjawisk alergicznych polegająca na tem, że mają one charakter jednakowy, niezależnie od rodzaju antygeny. Najczęstszym typem odczynów alergicznych u człowieka przy wstrzykiwaniu allergenów doskórnie jest pokrzywka. Odczyn otrzymany zapomocą toksyny płoniczej jest odmienny, dość dla tej toksyny charakterystyczny. Wykazuje on jednak pewne podobieństwo do innych odczynów naczyniowych, a to ze względu, iż punktem jego działania są naczyńia skóry.

Odczyn Dick'a jako odczyn alergiczny?

Zwolennicy ujęcia jadu płoniczego, jako allergenu, wysuwają cały szereg zastrzeżeń, które według ich zdania nie pozwalają na traktowanie przesączu z hodowli paciorkowców płoniczych jako prawdziwego, pierwotnego jadu. Wśród tych badaczy najbardziej nieprzejednane stanowisko zajmują; *Groer* i *Redlich*, *Redlich* i *Progulski*, to też nasze rozważania będą się odnosiły głównie do zdania tych autorów.

Zauważone i cytowane przez nas wyżej zjawiska, jako to: możliwość zmiany odczynu ujemnego na dodatni u zwierząt i ludzi pod wpływem uprzedniego wstrzyknięcia swoistego antygeny, przemawia za tem, że istota odczynu posiada charakter alergiczny. Jednakże należy zauważyć, że to zjawisko

daje się do pewnego stopnia zauważyć i w stosunku do jadu błoniczego. W doświadczeniach naszych z *Przesmyckim*, o których później jeszcze mowa, udało nam się zapomocą wstrzyknięcia niewielkiej dawki jadu błoniczego świnkom znacznie podnieść skalę wrażliwości ich skóry na jad błoniczy.

Wszystko przemawia za tem, że w stosunku do jadu płoniczego w doświadczeniach na ludziach i zwierzętach mamy również do czynienia z podniesieniem skali tej wrażliwości. Fakt, że odczyn *Dick'a* ulegać może wpływowi nieswoistym, stanowi zdaje się cechę różniącą go od odczynu *Dehick'a*. Ta właściwość rzeczywiście cechuje odczyny alergiczne. Jednakże nie jest to jeszcze dostatecznym powodem, ażeby na zasadzie tej właściwości wnosić o niemożliwości ujęcia odczynu *Dick'a* jako odczynu toksycznego. Wskazuje to tylko na bądź co bądź odmienny mechanizm działania obydwu tych jadów.

Odczyn Schick'a i Dick'a pod względem czasu ich występowania.

Już sam wygląd obydwu odczynów, z których odczyn *Schick'a*, jak słusznie twierdzi *Groer*, winien być uważany za prototyp odczynu toksycznego, jest odmienny. Sprawą tą zajęli się szczegółowo *Groer i Redlich*, stosując metodę graficzną dla uwydatnienia różnic pomiędzy obydwoma odczynami. Odczyn *Schick'a* występuje powoli, po 12-u godzinach zazwyczaj jest jeszcze niewidoczny, maximum zaś nasilenia osiąga po 48-u godzinach, poczem powoli znika, zostawiając zazwyczaj pigmentację. Odczyn *Dick'a* ujawnia się już po 4 — 6 godzinach, maximum nasilenia spostrzegamy po 22-ch godzinach, poczem odczyn szybko zanika, stając się po 48 godzinach zazwyczaj niewidocznym. Zasadnicze różnice dotyczą również stosunku odczynu kontrolnego do odczynu z jadem nieogrzany w obydwu próbach. Odczyn kontrolny w próbie *Schick'a*, osiągając maximum nasilenia w końcu pierwszej doby i znikając bardzo szybko, wyprzedza znacznie odczyn z toksyną. Odczyn kontrolny *Dick'a* z ogrzany jadem, występując w tym samym czasie, jest jednoczesny z odczynem toksycznym. Ta równoczesność występowania odczynu z ogrzany i nieogrzany jadem płoniczym

upoważnia *Groera* do wniosku, że obydwa one pod względem jakościowym są jednakowe, różniąc się jedynie pod względem nasilenia, gdyż odczynnik przez ogrzewanie ulega osłabieniu. Opierając się na odmiennym przebiegu odczynu *Schick'a i Dick'a* twierdzi *Groer*, że t. zw. jad płoniczy nie jest jadem w istotnym znaczeniu tego słowa. Według naszego poglądu, któremu daliśmy wyraz w dyskusji z *Groerem* na I Zjeździe Epidemiologów i Mikrobiologów polskich (patrz Pamiętnik Zjazdu), powody te nie są przekonujące. Różnica w czasie występowania odczynu *Dick'a i Schick'a* zależy od tego, że jad płoniczy działa wybiórczo na naczynia skóry, wówczas, gdy jad błoniczy jest w pierwszym rzędzie jadem tkankowym, wtórnie zaś dopiero działającym na naczynia. Wobec wczesnego występowania odczynu *Dick'a* na skutek jego charakteru naczyniowego powstaje przypadkowa równoległość z odczynem kontrolnym. Ta przypadkowość nie upoważnia do identyfikowania odczynu z jadem ogrzanym i nieogrzanym. Zgadza się z ujęciem odczynnika *Dick'a* jako jadu naczyniowego, *Groer* podnosi, że odczyny naczyniowe są charakterystyczne dla odczynów alergicznych. *Irediemann* zwraca uwagę, że jest to zasadniczo słuszne, lecz nie upoważnia do wniosku odwrotnego — bowiem nie każdy odczyn naczyniowy musi być odczynem alergicznym. Zasadniczo porównywanie odczynów badanych z odczynem na toksynę błoniczą i odmawianie wszystkiemu, co nie odpowiada właściwościom jadu błoniczego, cech prawdziwej toksyny nie jest słuszne. Odczyn czerwony, który jest niewątpliwie odczynem toksycznym (podany przez *Brokmana*), osiąga maximum nasilenia po 5-u dobach. Sposób rozumowania *Groera* musiałby doprowadzić albo do zdyskwalifikowania odczynu czerwonego albo też odczynu *Schick'a*, jako odczynu toksycznego, co byłoby zasadniczym błędem.

Próby farmakodynamiczne.

Z odmiennym mechanizmem działania jadu płoniczego i błoniczego (jad naczyniowy, — jak tkankowy), pozostaje zdaje się w związku ich różne zachowanie się pod względem farmako-

dynamicznym. Pod odczynem farmako-dynamicznym rozumiemy te zmiany w nasileniu jakiejkolwiek reakcji, które występują pod wpływem dodania środków farmakologicznych, w pierwszym rzędzie adrenaliny i kofeiny. Metoda ta została opracowana pod kierunkiem *Groera* przez *Progulskiego i Heschelasa*. Przez szkołę lwowską została ona użytkowana dla celu odróżniania jadów pierwotnie toksycznych od jadów wtórnie toksycznych. Prototypem jadu pierwotnie toksycznego jest niewątpliwie jad błoniczy, działa on bowiem na ustrój zwierzęcy lub ludzki pierwotnie, to znaczy nie wymagając uczulenia tego ustroju. Prototypem jadu wtórnie toksycznego jest tuberkulina, która działa tylko na ustrój odpowiednio uczulony, bądź to przez chorobę, bądź też przez zastrzyk zabitych prątków gruźliczych. Po dodaniu małej dawki adrenaliny do jadu błoniczego odczyn *Schick'a* ulega nasileniu, natomiast odczyn tuberkulinowy po dodaniu adrenaliny słabnie. Po dodaniu kofeiny zachodzi w stosunku do każdego odczynnika zjawisko odwrotne (odczyn *Schick'a* słabnie, tuberkulinowy nasila się). Na zasadzie tych doświadczeń *Groer* uważa, że metoda ta pozwala na określenie charakteru badanego odczynnika. Wychodząc z tego założenia zajęliśmy się analizą farmako-dynamiczną odczynu *Dick'a*. Wykonywaliśmy odczyn *Dick'a* bez i z dodatkiem adrenaliny. W szeregu przypadków wykonywaliśmy u tego samego osobnika próbę farmako-dynamiczną zapomocą adrenaliny zarówno z odczynikiem *Dick'a* jak i *Schick'a*. Mogliśmy potwierdzić, iż odczyn *Schick'a* wyraźnie się nasilał, odczyn *Dick'a* zaś słabł, choć nieznacznie.

Jednocześnie z nami, choć niezależnie od nas, *Groer* i *Redlich* przeprowadzili te same badania z podobnym wynikiem. Wnioski jednakże wyprowadzone przez *Groera* oraz przez nas brzmią odmiennie. *Groer* i *Redlich* uważają, że próba ta upoważnia bezwzględnie do umieszczenia jadu płoniczego w rzędzie jadów wtórnie toksycznych, podobnych do tuberkuliny, a zatem nie można go zaliczyć do rzędu prawdziwych jadów, lecz allergenów. Nasze wnioski nie idą tak daleko. Według nas doświadczenia nasze wskazują jedynie, jak to już wyżej zaznaczyliśmy, na odmienny mechanizm działa-

nia jądów błoniczego i płoniczego. *Mautner* i *Friedemann* uzależniają odmienny wynik próby farmako-dynamicznej od tego, że jad płoniczy jest jadem naczyniowym. Według naszego zdania mógłby tu również odgrywać rolę odmienny stopień powinowactwa obydwóch jądów do komórek. Pragniemy jeszcze zaznaczyć, że osłabienie odczynu *Dick'a* pod wpływem adrenaliny było mniej wyraźne niż w odczynie tuberkulinowym, co przemawia za tem, że pod względem farmakodynamicznym odczyn *Dick'a* zajmuje miejsce pośrednie pomiędzy odczynem *Schick'a*, a odczynem tuberkulinowym.

Protokół Nr. 9.

	Jad błoniczy	Jad błoniczy + adrenalin.	Jad płoniczy	Jad pło- niczy + adrenalin.
S.	+	++		
C.	+	+++	++	+
O.			+ . ++	+

Ciepłota względna jadu płoniczego.

Następnym argumentem, który miał przemawiać według *Groera* za brakiem właściwości toksyny w jądzie *Dick'ów*, jest jego ciepłota. I tutaj zachodzi rzeczywiście zasadnicza różnica w stosunku do toksyny błoniczej. Jak wiadomo dłuższe ogrzewanie tej ostatniej do 60° niszczy ją, nawet w stanie stężowym. W celu otrzymania kontroli do próby *Schick'a* ogrzewamy rozcieńczoną toksynę w ciągu 15-tu minut do 75°. Natomiast dla otrzymania kontroli od odczynu *Dick'a* ogrzewa się 1/2 — 3-ch godzin jad *Dick'ów* do temperatury 100° dłużej lub krócej zależnie od metody poszczególnych pracowni. To długotrwałe ogrzewanie przyjęło się szczególnie u nas w tym czasie, gdy przygotowana toksyna dawała często odczyny rzekome. Toksyna wytwarzana obecnie daje już te odczyny rzadko. Czynione były przez nas próby ogrzewania rozcieńczonego jadu płoniczego w cieple poczynając od 73°. Wyniki tych doświadczeń podajemy poniżej.

Protokół Nr. 10.

	Toksyna	Kontrola (zwy- kła gotowana w ciągu 3 godz.	Kontr. ogrzew. przy 73° w cią- gu 2 1/2 godzin		Toksyna	Kontrola zwykła	Kontrola ogrzana w cią- gu 1 g. do 79°
F.	++	+	+	Cz.	+	—	—
S.	++	+	+	F.	++	—	+
Z.	+	—	—	G.	+	—	+
K.	+	—	—	I.	+	—	+
				J.	++++	—	+
				K.	+	—	+
				Kom.	+	—	—
				Kw.	++	—	—
				M.	+	—	+
				Ol.	+	—	+
				Sk.	++++	—	+
				W.	++	—	+
				L.	++++	—	—
	Toksyna	Kontrola zwykła jak wyżej	Kon- trola ogrzew w ciągu 3 godz. do 79°				
J.	+	—	+				
Sk.	++++	—	+				
W.	++	—	+				
L.	++	—	—				

Doświadczenia wskazują, że w ciepłocie 73° w ciągu 2 i pół godzin jad płoniczy ulega bardzo wybitnemu osłabieniu, prawie zrównyrując się z kontrolą zwykłą. Liczniejsze doświadczenia zostały wykonane z jadem ogrzanym do 79°. Ogrzanie w ciągu 3-ch godzin zrównywa go prawie całkowicie z jadem ogrzanym do 100° w ciągu 3-ch godzin; ogrzanie do 79° w ciągu 1-nej godziny już bardzo wybitnie osłabia działa-

nie jadu, robiąc go nawet nieczynnym dla niektórych dzieci oddziaływujących dodatnio. *Groer* uważa, że ogrzewanie nie niszczy bynajmniej w odczynniku *Dick'ów* składnika toksycznego, którego w nim nie ma, lecz ogrzewanie długotrwale osłabia jego własności, jak to ma miejsce w stosunku do wszystkich odczynników alergicznych. Już wybitne słabnięcie odczynu *Dick'ów* po ogrzaniu do 73° przemawia przeciwko koncepcji *Groera*, gdyż według jego zdania równoległe ogrzanie do 75° toksyny błoniczej niszczy wyłącznie składnik toksyczny. Kontrolę *Dick'ów* ogrzewamy według przepisu do 100° . *Groer* twierdzi, że składnik alergiczny ulega wówczas osłabieniu. Dla porównania ogrzewaliśmy toksynę błoniczą do 75 i do 100 . Żadnych różnic w nasileniu odczynu nie zauważyliśmy, co przemawia za tem, że składnik alergiczny (według poglądu *Groera* i *Kassowitz'a* są to nukleoproteidy) nie ginie przy 100 . Podobnie dłuższe ogrzewanie do 100° nie wpływa na osłabienie odczynu.

Protokół Nr. 11.

	Toksyna błonicza (0,05-10,0) ogrzana do 75° w przeciągu 15 minut	Toksyna błonicza ogrzana dodatkowo do 100° w ciągu 5 minut
K.	++	++
Rz.	+	+
Sz.	+	+

	Toksyna błonicza ogrzana do 100° w ciągu 5 minut	Toksyna błonicza ogrzana do 100° w ciągu 30 minut
K.	++	++
Rz.	++	++

Dwa następne doświadczenia przemawiają również za tem, że ogrzewanie nie osłabia składnika allergicznego. Pierwsze polegało na tem, że ogrzewaliśmy jad płoniczy do 150°. Nie mogąc tego uczynić w roztworze wodnym, przygotowaliśmy roztwory w oliwie i wykonaliśmy dwie próby: z jadem ogrzany do 100 i do 150°. Obydwa odczyny wypadło jednakowo, co przemawia za tem, że ogrzewanie nawet silne nie niszczy czynnika allergicznego, a jedynie toksyczny.

Protokół Nr. 12,

	Toksyna płonicza (roz. 1/40 w oliwie ogrzanej do 150° w ciągu 30 minut	Toksyna płonicza w oliwie ogrzana do 100° w ciągu 2 godzin
	+	+
	+	+
	+	+

Wreszcie anatoksyna płonicza, która jak wiadomo jest przechowywana w temperaturze 37°, nie słabnie w swem działaniu na skórę ludzką, będąc ogrzana w ciągu 3-ch godzin do 100, a wszak zawiera ona składnik allergiczny w stanie nienaruszonym (zbadano na 22 dzieciach). (prot. Nr. 13)

W wyniku powyższych doświadczeń nad ciepłochwiejnością jadu płoniczego nie sposób zgodzić się z poglądem, iż jad ogrzany jest identyczny z jadem nieogrzanym. Przeciwnie należy bezwzględnie przyjść do wniosku, że w odczynniku Dick'ów zawarty jest składnik o cechach toksycznych, bardziej ciepłostały, aniżeli jad płoniczy, jednakże wybiórczo poddający się wpływowi temperatury, przy ciepłotałości składnika allergicznego, dającego wyłącznie odczyny kontrolne.

Protokół Nr. 13.

	Anatoksyna płonicza (1/10) ogrza- na do 100° w ciągu 1 godziny	Anatoksyna płonicza nieogrzan.
B.	+++	++
F.	—	—
A.	+	+
R.	+	+
S.	+	++
T.	++	+
G.	++	+
L.	—	—
N.	++	++

Zobojętnianie według prawa wielorakich proporcji.

W dalszych swych rozważaniach nad jadem płoniczym wysuwa *Groer* zarzut, że nie zobojętnia się on ściśle według praw wielorakich proporcji. Prawo to jak wiadomo polega na tem, że z chwilą, gdy stwierdziliśmy, iż pewna określona dawka jadu zobojętnia się zapomocą określonej dawki antytoksyny, to i wielokrotna tej dawki jadu musi być całkowicie zobojętniona przez odpowiednią wielokrotną dawkę surowicy. Prawo to w całej pełni znajduje zastosowanie w stosunku do toksyny błoniczej oraz tężcowej. *Zingher* w swoim czasie znalazł, że jad płonicy podlega również temu prawu, *Groer* zaś ten fakt kwestjonuje. Jeśli nawet ten ostatni badacz ma słuszość, to fakt ten nie kwestjonowałby przynależności jadu płoniczego do jadów prawdziwych, albowiem i w stosunku do toksyny czerwonej to prawo nie znajduje całkowitego zastosowania. Przy użyciu mniejszych dawek toksyny wielorakość zostaje coprawda zachowana, przy użyciu jednak dawek większych, aniżeli 50 dosis letalis dla królika nie otrzymujemy całkowitego zobojętnienia przy użyciu wielokrotnej dawki antytoksyny.

Zobojętnienie zapomocą surowicy jadu płoniczego ogrzanego.

Już wyżej podaliśmy, że Groer uważa, iż tak zwany jad płoniczy jest identyczny z jadem ogrzanym. Dowodem po temu decydującym ma być zjawisko spostrzegane już w roku 1924 przez Zinghera. My również poczyniliśmy cały szereg spostrzeżeń w tym kierunku. Zjawisko to polega na fakcie zobojętniania zapomocą surowicy odpornościowej i to zarówno czynnej jak i nieczynnej (ogranej do 56°) nie tylko jadu płoniczego, lecz i jadu ogrzanego. To samo zjawisko dają w naszych doświadczeniach i surowice ozdrowieńców. Zjawisko to spostrzegali również Fiedemann, lecz jest zdania iż jest ono raczej wyjątkiem aniżeli prawem.

Protokół Nr. 14.

	Toksyna $\frac{1}{1000}$ ogrzana do 100°	Toksyna ogrzana $\frac{1}{500} + \text{Sur.}$ ozdrowieńca czynna aa.	Toksyna ogrzana $\frac{1}{500} + \text{Sur.}$ ozdrowieńca nieczynna aa.
G.	+	—	—
B.	+	—	—
Bau.	+	±	±
Kl.	+	±	±
M	+	—	—

	Toksyna $\frac{1}{1000}$	Kontrola $\frac{1}{100}$	Toksyna $\frac{1}{500} + \text{sur.}$ ozdrowieńca nieczynna aa	Toksyna ogrzana $\frac{1}{500} + \text{sur.}$ ozdrowień. nieczynna aa
G.	++	+++	—	—
P.	++++	++++	—	—
C.	++++	++++	—	—

Uwaga do protokołu: Wyniki podane odczytano po 24-ch godzinach.

Groer wyprowadza stąd wnioszek, że jad nieogrzany i jad ogrzany, jako zobojętnione zapomocą tej samej surowicy, muszą być identyczne. Jednakże pogląd ten nie przyjmuje pod uwagę możliwości, iż mamy tutaj do czynienia z dwiema odmiennymi funkcjami surowicy; wyrazem jednej z nich może być zobojętnienie czynnika toksycznego, drugiej zaś zobojętnienie czynnika, pozostającego po ogrza-

Protokół Nr. 15.

	Toksyna	Kontrola	Toksyna $\frac{1}{500}$ ogrzana	Toksyna $\frac{1}{250}$ ogrzana + surowica I aa (odczyn Dicka ujemny)	Toksyna $\frac{1}{2500}$ ogrzana + surowica ludz. II aa (odczyn Dicka ujemny)
Rz.	+	+	+	+	+

	Toksyna	Kontrola	Toksyna $\frac{1}{1000}$	Toksyna $\frac{1}{500}$ + surowica I aa	Toksyna $\frac{1}{500}$ + surowica II a
W.	++	—	++	—	—
Ch.	+	—	+	—	—

	Toksyna $\frac{1}{1000}$	Kontrola $\frac{1}{1000}$	Toksyna $\frac{1}{500}$ + surowica przeciwpłon. końska aa	Kontrola $\frac{1}{500}$ + sur. przeciwpłon. końska aa	
P.	+++	—	—	—	
St.	+	+	+	+	
W.	+	+	+	+	
L.	+	+	+	+	

niu toksyny (allergicznego). W doświadczeniach naszych mogliśmy ustalić, że te funkcje rzeczywiście nie zawsze idą z sobą w parze. Badając dwie surowice osobników z ujemnym odczynem *Dick'a* stwierdziliśmy, że zobojętniają one odczyn u osobnika oddziaływującego dodatnio, nie zobojętniają natomiast odczynu rzekomo ujemnego. Podobnie zachowywała się u nas surowica końska przeciwbłonicza (prot. Nr. 15).

Zobojętnienie zapomocą surowicy jad u błoniczego ogrzanego.

Groer przywiązywał tak wielkie znaczenie do faktu zobojętniania ogrzanego jadu błoniczego dlatego, iż według jego zdania jad błoniczy w stosunku do surowicy przeciwbłoniczej zachowuje się pod tym względem zupełnie inaczej. W doświadczeniach naszych staraliśmy się stwierdzić, czy pod powyższym względem nie uda nam się znaleźć analogji i w stosunku do toksyny błoniczej. Wykonaliśmy szereg doświadczeń, mieszając ogrzaną toksynę błoniczą z surowicą przeciwbłoniczą końską i wstrzykiwaliśmy dzieciom, dającym odczyn rzekomy (z jadem ogrzanym). Stwierdziliśmy tutaj pewien wpływ osłabiający surowicy przeciwbłoniczej na kontrolny odczyn *Schick'a*.

Protokół Nr. 16.

	Toksyna błonicza ogrzana (Kontrola) Rozcz. $\frac{1}{10}$	Toks. błonicza ogrzana (kon- trola) $\frac{1}{5}$ sur. przeciwbłon. końska aa
A.	+	+ - <u>+</u>
F.	++	+
L.	<u>+</u>	-

W dyskusji na pierwszym Zjeździe Mikrobiologów *Groer* kategorycznie przeciwstawił się mojemu pogładowi, iż mamy w tym wypadku do czynienia z zobojętnieniem, chociażby

częściowem, jadu ogrzanego i wypowiedział pogląd, że może tu być mowa jedynie o pewnych stopniach „działania ergotropowego“ (Pamiętnik str. 75). Ponieważ jednak wychodziliśmy stale z założenia, że jad płonicy jest toksyną, szukaliśmy sposobu znalezienia i pod tym względem całkowitej analogji pomiędzy obydwoma jadami. Dotychczasową niezgodność w wyniku doświadczenia tłumaczyliśmy sobie niejednakowemi warunkami doświadczałnemi. Należy wziąć bowiem pod uwagę, że przy otrzymywaniu surowicy przeciwbłoniczej wstrzykujemy koniom małe ilości bardzo silnego jadu w którym jest bardzo mało czynnika pozatoksycznego (allergicznego). Przy otrzymywaniu surowicy przeciwpłoniczej wstrzykujemy duże dawki słabej toksyny z dużą zawartością czynnika pozatoksycznego. Tem można było tłumaczyć, że surowica przeciwbłonicza zawiera słabe ciała odpornościowe dla czynnika pozatoksycznego,

Protokół Nr. 17.

	Toksyna błonicza (odczyn Schicka)	Kontrola (jad ogrzany)	Toksyna (w podwójnej dawce) + surowica a a	Kontrola w podwójnej dawce	Kontrola w poczwórnej dawce + surowica a a
Cym.	+	—	—		
Now.	++	—	—		
Mal.	+++	—	—		
Wól.	+++	<u>±</u>	—		
Pil.	+	+	—	++	—
Bar.	++	++	<u>±</u>	+++	<u>±</u>
Arc.	+	+	<u>±</u>	++	+

przeciwpłonicza zaś silne. Dlatego też stworzyliśmy takie warunki doświadczalne, przy których uodpornialiśmy dzieci antygenem błoniczym, zawierającym duże ilości czynnika pozatoksycznego; takim antygenem jest anatoksyna błonicza. Dziecku z ujemnym odczynem *Schick'a* wstrzyknięto dwukrotnie po 2 ccm. anatoksyny błoniczej w odstępach dwutygodniowych. W 4-tym tygodniu po ostatnim zastrzyku pobrano surowicę. W doświadczeniach na dzieciach, które poprzednio dawały silny odczyn toksyczny, wzgl. kontrolny, okazało się, że zobojętnia ona jad błoniczy i jad błoniczy ogrzany. względnie wybitnie osłabia działanie jednego i drugiego (prot. Nr. 17).

Doświadczenie powyższe stwierdza, iż zjawisko zobojętniania jadu płoniczego ogrzanego przez surowicę ozdowieńców po płonicy oraz surowicę przeciwpłoniczą końską nie może być uważane za argument kwestionujący charakter przesączu paciorkowców płoniczych, jako prawdziwej toksyny. W przeciwnym bowiem razie musielibyśmy uznać, że i jad błoniczy nie jest prawdziwą toksyną.

Rozszczepienie mieszanki surowicy z jadem płoniczym.

W roku 1924 *Zingher* zauważył, że, wstrzykując do skóry osobników wrażliwych na jad płoniczy mieszankę jadu z surowicą antytoksyczną ludzką, częstokroć po 24 godzinach nie spostrzegał żadnego odczynu, natomiast zjawiał się typowy odczyn *Dick'a* po 48 godzinach względnie jeszcze później. W innych znów przypadkach odczyn w miejscu wprowadzenia jadu z surowicą ulegał nasileniu wówczas, gdy w miejscu wprowadzenia samej toksyny odczyn po 48 godzinach ulegał już osłabieniu. Później zjawisko to spostrzegali *Groer*, *Johan*, *Paunz* i *Csoma*. Poniżej przytaczamy szereg spostrzeżeń poczynionych przez nas w tym kierunku.

Protokół Nr. 18.

		Toksyna 1/1000	Kontrola 1/1000	Toksyna 1/500 + su- rowica końska aa
R.	po 24-ch godz.	+++	—	+
	po 48-u godz.	++	—	++
Cz.	po 24-ch godz.	+	—	—
	po 48-u godz.	+	—	+
B.	po 24-ch godz.	++	—	+
	po 48-u godz.	+	+	++
Bak.	po 24-ch godz.	+	+	+
	po 48-u godz.	—	—	+
P.	po 24-ch godz.	+++	—	—
	po 48-u godz.	—	—	+

Zdaniem *Groera* objaw ten przeczy pojęciu jadu błoniczego jako toksyny. Nie ulega bowiem wątpliwości, że mamy tutaj do czynienia z rozszczepieniem jadu i przeciwjadu. Tego rodzaju rozszczepienie w stosunku do jadu błoniczego udaje się osiągnąć in vitro zapomocą środków chemicznych (*Morgenroth i Willanen, Groer i Kassowitz*). Natomiast in vivo rozszczepienie to osiągnął według swego zdania *Krelz*, wstrzykując zwierzętom, odpowiednio przygotowanym poprzednimi zastrzykami jadu błoniczego, jad ten zubożony całkowicie przez antytoksynę; u zwierząt występowały objawy zatrucia jadem błoniczym. *Groer i Grassberger* nie mogli stwierdzić obecności rozszczepionej toksyny w doświadczeniu na zwierzęciu, dążąc do rozszczepienia in vivo. Pomimo sprzeczności pomiędzy wynikami badań *Krelza* z jednej, a ostatnio wymienionych badaczy z drugiej strony, trzeba przyznać, iż to rozszczepienie w stosunku do jadu błoniczego jest więcej niż prawdopodobne. Tem rozszczepieniem tłómaczymy sobie uodparniające działanie zupełnie zubożonej mieszanki jadu z przeciwjadem. Próby w kierunku wykrycia zjawiska rozszczepienia w skórze ludzkiej

w stosunku, do jadu błoniczego o ile mi wiadomo, nie były dotąd ad hoc czynione. Jeśliby nawet te doświadczenia wypadły ujemnie, to upoważniły by one nas jedynie do wniosku następującego: powinowactwo jadu błoniczego do antytoksyny jest większe, aniżeli do komórek — stąd brak rozszczepienia; powinowactwo jadu płoniczego do antytoksyny jest mniejsze aniżeli do komórek — w wyniku czego następuje rozszczepienie. Uwzględnienie czynnika powinowactwa tłumaczy nam najzupełniej zagadkowe napozór zjawisko w sposób prosty, nie zmuszając do tworzenia nowych koncepcji. Inną koncepcję wysuwa *Groer*. Konstatując, że podobny wpływ jak surowica wywierają na różnorodne odczyny skórne, opóźniając ich występowanie, środki limfagogeniczne (morfina, pepton), *Groer* wysnuwa wniosek, że surowica przeciw-płonicza wywiera również nieswoisty, hamujący wpływ na odczyn *Dick'a* w skórze ludzkiej, podobny do t. zw. „Anticutin“ Löwensteina i *Pickerta* w stosunku do tuberkuliny.

Zjawiskiem powinowactwa jadu płoniczego do tkanek staramy się wytłomaczyć i inne spostrzeżenia poczynione przez *Groera* i *Redlicha* oraz przez nas. Gdy wstrzykujemy mieszanekę jadu z przeciwwyjadem do skóry całego szeregu osobników z odczynem *Dicka* dodatnim, okazuje się, że dla niektórych z nich mieszanek ta jest zupełnie obojętna,—stwierdzamy odczyny ujemne. U innych natomiast po wstrzyknięciu tejże mieszanki zjawia się odczyn wybitnie dodatni. Wtedy użyliśmy do zobojętnienia podwójną dawkę surowicy, lecz nadal nie spostrzegaliśmy zobojętnienia w stosunku do tych samych dzieci. Zjawisko to może być tłumaczone dwojako. *Park* i *Goldschmidt Spiegel* byli zdania, że dowodzi to mnogości toksyn i że w danym przypadku surowica zobojętniała jad, na który były wrażliwe niektóre dzieci, nie zobojętniała zaś jadu czynnego dla innych dzieci, stąd różnica w wynikach doświadczenia u poszczególnych osobników. Koncepcja jednakże powyższych badaczy przyjmująca, że jad płonicy składa się z całego szeregu jadów cząsteczkowych (partial), nie znalazła jeszcze dotąd potwierdzenia wyłączonego wszelką wątpliwość. Zdaniem na-

szem zjawisko powyższe daje się z łatwością wytłomaczyć niejednakowym stopniem powinowactwa jadu płoniczego do skóry poszczególnych osobników.

Ustosunkowanie się powinowactwa jadu płoniczego do komórek i antytoksyny.

Doświadczenia powyższe wyjaśniły nam, istotę zjawiska, które skłonni jesteśmy uważać za podstawowe w ujęciu mechanizmu działania jadu płoniczego. Pragniemy szczególnie je podkreślić, gdyż jest ono decydujące dla patogenazy płonicy. Uwydatnia się tutaj wyraźnie, iż efekt działania jadu na ustroj tam, gdzie wprowadzony jest on razem z antytoksyną, zależy od wzajemnego ustosunkowania się powinowactwa tego jadu z jednej strony do komórek, — z drugiej zaś do antytoksyny.

Z tem samem zjawiskiem mamy do czynienia *in vivo*, gdy jad wprowadzimy do ustroju, w którego sokach krąży antytoksyna. Nawet w obecności antytoksyny odczyn może wypaść dodatnio wówczas, gdy powinowactwo jadu do tkanek będzie większe, aniżeli do znajdującej się w sokach antytoksyny. Odbywa się tu niejako walka o jad pomiędzy komórkami ustroju, a antytoksyną. Wynik tej walki decyduje o wyniku odczynu. Ta walka o jad pomiędzy komórkami a antytoksyną jest charakterystyczna, nie tylko dla jadu płoniczego, lecz odgrywa również dużą rolę w leczeniu błonicy. W myśl tego zwracamy obecnie wielką uwagę przy produkcji na uzyskanie surowic o dużym stopniu powinowactwa antytoksyny do jadu błoniczego (*Madsen*). Również i w zatruciu jadem błoniczym walka pomiędzy antytoksyną i komórkami może się skończyć związaniem jadu przez komórki. Tem należy tłomaczyć zjawisko podane przez *Behringa*, w którym otrzymał on objawy zatrucia jadem błoniczym u świń i koni posiadających znaczny stopień odporności antytoksycznej.

Uwzględnienie stopnia powinowactwa obustronnego tłomaczy nam zjawisko, które również było wysuwane przez

przeciwników koncepcji *Dick'ów*. Okazuje się bowiem, że nie tylko surowica osobników z ujemnym odczynem *Dick'a* potrafi zobojętniać toksynę płoniczą i dawać odczyn wygasania, lecz nieraz tę własność posiadają i surowice osobników z dodatnim odczynem *Dick'a*. (*Frenklowa i Marqolisowa, Paunz i Csoma, Frank*).

Ta pozorna sprzeczność z naszego punktu widzenia jest zupełnie zrozumiała. Najwidoczniej u tych ostatnich ludzi walka o jad pomiędzy tkankami a antytoksyną wypada na niekorzyść tej ostatniej. W skutek tego ludzie ci dają dodatni odczyn *Dick'a*, choć w sokach ich krąży antytoksyna. Działanie tej antytoksyny możemy ujawnić dopiero wtedy, gdy zmieszamy ją z toksyną i wstrzykniemy osobnikom o mniejszym powinowactwie komórek do jadu, wzgl. *in vitro* damy czas na związanie się jadu z przeciwjadem i w ten sposób już przy wprowadzeniu do skóry jad będzie nieczynny. Przy wprowadzaniu natomiast jadu samego do skóry pozwalamy komórkom wrażliwym związać jad zanim on miał czas być zobojętnionym przez względnie słabą antytoksynę. Podkreślić tutaj jednak należy, że naogół pod tym względem daje się stwierdzić równoległość pomiędzy ujemnym odczynem *Dick'a* a własnościami surowicy. Zarówno *Toyoda* jak *Zoeller*, pozatem *Joe*, wreszcie *Debrè, Lamy i Bonnet* stwierdzali obecność antytoksyny wyłącznie u ludzi z ujemnym odczynem *Dick'a*.

Ogólne wnioski dotyczące poglądów na istotę jadu płoniczego.

W ten sposób w obecnej chwili istnieją cztery różniące się między sobą poglądy na istotę t. zw. jadu płoniczego. Pierwszy—to klasyczne ujęcie odczynu *Dick'a*, jako całkowicie analogicznego do odczynu *Schick'a*, zaś jadu płoniczego jako podobnego do jadu błoniczego. Na przeciwnym krańcu znajduje się pogląd *Groera, Progulskiego i Redlicha*, którzy uważają że przesącz *Dick'ów* nie jest jadem pierwotnym, lecz posiada cechy „wtórnie toksycznego flogogenu”, wskutek czego odczyn *Dick'a* nidy nie jest wskaźnikiem odporności antytoksycznej; że wreszcie antytoksyna przeciwplonicza nie istnieje, zaś zobojętniające własności surowicy polegają jedynie na hamowaniu działania jadu na wzór t. zw. anticutin. Pośrednie miejsce

między temi poglądami zajmuje koncepcja *Dochez* i *Stevenśa*, którzy uważają, że przesącz paciorkowców posiada cechy jednocześnie toksyny i alergenu („toxallergen“). Wreszcie nasz pogląd najbardziej zbliżony do poglądu *Dochez*, wypowiedziany niezależnie i wcześniej od tego ostatniego, różniący się jednak od niego dość znacznie. Według naszego zdania jad *Dick'ów* jest prawdziwą toksyną na wzór toksyny błoniczej, różni się zaś od tej ostatniej odmiennym ustosunkowaniem się powinowactwa do komórek ustroju z jednej, do antytoksyny zaś z drugiej strony, te różnice posiadają charakter raczej ilościowy, niż jakościowy. Dalej według naszego poglądu (i tu zgodni jesteśmy z *Dochez*), antytoksyna płonicza jest najzupełniej typowa, nie różniąc się zasadniczo niczem od przeciwyjadu błoniczego. *Friedemann* według ostatnio ogłoszonych przezeń prac zbliżył się do naszego poglądu, szczególnie ostro występując przeciwko zdaniu *Groera*, że antytoksyna płonicza nie istnieje; mówi on, że podobne substancje „przeciwzapalne“ o charakterze swoistym, a takimi są niewątpliwie własności zobojętniające surowicy przeciwpłoniczej, nie są znane w immunobiologii. Temu kryterjum swoistości odpowiadają jedynie prawdziwe ciała odpornościowe, do rzędu których należy antytoksyna.

B. Mechanizm działania chorobotwórczego paciorkowców.

Analiza mechanizmu działania na ustrój ludzki jadu, jako jednego z czynników chorobotwórczych paciorkowca płoniczego, w ten sposób została przeprowadzona. Obecnie pozostało jeszcze wyjaśnienie mechanizmu wpływu bakterji jako takiej, niezależnie od jadu przez nią wydzielanego. Jak już wyżej zaznaczyliśmy wyrazem tego działania są takie objawy w przebiegu płonicy, jak ogniska ropne (lymphadenitis, otitis), oraz objawy pasocznicowe. Niestety już a priori należy przyjść do wniosku, że nie uda nam się rozwiązać tego zagadnienia równie pomyślne, jak to miało miejsce w stosunku do jadu płoniczego. Tam bowiem mając miniaturę działania jadu w postaci

odczynu *Dick'a* mogliśmy, posiłkując się tym ostatnim, przeprowadzić analizę biologiczną na człowieku, bcz wszelkiej krzywdy dla tego ostatniego. Inaczej rzecz się przedstawia, gdy zbliżamy się do analizy działania samej bakterji. Konieczne jest badanie jej funkcji życiowych, a więc doświadczalne stosowanie bakterji żywych. W doświadczeniu na człowieku ta metoda jest oczywiście nie do przeprowadzenia, chyba tylko w przypadkach wyjątkowych, jak to miało miejsce z dobrowolnymi zakażeniami w doświadczeniach *Dick'ów* oraz *Nicoll'e'a*. Próby na zwierzętach do tej pory bardzo mało były stosowane. Do tych ostatnich należy odczyn *Dole'a* polegający na wstrzykiwaniu paciorkowców do skóry królika. Nasilenie odczynu zależy według autora od zjadliwości paciorkowców i idzie w parze z ciężkością obrazu klinicznego poszczególnego przypadku od którego zostały one pobrane. Lecz ta metoda zresztą ograniczona należy do metod pośrednich. Dążyć bowiem musimy do doświadczeń na człowieku. Dlatego też należało się uciec do paciorkowców zabitych. Należy być świadomym tego, że wnioski wypływające z badań nad działaniem paciorkowców martwych, wysnuwane być muszą z całą oględnością. Jak zobaczymy dalej skóra ludzka posiada indywidualny sposób oddziaływania na wprowadzoną doń zawieszinę zabitych paciorkowców, między innymi płoniczych. Jasne jest jednak, że charakter tego odczynu bynajmniej nie może być uważany za bezpośrednie odbicie wrażliwości tkanek badanego ustroju na paciorkowce. Może być on najwyżej dalekim zaledwie odgłosem zjawisk immunobiologicznych, odbiciem mającej się odegrać walki przy spotkaniu się z zarazkiem żywym. To też w warunkach obecnych można będzie uważać już za dużą zdobycz, jeśli uda się ustalić zależność pomiędzy wynikiem odczynu skór nego, a losami i charakterem tej walki ustroju z zarazkiem. Musimy tutaj z góry zrezygnować w znacznym stopniu z dążenia do wyjaśnienia tych czynników, przy pomocy których paciorkowiec walczy z ustrojem, choć i pod tym względem początki zostały już zrobione. Zwrócimy natomiast główną uwagę na wykrycie sposobu walki ustroju z zarazkiem. Sprawa

ta znajdzie szerokie uwzględnienie przy omawianiu patogenezy objawów septycznych w płonicy.

C. Analiza biologiczna klinicznego przebiegu płonicy.

Przeprowadziwszy analizę biologiczną poszczególnych funkcji zarazka płonicy, jesteśmy w stanie przystąpić do ścisłego rozbioru klinicznego przebiegu płonicy, również pod względem biologicznym. Dla ułatwienia sobie zadania podzielimy płonicę na kilka okresów, odcinających się od siebie dość ostro. Uwzględnimy więc, 1) wybuch choroby, 2) zjawianie się wysypki, 3) znikanie wysypki, będące zakończeniem pierwszego okresu choroby, 4) okres wolny od objawów; 5) okres tak zwanych powikłań, 6) okres zdrowienia.

Rzecz jasna, iż mamy tutaj do czynienia ze szematem, odpowiadającym przeciętnemu przypadkowi płonicy. Widujemy bowiem przypadki choroby w których nie jesteśmy właściwie w stanie przeprowadzić granicy pomiędzy poszczególnymi okresami. Uważając jednak szemat ten za podstawę do badań, postaramy się zanalizować każdy z tych okresów z powyżej zaznaczonego punktu widzenia. Celem naszym będzie wykazanie w jakim stopniu poszczególne obrazy oraz okresy przebiegu płonicy mogą być uzależnione od czynnika toksycznego z jednej strony, bakteryjnego zaś z drugiej. Zdajemy sobie sprawę z tego, że nasze dążenie nie może jeszcze w tej chwili znaleźć całkowitego rozwiązania; niewątpliwie uwydatnią się tutaj luki, których wypełnienia oczekiwać można dopiero od dalszych badań. Ze względów pedagogicznych chronologicznie pierwszy punkt, a więc sprawę wybuchu choroby, omówimy po wyczerpaniu następnych punktów, gdyż zrozumienie pierwszego stanowi logiczną konsekwencję analizy punktów następnych.

Zjawianie się wysypki.

Geneza wysypki została wyjaśniona całkowicie przez *Gabryczewskiego* oraz przez *Dick'ów*. Już pierwszy, wstrzykując dzieciom swą szczepionkę, zauważył częste występowanie objawów przypominających płonicę, przyczem występowała cha-

rakterystyczna wysypka. Badacz ten był przekonany, że objawy te zależne są od obecności jadu i wypowiedział pogląd, że toksyna posiada decydujące znaczenie dla patogenazy płonicy. Wstrzyknięcie jej według zdania *Gabryczewskiego* wywołuje objawy zupełnie analogiczne do intoksykacji szkarlatynowej. Zagadnienie to jeszcze wyraźniej zostało postawione i rozwiązane przez *Dick'ów*. Jak wiadomo *Dick'owie* wypowiedzieli przypuszczenie, iż podobnie jak objawy błonicy zależne są od jadu wydzielanego przez umiejscowione w gardzieli laseczki, tak i objawy pierwszego okresu płonicy wywołane są przez jad, wytwarzany w gardzieli przez paciorkowce. Konieczną konsekwencją tego poglądu było przeprowadzenie dowodu, że sam jad jest w stanie wywołać objawy przypominające płonicę. To też badacze ci wstrzykiwali ludziom z dodatnim odczynem *Dick'a* podskórnie 1000 jednostek skórnych jadu płoniczego. U ludzi tych występowała gorączka, wymioty, wysypka, eozynofilia, częstokroć łuszczenie, *Kundratitz* zastosował dawki większe, dochodzące do 5000 jednostek skórnych i wówczas prawie u wszystkich dzieci z dodatnim odczynem *Dick'a*, występowała wysypka o charakterze płoniczej. W naszych doświadczeniach objaw ten również miał miejsce. Z ośmiorga dzieci, którym wstrzyknęliśmy 4000 jednostek skórnych toksyny, u czworga wystąpiła typowa wysypka płonicza.

Niektórzy badacze kwestjonowali, czy wysypkę tę należy przypisać swoistemu działaniu toksyny paciorkowcowej, gdyż i wysypka po zażyciu chininy, nirwanolu częstokroć przypomina wysypkę płoniczą. *Bürgers* sądzi, że i inne przesączce bakteryjne mogą dać wysypkę, całkowicie podobną do płoniczej. Słusznie jednak zwraca uwagę *Friedemann*, że według licznych doświadczeń (*Kundratitz*, *Moriwaki*, *Place i Boucart*), jedynie wysypka, wywołana przez toksynę paciorkowców płoniczych, daje objaw wygasania z swoistą surowicą odpornościową oraz z surowicą ozdrowieńców.

Niewątpliwie więc wysypka w przebiegu płonicy wywołana jest przez jad, który wydzielają paciorkowce znajdujące się w gardzieli. Należy jednak

w myśl naszych poprzednich rozważań raz jeszcze podkreślić, że jad ten może wywołać wysypkę tylko u tych ludzi, których komórki skóry, wzgl. naczyń krwionośnych posiadają dostateczne powinowactwo do jadu. Szczególnie pod tym względem pouczające są doświadczenia *Paunz'a* i *Csomy* z Kliniki *Bokay'a*, którzy wstrzykiwali toksynę trzem kategorjom niemowląt. U dzieci z dodatnim odczynem *Dick'a* po wstrzyknięciu toksyny występowała wysypka; u niemowląt z ujemnym odczynem, lecz brakiem antytoksyny zjawiała się tylko gorączka bez wysypki. Wreszcie u niemowląt z ujemnym odczynem i obecnością antytoksyny nie występowały żadne objawy chorobowe. Stąd widzimy, że dla wystąpienia wysypki niezbędny jest pewien dostateczny stopień powinowactwa do jadu. W wyjątkowych wypadkach, jak o tem pouczyło nas doświadczenie przy zastosowaniu dużej dawki toksyny, może wystąpić wysypka i u osobnika z ujemnym odczynem *Dick'a*. Niewątpliwie bowiem niewrażliwość skóry na toksynę *Dick'a* jest natury jedynie względnej. Przy zastosowaniu dziesięciokrotnie większego stężenia toksyny, aniżeli używamy do odczynu *Dick'a*, cały szereg niemowląt daje odczyn dodatni. Za tem przemawiają doświadczenia *Cooke'a* oraz nasze. Tem tłumaczymy sobie wystąpienie u typowej wysypki płoniczej u dziecka z ujemnym odczynem *Dick'a* po wstrzyknięciu 4000 jednostek toksyny. (7-ro innych dzieci również z odczynem *Dick'a* ujemnym po wstrzyknięciu tejże dawki nie dało wysypki).

St. 5 lat. Odczyn *Dick'a* ujemny. Wstrzyknięto 5000 jednostek toksyny. Tegoż dnia wieczorem nieznaczna wysypka. Następnego dnia typowa wysypka płonicza na całym ciele. Przed upływem 48 godzin wysypka znika.

Znikanie wysypki płoniczej.

Zjawisko znikania wysypki jest już nieco trudniejsze do wytłumaczenia i najprawdopodobniej mechanizm jego nie jest jednakowy dla każdego przypadku. Po pierwsze wysypka może ustępować wskutek tego, iż sprawa chorobowa w gardzieli wygasa. Powtóre, jak wyżej zaznaczyliśmy, paciorkowce na zasadzie badań *Ciuca* i *Manioli*, pozatem *Nobecourt'a* *Mar-*

tin'a oraz *Bize'a* w ustroju ludzkim zatracają do pewnego stopnia na pewien okres czasu zdolność wytwarzania toksyny. Jednakże te dwie okoliczności nie są jeszcze wystarczające dla wytłomaczenia tej prawidłowej okresowości, jaka cechuje czas trwania wysypki i to niezależnie od znacznych nieraz zmian w gardzieli. Utrzymywanie się wysypki płoniczej w drugim tygodniu choroby spotykamy bardzo rzadko. Dlatego też należy szukać innego podłoża biologicznego, któreby nam wytłomaczyło ustępowanie wysypki.

Dla wyjaśnienia tego zagadnienia okazało się pomocnem śledzenie odczynu *Dick'a* w przebiegu choroby. W pierwszych dniach płonicy odczyn *Dick'a* jest przeważnie dodatni według *Zinghera* w 91,3% przypadków, według *Joe* 95,12%, *Debrè* i *Lanny* w 67,2%, inni autorzy otrzymują mniejszy odsetek dodatnich odczynów, tak *Bokay* w 37%, *Jakobowicz* w 42,9%, *Szenajch* i *Bogdanowicz* zanotowali 50% odczynów dodatnich. *Schottmüller* u chorych w dniu przyjęcia ich do szpitala stwierdził aż 91% odczynów dodatnich. Dane te potwierdzają całkowicie pogląd, iż odczyn *Dicka* jest, wskaźnikiem wrażliwości na płonicę. Z drugiej strony wiemy jednak, że na płonicę zapadają z małymi wyjątkami jedynie ludzie z dodatnim odczynem *Dick'a*. Ponieważ jednak u wszystkich autorów odsetek *Dick*—dodatnich w pierwszych dniach choroby jest znacznie niższy od 100%, należy przyjść do wniosku, iż już w pierwszych dniach choroby u całego szeregu chorych pierwotnie dodatni odczyn, ustąpił miejsca odczynowi ujemnemu. Zachowanie się odczynu *Dick'a* w dalszym przebiegu choroby rzeczywiście wskazuje na to, iż mamy tutaj do czynienia ze zjawiskiem o znacznej prawidłowości. Z każdym dalszym dniem choroby odsetek dodatnich odczynów zmniejsza się. Interesujące są pod tym względem zestawienia *Joe'go*; który znalazł pomiędzy 1 — 5-tym dniem choroby 95,15% odczynów dodatnich, pomiędzy 6 — 10 dniem 79,10%, 11—15 55,33%, 16—20 32,67%, 21—25 16,38%, 26—30 10,97%, 31 — 35 4,76%, *Bogdanowicz* i *Szenajch* stwierdzili również powoli zmniejszający się odsetek odczynów do-

datnich, który u nieleczonych surowicą w 5-tym tygodniu wynosi 18%.

Naogół wszyscy badacze zgadzają się co do tego, iż w późnym okresie zdrowienia odsetek odczynów dodatnich jest bardzo niski. Na materiale naszym z *Hirschfeldową* i *Przemyskim* stwierdziliśmy 10% odczynów dodatnich. *Okell* i *Parish* znaleźli 18%, *Rademaker* na materiale 280 chorych 4%, zaś *Schottmüller* na 682 chorych tylko 2,3%.

Wszystkie te badania upoważniają nas do wniosku, że już w momencie znikania wysypki płoniczej conajmniej 20% chorych zmienia odczyn *Dick'a* z dodatniego na ujemny, pomiędzy więc temi zjawiskami zaznacza się pewna równoległość, wskazująca na prawdopodobieństwo jednolitej ich genezy. *Dick*owie przypuszczali, że w tym okresie czasu zaczyna się pojawiać w ustroju antytoksyna, która powoduje znikanie wysypki i zobojętnianie toksyny wprowadzonej do skóry. Jednakże badania szeregu autorów (*Dochez*; *Debré*, *Lamy* i *Bonnet*), wykazały, że w tym okresie czasu, to jest w początkach drugiego tygodnia choroby, surowica chorych nie zobojętnia jadu płoniczego *in vitro* i nie daje objawu wygasania, nie zawiera więc antytoksyny. Z uwagi na powyższe, wypowiedzieliśmy pogląd, iż niewrażliwość skóry chorego w tym okresie na jad płonicy, zależy nie od obecności antytoksyny, lecz od stanu anergji, pewnego wyczerpania wrażliwych komórek pod wpływem zadziałania nań czynnika chorobotwórczego. Zdając sobie sprawę, że ta hipoteza musi znaleźć uzasadnienie doświadczalne, zanim będzie mogła być przyjęta, przystąpiliśmy do doświadczeń wyżej podanych w których dzieciom, z dodatnim odczynem *Dick'a* wstrzykiwaliśmy jad, wzgl. paciorkowce płonice i osiągnęliśmy anergję skóry, wyrażającą się w zmianie odczynu z dodatniego na ujemny. Doświadczenia te według naszego zdania stanowią analogję do przebiegu choroby oraz zanikania wysypki. W płonicy, podobnie jak to miało miejsce w naszym doświadczeniu, pod wpływem wydzielanego przez paciorkowce jadu, wrażliwe komórki skóry tracą posiadane poprzednio powinowactwo do jadu, występuje stan anergji, wysypka znika. Już przedtem,

około 5-dnia choroby zaczyna ona blednąć. Nasz pogląd w związku z uzasadnieniem doświadczalnym został całkowicie przyjęty przez *Friedemann'a*, który zgadza się, iż znikanie wysypki jest objawem przeważnie występującej wówczas anergji na jad. Pogląd ten tłumaczy nam szereg faktów, dotyczących zachowania się odczynów *Dick'a* w przebiegu choroby, faktów nieco sprzecznych, nie dających się wytłumaczyć w myśl poprzedniej koncepcji *Dick'ów*. Niektórzy autorzy zauważyli (*Nobel* i *Orel*, *Szczęśny* i *Kaczorowska*, *Szenajch* i *Bogdanowicz*), iż odczyn *Dicka* ujemny w końcu pierwszego, względnie początku drugiego tygodnia choroby, staje się znów dodatni w trzecim lub czwartym tygodniu choroby i wówczas pozostaje nadal takim, lub ostatecznie staje się znów ujemnym. Zgodnie z pierwotną koncepcją *Dick'ów* to zjawisko należałoby tłumaczyć występowaniem i ponownem znikaniem antytoksyny, co było trudnem do pomyślenia. W myśl naszego poglądu sprawa przedstawia się w sposób następujący. Ujemny odczyn w początku drugiego tygodnia jest wyrazem anergji; w następnych tygodniach choroby skóra znów odzyskuje powinowactwo do jadu i w tym momencie znów zostają stworzone warunki do wystąpienia odczynu dodatniego. Jednakże w większości przypadków w tym okresie czasu już zjawia się antytoksyna dlatego też odczyn pozostaje nadal ujemny, choć obecnie podłożem tego zjawiska jest już nie anergja lecz właśnie obecność antytoksyny. W niektórych, dość rzadkich przypadkach, zjawienie się antytoksyny ulega opóźnieniu; o tem wiemy dobrze, choćby ze względu na niejednakowy efekt leczniczy surowic poszczególnych ozdrowieńców. W przypadkach tych właśnie otrzymujemy dodatni odczyn *Dick'a* w późniejszych tygodniach choroby, gdyż w obecności odzyskanego ponownie powinowactwa skóry do jadu ten ostatni, wobec braku lub niedostatecznego miana antytoksyny, nie ulega zobojętnieniu. Dopiero później, o ile antytoksyna, choć opóźniona, się zjawi, odczyn staje się ponownie ujemny. Wiemy, że te właśnie przypadki z opóźnionem występowaniem antytoksyny i utrzymującym się dodatnim odczynem *Dick'a* są specjalnie usposobione do nawrotów, do ponownego rozwinięcia się peł-

nego obrazu płonicy. Dwa takie przypadki zostały opisane przez *Boqdanowicza* i *Szenajcha*. Podobny przypadek był spostrzegany przez nas w szpitalu przy ul. Kopernika. U dziecka w drugim i w początku 3-go tygodnia choroby stwierdziliśmy dodatni odczyn *Dick'a*. Po kilku dniach wystąpiła ponownie angina i typowa wysypka płonicza. Po tym powtórnym okresie wysypkowym odczyn *Dick'a* stał się ujemny.

O ile ujemne odczyny w końcu pierwszego tygodnia choroby, należy przypisać zjawisku anergji, o tyle odczyny ujemne w późnych okresach zdrowienia są niewątpliwie zależne od obecności antytoksyny. Pod tym względem zbyteczne jest podawanie piśmiennictwa, gdyż co do tej kwestji niema żadnej różnicy zdań. W niezliczonych naszych doświadczeniach przy posługiwaniu się surowicą ozdrowieńców, znajdujących się w późnym okresie zdrowienia, a mających ujemny odczyn *Dick'a*, ani razu nie spotkał nas zawód; surowica stale wykazywała zobojętniające własności dla jadu płoniczego.

Na zasadzie powyższego wnioski nasze dotyczące genezy powstawania i znikania wysypki płoniczej dadzą się streścić w sposób następujący; 1) wysypka płonicza wywołana jest przez jad, wytwarzany w gardzieli jako wynik czynności życiowej paciorkowców płoniczych. 2) Wysypka może powstać jedynie u tych ludzi, których wrażliwe komórki skóry (naczyń), posiadają dostateczne powinowactwo do jadu i którzy nie rozporządzają taką ilością antytoksyny, która potrafiłaby jad ten zobojętnić. 3) Czas trwania wysypki zależy: a) od długotrwałości stanu zapalnego w gardzieli, b) od czasu zachowania toksyczności przez paciorkowce, tam się znajdujące c) od momentu wystąpienia anergji skóry pod wpływem bodźca chorobotwórczego.

Okres wolny od objawów.

Po zniknięciu wysypki w typowych przypadkach płonicy stan dziecka poprawia się, ciepłota powraca do normy i wtedy następuje okres wolny od objawów chorobowych. W wielu

przypadkach mamy wówczas ostateczne wyzdrowienie, w innych natomiast, najczęściej w ciągu trzeciego tygodnia choroby, występują objawy chorobowe, stanowiące t. zw. drugi okres płonicy. W tych ostatnich przypadkach pomiędzy pierwszym okresem płonicy, a tym ostatnim istnieje jakgdyby przerwa. Ten ostatni fakt w głównej mierze sprzyjał pogładowi, iż te dwa okresy choroby są wywołane przez odmienne zarazki: pierwszy przez nieznaną zarazkę płonicy, drugi zaś przez paciorkowce. Obecnie większość autorów nawet ci, którzy uznają istnienie dodatkowych zarazków—aktywatorów (*Mandelbaum, Zlatogorow*), stoją na stanowisku unitaryzmu etjologicznego w tym sensie, że wszystkie objawy obydwóch okresów płonicy uzależniają od działania paciorkowca. W związku z tem nasuwa się zagadnienie, co się dzieje z paciorkowcami płoniczemi w okresie wolnym od objawów; gdzie i w jakiej postaci zostają one zachowane, dlaczego są one w tym okresie nieczynne; wreszcie jakie siły powodują ich ponowne rozmnażanie się w ustroju oraz nabieranie własności chorobotwórczych, wyrażających się odmiennie niż w I-szym okresie. Należy przyznać, że na wszystkie te pytania obecny stan nauki nie daje jeszcze odpowiedzi; niektórych z tych zagadnień nie zaczęto jeszcze nawet opracowywać.

Zapoczątkowanie badań w tym kierunku jest niewątpliwą zasługą szwajcarskiego pedjatri *Fanconi'ego*. Badacz ten wstrzykiwał dzieciom, chorym na płonicę, pod skórę zawieszinę paciorkowców, wyhodowanych z przypadku odry. Stwierdził on, iż u chorych w pierwszym i drugim tygodniu choroby pod wpływem tego zastrzyku nie występuje żaden odczyn, pojawia się zaś on dopiero w trzecim tygodniu choroby. Według *Fanconi'ego* dzieci zdrowe wszystkie bez wyjątku dają odczyn dodatni. Na zasadzie swych doświadczeń autor dochodzi do wniosku, iż czynnik chorobotwórczy w płonicy (autor nie stoi na stanowisku etjologii paciorkowcowej płonicy) wywołuje anergję w stosunku do paciorkowca.

Uznając paciorkowiec płoniczy za zarazek swoisty, używaliśmy do doświadczeń naszych zawieszinę tych paciorkowców, przyczem wstrzykiwaliśmy ją nie podskórną, jak to czy-

nił *Fanconi*, lecz doskórnie, gdyż ta ostatnia metoda pozwala na dokładniejszą ocenę wyniku. W pierwszych doświadczeniach pojawiał się odczyn nieraz bardzo silny, przytem o charakterze przypominającym odczyn *Dick'a*. Przypuszczaliśmy, że pomimo przemycia paciorkowców nie zostały one uwolnione całkowicie od zawartego w nich jadu. Tymczasem celem naszym było otrzymanie czystego odczynu paciorkowcowego, z możliwem wyeliminowaniem działania jadu. W tym celu przechowywaliśmy paciorkowce płonice w cieplarni w ciągu kilku tygodni z dodatkiem 0.5% formaliny, poczem wstrzykiwaliśmy 0,1 ccm. do skóry. Doświadczenia porównawcze przekonały nas, że obecność toksyny w szczepionce jest czynnikiem niepożądanym, maskującym wynik odczynu, gdyż częstokroć odczyn z paciorkowcami formalinowemi był ujemny, wówczas gdy zwykła zawiesina paciorkowców dawała odczyn dodatni. W innych przypadkach odczyn z paciorkowcami formalinowemi wypadal jedynie słabiej.

Protokół Nr. 19.

	Zawiesina paciorkow- ców	Zawiesina paciorkow- ców z formaliną
Mik.	+	-
Koz.	+	-
Rad.	++	±
Lew.	+	±

W doświadczeniach powyższych stosowaliśmy zawiesinę zawierającą 25 mil. w 1 ccm. Powstaje kwestja czy dawka przez nas stosowana jest odpowiednia dla tych doświadczeń. Chodzi bowiem o otrzymanie jaknajostrejszych wyników.

Jeśli dawka jest zbyt mała, możemy otrzymać zbyt dużo odczynów ujemnych. Zbyt duża dawka zatrzeć może różnice osobnicze. Ten, zdaje się, błąd popełnił *Janconi*, otrzymując przy stosowaniu swojej dawki u dzieci zdrowych, stale odczyny dodatnie. Dlatego też z początku zwróciliśmy się do dzieci zdrowych. Operując różnemi dawkami w końcu zatrzymaliśmy się na zawieszynie, zawierającej 25 milionów paciorkowców w 1 ccm. Przy stosowaniu bowiem tej zawieszyny uwydatniły się silne różnice osobnicze: około 60% dzieci dawało odczyn dodatni, około 40% odczyn ujemny. Ogółem zbadaliśmy w tym kierunku 181 dzieci, wykonywując jednocześnie odczyn *Dick'a*. Dodatni odczyn paciorkowcowy określamy jako P +, ujemny jako P —. Dodatni odczyn *Dick'a*, jako D + ujemny jako D —. W ten sposób spostrzegaliśmy D + P + u 32 dzieci, D + P — u 14 dzieci, D — P + u 78 dzieci, D — P — u 57 dzieci. Przytem dała się zauważyć niezależność odczynu paciorkowcowego nie tylko od odczynu *Dick'a* wykonanego z jadem lecz i od wyniku odczynu z jadem ogrzanym. Tak spostrzegaliśmy nieraz przy dodatnim odczynie z jadem ogrzanym odczyn paciorkowcowy ujemny, z drugiej zaś strony przy ujemnym odczynie z jadem ogrzanym bardzo silny odczyn paciorkowcowy. Należy zaznaczyć, że pod względem wyglądu odczyn paciorkowcowy różni się od odczynu *Dick'a*. Nacieczenie jest znaczniejsze, przyczem w środku nacieczenia występuje mała grudka, uwarunkowana prawdopodobnie wprowadzeniem paciorkowców, jako ciała obcego. Maximum nasilenia odczynu ma miejsce po 24-ch godzinach, jednakże, jak słuszenie na to zwracają uwagę w pracy swej *Bogdanowicz i Szenajch*, należy skontrolować wynik odczynu prócz tego po 20-u i raz jeszcze po 48 godzinach; albowiem niejednokrotnie występują odczyny spóźnione (w 6% ogółu odczynów dodatnich) i wczesne zanikające już po 24 godzinach (10% przypadków). Za dodatni uważaliśmy odczyn o średnicy przynajmniej 1 cm. (+) Ze względu na interesujące nas zagadnienie, odczyny wykonywaliśmy od końca okresu wysypkowego zazwyczaj dwa razy tygodniowo. Stwierdziliśmy, że w tym czasie odczyn paciorkowcowy

prawie u wszystkich dzieci jest zupełnie ujemny. Pod tym względem spostrzegaliśmy tylko bardzo nieliczne wyjątki, częściej u niektórych dzieci leczonych surowicą, u których odczyn paciorkowcowy pozostawał stale dodatni. *Szenajeb i Bogdanowicz* otrzymali u dzieci w pierwszym tygodniu płonicy 25^o/₁₀₀ odczynów dodatnich i przyznają, że prawie wszystkie dzieci przechodzą przez okres odczynu ujemnego.

Protokół Nr. 20.

	Odczyn paciorkowcowy		Odczyn paciorkowcowy	
Zeb. 8-y dzień choroby	—	Raj. 9-y dzień choroby	—	
Ost. 12-y dzień choroby	—	Sz. 6-y dzień choroby	—	
Karn. 1-y dzień choroby	—	Zoł. 10-y dzień choroby	—	
Zad. 11-y dzień choroby	—	Hil. leczona surowicą	4-y dzień	—
Par. 13-y dzień choroby	—		8-y dzień	++
Kr. 7-y dzień choroby	—	Zer. 7-y dzień choroby	+	

Wyżej zaznaczyliśmy, że dzieci zdrowe dają około 60% odczynów dodatnich. Ponieważ chorzy w drugim tygodniu choroby prawie bez wyjątku oddziałują ujemnie, możliwe są tutaj dwa wnioski: 1) albo na płonicę zapadają jedynie dzieci z ujemnym odczynem paciorkowcowym, 2) albo przebycie wysypkowego okresu choroby odbiera komórkom skóry zdolność oddziaływania na zawiesinę paciorkowców. Za tym ostatnim przypuszczeniem przemawia spostrzegany przez nas przypadek, w którym dziecko, jeszcze zdrowe dn. 5.XI dawało silny odczyn paciorkowcowy, 21.XI zapadło na płonicę, zaś odczyn

wykonany 29.XI dał wynik ujemny. Zjawisko takie udało się wywołać również doświadczalnie. Wstrzykiwaliśmy dzieciom z dodatnim odczynem paciorkowcowym po 4000 jednostek toksyny płoniczej, wzgl. $1\frac{1}{4}$ miliarda paciorkowców płoniczych podskórnie. Wykonany po dwóch dniach odczyn paciorkowcowy dawał często wynik ujemny, względnie występował słabiej, z tem ażeby po kilku dniach zazwyczaj powrócić do poprzedniego swego stanu.

Protokół Nr. 21.

	17.XII	20.XII	21.XII	22.XII	24.XII	31.XII
	Odczyn paciorkow- cowy	Inj. 3000 jedn. toksy- ny pło- niczej	Inj. 2000 jedn. toks. płoni- czej	Od- czyn paciorkow- cowy	Od- czyn paciorkow- cowy	Od- czyn paciorkow- cowy
Bor.	+			+	—	±
Lis.	+			+	—	±
Gol.	+			±	—	++
Gal.	+++			+	±	+
Szaj.	+			+	+	+
Rat.	+			±	±	—

Na zasadzie powyższego, w związku ze stwierdzanym na ogół ujemnym odczynem *Dick'a* w drugim tygodniu choroby, musimy przyjść do wniosku, że okres wolny od objawów cechuje się stanem anergicznym, zarówno w stosunku do jadu, jak też do ciał paciorkowców płoniczych. Do poprzednio podanych dowodów pragnę dołączyć jeszcze dwa dalsze. Jeden z nich został przeprowadzony

przez *Kundratilza*, który, wstrzykując dzieciom w drugim tygodniu choroby 5000 jednostek toksyny płoniczej, nigdy nie otrzymywał wysypki. Drugie doświadczenie, ujawniające anergję w stosunku do paciorkowców i przytem anergję dotyczącą nie tylko skóry, lecz całego ustroju, zostało wykonane przez nas. Wstrzyknięcie dzieciom w tym okresie czasu 200 — 600 milionów paciorkowców płoniczych pod skórę (szczepionka była przygotowana bez dodatku formaliny) nie wywołuje żadnych objawów, ani ogólnych ani miejscowych.

Drugi okres płonicy (okres powikłań).

Obecnie przechodzimy do okresu powikłań. Wśród nich możemy odróżnić klinicznie następujące typy: 1) zapalenie nerek, 2) lekkie powikłania o charakterze nieropnym: stan zapalny gruczołów chłonnych, obrzmienie i bolesność stawów, 3) powikłania ropne, z których jako częste należy wymienić zapalenie ucha środkowego i zapalenie gruczołów szyjnych, jako rzadsze — zapalenie oplucnej, ropne zapalenie stawów. Zajęliśmy się analizą głównie powikłań trzeciej kategorii. Postawiliśmy sobie pytanie, jakie zmiany biologiczne w ustroju warunkują tak różnorodny w poszczególnych przypadkach obraz chorobowy: obraz niczem nie zamąconego okresu zdrowienia, lub też mniej lub bardziej ciężkich stanów septycznych w drugim okresie choroby. I tutaj również zgodnie z zasadniczą linią naszych rozumowań należało wziąć pod uwagę ustosunkowanie się ustroju z jednej strony do toksyny płoniczej, z drugiej zaś do paciorkowców, jako takich.

Zależność powikłań od zachowania się odczynu Dick'a.

Pierwsze pytanie, jakie postawiliśmy sobie, polegało na wyjaśnieniu czy powikłania znajdują się w jakiejkolwiek bądź zależności od zachowania się odczynu *Dick'a* w przebiegu płonicy w poszczególnych przypadkach. Pod tym względem zbadaliśmy 50 dzieci. Nie zauważyliśmy jednak żadnej zależności między wynikiem odczynu w okresie poprzedzającym wystąpienie powikłań oraz występowaniem tych ostatnich. Wśród

45 dzieci z ujemnym odczynem *Dick'a* spostrzegaliśmy 15 przypadków powikłań, wśród 5 ga dzieci z dodatnim odczynem wystąpiło powikłanie u jednego.

Protokół Nr. 21a.

	Toksyna	Kontrola	Dalszy przebieg choroby
Par. 13 lat 17 dzień choroby	—	—	Nephritis hemorrhagica
Krar. 4 lata 11 dz. choroby	+	—	Nephr. haem. et lymphaden. colli
Raj. 4 lata 6-y dz. choroby	—	—	bez powikłań
Ilk. 7 lat 14-y dz. choroby	—	—	lymphaden purul.
Kacz. 3 lata 15-y dz. chor.	—	—	Nephr. haemor
Jas. 9-y dz. choroby	—	<u>+</u>	Otitis. med. purul.
Koz. B. 4-y dzień choroby	+	—	bez powikłań
Koz. 3 lata 8-y dz. choroby	+	—	bez powikłań
Kal. 8-y dz.	+	—	bez powikłań
Parz. 17-y dz. chor.	—	—	bez powikłań

Doświadczenia nasze miały na celu ustalenie zależności występowania powikłań od pojawiania się odporności antytoksyicznej. Badania te czynione były przez nas w tym czasie, gdy staliśmy jeszcze na stanowisku *Dick'ów* sądząc, że ujemny odczyn *Dick'a* jest bezwzględnym wskaźnikiem obecności antytoksyny. Obecnie wiemy, że właśnie w przebiegu płonicy wy-

nik tego ostatniego nie jest odbiciem stanu odporności antytoksyicznej, lecz właśnie tutaj ujemny odczyn oznacza jedynie stan anergji. Dlatego też doświadczenia nasze winny być uzupełnione przez miareczkowanie surowicy na obecność przeciwiwładu i porównywanie wyników tej metody z występowaniem powikłań. Są to badania jednak bardzo uciążliwe, nie dające się przeprowadzić na większą skalę, a tylko taki ich zakres mógłby doprowadzić do wniosków w tej mierze decydujących. Pewną zależność pomiędzy wynikiem odczynu *Dicka* a powikłaniami znaleźli ostatnio *Rubaszewa i Jakobi*. Mianowicie, u dzieci, które wypisały się ze szpitala z dodatnim odczynem *Dick'a*, spostrzegali oni 55,2% powikłań, natomiast u dzieci, które opuszczały szpital z ujemnym odczynem *Dick'a* — tylko 30,3% powikłań. Badania tych autorów mają tem większą wartość, że w tym okresie choroby odczyn *Dick'a* jest już istotnym wskaźnikiem odporności antytoksyicznej.

Swoistość odczynu paciorkowcowego.

Zanim przejdziemy do oceny odczynu paciorkowcowego, mającego być ewentualnie odbiciem odporności bakteryjnej, należy zdać sobie sprawę, czy wahania w odczynie paciorkowcowym posiadają charakter swoisty. Wątpliwości co do tego istniały już z tego względu, że, jak zauważył *Fanconi*, w przebiegu odry, zapalenia płuc, odczyn paciorkowcowy jest zazwyczaj ujemny. Nasuwało się stąd przypuszczenie, iż być może odczyn paciorkowcowy nie jest bynajmniej wskaźnikiem swoistych zmian biologicznych, zachodzących w ustroju chorych na płonicę. Dla wyjaśnienia tej sprawy w szeregu przypadków płonicy, jednocześnie z odczynem paciorkowcowym wykonywaliśmy odczyn z zawiesiną gronkowców oraz odmiennea. Zawiesiny te przygotowane były podobnie, jak zawiesina paciorkowców, a więc z dodatkiem formaliny. Okazało się, że odczyn paciorkowcowy i gronkowcowy przebiegały naogół równolegle, w jednym i tym samym czasie stawały się dodatnie, z poprzednio ujemnych. Jednakże dość wyraźnie zaznaczały się tutaj różnice osobnicze. Szczególniej dobitnie wystąpiły one przy wykonywaniu obydwu odczynów u dzieci zdrowych.

Protokół Nr. 22.

Dzieci zdrowe	Odczyn paciorkow- cowy	Odczyn gronkowcowy	Dzieci chore na płonicę	Odczyn paciorkow- cowy	Odczyn gronkow- cowy
Bor.	+	—	Zwierz.	—	—
Gal.	—	<u>+</u>	Kras.	—	—
G.	+++	++	Par.	—	—
Lis.	<u>+</u>	++	Zor.	—	—
B.	+	<u>+</u>	Szym.	+	+
K.	++	+	Ost.	<u>+</u>	—
Zyl.	<u>+</u>	+	Hik.	<u>+</u>	—
Bal.	<u>+</u>	+	Ilil.	+++	+
			Grzeg.	+	—

Przy porównaniu odczynów paciorkowcowych z odczynami odmienia nie udało się zauważyć równoległości, różnice osobnicze występowały o wiele wybitniej (prot. Nr. 23).

Powyższe doświadczenia upoważniają do wniosku, że odczyn paciorkowcowy w przebiegu płonicy nie jest wyrazem ogólnej nieswoistej anergji skóry w stosunku do bodźców bakteryjnych; anergja ta posiada do pewnego stopnia charakter swoisty. Równoległość pomiędzy odczynem paciorkowcowym i gronkowcowym przemawia za istnieniem wspólności antygennej pomiędzy temi dwiema grupami bakterji.

Swoiste znaczenie odczynu paciorkowcowego w przebiegu

Protokół Nr. 23.

Dzieci zdrowe	Odczyn paciork.	Odczyn odmienne.	Dzieci chore na płonicy	Odczyn paciorkow.	Odczyn odmień.
Bor.	<u>+</u>	<u>+</u>	Kar.	—	—
Lew.	<u>+</u>		Lip.	—	—
Win.	+	+	Hik	<u>+</u>	<u>+</u>
Was.	+	++	Zad.	<u>+</u>	++
Nier.	<u>+</u>	+	Kraf.	—	++
Zyl.	—	—	Woj.	—	<u>+</u>
Czer.	++	++	Zol.	<u>+</u>	<u>+</u>
Bal.	+	++	Rok.	—	+
Weis.	+	++	Gal.	—	—
Lew.	<u>+</u>	++	K.	<u>+</u>	—
			Kol	+	++

płonicy zostaje do pewnego stopnia podważone przez ten fakt, że podobnie jak bodźce swoiste, również i bodźce nieswoiste mogą wpłynąć na zmianę tego odczynu z dodatniego na ujemny. Spostrzegaliśmy to jako stałe zjawisko w przebiegu choroby posurowiczej: u ozdowieńców po płonicy, u których odczyn paciorkowcowy był już dodatni, stawał się on ponownie ujemny w okresie, kiedy występowała silna choroba posurowicza.

Protokół Nr. 24

	Odczyn paciorkowc.		Choroba posuro-wicza	Odczyn paciorkowc.		Odczyn paciorkowc.	
Zer.	21.X	+	26.X	27.X	—	17.XI	+
Sk.	29.X	++	30.X	2.XI	—	10.XI	+
Mur.	27.X	+	28.X	20.X	+	30.XI	+
Obr.	29.X	+	1.XI	3.XI	++	5.XI	+
Kiel.	3.XI	+	5.XI	5.XI	—	17.XI	++

To zachowanie się odczynu paciorkowcowego znajduje analogję w zachowaniu się innych odczynów; tak odczyn tuberkulinowy, który, jak wiemy, staje się ujemny pod wpływem zastrzyku tuberkuliny w przypadkach gruźlicy, zmienia swój charakter również pod wpływem bodźca nieswoistego, jakim jest odra. Tak więc uleganie pewnego odczynu bodźcom nieswoistym (wyżej podaliśmy, że odnosi się to także i do odczynu *Dick'a*), nie upoważnia nas do tego, ażebyśmy nie uznawali zasadniczo jego charakteru swoistego. To też przystąpiliśmy do wykonywania odczynu paciorkowcowego w przebiegu płonicy w przekonaniu, że wahania jego w przebiegu tej choroby są charakteru swoistego i stoją w związku z zasadniczymi zmianami immunobiologicznymi, jakie zachodzą w ustroju chorego na płonicę w stosunku do paciorkowca płoniczego.

Odczyn paciorkowcowy a powikłania drugiego okresu.

Odczyn paciorkowcowy został przez nas wykonany w 120 przypadkach płonicy. Nie we wszystkich jednak był on powtarzany dość często, ażebyśmy byli w stanie uchwycić wszystkie zachodzące w nim wahania. Szczególnie często wykonywaliśmy odczyn w końcu drugiego i w trzecim tygodniu choroby, a więc przed oraz w okresie ewentualnych powikłań. Jak

wyżej powiedziano, w pojedynczych przypadkach, bardzo zresztą nielicznych, szczególnie u dzieci leczonych surowicą, odczyn był bez przerwy dodatni i takim pozostawał aż do chwili wypisania chorego ze szpitala. W innych, również nielicznych przypadkach, odczyn ujemny utrzymuje się przez cały czas choroby, aż do chwili wypisania dziecka ze szpitala i to niejednokrotnie w przebiegu choroby bez powikłań. W przeważającej większości przypadków staje się on z ujemnego dodatnim przed wypisaniem dziecka. Pierwsze już przypadki nauczyły nas, że powikłania mogą wystąpić zarówno tam, gdzie odczyn paciorkowcowy ustalił się już w trzecim tygodniu choroby jako dodatni, jak i w tych przypadkach, gdzie pozostawał on w tym czasie jeszcze ujemny.

Protokół Nr. 25

	Początek choroby	Odczyn paciorkowcowy		Odczyn paciorkowc.		Odczyn paciorkowc.		
Gr.	9.X	29.X	+++	31.XI	+	10.XI	++	Otitis med. pur.
Mur.	16.X	27.X	+	29.X	+	10.X	+	Lymphad. simpl.
Żoł.	20.X	29.X	—	3.XI	—	5.XI	—	Lymphad. simpl.
Sus.	13.X	27.X	—	31.X	—		1.XI	Otitis med. pur.

To też najzupełniej zdaliśmy sobie sprawę z tego, iż odczyn paciorkowcowy nie jest wskaźnikiem bezwzględnym tych biologicznych zjawisk odpornościowych, które decydują o przebiegu płonicy. Bezstronne jednak zestawienie zwróciło naszą uwagę na pewną zależność pomiędzy wynikiem odczynu, a występowaniem powikłań ropnych. Jak już bowiem zaznaczyliśmy w naszych badaniach braliśmy pod uwagę wyłącznie powikłania o charakterze ropnym. Okazało się, że podobne objawy chorobowe znacznie częściej występowały

w tych wypadkach, gdzie odczyn paciorkowcowy w początku trzeciego tygodnia choroby był jeszcze ujemny. Tak u 90-ga dzieci, mających w trzecim tygodniu choroby odczyn dodatni, spostrzegaliśmy powikłania ropne w 6-ciu przypadkach, natomiast u 30-ga mających w tym samym czasie odczyn ujemny, spostrzegano 18 razy powikłania o charakterze ropnym. Należy przytem zaznaczyć, że tam, gdzie występowało powikłanie ropne, w przebiegu tego ostatniego odczyn paciorkowcowy był przez cały czas ujemny. Prawo to nie znajdowało żadnego wyjątku. W chwili poprawy stanu ogólnego oraz miejscowego występował zazwyczaj odczyn dodatni, częstokroć o znacznem nasileniu, tak jak to ma miejsce naogół u ozdowieńców po płonicy, poczynając od 4 go tygodnia choroby. Spostrzegaliśmy tylko nieliczne wyjątki, w których objawy ropne ustępowały przy ujemnym odczynie paciorkowcowym. Badania mające na celu rozwiązanie podobnego zagadnienia wykonane zostały przez *Bogdanowicza* i *Szenajcha*, którzy potwierdzili stałą obecność ujemnego odczynu paciorkowcowego w przebiegu powikłań ropnych, natomiast znaleźli obecność odczynu dodatniego w części przypadków zapalenia nerek, oraz w przypadkach zapalenia gruczołów o charakterze nieropnym. Autorzy ci odmawiają jednak wbrew naszemu zdaniu temu odczynowi znaczenia, jako wskaźnika prognostycznego.

Protokół Nr. 26

	Początek choroby	Odczyn paciork.	Odczyn paciork.		Odczyn paciork.		Odczyn paciork.	Odczyn paciork.
Parz.	14 X.	21.X. —	27.X. —	2.XI. Neph. haemor.	5.X. —	6.XI. Lymph. had pnr	10.XI —	17.XI +
Hic.	11.X.	27.X. —	3.XI —	3.XI. Lymph. had pur (incisio 13.XI.)	5.X. —		10.XI —	17.XI +
Zad.	20.X.	27.X. —		3.XI. Lymph. had pur (incisio 16.XI.)	10.X. —		17.XI +	17.XI +

Tak więc doświadczenia nasze wskazują na to, że powikłaniom ropnym, występującym w przebiegu

płonicy, towarzyszy stale anergia skóry w stosunku do ciał paciorkowców płoniczych. Z pewnem prawdopodobieństwem doświadczenia te wskazują i na to, że anergia ta często poprzedza wystąpienie objawów chorobowych, że jest ona wyrazem stanu ustroju, czyniącym go do pewnego stopnia bezbronny na chorobotwórcze działanie paciorkowców. Wcześniej natomiast występująca alergja złaże się wskazywać na gotowość obronną ustroju w stosunku do tychże paciorkowców.

Szczepionka paciorkowcowa jako środek zapobiegawczy.

Opierając się na naszym doświadczeniu z odczynem paciorkowcowym, zastosowaliśmy w przebiegu płonicy metodę zapobiegawczą, mającą na celu wytworzenie wczesnej alergji, wyrażającej się obecnością dodatniego odczynu paciorkowcowego. W tym celu dzieciom chorym na płonicę wstrzykiwaliśmy szczepionkę paciorkowcową w sposób, o którym będzie mowa przy omawianiu metod leczenia płonicy. Wyniku korzystnego nie osiągnęliśmy.

Na materiale dzieci zdrowych, bardzo dostępnym do odpowiednich badań, mogliśmy się przekonać, że sztuczne spowodowanie stanu wrażliwości skóry na paciorkowce płonicze jest rzeczą trudną, a być może nawet nieosiągalną. W jednym z seminarjów nauczycielskich w. r. 1927 panowała epidemia ciężkiej anginy. Zbadaliśmy wszystkie dziewczynki w liczbie 27 na odczyn paciorkowcowy. Na zasadzie analogji do przebiegu powikłań ropnych w płonicy, sądziliśmy, że być może szczególnie łatwo zapadają na anginę osobniki, mające ujemny odczyn paciorkowcowy. Dlatego też u 8 miu z nich, mających odczyn ujemny, przeprowadziliśmy szczepienia zawiesiną paciorkowców płoniczych, stosując dawki 150 i 300 milionów paciorkowców dwukrotnie w odstępie dwutygodniowym. Tutaj wbrew temu, co spostrzegaliśmy u dzieci chorych na płonicę, odczyny poszczepienne były bardzo silne: bolesność miejscowa, gorączka, stan ogólnego niedomagania. Po upływie 6-iu tygodni dziewczynki były zbadane powtórnie, jednakże u żadnej

z nich nie stwierdzono odczynu dodatniego; odczyny pozostały bez zmiany ujemne.

Doświadczenia te wykazały, że otrzymanie drogą sztuczną allergji w stosunku do paciorkowców zapomocą powyższej metody jest nieosiągalne. Bardzo być może, że wynik tych doświadczeń jest wskaźnikiem znanego zresztą zjawiska, że otrzymanie odporności na paciorkowce drogą sztuczną jest bardzo trudne. Wiemy zresztą, że i przebycie chorób o etiologii paciorkowcowej nie pozostawia pod względem klinicznym żadnej trwalszej odporności (angina, róża)

Ciała odpornościowe paciorkowcowe humoralne.

Posiłkując się odczynem paciorkowcowym, zdawaliśmy sobie najzupełniej sprawę z tego, że dotykamy zaledwie zlekka istoty zawilych zjawisk odpornościowych, zachodzących w ustroju w stosunku do paciorkowca. Jeżeli wybraliśmy tę metodę, to w nadzieji, że, jako łatwa do wykonania, da nam ona pewne wskazówki praktyczne w sensie rokowania. Zresztą przypuszczaliśmy, że wynik odczynu paciorkowcowego stanowić może niejako wypadkową różnorodnych zjawisk odpornościowych, zachodzących w ustroju chorych. Już *Fanconi* sądził, że wynik odczynu paciorkowcowego zależy od obecności lub braku opsonin w sokach ustroju: dodatni zależy od ich obecności, ujemny zaś od ich braku. Naszem głębokiem przekonaniem było, że w ustroju chorego na płonice zachodzić muszą zmiany humoralne, znikanie i zjawianie się przeciwciał, decydujące być może o obronie przed paciorkowcem. W badaniach naszych w pierwszym rzędzie zajęliśmy się surowicą przeciwpłoniczą zwierzęcą, przygotowaną zapomocą uodporniania koni toksyną i paciorkowcami. Pragnęliśmy się przekonać, czy surowica taka posiada pewne własności wpływające na ustosunkowanie się tkanek ustroju do ciał paciorkowców. W tym celu mieszaaliśmy surowicę z zawiesiną paciorkowców formalinowanych i wstrzykiwaliśmy dzieciom dającym dodatni odczyn paciorkowcowy. Okazało się, że surowica ta jedynie w bardzo nieznacznym stopniu wpływa na osłabienie odczynu paciorkowcowego. Wstrzykiwaliśmy również dzieciom pod

skórę surowicę i spostrzegaliśmy pewne osłabienie odczynu paciorkowcowego w porównaniu z odczynem wykonanym przed zastrzykiem.

Protokół Nr. 27

	Odczyn pac.	Pac. + sur. plonicza końska	Pac. + sur. blonicza	
P. M.	+	±	+ · ±	
P. J.	+	+	+ · ±	
	1.XI odczyn paciork.	3.XI	4.XI	13.XI
Gal.	+++	Inj. 3o ccm. sur. norm. końsk.	++	++
Weis.	++	Inj. 3o ccm. sur. przeciw- ploniczej	±	—
Kohn.	++	Inj. 3o ccm. sur. przeciw- ploniczej	++	±
Mund.	±	Inj. 3o ccm. sur. przeciw- ploniczej	±	—

W ten sposób zdawało się prawdopodobnem, że surowica przeciwplonicza końska posiada pewne własności, które zmieniają ustosunkowanie się ustroju do paciorkowców ploniczych.

Zwróciliśmy się do surowic ludzkich, posilkując się surowicami ozdrowieńców po plonicy; braliśmy surowicę osobników, dających silny odczyn paciorkowcowy. Tutaj zjawisko spostrzegane w stosunku do surowicy końskiej wystąpiło znacznie wyraźniej. Działanie surowicy na zawiesinę paciorkowców w ciągu jednej godziny w cieplarni powodowało wybitne osłabienie odczynu paciorkowcowego. W czasie, gdy byliśmy zajęci naszymi badaniami, *Szirmai* ogłosił swoje badania, idące w tymże kierunku. Szukając również odpowiednika humoralnego dla dodatniego odczynu paciorkowcowego stwier-

dził on, posilkując się zresztą nieco odmienną techniką, że surowica osobników normalnych z dodatnim odczynem paciorkowcowym zobojętnia odczyn paciorkowcowy. Dalej *Szirmai* zauważył, że zobojętnienie to uzyskujemy jedynie przy użyciu surowicy czynnej, natomiast surowica nieczynna ogrzana do 56°, tych własności nie posiada. Doświadczenie analogiczne z surowicą ozdrowieńców, dających dodatni odczyn paciorkowcowy, zostało przez nas przerobione i zasadniczo potwierdzone.

Protokół Nr. 28

	Odczyn. paciork.	Paciorkow. + sur. ludz. czynna	Pac. + sur. ludzka nieczynna
Z.	+	+	+
G.	+	+	+
C.	+	—	+
F.	+	—	+ + +

Widocznie więc przeciwciała, obecne w surowicy, a wpływające na osłabienie odczynu paciorkowcowego, wymagają dla swego działania stanu fizykalnego surowicy, wyrażającego się obecnością t. zw. dopełniacza. *Szirmai* twierdzi, zgodnie z *Fanconim*, że czynnikiem działającym są tutaj opsoniny; mojem zdaniem należy zachować jednak pewną ostrożność we wnioskach, dotyczących istoty oraz mechanizmu wykrytych zjawisk odpornościowych. Nie jest jeszcze ustalone czy przeciwciała te równolegle przebiegają do odczynu paciorkowcowego, czy zwiększają swoje miano równolegle do nasilenia tego ostatniego u danego osobnika, słabnąc wraz z jego osłabieniem. Nie wiemy, czy odgrywają one samodzielną rolę w zjawiskach odpornościowych w szczególności zaś w mechanizmie zdrowienia. Należy wziąć pod uwagę, że jak w odczynie paciorkowcowym, tak i tutaj, w ocenie osłabiających

ten odczyn własności surowicy, operujemy produktem sztucznym — zabitemi drobnoustrojami, a stąd też trudno wyrobić sobie zdanie, jak działają te same czynniki w warunkach naturalnych.

Analizując własności surowic, *Szirmai* wypowiada zdanie, że funkcja zobojętniania odczynu paciorkowcowego jest równoznaczna z funkcją zobojętniania toksyny ogrzanej. Uważa on bowiem, że toksyna ogrzana nie zawiera nic innego jak tylko ułamki paciorkowców. Nasze doświadczenia, przeprowadzone w tym kierunku wykazały, że *Szirmai* nie ma słuszności; okazało się bowiem, że toksyna ogrzana zostaje zobojętniona przez surowicę ozdrowieńców, zarówno aktywną (czynną) jak inaktywną (nieczynną). Natomiast odczyn paciorkowcowy zostaje zobojętniony względnie osłabiony jedynie przez czynną surowicę ozdrowieńców.

Protokół Nr. 29

Użyto do doświadczenia surowicę ozdrowieńca z odczynem paciorkowcowym ++.

	Odczyn paciork.	Paciork. + surow. czynna	Paciork. + sur. nieczyn.		Jad pło- niczy ogrz. (kontrola)	Jad ogrz. + sur. czyn	Jad ogrz. + sur. nieczyn.
Z.	+	+	+	G.	+	—	—
G.	+	+	+	B.	+	—	—
				Ba	+	+	+

W ten sposób już teraz możemy ustalić obecność w surowicy ozdrowieńców jak również w surowicy odpornościowej końskiej trzech odrębnych funkcji: 1) zobojętniającej czynnik toksyczny, 2) zobojętniającej toksynę ogrzaną, 3) zobojętniającej zawiesinę paciorkowców. Dwie ostatnie funkcje silniej występują w surowicy ozdrowieńców, aniżeli w surowicy odpornościowej.

Ciała odpornościowe humoralne szkodliwe dla ustroju.

W badaniach naszych zaobserwowaliśmy jeszcze jedno zjawisko, które zdaje się przemawiać za istnieniem jeszcze innej funkcji surowicy, skierowanej również przeciwko paciorkowcom. Gdy wstrzykiwaliśmy szeregowi dzieci zawiesinę paciorkowców zmieszanych z czynną surowicą ozdrowieńca, dającego silny odczyn paciorkowcowy, zauważyliśmy u kilkorga z nich szczególny typ odczynu. Zwykły typ odczynu paciorkowcowego, polegający na zaczerwienieniu i nacieczeniu o średnicy 1—2 cm. nie wystąpił, a jedynie tylko po 24 godzinach zjawiał się mały pęcherzyk, który po 48 godzinach zmniejszył się, wreszcie w miejscu jego zaczęła się wytwarzać martwica z następczem nieznaczem owrzodzeniem. Był to odczyn zupełnie niepodobny do tych, jakie dają znane nam dotychczas produkty paciorkowców płoniczych.

Protokół Nr. 30.

		Odczyn paciork.	Pac.+ sur. cz.	Pac.+ sur. niecz.
E.	po 24 g.	+	—	+
	po 24 godz.	+	pęcherz	+
G.	po 72 godz.	—	martwica	—
	po 24 godz.	+	pęcherz	+
Z.	po 72 godz.		martwica	—

Na zasadzie tych doświadczeń, do tej pory na szerszą skalę jeszcze nie przeprowadzonych, doszliśmy do wniosku, że surowica ozdrowieńca posiada zdolność wyzwalania, wzgl. wytwarzania z ciał paciorkowców płoniczych pewnych substancji, dających charakterystyczny odczyn w skórze ludzkiej.

Sklonni bylibyśmy uważać te ciała za endotoksyny, jeśliby nie ta okoliczność, że endotoksyny, powstające *in vitro*, według panujących poglądów mają być nieczynne, czynnymi zaś są tylko te, które powstają z bakterji przy udziale tkanek. Nasze spostrzeżenia nasuwają analogie z wynikami badań, jakie otrzymywali *Duval* i *Hibbard*. Badacze ci uczulali króliki, wstrzykując im paciorkowce płonicze, poczem wprowadzali do otrzewnej zwierząt żywe paciorkowce. Drobnoustroje te ulegały tam rozpuszczeniu, płyn zaś z otrzewnej wstrzyknięty znów innym normalnym królikom powodował u tych ostatnich występowanie ogólnych objawów toksycznych oraz zapalenie nerek. Pewien związek zdaje się również istnieć pomiędzy naszymi badaniami a badaniami ogłoszonymi ostatnio przez *Friedemanna*, *Deichera* i *Abrahama*. Badacze ci, nawiązując do poglądów, *Eschericha* i *Schick'a*, *Pospisheilla* i *Weissa* na istnienie ścilego związku pomiędzy objawami drugiego okresu płonicy, a istotnym zarazkiem tej ostatniej, zajęli się poszukiwaniem przeciwciał paciorkowcowych w okresie t. zw. powikłań. Uwzględnili oni w swej pracy zapalenie nerek i znaleźli, że surowice chorych, u których wystąpiło to ostatnie powikłanie, już w trzecim tygodniu choroby dają w 55,7%, przypadków odchylenie dopełniacza z zawiesiną paciorkowców płoniczych. U chorych bez danego powikłania tylko 7,5% surowic daje powyższy odczyn. W związku z tem badacze wypowiadają pogląd, że przeciwciała paciorkowcowe, pojawiające się wcześniej, wyzwalają z resztek zarazka, znajdującego się jeszcze w ustroju, produkty, powodujące zapalenie nerek.

Wszystkie więc powyższe doświadczenia przemawiają za tem, że w surowicy ludzi chorych na płonicę pojawiają się ciała odpornościowe zwrócone przeciwko paciorkowcom, które w wyniku swego działania są szkodliwe dla ustroju, gdyż wytwarzają z paciorkowców produkty powodujące schorzenia narządów. Do jakiego typu ciał należą te produkty, czy są one prawidłowymi endotoksynami pozostaje sprawą otwartą. Nie jest również ustalonym, czy te ciała odpornościowe pojawiają się w ustroju równolegle do występowania odczynu paciorkowcowego. Pewność, że

ciała odpornościowe tego typu istnieją, posiada znacznie nie tylko dla wyjaśnienia patogenetycy schorzeń drugiego okresu płonicy, lecz i bezpośrednie znaczenie praktyczne. Zmusza nas ona do pewnej rezerwy w leczeniu płonicy zapomocą szczepionek. Wprowadzając bowiem do ustroju posiadającego te ciała odpornościowe przeciwbakteryjne dużą ilość paciorkowców płoniczych w postaci szczepionki, spowodujemy być może wytworzenie się z nich dużej ilości produktów toksycznych. Częste występowanie zapalenia nerek u dzieci leczonych przez nas szczepionkami nie jest być może sprawą czystego przypadku. Dążenie, do otrzymywania surowic leczniczych, nie tylko antytoksycznych, lecz i silnie przeciwbakteryjnych jest zasadniczo słuszne. Surowice te jednak muszą być wypróbowane pod tym kątem widzenia czy, rozpuszczając paciorkowce, nie wzwalają one z tych ostatnich w zbyt dużej ilości szkodliwych dla ustroju produktów.

Ciała odpornościowe przeciw paciorkowcowe.

Poza wyszczególnionemi wyżej funkcjami surowicy w sokach ozdowieńca, a zapewne i osobnika zdrowego, obecne są jeszcze inne ciała odpornościowe, zwrócone przeciw paciorkowcom, a posiadające zapewne znaczenie dla obrony ustroju przed zakażeniem, względnie dla mechanizmu zdrowienia. Zwrócenie uwagi na te czynniki jest zasługą w głównej mierze *Selmy Meyer* oraz jej szkoły. Wiadomem było już poprzednio, że paciorkowce płonice mogą w ustroju ludzkim zmieniać swe własności samoistnie, zarówno w sensie zatracania swych własności hemolitycznych, jakoteż zdolności wytwarzania jadu. *Friedemann* stwierdził, że szczególnie często zachodzi przemiana paciorkowca hemolitycznego na zieleniejący na błonach śluzowych ozdowieńca po płonicy.

Nobécourt i współpracownicy jego stwierdzili, iż paciorkowce wyhodowane z powikłań ropnych drugiego okresu płonicy zatracaly częściowo lub całkowicie zdolność wytwarzania jadu. *Groenewald*, jeden z współpracowników *Selmy Meyer*, zbadał wpływ surowic oraz śliny: po pierwsze na zdolności hemolityczne paciorkowców płoniczych, po drugie na ich zdolność do rozmnażania się. Technika doświadczeń pierwszego

typu przedstawia się w sposób następujący: pobierano próbki z gardzieli chorych na płonicę, wzgl. ozdowieńców. Natychmiast posiewano na pożywkę agaru krwią ludzką. Po 24-godzinach przeszczepiono wyraźnie hemolizujące paciorkowce na taką samą pożywkę. Po upływie następnych 24 godzin przesiewano czystą hodowlę paciorkowców hemolizujących na dwa rodzaje pożywek. Po pierwsze na buljon, i to doświadczenia stanowiło kontrolę. Druga pożywka składała się w równych objętościach z buljonu zmieszanego ze śliną, wzgl. z surowicą. Na tej pożywce badano zmiany, jakie zaszły we własnościach hemolitycznych paciorkowców. Okazało się, iż przesączona ślina ludzka zdolna jest zmienić paciorkowce hemolityczne na zieleniejące, o ile pochodzą one od ozdowieńców po płonicę; natomiast paciorkowce, pochodzące od świeżych chorych, zmianom tym nie podlegają. Surowica ozdowieńców po płonicę zmienia paciorkowce hemolizujące, na zieleniejące pochodzące zarówno od ozdowieńców, jakoteż chorych, znajdujących się w ostrym okresie choroby. Podobny wpływ wywierały wszelkie surowice przeciwpaciorkowcowe wieloważne, jako też przeciwpłonicze antytoksyczne. Dla oceny wartości bakterjobójczej surowic posługiwano się metodą *Wirtb'a*. Okazało się, iż surowice ozdowieńców oraz przeciwpaciorkowcowe działają wybitnie hamująco na wzrost paciorkowców szkarlatynowych. Doświadczenia kontrolne, przeprowadzone z normalną surowicą ludzką, końską, baranią, przeciwbłoniczą, przeciwrtęzcową oraz meningokokową, wykazały najwyżej nieznaczne zahamowanie wzrostu paciorkowców.

Doświadczenia te posiadają doniosłe znaczenie i wskazują nam w jakim kierunku winna być pogłębiania sprawa patogenezy płonicy. Już bowiem a priori można powiedzieć, iż ciała odpornościowe wpływające na modyfikację oraz wzrost paciorkowców posiadają duże znaczenie dla mechanizmu zdrowienia w płonicę. Zagadnienie, które postawiliśmy sobie do wyjaśnienia w najbliższej przyszłości, polega na przebadaniu, jakie znaczenie posiadają te ciała odpornościowe dla przebiegu płonicy, a więc dla patogenezy powikłań. Doświadczenia polegałyby na badaniu suro-

wie, pobranych od różnych chorych z poszczególnych okresów płonicy i określaniu ich zdolności do unieszkodliwiania paciorkowców w szerokim sensie tego określenia. Winien być tutaj uwzględniony wpływ surowicy na własności hemolityczne, na wytwarzanie toksyny, oraz na hamowanie wzrostu. Zakres naszych doświadczeń mamy zamiar rozszerzyć również na badanie wpływu surowicy, na dawany przez paciorkowce odczyn *Dold'a*. Ten ostatni badacz mierzy zjadliwość poszczególnych szczepów paciorkowców na mocy nasilenia oraz jakości odczynu, jaki daje określona zawiesina żywych paciorkowców w skórze królika. Spodziewamy się tą drogą stwierdzić różnice we wpływie poszczególnych surowic na odzjadliwianie paciorkowców.

Ogólna charakterystyka okresu powikłań.

Tak więc okres powikłań uwarunkowany jest całkowicie przez czynność paciorkowca, jego zdolność do rozmnażania się, wywoływania ognisk ropnych oraz wytwarzania, przy współdziałaniu ustroju produktów szkodliwych dla tego ostatniego. Natomiast exotoksyna t. j. tak zwany jad *Dick'ów* zdaje się nie odgrywać żadnej ważniejszej roli w patogeniezie tego ostatniego okresu choroby. Walkę z paciorkowcem człowiek toczy tutaj zapomocą odczynów tkankowych oraz humoralnych, których znaczenie dla mechanizmu zdrowienia nie zostało jeszcze do tej pory w dostatecznym stopniu wyjaśnione.

Początek choroby.

Obecnie zwrócimy się do jednego z najważniejszych punktów naszych rozważań i postaramy się ustalić te warunki, które towarzyszą wybuchowi choroby. Przystępujemy tem samem do zagadnienia mającego doniosłe znaczenie zarówno kliniczne jak też epidemiologiczne. Pozostawiamy tutaj na stronie sprawę zarazka gdyż jest to oczywiste, że niezbędnym warunkiem do zachorowania jest obecność zarazka. Zwrócimy więc uwagę całą na te właściwości ustroju, które czynią, że zarazek znaj-

duje odpowiednie podłoże do rozwinięcia swych funkcyj życiowych i spowodowania obrazu płonicy. Już wyżej wskazaliśmy na to, iż badania epidemjologiczne potwierdziły koncepcję *Dick'ów*, że na płonicę zapadają prawie wyłącznie ludzie, u których odczyn *Dick'a* w okresie przedwstępnego badania był dodatni. Wyjątki jednak pod tym względem niewątpliwie istnieją. Z punktu widzenia patogenezy płonicy interesuje nas nie sprawa jaki odczyn *Dick'a* miał chory na dłuższy okres czasu przed chorobą, lecz przy jakim odczynie *Dick'a* ludzie zapadają na płonicę. Rzeczywiście badania przeprowadzone w pierwszych dniach choroby przez szereg autorów (*Nobel, Kudratitz, Szenajch i Bogdanowicz*), wykazują, że odczyn *Dick'a* bywa nie-raz w pierwszych dniach choroby dodatni w tych przypadkach, gdzie uprzednie badanie dało odczyn ujemny. W ten sposób odsetek osobników mających bezpośrednio przed wybuchem choroby ujemny odczyn *Dick'a* jeszcze się zmniejsza i na-ogół można powiedzieć, że prawie bez wyjątku wszyscy chorzy na płonicę bezpośrednio przed wybuchem choroby mają odczyn *Dick'a* dodatni. (*Szenajch i Bogdanowicz* spostrzegali tylko u jednego dziecka odczyn *Dick'a* ujemny na dłuższy czas przed i w pierwszym dniu płonicy).

Stwierdzenie tego faktu posiada decydujące znaczenie dla analizy patogenezy płonicy. Ustala się bowiem stosunek osobnika wrażliwego na płonicę do jadu płoniczego. mianowicie w tym sensie, iż zachorować na płonicę może jedynie ten, którego tkanki posiadają powinowactwo do jadu płoniczego, a wyrazem tego jest dodatni odczyn *Dick'a*. Niektóre spostrzeżenia poczynione przez nas przemawiają za tem, że usposobienie do płonicy, występujące bezpośrednio przed chorobą wyraża, się nie w tym stosunkowo nieznacznym stopniu powinowactwa, którego odbiciem jest dodatni odczyn *Dick'a*, lecz że powinowactwo to ulega w tym momencie znacznemu nasileniu. Przypadek pierwszy dotyczy chłopca 18-letniego u którego stwierdziliśmy niezwykle silny odczyn, mający 5 cm. średnicy (odczyny u innych chłopców wykonane tegoż dnia w tymże internacie miały najwyżej 2 cm. średnicy). Po upływie 48 godzin chłopiec ten zachorował na płonicę. W innym

przypadku u 3 letniej dziewczynki odczyn *Dick'a* wyraził się w postaci zaczerwienienia i obrzmienia całego przedramienia przy ujemnym odczynie kontrolnym. Po upływie 5 dni dziecko to zachorowało na płonicę.

Charakterystyka usposobienia do płonicy.

W ten sposób warunkiem usposobienia do płonicy jest dodatni odczyn *Dick'a*, to też biologiczne ujęcie usposobienia do płonicy musi być oparte na biologicznym ujęciu odczynu *Dick'a*, którego analiza została wyżej przeprowadzona. Tak więc zachorować na płonicę może jedynie człowiek: 1) którego tkanki posiadają dostateczne powinowactwo do jadu płoniczego, 2) w którego sokach miano antytoksyny równa się o lub też jest tak niewielkie, iż nie jest w stanie przeciwstawić się działaniu chorobotwórczemu tego jadu. Odwrotnie znów ten człowiek jest odporny na płonicę, którego tkanki posiadają nieznaczne powinowactwo do toksyny, znajdujące się poniżej progu, wyrażającego się dodatnim odczynem *Dick'a*; wzgl. odpornym może być i ten osobnik, w sokach którego zawartość antytoksyny jest tak znaczna, iż stanowi dostateczną zaporę, tamującą przystęp jadu do tkanek. Tak więc wrażliwość, wzgl. odporność na płonicę uwarunkowana jest stosunkiem jaki zachodzi pomiędzy mianem antytoksyny a jej powinowactwem do jadu z jednej, powinowactwem zaś jadu do tkanek z drugiej strony. Możemy mówić tutaj quasi o odporności humoralnej oraz „allergji“ (wrażliwości) tkankowej, posiadających znaczenie wzajemnie się sobie sprzeciwiające. Niewątpliwie w wielkości tych dwóch czynników następują ciągłe zmiany, z których jedna została przez nas spostrzeżona w opisanych powyżej przypadkach, gdzie bezpośrednio przed wystąpieniem płonicy powinowactwo tkanek do jadu (nieprawdopodobne jest tutaj obniżenie miana antytoksyny) uległo szczególnemu nasileniu. Pozostaje do tej pory kwestja nieustalona, pod wpływem jakich czynników to się dzieje. Określenie ich posiadałoby doniosłe znaczenie praktyczne.

Znaczenie wrażliwości na paciorkowce w usposobieniu do płonicy.

Rozstrzygnięcie sprawy usposobienia do płonicy w płaszczyźnie wrażliwości na jad płoniczy nie wyczerpuje jednakże całokształtu tej doniosłej sprawy. Bowiem obecnie wiemy już kto może zachorować na płonicę przy zetknięciu się z zarazkiem, nie wiemy jednakże kto musi zachorować w tych samych okolicznościach. Wrażliwość na jad płoniczy nie zdaje się być dostatecznym po temu warunkiem. Znamy cały szereg faktów, w których dziecko z dodatnim odczynem *Dick'a* posiada w gardzieli typowe paciorkowce płonicze. Nieraz nawet występowała u takich dzieci angina, wywołana przez te paciorkowce, a jednakże nie spostrzegano całkowitego zespołu płonicy (brak objawów zatrucia, wysypki). Zaznaczyć należy, że przypadki tego typu posiadają związek epidemiologiczny z płonicą. Spostrzeżenia te upoważniają do wniosku, iż muszą istnieć jeszcze inne właściwości ustroju, które posiadają ważne znaczenie dla usposobienia do płonicy. Już poprzednio przy omawianiu różnych okresów płonicy zwracaliśmy uwagę na to, że barwną wstęgą w symptomatologii tej ostatniej przewija się walka ustroju z jadem paciorkowca z jednej, zaś z innymi życiowymi funkcjami tego ostatniego — z drugiej strony. Dlatego też jest sprawą zupełnie prawdopodobną, że ustosunkowanie się ustroju do paciorkowca jako takiego, niezależnie od wydzielanego przezeń jadu posiada duże znaczenie dla usposobienia do płonicy. Do rozwiązania tego zagadnienia przystąpiliśmy już wówczas, gdy przekonaliśmy się o znaczeniu odczynu paciorkowcowego dla patogenazy powikłań. Zagadnienie, które sobie postawiliśmy brzmiało: które z dzieci mających dodatni odczyn *Dick'a* są wrażliwe na płonicę, czy te, które dają odczyn paciorkowcowy dodatni, czy też te, które dają odczyn ujemny. W tym celu zbadaliśmy 181 dzieci. Później staraliśmy się ustalić które z nich zapadały na płonicę. Przeprowadzone badania do tej pory nie dały odpowiedzi na nasze pytanie. Spostrzegaliśmy bowiem jak dotąd wśród dzieci w tym kierunku zbadanych jeden przypadek płonicy u dziecka, które na dwa tygodnie przed chorobą miało odczyn dodatni. Na stanowisku

dużego znaczenia odczynu paciorkowcowego dla usposobienia płonicy stoi również *Michalowicz*. Rozróżnia on różny stopień nadwrażliwości na paciorkowce, uzależniając odeń niejednokrotnie przebieg choroby w poszczególnych przypadkach.

Poglądy innych autorów na patogenzę płonicy.

Jeszcze przed pojawieniem się prac amerykańskich, ustalających istotę zarazka płonicy, powstał szereg poglądów na jej patogenzę. Poglądy te mają cały szereg punktów stycznych, gdyż ujmują usposobienie do płonicy jako skutek uczulenia w stosunku do paciorkowców płoniczych. Przypuszczenie to zostało wypowiedziane przez *Kretschmer'a* w początkach bieżącego stulecia. Kwestja ta została bardziej sprecyzowana przez *Szontagh'a*, który uważał każdą anginę za zespół objawów występujących jedynie u osobnika, uczulonego uprzednio w stosunku do paciorkowca; płonica zaś występuje jedynie tam, gdzie do tego zespołu objawów dołącza się jeszcze działanie jadu na skórę ludzką. Efekt tego działania spostrzegamy jedynie u osobników genetycznie wrażliwych, t. j. obdarzonych wrażliwością wrodzoną. W innej nieco postaci koncepcja ta odżyła w poglądach *Selmy Meyer*, która również była zdania, że płonica jest wyrazem zetknięcia się z paciorkowcem ustroju poprzednio już nań uczulonego. Autorka ta jednakże dopatrywała się w przebiegu płonicy całego szeregu objawów, mających przemawiać za tem, że płonica posiada wprost właściwości typowego odczynu anafilaktycznego (wysypka, eozynofilia, schorzenia układu chłonnego, białkomocz, nawroty). Jeszcze obecnie, już po odkryciu *Dick'ów*, zabiera w tej sprawie ponownie głos *Selma Meyer*. Dowodzi ona, o czem zresztą już była mowa wyżej, iż paciorkowce płonice niczem nie różnią się od paciorkowców innej kategorii i twierdzi nadal, że szkarlatyna może być wywołana przez każdy paciorkowiec u osobnika nań uczulonego. Autorka ta nie uważa za niezbędne poczynienie w swym dawnym poglądzie jakichkolwiek zmian, które byłyby w zgodzie z nowymi faktami. Nie uważamy tutaj za odpowiednie prowadzenie dyskusji z poglądami *Selmy Meyer*, przyznając zresztą pewną słuszość jej teorii. Nie-

wątpliwie jednak koncepcja anafilaktyczna płonicy nie tłumaczy całokształtu patogenetyzmu płonicy, szczególnie zaś w jednym najważniejszym punkcie. Jak wiadomo *Selma Meyer* ujmuje odporność, powstającą po przebyciu płonicy, jako stan antianafilaktyczny. Porównywa więc ona niewrażliwość na ponowne zetknięcie się z zarazkiem płoniczym ze stanem, jaki cechuje świnkę morską po nie śmiertelnym wstrząsie. Jak wiadomo jednak ta niewrażliwość świnki morskiej na ponowne wstrzyknięcie obcego białka po uprzednim odczuleniu posiada charakter jedynie przejściowy, ustępujący szybko miejsca wrażliwości. Jedyne znany nam stan anafilaktyczny u człowieka w postaci choroby posurowiczej powoduje zaledwie krótkotrwałą anti-anafilaksję. Natomiast płonica zazwyczaj spowoduje dożywotnią odporność, stąd musimy przyjść do wniosku iż geneza tej ostatniej musi mieć inny wyraz biologiczny. Jest nią według naszego przekonania odporność antytoksyczna.

Czy usposobienie do płonicy jest objawem uczulenia?

Zagadnieniem pierwszorzędnej wagi, z punktu widzenia zarówno teoretycznego, jako też praktycznego, jest pytanie, czy usposobienie do płonicy jest rzeczywiście wyrazem uczulenia w stosunku do paciorkowca. Sprawę tę należy rozpatrzyć zgodnie z naszymi poprzednimi rozważaniami z punktu widzenia wrażliwości na jad płonicy z jednej strony, na paciorkowice zaś jako takie z drugiej strony. W związku z punktem pierwszym należy się zastanowić nad tem, czy dodatni odczyn *Diek'a* należy uważać, jako wynik uczulenia. Sprawa ta była już przez nas częściowo poruszona wyżej. ze względu jednak na doniosłość pytania pragniemy jeszcze raz ująć ją krytycznie. Istnieje cały szereg faktów, które pozornie zdają się przemawiać za słusnością tego poglądu. Wyżej już podane doświadczenia *Cooke'a* i nasze wskazują na to, że noworodki nie oddziałują na zwykłe rozcieńczenia toksyny płoniczej, lecz powinowactwo skóry do tego jadu rozwija się u nich dopiero w pierwszych miesiącach życia. Stąd *Groer* wyprowadza przypuszczenie, iż zjawiające się powinowactwo skóry do jadu jest wynikiem uczulenia. Już wyżej zwróciliśmy uwagę na to,

że w stosunku do jadu błoniczego ta anergia skóry noworodków również jest zaznaczona, a jednakże przez nikogo nie została tutaj wysunięta koncepcja, iż oddziaływanie skóry w późniejszym wieku jest skutkiem zetknięcia się z lasecznikiem błoniczym. Zresztą jak wykazują badania *Cooke'a* i nasza anergia noworodków na jad płonicy jest jedynie względna, gdyż większe stężenia jadu dają u nich odczyn dodatni. Niema zatem według naszego poglądu najmniejszej racji, by uważać ustrój noworodka za dziewiczy pod względem wrażliwości na jad i przeprowadzić ścisłą granicę pomiędzy noworodkiem, a niemowlęciem starszem w przypuszczeniu, że ten ostatni uległ uczuleniu przez paciorkowce z którymi się zetknął w międzyczasie. Znacznie logiczniejszem będzie przypuszczenie, iż jest to jedynie zjawisko stopniowego narastania wraz z wiekiem powinowactwa do jadu. Mamy tutaj do czynienia niewątpliwie z pewną cechą rozwojową gatunku ludzkiego, która znajduje analogję w wysuniętej przez *Hirszfelda* koncepcji narastania przeciwciał humoralnych, między innymi antytoksyny, również jako cechy rozwojowej. Jeśliby dodatni odczyn *Dick'a* był skutkiem uczulenia paciorkowcem, to w takim razie dodatniemu odczynowi *Dick'a* towarzyszyłby dodatni odczyn paciorkowcowy, który z tem większem prawdopodobieństwem winien być uważany za wynik uczulenia. Tymczasem nasze badania, przeprowadzone na setkach przypadków, nie stwierdzają żadnej zależności pomiędzy wynikiem odczynu *Dick'a*, a odczynu paciorkowcowego u jednego i tego samego osobnika. Na stanowisku tem stoi również *Friedemann*, który uważa, że ujmowanie dodatniego odczynu *Dick'a* jako wyniku uczulenia przez paciorkowce niema w obecnej chwili żadnego uzasadnienia. (W pracy z *Hirszfeldową* wykonanej w maju 1929 r., stwierdziliśmy istnienie naturalnej wrażliwości u znacznego odsetka dzieci na malleinę¹⁾).

¹⁾ Uwaga. Po śmierci *Pirquet'a* zjawily się w prasie lekarskiej wspomnienia o nim (m. i *Schick'a*), z których wynika, że pozostawił on w rękopisie pracę f. t. „Allergie des Lebensalters”. *Pirquet* ma tutaj przeprowadzać pogląd, iż zjawianie się allergji stanowi po części cechą rozwojową. W ten sposób wypowiedziany przez nas pogląd znalazł potwierdzenie ze strony badacza tak zasłużonego w dziedzinie nauki o allergji.

Ustaliliśmy w ten sposób, że jeden z czynników warunkujących usposobienie do płonicy nie jest spowodowany uczuleniem ustroju. Obecnie zwrócimy się do drugiego czynnika a mianowicie, ustosunkowania się ustroju do paciorkowca jako takiego. Rozumowanie tutaj jest już znacznie trudniejsze, a to z tego względu, że ani badania epidemiologiczne, o których była wyżej mowa, ani też rozważania teoretyczne, nie pozwalają nam jeszcze w danej chwili powiedzieć, kto jest wrażliwszy na płonicę: czy ten, który ma zdolność silniejszego oddziaływania na ciała paciorkowców płoniczych, a więc dający dodatni odczyn paciorkowcowy, czy też odwrotnie ten u którego spostrzegamy odczyn ujemny. Jeśliby się okazało, że ta ostatnia kategoria jest wrażliwa na płonicę, to samą siłą rzeczy koncepcja usposobienia do płonicy, jako wyrazu uczulenia odpadłaby, gdyż objawem uczulenia może być jedynie dodatni odczyn paciorkowcowy, jako wskaźnik alergii. Prawdopodobniejszem jest jednak, że na płonicę zapadają ludzie z dodatnim odczynem paciorkowcowym, już choćby z tego względu, że u ozdowieńców po płonicy spostrzegamy również odczyn dodatni, prawie w 100% przypadków, co należy uważać raczej za nawrót do poprzedniego stanu, niż skutek uczulenia po przebytej chorobie. Już wyżej zaznaczyliśmy, że spostrzegany przez nas przypadek tej choroby wystąpił u dziecka z dodatnim odczynem paciorkowcowym. Pewne spostrzeżenia doświadczalne przemawiają za tem, że zdolność gwałtownego oddziaływania na paciorkowce płonice może warunkować powstawanie choroby. *Paraf* w doświadczeniach, potwierdzonych przez nas ze *Sparrow*, stwierdził, że pierwszy podskórny zastrzyk paciorkowców płoniczych nie wywołuje u królika żadnych objawów chorobowych, natomiast powtórny zastrzyk, wykonany po 10-u dniach, wywołuje silne zapalenie, idące nieraz w parze z martwicą oraz zaczerwienieniem o charakterze wysypki płoniczej. Podobnie można sobie wyobrazić, że u człowieka zbyt gwałtowne oddziaływanie na przedostające się do ustroju paciorkowce płonice powoduje wystąpienie gwałtownego odczynu w postaci pierwszych objawów płonicy (angina, gorączka, wy-

moty, zapaść). Przy jednoczesnej wrażliwości ustroju na jad występuje wysypka i wtedy mamy do czynienia z całkowitym zespołem płonicy. W tej koncepcji, iż zdolność do silnego oddziaływania na paciorkowce płonice jest wyrazem być może usposobienia do płonicy, tkwi pewna sprzeczność z wyrażonym poprzednio poglądem, iż ta sama zdolność chroni przed wystąpieniem powikłań. Sprzeczność ta jest jednak tylko pozorna. Dodatni odczyn paciorkowcowy wskazuje co prawda na to, że ustrój zdolny jest do walki, lecz, jak to wyżej widzieliśmy w doświadczeniach *Friedemann'a* i naszych, w ogniu tej walki powstają toksyczne dla ustroju produkty z bakterji, przy współudziale odczynu ze strony tego pierwszego. Podobnie zdolność szybkiego oddziaływania ustroju zakażonego gruźlicą na laseczники gruźlicze (wskaźnikiem jej są odczyny alergiczne z lasecznikami i tuberkuliną) chroni go według panujących poglądów przed powtórne dość łagodnym zakażeniem (vide odporność na powikłania szkarlatynowe). Natomiast przy wprowadzeniu większej ilości laseczników gruźliczych do ustroju, zakażonego gruźlicą otrzymujemy objawy chorobowe bądź to w postaci objawu *Koch'a*, jeżeli wprowadzamy je pod skórę, bądź też w postaci nacieków tkanki płucnej przy wprowadzaniu ich drogą oddechową (na skutek wyzwolonej tuberkuliny—endotoksyny). Bardzo być może, iż paciorkowce płonice, dostając się do ustroju wrażliwego na nie, produkują pewne czynniki toksyczne, które, zatruwając ustrój ludzki, wywołują na płonice. W ślad za tem występuje anergia, co wytwarza dla paciorkowców dogodne podłoże dla ich rozwoju. W trzecim tygodniu choroby znów występuje wrażliwość na paciorkowce. Walka z tym drobnoustrojem znów będzie miała miejsce; przy obecności tego ostatniego w tkankach zjawiają się produkty toksyczne. Ustrój jednakże, choćby ze względu na obecność w sokach przeciwciał będzie przedstawiał zupełnie odmienne podłoże biologiczne, stąd też objawy uwarunkowane tą samą wrażliwością dadzą zupełnie odmienny obraz aniżeli w początku choroby.

Gdy postawimy sobie obecnie pytanie, czy wrażliwość na paciorkowce (dodatni odczyn paciorkowcowy)

osobnika zdrowego, warunkująca ewentualnie usposobienie do płonicy, jest spowodowana uczuleniem — zetknięciem się uprzednim z paciorkowcem, to odpowiedzi decydującej dać nie jesteśmy w stanie. Coprawda niemowlęta małe (*Szejnajch* i *Bogdanowicz*, *Brokman*) rzadziej dają odczyn paciorkowcowy, aniżeli dzieci starsze. Jednakże i tutaj możemy mieć do czynienia zarówno z wynikiem uczulenia, jakoteż z cechą rozwijającą się samoistnie jako objaw dojrzewania.

Patogeneza drugiego okresu płonicy.

Pod pojęcie odczynu anafilaktycznego już dawniej (*Escherich*, *Schick*) podciągane były objawy drugiego okresu płonicy. Wyżej wymieniliśmy już dwukrotnie doświadczenia *Friedemanna* i nasze, z których wynika, iż w tym okresie surowica chorych może wytwarzać z paciorkowców produkty toksyczne. Powstaje obecnie zagadnienie, czy te własności humoralne obecne są wyłącznie tylko w surowicy tych ludzi, którzy przebyli pierwszy okres płonicy, nie powstają zaś w innych warunkach. Jeśli tak jest, natenczas trzeba będzie uważać, iż fizjognomja biologiczna chorego w trzecim i czwartym tygodniu płonicy jest skutkiem uczulenia, które powstaje naskutek współżycia ustroju z paciorkowcem w pierwszym okresie choroby. Mielibyśmy tutaj do czynienia ze zjawiskiem alergji, które jednak nie powinno być identyfikowane z odczynem anafilaktycznym. Bowiem zjawiska drugiego okresu płonicy są zbyt różnorodne w swych objawach, nie tak monotonne, jak typowe objawy anafilaktyczne np. w stosunku do surowicy obcogatunkowej.

Wnioski ogólne w sprawie patogenyzy płonicy.

Ogólne wnioski naszych rozważań, dotyczących patogenyzy płonicy, możnaby streścić w sposób następujący: paciorkowiec płoniczy jest w stanie wywołać w ustroju ludzkim objawy płonicy jedynie wtedy, gdy:
1) dany człowiek posiada swoistą zdolność oddziaływania na paciorkowce płonicze, przyczem

zdolność ta jest wyrazem bądź to naturalnego (fizjologicznego) rozwoju osobniczego, wzgl. skutkiem naturalnego uczulenia; przy przenikaniu paciorkowców do ustroju na te zarazki wrażliwego, powstają zaburzenia natury kolloido-klastycznej, bądź też zjawiają się toksyczne produkty rozpadu paciorkowców, co warunkuje pierwsze burzliwe objawy płonicy. 2) W tym momencie paciorkowce poczynają wydzielać toksynę, której przypisujemy objawy pierwszego okresu płonicy; wystąpić one mogą jedynie u tego człowieka, którego tkanki (szczególnie naczynia skóry) posiadają dostateczny stopień powinowactwa do tego jadu; warunkiem dodatkowym i koniecznym jest przytem brak przeciwciał w surowicy, wzgl. miano jego tak niskie, iż nie jest on zdolny przeciwstawić się powinowactwu jadu do tkanek.

Objawy drugiego okresu płonicy zależą znów od tego ustosunkowania się ustroju do pozostałych w nim paciorkowców które jest w części skutkiem przebycia pierwszego okresu płonicy (stan alergiczny). Alergja ta jest zapewne natury złożonej, stąd różnolitość objawów zależnie od panowania tej lub innej postaci alergji. Stan anergji również nie jest tutaj bez znaczenia dla patogenezy szeregu objawów. Odczyn paciorkowcowy zdaje się być w wielu razach dość czułym wskaźnikiem biologicznym.

Tego rodzaju ujęcie patogenezy płonicy zdaje się godzić szczęśliwie dawną teorię anafilaktyczną, reprezentowaną przez *Selmę Mayer* z nową teorią toksyczną, reprezentowaną przez *Dick'ów*. Pogląd ten wyraża również *Friedemann*, który pisze w swej pracy z kwietnia 1929 r. *Brokman* i ja staramy się pogodzić teorię nadwrażliwości z teorią toksyczną, przyczem nie tworzymy nowych hipotez, lecz opieramy się na ustalonych danych doświadczalnych.

VI. ZAPOBIEGANIE PŁONICY.

Współczesne metody zapobiegania płonicy, jako klęsce społecznej.

Żmudne, wieloletnie badania nad etiologią oraz patogenizacją płonicy odbywały się w znacznym stopniu pod wpływem potrzeb praktycznych, wysuwanych przez życie codzienne. Zarówno lekarz pracujący na niwie medycyny społecznej, jakoteż klinicysta szukał daremnie drogi do właściwego postępowania. Dzieci masowo chorowały i masowo umierały, a lekarze opuszczali ręce, będąc kompletnie bezsilni w walce z chorobą. Doprawdy podziwiać należy wytrwałość dawniejszych lekarzy, iż nie rozczarowywali się całkowicie i uparcie, choć beznadziejnie walczyli. O nowych zdobyczach w lecznictwie, wniesionych przez stosowanie surowicy przeciwploniczej, będzie mowa później. Tutaj zajmiemy się jedynie temi metodami, które zostały wprowadzone w ostatnich latach w dziedzinie zapobiegania płonicy.

A. Walka z zarazkiem.

Zapobieganie płonicy, jak to wszyscy wiemy, do niedawnych czasów ograniczało się do trzech metod: odosobnienia chorego, odosobnienia oraz nadzoru nad otoczeniem, dyzenterji. Wszystkie te zarządzenia miały na celu walkę z zarazkiem, wówczas jeszcze nieznanym. Obecnie zarazek ten znamy, stąd też celowe zapobieganie płonicy w płaszczyźnie walki z zarazkiem stało się teoretycznie możliwe. Jednakże w praktyce wysuwa się tutaj cały szereg trudności. Walka z paciorkowcem ploniczym utrudniona jest po pierwsze z tego względu, że, jak wyżej podaliśmy, drobnoustrój ten nie stanowi ściśle ograniczonej grupy bakterjologicznej, stąd więc jest rzeczą jasną, że w poszczególnym interesującym nas przypadku rozpoznanie danego paciorkowca jako ploniczego jest wysoce utrudnione; pomijając zawilość metod utożsamienia paciorkowca, często nasuwać się pod tym względem mogą różnorakie wątpliwości. Drugą cechą paciorkowca ploniczego, również utrudniającą walkę, z nim, jest pod-

kreślana również wyżej zdolność do dawania zmian w dwóch kierunkach: w sensie zatracania zjadliwości oraz jej nabywania. Jak wiadomo *Neufeld* dzieli wszystkie zarazki na dwie zasadnicze grupy: zarazki o cechach ustalonych oraz zmiennych (fluktujące). Do zarazków o cechach ustalonych należy lasecznik gruźlicy, lasecznik duru brzuszego i zapewne błonicy. Zarazki te mogą zatracać swą zjadliwość, lecz jak dotąd nie wykazano, aby mogły ją ponownie nabywać. Inaczej rzecz się ma z zarazkami o cechach zmiennych, do których bez wątpienia należy prątek influenzy oraz okrężnicy. Możliwe są tu zmiany w obydwóch kierunkach. Do rzędu tych ostatnich zarazków należy i paciorkowiec płonicy. W ten sposób badając dany paciorkowiec i stwierdzając np., że należy on do typu paciorkowca zieleniejącego, nie wytwarzającego toksyny, nigdy nie wiemy, czy mamy tutaj do czynienia jedynie z niewinnym saprofitem, czy też drobnoustroj ten może w każdej chwili przeistoczyć się w groźnego wroga. Trzecią własnością paciorkowca płoniczego, również wysoce utrudniającą walkę z nim jest jego prawdopodobna wszechobecność. Badania epidemiologiczne wskazują na to, że przypadki płonicy bardzo często, a nawet przeważnie, nie znajdują się w związku z innym przypadkiem choroby. Wskazuje na to codzienne doświadczenie lekarza-praktyka. Badania bakterjologiczne dotyczące nosicielstwa nie były dotąd przeprowadzane na większą skalę. Jednakże szkoła *Selmy Meyer, Kleinschmidt, Bieling* stwierdzili u całego szeregu zdrowych ludzi w gardzieli obecność paciorkowców płonicznych. Stąd też należy przejść do wniosku, iż nosicielstwo paciorkowca płoniczego jest bardzo rozpowszechnione, że więc praktycznie sprawę ujmując, liczyć się musimy z jego wszechobecnością. Bowiem, jak słusznie rozumuje *Friedemann*, obecność nawet 2% nosicieli laseczników błonicznych, przy bardzo ścisłym kontakcie ludności miejskiej czyni i lasecznik błonicy wszechobecnym, gdyż następuje ciągle wzajemne zarażanie się tym drobnoustrojem. Jeżeli więc uznamy paciorkowiec płonicy za drobnoustroj wszechobecny, to walka z nim, podobnie jak i z lasecznikiem błonicznym, skazana jest z góry na niepowodzenie. Jedna atoli dziedzina po-

zostaje nadal wdzięcznym polem do walki z zarazkiem, a jest nią odosobnienie chorego.

Walka z nosicielstwem u ozdrowieńców po płonicy.

Chory wydała drobnoustroje bardzo obficie, a przytem są one charakteru złośliwego, przedstawia więc on znaczne niebezpieczeństwo w sensie wytwarzania nowych ognisk zarazą bezpośredniej lub też pośredniej, w tym ostatnim wypadku za pośrednictwem nosicieli. Pozatem w czasach ostatnich umożliwiona została celowa walka z tym niebezpieczeństwem, jakie przedstawiają ozdrowieńcy po płonicy. Sprawa ta, jako szczególnie ważna, wymaga specjalnego omówienia.

Wszyscy jeszcze pamiętamy te czasy, gdy decydującym momentem dla przerwania izolacji chorego było ustające łuszczenie. Metoda ta utrzymała się do dziś dnia w wielu szpitalach pomimo sprzeciwu co do takiego szematycznego ujmowania sprawy ze strony wybitnych klinicystów. Obecnie szereg badaczy niemieckich, amerykańskich, w końcu i rosyjskich stanął na stanowisku, że sprawa terminu odosobnienia chorego winna być rozstrzygnięta z punktu widzenia sumiennych badań bakterjologiczno-epidemiologicznych. Szczególne zasługi przypisać należy tutaj *Friedemann'owi i Deicher'owi*. Stwierdzili oni, że naskórek ozdrowieńców po płonicy prawie nigdy nie zawiera paciorkowców płoniczych, przeto domniemane niebezpieczeństwo ze strony łuszczących się chorych nie jest zupełnie ugruntowane. Również, występują oni przeciw szematycznemu przetrzymywaniu chorych na oddziałach szpitalnych płoniczych przez przeciąg 6-u tygodni. Okazało się bowiem, że wszyscy chorzy wypisani po tym okresie izolacji mieli w 100% przypadków w gardzieli paciorkowce płonice i w ten sposób stawali się źródłem nowych zakażeń.

Natomiast gdy chorych, po mniej więcej 2-tygodniowym pobycie na sali szkarlatynowej, przeniesiono na inną salę, gdzie leżeli tylko ozdrowieńcy, natenczas większość z nich w szybkim przeciągu czasu przestawała być nosicielami. Chorzy tacy, badani przed upływem 6-u tygodni, wykazywali obecność paciorkowców płoniczych w gardzieli jedynie w 20% przypad-

ków. Część z nich przestawała być nosicielami później — i jedynie bardzo mały odsetek dzieci trzeba było wypisywać jako nosicieli. Autorzy przeprowadzali badania epidemiologiczne w otoczeniu u dzieci, wypisywanych ze szpitala. W otoczeniu 50-ga dzieci, wypisanych ze szpitala po 3-krotnym ujemnym badaniu gardzieli na paciorkowce płonicze, nie zanotowano ani jednego przypadku zakażenia płonicą. Natomiast 39 dzieci wypisano ze szpitala z paciorkowcami po 6-o tygodniowym odosobnieniu i te dzieci stały się źródłem 5-u zakażeń domowych. Badania te autorów niemieckich potwierdzone zostały przez *Aleksejew'a* oraz *Judalewicz'a*; *Ieszko'w'a* i *Bauer'a* w Moskwie. Pierwszy z autorów wypisał ze szpitala 21 dzieci bez paciorkowców i 55 dzieci z paciorkowcami. Jedynie ostatnia grupa dzieci stała się źródłem 5 u zakażeń domowych. Ostatni autorzy w otoczeniu 40-u ozdrowieńców bez paciorkowców nie zauważyli ani jednego przypadku szkarlatyny; 13-ro dzieci będących uporczywymi nosicielami wypisano z paciorkowcami do domu. Z tych ostatnich jedynie 3 dzieci przebywało z dziećmi wrażliwymi na szkarlatynę i tutaj zaszły dwa przypadki płonicy. Wyniki niezgodne z powyższymi otrzymali jedynie *Elkeles* i *Markuse*, lecz badania tych ostatnich nie wytrzymują surowej krytyki. Autorzy ci bowiem wszystkie paciorkowce, które nasuwały wątpliwości co do ich przynależności, zaliczali do nie hemolitycznych a więc i nieploniczych. *Friedemann* i *Deicher* żądają wypisywania ze szpitala przed terminem sześciotygodniowym jedynie tylko tych dzieci, u których 3-krotne badanie nie stwierdza obecności paciorkowców płoniczych w gardzieli. Przytem metoda stosowana przez nich nie jest zbyt skomplikowana, nie wymagająca różniczkowania ściślejszego paciorkowców, gdyż, jak twierdzą autorzy, u ozdrowieńców po płonicy każdy hemolizujący paciorkowiec winien być uważany praktycznie za płonicy. Postępowanie proponowane przez autorów skomplikowałoby ogromnie machineę szpitalną i nie rozwiązałoby zagadnienia, co czynić z uporczywymi nosicielami. Jednakże projektowi urzędnicy w każdym szpitalu sali dla ozdrowieńców należy najzupełniej przyklasnąć. W Warszawie odpo-

wiedni projekt, mający być wzorem dla oddziałów szpitalnych płoniczych, został opracowany przez komisję wyłonioną ad hoc i przyjęty przez Wydział Zdrowia Magistratu m. Warszawy.

B. Walka społeczna z płonicą drogą uodporniania wrażliwych.

Jak widzimy walka bezpośrednia z zarazkiem płonicy posiada zakres działania dość ograniczony. Na szczęście w związku z odkryciami *Dick'ów* mogła być zastosowana druga metoda walki z płonicą, a to przez uodpornienie atakowanego przez zarazek człowieka. Analiza biologiczna czynności chorobotwórczych paciorkowca wskazuje nam wyraźnie na to, w jakim kierunku winny być zwrócone nasze wysiłki. Najwięcej powodzenia rokuje uodpornienie przeciw jadowi paciorkowców płoniczych. Zasadniczo korzystne byłyby dla ustroju dwa stany: stan anergji do jadu płoniczego oraz obecność przeciwiadu. Stan anergji, obecny u małych niemowląt, warunkuje prawdopodobnie ich odporność na zakażenie płonicze. Sprowadzenie skądinąd pożądanego dla ustroju stanu anergji do jadu płoniczego nie udaje się jednak osiągnąć na dłuższy przeciąg czasu, jak to wykazują uwzględnione wyżej doświadczenia, w których wstrzykiwaliśmy dzieciom jad oraz paciorkowce płonicze.

Stąd też przy obecnym stanie wiedzy cała nasza uwaga winna być zwrócona ku osiągnięciu drugiej postaci odporności — odporności antytoksycznej. Przytem nasze postępowanie winno opierać się na tych danych epidemiologicznych, które zostały przez nas wyżej podkreślone. Podpatrzenie dróg, któremi kroczy natura, może nam dać tutaj ważne wskazówki praktyczne. Wyżej już była mowa o tem, jaka jest geneza odporności antytoksycznej. Większość ludności dorosłej, a nawet dzieci starsze warstw ubogich ludności miejskiej rzadko chorują na płonicę, gdyż uzyskały wcześniej już odporność. Najważniejszą przyczyną zjawienia się odporności przeciwpłoniczej jest zetknięcie się z paciorkowcem płoniczym. Lecz odporność ta zdobyta drogą naturalną zostaje okupiona bardzo ciężkimi ofiarami. Bowiem niezawsze możemy zanotować po-

wstanie odporności jako skutek zetknięcia się ustroju z zarazkiem. Jeśli bowiem zarazek szczególnie zjadliwy padnie na ustrój słaby pod względem konstytucyjno-odpornościowym, względnie na ustrój młody, a więc mniej zdolny do wytworzenia odporności, skutkiem zetknięcia się z zarazkiem będzie choroba częstokroć śmiertelna. Dlatego też równolegle z wczesnym nabywaniem odporności wśród dzieci proletariatu, notujemy również tutaj duży odsetek zachorowań wśród dzieci najmłodszych. *Rudder* podaje, że w Monachjum na dzieci do 4-go roku życia, zamieszkujące gęsto zaludnioną dzielnicę miasta, przypada 56,4% ogólnej liczby zachorowań na płonicę. Natomiast wśród dzieci, również do 4-go roku życia, zamieszkujących mało zaludnioną dzielnicę miasta, chorowało tylko 29,3% z ogólnej liczby przypadków płonicy. *Kacprzak i Adamowiczowa* w bardzo dokładnie opracowanej pracy statystycznej podają, iż w Warszawie wśród ogólnej liczby zachorowań na płonicę przypada na dzieci do 4-go roku życia 32%.

Dlatego też dążeniem naszym winno być, drogą naśladowania natury, zastąpienie jakimś innym czynnikiem tego bodźca naturalnego (zetknięcie się z zarazkiem), który w szczególnym przypadku spowoduje zakażenie utajone, lecz może wywołać i zakażenie jawne w postaci choroby. Dążeniem naszym będzie, aby stworzyć sztucznie typ zakażenia utajonego. Takim zakażeniem utajonym, dającym bezwzględną gwarancję bezpieczeństwa, jest uodparnianie zapomocą szczepionek; nie powoduje ono nigdy choroby, w większości zaś przypadków: sprowadza odporność antytoksyczną.

Pragnę tutaj jednak zastrzec się, że metoda uodparniania czynnego nie jest naszym zdaniem jedynym i ostatnim słowem w metodach zapobiegania płonicy. Wiemy, że samo już przesunięcie terminu zjawienia się choroby u dziecka jest bardzo korzystne, gdyż płonica w wieku szkolnym daje mniejszą śmiertelność (odsetek przypadków śmierci na liczbę zachorowań, aniżeli wśród dzieci małych.

Statystyka miasta Lubeki wykazuje następujący odsetek przypadków śmiertelnych na ogólną liczbę zachorowań: dla dzieci do 2-go roku życia 28,6%, dla dzieci od 2—5 lat 8,4%,

dla dzieci od lat 6—10 — 2,7%, dla starszych 1,7%. Podobne liczby podają *Kacprzak i Adamowiczowa*: dla dzieci do 4-go roku życia 18,8%, dla dzieci od 4—9 lat 8,1%, od 10—14 lat 4,3%. *Szenajch* w Łodzi zanotował u dzieci jednorocznych śmiertelność 54,3%, u dwuletnich 41⁰/₀, u trzyletnich 33,2⁰/₀. Do podobnych wniosków dochodzi *Koral*.

Osiągnąć możemy tutaj względny ideał, jaki został osiągnięty w stosunku do dzieci warstw uprzywilejowanych, zapomocą poprawy ogólnych warunków higienicznych. Z chwilą, gdy sprawa rozbudowy miast zostanie zrealizowana, powstaną miasta — ogrody, poprawią się warunki mieszkaniowe, a tem samem zmniejszy się skupienie ludności miejskiej, potrafiemy zmniejszyć odsetek zachorowań wśród dzieci proletariatu w wieku najmłodszym, co dopiero w połączeniu ze szczepieniami ochronnymi zbliży nas do osiągalnego w tej chwili ideału.

Szczepienia ochronne przeciwplonicze zostały rozpoczęte przez nas wraz z *Hirszfeldową i Przesmyckim* w r. 1924 w ślad za odkryciem *Dick'ów*. Już dawniej po badaniach *Gabryczewskiego* próby uodparniania u nas były czynione przez *Biehlerową Czarkowskiego i Roszkowskiego* i innych z korzystnym wynikiem epidemjologicznym. Metoda *Gabryczewskiego* posiada nie tylko duże znaczenie historyczne ale nawet aktualne, gdyż szczepionki używane obecnie zasadniczo nie różnią się od szczepionki *Gabryczewskiego*. Ten ostatni stosował stężone kilkudniowe hodowle buljonowe paciorkowców, wyodrębnionych ze świeżych przypadków płonicy. Paciorkowce były zabijane przez ogrzewanie do 60⁰/₀ i do szczepionki dodawano 0,5% fenolu. Wyniki szczepień były bardzo korzystne. Wówczas, gdy zapadalność wśród nie-szczepionych wynosiła 16 — 20⁰/₀ (był to okres wielkiej epidemji) wśród szczepionych spostrzegano tylko 1,4—3,7⁰/₀ zachorowań. *Gabryczewski* wyniki swych badań mógł oprzeć jedynie na prawdziwie epidemjologicznym, podczas gdy obecnie jesteśmy w stanie użyć również i sprawdzianu biologicznego. To też wszyscy autorzy, którzy w czasach ostatnich przeprowadzali szczepienia ochronne przeciw płonicy, operowali dwoma kryterjami przy ocenie wyniku tych szczepień: 1) stwierdzali jaki odsetek dzieci nabywa odporność biologiczną, t. j. u jakiego

odsetka uodparnianych dzieci odczyn *Dick'a* z dodatniego stawał się ujemny i 2) porównywali odsetek zachorowań wśród szczepionych z odsetkiem zachorowań wśród nieszczepionych.

Szczepionki, jakimi operują poszczególni badacze są różne. My wypróbowaliśmy już szczepionki czworakiego typu: 1) niezmieniony jad *Dick'ów*, 2) jad z paciorkowcami, 3) anatoksynę i 4) anatoksynę zmieszaną z paciorkowcami, pozbawionemi zapomocą działania formaliny składnika toksycznego. Siłę jadu (a więc i anatoksyny) określamy według zawartości jednostek skórnych w 1 ccm. danego jadu. Dawki stosowane przez poszczególnych badaczy, ilość zastrzyków oraz przerwy pomiędzy niemi wahają się. Naogół przy użyciu toksyny uodparniamy 3—4 razy, czyniąc przerwy 7—10 dniowe, przy użyciu zaś anatoksyny wystarczają przeważnie dwa zastrzyki z przerwami 2-tygodniowymi. Dawki początkowe, stosowane przez *Zinghera* oraz *Dick'ów*, wynosiły w sumie około 6000 jednostek skórnych jadu. Później *Dick'owie* dawali w sumie 12 — 20 tysięcy. Te same ilości dają również *Korszun* i *Spirina* w Moskwie. Szczepionka z paciorkowcami zawiera w 1 ccm. od 200 tysięcy do jednego miljarda paciorkowców płoniczych. Ogólnie przyjęta zasada polega na tem, iż pierwsza dawka winna być niewielka i nie przewyższać 500 jednostek skórnych jadu. Jedynie szczepionki, zawierające anatoksynę nie czynią niezbędnym go warunku i tak *Sparrow*, *Celarek* i *Kaczyński* już przy pierwszej dawce wstrzykiwali 20 tysięcy jednostek w postaci anatoksyny.

Piśmiennictwo dotyczące wyników szczepień, jest tak wielkie, iż nie sposób go w całości uwzględnić. W Polsce pierwsze szczepienia metodą *Dick'ów* były przeprowadzone przez *Brokmana*, *Hirszfeldową* i *Przesmyckiego*, którzy używali szczepionki w postaci toksyny oraz anatoksyny, stosując, ze względu na konieczną ostrożność w zaraniu szczepień, niewielkie dawki. Jednakże już wtedy zapomocą obydwuch metod osiągnięto korzystne wyniki szczepienne, gdyż uzyskano zmianę odczynu *Dick'a* w 80% przypadków. Na dużą skalę (15.000 dzieci) przeprowadzone zostały badania przez *Celarka Sparrow* i *Kaczyńskiego*. Tutaj ujawnił się korzystny wpływ szczepień w stosunku do

zapadalności na płonicę, gdyż dzieci szczepione chorowały trzy razy rzadziej, aniżeli nieszczepione. Do podobnie korzystnych wyników doszedł w Warszawie *Ławrynowicz* oraz we Lwowie *Gąsiorowski i Lipiński*. Anatoksynę w dużych dawkach stosowali później *Cetarek i Sparrow* i osiągnęli w dużym odsetku przypadków uodpornienie biologiczne już po pierwszym zastrzyku. Mniej więcej te same wyniki otrzymał *Miklaszewski, Tojoda* w Japonji, *Gruschka i Schubert*, wreszcie *Toomey, Fullerton i Kishman*. Ci ostatni uodpornili 19 pielęgnarek, pracujących na oddziałach zakaźnych, z których żadna nie zachorowała na płonicę, natomiast wszystkie nieuodpornione w liczbie 33 zachorowały, przytem 23 z nich po upływie 5-iu dni od chwili objęcia pracy na oddziale. Najbogatszy materiał i najlepsze wyniki przedstawił *Koraszun* z Moskwy. W pierwszej serii doświadczeń uodpornił on 16 tysięcy dzieci szczepionką formalinowaną z paciorkowcami (należy zaznaczyć, że dawki jadu były znacznie mniejsze, niż stosowane przez *Sparrow*, gdyż wynosiły około tysiąca jednostek w 1 ccm.). Zapadalność na płonicę wśród szczepionych była 2,6 razy mniejsza, aniżeli wśród nieszczepionych. Znacznie lepsze wyniki osiągnął tenże badacz, wstrzykując 35.000 dzieci szczepionkę, której poszczególna dawka w ilości 1 ccm. zawierała 2.000 jednostek jadu niezmienionego oraz 1 miliard paciorkowców. Dzieci szczepione były trzykrotnie, zaś niektóre z nich otrzymywały dodatkowo jeden zastrzyk samego jadu. Zapadalność wśród szczepionych była 15 razy niższa aniżeli wśród nieszczepionych. Umieralność na płonicę wśród szczepionych w ten sposób wyniosła 0,05 pro mille; wówczas, gdy umieralność na płonicę wśród dzieci w Moskwie w tymże czasie i w tymże wieku wynosiła 1,6 pro mille. Zbliżone do ostatnich, a nawet nieco lepsze wyniki otrzymał *Koraszun*, wstrzykując samą toksynę 9.000 dzieci 4-krotnie w ogólnej ilości 10 - 22 tysięcy jednostek. Uzyskana wszystkimi wymienionymi sposobami odporność po upływie 2-ch lat jeszcze się utrzymywała. Materiał uwzględniony przez statystykę *Koraszuna* obejmuje 62.000 dzieci.

W ostatnim roku z ramienia Państwowego Zakładu Higieny wraz z kol. *Glińską* przystąpiliśmy do szczepień prze-

ciwbloniczych oraz przeciwploniczych. Dla uniknięcia wielokrotnych zastrzyków sporządzona została szczepionka, składająca się z anatoksyny błoniczej, z anatoksyny płoniczej, oraz formalinowanych paciorkowców płoniczych. Szczepionkę tę dzieci otrzymywały dwukrotnie w dwutygodniowych odstępach czasu. Dokładny przepis stosowania tej szczepionki, jako też i innych szczepionek wytwarzanych przez P. Z. H., podany jest w załączniku sprzedawanym wraz ze szczepionką.

Prócz anatoksyny przygotowanej sposobem *Ramon'a* (z formaliną) w Ameryce już od r. 1919 znany był sposób odzjadliwiania antygeny, między innymi i jadów, zapomocą zadziałania natrium ricinoleatum. Tego rodzaju antygeny doskonale uodparniają. Ostatnio *Schlutz* w Hiszpanji stosował skombinowaną szczepionkę z jadu błoniczego, płoniczego oraz paciorkowców, poddanych działaniu wspomnianego wyżej środka chemicznego. Wśród szczepionych w ten sposób zachorowało na płonicę 14 razy mniej, na błonicę zaś 40 razy mniej, aniżeli wśród nieszczepionych.

Naogół więc należy przyjść do wniosku zupełnie pewnego, że wspomniane metody uodparniania przeciwko płonicy sprowadzają odporność biologiczną, dającą się mierzyć zapomocą odczynu *Dick'a*, oraz znacznie obniżają zapadalność na płonicę oraz śmiertelność wśród szczepionych.

Powstaje jeszcze pytanie w jakiej porze roku wykonywać szczepienia. Ponieważ epidemia u nas, jak i naogół w Europie Zachodniej, rozpoczyna się zwykle w sierpniu, najcelowszem jest przeprowadzenie szczepień w miesiącach wiosennych: marcu, kwietniu, oraz maju. W ten sposób zazwyczaj w okresie największego nasilenia epidemji dzieci już będą posiadały niezbędną odporność. Szczepienia w czasie epidemji są niecelowe, gdyż nie zapobiegają bezpośredniemu niebezpieczeństwu, jako dokonane zbyt późno. Dokonywanie szczepień podczas epidemji jest niewskazane jeszcze i z tego względu, że jak wykazują nasze badania, u osobnika szczepionego może zjawić się, co prawda krótkotrwale, powinowactwo do jadu płoniczego. Niebezpieczeństwa zjawiska tego, być może nawet praktycznie

nierealnego, nie należy przeceniać, lecz z zasady należy przyuczać ludność do wcześniejszego zapobiegania pożarowi, jakim jest grożąca epidemia płonicy, zamiast przystępować do gaszenia pożaru wówczas, gdy już zaczyna pochłaniać ofiary.

W sprawie wieku dogodnego dla szczepień niema naogół różnicy zdań. My rozpoczynamy szczepienia w drugim roku życia, przeważnie dopiero w IV-półroczu a to ze względu, iż dzieci najmłodsze uodparniają się trudno, pozatem płonica w pierwszym roku życia należy do schorzeń dość rzadko spotykanych.

C. Objawy spostrzegane podczas szczepień.

Wszelkie szczepienia mogą być przyjęte przez świat lekarski jedynie wówczas, gdy nie przedstawiają one najmniejszego nawet niebezpieczeństwa dla szczepionego. To też zwrócono uwagę na objawy, towarzyszące szczepieniu, szczególnie zaś na czynność nerek, które, jak wiadomo, ulegają bardzo często schorzeniu w przebiegu płonicy. Zdania autorów pod tym względem nie były całkowicie zgodne. Jedni, jak *Sparrow Kaczyński*, twierdzili, że odczynu nerkowe należą do wielkiej rzadkości, inni zaś (*Ławrynowicz, Hryniewiczówna i Wasilewska*), znajdowali zmiany w moczu w dość znacznym odsetku przypadków. W badaniach naszych zarówno po wstrzykiwaniu anatoksyny jakoteż toksyny, tu i ówdzie mogliśmy stwierdzić pojawienie się w moczu białka, w kilku przypadkach dochodzącego do 0,1 a nawet do 0,2 pro mille; również czasami pojawiały się w moczu leukocyty w ilości kilkudziesięciu w polu widzenia. Nie będąc w zgodzie co do częstości występowania odczynów poszczepiennych nerkowych, wszyscy autorzy zgodni są pod tym względem, iż wszystkie te objawy posiadają charakter jedynie przejściowy. Badając systematycznie mocz w kilkuset przypadkach przed szczepieniem i po szczepieniu, w żadnym nie spostrzegaliśmy przeistaczania się odczynu nerkowego w schorzenie przewlekłe, czy to zapalenie nerek, czy też miedniczek nerkowych. Należy zaznaczyć iż we wszystkich przypadkach, gdzie pierwotne badanie moczu wykazało istnienie u dziecka jakichkolwiek bądź objawów cho-

robowych, szczepień nie wykonywaliśmy. Nieliczne przypadki z praktyki lekarzy prywatnych, gdzie występowały objawy chorobowe wkrótce po szczepieniu, lub też po pewnym okresie czasu, mogą być tłumaczone albo zwykłym zbiegiem okoliczności lub też faktem wykonania szczepienia już u usobnika chorego. W r. 1925 zwracaliśmy uwagę na konieczność badania moczu przed szczepieniem i uznawaliśmy za przeciwwskazanie do szczepienia prócz objawów ze strony nerek jeszcze: choroby serca, gruźlicę, oraz stany podgorączkowe niewiadomego pochodzenia.

W sprawie wyboru tej lub innej szczepionki należy się kierować do pewnego stopnia nie tylko wynikiem uodparniania jakie daje nam szczepionka, lecz i odczynami, tutaj głównie wpływającymi na samopoczucie chorego. Otóż pod tym względem na pierwszy plan występuje odczyn miejscowy w postaci zaczerwienienia oraz nacieku bolesnego, prócz tego odczyn ogólny, jedynie gorączkowy albo połączony z występowaniem wysypki. Co do ostatniego punktu należy zaznaczyć, że wysypkę wywołać może jedynie toksyna, nigdy anatoksyna, co potwierdzają liczne nasze doświadczenia. W sprawie odczynów ogólnych oraz miejscowych — istnieje zazwyczaj równoległość, przeważnie bowiem odczynowi miejscowemu towarzyszy podwyższenie ciepłoty. Zaznacza się tutaj w stosunku do jednej lub drugiej szczepionki zależność od wieku szczepionego. Toksyna daje częściej odczyny u dzieci małych, aniżeli u starszych. Odwrotnie przedstawia się sprawa w stosunku do anatoksyny. Dziecko starsze, a jeszcze bardziej człowiek dorosły wrażliwy jest na ten składnik jadu płoniczego, który daje t. zw. odczyny rzekome. Składnik ten jest zawarty i w anatoksynie, którą wstrzykujemy w znacznie większej dawce, aniżeli toksynę. Stąd też anatoksyna u dzieci małych nie wywołuje zazwyczaj żadnego odczynu, wówczas gdy u dzieci starszych spostrzegaliśmy niejednokrotnie znaczną bolesność miejscową oraz podniesioną ciepłotę, dochodzącą nieraz do 38 i wyżej. Wszystkie te objawy ustępowały bez śladu nie później niż po upływie 24 godzin, najwyżej 36 godzin po zastrzyku.

D. Szczególne spostrzeżenia w związku ze szczepieniami.

W związku z wykonywaniem odczynu *Dick'a* oraz szczepień ochronnych zauważyliśmy kilka godnych zanotowania zjawisk. Tak w szeregu przypadków po wykonaniu odczynu *Dick'a* spostrzegaliśmy wraz z kol *Hirschfeldową* w krótkim czasie później u badanych poprzednio dzieci płonicę. W miejscu poprzedniego odczynu występowało zjawisko opisane przez *Zingher'a*. Polega ono na tem, że w miejscu uprzednio wykonanego odczynu *Dick'a* nie występuje wysypka, skąd otrzymuje się wrażenie białej plamy o średnicy odpowiadającej odczynowi *Dick'a*. Częstość plama ta jest otoczona czerwonym walem. *Zingher* zjawisko to tłumaczy sobie powstaniem miejscowej odporności antytoksycznej, wobec czego jad wytwarzany w chorobie nie wywołuje już zapalenia w danym odcinku skóry. Naszem zdaniem mamy tutaj do czynienia z miejscową anergją skóry na toksynę, gdyż, jak podaje *Kundratitz*, również odczyny skórne innego charakteru, jak to schorzenie skóry w postaci impetigo, warunkują również brak wysypki płoniczej w miejscu poprzedniego odczynu chorobowego. W szeregu przypadków natomiast spostrzegaliśmy zjawisko, przebiegające wprost odwrotnie w stosunku do wyżej opisanego. Mianowicie zaraz po wystąpieniu wysypki płoniczej, w miejscu wykonanego poprzednio odczynu *Dick'a* za pomocą toksyny, pojawiła się wysypka bardziej wyraźna aniżeli na innych odcinkach skóry; wyglądało to jak mocno czerwona plama na szkarłatnem tle. Plama ta okrażona była wystającym nad powierzchnię walem, odpowiadającym największemu nasileniu wysypki. Podobne spostrzeżenie poczynili również *Bogdanowicz* i *Szenajch*. Według naszego przekonania mamy tutaj do czynienia z powstaniem miejscowego zwiększonego powinowactwa naczyń skóry do jadu pod wpływem wprowadzonego uprzednio antygeny. Tak więc w niektórych przypadkach odczyn *Dick'a* powoduje miejscową anergję, w innych zaś powinowactwo do jadu nasila się („allergja“). W powyższych dwóch doświadczeniach mamy niejako miniaturowe tych zjawisk, które spostrzegaliśmy wstrzykując pod skórę duże dawki jadu oraz paciorkowców: anergję

skóry w pewnych przypadkach, natężenie powinowactwa zaś w innych.

W szeregu innych przypadków spostrzegaliśmy zjawisko, którego nie potrafimy dostatecznie wytłumaczyć. U dzieci wykonywaliśmy odczyn *Dick'a* oraz *Schick'a* jednocześnie na dwóch kończynach. Po upływie dwóch tygodni dzieci te były uodparniane: jedne anatoksyną płoniczą, inne anatoksyną błoniczą, inne zaś mieszaną szczepionką błonico-płoniczą (w tym ostatnim przypadku były to dzieci mające dodatni odczyn zarówno *Schick'a* jak i *Dick'a*). U tych dzieci, które dostały szczepionkę błoniczą (samą, lub mieszaną z płoniczą), po 24 godzinach spostrzegaliśmy silne i bolesne nieraz zaczerwienienie w miejscu poprzedniego odczynu *Schick'a* i *Dick'a*. Należy zaznaczyć, że odczyny te występowały zarówno w miejscu wprowadzonych toksyn niezmienionych, jako też ogrzanych. Rozległość tych odczynów wtórnych była większa aniżeli odczynów pierwotnych. Zjawisko to miało miejsce przy uodparnianiu dzieci w przytulku, gdzie pomiędzy wykonaniem odczynu a szczepieniem upłynęło około 2 tygodni. Wytłomaczenie tych zjawisk nie jest proste, to też powstrzymujemy się w danej chwili od czynienia przypuszczeń. Znajdujemy tu pewną analogię z odnawianiem się odczynów tuberkulinowych po wprowadzeniu ponownie tuberkuliny do ustroju. Do niedawna sądzono, że jest to swoistą cechą odczynu tuberkulinowego, obecnie zaś widzimy, że zjawisko to dotyczyć może i innych antygenów, przyczem nie mamy tutaj do czynienia z odczynem swoistym. Bowiem po wprowadzeniu anatoksyny błonicznej odnawia się nie tylko odczyn *Schick'a* lecz i odczyn *Dick'a*.

E. Zapobieganie płonicy w instytucjach zamkniętych.

W poprzednim rozdziale przedstawiliśmy program walki z płonicą, zakrojony na szeroką skalę. Prowadzona ona być winna przez władze sanitarne, zarówno samorządowe, jak i społeczne systematycznie i nieprzerwanie. Lecz i w warunkach życia codziennego lekarz, którego pieczy powierzone zostaje grono dzieci, wśród których zaszły przypadki płonicy,

staje przed palącym zagadnieniem co należy czynić, ażeby uchronić inne dzieci przed zakażeniem. Sprawa ta interesuje szkoły, przedszkola, przytulki, żłobki, pensjonaty dziecięce, a najbardziej szpitale. Tutaj bowiem zachorowanie dziecka na płonicę zdecydować może o niekorzystnym przebiegu zasadniczej choroby. Współczesne reformy w szpitalnictwie dziecięcym; zmierzają ku temu, ażeby sprowadzić do minimum zakażenia wewnątrzszpitalne, a w szczególności płonicę. Najważniejszą rolę odgrywa tutaj odosobnienie nowoprzybyłych i podejrzanych o płonicę dzieci systemem boksowym. Ze względu jednak na związane z tem koszty, dalecy jeszcze jesteśmy pod tym względem od ideału. Dlatego i inne metody zapobiegania płonicy nie powinny być zaniedbywane. Nowe pole do pracy powstało tutaj z chwilą odkrycia odczynu *Dick'ów*, pracowania metod uodparniania, oraz zastosowania surowicy przeciwpłoniczej. Obecny sposób postępowania jest następujący.

Co pewien okres czasu stwierdzamy za pomocą odczynu *Dick'a* stan odporności dzieci; czynimy to niezależnie od tego, czy pojawiły się czy też nie przypadki płonicy. Częstość dokonywanej próby zależy od charakteru danej instytucji. W szkołach, przedszkolach, naogół w instytucjach o zespole stałym dostateczne jest wykonywanie odczynu 1 — 2 razy w ciągu roku. Natomiast tam, gdzie dzieci często się zmieniają, musimy wykonywać odczyn częściej. W szpitalach, podobnie jak to czynimy od lat 5-tych w Klinice Chorób Dziecięcych U. W., odczyn winien być wykonywany przynajmniej raz w tygodniu, celem określenia wrażliwości wszystkich nowoprzybyłych dzieci. W ten sposób posiadamy stale wykaz dzieci zagrożonych płonicą. Dalsze nasze postępowanie uzależniamy do tego, czy w interesującej nas instytucji w danej chwili panuje pod względem płonicy spokój, czy też zaszły ostatnio przypadki zachorowań. Jeśli płonicy nie było, natenczas przeprowadzamy systematycznie szczepienia ochronne. Metoda ta posiada niewielkie zastosowanie w szpitalach, a właściwie jedynie na oddziałach, gdzie dzieci przebywają przez dłuższy okres czasu, (oddziały chirurgiczne, gruźlicze, oraz nie-

mowlące, po wzięciu pod uwagę przeciwwskazań do szczepienia).

Natomiast tam, gdzie zaszły przypadki płonicy, metoda powyższa nie prowadzi do celu pod względem natychmiastowego przerwania epidemii. Musimy dążyć wtedy do uzyskania odporności natychmiastowej. Staje się to do pewnego stopnia możliwe przez wprowadzenie do ustroju surowicy przeciwploniczej, wstrzyknięcie której ma powodować powstawanie odporności biernej. Metoda ta jednak nie przez wszystkich jest jednakowo oceniana. Surowica *Palmirskiego* była już niegdyś stosowana przez *Opińskiego i Puławskiego* w celach zapobiegawczych. U nas na oddziałach klinicznych stosowaliśmy nową surowicę w kilkudziesięciu przypadkach z dobrym wynikiem zapobiegawczym. Jednakże *Toomey, Fullerton i Kishman*, jak również *Friedemann* spostrzegali w 8-miu przypadkach wystąpienie płonicy w 14 dni po zastrzyku surowicy. Należy przyjść do wniosku na zasadzie wszystkich spostrzeżeń w tym kierunku, że wstrzyknięcie 5 — 10 ccm. surowicy przeciwploniczej końskiej daje względną odporność jedynie na okres dwutygodniowy. *Nobécourt, Martin, Bize i Laffaile* wstrzykują 10 — 20 ccm. i w ten sposób uzyskują odporność na okres 3-tygodniowy. W Klinice naszej w podobnych przypadkach wstrzykujemy 10 ccm. surowicy i do tej pory ani razu nie spotkał nas zawód. Według *Friedemanna* najlepsze wyniki zapobiegawcze daje surowica ozdrowieńców.

Licząc się z szybkim zanikiem odporności u dzieci, które przez dłuższy czas mają pozostawać w danej instytucji, zastosujemy uodpornienie czynne, niezależnie od uodpornienia biernego. Biorąc jednak pod uwagę pewien hamujący wpływ surowicy na powstawanie odporności czynnej, wykonamy pierwszy zastrzyk szczepionki dopiero po 6 — 7 dniach od chwili wstrzyknięcia surowicy. Metoda ta uodparniania bierno-czynnego może być z łatwością zastosowana tam, gdzie mamy do czynienia z dziećmi zdrowymi. W szpitalach jednak powstaje cały szereg przeciwwskazań. Tak wstrzyknięcie obcogatunkowej surowicy końskiej nie jest sprawą obojętną, to też musimy częstokroć powstrzymać się od tego zabiegu, szczególnie u dzieci

z gruźlicą czynną. Podobnie i następce uodparnianie czynne winno być wykonywane z bardzo wielką ostrożnością w stosunku do dzieci chorych, szczególnie dzieci gorączkujących.

Wszystkie te metody ulegają coraz większemu udoskonaleniu i należy mieć nadzieję, że z czasem znajdziemy w nich skuteczną broń w walce z wewnątrzszpitalnem niebezpieczeństwem plonicy.

Wnioski ogólne co do współczesnej profilaktyki plonicy.

W ten sposób w stosunku do plonicy zostały osiągnięte te idealne wymagania, którym winien odpowiadać stan wiedzy o chorobie zakaźnej. Wówczas jedynie walka z nią dać może dobre wyniki praktyczne, gdy: 1. znamy zarazek, co pozwala nam ustalić nosicielstwo u ozdrowieńca i przeprowadzić celowe jego odosobnienie. 2. Jesteśmy w stanie określić wrażliwość osobniczą na plonicę, co pozwala skupić wszystkie nasze wysiłki ku ochronie osobników wrażliwych. 3. Posiadamy metody uodparniania czynnego. 4. Mamy do rozporządzenia surowicę dla osiągnięcia krótkotrwałej, lecz natychmiastowej odporności biernej.

VII. SWOISTE METODY LECZENIA PLONICY.

A. Surowica ozdrowieńców.

Pierwsze próby swoistego leczenia plonicy wprowadzone zostały w roku 1897 i były stosowane przez *Hubera*, *Blumenthala* i *Leyden'a*. Dotyczyły one stosowania surowicy ozdrowieńców po plonicy. Dawki wówczas używane były jednak zbyt małe, co spowodowało rozbieżność zdań poszczególnych autorów, dotyczących skuteczności tej metody. Dopiero w roku 1912 *Reiss* i *Jungmann* zastosowali dawki surowicy o wiele większe (40—100 ccm. dożylnie) i osiągnęli bardzo korzystne wyniki, szczególnie w przypadkach toksycznych. Krew pobiera się od ozdrowieńców w 3-im lub 4-ym tygodniu choroby w przypadkach niepowikłanych. W celu uniknięcia niepowodzeń, uwarunkowa-

nych niejednakowem mianem ciał odpornościowych w surowicy różnych osobników, używa się przeważnie surowicy mieszanej, pobranej od kilku ozdrowieńców. Metoda ta została ostatnio prawie całkowicie wyrugowana przez stosowanie surowicy odpornościowej zwierzęcej, gdyż pobieranie dużej ilości krwi od pacjentów napotyka na wielkie trudności. Jednakże i obecnie, gdy posiadamy już skutecznie działającą surowicę końską, nie należy całkowicie zapominać o pierwotnej metodzie. Winna ona znaleźć zastosowanie w przypadkach, w których obawiamy się wystąpienia objawów nadwrażliwości na surowicę końską. W razie szczególnego pośpiechu można zamiast surowicy wstrzyknąć choremu krew, w celu uniknięcia wytworzenia się skrzepu zmieszanej z roztynem cytrynianu sodowego.

B. Surowice Mosera, Palmirskiego, Dochez i Dick'ów.*)

Surowica przeciwplonicza zwierzęca po raz pierwszy została wprowadzona do kliniki przez *Moser'a* i *Palmirskiego* w roku 1902. Pierwszy z nich uodparniał konie hodowlami buljonowemi paciorkowców, wyodrębnionych ze krwi z serca zmarłych na płonicę, i stosując surowicę w przypadkach płonicy, stwierdził jej korzystny wpływ na przebieg choroby. Na plan pierwszy wysuwało się działanie surowicy na ciepłotę, wysypkę, oraz stan ogólny. W ciężkich przypadkach ustępowały objawy zatrucia. W roku 1903 *Palmirski* wraz z *Żebrowskim* na zasadzie badań prowadzonych od 1898 roku, w analogiczny sposób przygotował surowicę przeciwploniczą. *Malinowski* na dużym materiale, stosując tę surowicę, osiągnął zachęcające wyniki lecznicze. Podobnie korzystne wyniki otrzymał *Brudziński*, *Dąbrowski* i inni. Szereg autorów potwierdził te spostrzeżenia, wkrótce jednak znaleźli się klinicyści o wybitnym autorytecie, których opinia podważyła popularność nowego środka leczniczego. Do

*) Celowo pomijamy tutaj historję stosowania surowic przeciw paciorkowcowych, otrzymanych przez uodpornienie koni paciorkowcami pochodzącymi od chorych nieploniczych (surowice *Bujwida* i *Marmorka*). Trudno dziś bowiem powiedzieć jakie były własności biologiczne tych paciorkowców. Wspomnieć natomiast należy, że *Bujwid* jeszcze przed *Moserem* uodparniał konie paciorkowcami ploniczemi w celu otrzymania surowicy leczniczej swoistej.

rzędu tych, działających z pełnią dobrej wiary, należeli *Heubner* i *Pospischill*. Obecnie wiemy, że *Moser* i *Palmirski* byli na właściwej drodze, zaś przyczyna niepowodzeń jest nam obecnie najzupełniej jasna. Do uodparniania koni należy używać paciorkowców obdarzonych zdolnością wywoływania płonicy, a więc wydzielających toksynę. *Moser* pobierał paciorkowce od chorych na płonicę, jednakże wiemy obecnie, że w ustroju chorego drobnoustroje te tracą częstokroć zdolność wytwarzania jadu; szczególnie, jak już wyżej zaznaczyliśmy, pozbawionymi własności wytwarzania toksyny są paciorkowce wyhodowane z ognisk ropnych. Nie wiedząc o istnieniu jadu, *Moser* żadnych wymagań w tym kierunku nie stawiał, stąd nieraz używano do uodparniania koni paciorkowców nieodpowiednich. Stąd i surowice niejednokrotnie nie posiadały antytoksyn i nie wywierały żadnego wpływu leczniczego. Obecnie przystąpiono do badania dawnych próbek surowicy *Mosera*, znajdujących się w muzeach bakteriologicznych i stwierdzono w przeważającym ich odsetku dość wysokie miano antytoksyny o dużej wartości leczniczej. Ujawniły się tu jednak duże różnice pomiędzy poszczególnymi serjami. W wyniku ówczesnych niepowodzeń swoistego leczenia płonicy w metodach leczenia tej ostatniej zrezygnowano jak podaje *Nitsch* całkowicie ze stosowania surowicy. Był to czas, gdy większość lekarzy nie wierzyła w lecznicze działanie surowicy przeciwploniczej. Kosztowało to życie niezliczonego szeregu dzieci i dorosłych, którzy umierali w ciągu 20 lat zgórą na toksyczną płonicę bez skutecznej pomocy. *Nitsch* uważał tego rodzaju niechęć lekarzy do stosowania surowicy za nieuzasadnioną.

Surowica Dochez i Dick'ów,

Nowy zwrot nastąpił z końcem roku 1923, kiedy jednocześnie *Dick'owie* i *Dochez* podali nowy sposób przygotowania surowicy przeciwploniczej. W sposobie przygotowania różnią się oni pomiędzy sobą. *Dick'owie* uodparniają konie jadem paciorkowców płoniczych. *Dochez* zaś wstrzykuje koniom agar, po zastygnięciu zaś agaru wprowadza doń—żywe paciorkowce, chcąc otrzymać surowicę o własnościach zarówno antytoksycz-

nych, jak i przeciwbakteryjnych. Surowica w Państwowym Zakładzie Higieny obecnie przygotowywana jest za pomocą metody zmodyfikowanej, polegającej na wstrzykiwaniu koniom toksyny paciorkowcowej wraz z zabitemi paciorkowcami.

Rozważania nasze nad patogenezą płonicy w związku z analizą biologiczną działalności życiowej paciorkowca płoniczego, pozwalają nam już a priori postawić pewne wymagania w stosunku do surowicy leczniczej. Możemy oczekiwać od niej z jednej strony wpływu na objawy zależne od działania jadu, czyli na t. zw. objawy toksyczne; z drugiej zaś na objawy zależne od działania samej bakterji, czyli na objawy bakteryjno-septyczne. Każdy z tych punktów znajdzie omówienie później, wówczas gdy będziemy rozpatrywać działanie surowicy na zasadzie własnego materiału. Tutaj jedynie z góry zaznaczę, iż wśród klinicyстів panuje powszechnie zdanie, iż surowica przeciwpłonicza wywiera wpływ wyłącznie prawie na objawy toksyczne, a to dzięki zawartej w niej antytoksynie. Wartość antytoksyczna surowicy musi być dostatecznie wysoka dla osiągnięcia wyniku leczniczego. To też z punktu widzenia praktycznego powstała konieczność opracowania metody, pozwalającej na określenie miana antytoksycznego surowicy.

Sposoby miareczkowania własności antytoksycznych surowicy.

Do tego celu używane są obecnie dwie metody: metoda zobojętniania oraz metoda posilkująca się objawem wygasania. Pierwsza z nich polega na tem, że określamy w jakim rozcieńczeniu dana surowica zobojętnia określoną dawkę (zazwyczaj 10 dawek skórnych) jadu płoniczego. Za jednostkę skórną, jak wiadomo, uważamy tę najmniejszą dawkę jadu, która daje u osobników wrażliwych dodatni odczyn o średnicy co najmniej 1 cm. W celach leczniczych wstrzykujemy taką dawkę surowicy, która jest zdolna zobojętnić 200.000 dawek skórnych. Ponieważ zaś ilość antytoksyny, zobojętniająca 100 dawek skórnych jadu, uważana jest za jednostkę antytoksyczną, przeto minimalna dawka lecznicza surowicy wynosi 2000 jednostek antytoksycznych. Jeden ccm. dobrej surowicy winien

zawierać conajmniej 100 jednostek antytoksyecznych. Druga metoda, mniej szeroko stosowana, polega na określaniu zdolności surowicy do dawania w skórce chorego na płonicę t.zw. objawu wygasania. Określamy w jakim największem rozcieńczeniu surowica zdolna jest objaw ten wywołać. Za dobrą uważamy taką surowicę, której 1 ccm. zawiera 12.500 takich dawek surowicy, z których każda sama przez się zdolna jest dać objaw wygasania; ta siła surowicy odpowiada przeciętnie 100 jednostkom antytoksyecznym. Należy jednak zauważyć, że obydwie metody nie dają wyników całkowicie równoległych. Obecnie przeważa zdanie, reprezentowane przez *Friedemanna*, iż metoda druga jest lepsza, gdyż ocena wartości surowicy za jej pomocą bardziej odpowiada własnościom leczniczym. Zaznacza się tu większa równoległość z wynikiem leczniczym, aniżeli wówczas, gdy stosujemy metodę zobojętniania. Staże się to zrozumiałe, szczególnie w związku z naszymi rozważaniami, z których wynika, że dla odporności ustroju decydującą rolę posiada powinowactwo przeciwjadu do jadu. Podobnie i dla wyniku leczniczego pierwszorzędną rolę odgrywa powinowactwo do jadu wprowadzonej biernie antytoksyny. Wynik metody, określającej zdolność surowicy dawania odczynu wygasania, zależny jest właśnie od tej cechy badanej surowicy w większym stopniu, aniżeli wynik metody pierwszej. Wstrzykując bowiem surowicę do skóry chorego na płonicę, wykonujemy niejako próbę leczniczą w miniaturze, zobojętniając toksynę związaną już z tkankami. Wynik odczynu wygasania wskazuje nam na to, czy i w jakim stopniu surowica zdolna jest do oddzielenia jadu od tkanek; oddzielenie to nastąpi wtedy, gdy powinowactwo antytoksyny do jadu będzie większe, aniżeli powinowactwo komórek do jadu. Na okoliczność powyższą zwrócił ostatnio uwagę *Friedemann*, podkreślając tem samem zgodność z naszym poglądem co do mechanizmu działania antytoksyny przeciwploniczej. Coprawda podkreślić należy i zdania odmienne. *O. Brien*, *Cima* i *Cranuccesco* nie stwierdzili równoległości pomiędzy objawem wygasania, a własnościami leczniczymi surowicy. Pragniemy tu jeszcze zaznaczyć, że niejednokrotnie ta sama surowica wywiera niejednakowe działanie

w różnych środowiskach. Tak np. surowica szwedzka, przysłana Prof. Szenajchowi przez Jundell'a jako czynna, nie wywierała w Warszawie dobrego wpływu leczniczego. Zjawisko to było w swoim czasie zauważone już przez Palmirskiego i tłumaczone słusznie odmiennymi własnościami paciorkowców użytych do uodpornienia koni.

Własności przeciwbakteryjne surowic i ich miareczkowanie.

W ten sposób sprawa wytwarzania antytoksycznych surowic przeciwpłoniczych oraz określania ich wartości pod tym względem została pomyślnie rozwiązana. Znacznie gorzej przedstawia się kwestja wytwarzania surowic o własnościach przeciwbakteryjnych. Metoda *Dochez* uzupełniona, wzgl. zmodyfikowana przez niektórych wytwórców w sensie wstrzykiwania koniom paciorkowców zabitych, miała na celu uzyskanie surowicy, któraby posiadała prócz antytoksycznych jednocześnie i własności przeciwbakteryjne. Jak zobaczymy dalej nadzieje te w znacznej mierze okazały się w doświadczeniu klinicznym niezaszczonemi. Większość zakładów wytwarzających surowice nie czyni wcale starań w kierunku laboratoryjnego określania przeciwbakteryjnych własności surowic, uważając, i poniekąd słusznie, że nie posiadamy w tym kierunku jeszcze ustalonych metod. Niewątpliwie jednak osiągnięcie wysoko wartościowych surowic przeciwbakteryjnych staje się, jak zobaczymy dalej, nagłą potrzebą kliniki. Dlatego też pokrótce podamy te możliwości, jakie rokują nam najbliższe badania. Wypływają one zresztą same przez się z tych rozważań, które czyniliśmy przy uwzględnianiu funkcji życiowych paciorkowca. Rzecz sama przez się zrozumiała, że te tylko surowice mogą nam dać wyniki w leczeniu septyczno-bakteryjnych objawów płonicy, które posiadają zdolność hamowania życiowej działalności paciorkowca płoniczego.

Poprzednio już zaznaczyliśmy, że na zasadzie naszych badań przeciwpłonicza surowica końska posiada zdolność hamowania odczynu z zabitymi paciorkowcami w skórze ludzkiej. Przyszłe spostrzeżenia winny wykazać, czy ta łatwa do wykonania metoda ujawnić może istotne przeciwbakteryjne włas-

ności surowicy. Z własności niewątpliwie przeciwbakteryjnych zaznamy tutaj występującą często zdolność surowic przeciwpłoniczych do zmiany paciorkowca płoniczego hemolizującego na paciorkowiec zieleniejący. Zmiana ta powstaje wtedy gdy surowicę dodajemy do hodowli (*Groenewald*); poszczególne surowice własność tę posiadają w niejednakowym stopniu. Druga własność polega na odbieraniu paciorkowcowi zdolności wytwarzania toksyny (*Groenewald*); należy odróżniać ją od zubożniania jadu, gdyż paciorkowiec zmieniony po przeszczepieniu nadal nie wydziela toksyny i dopiero później odzyskuje swoje własności pierwotne. Trzecia własność surowicy odpornościowej polega na hamowaniu wzrostu paciorkowców na pożywkach. Technika tego ostatniego doświadczenia została podana przez *Wirtb'a* w stosunku zaś do surowic przeciwpłoniczych zastosowana przez *Groenewalda*. Wreszcie *Iritz Meyer* opisał czwartą własność surowic odpornościowych. Autor ten twierdzi, że paciorkowiec płonicy, prócz jadu rozpuszczającego krwinki oraz prócz jadu *Dick'ów*, wytwarza jeszcze trzeci jad, który wstrzyknięty królikom oraz koniom do skóry wywołuje tam martwicę, będąc zaś wstrzyknięty pod skórę powoduje zmiany w narządach miękkich. Według *Meyer'a* niektóre surowice posiadają własności hamowania działania tego jadu, co ma posiadać duże znaczenie dla ich wartości leczniczych.

Widzimy stąd, jak rozległa jest skala własności przeciwbakteryjnych surowic w doświadczeniu laboratoryjnym. Rzeczą przyszłych badań będzie stwierdzenie równoległości pomiędzy temi własnościami surowic, a ich działaniem leczniczym. Wówczas dopiero będzie mogła być opracowana miarodajna metoda laboratoryjna dla określania tak ważnych dla kliniki własności przeciwbakteryjnych surowic przeciwpłoniczych.

C. Badania własne nad wpływem leczniczym surowicy przeciwpłoniczej.

Metody określania klinicznej wartości surowicy.

Obecnie przechodzimy do sprawy czysto klinicznej, mającej ustalić, jakie są wyniki lecznicze stosowania surowicy prze-

ciwploniczej. Kwestja ta może być rozstrzygnięta zasadniczo zapomocą dwóch odmiennych metod. Jedna z nich opiera się na wrażeniu, jakie odbiera doświadczony klinicysta przy łóżku chorego. Jest to jednakże metoda dość zawodna, która już częstokroć w historii medycyny prowadziła lekarzy na błędną drogę. Druga metoda ocenia wyniki lecznicze zapomocą porównania przebiegu poszczególnych objawów choroby w przypadkach leczonych konserwatywnie z jednej strony, oraz leczonych zapomocą środków podlegających wypróbowaniu z drugiej strony. Przytem przypadki winny być zaliczane do tej lub innej grupy bez wyboru, najlepiej wszystkie parzyste do jednej, nieparzyste do drugiej. Przy wypróbowaniu nowego środka leczniczego, dla zdania sobie obiektywnie sprawy z wartości nowego sposobu leczniczego, ta ostatnia metoda jest niezbędna. Jednakże w ten sposób cały szereg dzieci pozbawiamy dobrodziejstwa nowego środka. To też ten wstępny okres winien trwać możliwie krótko, z tem, ażeby po wyrobieniu sobie przekonania o skuteczności danej metody, rozszerzyć zakres jej stosowania na wszystkich nadających się do tego chorych. W stosunku do surowicy przeciwpłoniczej okres ten już nastąpił, to też obecnie surowica ta stała się dla nas środkiem, zaniechanie którego w przypadkach cięższych uważamy za duży błąd lekarski. Okres prób czynionych przez nas przypadł na rok 1925—1926, a więc wkrótce po ukazaniu się nowej surowicy przeciwpłoniczej. W międzyczasie, oraz jeszcze wcześniej, po części w zagranicznym piśmiennictwie ukazał się cały szereg miarodajnych opinii o wartości leczniczej surowicy. Jeżeli naogół w stosunku do całego szeregu kwestji z dziedziny zagadnienia płonicy panuje znaczna różnica zdań, to w stosunku do wartości surowicy przeciwpłoniczej zauważyć się daje rzadko spotykana jednomyślność. Z zagranicznych autorów szczególnie bogatym materiałem rozporządzają: *Schotmüller* (750 przypadków), *Friedemann* i *Deicher* (455 przypadków), *Birkbaug*, *Blake*, *Kirejew*. Z autorów polskich poczynili pod tym względem spostrzeżenia: *Szenajch* i *Bogdanowicz*, *Piotrowski*, *Dąbrowski* i *Sobocińska*, *Frenklowa*, *Lipiński*.

W polskiem piśmiennictwie najbardziej szczegółowo i krytycznie, oparty na metodzie porównawczej, oceniony został materiał kliniczny w pracy *Bogdanowicza* i *Szenajcha*. Ci ostatni autorzy dochodzą do wniosków bardzo korzystnych, podkreślając wybitny wpływ surowicy na stan ogólny, objawy toksyczne, ciepłotę oraz wysypkę. Mniej wyraźny wpływ ujawnił się tutaj na objawy septyczne. Jednakże autorzy zauważyli u leczonych surowicą nieco rzadsze występowanie schorzeń okresu drugiego. Z uwagi na ustaloną już opinię o tej metodzie leczniczej, spostrzeżenia nasze w danej chwili posiadają skromną wartość. Pozwoliły nam one jednak ze względu na obraną metodę porównawczą w krótkim czasie wyrobić sobie zdecydowane zdanie. Postaramy się podkreślić w naszych wnioskach szczególnie te punkty widzenia, które nie zostały wcale lub niedostatecznie uwzględnione przez innych klinyków.

Używaliśmy surowicy z Państwowego Zakładu Higieny, wstrzykując we wszystkich przypadkach jednakową dawkę — 50 ccm. domięśniowo. Badania dokonane zostały w Szpitalu przy ul. Kopernika (Naczelný Lekarz Dr. *Rodly*) na oddziale Kol. *K. Piotrowskiego*, którym za udzieloną mi gościnę raz jeszcze serdecznie na tym miejscu dziękuję. Stosowania surowicy nie uzależnialiśmy od ciężkości danego przypadku; prawie bez wyjątku postępowaliśmy w ten sposób iż jeden chory przybywający do szpitala dostawał surowicę, następny był leczony konserwatywnie, następny znów surowicę i t. d. W ten sposób leczono surowicą 15 dzieci, 22 zaś konserwatywnie (pomijamy tutaj narazie przypadki śmiertelne).

Bezpośrednie wrażenia o wpływie surowicy.

Jeżeli chodzi o wrażenia bezpośrednie, to należy stwierdzić oczywisty wpływ surowicy na ciepłotę oraz wysypkę, szczególnie tam, gdzie surowicę stosowano w 1-ym lub 2-m dniu choroby. Spostrzegano tutaj częstokroć spadek ciepłoty do normy już po 24 godzinach, znikanie wysypki po 24-ch wzgl. 48 u od chwili zastrzyku. Z tą chwilą okres choroby się kończył, następował okres zdrowienia. Stan ogólny dzieci był tak

doskonały, że u niewtajemniczonego nie wzbudzał podejrzenia na przebycie jakiejkolwiek choroby. Przytaczam 4 przykłady tego typu.

Przykład 1. Lat 13. Zachorował 20.XI o godz. 10-ej Ból gardła, gorączka 39 21.XI obfita wysypka płonicza, ciepłota 39'8. Tętno 130, chłopiec apatyczny. Gardziel typowo zaczerwiona, na migdalkach drobne naloty o typie angina lacunaris. Tegoż dnia o godz. 17 ej wstrzyknięto 50 ccm. surowicy. Następnego dnia z rana ciepłota 37,3, wieczorem 36,9, wysypka znacznie bledsza, samopoczucie doskonale.

Następnego dnia wysypki niema, ciepłota normalna. Okres zdrowienia bez powikłań. W 12-ym dniu płonicy choroba posurowicza o łagodnym przebiegu.

Przykład 2. Marja H. 5 lat. Zachorowała 27.X o godz. 19-ej. Gorączka, ból gardła. 28.X wysypka płonicza na tułowiu i kończynach, gardziel typowo zaczerwieniona. Stan ogólny dobry, tętno 120, ciepłota 38,8. W tymże dniu o godz. 13 ej zastrzyk 50 ccm, surowicy. Dnia 29.X najwyższa ciepłota 37,7, w następnych dniach norma. 29.X wysypka biała, 30.X niewidoczna. Okres zdrowienia bez powikłań.

Przykład 3. Jadwiga K. lat 8. Zachorowała dnia 26.X o godz. 15-ej. Wymioty, ból gardła. 27.X obfita jaskrawa wysypka na całym ciele. Ciepłota 38,8, tętno 112, gardziel zaczerwieniona. Tegoż dnia o godz. 13-ej 50 ccm. surowicy. Dnia 28.X ciepłota normalna, wysypka znikła. Okres zdrowienia bez powikłań. Od 6.XI do 10.XI choroba posurowicza średniego nasilenia.

Przykład 4. Eugenja S. 12 lat. Zachorowała 21.XI o godz. 20-ej. Ból głowy, ból gardła. Dnia 22.XI ciepłota zrana 37,7. 23.XI ciepłota 39,6, tętno 144, obfita wysypka na całym ciele. Gardziel przekrwiona, lewy migalek pokryty zielonawym nalotem. Dziecko apatyczne. Tegoż dnia o godz. 13-ej zastrzyk surowicy. Następnego dnia 24.XI ciepłota z rana 37,2 wysypka niewidoczna. Następnie ciepłota normalna, nalot znika 25.XI. Okres zdrowienia bez powikłań.

Przypadków o podobnym przebiegu spostrzeżliśmy ogółem 7, z których czworo otrzymało surowicę w pierwszym

dniu choroby, troje zaś w drugim. Wszędzie gorączka spadała do normy w ciągu 24-ch godzin od chwili zastosowania surowicy. U jednego z tych dzieci wystąpiło później powikłanie w postaci krwotocznego zapalenia nerek; dotyczyło ono dziecka dotkniętego ciężką cukrzycą,

Wnioski porównawcze.

Już bezpośrednie wrażenie otrzymane ze spostrzeżeń tych przypadków nie pozwalało nam wątpić o wpływie surowicy na przebieg choroby. Bowiem zupełne wyleczenie płonicy, nie należącej do kategorii wyjątkowo lekkich przypadków, w ciągu zaledwie 2—3 dni stanowi zjawisko spostrzegane w klinice niezwykle rzadko. Przekonywującami pod tym względem mogą być jednak wyłącznie badania porównawcze. Pod tym względem nasze zestawienie dotyczy dwóch punktów: trwania wysypki oraz trwania gorączki. Czas trwania wysypki w przypadkach leczonych surowicą wyniósł średnio $4 \frac{1}{16}$ dnia, w leczonych zaś konserwatywnie $6 \frac{7}{22}$ dnia. Obliczenia dotyczące czasu trwania gorączki podzieliliśmy na dwie kategorie. Z jednej strony obliczyliśmy średni czas trwania gorączki pierwszego okresu choroby w przypadkach niepowikłanych w tym okresie, a więc tam, gdzie choroba albo zupełnie przeszła bez powikłań, albo spostrzegaliśmy przerwę bezgorączkową pomiędzy pierwszym okresem choroby, a objawami drugiego okresu. W ten sposób uwydatniony został czynnik toksyczny oraz jego poddawanie się wpływowi surowicy. Takich przypadków wśród leczonych surowicą było 13 i dla nich czas trwania gorączki pierwszego okresu wynosił $3 \frac{3}{13}$ dnia, leczonych konserwatywnie zaś było 17 i czas trwania gorączki tego okresu wynosił u nich średnio $6 \frac{8}{17}$ dnia. Znacznie mniejsze różnice uwydatnią się wówczas, gdy porównamy ogólną liczbę dni gorączkowych w obydwu grupach dzieci. Tak u leczonych surowicą średnia ilość dni gorączkowych (za wliczeniem powikłań pierwszego i drugiego okresu) wynosiła $6 \frac{8}{15}$, wśród leczonych konserwatywnie $8 \frac{3}{22}$ dnia. *Friedemann* i *Deicher* na materiale 455 chorych stwierdzili spadek ciepłoty do normy w ciągu 48 godzin u 72% chorych, znikanie

wysypki u 90% również najpóźniej po 48 godzinach od chwili wstrzyknięcia surowicy. Badania *Friedemann'a* oraz nasze są potwierdzeniem wyników, otrzymanych przez *Bogdanowicza* i *Szenajcha*.

Wymowa liczb tych jest zupełnie wyraźna. Wskazuje ona na wybitny wpływ surowicy na objawy zależne od toksycznego działania paciorkowca. Tak więc okres trwania wysypki ulega wybitnemu skróceniu. Podobnie ma się sprawa z gorączką pierwszego okresu choroby która zależy głównie od działania toksyny. Ogólna natomiast liczba dni gorączkowych w przypadkach leczonych surowicą jest nie o wiele mniejsza niż u nieleczonych. Zależy to od mniej znacznego wpływu surowicy na sprawy bakteryjne pierwszego i drugiego okresu choroby.

Porównanie z działaniem surowicy nieswoistej.

Wśród pesymistów co do swoistego działania surowicy przeciwpłoniczej wypowiedzany był pogląd, że być może wpływ leczniczy należy przypisać surowicy, jako takiej. Między innymi *Groer* mówił o pewnym ergotropowym wpływie surowicy, choć właściwie nie negował jej swoistości. Dawne doświadczenia *Benjamin'a* i *Wilzinger'a* przemawiały za tem, że surowica przeciwbłonicza wywiera pewien wpływ na przebieg płonicy. Ci autorzy byli zdania, że na oddziale błoniczym płonica przebiega łżej i sądzili, że uprzednie wstrzyknięcie surowicy jest tego przyczyną. Wobec tego zdecydowaliśmy się w szeregu przypadków leczyć płonicę surowicą przeciwbłoniczą. Dla naszych prób wybraliśmy naumyślnie przypadki lekkie, znajdujące się w pierwszym i drugim dniu choroby.

Przypadek 1. Marja A. lat 5. Zachorowała 18.XI, godz. 20. Ból gardła, gorączka, wymioty. 19.XI z rana wysypka. Dnia 20.XI wysypka na tułowi i kończynach. Gardziel zaczerwieniona intensywnie, na obu migdałkach niewielkie, białoszare naloty. Ciepłota 38,4, tętno 120. Tegoż dnia o godzinie 11-ej wstrzyknięto 40 ccm surowicy przeciwbłoniczej. 21.XI wysypka obfita, ciepłota 38. 22.XI wysypka nieco

zbladła, lecz utrzymuje się nadal, ciepłota 38,2. 23.XI wysypka na tułowiu znikła, wyraźna na udach utrzymuje się.

Przypadek 2. Natalja K. lat 7. Zachorowała 23.XI o godz. 23-ej. Ból gardła, gorączka. 25.XI ciepłota 38,6 wysypka na całym ciele, gardziel zaczerwieniona bez nalotu. Tegoż dnia o godz. 12-ej wstrzyknięto 25 ccm. surowicy przeciwbloniczej. 26.XI ciepłota 37,9, wysypka trwa. 27.XI ciepłota 37,8 28.XI ciepłota 37,4, wysypka nieco zbladła. 29.XI ciepłota normalna, wysypka znikła.

W podobny sposób leczylismy surowicą przeciwbloniczą jeszcze dwa przypadki, w żadnym z nich jednak nie zauważono bezpośredniego, wyraźnego wpływu surowicy, ani na ciepłotę, ani też na zachowanie się wysypki. Dalszych badań w tym kierunku nie przeprowadzaliśmy, gdyż połączone są one ze stosowaniem zabiegu najzupełniej zbędnego. Różnica pomiędzy działaniem surowicy przeciwpłoniczej i przeciwbloniczej na przebieg choroby już na tych kilku przypadkach uwydatniła się bardzo wyraźnie, co przemawia decydująco za tem, że korzystny wpływ surowicy przeciwpłoniczej na przebieg choroby zależy od zawartych w tej surowicy ciał odpornościowych o charakterze swoistym.

Wpływ surowicy na objawy bakteryjne.

Obecnie postaramy się zdać sobie sprawę z tego, czy surowica wywierała jakikolwiek bądź wpływ na objawy płonicy o charakterze bakteryjnym drugiego okresu. Pod tym względem nasze spostrzeżenia dają wyniki raczej ujemne. Na 15 przypadków leczonych surowicą w 8-iu wystąpiły powikłania. Tak 6-okrotnie spostrzegano zajęcie szyjnych gruczołów chłonnych w drugim okresie choroby, przyczem dwukrotnie doszła sprawa do zropienia. U jednego dziecka wystąpiło krwotoczne zapalenie nerek, u jednego ropne zapalenie ucha środkowego w drugim okresie choroby. Wśród 22-ch przypadków leczonych konserwatywnie o zejściu pomyślnem, było tylko 7 przypadków powikłanych w drugim okresie, a więc odsetek nawet mniejszy. Śmiertelnych przypadków spostrze-

gliśmy dwa, obydwu nieleczone surowicą; mieliśmy tu do czynienia z objawami septycznemi.

Materiał nasz jest zbyt mały dla wyprowadzenia ogólnych wniosków co do wpływu surowicy na objawy bakteryjne. Ujawnia się jednak tutaj brak wybitniejszego działania surowicy pod tym względem. Zresztą nasze spostrzeżenia są zgodne ze spostrzeżeniami innych autorów, między innemi *Bogdanowicza* i *Szenajcha*, którzy podkreślają jedynie pewien nieznaczny wpływ na częstość występowania powikłań drugiego okresu plonicy. Zdaje się, iż wyjątek pod tym względem stanowi zapalenie nerek. Niektórzy autorzy amerykańscy (Blake) nie spostrzegali prawie wcale zapalenia nerek u leczonych surowicą, wówczas, gdy w przypadkach kontrolnych schorzenie to występowało dość często. My spostrzegaliśmy, jak wyżej zaznaczono, jeden przypadek tego schorzenia u dziecka dotkniętego cukrzycą, po pierwotnym bardzo korzystnym wpływie surowicy na objawy pierwszego okresu plonicy.

Wpływ zapobiegawczy surowicy na ciężkie powikłania.

Analiza naszego materiału klinicznego upoważniła nas dodatkowo do pewnych wniosków, które podnoszą wartość surowicy pod pewnym względem, dotąd może niedostatecznie uwzględnianym przez innych klinicystów. Chodzi tu o pewien wpływ zapobiegawczy na występowanie ciężkich, śmiertelnych powikłań. Zanim przejdę do wniosków, przytoczę dwa pouczające pod tym względem przypadki:

Przypadek 1. Leokadja B., lat 6. Zachorowała dnia 17.X wieczorem. Wystąpił ból gardła. 18.X wymioty, gorączka. 19.X wysypka. Tegoż dnia przybyła do szpitala. Wysypka dość obfita. Tętno 114. Ciepłota wieczorna 40,4°. Dziecko przytomne. Łuki podniebienne silnie przekrwione, migdały powiększone, pokryte umiarkowanym nalotem. Gruczoły chłonne szyjne nieco obrzmiałe. Dnia 20.X ciepłota 40,4. Tętno 160. Wysypka obfita. Na migdałkach znacznie przekrwionych i rozpułchnionych rozległy nalot. Gruczoły umiarkowanie obrzękłe, bolesne. 20.X tętno 160 gorzej napięte. Na prawym migdale nalot, z lewego oddziela się brunatna,

martwicza tkanka. Gruczoły z prawej strony dość znacznie obrzmiały, z lewej nieznacznie powiększone. Dziecko źle pije, stan ogólny gorszy. 23.X ciepłota 40, tętno bardzo drobne, oddech stenotyczny. W gardzieli bardzo znaczne ubytki martwicze. Znaczny naciek na szyji obustronny. Tegoż dnia o godz. 3-ej po południu zejście śmiertelne.

Przypadek 2. Mieczysław M. 4 lata. Zachorował 22.X. Wystąpiła gorączka, wysypka. Przybył do szpitala dnia 25.X. Dnia 26.X ciepłota 39,5, tętno 120, wysypka niezbyt obfita. Na migdałkach nieznaczne nadżerki pokryte białym nalotem. Gruczoły umiarkowanie obrzękłe, dziecko przytomne. 27.X wysypka utrzymuje się. Ciepłota od 38 - 39 Gruczoły szyjne nieco większe, bolesne. Stan ogólny bez zmiany. 28.X ciepłota 39,5, wysypka utrzymuje się. Na migdałkach znaczne nadżerki, gruczoły szyjne silnie obrzękłe, wydzielina śluzowopropna z nosa. 29.X ciepłota 39,8. Gardziel i gruczoły bez zmiany, wysypka blednie. 30.X migdałki bardziej obrzękłe, gruczoły szyjne większe, stan ogólny gorszy. 31.X ciepłota do 40,5 Znaczna wydzielina śluzowopropna z nosa i gardzieli 1.XI ciepłota 40, tętno 166 Język suchy, olbrzymi obrzęk obu migdałków. Do dnia 5.XI stan dziecka powoli się pogarszał i w tym dniu dziecko zmarło.

Obydwa powyższe przypadki są pod pewnym względem charakterystyczne. Rozwinął się tutaj obraz posoczniczego zapalenia gardzieli, choć uprzedni stan chorego nie wzbudzał specjalnych obaw. W obydwu przypadkach początkowo określiliśmy przebieg choroby jako średnio ciężki. Musimy stwierdzić, że podobnie niepomyślnego, a niespodziewanego rozwoju choroby nie spostrzegaliśmy w żadnym z przypadków leczonych surowicą. Coprawda w szeregu przypadków, nie objętych naszą statystyką, w których dzieci przybywały do szpitala z ciężkimi objawami septycznymi (angina Ludovici, pleuritis purulenta), surowica, zgodnie z naszym oczekiwaniem, jako zastosowana zbyt późno, nie dawała korzystnego wyniku. Jednakże w żadnym przypadku, gdy surowica była zastosowana wówczas, kiedy powikłania o charakterze septycznym jeszcze nie wystąpiły, nie noto-

waliśmy katastrofalnego przebiegu choroby. Z poprzedniego naszego zestawienia wynika, że surowica nie zapobiega wystąpieniu objawów bakteryjnych, lecz w przypadkach leczonych surowicą postać tych powikłań była naogół dość łagodna, nigdy zaś śmiertelna. Podobny pogląd na zasadzie obserwowania znacznie większego materiału wypowiadają *Friedemann* i *Deicher*, którzy piszą dosłownie co następuje: „Analiza naszych przypadków śmiertelnych uczy, że tam, gdzie surowica podana była wówczas, gdy powikłań septycznych jeszcze nie było, ani razu nie spostrzegano zejścia śmiertelnego pod warunkiem, że chorzy nie byli już w stanie agonalnym w chwili zastrzyku surowicy“. Słowa te znaczą, że surowica usuwa groźne objawy toksyczne (o ile chory nie jest już w stanie agonalnym), i zapobiega śmiertelnym postaciom zakażenia septycznego, które, jak wiadomo, wikłają prawie wyłącznie pierwszy okres płonicy. Ten wpływ surowicy na powikłania pierwszego okresu na materiale *Friedemanna* i *Deichera*, obejmującym 455 przypadków, uwydatnia się bardzo dobitnie. Pominąwszy rzadkość ich w przypadkach leczonych, szczególnie zaznacza się łżejszy ich przebieg. Tak zapalenie ucha środkowego wymagało zabiegu operacyjnego w przypadkach leczonych w 8,6%, u nieleczonych 12,9% ogólnej liczby przypadków tego schorzenia. *)

Wskazania do stosowania surowicy.

Z przypadków naszych należy przejść do wniosku, wiadomego zresztą każdemu klinicyście, że pierwotne rokowanie w płonicy nie przesądza późniejszego przebiegu choroby. Dlatego też, bacząc na możliwość niekorzystnego zwrotu, a wiedząc o względnym, lecz bardzo ważnym zapobiegawczym działaniu surowicy, należy stosować ją nie tylko w ciężkich przypadkach toksycznych, lecz i wszędzie tam, gdzie pierwotny przebieg choroby nie jest wyjątkowo lekki. Jedynie tylko przy-

*) Prof. Szenajch w rozmowie opowiedział mi o spostrzeganym przez siebie jednym przypadku, w którym, pomimo zastosowania surowicy w pierwszym dniu choroby, wystąpiły objawy septyczne z zejściem śmiertelnym.

padki lekkie o ciepłocie nieprzekraczającej 38,5 (in recto), dobrym tętnie oraz stanie ogólnym, zmianach w gardzieli, nieprzekraczających zwykłej angina lacunaris, niewielkim obrzęku gruczołów szyjnych, mogą być czasowo pozostawione bez surowicy. W ciągu pierwszych 3-ch dni choroby (mówimy tu na zasadzie własnego doświadczenia, zgodnego z opinią *Szenajcha* i *Bogdanowicza*). winna nastąpić ostateczna decyzja. Najmniejsze pogorszenie, czy to objawiające się w podniesieniu ciepłoty, czy też w szerzeniu się zmian w gardzieli, upoważniają do natychmiastowego zastosowania surowicy. Naogół doszliśmy tutaj do wniosku, że wskazanie do stosowania surowicy przeciwpłoniczej jest właściwie takie same, jak przeciwbłoniczej w przypadkach błonicy. Wyjątek czynimy jedynie bardzo rzadko dla przypadków najłżejszych. Zastosowanie surowicy nigdy nie może być uważane za błąd lekarski.

Choroba posurowicza.

Jeżeli unikamy nieraz stosowania surowicy, to jedynie ze względu na objawy choroby posurowicznej. W naszym materiale choroba posurowicza wystąpiła więcej, aniżeli w połowie przypadków leczonych (dziesięć razy na piętnaście). Przebieg choroby był tutaj różny. Poczynając od kilku wykwitów około miejsca zastrzyku, aż do wysypki ogólnej, przebiegającej z dużą gorączką. Wygląd wysypki też nie był jednakowy: rzadziej spostrzegano typową pokrzywkę częściej wykwity o charakterze rumienia, przypominającego nieco wysypkę odrową. Odnieśliśmy nawet wrażenie, że ta postać choroby posurowicznej jest do pewnego stopnia charakterystyczna dla chorego na płonicę. Choroba posurowicza jest oczywiście powikłaniem zbędnem, które niewątpliwie będzie rzadsze wówczas, gdy będą używane surowice stężone na wzór błoniczej, a więc pozbawione albumin. Nie należy tu jednak dążyć do otrzymania surowic zbyt stężonych gdyż w stosunku do surowicy przeciwbłoniczej odzywają się w ostatnich czasach głosy przemawiające za mniejszą względnie skutecznością surowic

stężonych (*Brokman i Sparrow* w roku 1925, *Bokay* w roku 1928).*) Należy jednakże jeszcze raz podkreślić, że choroba posurowicza jest najwyżej powikłaniem niepożądanem, niezastosowanie zaś surowicy może pociągnąć za sobą konsekwencje katastrofalne.

D. Próby udoskonalenia współczesnych metod leczenia płonicy.

Pomimo dość korzystnych wyników leczenia płonicy nie brak w ostatnich czasach prób, dążących do udoskonalenia metod. Idą one w dwóch kierunkach: 1) w sensie spotęgowania działania antytoksycznego surowicy, 2) przeciwdziałania objawom bakteryjnym. W sprawie pierwszego punktu mamy do zanotowania jedynie pracę, zreferowaną przez *Kotowa i Kotlarenko* na zjeździe w Królewcu w czerwcu r. b. Oparli się oni na metodzie, zastosowanej do leczenia płonicy przez *Sperauńskiego*, a polegającej na wprowadzeniu surowicy do kanału mózgowo-rdzeniowego. Autorzy wstrzykują po wypuszczeniu płynu mózgowo-rdzeniowego 5 — 15 ccm. surowicy z tem, żeby ilość wypuszczonego płynu przewyższała nieco ilość wprowadzonej surowicy. Wyniki otrzymano bardzo korzystne, równe tym, jakie daje wstrzyknięcie 50 ccm. domięśniowo. Surowica jednakże w ten sposób stosowana jako środek dezynfekcyjny winna zawierać chloroform nie zaś karbol, gdyż w przeciwnym razie występują częstokroć objawy podrażnienia opon. Podstawą rozumową tej metody jest przypuszczenie, że zasadnicze objawy płonicy należy przypisać działaniu jadu na ośrodkowy układ nerwowy, który oddzielony jest mało przenikliwą dla przeciwjadu „barierą centralną“ od surowicy zawartej w sokach, a wstrzykniętej domięśniowo.

Główne wysiłki jednakże klinicystów zwrócone są ku wyznalezieniu metody, któraby zapobiegała objawom bakteryjnym, na które leczenie surowicą w klasycznej postaci wywiera jedynie nieznaczny wpływ. *I. Meyer*, jak to już wyżej zaznaczono, uważa, że surowica, wywołana przez wstrzykiwanie koniom jadu płoniczego, dającego odczyn w skórze ludzkiej

*) Jak silnie winny być stężone surowice lecznicze winno ustalić doświadczenie kliniczne i laboratoryjne.

zawiera jedynie przeciwjad, który zobojętnia dany jad. Natomiast paciorkowiec płonicy wytwarza prócz tego jeszcze dwa jady, jad rozpuszczający krwinki oraz, co ważniejsze, jad wywołujący martwicę w skórze królika i zmiany mięszone w narządach tego ostatniego. Autor ten jest zdania, że na objawy septyczne wpływa jedynie surowica, która posiada antytoksynę zwróconą przeciw temu ostatniemu jadowi, że więc należy konie uodparniać jednocześnie dwoma jadami, jadem *Dick'ów* oraz jadem wywołującym martwicę, aby uzyskać surowicę o podwójnych własnościach antytoksycznych. Opierając się na klinicznym doświadczeniu *Finkelstein'a*, *Meyer* uważa, że surowica ta (surowica złożona „Strepto- Scarlaserin“ *Höchst*, daje najlepsze wyniki lecznicze skracając średni okres trwania gorączki o $\frac{2}{3}$ w stosunku do przypadków nieleczonych, o $\frac{1}{3}$ w stosunku do leczonych surowicą antytoksyczną.

W tymże kierunku przeciwdziałania powikłaniom septycznym idą próby wprowadzenia do leczenia szczepionek paciorkowcowych. Już *Jochmann* niegdyś czynił próby w tym kierunku bez wyników korzystnych. *Rosenow* zauważył pewien wpływ korzystny. W roku 1926 zostały przez nas zapoczątkowane badania w tym zakresie. Wstrzykiwaliśmy, poczynając od 2-go tygodnia choroby, co 3 dni trzykrotnie 200, 400, 600 milionów paciorkowców płonicy. Leczyliśmy w ten sposób 10-ro dzieci, lecz z uwagi na to, iż u trojga z nich wystąpiło krwotoczne zapalenie nerek, zaprzestaliśmy dalszych w tym kierunku doświadczeń, nie uważając za wykluczone, iż chodzi tu o szkodliwe działanie szczepionki. Ostatnio *Kirejew* w Moskwie leczył szczepionką trojakiego rodzaju: Streptoyatrenem, szczepionką zawierającą jad oraz paciorkowce, wreszcie szczepionką zawierającą same paciorkowce. Dawki wprowadzonego preparatu wynosiły od 0,1 — 1 ccm, co drugi dzień, przy powolnem zwiększaniu dawek (1 ccm zawierał około 100 milionów bakteryj). Zaznaczył się tutaj korzystny wpływ szczepionki 1-szej i 2-ej, gorszy 3-ej. Autorzy twierdzą iż udało im się w dość znaczny sposób obniżyć odsetek powikłań bakteryjnych przy stosowaniu zapobiegawczem, oraz wpłynąć korzystnie na już istniejące objawy chorobowe.

W obecnym czasie wraz z kol. *Piotrowskim* czynimy próby, które, choć zapomocą innej metody, mają na celu zapobieganie występowaniu objawów bakteryjnych, głównie drugiego okresu choroby. Wiemy, iż surowica przeciwpłonicza posiada pewne własności zapobiegawcze, co wyraża się zarówno w doświadczeniu laboratoryjnym, jako też klinicznym. Co do ostatniego punktu zaznacza się to w pierwszym okresie płonicy. Jeżeli zatem nie widzimy prawie żadnego wpływu surowicy na schorzenia drugiego okresu płonicy, to nie uważaliśmy za wykluczone, iż przyczyną tego zjawiska jest być może zbyt małe stężenie ciałodpornościowych w sokach ustroju w tym okresie czasu. Niewątpliwie bowiem antytoksyna została częściowo związana z jadem płoniczym, częściowo zaś wydalona z ustroju, przytem, jak zdaje się wypływać z doświadczeń *Bogdanowicza* i *Szenajcha*, badania nad odczynem *Dicka* wskazują na pewne zahamowanie w wytwarzaniu antytoksyny u osobników leczonych surowicą. Dlatego też przystąpiliśmy do opracowania metody, któraby pozwoliła zachować odporność antytoksyczną i ewentualnie przeciwbakteryjną aż do drugiego okresu płonicy. To też w tydzień po pierwszym zastrzyku 50 ccm. surowicy w odstępach 4—5-o dniowych wprowadziliśmy jeszcze 2 — 3 krotnie po 10 ccm. surowicy. Spodziewaliśmy się w ten sposób stworzyć dla paciorkowców, znajdujących się w ustroju gorsze warunki rozwoju. W ten sposób leczylimy dotąd około 30-tu chorych. Wyniki są naogół korzystne, choć obecna epidemia ze względu na swój łagodny przebieg mało się nadaje do podobnych prób.

Wnioski o wartości leczniczej surowicy przeciwpłoniczej.

Ogólne wnioski oparte na zgodnej opinii szeregu autorów co do wartości leczniczej surowicy przeciwpłoniczej brzmią: 1. surowica wywiera nadzwyczaj silny, swoisty wpływ na objawy toksyczne pierwszego okresu choroby 2. Zapobiega wystąpieniu ciężkich objawów septycznych tegoż okresu, pod warunkiem, że była zastosowana przed ich wystąpieniem. 3. Mało zaznacza się jej działanie na

schorzenia bakteryjne drugiego okresu choroby. 4 Zagadnieniem jeszcze nierozwiązanem o dużem znaczeniu praktycznem jest znalezienie metody, któraby pozwoliła nam skutecznie opanować objawy septyczne, albo drogą nadania surowicy własności przeciwbakteryjnych, względnie drogą wprowadzenia metody leczenia szczepionkami.

Streszczenie.

1) Rozwój nauki, dotyczący etiologii i patogenazy chorób zakaźnych, znajduje się w ścisłym związku z badaniami nad cechami osobniczymi. Szczególnie podłoże immuno-biologiczne, które napotyka zarazek, stanowi ważny współczynnik w zjawisku występowania choroby oraz jej przebiegu.

2) Badania nad płonicą rozwijają się według pierwotnego wzoru, jaki został wytknięty w dotychczasowej pracy nad istotą odporności przeciwbłoniczej i przeciwczerwonkowej.

3) Stała obecność paciorkowców u chorych na płonicę, względna swoistość paciorkowców płoniczych w stosunku do innych paciorkowców, wreszcie dobrowolne lub też przypadkowe zakażenia doświadczalne każą uznać paciorkowca za odgrywający dominującą, jeśli nie wyłączną rolę w etiologii płonicy. Stanowi to tryumf poglądów wypowiedzianych częściowo przez Biegańskiego, głównie przez Palmirskiego i Gabryczewskiego.

4) Stwierdzone niewątpliwe znaczenie jadu paciorkowcowego dla występowania objawu wysypki w płonicy potwierdza etiologiczne znaczenie tego drobnoustroju oraz każe go uznać jako wyłączny czynnik w patogenecie płonicy.

5) Badania nad wrażliwością zespołów ludzi za pomocą odczynu Dicka wyjaśniają nam cały szereg zagadnień natury epidemiologicznej, jakoto: większą zapadalność wśród dzieci najmłodszych, mniejszą wrażliwość na płonicę wśród warstw proletariackich, wreszcie tłumaczą nam istotę związku epidemiologicznego pomiędzy anginą i płonicą.

6) Analiza patogenazy płonicy winna uwzględnić dwójką funkcję paciorkowca płoniczego: jado oraz ropotwórczą,

oraz mechanizm działania na ustrój ludzki tych dwóch czynników.

7) Jad wytwarzany przez paciorkowce płonicze winien być uważany za jad prawdziwy, zbliżony w mechanizmie swego działania do jadu błoniczego. Jad ten powoduje wytwarzanie zubożniającego go przeciwjadu, który też występuje u szeregu ludzi bez sztucznego uodpornienia. Ważne znaczenie dla sprawy patogenezy płonicy posiadają istniejące niewątpliwie różnice pomiędzy jadem płoniczym, a jadem błoniczym. Różnica ta polega w głównej mierze na tem, że jad płonicy dla przejawienia działania swego na ustrój wymaga istnienia w tkankach pewnego stopnia powinowactwa względem siebie. Wzajemne ustosunkowanie się powinowactwa tkanek do jadu — z jednej strony, krążącej we krwi antytoksyny do jadu — z drugiej strony, decyduje o wyniku działania jadu na ustrój.

8) Ta ostatnia właściwość jadu płoniczego zbliża go w pewnym stopniu do jadów wtórnie-toksycznych (allergenów). Dokładna analiza biologiczna wskazuje jednak na to, że wspomniana właściwość nie jest obca, aczkolwiek w mniejszym stopniu, również jadowi błoniczemu oraz tężcowemu. Naozł wszelka granica, przeprowadzona pomiędzy jadami pierwotnie toksycznymi i wtórnie toksycznymi (allergenami), posiadałaby charakter sztuczny; istnieją tutaj bowiem, poczynając od grupy jadów, a kończąc na grupie allergenów, jedynie stopniowe przejścia pod względem obecności lub braku pewnych cech.

9) Badania mechanizmu działania paciorkowców na ustrój ludzki niezależnie od wytwarzanego przez nie jadu, mogą być oparte jedynie na metodach pośrednich, z których najlepsze wyniki narazie daje odczyn skórny, wywołany przez paciorkowce zabite.

10) Analiza patogenezy poszczególnych okresów płonicy, przeprowadzona na zasadzie uwzględnienia dwóch funkcji paciorkowca: jado- i ropotwórczej, upoważnia do następujących wniosków:

a) Paciorkowiec płonicy jest w stanie wywołać w ustroju ludzkim objawy płonicy jedynie wtedy, gdy 1) dany człowiek posiada swoistą zdolność oddziaływania na paciorkowce płonice, przyczem zdolność ta jest wyrazem bądź to naturalnego (fizjologicznego) rozwoju osobniczego, względnie skutkiem naturalnego swoistego uczulenia; przy przenikaniu paciorkowców do ustroju na nie wrażliwego powstają zaburzenia bądź natury kolidoklastycznej, bądź też zjawiają się toksyczne produkty rozpadu paciorkowców, co warunkuje pierwsze burzliwe objawy płonicy. W tym momencie paciorkowce poczynają wytwarzać jad, działaniu którego przypisujemy objawy pierwszego okresu płonicy; wystąpić one mogą jedynie u tego człowieka, którego tkanki (szczególnie naczynia skóry) posiadają dostateczny stopień powinowactwa do tego jadu; warunkiem dodatkowym i koniecznym jest brak przeciwwadu w surowicy, względnie tak niskie jego miano, iż nie jest on zdolny przeciwstawić się popowinowactwu jadu do tkanek.

b) W ślad za tym odczynem ustroju występuje okres charakteryzujący się względną anergją w stosunku do jadu oraz ciał paciorkowców płonicznych, co stanowi początek, a częściowo i warunkuje ustępowanie objawów pierwszego okresu płonicy (wysypki).

c) Objawy drugiego okresu płonicy (tak zwanych powikłań) zależą od ustosunkowania się ustroju do pozostałych w nim paciorkowców. Zjawianie się już w tym czasie odporności antytoksycznej oraz występująca częstokroć w tym czasie ponownie wrażliwość (allergia) na paciorkowce, warunkuje odmienny obraz chorobowy w stosunku do pierwszego okresu. Również utrzymujący się nieraz w tym czasie stan anergji zdaje się posiadać znaczenie dla patogenezy objawów tego okresu choroby.

11. Tego rodzaju ujęcie patogenezy płonicy godzi dawniejszą teorię anafilaktyczną z nowoczesną teorią toksyczną płonicy, przyczem zostaje ono oparte na ustalonych danych doświadczalnych.

12. Współczesne zapobieganie płonicy winno być ugruntowane na następujących metodach: 1. izolacji chorego, 2. po-

zbawieniu nosicielstwa ozdrowieńców po płonicy, głównie za pomocą oddzielenia na salach szpitalnych ozdrowieńców od świeżych chorych, 3. uodparniania czynnego osobników z dodatnim odczynem *Dick'a*. Ta ostatnia metoda sprowadza w większości przypadków odporność biologiczną oraz znacznie obniża zapadalność na płonicę i umieralność na tę chorobę.

13. Stosowanie surowicy przeciwploniczej stanowi bardzo ważny postęp w leczeniu. Surowica ta usuwa groźne objawy toksyczne oraz zapobiega śmiertelnym postaciom zakażenia septycznego w pierwszym okresie choroby. Natomiast na istniejące już objawy septyczne oraz na częstość ich występowania w drugim okresie płonicy surowica nie zdaje się wywierać wyraźnego wpływu. Stąd powstaje naturalne dążenie do udoskonalenia działania surowicy i uzupełnienia dotychczasowych metod leczniczych.

Clinique pédiatrique de l'Université de Varsovie
(Directeur Prof. M. Michałowicz).

PATHOGÉNÈSE DE LA SCARLATINE.

PAR

H. BROKMAN.

R E S U M É.

1. Le développement de la science concernant l'étiologie et la pathogénèse des maladies infectieuses est lié intimément avec les recherches sur les propriétés individuelles. C'est surtout le milieu immuno — biologique sur lequel tombe le germe qui décide de l'apparition et du décours de la maladie.

2 Les recherches sur la scarlatine se développent selon le modèle donné par les travaux sur l'essence de l'immunité antidiphthérique et antidyssenterique.

3. La présence constante des streptocoques chez les scarlatineux, leur spécificité relative par rapport aux autres streptocoques, finalement les inoculations volontaires ou accidentelles permettent de reconnaître le streptocoque comme agent principal sinon unique de l'étiologie de la scarlatine.

4. Le rôle indiscutable de la toxine streptococcique dans l'apparition de l'exanthème scarlatineux confirme la signification étiologique de ce germe et permet de le reconnaître, comme agent unique dans la pathogénèse de la scarlatine.

5. Les recherches de la sensibilité à la scarlatine par la réaction de Dick des populations entières nous renseignent sur plusieurs problèmes épidémiologiques, comme par exemple : morbidité plus grande des enfants le plus jeunes, sensibilité moindre des classes prolétariennes, elle nous explique surtout l'essence du rapport épidémiologique entre l'angine et la scarlatine.

6. L'analyse de la pathogénèse de la scarlatine doit considérer la fonction double du streptocoque scarlatineux: son rôle toxogène et pyogène.

7. La toxine du streptocoque scarlatineux doit être considérée, comme une vraie toxine, proche quant à son action à la toxine diphthérique. Cette toxine provoque l'apparition de l'antitoxine qui la neutralise et qui apparaît très souvent sans immunisation artificielle dans l'organisme humain. Les diffé-

rences entre la toxine scarlatineuse et diphtérique ont une importance spéciale pour la pathogénèse de la scarlatine. La différence essentielle consiste en ce que la toxine scarlatineuse pour agir sur l'organisme exige la présence d'une affinité des tissus envers elle. L'effet définitif sur l'organisme dépend de l'affinité tissulaire à la toxine et de l'affinité de l'antitoxine circulant dans le sang envers la toxine.

8. Cette dernière propriété rapproche dans une certaine mesure la toxine scarlatineuse aux toxines secondaires (allergènes). Une analyse biologique exacte démontre qu'aussi la toxine diphtérique et tétanique possèdent cette propriété quoique dans un degré moindre. En général toute limite entre les toxines primaires et secondaires (allergènes) serait artificielle, car quant aux propriétés qui existent ou qui manquent, on ne trouve que des passages graduels.

9. Quant au mécanisme de l'action sur l'organisme humain des streptocoques indépendamment de leur toxine il peut être étudié surtout par la réaction cutanée provoquée par les streptocoques tués.

10. L'analyse de la pathogénèse des différentes périodes de la scarlatine, en prenant en considération les deux fonctions des streptocoques (la toxogène et pyogène) mène à des conclusions suivantes:

a) le streptocoque scarlatineux est en état de provoquer dans l'organisme humain les symptômes scarlatineux seulement à la condition, que l'individu possède la faculté spécifique de réagir au streptocoque scarlatineux. (Cette aptitude est l'expression du développement physiologique ou bien d'une sensibilisation naturelle). Quand le streptocoque scarlatineux pénètre dans l'organisme sensible des phénomènes colloïdoclasiques apparaissent, ou bien des produits toxiques de la désintégration des streptocoques commencent à agir, ce qui provoque les premiers symptômes graves de la scarlatine. Dans ce moment les streptocoques commencent à produire la toxine à laquelle nous attribuons la première période de la maladie. Ces symptômes ne peuvent apparaître que chez l'individu dont

les tissus (surtout les vaisseaux du derme), possèdent une affinité suffisante à cette toxine; le manque de l'antitoxine, ou son taux minime sont des conditions additionnelles et nécessaires.

b) après cette réaction de l'organisme apparaît la période de l'anergie relative envers la toxine et les corps bactériens, ce qui conditionne la disparition des symptômes de la première période de la scarlatine (de l'exanthème).

c) les symptômes de la deuxième période (celle des complications) dépendent de la relation de l'organisme aux streptocoques qu'il contient encore. L'apparition dans ce temps de l'immunité antitoxique et de la sensibilité (allergie) envers le streptocoque cause les différents symptômes de cette période

11. Ces idées sur la pathogénèse de la scarlatine peuvent concilier l'ancienne théorie anaphylatique avec la théorie moderne toxique.

12. La prophylaxie antiscarlatineuse doit se baser sur les méthodes suivantes:

1. l'isolement des malades,
2. l'isolement des convalescents, des malades nouveaux, ce qui les empêche de devenir porteurs des germes,
3. l'immunisation active des individus à la réaction de *Dick* positive. Cette dernière méthode provoque dans la plupart des cas l'immunité biologique et diminue considérablement la morbidité et la mortalité.

13. L'emploi du sérum antiscarlatineux constitue un progrès très important dans le traitement. Le sérum éloigne les symptômes toxiques et joue un rôle prophylatique vis-à-vis des infections septiques mortelles. Mais il n'a pas d'influence sur des symptômes septiques déjà existants et sur la fréquence des complications bactériennes de la deuxième période. D'où la tendance naturelle au perfectionnement du sérum et d'autres méthodes de traitement.

PIŚMIENNICTWO.

1. Abel. D. M. W. Nr. 20, 1879. 2. Armand Delille i Marie Bul. Acad. Med. 1920 LXXXIII, 530. 3. Amato A. Zbl. f. Bakt. Orig. 1923 T. 90. 4. Amato A. Riv. di clin. pediatr. 21, 10, 1923. 5. Aleksejew. Gigiena i Epidemiologia Nr. 9. 39. 6. Amoss J. of. Exp. Med. T. XXXVI 1927. 6a. Biegański, Wykłady o chorobach zakaźnych 1903. 6b. Bujwid i Gertler. Przegl. Lek. 1903. 6c. Brudziński J. Gaz. Lek. 1914.
7. Brokman. Badania nad wrażliwością ludzi na jad czerwony w związku z zagadnieniem osobniczej odporności. Polsk. Gaz. Lek. 1923.
8. Brokman. Recherches sur la sensibilité individuelle de l'homme à la toxine dysenterique. C. R. S. B. T. 89. 1923. 9. Brokman. Badania nad wrażliwością ludzi na jad czerwony. Med. Dośw. i Społ. T. 2 1924. 10. Brokman i Popowski. Badania nad odczynem czerwonym u dzieci. Pedj. Polska T. 4. 1924. 11. Brokman i Przesmycki. Sur la susceptibilité individuelle à la dysenterie. C. R. S. B. T. 92, 1925. 12. Brokman i Przesmycki. Badania nad wrażliwością ludzi na jad czerwony. Med. Dośw. i Społ. T. V. 1925. 13. Brokman i Popowski. The relative frequency of the positive dysentery-skin reaction at different ages. The Journ. of. Immunol. T. 12. Nr. 1. 1926. 14. Brokman i Przesmycki. Experiments on the sensibility of the human skin to the toxin of the bacillus of Shiga Kruse. The Journ. of. Immunol. T. 11. Nr. 5. 1926. 15. Brokman i Barański. Badania nad odpornością przeciwbłoniczą. Pedj. Polsk. T. 4. Z. 3. 1924. 16. Brokman i Barański. Badania nad odpornością przeciwbłoniczą. Pedj. Polsk. T. 4. Z. 5. 1924. 17. Brokman i Barański. Sur l'immunité dans la diphtérie. C. R. S. B. 1924. T. 90. 18. Brokman i Hirszfild. L. i II. Etude sur l'hérédité en rapport avec la sensibilité à la diphtérie. C. R. S. B. T. 90. 19. Brokman. Analiza biologiczna patogenez i kliniki płonicy. Warsz. Czas. Lek. Nr. 3, 1927. 20. Brokman. De la pathogénèse de la scarlatine. C.R.S.B. T. 16, 1927. 21. Brokman i Mayzner. Sur l'immunité antiscarlatineuse. C.R.S.B.T. 96, 1927. 22. Brokman. Współczesne metody zwalczania płonicy. Warsz. Czas. Lek. Nr. 20. 1928. 23. Brokman. Ueber die Pathogenese des Scharlachs. Klin. Woch. Nr. 34, 1928. 24. Brokman. Zagadnienia i kierunki w nauce odporności u dzieci. Pedj. Polsk. T. 4. 1924. 25. Brokman. Najnowsze zdobycze pedjatrii w dziedzinie odporności i znaczenie ich dla zagadnień patologji ogólnej. Warsz. Czas. Lek. Nr. 12, 1924. 26. Brokman Pojęcie konstytucji i usposobienia w chorobach zakaźnych ostrych. Warsz. Czas. Lek. Nr. 7. 1925. 27. Brokman. Pam. I-go Zjazdu Mikrobiologow i Bakterjologow 1927 str. 73, (dyskusja z Groerem). 28. Brokman, Hirszfild L. i H. Wrażliwość na błonicę w świetle badań nad konstytucją i dziedzicznością. Mee, Dośw. i Społ. T. 2, 1924. 29. Brokman Hirszfild L. i H. Untersuchungen über die Vererbung der Disposition bei Infektionskrankheiten speziell bei Diphterie. Klin. Woch. Nr. 29. 1924. 30. Brokman, Hirszfild L. i H.

On the susceptibility to Diphteria with reference to the inheritance of blood groups. Journ. of Immunol. T. 9. Nr. 6. 1924. 31. Brokman i Sparrow. Recherches expérimentales sur l'immunité antidiphthérique. Immunité individuelle et immunisation active. C. R. S. B. T. 93. 1925. 32. Brokman i Sparrow. Recherches expérimentales sur l'immunité antidiphthérique. Immunisation passive C. R. S. B. T. 93. 1925. 33. Brokman i Barański. Etude sur la pseudo-réaction diphthérique. C. R. S. B. T. 95, 1926. 34. Brokman, Hirszfellowa i Przesmycki. Badania nad wrażliwością osobniczą na płonicę. Warsz. Czas. Lek. Nr. 12. 1924. 35. Brokman, Hirszfellowa, Mayzner i Przesmycki. Badania nad płonicą. Warsz. Czas. Lek. Nr. 11, 1925. 36. Brokman, Hirszfellowa, Mayzner i Przesmycki. Recherches sur la pathogenèse de la scarlatine. C. R. S. B. T. 93, 1925. 37. Brokman, Fejgin, Hirszfellowa, Mayzner i Przesmycki. Contribution à l'étude de l'étiologie de la scarlatine C. R. S. B. T. 94, 1925. 38. Brokman i Hirszfellowa. Badania nad płonicą. Pedj. Polska 1925. 39. Brokman i Hirszfellowa. Ostatnie badania nad płonicą. Pedj. Polska 1925. 40. Brokman. Patogeneza płonicy w świetle badań doświadczalnych i klinicznych. Pedj. Polska T. 7. 1927. 41. Biehler M. Pedjatrja Polska. 1923 T. 3. 42. Bogdanowicz i Szenajch. Pedjatrja Polska 1928 T. 8. Z. 1. 43. Bujak. Polsk. Gaz. Lek. 1926. 44. Bürgers. Verhand. d. deutsch.-russ. Scharlachkongresses Königsberg 1928. 45. Bürgers i Bachman. Arch. f. Hyg. T. 94. zesz 4—6, 1924. 46. Bürgers Th. J. Deutsch. M. W. Nr. 10. 1925. 47. Bürgers. Th. J. Kl. Woch. 1928 Nr. 293. 48. Bürgers i Wohlfeil. Klin. Woch. 1928 Nr. 9. 49. Buschmann H. Arch. f. Kinderh. 1927. Bd. 80. 50. Bernhardt G. D. m. W. 1911 T. 57. 51. Bokay v. J. Mtsch. f. Kinderh. 1926. T. 34. 51a. Bokay. D. M. W. 1928 Nr. 31. 52. Baginsky A. i Sommerfeld P. Berl. Kl. Woch. 1900. s. 583 i Arch. f. Kinderh. 1902. T. 33. 53. Bliss J. Of exp. Med. 1922 T. 36. 54. Birhaug K. E. J. of Am. Med. Ass. 1926 T. 86. 55. Birhaug K. E. Tamże 1927 T. 88. 56. Bieling. M. M. W. 1926 Nr. 46. 57. Baer. Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. 58. Boente. Zeitschr. f. Kinderh. 45. B. zesz 1—2 1927. 59. Bieling. M. m. W. 1926. str. 1479. 60. Biehler M. Arch. de med. des enfants T. 26. 1923. 61. Blake J. Am. Med. Ass. 1924. 62. Benjamin i Witzinger. Zeitschr. f. Kinderh. 1911, T. 2 i 3. 63. Celarek i Saski. Polsk. Gaz. Lek. 1925 s. 513. 64. Celarek i Sparrow, Med. Dośw. i Spół. 1926 T. 6 Z. 3-4. 65. Celarek. Polsk. Gaz. Lek. Nr. 23-24. 66. Celarek i Sparrow. Pedjatrja Polska 1927 T. 7. Z. 4. 67. Celarek. Nowiny Lekarskie 1925. Z. 24. 68. Czarkowski H. Przegl. Pedj. 1915-16. 69. Cristina di G. i Pediatra T. 31. Nr. 1, 1923. 70. Cristina di G. i Caronia G. La Pediatra Archivio di Pathologia e Clinica Pediatrica 1925, I str. 1. 71. Caronia G. Riv. di Clin. Pediatr. T. 21. zesz. 12. 1923. 72. Caronia G. i Sindoni M. B. Pediatra T. 31, zesz. 14. 1923. 73. Caronia G. i Sindoni M. B. Rivista di Clinica Pediatrica 19. 4 T. 22. 74. Caronia G. La pediatra 1925 Nr. 7.

77. Caronia G. Policlinico roczn. 32 zesz. 39, 1925. 78. Casagrandi cyt. wedł. Cl. W. Jungeblut Scharlach-Handb. d. Path. Microorganismen (Kolle-Wassermann) 1928. 79. Cantacuzène, C. R. Soc. Biol. 1911. T. 70. s. 403. 80. Cantacuzène J. Tamże 1911 T. 70 s. 405. 81. Cantacuzène J. Tamże 1911 T. 71. s. 106. 82. Cantacuzène J. Tamże 1911 T. 71 s. 199. 83. Cantacuzène J. Tamże 1924. T. 77. s. 583. 84. Cantacuzène J. i Bonciu O. C. R. Soc. Biol. 1925, T. 93, s. 725. 85. Cantacuzène i Bonciu O. C. R. Acad. des Sciences t. 182 N. 19, 1925. 86. Cantacuzène J. i Bonciu O. C. R. Soc. Biol. t. 95 N. 18, 1927. 87. Cantacuzène i Bonciu O. C. R. Acad. de Sciences t. 184 N. 25. 1927. 88. Cantacuzène J. i Bonciu O. Tamże T. 134 N. 26 1927. 89. Cantacuzène J. i Bonciu O. C. R. Soc. Biol. 1927. T. 90. Cantacuzène J. i Bonciu O. C. R. Acad. des sciences 1927 T. 184. 91. Crooke G. Fortschr. d. M. 1885 N. 20. 92. Ciuca i Maniolu. C. R. S. B. 93. 1927. 93. Cooke J. Amer. Journ. Dis. Childr. T. 34 969. 1927. 94. Cooke J. Tamże T. 35. N. 5, 19. 8. 95. Cooke. Brinkerhoff i Words. Tamże T. 35, N. 5, 1928. 96. Cooke Ermatinger i Brinkerhoff, Tamże T. 35, N. 5, 1928. 97. Dąbrowski i Sobocińska. Pedjatrja Polska 1927, T. 7. Z. 4. 98. Dzierzgowski S. Przegl. Lek. 1903 N. 34 i 1911 N. 50. 99. Dzierzgowski S. Gaz. Lek. 1912 N. 14, 15 i 16, 1900, N. 22 1901 N. 21. 100. Dzierzgowski S. Arch. f. Exper. Path. Pharmak. 38. 186. 100a. Dąbrowski K. Gaz. Lek. 1905. 101. Dzierzgowski S. Arch. de Biol. St. Petersb. 8, 211 i 8. 429. 102. Dudley S. F. Brit. J. Exper. Path. 3. 1922. 103. Döhle. Zbl. f. Bakt. Orig. 1912, T. 61. 104. Döhle. Zbl. f. Bakt. Orig. 1922, T. 65. 105. Dochez. Proc. of. Soc. of. Exper. Biol. a Med. 1924 T. 21. 106. Dochez. A. R. Tamże 1925 S. 22. 107. Dochez, Avery i Lancefield J. of Exper. Med. 1929, T. 30. 108. Dochez i Bliss J. of. Am. Med. Ass. 1920, T. 74. 109. Dochez i Sherman. Tamże 1924, T. 82. 110. Dochez i Sherman. Proc. Soc. for. Exper. Biol. a M. 1925, T. 22. 111. Dochez A. R. i Franklin A. Stevens. Verhandl. d. deutsch.—russ. Scharlach-Kongr. 1928. 112. Dick G. F. i Dick G. H. J. of. inf. dis. 1914, T. 15. 113. Dick G. F. i Dick G. H. Tamże 1916, T. 19. 114. Dick G. F. i Dick G. H. J. of. Am. Med. Ass. 1921, T. 77. 115. Dick G. F. i Dick G. H. Tamże, T. 81 1923. 116. Dick G. F. i Dick G. H. A skin test for susceptibility to scarlet fever. Tamże 1924, T. 82 str. 265. 117. Dick G. F. i Dick G. H. Tamże 1924 T. 82 str. 301. 118. Dick G. F. i Dick G. H. Tamże 1924 T. 82 str. 544. 119. Dick G. F. i Dick G. H. Tamże 1924 T. 82 str. 1246. 120. Dick G. F. i Dick G. H. Tamże 1924 T. 83 str. 84. 121. Dick G. F. i Dick G. H. Tamże 1925 T. 84 str. 802. 122. Dick G. F. i Dick G. H. Tamże 1924 T. 84 str. 803. 123. Dick G. F. i Dick G. H. Tamże 1924 T. 84 str. 1477. 124. Dick G. F. i Dick G. H. Tamże 1924 T. 85 str. 1693. 125. Dick G. H. Am. J. of Children dis. 1924 T. 28. 126. Debré i Lamy. C. R. S. B. T. 96 1927. 127. Debré Lamy i Bonnet. C. R. S. B. T. 77 1927. 128. Debré. Lamy i Bonnet Presse ined. 1926 s. 345. 129. Debré, Lamy i Bonnet Bull. et

mem. soc. med. des. hop. N. 11 1926. 130. Dold, Deutsch. med. Woch. Pr. 28 1927. 131. Duval i Hibbard. Proceed, exp. Biol. 1926-27 T. XXIV. 132. Duval i Hibbard. J. exp. med. 1927 T. XLVI. 133. Duval i Hibbard. Tamże 1926 T. XLIV. 134 Eisenberg. Polsk. Gaz. Lek. 1926. 135. Escherich i Schick. Scharlach. Wiedeń 1912. 136. Elkeles i Marcuse. Ergebn. d. Deutsch.—Russ. Scharlachk 1928. 137. Frenklowa. Pedjatrja Polska 1926 T. 6 Z. 4. 138. Frenklowa. i Margolisowa. Polsk. Gaz. Lek. 1926. s. 299. 139. Friedemann. U. i Deicher H. D. m. W. 1925 Nr. 46 i 47. 140. Friedemann U. i Deicher H. D. m. W. 1926 Mr. 51. 141. Friedemann, Deicher i Abraham. Zeitschr. g. Hyg. u. Infektionkr. T. 108 1927. 142. Friedemann i Deicher. Tamże T. 108 1927. 143. Friedemann i Deicher. D. m. W. 1927 Nr. 28. 144 Friedemann i Deicher. Zschr. f. Hyg. 1928 s. 324. 145. Friedemann i Deicher. Tamże T. 108 Z. 1. 146. Friedemann i Deicher. Therapie der Gegenw. 1926 Nr. 3. 147. Friedemann i Deicher. Zschr. f. d. ges. Krankheitswesen 1926 Br. 11. 148. Friedemann i Deicher. Therapie d. Gegenw. 1927 s. 241. 149. Friedemann. D. m. W. 1923 Nr. 30. 150. Friedemann, Verhand. d. deutsch. russ. Scharlachkongresses 1928. 151. Friedemann. Kl. Woch. Nr. 43 i 45 1928. 152. Friedemann. Tamże Nr. 16 1929 (dyskusja z Groerem). 153. Friedemann. Tamże Nr. 9 1929 (dyskusja z Bürgersem). 154. Frank. Tamże Nr. 39 1927. 155. Frenkiel i Margolis. Zeitschr. f. Kinderh. 41, 302 1926. 156. Ficher. Arb. Staatsinst. exp. Ther. Frankfurt. Z. 21 1928. 157. Fanconi G. J. Jahrb. Kinderh. 1924. T. 105. 158. Fanconi G. Tamże 1924 T. 107. 159. Fanconi G. Schweiz. Med. Woch. 1925 s. 529. 160. Fanconi G. Abhandl. a. d. Kinderh. 1925 Z. 13. 161. Finkelstein i Wilfand. Zeitschr. f. Kinderh. T. 47 Z. 3 i 4 1929. 162. Feer. Lehrbuch der Kinderkrankheiten Scharlach. Wyd. Fischer. 163. Flexner. J. of. exp. med. T. XXXVI 1922. 164. Gąsiorowski. Polsk. Gaz. Lek. 1926 s. 257. 165. Gąsiorowski i Lipiński. Polsk. Gaz. Lek. 1927 Nr. 13. 166. F. Groer i K. Kassowitz. Studien ueber die normale Diphtherieimmunität des Menschen. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. Orig. T. 22, 23, 26, 28 i 30, 1914, 1917, 1919 i 1920. 167. F. Groer i K. Kassowitz. Ueber Infektion und Immunität Ergebnisse der inn. Med. und, Kinderh. 13, 349 1914. 168. Gabryczewski G. Zbl. f. Bakt. Orig 1906. T. 41. 169. Gabryczewski. Berl. Kl. Woch. 1907 T. 44. 169a. Gryglewicz i Szokalski. Gaz. Lek. 1915.

170. Groer Fr. v. Polsk. Gaz. Lek. 1925 s. 269. 171. Groer Fr. v. Polsk. Gaz. Lek. 1927 Nr. 13. 172. Groer Fr. v. Praktyka Lekarska 1927. 173. Groer Fr. v. Klin. W. Nr. 17 1929. (Dyskusja z Friedmannem). 174. Groer Fr. v. i Redlich F. I Zeitschr. f. die ges. exp. Med. T. 62 Z. 3. i 4. 175. Groer Fr. v. i Redlich F. II Tamże. 176. Groer Fr. v. Pamiętnik I-go zjazdu mikrobiologów i epidemiologów (Listopad 1927. Dyskusja z Brokmanem). 177. Griffith i Cartney, wedl. Friedmanna Verhand. des. D. R. Scharlach-kongresses 1928. 178. Gorter, de Corte

i Munk. Acta paedt. 6. 179. Grossberger (cyt. wdl. Groera i Redli-
cha. (Zeitschr. f. exp. Med. T. 6.). 180. Groenewald. Zeitschr. f. Kinder-
h. T. 45 z. 1 i 2 19 7. 181. Gruschka i Schubert. Med. Kl. 1923
Nr. 39. 182. Hryniewiczówna i Wasilewski. Polsk. Gaz. Lek.
1927 s. 391. 183. Hirszfeld i Ławrynowicz. Polsk. Gaz. Lek. 1928 Nr
22. 184. Hirszfeld. H. i L. Med. Dośw. i Spół. 1923. 185. Hirszfeld L.
Konstitutionserologie und Blutgruppenforschung. Springer Verlag. 186. Hir-
szfeld L. Med. Dośw. i Spół. T. VII z. 3 i 4 1927. 187. Hecht A.
Zeitschr. f. Kinderh. 1926/26 t. 40. 188. Hamilton C. D. i Havers L.
C. J. of. Am. Med. Ass. 1919 T. 72. 189. Hirszfeldowa, Mayzner
i Przesmycki. Zeitschr. f. Immunit. T. 57 z. 5-6 1928. 190. Hainiss-
Orospézes 1926 (cyt. wedl. Paunz i Csoma). 191. Heubner i Pos-
pischill cyt. wedl. Demohna Monatsschr. f. Kinderh. T. 38 z. 4—5
1928. 192. Isabolinsky M. i Legeiko W. Zbl. f. Bakt. Orig. 1913
T. 71. 193. Jungeblut-Scharlach. Handb. der path. Microorganismen
(Kolle-Wassermann) 1928. 194. Jungeblut W. Journ. of Immunol. 1927.
195. Jochmann G. Zschr. f. kl. M. 1905 T. 56. 196. Jochmann G.
Erg. d. inn. Med. 1912 T. 9. 17. Jochmann G. Lehrbuch der Infektion-
skrankheiten J. Springer Berlin 1914. 198. Jundell. Acta paediatr. 5, 166
1926. 199. Johan D. M. W. 1926 Nr. 31. 200. Johan. Deutsch. Ges.
f. Kinderh. Budapest 1927. 201. Jee. Lancet T. 209, 1925. 202. Judale-
wicz. Leszkow i Bauer. Ergebn. d. deutsch.—russ. Scharlachk. 1929
203. Johannessen. Arch. f. Kinderh. T. 8. 1887. 204. Kaprzak.
Med. Dośw. i Spół. T. VIII z. 3 i 1927. 205. Kaprzak i Adamowi-
czowa. Med. Dośw. i Spół. T. V. 1925. 205a. Koral A. Przyl. Pedj. 1914.
206. Kudrawcewa i Palante. C. R. S. B. 96, 1218. 207. Kurth
Arb. Kais. Gesundh. Amt. 1891, T. 7. 208. Kirkbride i Wheeler J.
of. the Am. Med. Ass. T. 89 1927.

209. Kirkbride i Wheeler. Journ. of immunol. 1928. 210. Kundrat-
titz K. Zschr. f. Kinderh. 1926 T. 40. 211. Kundratitz K. Med. Kl.
1924 T. 22 Nr. 85. i 86. 213. Kirkbride i Wheeler. Journ. of immunol. 1926
T. 11 i 1917 T. 13. 214. Kunz i Nobel. Zschr. f. Kinderh. T. 42 1926.
215. Kramar i Francziszcz. Mschr. f. Kinderh. 1926. T. 33.
216. Kretschmer. Jahrb. f. Kinderh. 1913 T. 78. 217. Kleinschmidt.
Kl. Woeh. 1925. 218. Kleinschmidt. D. m. W. 1928. Nr. 37. 219. Kor-
szun, Krestownikowa i Tszeiny. Verhandl. d. deutsch.—russ.
Scharlachsk. 1928. 220. Korszun i Spirina. Verhandl. d. Deutsch.—
Russ. Scharlachsk. 1928. 221. Korszun i Spirina. Seuchenbekämpfung.
1927. 4. 222. Lipiński. Polsk. Gaz. Lek. 1926 s. 264. 222a. Lipiński.
Med. Dośw. i Spół. 1925. 223. Lametowski, Pedjatria Polska 1927 T. 7
Z. 3. 224. Ławrynowicz. Polsk. Gaz. Lek. 1926. Z. 990. 224a. Ła-
wrynowicz. Polska Gaz. Lek. 1927 Nr. 21 i 36. 225. Léré-
boullet i Marie. Bull. Acad. Med. 1920 T. XXXIII. 226. Landstei-
ner K., Levaditi C. i Prazek E. Ann. Past. 1911 T. 25. 227. Loeffler

cyt. wedł. Jungebluta. Hand. d. Path. Mikroorg. 1928. 228. Langer D. m. W. 1923 s. 1239. 229. Michalowicz. Pedjatrja Polska 1925 T. 6. Z. 7. 230. Michalowicz. Polska 1927 T. 7 Z. 1. 231. Michalowicz. Pedjatrja Polska 1928 T. 8.

232. Miklaszewski. Polsk. Gaz. Lek. 1927 Nr. 30-30. 233. Mayzner i Sparrow. Med. Dośw. i Społ. 1927 T. 7. 232a. Malinowski Pam. Tow. Lek. 1903. 234. Mallory F. B. J. of. med. res. 1904, 10, 483 i 1905, 13, 427. 235. Mallory F. B. i Medlar E. M. Tamże 1916, 44, 127. 236. Meyer S. Deutsch. Med. Woch. Nr. 16. 1926. 237. Meyer S. Mschr. f. Kinderh. 925 s. 524. 238. Meyer S. Zschr. f. Kinderh. 1927 s. 285. 239. Meyer S. Tamże T. 45. Z. 1-2 1927. 240. Mandelbaum. Klin. Woch. 1927 s. 1820. 241. Mandelbaum. Verhandl. d. deutsch. — zuss. Scharlachkongr. 1928. 242. Moser, P. Wien. Kl. W. 1902 T. 15; Jahrb. f. Kinderh. 1903 T. 47. 243. Moser i v. Pirquet. C. W. Kl. W. 1902, T. 15, 244. Moser i v. Pirquet. Zbl. f. Bakter. Drig. 1903, T. 34. 245. Mori waki. Japan med. world, T. 7. Nr. 11. 1927 (cyt. wedł. Zentralbl. f. Kinderh.). 246. Malberg i Jacobsohn. Acta paediatr. 6. 247. Mautner. Klin. Woch. 1928. 248. Morgenroth cyt. wedł. Groera i Redlicha. Zeitschr. f. exp. Med. T. 62. 249. Martius. Konstitution und Vererbung. Berlin Springer 1912. 250. Mackie i Lachlau. Brit. Journ. of. exp. pathol. T. 8. 1925. 251. Mironesco. C. R. S. B. 1924. 1026. 252. Meyer Fritz. D. M. W. 1908 Nr. 32. 253. Madsen. Annal. Inst. Past. 927. 253a. Nitsch R. Szczepionki i surowice. 1921. 254. Nobecourt. P. Martin R. i Bize P. R. Presse Med. 1928. N. 12. 255. Nicolle C., Conseil E. i Durand P. Arch. Inst. Past. de Tunis 1926 T. 15. 256. Nicolle C., Conseil E. i Durand P. C. R. Ac. Sciences 1925 T. 182. 257. Nobel i Orel. Zeit. f. Kinderh. 1916; T. 41. 258. Nobel i Schönbauer. Zeitschr. f. Kinderh. 1926 T. 42. 259. Opieński. Medyc. 1898.

260. Orzechowski. Pol. Gaz. Lek. 1926. 261. Orłowski W. D. M. W. 21, 400 i Medyc. 1895. 262. Przesmycki. Polsk. Gaz. Lek. 1925 s. 176. 264. Piotrowski. Pedjatrja Polska 1927 T. 7 Z. 3. 265. Progulski i Redlich. Polsk. Gaz. Lek. 1927 s. 85. 266. Palmirski W. Nowiny Lek. 1908 i 1909. 267a. Palmirski i Żebrowski. Pam. Tow. Lek. 1903. 267. Park W. Am. J. Obst. 71, 363, 1913. 268. Park W. H. Arch. Pediat. 35, 301, 1919. 269. Park W. H. Am. J. Dis. Childr. 22, 1, 1921. 270. Park. i Zingher. Med. Rec. 90, 741, 1916.

271. Park i Rose Goldschmidt Spiegel. J. of immunol. 1925 s. 829. 272. Pfaundler. Münch. Med. Woch. N. 1. 1928. 273. Pollitzer R. Presse Med. 1924 T. 31. 274. Pollitzer R. i Rapisardi S. La Pediatr. 1924 T. 32. 275. Progulski i Heschel. Monatschr. f. Kinderh. orig. 25, 1922 i C. R. S. B. 85, 1922. 276. Progulski St. i Redlich Fr. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. T. 62, Z. 3 i 4. Parker J. of Exp. Med. 1924, T. 41. 273. Paunz i Csoma. Klin. Woch. 1928, Nr. 11. 279. Paunz

i Csoma. Jahrb. f. Kinderh. T. 69, Z. 5—6. 279a. Puławski. Przegl. Lek. 1910. 280. Place i Bourcart Schweiz. med. Woch. 1926. 281. Pirquet C. Klinische Studien über Vakzination und vakcinale Allergie, 1907. 282. Pospischill i Weiss. Ueber Scharlach. Berlin 1911. 283. Paraf Bull. Mém. Soc. Hop. Paris 1925. T. 49. i 50 (1925 i 163). 294a. Roszkowski i Czarkowski. Przegl. Pedj. 1911. 285. Rosnerówna. Med. Dośw. i Spół. 1927 i C. R. S. B. T. 98. 1927,

275^a Renault i Levy. Annales de med. 1920, VII, 180, 236. de Rudder. Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1917. 287. de Rudder Verhandl. d. deutsch.-russ. Scharlachkongr. Königsberg (Herausg. Prof. Bürgers Königsberg). 288. Rist E. i Weiss M. Ann. de Med. 1912. 289. Redlich F. Seuchenbekämpfung 1925. T. 2. 276. 9). Ramsine. S. C. R. Soc. Biol. 1926. T. 94. N. 13. 29. Rosen P., Kritsch N., Goulayewa A. i Skalina E. C. R. S. B. T. 96, N. 2, 1927. 292. Rosen i Kritsch. Presse méd. 1927 s. 103. 293. Rademaker. Nederl. Tijdschr. Genesk. Wschr. 1926 (cyt. wedl. Friedemanna). 294. Rubaszewa i Jakobi Pedjatrija T. XI, N. 4. 1927 (po rosyjsku). 295. Keiss i Jungmann cyt. wedl. Demohn'a. Monatsschr. f. Kinderh. T. 38, Z. 4—5, 1928. 295. Sparrow i Kaczyński. C. R. S. B. T. 95, N. 18, 1917. 297. Sparrow i Celarek. C. R. S. B. T. 97. N. 26. 1927. 298. Sparrow. Polsk. Gaz. Lek. 1916. s. 922. 299. Sparrow. Warsz. Czas. Lek. 1927 N. 6. 300. Szczesny i Kaczorowska. Nowiny Lekarskie 1927 N. 1. 300a. Szenajch W. Przegl. Pedj. 1914.

301. Schick B. Münch. med. Woch. 55. 504, 1901. 302. Schick B. Tamże 1912 T. X, 2608. 303. Schick i Magyar. Jahrb. f. Kinderh. 1912, XXVI, 435. 304. Schick B. Handbuch der Technik und Method. d. Immunitätsf. herausg. v. Kraus-Levaditi. Jena. Ergänzungsab. I p. 42. 305. Schick B. Jahrb. f. Kinderheil. T. 62, 1905. 306. Szirmai F. i Jacobowics B. Jahrb. f. Kinderh. 1926 T. III. 307. Szirmai F. Med. Kl. 1926, N. 5. 308. Szirmai F. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 117, s. 65. 1927-28. 309. Stevens F. i Dochez A. R. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1924, T. 21. 310. Stevens i Dochez. J. of exp. med. 1914 t. 40 s. 251. 311. Stevens i Dochez. Tamże 1914 T. 30, s. 493. 312. Stevens i Dochez. Tamże 1926, T. 43. s. 379. 313. Stevens i Dochez. J. of Am. Med. Ass. 1916. T. 44. s. 439. 314. Stevens i Dochez. J. of Am. Med. Ass. 1926. T. 86. 315. Stevens i Dochez. Tamże 1925 T. 87. 316. Szontagh F. v. Arch. f. Kinderh. T. 54. 317. Szontagh F. v. Jahrb. f. Kinderh. 1913 T. 76. 318. Szontagh F. v. Tamże 1912 T. 78. 319. Szontagh F. v. Tamże 1914 T. 80. 320. Szontagh F. v. Tamże T. 72. 321. Sawczenko. Russkij Wracz 1905 N. 25. 322. Schultz W. i Charlton. Zschr. f. Kinderh. 1927, T. 80. 323. Schlutz Federico W. Arch. Lat. Amer. Pediatr. (po hiszpańsku) ref. Zentralbl. Kinderh. 1929. 324. Tunnicliff R. J. of Am. Med. Ass. 1920 T. 74. 325. Tunnicliff R. Tamże 1920 T. 75. 326. Tunnicliff R. J. of inf. dis. 1921. 327. Toyoda. J. orient. med. 6, 37, 1927. 328. Toomey Fullerton i Kishman. Amer. J. Dis. Childr. 33, 1927. 329. Topley.

Vhe Journal of Hygiene T. XX. XXI, XXII, XXIV. 330. Villa de. La Pedia-
tria 1924 T. 32 331. Villa de. La Pediatria 1925 T. 34. 332. Wasserman.
Zeitschr. f. Hyg. 19, 408. 333. Webster. The Journ. of. exp. Med. T. XXVI,
XXVII, XXVIII, 1923-24. 334. Zingher A. Am. Journ. Dis. Childr. N. 11.
1916. 335. Zingher A. Tamże N. 16, 1918. 336. Zingher A. J. Am. Med.
Ass. N. 77. 1921. 337. Zingher A. Am. J. Dis. Childr. Nr. 25, 1923,
338. Zoeller Ch. i Lesbre Ph. Compt. Rend. Soc. Biol. 24, Juillet 1926.
339. Zoeller Ch. Tamże 1924 T. 91, s. 1315. 340. Zoeller Ch. C. R.
S. B. 1925, T. 92. s- 242. 341. Zoeller Ch. Tamże '92', T. 92. s. 337.
342. Zoeller Ch. Press. Néd. 1925 T. 34, s. 52. 343. Zoeller Ch. i Na
noussakis. Tamże 1925 T. 33, s. 471. 344. Zoeller Ch. Bull. et. mèm.
soc. mee. des hôp. de Paris T. 40, N. 37. 1924. 345. Zoeller Ch. La sero-
therapie de la scarlatine. Presse méd. 1927, N. 25. 346. Zlatogorow S,
Seuchenbekämpfung 1925 T. 2. 347. Zlatogorow S. Zentralbl. f. Bakt. Orig.
r-25 t 96. 348. Zlatogorow S: Kl. W. 1926 s. 445. 349. Zlatogo
ow, Derkacz, Nasledyszewa. Zentralbl. f. Bakt. Orig. 1926 T. 97.
350. Zlatogorow, Kondriawcewa i Palante. C. R. Soc. Biol.
351. Zlatogorow S. Profilaktyczeskaja medicina 1925 N. 4. 352. Zlatogo-
row S Centralbl. f. Bakt. T. 105. 1918. 353. Zlatogorow S. i Derkacz-
W. J. of inf. dis. T. 42, N. 1. 1928. 354. Zlatogorow S. Verhandl
d. deutsch-russ. Scharlachkongresses 1928. 355. Zurakowski. Pedjatrja
Polska 1927 T. 7. Z. 7.

S P I S R Z E C Z Y:

I	Poglądy na etiologię i patogenezę chorób zakaźnych.	1
II	Odporność przeciwbłonicza.	6
III	Odporność przeciwczerwonkowa.	14
IV	Badania nad płonicą.	16
	A. Poglądy na etiologię płonicy.	16
	B. Etiologia paciorkowca płonicy.	24
	C. Jad paciorkowcy	27
	D. Badania epidemiologiczne zapomocą odczynu Dick'a.	44
	E. Analiza biologicznych własności paciorkowca. . .	51
V	Patogeneza płonicy.	53
	A. Analiza mechanizmu działania jadu płoniczego.	53
	B. Mechanizm chorobotwórczego działania paciorkowców.	89
	C. Analiza biologiczna klinicznego przebiegu płonicy.	91
	1. występowanie wysypki płoniczej.	91
	2. znikanie wysypki.	93
	3. okres wolny od objawów.	97
	4. okres „powikłań”	103
	5. początek choroby (usposobienie do płonicy).	120
VI	Zapobieganie płonicy.	131
	A. Walka z zarazkiem.	131
	B. Walka społeczna z płonicą drogą uodporniania-wrażliwych.	135
	C. Objawy spostrzegane w toku szczepień ochronnych.	141
	D. Szczególne spostrzeżenia w związku ze szczepieniami.	144
	E. Zapobieganie płonicy w instytucjach zamkniętych.	
VII	Swoiste metody leczenia płonicy.	147
	A. Surowica ozdrowieńców.	147
	B. Surowica Mosera, Palmirskiego, Dochez i Dick'ów	148
	C. Badania własne nad wpływem leczniczym surowicy przeciwpłoniczej.	153
	D. Próby udoskonalenia współczesnych metod leczenia płonicy.	164

Komunikat Wileńskiego Komitetu VIII Zjazdu T. I. P.

VIII Zjazd Towarzystwa Internistów Polskich jako sekcja XIII Zjazdu Lekarzy i Przyrodników Polskich, odbędzie się w Wilnie w dniach 26 — 29 września r. b. Tematy główne:

1. Ciśnienie krwi i jego zaburzenia. Sprawozdawcy: prof. M. Ejger i prof. A. Januszkiewicz z Wilna oraz doc. H. Sochański ze Lwowa. Do tego tematu programowego referat główny p. t. Działanie czynników farmakologicznych na naczynia krwionośne. Sprawozdawca prof. J. Modrakowski z Warszawy.

2. Układ śródbłonkowo - siateczkowy. Sprawozdawcy: prof. L. Paszkiewicz, prof. Venulet i doc. Semerau - Siemianowski z Warszawy.

Komitet Miejskowy Zjazdu uprzejmie uprasza PP. Kolegów o zgłaszanie referatów, pokrewnych powyższym tematom; chętnie jednakże będą widziane i referaty ze wszelkich dziedzin medycyny wewnętrznej. Sprawozdawcy tematu głównego mogą przemawiać do 50 minut (art. 16 Reg. Zjazdów Nauk. T. I. P.), wykład zwyczajny, zarówno luźny jak i dodatkowy do tematów głównych trwać może 15 minut (art. 16).

Referaty główne powinny być zgłoszone w takim terminie, by uczestnicy Zjazdu otrzymali je wydrukowane w organie T. I. P. najpóźniej na miesiąc przed otwarciem Zjazdu (art. 13). Wykłady zaś zwyczajne — dodatkowe oraz luźne — z dokładnym podaniem tytułów oraz ich streszczeniem należy zgłaszać do Komitetu Miejskowego (Wilno, szpital św. Jakóba, biuro I-ej kliniki wewnętrznej U. S. B.) najpóźniej na 2 miesiące przed Zjazdem, t. j. do dnia 26 lipca celem umieszczenia referatu na porządku obrad dziennych. Wykładu, zgłoszonego w okresie późniejszym lub nadesłanego bez streszczenia, Komitet nie może umieścić na porządku dziennym (art. 14). Uwzględniać się będą przede wszystkim prace członków T. I. P. (honorowych i zwyczajnych). Członkiem zwyczajnym może być każdy lekarz, przyjęty przez Zarząd Miejskowego Koła lub przez Zarząd Główny po piśmiennem zgłoszeniu się do nich.

We wszystkich sprawach, związanych z powyższym Zjazdem, należy się zwracać do Przewodniczącego Komitetu Miejskowego prof. Zenona Orłowskiego według wyżej podanego adresu

(—) *II. Cynkulis*

Sekretarz Komitetu

(—) *Prof. Z. Orłowski*

Przew. Komit. Miejskowego VIII Zjazdu T. I. P.

Treść zeszytu 1-2 Sommaire.

<i>Henryk Brokman.</i> Badania nad patogenezą płonicy ze szczególnym uwzględnieniem paciorkowca oraz jego jadu. — Pathogénèse de la scarlatine.	1
---	---

Redaktorzy i wydawcy: **L. Hirszfeld i Z. Szymanowski.**

REGULAMIN

ogłaszania prac w „Medycynie Doświadczalnej i Społecznej“.

1) „Medycyna Doświadczalna i Społeczna“ zamieszcza prace oryginalne z dziedziny: a) medycyny doświadczalnej (fizjologii, patologii, chemii fizjologicznej, farmakologii i t. d.) b) bakterjologii i serologii, c) higieny i medycyny społecznej (epidemiologii, statystyki i t. p.), oraz referaty zbiorowe. Prace są drukowane w obrębie każdego działu z zachowaniem kolejności złożenia w redakcji.

2) Rękopisy należy nadsyłać pod adresem: Redakcja „Medycyny Doświadczalnej i Społecznej“, Państwowy Zakład Higieny, Warszawa, Chocimska 24, lub do jednego z członków Komitetu Redakcyjnego.

3) Autorowie proszeni są o dołączenie do swych prac streszczeń w jednym z języków obcych (angielskim, francuskim, niemieckim).

4) Tablice i fotografie mogą być wykonane w wyjątkowych tylko przypadkach z funduszków wydawnictwa. Objętość artykułu, zajmującego się poszczególną sprawą naukową, nie może przekraczać 2 arkuszy. Pismo przyjmuje jednak również prace oryginalne w opracowaniu monograficznym w większych rozmiarach. Autorowie, którzy życzą sobie ogłosić prace w tej formie, proszeni są o uprzednie porozumienie się z redakcją.

5) Celem uniknięcia zwłoki, korekty będą przesyłane autorom pozamiejscowym tylko na specjalne żądanie, lub o ile redakcja uzna to za konieczne.

6) Autorowie otrzymują po 25 odbitek swych prac na koszt wydawnictwa.

*XIII ZJAZDOWI
LEKARZY i PRZYRODNIKÓW
POLSKICH
W WILNIE
ZESZYT TEN
POŚWIĘCA
REDAKCJA*