

MEDYCyna DOŚWIA DCZALNA i SPOŁECZNA

(Dawniej Przegląd Epidemiologiczny)

T O M X.

WARSZAWA 1929

ZESZYT 5-6

Wpłynęło 29. VI. 1929.

Z działu Bakterjologii Państwowego Zakładu Higieny i z Zakładu Anatomji
Patologicznej U. W. w Warszawie.

BADANIA SEROLOGICZNE NAD NOWOTWORAMI CZŁOWIEKA¹⁾.

Podali

LUDWIK HIRSZFELD, WANDA HALBERÓWNA i JÓZEF LASKOWSKI.

Seroterapia i serodjagnostyka chorób zakaźnych oparte są na swoistości czynnika etjologicznego. Etjologia nowotworów człowieka jest nieznana. Szereg ciał chemicznych, czynników fizycznych, pasorzytów, a nawet bakteryj może w warunkach doświadczalnych wywoływać nowotwory. Seroterapia raka, przy nieznajomości czynnika etjologicznego, musiałaby być skierowana przeciwko tkance nowotworowej jako takiej. Tkanka nowotworowa, będąca integralną częścią ustroju, musi nosić, jak wszystkie inne tkanki, piętno gatunkowe. Dla tego też sprawa seroterapii i serodjagnostyki raka jest ściśle związana z możliwością serologicznego wyodrębnienia nowotworu spośród innych tkanek ustroju.

Konieczność głębszej analizy serologicznej wydaje się również niezbędną dla krytycznego rozpatrzenia istniejących hipotez, dotyczących istoty raka. Tkanek nowotworową charak-

¹⁾ Badania wykonane dzięki zapomocie Polskiej Akademii Umiejętności z funduszu im. ś. p. Tyszkowskiego.

teryzuje gwałtowny rozrost. Ponieważ taką siłę wzrostową wykazują przede wszystkim tkanki zarodkowe, to próbowano ująć tkankę rakową, jako taką (Cohnheim), lub też starano się wytłomaczyć bezwzględność komórki rakowej obcością gatunkową (*Kelling*) i t. p. Podobne hipotezy powinny być sprawdzone zapomocą metod serologicznych, jedynie miarodajnych przy charakteryzowaniu przynależności gatunkowej komórki.

Zapomocą metod serologicznych możemy w pierwszej linii odróżniać własności gatunkowe. Udało się jednak stwierdzić, że poszczególne narządy zawierają charakteryzujące je swoiste antygeny. Uodparniając królie nabłonkiem tchawicy stwierdził *Dungern* w surowicy odpornościowej swoiste aglutyny dla komórek nabłonkowych. Surowica taka reaguje również z krwinkami danego zwierzęcia, nosi zatem piętno gatunkowe; drogą absorpcji można jednak wyodrębnić ciała odpornościowe, swoiste dla komórek nabłonkowych. Stwierdzić zatem należy istnienie odrębnej swoistości gatunkowej i narządowej. Jeżeli się jednak zastanowimy nad zasięgiem i swoistością surowic, skierowanych przeciwko narządom, to stwierdzić musimy, że swoistość ich jest przeważnie względna. Surowica zwierząt uodpornionych np. wątroba, reaguje coprawda najmocniej z wyciągami wątroby, w słabszym jednak stopniu reaguje również z wyciągami innych narządów danego gatunku. Tylko w niektórych przypadkach swoistość narządowa jest wyraźnie zarysowana. Np. soczewka wywołuje surowice ściśle swoiste, reagujące wyłącznie z soczewkami i to bez względu na gatunek zwierzęcy. Mamy tutaj do czynienia najpewniej z wtórnym zanikiem cech gatunkowych i powstaniem cech narządowych w miarę rozwoju narządu; soczewka zarodkowa posiada bowiem według *Crusiusa* swoistość gatunkową. Podobną swoistość wyłącznie narządową posiadają według tegoż autora tkanki zrogowaciale np. skóra. Badania *Witebskiego*, *Steinfelda*, *Georgiego*, *Brandla*, *Fischera* i innych wskazują na to, że swoistość narządowa może być związana z ciałami rozpuszczalnymi w alkoholu, a zatem prawdopodobnie z lipidami. Tak np. wyciągi alkoholowe mózgu reagują

zazwyczaj wyłącznie z surowicami zwierząt, uodpornionych tkanką mózgową, przyczem przynależność gatunkową mózgu nie gra roli. W licznych badaniach mogliśmy potwierdzić tę swoistość narządową lipidów wydrebnionych z mózgu.

Badania autorów amerykańskich *Wellsa* i innych wykazały, że niektóre antygeny składają się z poszczególnych elementów, dających się wyodrębnić zarówno drogą chemiczną, jak i serologiczną. Z białka kurzego np. wyodrębnili autorzy aż 5 antygenów. Z surowicy można drogą metod odpornościowych wyodrębnić frakcje globulinową i albuminową i t. p. Poza własnościami gatunkowymi i narządowymi, należy zatem odróżniać elementy serologiczne, które nazwalibyśmy frakcjennymi lub pierwiastkowymi. (Fraktionsspezifität. Partialspezifität). Podobne zróżniczkowanie daje się zauważyć i w płynach ustrojowych: tak np. w mleku można oddzielić kazeinę od serwatki i t. d.

W obrębie rozmaitych gatunków stwierdza się zapomocą metod serologicznych pewne rasy. Mówimy tutaj o typach, albo o grupach w zależności od tego, czy mamy do czynienia z antygenami bakteryjnymi, czy też z antygenami ustroju wielokomorkowego. Odróżniamy w ten sposób typy pneumokoków I, II, III i IV meningokoków i t. p. Podczas gdy własności gatunkowe są nadawane najpewniej przez ciała białkowe, różnice serologiczne pomiędzy typami zależą często od obecności swoistych węglowodanów. Rzecz niezmiernie znamienna różnice serologiczne mają swój współodpowiednik morfologiczny. W obrębie poszczególnych gatunków bakteryj należy odróżniać kolonie gładkie typu S. (Smooth) i chropowate typu R. (Rough). Jedynie formy gładkie posiadają zwykle węglowodany swoiste, formy R wszystkich typów są serologicznie jednakowe. Co więcej, w obrębie prątków grupy durowej i czerwonej formy R bakteryj wykazują często jednakowe cechy serologiczne. Pod wpływem rozmaitych czynników formy S mogą przechodzić w R. Hadley ujmując sprawę przechodzenia postaci S w R, jako zależne od cyklu rozwojowego bakteryj i liczy się z możliwością zmian w sposobach rozmnażania, interferencji procesów seksualnych i t. p. jeżeli tak jest w istocie, to wspólność niektórych form bakteryjnych mogłaby zależeć od podobieństwa poszczególnych postaci, okresów lub mechanizmu wzrostu. Spstrzeżenia takie mogłyby wskazywać na to, że istnieje swoistość serologiczna charakteryzująca mechanizmy wzrostowe.

Przejdziemy teraz do ras serologicznych w obrębie gatunków zwierzęcych.

Chodzi tu o zróżniczkowanie serologiczne krwinek czyli o tak zwane grupy krwi. Nie zatrzymamy się dłużej nad tą

kwestją, gdyż jest ona powszechnie znaną. Badania lat ostatnich wykazały, że zróżniczkowanie to ma miejsce nie tylko w krwinkach, ale i w całym szeregu narządów. A zatem poznaliśmy już cały szereg antygenów, charakteryzujących poszczególne cechy, a mianowicie cechy: gatunkowe, narządowe, grupowe, dla typów bakteryjnych, dla oddzielnych elementów danej tkanki lub surowicy. Wreszcie przypomnieć należy, że w niektórych narządach zwłaszcza w nerce świnki morskiej znajdują się ciała lipoidalne, które występują również w krwinkach barana, w tkankach niektórych innych zwierząt ssących, niektórych ryb, a nawet w bakterjach. Ponieważ zastrzyknięcie nerki świnki morskiej wywołuje u królika hemolizynę dla krwinek gatunków obcych np. dla krwinek barana, to nazwano ten typ antygenów — heteroetycznym, albo też podług autora, który te antygeny po raz pierwszy opisał antygenem *Forssmana*. Takie antygeny heterogenetyczne grają w teorii zjawisk odpornościowych wielką rolę. Należy się z nimi liczyć, jako z elementem występującym stale w tkankach niektórych zwierząt np. myszy (a zatem i w nowotworach myszy). Gdybyśmy zatem chcieli scharakteryzować tę całą mozaikę antygenową tkanek, to musielibyśmy mieć w rozporządzeniu następujące typy surowic:

- 1) Surowice gatunkowe,
- 2) „ narządowe,
- 3) „ pierwiastkowe wzgl. frakcyjne,
- 4) „ grupowe,
- 5) „ przeciwko typom bakteryjnym,
- 6) „ heterogenetyczne, typu *Forssmana*.

W zestawieniu tem rozmyślnie nie poruszamy sprawy zmiany własności antygenowych (białka) pod wpływem zadziałania bodźców fizykalnych, np. gotowania lub odczynników chemicznych, np. jodowania i t.p., a przytaczamy jedynie te możliwe typy antygenów, z których obecnością liczyć się należy w badaniach nad antygenami tkanek. Należy podkreślić, że w dotychczasowych badaniach nad rakiem, ta wielorakość antygenów w tkankach nie była brana pod uwagę.

Ostatnio zarysował się w tej dziedzinie pewien postęp, *Wilebski*—stwierdził w jednym przypadku raka żołądka swoistość grupową. Sprawa ta jednak nie była dotychczas pogłębiona w sposób należyty. Własności grupowe krwi są jak wiadomo dziedziczne. Należało się liczyć z możliwością, że przy skojarzeniu się osobników odmiennych grup nastąpi ew. nierównomierne rozprzestrzenienie izoaglutynogenów w ustroju dziecka. Podobnie jak dziecko może dziedziczyć zabarwienie oczu matki, zaś włosów ojca, wydaje się nam możliwem, że niektóre narządy wykażą cechy grupowe jednego z rodziców, krew zaś lub inne narządy drugiego. Powstałyby w ten sposób ustroje pod względem grupowym niejednolite. Ponieważ w surowicy krążą izoprzeciwciała, skierowane przeciwko izoaglutynogenom, nieobecnym w krwinkach danego osobnika, to byłoby nawet do pomyślenia, że taka niejednolitość grupowa ustroju związana będzie ze stanami patologicznymi. Prototypem w tym wypadku mogłaby służyć okresowa hemoglobinuria. Moglibyśmy sobie wyobrazić, że narządy, o ileby zdolne były reagować z krążącymi we krwi przeciwciałami, ulegałyby w pewnych warunkach zniszczeniu, podobnie jak krwinki człowieka z okresową hemoglobinurią. Dla tych powodów sprawa różniczkowania i jednolitości grupowej ustroju mogłaby mieć znaczenie i dla patologji.

Praca niniejsza została podjęta w celu stwierdzenia:

- a) jakie jest rozprzestrzenienie grup w narządach.
- b) czy ustrój z punktu widzenia grupowego jest jednolity,
- c) czy raki posiadają cechy grupowe, a jeżeli tak, to czy zawsze zgodne z grupą krwi danego osobnika,
- d) czy raki noszą piętno serologiczne narządu, z którego pochodzą,
- e) czy istnieją antygeny swoiste dla nowotworów.

Metodyka badań i jej teoretyczne uzasadnienie.

Własności grupowe stwierdzono, jak wiadomo, w krwinkach człowieka zapomocą izoaglutynin, czyli zapomocą nor-

malnych przeciwciał, znajdujących się w surowicy ludzkiej. Można jednak również przez uodparnianie królików otrzymać surowice reagujące swoiście z krwinkami poszczególnych grup. Takie uodparnianie nie zawsze jest skuteczne; często otrzymuje się ciała odpornościowe, skierowane jedynie przeciwko własnościom gatunkowym, reagujące zatem z krwinkami wszystkich grup danego gatunku. Możliwość wywołania u zwierząt ciał odpornościowych dla grup jest różna dla rozmaitych grup: najłatwiej dla krwinek A znacznie trudniej dla krwinek B, bardzo rzadko (nam się jeszcze nie udało) dla podgrup M, N lub P, stwierdzonych przez *Landsteiner*a i *Levine*'a.

Schiff i *Adelsberger*, *Landsteiner* i *Levine* stwierdzili, że substancje grupowe krwinek są rozpuszczalne w alkoholu. Badania te zostały potwierdzone przez *Sachs*a i jego szkołę, przez nas i przez *Eisler*a. Izoaglutyniny nie reagują z lipidami grupowymi, natomiast surowice odpornościowe obcogatunkowe zawierające heteroaglutyniny dają swoiste odchylenie dopełniacza i odczyn kłaczkujący z temi antygenami. Ciała odpornościowe dla lipidów możemy zatem stwierdzić zarówno zapomocą metod kłaczkujących jak i zapomocą odchylenia dopełniacza. Otrzymujemy w ten sposób metodykę, umożliwiającą stwierdzenie cech grupowych, nawet w tych przypadkach, gdzie nie mamy do czynienia z zawiesiną krwinek, a więc np. w skrzepach krwi, w narządach i t. d. Metodyka, oparta na rozpuszczalności antygenów grupowych w alkoholu, była zastosowana przez *Wilebskiego* do narządów, autor stwierdził, że i tkanki mogą zawierać antygeny grupowe. W ten sposób zostało ustalone, że zróżniczkowanie grupowe jest cechą nie tylko krwinek, ale i innych narządów.

Własności grupowe narządów były stwierdzone już w r. 1924 przez japończyka *Shirai*; prace te jednak nie były znane w Europie. Autor ten zauważył, że wyciągi wodne narządów podobnie jak ślina, mocz i t. d., dodane do surowicy izoaglutynującej, hamują swoiście izoaglutynację i tak np. izoaglutyniny anty-A nie aglutynują krwinek A po uprzednim dodaniu do surowicy śliny osobnika *A. Jamakami*, *Landsteiner* i *Lewine*

stwierdzili zapomocą tejże metody zahamowania zróżniczkowania grupowe plemników.

Istnieje wreszcie trzecia metoda, w istocie swojej najpewniej identyczna z drugą: mianowicie absorpcja izoaglutynin przez zawiesiny tkanek. Metodyki tej użyli *Krilschewski* i *Schwarzmann* dla stwierdzenia własności grupowych w tkankach. *Hirszfeld* i *Halberówna* zajmowali się sprawą grup w narządach ludzkich już w roku 1922, stwierdzili oni uodparniając zwierzęta zróżniczkowanie grupowe śródbłónka aorty i plemników. In vitro nie udało im się jednak wykazać własności grupowych w narządach, ponieważ dla uniknięcia domieszek krwi, przemywali narządy zbyt długo.

Posiadamy zatem 3 metody dla stwierdzenia izoaglutynogenów w tkankach: a) Odchylenie dopełniacza z wyciągami alkoholowymi, b) zahamowanie i wreszcie c) absorpcję.

Trudno powiedzieć, która z tych metod jest najbardziej swoista i najczulsza. A priori nie chcielibyśmy dyskwalifikować żadnej z nich. Rozpatrując jednak dotychczasowe piśmiennictwo, zajmujące się sprawą zróżniczkowania grupowego narządów, widzimy duże rozbieżności i nie możemy powiedzieć, czy zależy to jedynie od odmiennej techniki. Tak np. *Sbiral* podaje, że mózg, serce i macica, badane zapomocą metody zahamowania są mniej bogate w izoaglutynogeny. *Krilschewski* i *Schwarzmann* opierając się na absorpcji twierdzą przeciwnie, że mózg, śledziona, wątroba i nerka zawierają aglutynogeny w tym samym stopniu, co i krew. *Wilebski* pisze, że chwytnik A znajduje się w wątrobie, ale w mniejszej ilości niż w nerce; chwytnika B autor w wątrobie nie stwierdza i dyskutuje, czy ew. substancja B jest nierozpuszczalna w alkoholu. Widzimy zatem, że autorzy zasadniczo stwierdzają zróżniczkowanie grupowe narządów, że panuje jednak zupełny chaos w sprawie, czy wszystkie narządy są zróżniczkowane grupowo, czy też tylko niektóre, czy różnice w wynikach poszczególnych autorów polegają na odrębności stosowanej metodyki, czy też zależą od materiału badanego, od różnic rasowych lub zmian patologicznych. W badaniach tych wo-

góle nie brano pod uwagę zmian chorobowych, przeciwnie uważano jednolitość wyników za coś a priori pewnego. Kiedy np. *Kritschewski* i *Schwarzmann* stwierdzili, że zawiesiny narządów czasami absorbują izoaglutyniny inne, niż krwinki danego osobnika, to nie uwzględniając innych możliwości poruszonych przez nas (konstytucyjna niejednolitość ustroju, zmiany chorobowe i t. p.) kładli te wyniki na karb nieswoistej absorpcji.

Przystępując do pracy nad właściwościami grupowymi tkanek, uważaliśmy za niezbędne postawić sprawę na szerszych i głębszych podstawach. Stanęliśmy na stanowisku, że jedynie współpraca serologa i patologa, ścisła ewidencja przypadków i dokładne protokoły sekcyjne mogą się przyczynić do wyjaśnienia sprawy rozprzestrzenienia grup w narządach i ew. związku ze zmianami chorobowymi.

Wynik prac potwierdził nasze przypuszczenie: jak zobaczymy później, udało się nam stwierdzić takie stany chorobowe, które warunkują obecność izoaglutynogenów w pewnych narządach.

Dla stwierdzenia cech grupowych w narządach posługiwaliśmy się próbą odchylenia dopełniacza z wyciągami alkoholowymi. Techniki tej używaliśmy dla tego, że wyciągi alkoholowe są bardzo trwale i umożliwiają zebranie większej ilości antygenów i badanie ich w różnych okresach czasu. Musimy coprawda zaznaczyć, że stwierdzenie cech grupowych we krwi i w narządach udaje się w próbie odchylenia dopełniacza z surowicami przeciwgrupowymi tylko w przypadkach grupy A i AB. Otrzymanie surowic swoistych dla B udaje się tak rzadko, że praktycznie biorąc nie można tej metody stosować i dla tego wyniki naszej pracy, o ile dotyczą one zróżniczkowania grupowego narządów i raków, odnoszą się do przypadków grupy A. Jest rzeczą możliwą, jak to dyskutują *Brahn* i *Schiff*, że elementy grupowe przechodzą również do wyciągów wodnych. Praca nasza będzie wymagała uzupełniających badań w tym kierunku.

Omówiliśmy sprawę wielorakości antygenowej tkanek. Zdawałoby się zatem, że po uodpornieniu zwierzęcia tkanką,

zawierającą tyle elementów, otrzymamy surowice o zasięgu szerokim, czyli skierowane jednocześnie przeciwko wszystkim antygenom. Należy się zatem zastanowić, w jaki sposób z tej mieszaniny antygenów możemy wydobyć i następnie scharakteryzować serologicznie poszczególne elementy. Mamy tutaj 3 możliwe drogi. Przedewszystkiem możemy uodparniać zwierzęta, zaś surowice odpornościowe, o ile one reagują z kilkoma antygenami, starać się uczynić bardziej swoistemi drogą absorpcji. Jeżeli uodpornimy np. komórkami nabłonka, to możemy, jak to uczynił *Dungern*, drogą absorpcji krwinkami, usunąć przeciwciała gatunkowe i pozostawić ciała odpornościowe swoiste dla komórek nabłonka. Uodparniając krwinkami lub tkankami A, możemy usunąć powstające czasami ciała odpornościowe dla krwinek O, i w ten sposób wyodrębnić swoiste anty-A. A zatem drogą absorpcji zapomocą antygenów wspólnych, możemy ewent. otrzymać ciała odpornościowe dla elementów, znajdujących się jedynie w antygenie homologicznym. Wyniki tej metody jednak nie zawsze są miarodajne a to ze względu na fakt, że czasami zostają również wyabsorbowane przeciwciała niehomologiczne. Zjawisko to zostało opisane przez *Hirschefta* i *Halberównę* jako fizjologiczne sprzężenie przeciwciał.

Druga metoda polega na usuwaniu lub niszczeniu w tkance drogą zabiegów fizykalnych niektórych elementów. Jest to możliwe w tych przypadkach, gdy poszczególne antygeny posiadają odmienną ciepłotałość. Tak np. antygen *Forsmana* jest ciepłotały, podczas gdy antygeny gatunkowe jako związane z białkiem, zostają przez gotowanie zniszczone. Gotując np. krew barana niszczymy jej własności gatunkowe, pozostawiając antygen *Forsmana* nienaruszonym. Podobną ciepłotałość wykazują podług *Wilebskiego* antygeny, charakteryzujące własności narządowe niektórych tkanek i tak np. posiada mózg gotowany jedynie swoistość narządową, podczas gdy zawieszina niegotowana wykazuje czasami i swoistość gatunkową. Antygeny, rozpuszczalne w alkoholu, są naogół ciepłotałe, możnaby zatem niekiedy używać tej metodyki w celu pozabawienia tkanki jej cech gatunkowych. W badaniach nad serologią raka metodyka ta ma prawdopodobnie mniejsze znaczenie a to ze

względu na to, że zarówno antygeny rakowe jak i grupowe są rozpuszczalne w alkoholu a więc posiadają przypuszczalnie podobną ciepłotałość.

Wreszcie trzeci sposób wyodrębnienia poszczególnych elementów antygenowych tkanek moglibyśmy nazwać biologicznym. Spostrzeżenia lat ostatnich wykazały, że ustrój zwierzęcy któremu zastrzykujemy mieszaninę antygenów, czyni pomiędzy nimi wybór. Podobnie jak jesteśmy obojętni na szereg wrażeń psychicznych, ustrój zwierzęcy dopuszcza jak gdyby do świadomości serologicznej tylko niektóre ciała antygenne i przeciwko nim wytwarza ciała odpornościowe. Serologia mówi tutaj o konkurencji antygenów o prawo zadziałania na ustrój. Lepiej byłoby mówić o wybiórczości antygenów, aby podkreślić, że czynną rolę gra tutaj ustrój, który wybiera pomiędzy antygenami te, do których posiada większe powinowactwo. Dzięki temu zjawisku wybiórczości ze strony ustrojów otrzymać możemy przeciwciała jednoważne nawet wtenczas, kiedy uodparniamy zwierzęta nie jednym, ale mieszaniną antygenów.

Ze względu na trudność wyodrębniania ciał odpornościowych drogą absorpcji i na zbyt radykalne działanie zabiegów fizykalnych, korzystaliśmy w pracy niniejszej przeważnie z trzeciego sposobu, polegającego na uodparnianiu wielu zwierząt. W pewnym odsetku przypadków udaje nam się otrzymać ciała odpornościowe swoiste, bądź to dla gatunku, bądź to dla grupy lub dla tkanki.

Część doświadczalna.

W myśl powyższego planu uodparnialiśmy przeszło 270 królików zapomocą raków, krwinek i narządów osobników rozmaitych grup. Doświadczenia wykazują, że część zwierząt wogóle nie jest zdolna do wytworzenia ciał odpornościowych, często otrzymuje się ciała odpornościowe nieswoiste, czasami jednak w pewnym odsetku przypadków udaje się wywołać ciała odpornościowe swoiste, bądź to dla własności grupowych, bądź narządowych lub też, jak zobaczymy później, dla antygenów rakowych. Następująca tablica odzwierciedla nasze doświadczenia.

TABLICA Nr. 1.

Liczba królików	Użyty antygen	Przeciwciała		Liczba zwierząt które nie dały ciał odpornościowych
		swoiste	nieswoiste	
51	krw. A	10	27	14
50	„ O	0	44	6
14	„ B	0	10	4
21	nerka	1	3	17
8	przysadka	0	0	8
5	mózg	1	1	3
4	wątroba	0	0	4
3	jądra	0	0	3
2	żołądek	0	0	2
2	jajnik	0	0	2
6	płuca	0	3	3
19	antygen Forssmana	15	1	3
87	raki	11	22	54

272

Tablica wykazuje możność otrzymywania swoistych ciał odpornościowych dla niektórych narządów np. dla mózgu lub nerki, stosunkową łatwość otrzymania swoistych przeciwciał dla cechy grupowej A, na trudność otrzymania przeciwciał dla grup O lub B, wreszcie na możność otrzymania surowic odpornościowych dla raka. Ponieważ, jak podkreśliliśmy i jak zobaczymy później, raki zawierają kilka antygenów (gatunkowy, grupowy i t. p.), ponieważ raki z natury rzeczy muszą nosić również piętno serologiczne narządu, z którego pochodzą, to uważaliśmy za wskazane podzielić nasz materiał doświadczalny na 2 części: a) sprawę zróżniczkowania grupowego narządów i nowotworów, b) sprawę zróżniczkowania swoistego raków.

W ten sposób przedstawimy całokształt sprawy nie tylko z punktu widzenia patologii nowotworów, ale i zróżniczkowania grupowego ustroju.

A. Badania nad zawartością cech grupowych w narządach człowieka.

Przy doszukiwaniu się cech grupowych w narządach, badaliśmy wyciągi alkoholowe narządów rozmaitych osobników i różnych grup na odchylenie dopełniacza z surowicami anty—A wzgl. anty—O i anty B. Jednocześnie były prowadzone bardzo dokładne protokoły sekcyjne, których tu dla braku miejsca nie podajemy. Jedynie te narządy, gdzie sekcja wykazała obecność nowotworów, lub też które były badane zapomocą surowic przeciwrakowych, będą w drugiej części naszej pracy podane in extenso.

Technika odchylenia dopełniacza była następująca: 0,05 cc surowicy, 0,25 cc wyciągu lipoidalnego uprzednio wysuszonego i rozcieńczonego NaCl 1:1 i 0,25 cc zawierające 5 dawek dopełniacza i 0,45 NaCl. Po 1 godz. cieplarki 0,5 cc 3% uczulonych krwinek barana.

Wyciągi alkoholowe, przygotowano w sposób następujący: krew wzgl. zmiażdżony narząd, albo nowotwór zalane alkoholem 96% w stosunku 1:10 trzymano 9 dni w cieplarni, następnie sączono przez bibułę.

Ogółem zbadano narządy 28 osobników grupy 0,15. grupy B, 36 grupy A. i 7 grupy AB. Nie podajemy dokładnych protokółów badania narządów osobników grup O i B. Jeden przypadek gr. B, gdzie stwierdziliśmy w nowotworze grupę A, omówimy później. Natomiast podajemy dokładne zestawienie obejmujące rozprzestrzenienie izoaglutynogenu A w rozmaitych narządach. (Tablica 2).

Interpretacja tej tablicy jest bardzo trudna, widzimy bowiem, że własności grupowe w niektórych narządach znajdują się zawsze, w innych zaś tylko czasami. Zestawmy najpierw liczbowo, jak często stwierdzić można obecność izoaglutynogenu we krwi wzgl. w narządach osobników rozmaitych grup, Tablica 2a daje nam to zestawienie.

TABLICA 2a.

Częstość występowania izoaglutynogenu w narządach i nowotworach u osobników grupy A.

	Krew	Zołądek	Jelita	Nerka	Nadnercza	Płuca	Sledziona	Trzustka	Nowotwory	Wątroba	Pęcherz żółciowy	Tarczycza	Serce	Aorta	Mięsień	Surowica	Pęcherz moczowy	Grasica	Macica	Przysadka	Prostata	Jajnik	Jądro	Mózg
dodatni	18	19	9	28	4	17	14	7	19	5	3	5	8	1	1	3	2	1	2	—	1	1	—	—
Słabo dodatni	—	—	—	2	3	—	1	1	1	6	1	2	2	1	1	1	—	—	—	1	—	—	—	—
Ujemny	—	—	1	2	—	1	1	1	2	22	2	6	4	3	5	4	4	1	1	2	—	1	6	13
Razem	18	19	10	32	7	18	16	9	22	33	6	13	14	5	7	8	6	2	3	3	1	2	6	13

Z zestawienia powyższego wynika, że niektóre narządy, badane zapomocą odchylenia dopełniacza zawierają własności grupowe stale, inne zaś tylko czasami, w niektórych narządach własności grupowe są stale nieobecne. Własności grupowe narządów nie są uwarunkowane obecnością krwi lub surowicy. Doświadczenia specjalne, gdzie tkanki były przemywane i fakt, że narządy tak mało ukrwione, jak płuca rozedmowe i zołądek zawsze posiadają własności grupowe, podczas gdy np. wątroba zastoinowa często własności grupowych nie posiada, wskazywały na niezależność zawartości cech grupowych w narządach od domieszki krwi. Wskazaliśmy już na wstępie na sprzeczne częściowo wyniki poszczególnych autorów; stwierdzamy, że posługując się nawet przy badaniu jedną i tą samą techniką, otrzymujemy czasami wyniki sprzeczne. Niektóre narządy, jak krew, nerka, płuca lub zołądek zawierają własności grupowe zawsze, inne, jak np. wątroba tylko czasami. Dla tego wydaje się nam najsluszniejsze odróżniać takie narządy, które posiadają cechy grupowe stale, takie, które posiadają te cechy tylko czasami, wreszcie takie narządy, które są cech grupowych stale

TABLICA 2.

Rozprzestrzenienie izoaglutynogenu

Nr. Sekcji	Nerka	płuca	wątroba	krw	żołądek	Jelita	Trzustka	śledziona	nadnercze	Tętno	Mózg
1	+++	+++	++	+++	+++	.	.	++	.	.	.
3	+	+++	-	+++	.	.	.	.	.	.	.
34	+	.	+	+++	+++	.	.	.	.	.	.
79	+++	.	-	.	+++	.	.	+++	.	.	.
			a b ¹⁾			.	a b ²⁾				
126	+	.	+-	.	.	.	+++ +	+	.	.	.
159	+	+++	+	.	+++	.	.	++	.	.	.
160	+++	+++	-	.	+++	.	.	-	.	.	.
240	.	.	.	.	.	.	.	+	.	.	.
260	+	+++	-	+++	+++	.	.	.	.	.	.
337	++	.	-	.	.	.	.	.	.	-	.
340	+++	.	-	.	.	.	.	++	.	-	.
339	.	.	-	.	.	.	.	+	.	-	.
360	+++	.	-	+++	.	.	.	++	.	-	.
372	+++	.	-	+++	.	.	.	+++	.	+	.
376	+++	.	+	+++	.	.	.	+++	.	+++	.
503	+++	+++	+++	.	.	.	.	.	.	.	.
522	+	.	-	++	.	.	.	.	.	.	.
538	+++	.	-	.	+++	.	.	.	.	.	.
571	-	.	-	.	.	.	.	.	.	.	.
576	+	.	-	.	+++	.	.	.	.	-	.
733	+++	+++	-	+++	+++	.	.	.	.	-	.
769	+++	.	-	.	+++	+++	+++	.	+++	+	.
846	+++	+++	-	.	+++	+++	+++	+	+	+	.
848	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	.	+++	+++	.
922	+++	+++	+	+++	.	+++	.	.	.	.	.
929	+++	+++	++	+++	+++	.	+++	++	.	.	.
967	+++	+++	-	+++	.	.	.	.	.	.	.
874	+++	++	-	.	+++	+++	+	.	+	.	.
1236	.	.	+++	.	+++	+++	.	.	.	.	.
Pach.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Duch.	.	.	.	+++	+++	+++	.	.	.	.	.
			a b								
263	-	+++	-	+++	+++	+++	.	.	-	.	.
358	+++	.	+	+++	.	.	-	+++	.	.	.
724	++	-	.	.	.	.	.	.	.	.	.
786	+++	+++	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	.
852	+++	+++	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	.
871	+++	+++	+	.	.	.	.	.	.	.	.

1) a — tkanka z przerzutami

2) b — tkanka otaczające bez przerzutów,

pozbawione. W myśl powyższych wyników będziemy odróżniali narządy bezwzględnie lub względnie grupowe i narządy bezgrupowe. Materiał dotychczas przez nas zbadany pozwala na ułożenie następującej tablicy.

N a r z ą d y		
Grupowo bezwzględne	Względne	Bezgrupowe
Krew	Wątroba	Mózg
Żołądek	Woreczek żółciowy	Jądra
Jelita	Tarczycy	Mięsaki?
Nerka	Serce	Kość?
Nadnercze	Aorta	
Płuca	Mięsień	
Śledziona	Surowica	
Trzustka		
Raki		

W jednym przypadku białaczki limfatycznej u osobnika grupy A śledziona i gruczoły limfatyczne nie reagowały z surowicami anty-A, co mogłoby wskazywać na nieobecność substancji grupowej w limfocytach.

Obecność własności grupowych w takich narządach jak płuco, krew lub żołądek czyli jako cecha występująca stale nie jest napewno wynikiem spraw chorobowych. Dlatego jednak szereg narządów czasami zawiera własności grupowe, czasami zaś nie, na to pytanie nie możemy na mocy dotychczasowych badań odpowiedzieć. Możliwem jest, że mamy tutaj do czynienia ze sprawami konstytucyjnymi i że własności grupowe są w różny sposób rozprzestrzenione u rozmaitych osobników, podobnie jak np. barwik. Niezbędną okazuje się statystyka w związku ze sprawą, czy obecność własności grupowych w niektórych narządach grupowo względnych nie zależy od zmian chorobowych. Na dowód, że przypuszczenie to nie jest pozbawione słuszności, musimy zwrócić uwagę na niezmiernie interesującą i ważną korelację, jaką stwierdziliśmy, badając rozprzestrzenienie izoaglutynogenu A w narządach w związku z rakiem.

Następująca tablica odzwierciadła nasze spostrzeżenia.

Tablica 4.

Obecność izoaglutynogenu A u osobników gr. A w narządach grupowo względnych w związku z obecnością raka w ustroju.

	Wą- troba		Woreczek żółciowy		Tar- czyca		Pęcherz moczowy		Serce		Aorta		Mię- sień		Suro- wica	
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
Dodatni	5	—	2	1	2	2	1	1	1	7	1	—	1		1	3
Słabododatni	5	1	1	—	—	2	—	—	2	—	1	—		1	1	—
Ujemny	9	12	—	2	1	5	2	2	1	3	1	1	3	2	3	—

a = przypadki rakowe

b = przypadki nierakowe

Tablica wykazuje zatem, że prawie w połowie badanych przypadków raka wątroby zawierały mniej lub więcej zaznaczone własności grupowe. Spostrzeżenie to dowodzi słuszności naszego założenia, by drogą dokładnej kazuistyki stwierdzić zależność rozprzestrzenienia izoaglutynogenu w ustroju od zmian chorobowych. Dla umożliwienia bliższej analizy tego spostrzeżenia zastanówmy się w jakich przypadkach nowotworów stwierdziliśmy cechy grupowe w wątrobie.

Nr. 1 Ca vesic. felleae, Nr. 503 Ca vesicae felleae, Nr. 848 Infiltratio carcinom. hepat. propter, Ca. molle pylori, Nr. 929 Ca. papillae vateri, Nr. 1236 Ca. ventriculi, Nr. 34 Exulceratio carcinomatosa pylori, Nr. 126 Neoplasma caudae pancreatis, Nr. 159 Ca. ventriculi, Nr. 922 Ca. medullare, perforatum curvat. mai ventriculi, Nr. 871 Ca vesicae felleae.

Rzuca się zatem w oczy fakt, że cechy grupowe w wątrobie, występowały w przypadkach raków umiejscowionych w obrębie dopływów żyły wrotnej. Zastanówmy się, jak możnaby było interpretować wspomniane zjawisko. Należałoby się liczyć z następującymi możliwościami:

a) ponieważ cecha A znajduje się fizjologicznie we krwi należałoby pomyśleć o przekrwieniu zastoinowym. Bez wątpienia takie tłomaczenie będzie w poszczególnych przypadkach słuszne, nie może ono jednak wytłomaczyć wszystkich spostrzeżeń, ponieważ w większości przypadków można było nawet stwierdzić pewną niedokrwistość wątroby. Należało się

również liczyć z przypuszczeniem, że żółtaczką zastoinową będzie powodem reagowania grupowego, ponieważ żółć zawiera cechy grupowe. I to objaśnienie będzie bezwątpienia słuszne dla niektórych przypadków, naogół jednak nie mogliśmy stwierdzić bezwzględnej współzależności między obecnością żółtaczki i występowaniem cech grupowych w wątrobie.

c) wspomnieliśmy, że raki zawierają bardzo wyraźnie zaznaczoną cechę grupową. Zasadniczo stwierdził to *Wilebski* w jednym przypadku, my spostrzegaliśmy to zjawisko badając 56 nowotworów różnych grup. Wydaje się prawdopodobnem, że substancje grupowe powstają lub też są magazynowane w tkance rakowej w czasie jej wzrostu. Moznaby więc sobie wyobrazić, że zostają one wydzielane do tkanki otaczającej w związku z rozplenem guza, bądź też naskutek rozpadu tkanki rakowej. Wydaje się nam najprawdopodobniejszym, że obecność izoaglutynogenów w wątrobie jest skutkiem nacieczenia ciałami grupowymi, pochodzącymi z nowotworu. Bliższy mechanizm tego zjawiska jest nam jednak nieznan. Możliwem jest, że do wątroby przedostają się pojedyncze komórki nowotworowe, które się nie rozwijają, lecz przeciwnie zostają wessane, pozostawiając jako wyraz swego istnienia cechę grupową. Możliwem jest jednak również, że rozpuszczone izoaglutynogeny naciekają tkankę otaczającą. Obecność własności grupowych w wątrobie niezawsze idzie w parze z makroskopowo widocznymi przerzutami. Obecnie prowadzimy badania mikroskopowe w celu ustalenia, który z dwóch wyżej omawianych mechanizmów wchodzi tu w grę. W każdym razie należy podkreślić obecność w bliskości nowotworu ciał stwierdzalnych zapomocą metod biochemicznych; w analogji do przerzutów anatomicznych chcielibyśmy tu wprowadzić pojęcie przerzutów biochemicznych. Zobaczymy później, że raki zawierają swoiste antygeny rakowe, których rola w życiu nowotworu jest jeszcze nieznaną. Należy się liczyć jednak z możliwością, że ciała chemiczne, pochodzące z raka, zawierają substancje pobudzające wzrost i że przerzuty biochemiczne grają rolę w rozprzestrzenieniu się raka, niezależnie od przerzutów anatomicznych.

Badania powyższe dotyczą izoaglutynogenu A; badaliśmy również wszystkie antygeny zapomocą surowic anty-O i anty-B. Doświadczenia wykazały, że krew reaguje z temi surowicami zawsze, inne narządy czasami. Nie byliśmy jednak w możności stwierdzić czy obecność cech grupowych w niektórych narządach idzie w parze ze stanami chorobowymi. Nie wiemy również, jakie elementy serologiczne zostają scharakteryzowane przez surowice anty-O, czy jedynie cechy gatunkowe czy też własności recesywne (ab wzgl. R.) Dla tych powodów nie podajemy dokładnych protokołów, które zostaną ogłoszone w innym miejscu.

Należało również rozstrzygnąć sprawę, czy normalne tkanki ludzkie wzgl. tkanki nowotworowe (w myśl badań *Lanciusa*) zawierają antygen heterogenetyczny.

Zastanówmy się najpierw, czy AF znajduje się w tkankach normalnych człowieka?

Jak wiadomo, odróżniamy gatunki zwierząt posiadające antygen Forssmana i zwierzęta tego antygenu pozbawione. Pierwsze nazywamy typem świnki morskiej (ponieważ świnka zawiera AF), drugie typem królika (ponieważ królik AF nie zawiera). Jeszcze do niedawna uważano, że człowiek pod względem zawartości AF należy do typu królika, t. z. że tego antygenu nie posiada. Otóż Schiff i Adelsberger stwierdzili, że surowica odpornościowa anty-A przeważnie zawiera hemolizyny dla krwinek barana i że czasami surowica hemolizująca krwinki barana aglutynuje swoście krwinki A człowieka. Stąd wniosek, zdaniem autorów że AF jest częściowo identyczny z cechą A. Witebski mówi nawet o nowych kompleksach heterogenetycznych. Hirschfeld i Halberówna dają tym faktom odmienną interpretację. Autorzy wskazują na to, że surowice heterogenetyczne nie zawsze aglutynują krwinki A i że surowice anty-A nie zawsze hemolizują krwinki barana. Niepodobna tu zatem mówić o identyczności choćby częściowej, a należy szukać innego objaśnienia; można przypuścić np. że cechy A i AF są ze sobą sprzężone i t. p. Stąd ważny wniosek techniczny: jeżeli chcemy badać, czy tkanka ludzka zawiera AF, nie powinniśmy używać takich surowic, które zawierają przeciwciała anty-A, one bowiem reagować będą zawsze z elementem A zawartym w tkance A. Nieuwzględnienie tej okoliczności może do pewnego stopnia wytłomaczyć sprzeczne wyniki poszczególnych autorów. A zatem Schiff i Adelsberger, Sachs i Witebski sądzą, że cecha A jest częściowo identyczna, z AF, podczas gdy Kritschewski i Schwarzmann twierdzą, że AF znajduje się w tkankach osobników wszystkich grup. Witebski ostatnio uzgadnia swoje stanowisko z naszym mówiąc, że „cząsteczki“ AF są rozproszone w ustroju niezależnie od cechy A.

¹⁾ AF oznacza antygen Forssmana.

Facius stwierdził istnienie AF w nowotworach zapomocą techniki, której nie możemy uważać za miarodajną: absorbuje on mianowicie normalne hemolizyny dla krwi barana z surowicy ludzkiej zapomocą zawiesiny nowotworów na skutek czego hemolizyny znikają. Hemolizyny normalne są jak wiadomo słabe, a przy absorpcji narządami zwiększa się siła antykomplementarna surowicy, wreszcie gra tu rolę absorpcja nieswoista, polegająca często na zjawisku sprzężenia przeciwciał i t. p. Badaliśmy bardzo wiele narządów różnych grup zapomocą surowic heterogenetycznych i w przeciwieństwie do wyżej wspomnianych autorów nie stwierdziliśmy zależności pomiędzy własnością grupową i obecnością antygeny *Forssmana*. Natomiast mogliśmy stwierdzić, że prawie we wszystkich przypadkach nerki i to bez względu na grupę reagowały zarówno z surowicami króli uodpornionych nerką świnki, jak i krwinek barana. Doświadczeń absorpcyjnych nie wykonywaliśmy jeszcze i dla tego trudno rozstrzygnąć, czy chodzi o obecność w nerce człowieka antygeny *Forssmana*, czy też o inny wspólny element. Gdyby dalsze doświadczenia potwierdziły pierwsze przypuszczenie, to człowiek należałby raczej do typu świnki morskiej z tą jedynie różnicą, że AF byłby umiejscowiony wyłącznie w nerce.

Zbadaliśmy również nowotwory na obecność AF zapomocą surowic heterogenetycznych. Z wyjątkiem raka 929 wszystkie inne nowotwory dały odczyn ujemny. Ponieważ również i surowice przeciwrakowe nigdy nie zawierały przeciwciał heterogenetycznych, przeto twierdzić możemy w przeciwieństwie do *Faciusa*, że raki nie zawierają antygeny heterogenetycznego typu *Forssmana*.

Wspominaliśmy na wstępie, że sprawa jednolitości grupowej ustroju nie wydaje się nam a priori pewnikiem. Możemy sobie wyobrazić, że przy mieszaniu się odmiennych typów serologicznych, mogą w następnym pokoleniu pojawić się osobniki, u których część narządów będzie obdarzona cechą grupową matki, pozostałe zaś cechą grupową ojca. Uważalibyśmy nawet za możliwe, że istnienie w narządach antygenów grupowych nieobecnych w krwiobiegu, może być powodem pewnych zmian chorobowych w ustroju, pod wpływem zadziałania izo-

przeciwnia!; chcielibyśmy dla tych przypadków wprowadzić pojęcie teratomatów serologicznych. Pewne dane z piśmiennictwa mogłyby wskazywać na istnienie tego zjawiska. Tak np. *Kritschewski* i *Schwarzman* stwierdzają, że narządy wykazują czasami odmienne własności absorpcyjne, niż krew danego osobnika. Autorzy sądzą, że rozchodzi się w tych przypadkach jedynie o absorpcję nieswoistą. Z naszego punktu widzenia byłoby możliwe, że wchodzą tu w grę teratomaty serologiczne. Przy użyciu metody odchylenia dopełniacza z wyciągami alkoholowemi narządów, zjawisko różnogrupowości ustroju mogliśmy stwierdzić zaledwie w kilku przypadkach, a mianowicie: reagowanie kilku raków i żołądków grupy B i O z niektórymi surowicami anty-A, jak to wykazuje protokół Nr. 5.

PROTOKUŁ 5.

Surowice	T k a n k i r e a g u j ą c e n i e t y p o w o				
	Żołądek B 779	Żołądek B 583	Rak B 928	Rak O 578	Rak B 446
Anty — A 13	—	+	—	+	
15	—	—	—	+	
85	+++	+++	+++	—	
160	—	—	—	+	
201				—	+++
Anty — O 131	+++	+++	+++	+++	

Widzimy więc, że w niektórych przypadkach poszczególne narządy wzgl. nowotwory gr. B wzgl. O posiadają antygeny, reagujące z poszczególnymi surowicami anty A. Zjawisko to niema prawdopodobnie nic wspólnego ze sprawą nowotworową jako taką.

Większość autorów nie stwierdziła dotychczas związku pomiędzy nowotworem, a przynależnością grupową chorego. Jedyne *Johannsen* podaje, że przy uwzględnieniu wieku w obrębie grupy A dają się zauważyć pewne różnice. Wyniki badań *Johannsena* nie zostały dotychczas potwierdzone, zresztą i sama statystyka duńska dotycząca grup serologicznych w związku z wiekiem jest niewyraźna. Tak np. ze statystyki

Thomsena należałoby wnioskować, że ludzie grupy B mają mniejsze szanse życiowe, niż osobniki pozostałych grup; autor jednak nie tylko tego wniosku na mocy swego materiału nie wyprowadza, ale go zwalcza u innych. Większość autorów podaje różnice ilościowe w obrębie grup bez określenia błędu prawdopodobnego, a wiadomo, że miarodajne są tylko te różnice, które przewyższają potrójny błąd prawdopodobny. Należałoby się jednak zastanowić, czy nawet takie wyliczenie jest matematycznie wystarczające. Jak wiadomo, formułka dla określenia błędu prawdopodobnego, głosi: $\sqrt{\frac{n(1-n)}{N}}$. N oznacza liczbę przypadków, powinno właściwie u nas oznaczać liczbę badań wykonanych zapomocą jednej i tej samej surowicy. Jeżeli np. wykonamy dużą serję badań z surowicą zbyt słabą, to możemy otrzymać przy wysokiej liczbie N bardzo mały błąd prawdopodobny. Będzie to mylne, albowiem wszystkie doświadczenia wykonane zapomocą jednej surowicy powinny być uważane, jako jedno spostrzeżenie. Z tym zastrzeżeniem podajemy naszą statystykę, zaś dla porównania niektóre dane z piśmiennictwa.

Przynależność grupowa osobników chorych na raka.

Autorzy	Liczba zbada- nych	G r u p y w %							
		O		A		B		AB	
		raki kontr.	raki kontr.	raki kontr.	raki kontr.	raki kontr.	raki kontr.	raki kontr.	raki kontr.
Buchanan i Higley	292	47,8	46,9	41	40,5	7,5	9,1	3,7	3,3
Johannsen	383	37,5	43,5	49,8	41,7	7,8	11,8	4,9	3,0
Lützel-Dor- manns	233	42	44,2	46	41,8	9	10,2	3	3,3
Hoche-Mo- ritsch	176	35,7	34,8	35,7	34,8	11,2	21,9	18	8,5
Hirschfeld i Hittmaier	133	36	35	42,1	44	15	15	6	6

TABLICA Nr. 6.

Grupy serologiczne u osobników z nowotworami.

	O	A	B	AB	Razem
Materiał pracowni Wassermanowskiej	33,7 ± 0,86	38,4 ± 0,9	19,4 ± 0,73	8,5	2900
Nowotwory.	33,3 ± 4,8	32,2 ± 4,8	24,7 ± 4,7	9,7	93

D 0,4 ± 4,88 D 6,2 ± 4,88 D 5,3 ± 4,77

Różnice znajdują się zatem w obrębie podwójnego błędu prawdopodobnego.

Doszukiwanie się korelacji pomiędzy przynależnością grupową i cechami patologicznymi oparte jest często na błędnym założeniu. Jeżeli stwierdzamy współzależność pewnych cech rasowych z cechami patologicznymi, to polega to najczęściej na tem, że grono ludzi dzięki wspólnemu pochodzeniu, posiada jednocześnie pewne wspólne cechy patologiczne, pomimo że niema bezpośredniego genetycznego związku pomiędzy danymi cechami rasowymi i patologicznymi. Podejście do zagadnienia, jak sobie wyobrazić należy związek pomiędzy własnościami grupowymi i patologicznymi jest bardzo skomplikowane. W serologii Konstytucyjnej *Hirszfelda* sprawa ta jest omówiona bardziej szczegółowo, w tym miejscu nie możemy dokładnie tego zagadnienia rozpatrywać.

Streszczając nasze dotychczasowe wyniki, możemy powiedzieć, co następuje:

1) tkanki normalne są zróżniczkowane grupowo, przyczem należy odróżniać tkanki bezwzględnie i względnie grupowe i tkanki bezgrupowe,

2) w niektórych narządach grupowo względnych (wątroba) daje się zauważyć związek pomiędzy obecnością izoaglutynogenów i bliskością nowotworu. Obecność substancji grupowej w tych przypadkach chcielibyśmy uzależnić od nacieku substancjami rakowymi. Ponieważ nie idą one w parze z obecnością przerzutów anatomicznych, to mówimy tutaj o przerzutach biochemicznych,

3) raki zawsze posiadają własności grupowe. W mięsach własności grupowych nie stwierdzono,

4) w rzadkich przypadkach można zauważyć w narządach i nowotworach nietypowe antygeny grupowe,

5) antygen *Forssmana* nie daje się stwierdzić w nowotworach, ani w narządach normalnych człowieka z wyjątkiem nerki,

6) nie zauważono żadnej korelacji pomiędzy przynależnością grupową, a zachorowalnością na raka. Drobne różnice, jakie występują znajdują się w obrębie podwójnego błędu prawdopodobnego.

Badania nad własnościami antygenowymi raka.

Badania powyższe wykazały zatem wielorakość antygenów tkanki rakowej, z którą nie liczyły się prace dotychczasowe. Zanim podamy wyniki dalszych doświadczeń, chcielibyśmy oświetlić krytycznie dotychczasowe piśmiennictwo. Mimo tego, iż jest ono nader bogate, brak jest naogół współczesnego podejścia do sprawy serologii nowotworów. Podamy piśmiennictwo tylko o tyle, o ile spostrzeżenia autorów mogłyby być interpretowane, jako dowód swoistości antygenowej nowotworów. (Piśmiennictwo całkowite w sprawie nowotworów doświadczalnych znajduje się u Levine'a: *Die experimentelle Krebsforschung*; wydanie Springera w Berlinie i u Caspariego, w wydawnictwie *Die pathogenen Mikroorganismen*, Kraus, Kolle, Uhlenhut) wydanie *Fischera*.

Najwięcej prac wykonano nad przeszczepialnym nowotworem myszy i szczurów. Szły one w kierunku stwierdzenia, czy ew. uodparnianie zwierząt zabezpiecza od przyjęcia się zaszczepionej tkanki nowotworowej. Badania bardzo licznych autorów stwierdziły możność uodparniania przeciwko nowotworom przeszczepialnym, przyczem materiał tego samego gatunku okazywał się najskuteczniejszym. *Moreschi*, *Apolant*, *Levin* i inni twierdzą, że i materiał obcogatunkowy uodparnia, choć w stopniu nieco słabszym. Do uodparniania można używać również tkanek nienowotworowych. Spostrzeżenia te nie mogą zatem być w żadnym razie interpretowane, jako wyraz swoistego działania tkanki nowotworowej. Przeciwnie temu przemawiają również nader ciekawe doświadczenia *Aulera* i *Pelczara*, w których uodparnianie zapomocą surowicy końskiej i szczurzej było skuteczne, a nowotwory w ten sposób uodpornionym zwierzęciu, ulegały tak silnym zmianom wstecznym, że nie nadawały się później do dalszego przeszczepiania. *Rondoni*, *Auler* i *Pelczar* wywoływali również odporność przez zastrzykiwanie wyciągów alkoholowych nowotworów z dodatkiem surowicy świńskiej; uważają oni, że w tych przypadkach rozchodzi się tylko o nieswoiste pobudzenie układu siateczkowo-śródbłonkowego. Za taką interpretacją przemawiałyby również spostrzeżenia *Murphy'ego*, *Caspariego*, *Frankla*

i innych o możliwości wywoływania odporności na nowotwory przeszczepialne zapomocą zabiegów fizycznych, (naświetlanie promieniami *Röntgena*, podwyższona temperatura i t. p.) i środków chemicznych (kwas oleinowy, kaseosan i t. d.). Wszystkie te dane wskazują podług *Caspariego* na to, że uodparnianie przeciwko przeszczepialnej tkance nowotworowej jest możliwe, jest ono jednak nieswoiste i zbliżone w swej istocie prawdopodobnie do proteinoterapii *Weichardta*.

Badania nad odpornością czynną nie dały wyników, które mogłaby wykorzystać współczesna serologia. Doświadczenia nad odpornością bierną u ludzi i zwierząt były prowadzone już dawniej. Wyniki jednak były sprzeczne (piśmiennictwo, patrz *Caspari*). Np. ostatnio *Lumsden* twierdzi, że surowica zwierząt uczulonych (przy stosowaniu miejscowem) wywołuje zmiany zwyrodniające guzów. Podobne wyniki otrzymał również *Kawakami* u ludzi, stosując surowice koni i kóz uodpornionych czynnie nowotworami. *Frenkel i Führer* używając surowic szczurów, uodpornionych wyciągami nowotworów, nie otrzymali jednak wyników dodatnich. Wszystkie omówione wyżej doświadczenia nie nadają się do dyskusji merytorycznej, choćby z tego względu, że nie wiadomo w jakim stopniu otrzymane surowice zawierały swoiste ciała odpornościowe.

Nie wspominamy tutaj o próbach serodjagnostyki raka, nie tylko dla tego, że wyniki otrzymane nie znalazły jeszcze potwierdzenia, ale że interpretacja tych odczynów nie idzie po linii swoistych procesów odpornościowych. Podług *Sachsa* większość tych odczynów jest wyrazem nieswoistej chwiejności globulin i dlatego zrozumiałem jest, że wypadają one niekiedy dodatnio również w przypadkach ostrych chorób zakaźnych, gruźlicy, ciąży i t. p.

Niepodobieństwem jest naturalnie wyłączyć, że w poszczególnych próbach serodjagnostycznych (reakcja meiotagminowa) wynik jest wyrazem swoistego powinowactwa. Istota odczynu *Dungerna*, który używał do odchylenia dopełniacza jako antygeny wyciągów z krwi paralityków jest nam zupełnie nieznaną. W każdym razie dotychczasowe badania nie wykazują ani se-

rologicznie wyodrębnionego antygenu rakowego, ani tem mniej swoistych ciał odpornościowych we krwi chorego, skierowanych przeciwko tkance nowotworowej.

Bardzo dużo pracy poświęcono analizie odczynów cytolitycznych; w których zarysowuje się pewna swoistość. *Neuberg, Freund i Kaminer* stwierdzili, że komórki rakowe ulegają rozpuszczeniu pod wpływem surowic ludzi zdrowych, natomiast surowica rakowatych nie tylko nie posiada własności cytolitycznych, lecz przeciwnie zubożętnia ona działanie cytolityczne surowic normalnych. Według *Freunda i Kaminer* substancją rozpuszczającą jest nasycony kwas tłuszczowy dwukarbonowy, natomiast ciała, powstające u ludzi chorych na raka, hamujące cytolizę, są związkami z nukleoglobuliną. Badania *Freunda i Kaminer* nie zostały potwierdzone w całej rozciągłości. Według *Sachsa* mechanizm cytolizy komórek nowotworowych nie różni się zasadniczo od zjawiska rozpuszczania zapomocą dwóchwytników i dopełniacza. Szereg autorów podaje, że własności rozpuszczające surowicy cechują wiek młody, podczas gdy u starców zanikają własności cytolityczne, czyli że niemożność rozpuszczania tkanki rakowej zależy nie od obecności nowotworu, a jest wyrazem inwolucji starczej. Podobne poglądy wyrażali *Herzfeld i Klinger*. Na mocy prac, wykonywanych od dłuższego czasu w naszym Zakładzie takie ujęcie spostrzeżeń *Freunda i Kaminer* wydaje się nam bardzo prawdopodobnem. Przeciwciała „normalne” są dla nas przedewszystkiem wyrazem sił rozwojowych ustroju. W starszym wieku spada miano izoprzeciwciał i hemolizyn, co tłumaczymy pewną inwolucją serologiczną. Można byłoby więc sobie wyobrazić, że i siła ciał rozpuszczających tkankę rakową ulega osłabieniu i że zjawisko to jest istotą usposobienia do raka, nie stoi jednak w związku przyczynowym z jego powstaniem. W celu zorientowania się w sprawie inwolucji serologicznej u rakowatych, oznaczaliśmy miano przeciwciał normalnych, zawartych w ich surowicy. Nie stwierdziliśmy jednak zasadniczych różnic.

W piśmiennictwie omawiana jest również sprawa wpływu surowicy odpornościowej na tkankę nowotworową *in vitro*. *Eisler i Silberstein* uodparniali króle nowotworami myszy, po-

dług autorów surowica taka niszczy in vitro tkankę rakową, podczas gdy surowica króla uodpornionego narządami normalnymi takiego wpływu nie wywiera. Moznaby z tego wnioskować, że udało się wytworzyć surowicę, reagującą swoiście z tkanką nowotworową i że nowotwory posiadają antygeny inne niż narządy normalne. Wniosek ten jednakże byłby naszym zdaniem zbyt daleko idący, stwierdziliśmy bowiem, że sposób reagowania zwierząt na zastrzyk tkanki rakowej jest bardzo różnorodny i że tylko część ich wytwarza przeciwciała swoiste. (Patrz tab. 1). Nie jest wykluczone, że króle uodpornione tkanką rakową, wytwarzają w poszczególnych przypadkach jedynie mocne przeciwciała gatunkowe.

Surowica gatunkowa in vitro lub przy bezpośrednim działaniu mogłaby również zniszczyć tkankę nowotworową. Spotykamy w piśmiennictwie i odmienne zupełnie wyniki. Tak np. *Jamagiwa i Kimura* dowodzą, że surowice króli uodpornionych nowotworami myszy, nie wpływają na przeszczepialność nowotworów, natomiast surowice zwierząt uodpornionych zawiesziną śledziony lub gruczołów limfatycznych, są skuteczne. Wszystkie te prace, których nie omawiamy dokładnie, skierowując czytelnika do referatu *Caspariego*, nie dają jednolitego obrazu; przyczyną tego stanu jest nieuwzględnienie faktu, że surowice zwierząt uodpornionych nowotworami nie zawsze są skierowane przeciwko tkance nowotworowej jako takiej.

Mogą one reagować z antygenami grupowymi, tkankowymi, gatunkowymi lub innymi, znajdującymi się co prawda w nowotworze, ale obecnymi również w narządach normalnych. Z całym naciskiem należy podkreślić, że bez analizy in vitro żadna surowica nie może być uważana za swoistą jedynie dla tego, że pochodzi od zwierzęcia uodpornionego rakiem. Wszystkie omawiane wyżej doświadczenia, dotyczące się wartości leczniczej surowic, własności uodparniających tkanek normalnych grzeszą w swoim założeniu nieznamościami tych spostrzeżeń, które podkreśliła dopiero serologia konstytucyjna, uzależniając jakość surowicy odpornościowej od własności uodparnianego zwierzęcia. Dla tego też niezbędne są badania in vitro, ażeby wyjaśnić, czy raki obok anty-

genów, cechujących tkanki normalne, zawierają inne swoiste dla nich pierwiastki, nieobecne w tkance normalnej.

Stwierdzenie takiego antygeny, wybiórczo reagującego z surowicami przeciwrakowymi może dopiero dać podstawy doświadczalne dla seroterapii i serodjagnostyki raka.

Na wstępie podkreśliliśmy, że należy liczyć się z wielorakością ciał antygennych, znajdujących się w drobnoustrojach i tkankach. Temat budowy antygennej nowotworów powinien być zatem ujęty bardzo szeroko: należałoby badać zarówno ciała białkowe jak i węglowodanowe, lipoidy, rozmaite produkty rozpadu białka i t. p. Nie mówimy tutaj o różnicach w chemizmie tkanki nowotworowej w rodzaju odmiennej zawartości niektórych soli, albowiem zajmujemy się jedynie sprawą antygenów rakowych. W niniejszej pracy zwróciliśmy uwagę na lipoidy, albo ściślej mówiąc na ciała rozpuszczalne w alkoholu. Uczyniliśmy to dlatego, że zdobycze serologii nakazują rewizję naszych poglądów i analizę przedewszystkiem tego składnika. Jak zobaczymy wynik doświadczeń potwierdził nasze przewidywania: udało się nam stwierdzić swoiste „lipoidy” rakowe. Chcielibyśmy jednak podkreślić, że sprawa budowy antygennej raka, nie zostaje rozwiązana przez analizę tego jednego składnika. W badaniach późniejszych zamierzamy zająć się również analizą innych składników biochemicznych. Technika nasza była następująca:

Zawiesinę wodną nowotworów wzgl. narządów normalnych zmieszaną aa ze świeżą surowicą króliczą (dla uniknięcia toksyczności) pozostawiano przez godzinę w 37° a następnie zastrzykiwano dożylnie w odstępach 5 dniowych w ilościach 0,5 cc I — 2 cc. Lipoidy, zastrzykiwano jako hapten, z surowicą świńską codziennie w ilości 0,5 cc I cc, 1,5 cc, 2 cc, 2,5 cc, 3 cc, 3,5 cc, 4 cc, 4,5 cc, 5 cc. Krew pobierano 5 dnia po ostatnim zastrzyku. Odchylenie dopełniacza było wykonywane w sposób następujący: 0,05 cc badanej surowicy, 0,25 cc lipoidów raka zawieszonych w ilości NaCl, odpowiadającej wyparowanemu alkoholowi. 0,25 cc 5 dawek dopełniacza, 0,45 soli, 1 godzinę w temp. 37° później 0,5 cc 3% uczulonych krwinek baranich.

Jak widać z tablicy Nr. 1 udało się nam niejednokrotnie otrzymać surowice mniej lub więcej swoiście reagujące z wyciągami alkoholowymi nowotworów. Poniżej podajemy dane, dotyczące się nowotworów, którei uodparniano zwierzęta.

Królik 21, uodporniony nowotworem 503 gr. A Ca vesicae felleae, 538, grupa A Ca ventriculi i 733 gr. A Ca ventriculi exulcerans. Króliki 43, 44 i 46 uodpornione zawiesiną nowotworu 848 Ca ventriculi gr. A, królik 74, uodporniony zawiesiną nowotworu 117 Ca ventriculi molle gr. O, króliki 80, 81, 82, 83, uodpornione zawiesiną nowotworów 159, 199, 159 Ca ventriculi gr. A i 199 Ca bronchii gr. B.

W doświadczeniach naszych posługiwaliśmy się próbą odchylenia dopełniacza, przyczem badano wyciągi alkoholowe narządów normalnych i nowotworów zapomocą surowic przeciwrakowych i przeciwgrupowych. W przypadkach nowotworów badano również serologicznie przerzuty, zarówno jak i otaczającą tkankę, niezawierającą makroskopowo widocznych przerzutów. W każdym doświadczeniu badano jednocześnie narządy pochodzące z kilku trupów odmiennych grup. Dla sprawdzenia swoistości surowicy i wyłączenia nieswoistego oddziaływania z lipoidami, brano do każdego doświadczenia antygeny, używane do odczynu *Wassermann*a, pozatem wyciągi alkoholowe krwi ludzkiej różnych grup. Surowica, skierowana przeciwko krwinkom ludzkim grupy A, reaguje wyłącznie z wyciągiem A, nie reaguje z wyciągami krwinek O i B, ani z sercem wołu, reaguje natomiast często z wyciągiem nerki świnki morskiej. Surowica antyrakowa, jak zobaczymy później, nie reaguje ani z wyciągami alkoholowymi krwinek czerwonych, ani nerki świnki lub serca wołu. Protokoły tych badań podajemy in extenso wraz z rozpoznaniem anatomopatologicznym, dotycząc one rozprzestrzenienia antygeny rakowego lub grupowego w ustroju, zawartości lub nieobecności antygeny rakowego w przerzutach; są to spostrzeżenia zasadnicze, które wymagają skrzętnego zebrania kazuistyki i bardzo dokładnej interpretacji ze strony patologów. Aby można było porównać sposób oddziaływania poszczególnych raków zbadaliśmy w jednym doświadczeniu długi szereg nowotworów wraz z kontrolą, obejmującą pewną liczbę narządów normalnych.

Narządy osobników rakowatych i nierakowatych badane

Doświadczeń:	Data	Nr. sekcji	R o z p o z n a n i e	Grupa	Surowice odporności- we	Nerka
1	11.1.	769	Status post laparotomiam. Resectio S. Romani. Peritonitis circumscripta fibrinosa. Uterus in menstruatione.	A	Anty Ca 21 — " A 15 +++ " O 131 +++	
		786	Cholecystitis calculosa et Ca. scirrhusum vesicae felleae ad pylorem et flexuram hepat. progred. Stenosis flexurae hepat et necrosis partis ascendent. colonis. Peritonitis circumscripta ichorosa. Phlegmone n-li recti abdominis. Hypertrophia prostatae.	AB	Anty Ca 21 — " A 15 +++ " O 121 ++	
2	12.1.	922	Ca. medullare perforatum curvat. mai. ventriculi Abscessus ichorosus saccatus loco perforationis. Infiltratio adiposa cordis, hepatis et renum. Anaemia et inanitio.	A	Anty Ca 21 — " A 15 +++ " O 131 +++	
3	25.1.	848	Infiltratio carcinom. hepatis propter Ca molle pylori. Carcinomatosis peritonei. Catarrhus mucosus tractus digest. Icterus.	A	Anty Ca 44 — " A 85 +++	
		852	Hyperaemia cerebri. Bronchopneumonia gangr. bilateral. inf. Pleuritis fibrinosa in gangrenam vertens. Resectio pylori Gastroenterostomia.	AB	Anty Ca 44 — " A 85 +++	
4	12.2.	1	Ca. vesicae felleae hepar. infiltrans. Metastasis lymphogl: colli, thoracis, mesenterii et retroperitoneal., hepatis, renis et pleurae utriusque. Stenosis ductus hepatici. Icterus. Cirrhosis hepatis et pancreatis. Induratio lienis.	A	Anty Ca 21 — " A 85 +++ " O 181 +++	
		950	Ca. bronchi dex. ad pulmonum progrediens cum metastas. multipl. lymphogl. peribronch., mediastini post., retroperitoneal., hepatis, renis et gl. suprarenal. sin Emphysema pulm. essentielle. Hypertrophia excentr. cordis dex. Anasarca. Ascites.	B	Anty Ca 21 — " A 85 — " O 131 ++	
5	15.2.	951	Anaemia permagna propter haemorrhagiam e pulmone sin. orientem. Ca. bronchogenes pulm. sin. Ca. metastaticum columnae vertebr. thoracal. et musculorum eiu dem regionis.	O	Anty Ca 46 — " A 160 — Anty O 131 —	
		117	Ca. molle reg. pylor. ventriculi. Metastases multipl. hepatis. Atrophia fusca: myocardii, hepatis, et simplex: renum, lienis. Inanitio.	O	Anty Ca 46 — " A 160 — " O 131 +	
		967	Status post amputat. mammae sin. Foci ca. cicatricis cutis. Metastases ca. ad lymphogl. mediastini, retroperitoneal., periportal., ad hepar et ad peritoneum. Infiltr. adiposa myocardii, Bronchopneumonia inf. ambilateralis.	A	Anty Ca 46 — " A 160 +++ " O 131 +	

1) a = oznacza przerzut.

b = oznacza otaczająca tkanka wolna od przerzutów.

zapomocą surowic antyrakowych, anty-A, anty-O, wzgl. anty-B.

(1) Dalszy ciąg

Dośw. adcz.	Data	Nr. sekcji	Rozpoznanie	Grupa	Surowice odpornościowe	Nerka
5	15,2,	1	Patrz doświadczenie Nr. 4.	A	Anty Ca 46 " A 160 " O 131	— +++ ++
		950	" " " "	B	Anty Ca 46 " A 160 " O 131	— — +++
6	19,2,	40	Ca. vesicae felleae ad pancreatem progrediens. Metastases neopl. gl. lymph. retroperitoneal. et mediastini post Abscessus et suffusio sanguinis subcapsularis hepatis. Offuscatio parench. cordis.	O	Anty Ca 46 " A 160 " O 131	— — ++
		44	Neoplasma mal. origine ignota. Foci neopl. cerebri, cerebelli, pulmonis dex. gl. lymph. hili dex., retroperitonealium, gl. suprarenalis dex., intestini tenuis	O	Anty Ca 46 " A 160 " O 131	+ — +
		123	Ca. exulcerans duodeni ad vesinam felleam et ductum cholod. progrediens. Obliteratio ductus choledochi. Icterus. Metastases ad hepar. Atrophia organorum.	O	Anty Ca 46 " A 160 " O 131	— — —
		3	Cholecystitis et cholangiitis extrahepatiea calculosa chr. et ca. vesicae fallae ad hepar progrediens, Artherosclerosis centralis, Atrophia omnium organorum	A	Anty Ca 46 " A 160 " O 131	— + —
		34	Exulceratio carcinomatosa pylori. Metastases glandularum lymph. regional. Anaemia omnium organorum. Infiltratio adiposa hepatis. Cachexia.	A	Anty Ca 46 " A 160 " O 131	— + —
		79	Ca. exulcerans pylori. Steatosis degener. myocardii. Anaemia organorum. Inanitie. Atrophia cerebri, hepatis, lienis et renum.	A	Anty Ca 46 " A 160 " O 131	— +++ ++
7	22,2,	123	Patrz doświadczenie No. 6.	O	Anty Ca 74 " A 160 " O 131	— — —
		929	Ca. papillae Veteri ad caput pancreatis progrediens cum stenosi ductus choledochi. Icterus. Metastases neopl. ad lymphogl. portae hepatis. Induratio hepatis et lienis.	A	Anty Ca 74 " A 160 " O 131	— ++ +++

[illegible]

świadcz.	Data	Nr. sekcji	R o z p o z n a n i e	Grupa	Surowice odporności- we	Nerka
7	22.2.	126	Neoplasma caudae pancreatis. Metastases mult. ad hepar. Infiltratio adip. et offuscatio parench. renum et hepatis. Thrombus obturatorius a. lialialis. Obfuscatio parench. myocardii cum dilatatione cordis.	A	Anty Ca 74 — " A 160 — " O 131 —	—
		128	Scirrhus mammae sin. et metastases gl. lymph. axillae sin., supraclavicul., mediastini post. et ant., retroperitonei, nonnullae hepatis. Steatosis hepatis et myocardii. Anaemia permagna universalis.	B	Anty Ca 74 — " A 160 — " O 131 —	—
8	1.3.	156	T. b. c. cavernosa et acinosa-nodosa pulmonis dex. Amyloidosis renum, hepatis et lienis.	O	Anty Ca 83 + " A 160 — " B 179 +++	+
		161	Phlegmone linguae. Bronchopneumonia incip. inf. dex. Hyperaemia omnium organorum. Offuscatio parench. myocardii et renum. Infiltratio adiposa hepatis. Tumor lienis subacutus.	O	Anty Ca 83 + " A 160 — " B 179 +++	+
		159	Ca. ventriculi. Metastases gl. retroperitonealium, Peritonitis seropurulenta propter perforationem neopl. Tumor lienis chr. Anaemia organorum.	A	Anty Ca 83 — " A 160 +++ " B 179 +++	—
		160	Abscessus multipl. cutis. Bronchopneumonia paraver-tebr. ambilat. Dilataio cordis. Colitis catarrhalis et infiltratio adiposa permagna hepatis.	A	Anty Ca 83 — " A 160 +++ " B 179 +++	—
9	9.3.	126	Patrz doświadczenie No. 7.	A	Anty Ca 74 + " Ca 83 — " A 160 —	+
		128	Patrz doświadczenie No. 7.	B	Anty Ca 74 — " Ca 83 — " A 160 —	—
10	15.3.	159	Patrz doświadczenie No. 8.	A	Anty Ca 74 + " A 160 —	+
		199	Ca. bronchi dex. ad pulm. et mediastinum ant. progred. Metastases multipl. pulm. dex., pleurae dex., gl. lymph. peribronch. dex. Pleuritis serofibrinosa haemorrh. dex. Infiltratio adiposa hepatis et renum.	B	Anty Ca 74 — " A 160 —	—
		128	Patrz doświadczenie No. 7.	B	Anty Ca 74 — " A 160 —	—
11	29.3.	260	Neoplasma mal. prim. hepatis Metastases lienis et renum. Ascites et anasarca extremit. inf. Pleuritis serofibrinosa sin. Oedema pulm. dex. et t. B. c. acinosa nodosa eiusdem pulmonis.	A	Anty Ca 82 " Ca 83 " A 160	—

(3) Dalszy ciąg

Doświadcz.	Data	Nr. sekcji	R o z p o z n a n i e	Grupa	Surowica odpornościo- wa	Netka
11	29,3,	199	Patrz doświadczenie No. 10.	B	Anty Ca 82 — " Ca 83 — " A 160 —	
		263	Peritonitis purulenta propter perforationem neopl. Ca pancreatis ad duodenum perforatum et ad ventriculum progrediens cum metastasibus ad lymphogl. regional. et ad hepar. Compressio v. cavae inf. Inanition. Bronchopneumonia paravertebr. inf. bilateralis. Gastritis hyperplastica glandularis.	AB	Anty Ca 82 — " Ca 83 — " A 160 —	
11	12,4,	126	Patrz doświadczenie No. 7.	A	Anty Ca 80 — " Ca 81 — " Ca 82 — " A 160 —	
		874	Haemorrhagiae subcut. in reg. occipitali, parietali et temporalis sin. Sugillationes sanguinis submeningeal. in reg. pariet. sin. et cerebelli Haemorrhagia gl. suprarenal. sin. Venostasis organorum.	A	Anty Ca 80 — " Ca 81 — " Ca 82 — " A 160 +++	
		263	Patrz doświadczenie No. 11.	AB	Anty Ca 80 — " Ca 81 — " Ca 82 — " A 160 —	
13	16,4,	159	Patrz doświadczenie No. 8.	A	Anty Ca 81 — " Ca 82 — " A 160 + " B 179 +++	
		826	Neonatus. Hyperaemia passiva omnium organorum.	B	Anty Ca 81 — " Ca 82 — " A 160 + " B 179 +	
		128	Patrz doświadczenie No. 7.	B	Anty Ca 81 — " Ca 82 — " A 160 — " B 179 ++	

(4) Dalszy ciąg

Doświadcz.	Data	Nr. sekcji	R o z p o z n a n i e	Grupa	Surowice odpornościowe	Nerka
		852	Patrz doświadczenie No. 3.	AB	Anty Ca 81 " Ca 82 " A 160 " B 179	— — — ++
14	23,4	161	Patrz doświadczenie No. 8.	O	Anty Ca 81 " Ca 82 " A 160	— — —
		322	Ca. ventriculi. Metastases multipl. hepatis pancreatis et lymphogl. regional. Bronchopneumonia inf. dex. Offuscatio parench. myocardi Infiltratio adip. hepatis et renum. Anaemia organorum. Inanitione permagna.	O	Anty Ca 81 " Ca 82 " A 160	— — —
		328	Infiltratio adip. myocardi cum dilat. cordis. T. b. c. Cacinoso-nodosa pulm. utriusque. Foci bronchopneumoniae caseosae lobi inf. pulm. sin. Ulcera lenticularia tracheae. Inanitione et anaemia organorum. Infiltratio adipo hepatis et renum. Tumor lienis subacutus.	O	Anty Ca 81 " Ca 82 " A 160	— — —
		160	Patrz doświadczenie No. 8.	A	Anty Ca 81 " Ca 82 " A 160	— — ++
15	26,4	317	Atresio conus arteriosi sin. Hypertrophia et dilatatio permag. cordis dex. Hypoplasia cordis sin. Hyperaemia passiva permagna omnium organorum.	O	Anty Ca 82 " Ca 83 " A 102	— — —
		338	Infiltratio adip. degen. myocardi gr. mai. Dilatio cordis totius Anaemia organorum gr. mai. Haemosiderosis et oedema pulmonum. Infiltratio adiposa hepatis et renum. Haemorrhagiae subpiales cerebri. Pachymeningitis haemorrh. int. Cholecystitis calculosa chr. Medulla ossium rubra.	O	Anty Ca 82 " Ca 83 " A 102	— — —
		341	Cicatrissatio permagna myocardi. Atherosclerosis permagna universalis. Gangrena pedis sin. Suppuratio in regione gl. parotidis sin. Atrophia organorum.	O	Anty Ca 82 " Ca 83 " A 102	— — —
		345	Pneumonia caseosa sup. dex. et partim sin. Oedema lobi inf. pulmonis utriusque. Phlegmone extremit inf. sin. propter osteomyelitidem tibiae sin.	O	Anty Ca 82 " Ca 83 " A 102	— — —
		337	Endocarditis polyposa v. senil. aortae cum insuff. uv aortae. Hypertrophia excentr. cordis. Cor figrinum. Oedema pulm. utriusque. Anasarca. Ascites Hydrothorax bilat. Hydropericardium. Glomerulonephritis chr. Tumor lienis follicularis chr.	A	Anty Ca 82 " Ca 83 " A 102	— — ++
		339	Pericarditis purulenta. Pleuritis purulenta saccata dex. Emphysema subcutaneum lateris dex. Emphysema vicaviens pulm. sin. Hyperaemia recens hepatis et renum. Tumor lienis subacutus. Offuscatio parenchymatosa organorum.	A	Anty Ca 82 " Ca 83 " A 102	— — —

Dalszy ciąg (4)

[illegible]

(5) Dalszy ciąg

Doświadczenie	Data	Nr. sekcji	R o z p o z n a n i e	Grupa	Surowice odpornościowe	Nerka
16	1.4.	340	Pneumonia abscedens pulm. dex. et lobi inf. pulm. sin. Venostasis organorum univers. Foramen ovale ocratum. Ductus Bothali praesens. Infiltratio adiposa hepatis. Haemorrhagiae punctate pleurae utriusque.	A	Anty Ca 82 — " Ca 83 — " A 102 ++	— — ++
		360	Cor tigrinum et dilatatio cordis totius. Endocarditis chr. fibr. v. mitralis. Atherosclerosis pern. universalis. Emphysema pulmonum. Infiltratio adip. hepatis. Venostasis omnium organorum. Putrefactio.	A	Anty Ca 82 + " A 102 ++	+ ++
		359	Pachymeningitis haemorrh. int. T. b. c. cavernosa inf. et acinoso-nodosa pulm. utriusque. Ulcera t. b. c. intestinorum. Amyloidosis (sago) lienis. Anaemia omnium organorum. Anasarca extrem. inf. Inanities.	B	Anty Ca 82 — " A 102 +++	— +++
17	4.5.	360	Patz doświadczenie No. 16.	A	Anty Ca 82 + " Ca 83 — " A 102 +++	+ — +++
		372	Pneumonia cruposa lobi inf. dex. in stadio hepatitis griseae. Pleuritis serofibrinosa dex. Emphysema vicariens pulm. Infiltratio adipos-myocardii. Venostasis universalis. Glomerulonephritis acuta.	A	Anty Ca 72 — " Ca 83 — " A 102 +++	— — +++
		359	Patz doświadczenie No. 16	AB	Anty Ca 82 — " Ca 83 — " A 102 +++	— — +++
		1236		A	Anty Ca 82 — " A 102 —	— —

Tablice powyższe obejmujące doświadczenia wykonane w ciągu całego roku w liczbie przeszło 12,000 poszczególnych prób wykazują swoistość tkanki nowotworowej. Bardzo wyraźnie występuje ona przy użyciu porównawczem surowic przeciwrakowych i przeciwgrupowych. Tak np. w doświadczeniu Nr. 3, sekcja 848 widzimy, że z 7 zbadanych antygenów jedynie rak reaguje z surowicą przeciwrakową, inne narządy jedynie z surowicami anty-A. To samo spostrzegamy w doświadczeniu 5 sekcja 117, w doświadczeniu 6 sekcja 40 i t. p. Dokładniejsza analiza poszczególnych protokołów jest pod tym względem bardzo przekonująca i pouczająca.

TABLICA Nr. 15.

Odchylenie dopełniacza surowic przeciwrakowych z wyciągami alkoholowemi narządów osobników z rakami i bez raków z wyłączeniem surowicy 82.

Narządy	Grupy	S e k c j e					
		nierakowe			rakowe		
		+	+	—	+	+	—
Wątroba	O		3	16		3	14
Nerka	A		2	26	4	4	45
Płuca	B			6			19
Sledziona	AB			7			10
Krew							
Razem			5	55	4	7	88
Żołądek	O		2	5	1	1	3
	A	1	2	3	9	2	10
	B	1		2	1	1	3
	AB	1		1		1	2
Razem		3	4	11	11	5	18

Uwaga: + = dodatnie wzgl. silnie dodatnie, + = słabo dodatnie lub wątpliwe; — = ujemne.

Górna część powyższej tablicy wykazuje, że w 60 badanych narządach osobników bez raka z surowicami antyrakowymi, antygen rakowy nie został nigdzie wyraźnie stwierdzony, jedynie w 5 przypadkach wystąpiły odczyny wątpliwe. Przy badaniu 99 narządów, pochodzących z sekcji rakowych, stwierdzono 4 razy odczyn dodatni i 7 razy wątpliwy względnie słabo dodatni.

Z dolnej części tablicy wynika, że niektóre surowice przeciwrakowe reagowały również z wyciągami alkoholowemi żołądków niektórych osobników nierakowych. Rozchodzi się tutaj o surowicę 46, która reagowała z wyciągiem żołądków 852 i 779, i o surowicę 21, reagującą z wyciągiem żołądka 769. Ponieważ surowice te były uzyskane przez uodparnianie zawiesin raków żołądka, to należało zgóry liczyć się z możliwością, że będą one zawierały również przeciwciała dla narządu, który

TABLICA 8 23. XI 1928 KONTROLE

R A K I												Nerki				Wątroby				K r e w		
	751	833	503	539	571	578	733	583	585	724	786	Ca 833	576	Ca 583	Ca 724	Ca 833	567	Ca 583	Ca 724			
Grupa	O	O	A	A	A	A	A	B	B	AB	AB	O	A	B	AB	O	A	B	AB	O	A	B
Sur. Anty Ca 21	—	—	+	++	+	++	++	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Anty Nerka A	+	—	++	+	—	++	+	+	+	+	+	+++	+	+++	+++	—	—	—	—	++	++	++

TABLICA 9. 13. XII 1928.

R A K I															Nerki			Pluca			Wątroby			Ż O Ł A D K I												Jelita		Sarkomat			
	751	833	503	538	571	578	733	848	899	583	585	724	786	871	576	Ca 578	Ca 583	Ca 833	Ca 848	779	576	Ca 579	Ca 583	Ca 833	Ca 538	576	578	Ca 733	Ca 769	Ca 848	Tc 580	Ca 583	779	Ca 786	852	Ca 833	Ca 848	Ca 585	1	2	
Grupa	O	O	A	A	A	A	A	A	A	B	B	AB	AB	AB	A	A	B	O	A	B	A	A	B	O	A	A	A	A	A	A	B	B	B	AB	AB	O	A	B			
Sur Anty Ca 21	—	+	—	++++	—	++++	++	++	++	—	+	—	—	++++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++	++	++	—	—	—	—	++	+	—	—	—
Anty Ca 44	—	++	—	+	—	++	++	++	++++	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++	—	—	—	—	+	—	—	+++	—	—	—	—	++++	—	—	—	—
Anty Ca 46	—	++++	+	++++	—	++++	++++	++++	++++	—	++++	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++	—	+	++++	+	—	++++	+	—	++	++	++	++	—	—	—
Anty nerka 31	+	+	—	—	—	+	—	+	+	—	+	+	+	+	++	++	+	++++	+	—	—	—	—	—	++++	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++++	+	—	—	—

TABLICA 10. 29 XII 1928.

R A K I																			Sarkomat		
	751	833	951	503	538	571	733	848	922	929	578	899	583	585	928	950	724	786	871	1	2
Grupa	O	O	O	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	B	B	AB	AB	AB		
Sur Anty Ca 21	—	+++	—	+++	+++	+	+++	+++		+++	+++	+++	—	+++	+++	—	—	—	+++	—	—
Ser. Anty A 15	—	+	—	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	—	—	+++	+++	+++	—	+

TABLICA 11. 15. I 29.

																												K O N T R O L E													
		Pluc,Mięś.Ca				R		A		K		I		z wętr. z mózgu				z płuc z wętr.				Pluc.CaMózg		N 833 Ca		N 578 Ca		N 583 Ca		N 779											
		751	853	951	951	503	538	571	578	733	848	899	922	929	967	967	960	1	3	583	585	928	950	950	866	724	786	871	918	932	932	Żołąd.	Jelita	Nerka	Żoł.	Nerka	Żoł.	Nerka	Żoł.	Nerka	
Grupa	O	O	O	O	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	B	B	B	B	AB	AB	AB	?	?	?	O	O	O	O	O	B	B	B	B	
Sur Anty Ca 21	—	—	—	—	—	+++	—	+++	+	+++	+++	—	+++	+	—	—	+++	—	—	—	—	+++	—	—	—	—	—	+++	—	+	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
Anty A 85	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	+++	—	—	—	—	—	—
Anty A 13	—	—	—	—	+++	+++	—	+	—	+++	+++	+++	+++	—	—	+	+++	+	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—
Anty A 15	—	—	—	—	+++	+++	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+	—	—	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	+	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Anty A 18	—	—	—	—	+++	+++	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+	—	—	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	+	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Anty A 22	—	—	—	—	+++	+++	+	+	—	+++	+++	+++	+++	+	—	—	+++	+++	++	—	—	—	—	—	—	+	+++	+++	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
Anty O 131	—	—	+	—	+	+	—	+++	+	+++	+++	+	—	++	—	—	—	+++	—	++	+	+	+	+	—	—	++	—	+++	—	—	+++	+	+	++	+	—	+	+	+	+

TABLICA 12. 22. I. 29.

																												K O N T R O L E																											
																												Ca 833	Nerki Ca 3	Ca 583	Ca 833	Zoładek Ca 3	Ca 583																						
																												751	833	951	951	40	503	538	571	578	733	848	899	922	929	967	967	960	1	3	34	583	585	928	950	950	724	786	871
Grupa	O	O	O	O	O	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	B	B	B	AB	AB	AB	O	A	B	O	A	B																					
Sur. Anty Ca 21	—	+++	—	—	+++	+	+++	—	+++	+++	+++	+++	—	+++	—	—	—	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	—	—	—	+++	+++	—																					
Anty Ca 43	—	+	—	—	+++	—	—	—	+++	—	+	+++	—	—	—	—	—	+++	—	+	—	—	—	—	—	—	—	+++	—	—	—	—	—	—																					
Anty Ca 44	+	++	—	—	+++	+	+++	—	+++	+++	+++	+++	—	+++	—	—	—	+++	—	+++	—	—	—	—	—	—	—	+++	—	—	—	—	—	—																					
Anty A 85	—	—	—	—	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	+++	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—																					

TABLICA 13. (12. IV 29).

R A K I													S E K C J E R A K O W E												S E K C J E N I E R A K O W E																							
													N 126												N 263												N 186											
													Siedziona	Wątroba	Trzustka	Trzustka	Wątroba	Nerka	Wątroba	Trzustka	Nerka	Pluca	Żołądek	Trzustka	Wątroba	Gruczoły Unifarycz.	Krew	Wątroba	Nerka	Trzustka	Pluca	Żołądek	Jelita	Siedziona	Serce	Mózg												
833	17	40	117	123	D	538	733	848	159	922	967	S	A	A	A	A	A	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB	A	A	A	A	A	A	A	A	A												
Grupa	O	O	O	O	O	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB	A	A	A	A	A	A	A	A	A												
Sur. Anty Ca 80	+	+	++	++	+	—	+	+	++	++	—	—	—	++	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—											
Anty Ca 81	—	++	++	++	—	—	+	+	++	++	—	—	—	++	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—											
Anty Ca 82	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	—	++	—	—	—	—	++	++	++	++	++	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—												
Anty A 160	—	—	—	—	—	—	++	+	++	++	++	++	+	—	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++											

TABLICA 14. (23. IV. 29).

R A K I																		SEKCJE RAKOWE								SEKCJE NIERAKOWE																							
																		N 322								N 161								N 328								N 160							
																		Siedziona	Wątroba	Żołądek	Nerka	Pluca	Krew	Żołądek Ca	Wątroba Ca	Pluca	Żołądek	Nerka	Pluca	Żołądek	Nerka	Krew	Pluca	Nerka	Żołądek														
D	751	123	G	967	967	503	733	899	34	79	928	D	35	36	33	34																																	
Grupa	O	O	O	A	A	A	A	A	A	A	B	O	O	A	AB	AB	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	A	A	A															
Sur. Anty Ca 81	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—															
Anty Ca 82	+	+	++	—	+	++	++	++	—	++	+	+	—	—	+	—	+	+	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+															
Anty A 160	—	—	—	—	—	++	+	++	++	++	++	—	—	++	++	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++	++	++	—															

był punktem wyjścia nowotworów. W celu wyjaśnienia sprawy swoistości danych surowic absorbowałyśmy je wyciągami alkoholowemi żołądków i raków.

Ponieważ surowice po absorpcji lipidami wykazują często samozwrotność, to korzystaliśmy w tych doświadczeniach z metod kłaczkujących stosując nast. technikę: 0,75 cc wyciągu alkoholowego wyparowano w cieplarni, — zawieszono w 0,7 cc danej surowicy + 2,75 Na Cl. i wstawiono na 24 godz. do cieplarki. Ponieważ odwirowanie kłaczek było trudne, przefiltrowano zawiesinę przez bibułę o porach 2,9 i do 1 cc płynu dodano 0,25 cc 6-krotnie rozcieńczonego antygenu. Po 24 godz. wynik odczytano w lampie Drejera.

TABLICA Nr. 16.

Doświadczenie I.

Surowica Anty Ca Nr 46	A n t y g e n y	
	Rak 848	żołądek 852
Przed absorpcją	+++	++
Absorb. zapom. Ca 848	—	—
„ „ żołądka 852	+++	—

Doświadczenie II.

Surowica Anty Ca Nr. 46	A n t y g e n y		
	Rak 848	Rak 733	żołądek 852
Przed absorpcją	+++	+++	+++
Absorb. zapom. Ca 848	+	+	+
„ „ Ca 733	—	—	—
„ „ żołądka 852	+++	+++	—

Doświadczenie III.

Surowica Anty Ca Nr. 21	A n t y g e n y		
	Rak 899	Rak 538	żołądek 769
Przed absorpcją	+++	+++	+++
Absorb. zapom. Ca 899	—	—	—
„ „ Ca 538	+	+	—
„ „ żołądka 769	+++	+++	—

Doświadczenia te wykazują zatem, że lipoidy żołądka wyabsorbowały tylko przeciwciała homologiczne pozostawiając ciała odpornościowe dla raka. Surowice 21 i 46 zawierają ciała odpornościowe swoje dla raka i pozatem przeciwciała dla tkanki żołądka. Jest sprawą ciekawą, że wyciągi śluzówki żołądka z odcinków oddalonych od raka, reagują z surowicami przeciwrakowymi (II razy dodatnio, 5 wątpliwie, 18 ujemnie). Okoliczność ta mogłaby wskazywać na możliwość przeciekania rozpuszczonych ciał rakowych z ognisk nowotworowych, nawet wtenczas, gdy przerzuty nie są makroskopowo widoczne. Na razie nie tłumaczymy znaczenia tego zjawiska, gdyż rola antygenów rakowych w procesie bujania tkanki i powstawania nowotworów jest nieznaną. Spostrzeżenia te wskazują na możliwość, że drogą badań serologicznych uda się wykryć substancję nowotworową również i w płynach ustrojowych, co mogłoby mieć znaczenie dla serodjagnostyki raka.

Załączone wyżej protokoły obejmują doświadczenia wykonane zapomocą wszystkich surowic przeciwrakowych z wyjątkiem surowicy Nr. 82. Surowica ta była bardzo mocna, reagowała z $\frac{3}{4}$ wszystkich raków, nie była jednak dość swoista. Oddziaływanie tej surowicy oddaje tablica 17.

TABLICA Nr. 17.

Ciepłota płuc, śledziona, krew				Żołądki				Nowotwory	
Nierakowe		Rakowe		Nierakowe		Rakowe			
Liczba	%	Liczba	%	Liczba	%	Liczba	%	Liczba	%
57	12	39	18	8	0	6	83	41	73

Przejdźmy teraz do rozpatrzenia własności antygenowych tkanki rakowej. Z załączonych wyżej protokołów, które miały na celu oddanie bezpośredniego przebiegu doświadczeń zestawiliśmy wyniki w tablicach 18, 19, 20 i 21. Na początku podajemy nowotwory, reagujące mocno, w końcu nowotwory nie reagujące zupełnie.

(TABLICE 18, 19, 20, 21. — str. 358 — 361).

Tablice te wykazują w sposób bardzo wyraźny istnienie dwojakiego typu antygenów w nowotworach: antygenów rakowych i grupowych. Jeżeli zestawiając nasz materiał będziemy uważali za dodatnie te odczyny, w których rak dawał odchylenie dopełniacza choćby z jedną z naszych surowic, przeciwrakowych to otrzymamy tablicę następującą.

TABLICA Nr. 22.

Zestawienie doświadczeń z nowotworami osobników różnych grup.

	O	A	B	AB	Razem
Dodatnie	10	44	5	1	30
Ujemne	6	5	7	3	21

Z tablicy powyższej wynika, że przeszło 60% badanych przez nas raków reaguje z surowicami przeciwrakowymi, podczas gdy wyciągi alkoholowe narządów normalnych z wyjątkiem niektórych wyciągów żołądka nie reagują zupełnie. Następująca tablica wykazuje odsetek reagujących narządów osobników nierakowatych, rakowatych oraz raków.

TABLICA Nr. 23.

Wątroba, nerka, płuco, śledziona, krew				Ż o ł ą d k i				Raki	
Nierakowe		Rakowe		Nierakowe		Rakowe			
Liczba	%	Liczba	%	Liczba	%	Liczba	%	Liczba	%
60	0	88	4	18	16	34	32,5	51	58,8

Widzimy zatem, że w wątrobie, nerce, płucach, śledzionie, we krwi ludzi nierakowatych substancja rakowa nie została przez nas stwierdzona, w narządach osobników rakowatych poza żołądkiem w 4%, w wyciągach żołądka osobników rakowatych w 32%, w rakach w 60%. Możemy zatem mówić o bardzo daleko idącej swoistości naszych surowic. Że reago-

TABLICA 18.

Zestawienie wyników badań raków grupy O z surowicami anty-

Rodzaj i nr. surowicy		833	40	117	127	123	G 127	322 Żołądek	322 Wątroba
Anty-Ca	21	+++	+++	,	,	,	,	.	.
	43	+	+++	,	,	,	,	.	.
	44	+++	+++	,	,	,	,	.	.
	46	+++	,	+++	+++	+++	+++	.	.
	74	,	+++	+++	+++	+++	+++	.	.
	80	—	+++	+++	,	+	+	.	.
	81	—	+++	+++	,	+	+	+	+
	82	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	83	,	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Anty-A	61	—	+	.	.	.	.	.	.
	05	—	+	.	.	.	.	.	.
	160	—	—	—	—	—	—	—	—
Anty-O	131	++	+++	+++	.	+++	.	.	.
Hetero-gene-tyczne	157	—	—	+	,	—	,	.	,
	159	—	.	,	,	,	,	,	,

TABLICA 19.

Raki

Rodzaj i Nr surowic		538	733	848	899	929	1	79	126 Trzustka	126 Wątroba	159	578	967 Wątroba
Anty-Ca	21	+++	++	+++	+++	+++	+++	.	.	.	.	+++	—
	43	+	—	+	+++	+++	+++	.	.	.	.	+++	—
	44	+++	+++	+++	+++	+++	+++	.	.	.	.	+++	+
	46	+++	+++	+++	+++	+++	+++	.	.	.	.	+++	+
	74	.	.	.	.	+	+++	+	+	+	+++	.	.
	80	+	+	+	.	.	+++	+	+	+	+++	.	.
	81	+	+	+	+	.	+	+	+	+	+++	.	+
	82	+++	+++	+++	+++	.	+++	+++	+++	+++	+++	.	+
	83	,	+++	.	.	.	+++	+++	+++	+++	+++	.	+
Anty-A	13	+++	—	+++	+++	+++	.	.	.	.	.	+++	—
	15	+++	+++	+++	+++	+++	.	.	.	.	.	+++	+
	18	+++	+++	+++	+++	+++	.	.	.	.	.	+++	+
	22	+++	+++	+++	+++	+++	.	.	.	.	.	+++	—
	61	+++	+++	+++	+++	+++	.	.	.	.	.	+++	—
	85	+++	+++	+++	+++	+++	.	.	.	.	.	+++	—
	160	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	.	—
Anty-O	35	+	+++	.	.	.	.	.	.	.	.	+++	.
	131	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	.	.	+++	+
heterog.	121	—	—	—	—	+	.	.	.	.	.	—	—
	157	—	—	—	—	+	.	.	.	.	.	—	—
	159	—	—	—	+	+	.	.	.	.	.	—	—

ukowemi, anty-A, Anty-O i heterogenetycznymi

44 mco	44 mózg	402	751	951	124	K	301 wątrow- ba	301 żółq- dek	La 488	D
++	+++	.	—	—	—	—	.	.	.	.
+	+	.	+	—	—	—	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	+++	+	.	.	+	+	++	++	++
.	.	+++	+	.	.	+	+	++	++	++
.	.	.	.	.	.	—	—	—	—	—
.	.	.	—	—	—	—	—	—	—	—
+	—	.	—	+++	+++	—	—	—	—	—
+	—	.	—	—	—	—	—	—	—	—

Чпу А

D	503	34	395 P skóra	P. gr. lini.	Gr	571	922	960	260	261	3	1236 zola- dek	1236 wą- troba
.	+++	+	.	.	.	---	---	---	.	.	---	.	.
.	+	+	.	.	.	---	---	---	.	.	---	.	.
.	+++	+++	.	.	.	---	---	---	.	.	---	.	.
.	.	+	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	---	+	---	.	.	.	.	.	---	.	---	.	.
++	++	+	.	.	---	.	---	---	---	---	+++	+++	+++
---	.	+	---	---	---	++	---	---	---	.	---	.	.
.	+++	.	.	.	.	+++	+++	+	.	.	+	.	.
.	+++	.	.	.	.	+++	+++	+++	.	.	+++	.	.
.	+++	+++	.	.	.	+++	+++	+++	.	.	+++	.	.
++	++	+++	+++	.	.	++	+++	+++	---	---	++	++	++
.	+	++	.	.	.	.	++	.	.	.	.	.	.
.	+	++	.	.	.	.	++	.	.	.	.	.	.
.	+++	+++	.	.	.	+++	+++	+++	.	.	+++	.	.
++	++	+++	+++	---	---	.	+++	+++	---	---	++	++	++
.	+	++	.	.	.	.	++	.	.	.	.	.	.
.	+	++	.	.	.	.	++	.	.	.	.	.	.
.	---	.	.	.	.	---	+	---	.	.	.	.	.
.	---	.	.	.	.	---	+++	---	---	.	---	.	.

TABLICA 20

Raki

Rodzaj i Nr. surowicy	928	585	129 S	199	65	247	Om	1217	583	128 Wą- troba	128 gr limf	950 pluco
Anty-Ca	21	+++	+++	,	,	,	,	,	—	,	,	—
	43	+++	+++	++	,	,	,	,	—	,	,	—
	44	+++	+++	++	,	,	,	,	—	,	,	—
	46	,	+++	,	,	+	,	,	—	,	,	—
	74	,	,	—	,	+	,	,	,	,	,	,
	80	,	,	—	,	+	,	,	,	,	,	,
	81	—	,	—	,	+	,	,	,	,	,	,
	82	++	,	+	,	—	—	+++	,	,	,	,
	83	,	,	—	,	—	,	,	,	++	++	,
Anty-A	13	—	—	,	,	,	,	,	—	,	,	—
	15	—	—	,	,	,	,	,	—	,	,	—
	18	—	—	,	,	,	,	,	—	,	,	—
	22	—	—	,	,	,	,	,	—	,	,	—
	61	—	—	,	,	,	,	,	—	,	,	—
	85	++	—	,	,	,	,	,	—	,	,	—
	160	—	—	—	—	—	—	—	,	—	—	—
Anty-O	131	+++	+	,	.	+++	,	,	+++	—	—	.
Hetero- genety- czne	121	—	—	,	,	—	,	,	—	,	,	—
	157	—	—	,	,	—	,	,	,	,	,	—
	159	—	—	—	—	—	,	—	—	,	,	—

wały one w wyciągami niektórych żołądków ludzi nierakowatych, jest zrozumiałe, gdyż surowice przeciwrakowe pochodziły od króli, uodparnianych rakami przewodu pokarmowego. Należało się nawet dziwić, że zjawisko to występowało tak rzadko. Zresztą doświadczenia absorpcyjne (patrz Tabl. 16) wykazały istnienie obok siebie przeciwciał swoistych dla raka i dla żołądka

Stwierdziliśmy zatem, że w nowotworach należy odróżniać lipoidy grupowe i lipoidy rakowe z których pierwsze występowały z wyjątkiem 5 niżej podanych przypadków zawsze.

Nr. 571, Melanosarcoma, krew należała do grupy A, narządy i nowotwór nie wykazały obecności izoaglutynogenów.

Nr. Nr. 260, 261, 960 mięsaki.

Widzimy zatem, że 4 badane mięsaki nie były zróżniczkowane grupowo.

grupy B

TABLICA 21 Raki grupy AB

450 Wą- troba	426 odłyt- nica	426 wą- troba	426 płuco	446	Rodzaj i Nr. surowicy	871	724	786	263 trzu- stka	263 wą- troba	263 gr. łimf.
—	.	.	.	.	21	+	+	+	.	.	.
—	.	.	.	.	43	+	+	+	.	.	.
.	.	.	.	.	44	+	+	+	.	.	.
.	.	.	.	.	46	+	+	+	.	.	.
.	.	.	.	.	74	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	80	.	.	.	.	.	.
.	+	+	+	+	81	.	.	.	+	+	+
.	+	+	+	+	82	.	.	.	+	+	+
.	+	+	+	+	83	.	.	.	+	+	+
.	.	.	.	.	13	+	+	+	.	.	.
.	.	.	.	.	15	+	+	+	.	.	.
.	.	.	.	.	18	+	+	+	.	.	.
.	.	.	.	.	22	+	+	+	.	.	.
.	.	.	.	.	61	+	+	+	.	.	.
.	.	.	.	.	85	+	+	+	.	.	.
.	.	.	.	.	160	+	+	+	+	+	+
.	.	.	.	.	35	.	+	+	.	.	.
.	.	.	.	.	131	.	+	+	.	.	.
.	.	.	.	.	Hetero- genety- czne	121	+	.	.	.	.
.	.	.	.	.		157	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.		159	+	+	.	.	.

Być może mamy tutaj do czynienia ze zjawiskiem ogólnym, t. zn., że mięsaki izoaglutynogenów nie zawierają. Dalsze badania w tym kierunku są niezbędne.

Grynzeig. Ca mammae. Krew należała do grupy A. w raku izoaglutynogenów nie stwierdziliśmy.

Zastanawialiśmy się następnie nad kwestją, czy przerzuty nowotworowe są tak samo zróżniczkowane serologicznie, jak i rak pierwotny. Badania nasze wykazały w kilku przypadkach, że przerzuty reagowały odmiennie, niż rak pierwotny, wzgl. że przerzuty z rozmaitych narządów reagowały odmiennie. Wobec dużego znaczenia tego faktu dla zagadnienia, jaką rolę właściwie grają lipoidy rakowe w biologii nowotworów, zestawiamy wszystkie przypadki, gdzie mogliśmy stwierdzić jakiekolwiek rozbieżności w sposobie reagowania nowotworów i przerzutów.

TABLICA Nr. 24.

Nr. sekcji	Rozpoznanie	Grupa	Raki w narządach	S u r o w i c e					
				Anty-Ca		Anty-A		Anty-O	
				Nr.	wynik	Nr.	wynik	Nr.	wynik
126	Ca pancreatis. Przerzuty w wątrobie	A	Trzustka Wątroba	74 83 74 83	+++ +++ +++ +++	160 160	+++ —	131 131	+++ +++
128	Ca mammae. Przerz. w gruczołach limfat. i w wątrobie	B	Sutek Grucz. limf. Wątroba	83 83 83	— ++ ++				
967	Ca mammae. Liczne przerzuty w wątrobie i w mózgu	A	Wątroba Mózg	21 46 21 46	+ +++ — —	85 61 85 61	+++ +++ — —	131 131	++ —
951	Ca pulmonis. Przerz. w mięśniach	O	Płuca Mięsień					131 131	++ —
381	Ca ventriculi. Liczne przerzuty w wątrobie i w odbytnicy	O	Żołądek Wątroba Odbitynica	82 82 82	++ + +++				
Gaz.	Ca pulmonis et colli	B	Płuca Skóra	82 82	++ +				
Pach.	Melanoma cutis. Przerzuty w grucz. limf.	A	Skóra Grucz. limf.			102 102	+++ +		
44	Ca pulmonis. Przerz. w mózgu	O	Płuca Mózg	46 46	+++ +++			131 131	+++ —
263	Ca pancreatis. Przerzuty w wątrobie	AB	Trzustka Wątroba Gruczoły	82 82 82	++ +++ —	160 160 160	+++ — —		
199	Ca bronchii dext. Przerzuty w grucz. limf.	B	Płuca Gruczoły	82 74 82 74	— + +++ +				
950	Ca pulmonis. Przerz. w wątrobie. Żółtacz.	B	Płuca Wątroba	46 46	++ —			131 131	+++ —
833	Ca vesicae felleae. Przerz. w grucz. limf.	O	Pęcherz Gruczoły					131 131	++ +
1217	Neoplasma renis. Przerz. w wątrobie w gruczoł. i w pęcherz.	B	Wątroba Gruczoły	82 82	+++ +				

Tablica wykazuje zatem, że poszczególne przerzuty mogą reagować odmiennie, niż nowotwór pierwotny. Nie jesteśmy w stanie wytłomaczyć tego zjawiska, chcielibyśmy jednak rzucić kilka myśli, stanowiących być może podejście do tego zagadnienia. Wspominaliśmy, że wątroba przeważnie nie jest zróżniczkowana grupowo, że nabiera jednak tych własności, jeżeli w pobliżu znajduje się rak; fakt ten tłumaczyliśmy przenikaniem ciał chemicznych, pochodzących z raka. Odnosi się wrażenie, że tkanka rakowa traci czasami cechy grupowe rosnąc w narządach, które zwykle tych własności nie posiadają. Trzustka zawiera izoaglutynogeny, wątroba rzadko wzgl. w normalnych warunkach nigdy, mózg na mocy dotychczasowych spostrzeżeń jest zawsze bezgrupowy. W przypadku 126 (5-ciokrotnie badane) zapomocą surowicy anty-A rak trzustki reaguje b. mocno (+++), przerzut w wątrobie —. W przypadku 967 nowotwór w wątrobie +++ , w mózgu — (4-krotne badanie). Przypadek 263: nowotwór trzustki +++, przerzuty w wątrobie i gruczołach limfatycznych —. Zwraca naszą uwagę fakt, że podobne zjawisko, spotyka się i w stosunku do antygeny rakowego. Np. przypadek 967 nowotwór wątroby zawiera, przerzut w mózgu nie zawiera antygeny rakowego. Przypadek 381: w żołądku i jelicie grubym antygen rakowy wyraźny, w przerzucie w wątrobie słaby. Przypadek 950: przerzut w płucach zawiera antygen rakowy, przerzut w wątrobie nie zawiera go. Ponieważ zarówno antygen rakowy, jak i grupowy są rozpuszczalne w alkoholu, a zatem są albo lipoidami, albo ciałami rozpuszczalnymi w lipoidach, to odnosi się wrażenie, że w pewnych narządach i w pewnych warunkach następuje częściowy lub całkowity zanik danych substancji. Będzie to wdzięcznym zadaniem zarówno dla klinicystów, jak i dla patologów zbadać, jaka jest istota i skutki kliniczne podobnych zmian. Należy obecnie zbadać, jakiego typu raki reagują z naszymi surowicami, i czy można uchwycić jakiś związek między obecnością antygeny rakowego i charakterem nowotworu.

Przegląd tablic 19 — 21 poucza, że tylko pewna część raków daje odczyn z naszymi surowicami odpornościowymi,

część zaś nowotworów albo reaguje z nimi w słabym stopniu albo zachowuje się zupełnie obojętnie. Zjawisko to mogłoby nie mieć głębszego znaczenia, a zależeć jedynie od różnej zawartości komórek rakowych, warunkujących siłę antygenną poszczególnych wyciągów alkoholowych. Wszak zmiany wsteczne (martwica), daleko posunięty rozrost tkanki łącznej może zredukować ilość mięszu nowotworowego tak daleko, że odbije się to na odczynach serologicznych. Okazało się jednak, że tak nie jest, że wspomniany moment nie odgrywa roli decydującej. Z jednej bowiem strony raki twarde, lub raki o rozległej martwicy dawały swoiste odczyny serologiczne, z drugiej zaś w nowotworach o bogatym i dobrze zachowanym mięszu nie można było wykazać swoistych antygenów rakowych. (Np. rak płuca 950). Z faktów tych zatem wynikałoby, że w zjawisku odmiennych reakcji serologicznych nowotworów zasadniczą rolę odgrywa odmienność wartości antygenicznych tkanek. Na czym ona polega i czym jest warunkowana?

Przedewszystkiem należy zbadać, czy mamy do czynienia z jednym tylko antygenem rakowym, a różny wynik odczynów *in vitro* zależy od braku, lub obecności jego w tkance nowotworowej — czy też raki cechuje wielorakość antygenów. To nader ważne zagadnienie może być rozstrzygnięte drogą dokładnych badań serologicznych. Badania te są w toku. Gdyby doświadczenia wykazały wielorakość antygenów rakowych, to pchnęłoby to dociekanie na drogę indywidualizacji spraw nowotworowych, i doprowadziło ewentualnie do rozbicia raków na poszczególne grupy biologiczne. W tych warunkach musiałby ulec unitarystyczny kierunek serodjagnostyki i seroterapii raka zasadniczej zmianie; podobnie jak w stosunku do meningokoków należałoby wtedy stosować surowice swoiste dla poszczególnych typów nowotworów. Badania w omawianym kierunku zostały przez nas podjęte i po otrzymaniu wyników będą ogłoszone.

Narazie staraliśmy się drogą badań morfologicznych oświetlić omawianą sprawę. Jest rzeczą prawdopodobną, że narząd, z którego rozwija się nowotwór, zostawia na nim swoi-

ste piętno biochemiczne, które, być może w formie spaczonej, zachowuje się w ciągu całego rozplemu złośliwego. Gdyby to przypuszczenie było słuszne, moglibyśmy w zależności od punktów wyjścia odróżniać różne typy raków, przyczem podstawą tego podziału musiałyby być bądź to poszczególne narządy, bądź też, co jest prawdopodobniejsze, układy anatomiczne, (np. przewód pokarmowy, układ oddechowy i t. d.).

Na sprawę odrębności serologicznej raków, można też spojrzeć od strony zróżniczkowania tkankowego, oraz stopnia ich anaplazji. Mimo, że każdy złośliwy nowotwór cechuje się zamianą wzrostu organotypowego na cytotopowy, to jednak w sposób nieudolny powtarza on budowę fragmentów rozwojowych tkanek prawidłowych. Okres rozwojowy naśladowanego wzoru tkankowego i stopień zróżniczkowania nowotworu, warunkują jego większą lub mniejszą anaplazję. Moglibyśmy przypuścić, że znajduje to wyraz i we właściwościach chemicznych i że stopień dojrzałości guzów będzie odgrywał rolę w zjawisku wielorakości antygenów rakowych. Ocena naszego materiału pod tym kątem widzenia mogła się opierać tylko na ogólnikowych przesłankach, ponieważ oznaczenie anaplazji w związku z mało poznaną sprawą histogenezy guzów nie daje się określić ściśle. W klasyfikowaniu nowotworów kierowaliśmy się z jednej strony dążnością do histotypji i wytwarzaniem planowo uformowanych kompleksów komórek, z drugiej zaś wybujałością indywidualizacji komórek z przewagą wzrostu cytotopowego. Następująca tablica orientuje nas w sprawie stosunku budowy histologicznej i sposobu reagowania z surowicami przeciwrakowymi. (Tablica 25).

Dla przykładu załączamy kilka obrazów mikroskopowych¹⁾ wraz z ich opisem:

a) raki reagujące. Stopień dojrzałości większy.

R a k z o ł ą d k a Nr. 79. Fot. I. Adenocarcinoma cylindrocellulare. Komórki typu entodermalnego, walcowate, jądra wydłużone, ciemno barwiące się, podobieństwo komórek między sobą stosunkowo duże; dążność do histotypji wyrażona układem gru-

¹⁾ Mikrofotografie zostały wykonane w Polskim Instytucie Badań Mózgu, za co składamy Panu Prof. M. Rosemu serdeczne podziękowanie.

TABLICA 25.

Nr. kolejny	Grupa	Nr. Sekcji	Rozpoznanie makroskopowe	Rozpoznanie mikroskopowe	Ilość zrzębu	Zmiany wtórne	Stopień dojrzałości	U W A G I
1	A	503	Ca. pancreatis	Ca. solidum	średnia	—	mniejszy	komórki anaplastyczne
2	A	538	Ca. ventriculi	Ca. scirrhusum	duża	+	nieokreślony	zmiany śluzowe komórek
3	A	571	Melanoma general.	Melanosarcoma			—	komórki wrzecionowate, dużo barwika
4	O	578	Ca. ventriculi	Adenocarcinoma cylindrocellulare	średnia	—	większy	gruczołowość dobrze wyrażona
5	B	583	Ca. cecci	Adenocarcinoma	duża	—	mniejszy	gruczołowość zatracza się, komórki stają się nieprawidłowo wieloboczne
6	B	585	Ca. flexurae hepaticae	Adenocarcinoma cylindrocellulare	średnia	—	większy	gruczołowość dobrze wyrażona
7	AB	724	Ca. ovarii	Ca. papilliferum	średnia	+	mniejszy	układ chaotyczny, komórki bardzo różne
8	A	733	Ca. ventriculi	Ca. scirrhusum	duża	+	nieokreślony	małe, drobne komórki
9	O	751	Ca. vesicae urin	Ca. medullare	mala	+	mniejszy	minimalna ilość komórek
10	AB	786	Ca. vesicae felleae	Ca. gelatinosum	duża	+	"	
11	O	833	Ca. vesicae urin.	Ca. partim medullare, partim scirrhusum	średnia	+	nieokreślony	
12	A	848	Ca. ventriculi	Adenocarcinoma cylindrocellulare	średnia	+	większy	dobre wyrażona gruczołowość
13	AB	871	Ca. vesicae felleae	Ca. gelatinosum	duża	+	"	minimalna ilość komórek
14	A	899	Ca. recti	Adenocarcinoma, partim Ca. alveolare	średnia	+	nieokreślony	
15	A	922	Ca. ventriculi	Ca. tubulare	mala	+	mniejszy	komórki nie przypominają elementów entodermalnych
16	B	928	Ca. ventriculi	Ca. solidum	średnia	+	nieokreślony	
17	A	929	Ca. papillae Vatri	Adenocarcinoma cylindrocellulare papilliferum	mala	+	większy	gruczołowość dobrze wyrażona
18	B	950	Ca. pulmonis	Ca. medullare	mala		mniejszy	komórki wrzecionowate, przypo-
19	O	951	Ca. pulmonis	Canceroid	średnia	+	metaplasja	minają mięsniakowate
20	A	960	Ca. gl. thyreoidae	Leiomyoma mal.	mala		nieokreślony	
21	A	967	Ca. mammae	Ca. solidum	średnia	+	mniejszy	

23	A	3	Ca. vesicae felleae	Ca. alveolare	mała		mniejszy	komórki nie przypominają entodermalnych
24	A	34	Ca. ventriculi	Ca. alveolare	mała	+	mniejszy	
25	O	40	Ca. vesicae felleae	Adenocarcinoma cylindrocellulare papilliferum	średnia	+	większy	
26	O	44	Ca. pulmonis	Ca. alveolare	średnia	+	nieokręslony	gruczołowość słabo zaznaczona, chaos, punkt wyjścia: prze-
27	B	65	Ca. hepatis	Adenocarcinoma	duża	+	mniejszy	wody żółciowe
28	A	79	Ca. ventriculi	Adenocarcinoma cylindrocellulare	mała		większy	
29	O	117	Ca. ventriculi	Adenocarcinoma cylindrocellulare	mała	+	większy	
30	O	123	Ca. duodeni	Adenocarcinoma	duża	+	większy	
31	A	126	Ca. pancreatis	Adenocarcinoma cylindrocellulare	duża	+	nieokręslony	gruczołowość dobrze zaznaczona
32	B	128	Ca. mammae	Scirrhus	duża	+	mniejszy	prawie brak komórek
33	B	S. 129	"	Scirrhus	duża	+	nieokręslony	
34	O	K. 125	"	Scirrhus	duża	+	większy	
35	A	159	Ca. ventriculi	Adenocarcinoma cylindrocellulare	średnia	+	większy	
36	O	127	Ca. mammae	Ca. tubulare	duża	+	nieokręslony	
37	B	199	Ca. pulmonis	Ca. gelatinosum	duża	+	większy	
38	?	L. 473	Ca. bascos linguae	Ca. variegato cellulare	duża	+	nieokręslony	
39	B	247	Ca. pulmonis	Ca. solidum	mała	+	mniejszy	
40	A	260	Neopl. mal. hepatis	Sarcoma	mała	+	mniejszy	
41	A	261	Sa. brachii	Sa. globocellulare		+	mniejszy	
42	AB	263	Ca. pancreatis	Ca. simplex	średnia	+	mniejszy	
43	B	Om.	Ca. mammae	Ca. solidum	średnia	+	nieokręslony	b. drobne komórki
44	A	Gr.	"	Ca. gelatinosum	duża	+	mniejszy	
45	O	322	Ca. ventriculi	Adenocarcinoma cylindrocellulare papilliferum.	mała	+	większy	
46	B	1217	Neopl. mal. ves. urinae	Ca. papillare	mała	+	mniejszy	
47	A	Duch	Ca. coli	Ca. medullare	mała	+	mniejszy	
48	A	P. 395 (648)	Melanoma pedis	Melanocarcinoma	mała	+	mniejszy	
49	O	381	Ca. ventriculi	Ca. scirrhosum	średnia	+	mniejszy	
50	O	L. 488	Ca. pulmonis	Ca. planocellulare	mała	+	mniejszy	
51	O	402	Ca. ventriculi	Adenocarcinoma cylindrocellulare	mała	+	większy	
52	B	426	Ca. recti	Adenocarcinoma cylindrocell.	duża	+	większy	
53	A	1236	Ca. ventriculi	Scirrhus	duża	+	nieokręslony	
54	B	446	Ca. oesophagi	Ca. planocellulare partem keratodes	średnia	+	"	
55	O	124	Sa. gl. lymphatic.	Sarcoma endotheliale				
56	O	Dan.	Tumor abdominis	Rozpoznanie nieustalone				

czółowym; mimo iż światło cewek jest nieregularne, stopień nawarstwienia komórek nikły, kierunek ich wzrostu ku wewnątrz; wszędzie dobrze wyrażona łączność komórek między sobą, brak izolacji, ilość zmian wstecznych oraz zrębu mała.

Rak okrężnicy Nr. 585. Fot. III. Adenocarcinoma cylindrocellulare. Zasadniczy obraz i układ ten sam, co w raku 79. Protoplasma komórek barwi się nieco silniej eożywą, większa różnorodność jąder; nawarstwianie się komórek ku wewnątrz nieco silniej wyrażone; ilość zrębów większa.

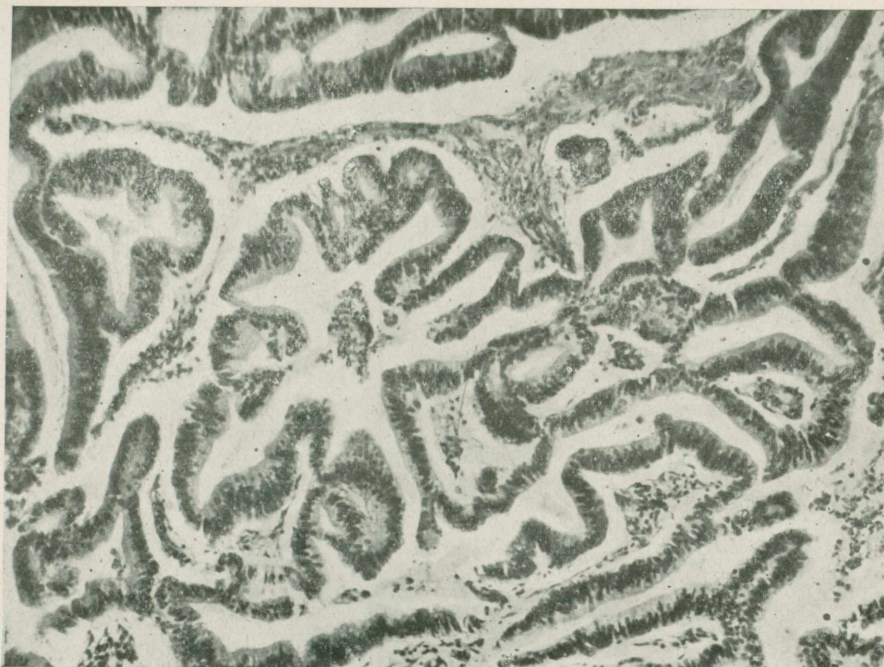
Rak trzustki Nr. 126. Fot. V. Adenocarcinoma cylindrocellulare. Obraz podobny do poprzednich; gdziekolwiek obecność komórek typu kubkowego, wydzielanie śluzu do światła niektórych cewek; zlekka zaznacza się rozluźnienie komórek; ilość mięszu mała, zrębu bardzo duża.

b) raki niereagujące. Stopień dojrzałości mniejszy.

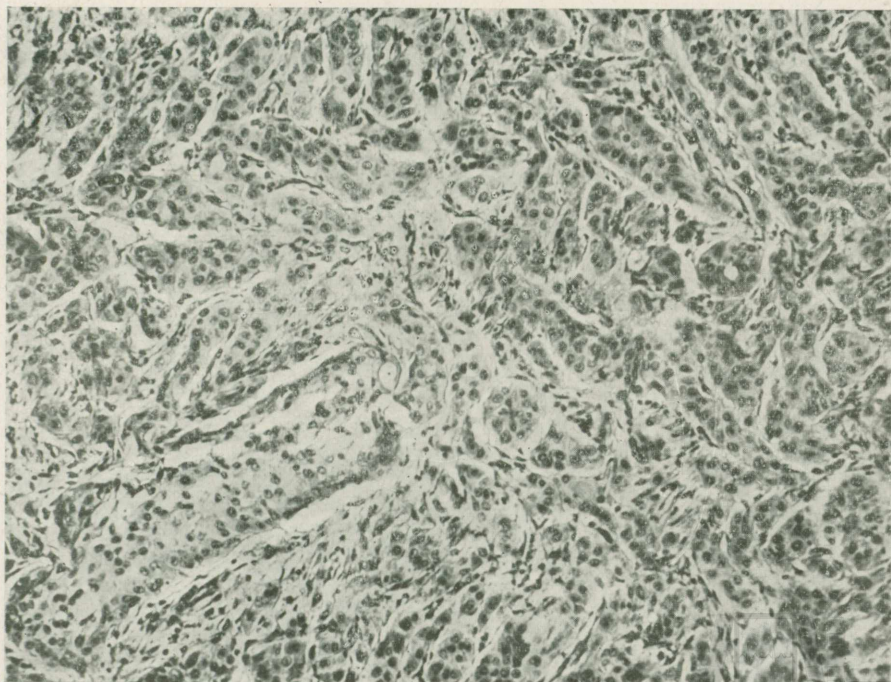
Rak żołądka Nr. 922. Fot. II Carcinoma tubulare. Komórki zbliżone raczej do typu nabłonka ektodermalnego. Kształt ich różnorodny — obok wydłużonych, przeważnie wieloboczne protoplasma barwi się na różowo; różnokształtność i różnobarwność jąder; komórki układają się w lite wydłużone pasma, zawierające po 2—5 warstwy, bądź też w owalne ogniska, ilość otaczającej tkanki łącznej mała.

Rak okrężnicy—Duch Fot. IV.—Carcinoma medullare. Brak komórek walcowatych. Przeważnie elementy drobne, kształtu wielobocznego; jądra niejednakowej wielkości barwią się różnie; układ chaotyczny; wskutek słabej łączności komórek między sobą rozsypanie się drobnymi ich kompleksami; tu i owdzie większe skupienie komórek bez światła, stykające się ze sobą i tworzące rozległe pola nowotworowe. Zrębu mało.

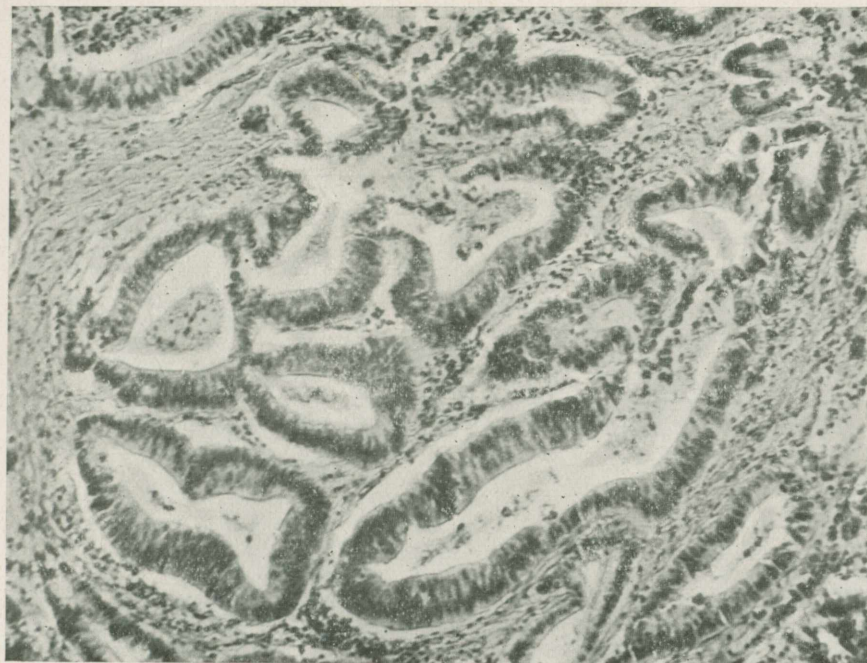
Rak trzustki Nr. 263. Fot. VI. Carcinoma simplex. Komórki bardzo drobne, różnokształtne, obok wielobocznych, formy wydłużone; mała ilość protoplazmy, jądra stosunkowo duże, różnokształtne, barwią się silnie; w układzie brak dążności do histotypji: szereg dużych litych skupień, wytworzonych tłocząciami się bez jakiegokolwiek planowości komórkami. W środku dość rozległe ogniska martwicy, ilość zrębów średnia.



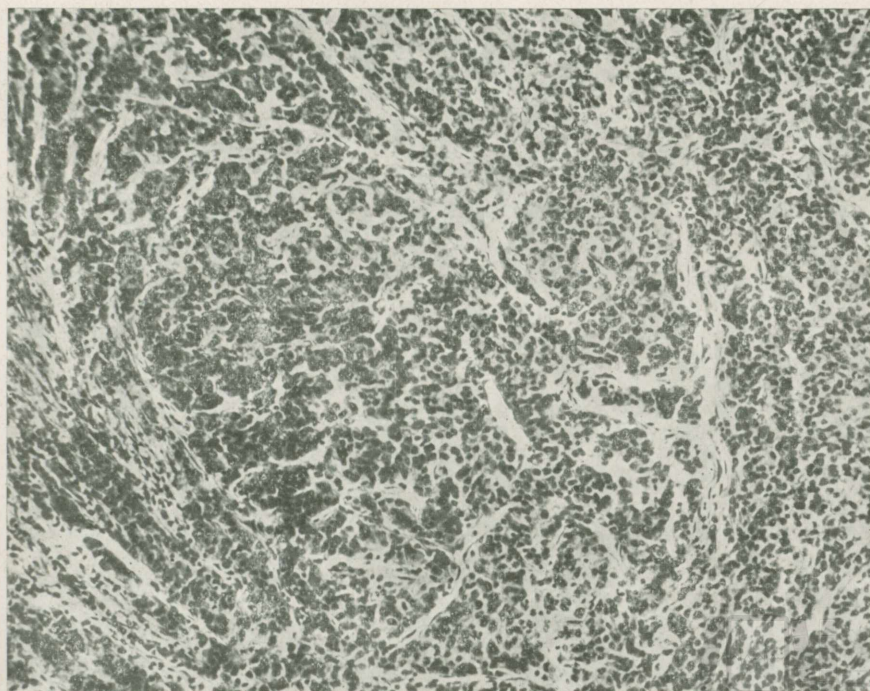
Rak żołądka reagujący.



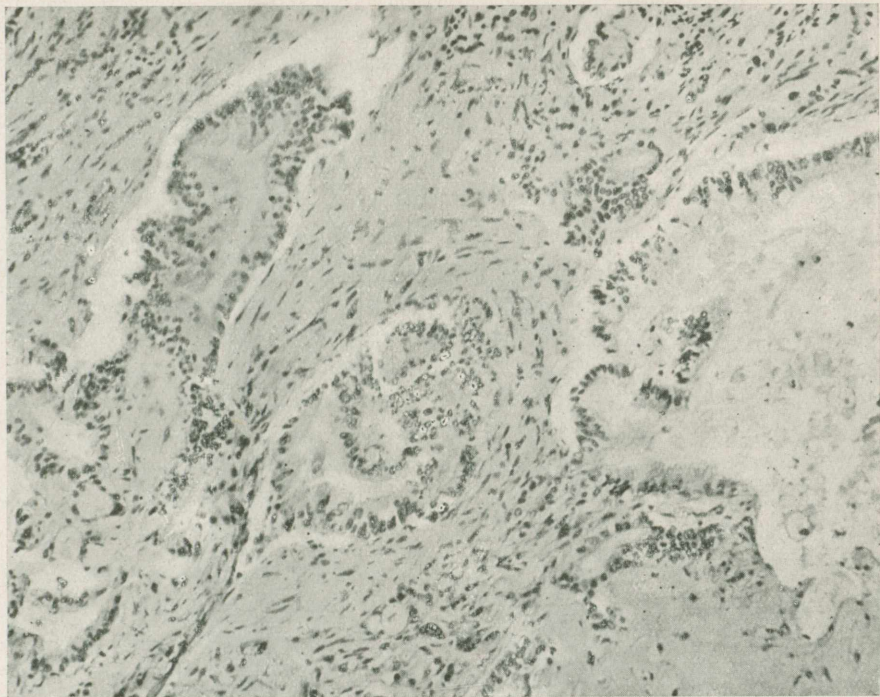
Rak żołądka niereagujący.



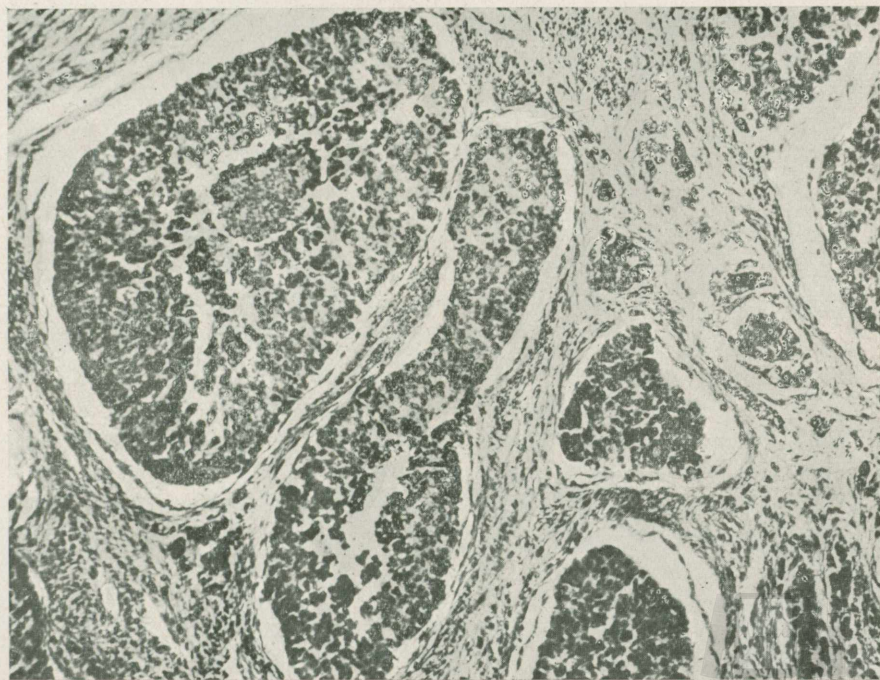
Rak okrężnicy reagujący.



Rak okrężnicy niereagujący.



Rak trzustki reagujący.



Rak trzustki niereagujący.

Nie wszystkie jednak raki udało się nam zakwalifikować do jednej z omówionych grup. Czasami natrafiliśmy na duże trudności, głównie z racji zatarcia budowy przez nadmierne rozrosłą tkankę łączną. Dla tych przypadków, co do których nie chcieliśmy się wypowiadać, stworzyliśmy grupę trzecią — raków o nieokreślonej dojrzałości. Oczywiście zdawaliśmy sobie sprawę, że ta grupa jako obejmująca prawdopodobnie różnorodne guzy, a więc grupa mieszana, nie może być brana w naszych rozważaniach pod uwagę.

Badania nasze noszą na razie charakter wstępny, miały bowiem na celu ustalenie rozpoznania, określenia ilości zrebu, stopnia zmian wstecznych, oraz dojrzałości tkankowej. Nie została poruszona w nich sprawa zachowania się tłuszczów i lipidów, co obecnie zapomocą odpowiednich metod staramy się skutecznie. Wyniki naszych spostrzeżeń w sprawie związku pomiędzy pochodzeniem nowotworu, stopniem anaplazji i reagowaniem z surowicami przeciwrakowymi zestawiamy w tablicy Nr. 26.

Z obydwuch tablic, zarówno jak i z podanych przykładów wynika:

a) że ilość zrebu nie odgrywa zasadniczej roli w wyniku odczynów serologicznych; tak np. raki twarde Nr. 538, 733 mimo małej ilości komórek dobrze reagują. To samo można powiedzieć i o stopniu zmian wstecznych.

b) że nabłonkowce złośliwe różnią się serologicznie od łącznotkankowców, gdyż żaden z 5 mięsaków nie dał odczynu z naszymi surowicami przeciwrakowymi.

c) że wynik reakcji być może zależy do pewnego stopnia od narządu wyjściowego, albowiem nowotwory żołądka reagowały z naszymi surowicami najczęściej, nowotwory pozostałego odcinka przewodu pokarmowego rzadziej, najrzadziej zaś nowotwory innego pochodzenia.

d) że wynik reakcji zależy w pewnej mierze od stopnia zróżniczkowania raka, albowiem raki o mniejszej anaplazji dawały częściej odczyny dodatnie niż nowotwory o większej anaplazji. Wszystkie nabłonkowce złośliwe żołądka reagowały z surowicami antyrakowymi, prócz przypadku 922, w którym

TABLICA Nr. 26.

Narząd wyjściowy raka	Anaplazja mała			Anaplazja duża			Anaplazja nieokreślona		
	+	±	—	+	±	—	+	±	—
Żołądek	848,578 117,159 402,322 79				34,381	922	538,928 733,1236		
Przelyk								446	
Jelita	929,123 585,426					D 583	899		
Trzustka	126				503	263			
Pęcherzyk żółciowy	1,871 40					3 786			
Pęcherz moczowy						751 1217	833		
Sutek						S Gr 247 199 488 950	G	128 K, 0m 967	
							44		951
Płuca									
Skóra						P			
Jajnik						724			
Wątroba						65			

obok braku dążności do histotypji, komórki posiadały nieco odmienny typ od entodermalnego. Ma się wrażenie, że moment ten odgrywa także rolę w nowotworach innego pochodzenia czyli że im większy stopień anaplazji, im większe biologiczne oddalenie od tkanki wyjściowej, tem rzadziej i słabiej wyrażona jest reakcja serologiczna raków.

Stopień i zdolność reagowania nowotworów nie zależą zatem od grupy krwi, stoją natomiast w związku z ich pocho-

dzeniem oraz stopniem ich anaplazji. Wobec zbyt szczupłego materiału drugą część wniosku uważamy nie za twierdzenie, a jedynie za umotywowane przypuszczenie.

Zagadnienia patogenezy, seroterapii i serodjagnostyki raka w związku z istnieniem swoistych antygenów rakowych.

W poprzednich rozdziałach opisaliśmy doświadczenia, które doprowadziły do stwierdzenia swoistych antygenów rakowych. Nie jesteśmy jeszcze w stanie określić ich bliżej z punktu widzenia chemicznego. Mówimy o lipoidach zupełnie ogólnikowo, ażeby podkreślić, że są one rozpuszczalne w alkoholu. (Prace nad analizą chemiczną antygenów rakowych są obecnie w toku wspólnie z p. *Zofją Kołodziejską*). Widzieliśmy, że antygeny rakowe charakteryzują pewien stopień odchylenia biologicznego nowotworu od tkanki normalnej, że są one być może wskaźnikiem pewnego sposobu wzrostu tkanki nowotworowej. Nie możemy jednak powiedzieć czy są one następstwem zwyrodnienia rakowego, czy też istotną jego przyczyną. Zdolność wywoływania nowotworów przez ich przesączę wzgl. przez przesączę narządów zwierząt z nowotworami, mogłaby ew. wskazywać na istnienie hormonów wzrostowych, wywołujących bujanie tkanek (patrz trefony *Carella*, badania *Funka* i t. p.). Nie uważamy za wykluczone, że nasze antygeny rakowe mają coś wspólnego z wyżej wymienionymi ciałami. Jest to naturalnie hipoteza, dająca nam jedynie asumpt do dalszych doświadczeń. W badaniach, które obecnie są w toku, próbujemy zapomocą „lipoidów“ rakowych wywołać u zwierząt bujanie tkanek, wzgl. uczulić na działanie bodźców, wywołujących nowotwory, (smołowanie). W pracy prowadzonej wspólnie z p. *Kołodziejską* będziemy badali nowotwory na zawartość witamin, hormonów wzrostowych i t. p.

Badania nasze otwierają zatem szerokie możliwości doświadczalne w dziedzinie patogenezy raka.

Sprawa serodjagnostyki raka musi być na mocy naszych doświadczeń wzięta na warsztat na nowo. Próby odchylenia dopełniacza z surowicami ludzi chorych na raka były czynione już dawno nie dały one jednak dotychczas stałych

wyników. Badania nasze wykazują z jednej strony istnienie antygenu rakowego, rozpuszczalnego w alkoholu, z drugiej niejednorodność serologiczną nowotworów. Rozporządzając swoistymi antygenami rakowymi, przystąpiliśmy do opracowania serodjagnostyki raka, przyczem technika, stosowana przez nas, została ostatnio dość znacznie zmodyfikowana zwłaszcza w kierunku podniesienia wrażliwości antygenu. Przy stosowaniu techniki podanej w niniejszej pracy, surowice ludzi rakowatych dawały zwykle ujemny odczyn odchylenia d pełniacza z antygenami rakowymi. Musimy jednak zaznaczyć, że przy użyciu nowej techniki otrzymaliśmy już niejednokrotnie wyniki dodatnie.

Serodjagnostyka raka jest do pomyślenia jeszcze z innego punktu widzenia. Mówiliśmy już o przerzutach biochemicznych i o możliwości stwierdzania antygenów rakowych w bliskości raka wzgl. w narządach oddalonych. Rozwinęliśmy nowe badania w tym kierunku, doszukując się również antygenów rakowych we krwi i w płynach ustrojowych. Doświadczenia nasze są jeszcze zbyt nieliczne, być może jednak, że uda się na tej drodze dojść do wczesnej serodjagnostyki raka.

Istnienie swoistych antygenów rakowych, nasunęło nam również myśl zbadania u rakowatych odczynów alergicznych dla lipidów. Badania te są prowadzone przez p. *Kołodziejskiego* i p. *Fłeksztrumpfa*.

Wreszcie możliwość wywołania przeciwciał rakowych u królików wysuwa na pierwszy plan próby seroterapii raka. A priori nie można było powiedzieć, czy wogóle i jak często konie będą wytwarzały swoiste ciała odpornościowe. Dotychczas udało nam się u jednego konia wywołać ciała odpornościowe, reagujące *in vitro* swoiście z wyciągami alkoholowymi nowotworów. Jeden koń padł w czasie uodparniania, uodparnianie 4 następnych jest w toku. Badanie kliniczne tych surowic leży wręczkach pp. *Kołodziejskiego* i *Fłeksztrumpfa*, nam chodzi zaś tylko o oświetlenie sprawy seroterapii raka z punktu widzenia teoretycznego.

Etiologia raka jest nieznana. Wiemy, że zapomocą czynników fizycznych i chemicznych, niektórych pasorzytów lub

bakteryj można doświadczalnie wywołać nowotwory. Jasne jest wobec tego, że seroterapia raka nie może być skierowana przeciwko czynnikom etiologicznym, jak np. seroterapia chorób zakaźnych. Jeżeli surowica ma wogóle mieć zastosowanie w leczeniu raka, to musi być ona skierowana przeciwko tkance nowotworowej jako takiej. Zasadniczym zagadnieniem seroterapii raka jest zatem wybiórcze działanie na komórkę nowotworową w ustroju. Doświadczenia, w których tkanka nowotworowa była *in vitro* mieszana z surowicą odpornościową nie są pod tym względem miarodajne. Nawet surowica gatunkowa może mieć *in vitro*, wpływ destrukcyjny na komórki rakowe które nie są przecież pozbawione cech gatunkowych. Możliwość otrzymania surowicy odpornościowej wypływa dopiero ze stwierdzenia swoistych antygenów rakowych. Musimy się jednak zastanowić, czy taka surowica o swoistym, *in vitro* stwierdzonym powinowactwie do tkanki rakowej potrafi ją zniszczyć *in vivo*. Danych doświadczalnych lub klinicznych dotyczących w tej sprawie jeszcze nie ma. Trudności które teoretycznie można przewidzieć postaramy się przedstawić na przykładzie z zakresu surowic odpornościowych dla tkanek.

Udaje się np. uodpornić świnki morskie zawieszając jądra. Surowica takich zwierząt zawiera ciała odpornościowe aglutynujące plemniki, pomimo tego plemniki w jądrze tych zwierząt znajdują się w stanie niezaglutynowanym. Jeżeli jednak wytniemy śwince jądra i zmieszamy *in vitro* ruchliwe plemniki z surowicą danego uodpornionego zwierzęcia to zostają one natychmiast zaglutynowane. Innymi słowy: pomimo krążących w ustroju przeciwciał plemniki nie zostają przez nie *in vivo* zaglutynowane. Spostrzeżenie to, uczynione przez *Metalnikowa* i *Adlera*, interpretowali *Dunger* i jego współpracownicy w ten sposób, że plemniki nie mają kontaktu z krążącymi ciałami odpornościowymi, że są one zatem krwiobiegowo obce. Surowice, skierowane przeciwko poszczególnym narządom, nie wywołują w nich *in vivo* swoistych zmian. Ostatnio *Plaut*, zastrzykując surowicę przeciwmózgową do kanału kręgowego, nie stwierdził następnie zmian w tym narządzie.

A zatem liczyć się należy z możliwością, że niektóre narządy, jako krwiobiegowo obce mogą być antygenami we własnym ustroju, ale że dla tego samego powodu nie zostają one zaatakowane przez krążące we krwi ciała odpornościowe. A zatem zdolność reagowania narządu z przeciwciałami krążącymi uzależniamy od przepuszczalności barjery, oddzielającej dany narząd od naczyń krwionośnych. Szereg danych wskazuje na to jednak, że ta obcość krwiobiegowa jest różna w rozmaitych narządach, a co zatem idzie, że własności antygenne rozmaitych narządów są różne. Czy raki są w naszym sensie krwiobiegowo obce, czy wywołują one autoprzeciwciała, czy będą one podlegały działaniu przeciwciał krążących; może wykazać jedynie doświadczenie.

A zatem pierwsze zastrzeżenie w sprawie seroterapii raka, na które musi odpowiedzieć empirja: jest to obcość krwiobiegowa nowotworów.

Seroterapia raka może jednak zależeć i od innych czynników. Zdaża się np., że komórki jako całość nie wywołują ciał odpornościowych dla poszczególnych swoich składników. *Hirschfeld i Halberówna* nie otrzymali u królików po zastrzyku krwinek króliczych przeciwciał dla lipoidów własnych krwinek, udaje się to jednak z łatwością po uodpornieniu wyciągami alkoholowemi krwinek. Podobne spostrzeżenie uczynił *Weil* po uodpornieniu surowicą świńską, która jako taka antylipoidów nie wywołuje, podczas gdy to czyni wyciąg alkoholowy. Czasami surowica przeciwnarządowa nie reaguje z wyciągiem wodnym, a jedynie z alkoholowym. Lipidy muszą zatem znajdować się w innej postaci, niż są w samej komórce. *Sachs* w tych wypadkach mówi, że nie są one dostępne wzgl. rozporządzalne (disponible) i uważa, że sprawa tej rozporządzalności antygenów ma zasadnicze znaczenie dla sprawy własności antygennej tkanek. Interpretacja tych spostrzeżeń nie jest jeszcze wyraźna, omawiając jednak wszystkie możliwe zastrzeżenia chcielibyśmy podkreślić i tę możliwość t. j. że antygeny rakowe są niedostępne dla przeciwciał otaczających komórkę bądź to ze względu

na stan fizyczny antygenów rakowych, bądź też na ich umiejscowienie wewnątrz komórki i t. p.

Ale przypuściwszy nawet, że następuje *in vivo* połączenie antygenów rakowych z przeciwciałami, to nie wiemy, czy siła destrukcyjna danej surowicy będzie dość wielka. Tkanki rosnące przeciwstawiają się często niekorzystnym bodźcom; wiemy, że własności bakterjobjęcze surowic dają się stwierdzić tylko w stosunku do niektórych drobnoustrojów.

Nie znamy również znaczenia antygenów rakowych dla życia komórki i nie wiemy, czy ich zubożenie lub strącenie nie będzie obojętne dla sprawy wzrostu nowotworu.

Tych kilka uwag podajemy rozmyślnie, ażeby podkreślić, że zagadnienie seroterapii raka nie jest rozwiązane z chwilą, gdy udaje się surowicę swoistą otrzymać. Wydaje się nam słusznym krytycznie ocenić nadzieje związane z seroterapią raka w momencie, gdy przystępujemy do tego wielkiego zagadnienia. Byłoby zbyt optymistyczne przypuścić, że duże rosnące nowotwory mogłyby być zniszczone drogą seroterapii. Natomiast wydaje się możliwem, że poszczególne komórki przerzutowe, lub komórki warunkujące nawrót będą mogły być zniszczone przez przeciwciała. Seroterapia raka mogłaby mieć zastosowanie, jako metoda pomocnicza przy operacyjnem usuwaniu nowotworów. Ale i w tym wypadku serologia spełniłaby swoje zadanie w stosunku do zagadnienia raka.

P I Ś M I E N N I C T W O .

Auler i Pelczar. Zeit. f. Krebsforsch. T. 27, 1918. Brahn i Schiff. Klin. Woch. Nr. 32, 1926. Caspari. Kolle, Kraus, Uhlenhut. T. 1, 1929. Freund i Kaminer. Biochemische Zeitschrift Nr. 26, 1910, Nr. 46, 1912, W. kl. W. 1759, 1911, W. kl. W. Nr. 12, 1921, W. kl. W. Nr. 32, 1923. Hadley. Microbic Dissociation. Journ. of. Inf. Diseases. T. 1927. Hirschfeld i Hittmair. Medizinische Klinik Nr. 39, 1926. Hirschfeld. Medycyna Doświadczalna T. V, 1925. Hirschfeld. Czasopismo Lekarskie Nr. 1, 1926. Hirschfeld i Halber. Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 48, 1926. Hirschfeld, Medycyna Doświadczalna T. 11, 1927. Hirschfeld i Halber. Zeitschr. f. mmunitätsf. Bd. 53, H. 5-6, 1927. Hirschfeld. Konstitutionsserologie. Julius Springer 1928. Hirschfeld i Halber. Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 59, H. 1-2, 1928. Hirschfeld, Halber i Laskowski. II Zjazd Przeciwrakowy rok 1929 — Nowotwory. Hirschfeld, Halber i Laskowski. Warszawskie

Czasopismo Lek. Nr. 20, 1929, Hirszfeld, Halber i Laskowski. Klinische Woch. Nr. 54, 1929. Hirszfeld, Halber i Laskowski. Zeitschr. f. Immunit. (w druku). Halber W. i Mydlarski J. Medycyna Doświadczalna T. IV, 1925. Jamakami. Journ. of. Immunol. T. 12, Nr. 3, 1926. Kan-ltje. sida. Ann. de méd. Legale Nr. 6, 1928. Kritschewski i Schwarzm ann. Klin. Woch. Nr. 44, 1927. Landsteiner i Levine. Proc. of. the soc. exp. biol. and med. T. 24, 1927. Landsteiner. Journ. of. Immun. Nr. 5, 1926. Landsteiner i van der Scheer. Proc. of the soc. f. exp. biol. and med. T. 22, 1925. Laskowski J. Biuletyn polskiego Kom. Zwalczenia raka T. 11, 2, 3-5, 1927. Laskowski. Ginek. Polska T. 8, 2 3-4, 1929. K. Levine. Weichardts Ergebnisse T. 8, 1927. Pelczar. Polska Gaz, Lek. Nr. 7, 1929. Pelczar. Badania serologiczne nad odpornością w nowotworach złośliwych, Kraków 1929. Rondoni. Zeit. f. Immunitätsf. T. 49, 1927. Rondoni. Zeit. f. Krebsforschung. T. 25, 1927, Nr. 27, 1928. Schiff i Adelsberger. Zeit. f. Immunitätsf. T. 40, II. 4-5, 1924. Semzow i Terechow. Ukr. Zentralblatt f. Blutgruppen. T. 3, 1920, Shirai, Cyt. podług Kan-ltjosidy, Witebsky, Zeitschr, f. Immunitätsf, Bd, 48, II. 4, 1926. Witebsky, Zeitschr, f. Immunitätsf, Bd, 49, II, 1-2, 1926. Witebsky. Zeitschr, f. Immunitätsf, Bd, 49, II, 6, 1927, Witebsky, Zeitschr, f. Immunitätsf, Bd, 51, II, 1927, Witebsky i Okabe. Zeitschrift, f. Immunitätsf, T. 52, II, 5-6, 1927.

Institut d'Hygiène de l'État et Institut de l'Anatomie Pathologique
de l'Université à Varsovie.

RECHERCHES SUR LE CANCER DE L'HOMME.

P A R

L. HIRSZFELD, M^{lle} W. HALBER et J. LASKOWSKI.

Le travail contient les données sur la sensibilité des extraits alcooliques des organes et des néoplasmes vis à vis des sérums dirigés contre les groupes sanguins et les tissus cancéreux. En confirmant en partie les données publiées jusqu'à présent, les auteurs constatent une différenciation groupale dans la plupart mais pas dans tous les organes. Ils distinguent par conséquence les organes dépourvus d'isoagglutinogènes et les organes à différenciation groupale absolue et facultative.

Dans ce dernier groupe il semble que la présence d'isoagglutinogènes dans les organes est en relation avec certains processus pathologiques. Ainsi le foie contient souvent des isoagglutinogènes quand un cancer se trouve dans un organe non éloigné. La présence de la substance groupale n'est pas toujours liée à l'existence d'une métastase visible. Les auteurs supposent, que la substance isoagglutinable provient de l'imbibition des organes par les substances groupale cancéreuses solubles, ce que les auteurs appellent, métastases biochimiques.

Les cancers chez les individus du groupe A contiennent toujours la substance A. Il semble que les sarcomes soient dépourvus d'isoagglutinogènes.

L'antigène de Forssman ne se trouve pas dans les organes sauf dans les reins. Le cancer ne contient pas l'antigène de Forssman.

Dans les organes et les cancers des individus du groupe O et B on trouve rarement les antigènes atypiques.

En Pologne le cancer se trouve chez les individus de tous les groupes sanguins avec une légère prépondérance du groupe B. Cependant cette différence est moindre de la double erreur vraisemblable.

En immunisant les lapins avec les substances cancéreuses on obtient chez 10% d'animaux les sérums réagissants d'une façon spécifique avec l'extrait alcoolique des tumeurs. La présence de la substance cancéreuse est indépendante des groupes sanguins. La sensibilité sérologique ne caractérise pas toutes les tumeurs, il semble qu'elle soit en corrélation avec leur provenance et l'anaplasie. Ainsi les tumeurs de l'estomac réagissent presque toujours, celles de l'appareil digestif moins souvent, celles d'autres organes relativement rarement. Chez certains cadavres cancéreux on trouve la substance cancéreuse même dans les endroits où la métastase cancéreuse n'est pas décelable.

Les métastases réagissent dans la plupart des cas comme les tumeurs primaires, pourtant on en constate des exceptions.

La découverte de la substance spécifique cancéreuse avec les propriétés antigeniques sera probablement la base du sérodiagnostic et ev. d'une sérothérapie du cancer.

Wpłynęło 20.I.1929 r.

Z Instytutu Weterynarii i Medycyny Doświadczalnej
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.
Dyrektor: prof. dr. Julian Nowak.

BADANIA DOŚWIADCZALNE NAD PAŁECZKĄ POSPOLITĄ (BACTERIUM VULGARE, PROTEUS VULGARIS HAUSERI). ¹⁾

FODAŁA

DR. SELDA HORNÓWNA.

Przedmiotem niniejszej pracy jest 118 szczepów pałeczek pospolitych. Z pośród tych 118 szczepów, 45 pochodziło z muzeum bakt. Inst. Wet. i Med. Dośw. w Krakowie, 8 szczepów wyosobniłam w toku pracy z rozmaitego materiału jak: z moczu, z kału, z przypadków czerwonki i z ropy, 52 szczepy otrzymałam z Warszawy z Państw. Zakładu Higieny, 4 ze Lwowa z Filji Państw. Zakładu Higieny, 9 szczepów wreszcie z Filji Państw. Zakł. Higieny w Krakowie dzięki uprzejmości Dra *Eisenberga*. Z pośród tych wszystkich szczepów, które pochodziły z wody, z mięsa cielecego i z materiału ludzkiego jak: z ropy, krwi, opłucnej, moczu, kału i t. d. 18 należało do typu odmienia x i pochodziło z materiału tyfusu plamistego. Były to oryginalne szczepy, wyosobnione przez *Weila* i *Felixa*, które jednakże dostały się do Zakładu z rozmaitych źródeł.

¹⁾ Pracę niniejszą referowałam w streszczeniu na Zjeździe Lekarzy i Przyrodników w Warszawie w lipcu 1925 r. Z powodów odemnie niezależnych dopiero teraz mogę oddać ją do druku. Literatura ostatnich trzech lat została uwzględniona.

Pod nazwą odmienia opisano kilka gatunków bakteryj jak: *Proteus vulgaris*, *Proteus Zopfii*, *P. denitrificans* i t. d. Jeżeli jednakże mowa o odmieniu, mamy z reguły na myśli gatunek, opisany przez *Haußera*, pod nazwą *Proteus vulgaris*, ponieważ wszystkie inne są rzadkie i nie mają większego znaczenia. Pałeczki odmienia są ogromnie rozpowszechnione w przyrodzie. Znajdujemy je w powietrzu, w wodzie, w ziemi, w materiale gniącym, w środkach spożywczych, odnajdujemy je dalej w organizmach żywych i w ich wydzielinach.

Nazwa rodzajowa *Proteus*-odmieniec, nadana przez *Haußera*, ma być wyrazem dużej skali zmienności tych drobnoustrojów, mianowicie zmiennego zachowania się ich przy barwieniu metodą *Gram*, przede wszystkim zaś różnorodności form morfologicznych poszczególnych indywiduów. Jednakowoż później stwierdzono, że pałeczki pospolite są zawsze Gramoujemne przy stosowaniu poprawnej techniki barwienia, a rozliczne badania wykazały, że zmienność cech morfologicznych i fizjologicznych jest wogóle charakterystyczna dla niektórych gatunków bakteryj; np. przecinkowce cholery ulegają zmienności daleko większej, aniżeli pałeczki pospolite. A zatem gatunek pałeczki pospolitej nie przedstawia większej zmienności niż inne gatunki bakteryj, owszem jej cechy morfologiczne są w identycznych warunkach obserwacji stałe. To samo dotyczy cech wzrostu. Zdolność odszczepiania form mutacyjnych jest cechą, którą inne gatunki bakteryj wykazują w wyższym jeszcze stopniu. Nazwa *Proteus* nie uwydatnia również zasadniczej cechy morfologicznej pałeczki pospolitej, a jest przeciw rzeczą pożądaną w systematyce (także bakteryj), ażeby nazwa rodzajowa określała zasadniczą cechę morfologiczną, charakteryzującą dany gatunek drobnoustrojów. Ogólnie przyjęta nazwa odmienia nie jest właściwie usprawiedliwiona. Słuszną jest nazwa *Bacterium vulgare* pałeczka pospolita, proponowana przez *Lebman* i *Neumann*, określająca stanowisko tego gatunku w systemie bakteryj na podstawie przynależności do pewnego rodzaju (cecha morfologiczna) a także wyrażająca zasadniczą cechę tego gatunku mianowicie rozpowszechnienie w przyrodzie. Zakorzeniona nazwa *Proteus* - odmieniec utrzymuje się

jednak jeszcze jako nazwa potoczna i w literaturze bakteriologicznej, jako krótsza znacznie i wygodniejsza niż pełna nazwa *Lehmanna* i *Neumanna*.

Odmieniec jest jednym z tych drobnoustrojów, które występują nie tylko wolno w przyrodzie, lecz także w organizmach żywych. Stosunek zaś tych bakterij do swoich gospodarzy bywał różnie interpretowany. Jedne formy uważane były za saprofity, inne za pasorzyty; przyjmowano także, że niektóre formy, zależnie od warunków bytowania mogą nabywać własności chorobotwórcze. Odmieniec występuje też u człowieka i często bywa posądzany o wywoływanie różnych spraw chorobowych. — W bakteriologii praktycznej *Proteus* odgrywa ważną rolę przy badaniu stolców czerwonych; ponieważ występuje tu bardzo często uniemożliwiając niejednokrotnie wyosobnienie bakterij czerwonych. Mianowicie przy wzroście na pożywkach stałych, okazują wszystkie pałeczki pospolite z wyjątkiem szczepów $X_2 O$ i $X_{19} O$ intensywne bujanie po powierzchni. Ta własność szybkiego zarastania płytek utrudnia bardzo izolowanie bakterij chorobotwórczych, właściwych danej sprawie chorobowej.

Ponieważ *Proteus* występuje często w toku czerwonki, przeprowadziłam doświadczenia, mające na celu zbadanie zachowania się bakterij czerwonych *Shiga-Kruse* i pałeczek pospolitych wobec różnych koncentracji fenolu, na podłożach agarowych, jakoteż wobec fuksyny i fioletu kryształowego. Okazało się, że pałeczka pospolita jest bardziej odporna na działanie środków odkażających niż żyjące w przewodzie pokarmowym człowieka bakterje chorobotwórcze np. bakterje czerwonne *Shiga-Kruse*. Wprawdzie fenol w koncentracji 0.06% nie wstrzymuje wzrostu bakterij czerwonych *Shiga-Kruse*, a hamuje częściowo bujanie odmienca jednakże pożywka taka praktycznego znaczenia nie posiada ze względu na to, że dawka wstrzymująca bujanie odmienca i dawka bakterjobójcza dla bakterij czerwonych *Shiga* (koncentracja fenolu 0.08%) leżą zbyt blisko siebie.

W doświadczeniach z fuksyną i fioletem kryształowym okazało się, że dawki, które nie hamują wzrostu bakterij

czerwonkowych *Shiga*, nie powstrzymują również bujania odmienia.

Robiliśmy też doświadczenia z wyjałowionemi pożywkami agarowemi, na których rósł już odmieniec. Jeżeli na taki wyjałowiony agar powtórnie wysiejemy hodowlę odmienia lub czerwunki, to okazuje się, że szczep odmienia, który na agarze rósł uprzednio, nie rośnie zupełnie lub też bardzo słabo, inne szczepy odmienia czasami tylko okazują wzrost; bakterje czerwonne *Shiga* z reguły na takiej pożywce rosną. Możnaaby więc szczep odmienia, wyosobniony np. z kału, z pewnego przypadku czerwunki, hodować na agarze przez jakiś czas, potem agar wyjałowić i posiać nań kał z tegoż chorego powtórnie. Ale metoda ta jest kłopotliwa i wogóle większego zastosowania praktycznego mieć nie może, ponieważ daje wyniki dopiero najwcześniej po tygodniu, a przecież przy ustalaniu rozpoznania bakterjologicznego chorób zakaźnych, zależy bardzo na tem, ażeby rozpoznanie postawić możliwie szybko.

Najlepszą metodą wyosabniania różnych bakteryj z materiału zawierającego również i odmienia, jest badanie wczesnych kultur. Przy użyciu tej metody najłatwiej udawało się nam wyosobnić bakterje czerwonne w przypadkach, w których również z kału rozwijał się odmieniec. Metodę badania wczesnych kultur opracował doc. Dr Sierakowski.

Własności morfologiczne i fizjologiczne pałeczek pospolitych nie wykazują stałych i zasadniczych różnic, na podstawie których można by wprowadzić podział systematyczny tych bakteryj. W bakterjologii grupuje się bardzo często bakterje w system naturalny według swoistych odczynów serologicznych, z pośród których najczęściej stosowana jest aglutynacja. Metoda ta bywa stosowana dla wyróżniania pokrewnych gatunków i odmian.

Moje badania serologiczne, przeprowadzone na wszystkich szczepach odmienia, które miałam do dyspozycji, miały następujący przebieg. W celu otrzymania surowicy aglutynującej, uodporniałam królika wstrzykując śródżylnie żywą zawiesinę pewnego szczepu odmienia oznaczonego pewną liczbą, pochodzącego z kału. Używałam 24-godzinnej hodowli agarowej,

wstrzykując co tydzień kolejno $\frac{1}{3}$ uszka, następnie $\frac{1}{2}$ uszka, wkońcu całe uszko bakteryj w 1 cm^3 fizjologicznego roztworu soli kuchennej. W tydzień po ostatniem wstrzyknięciu robiłam próbny upust, ażeby stwierdzić, czy surowica zawiera już dostateczną ilość zlepników. Gdy surowica aglutynowała szczep własny w rozcieńczeniach 1:100, 1:1000 i 1:10.000, skrwawiałam królika z tętnicy głowowej, następnie określałam miano zlepne surowicy względem szczepu, który był użyty do uodparniania t. j. najwyższe rozcieńczenie surowicy, w którem wykazuje chociażby częściowo, lecz makroskopowo widoczną aglutynację. Zapomocą surowicy tej przebadalam wszystkie szczepy. Przytem okazało się, że aglutynuje ona kilkadziesiąt z nich bardzo wybitnie. Jednym z pozostałych szczepów, nieaglutynowanych przez tę surowicę, mianowicie, oznaczonym liczbą 9 uodparniałam drugiego królika. Zapomocą, w taki sam sposób otrzymanej i wymianowanej surowicy przebadalam znowu wszystkie szczepy. Okazało się, że surowica ta dała wybitny odczyn zlepny z 55 szczepami, wśród których nie było ani jednego aglutynowanego przez surowicę pierwszą. Następnie w taki sam sposób uodporniałam trzeciego królika, później czwartego i tak kolejno otrzymałam 7 surowic zlepných. Zapomocą jednego szczepu nie uzyskałam surowicy aglutynującej, ponieważ już po pierwszej dawce bakteryj, królik padł skutkiem ogólnego zakażenia odmieńcem.

Wyniki odczynu aglutynacyjnego wykonanego przy pomocy tych 7 surowic, ze wszystkimi szczepami przedstawione są na tablicy A.

1. Szczepy oznaczono liczbami porządkowemi.
2. Surowice oznaczono liczbami szczepów użytych do uodparniania królików i liczbami porządkowemi rzymskimi.
3. W tablicy 3 krzyżyki (+++) oznaczają aglutynację zupełną, 2 krzyżyki (++) aglutynacją prawie zupełną, zaś krzyżyk (+) oznacza aglutynację częściową, lecz makroskopowo widoczną.
4. W doświadczeniach tych najniższem mianem uwzględnianem było rozcieńczenie surowicy 1:100 w 1 cm^3 fizjologicznego roztworu soli kuchennej, ponieważ własności aglutynacyjne przy większych koncentracjach, mogą się też zdarzać w surowicach normalnych.

5. Rurki aglutynacyjne z zawiesziną pałeczek pospolitych, w odpowiednich różnych rozcieńczeniach surowic lepnych, jakoteż rurki kontrolne, wstawiano na 3 godziny do cieplarki o temperaturze 37° C. poczem trzymano w temperaturze pokojowej. Miano lepne surowicy względem danego szczepu odczytywano po 3, 12, i 24 godzinach. Miano po 24 godzinach określano jako maximum zdolności lepnych
6. Cyfra umieszczona przy krzyżykach, wskazuje w jakim rozcieńczeniu surowica wykazywała własności lepne.

Jak widać z tablicy surowica I. (21.) o mianie 40.000 aglutynuje bardzo wysoko, w kilku wypadkach dużo powyżej miana, 32 szczepy, zaś 27 szczepów, w rozcieńczeniu poniżej 1:500.

Surowica II (9.) o mianie 20.000 daje wybitny odczyn lepny z 56 ma szczepami, zaś 21 aglutynuje poniżej rozcieńczenia 1:500.

Surowica III (62.) o mianie 160.000 aglutynuje wysoko 5 szczepów, zaś 5 szczepów w rozcieńczeniu 1: 100

Surowica IV (38.) o mianie 20.000 daje silny odczyn lepny z 10-ma szczepami, w rozcieńczeniu niżej 1:500 z 36 szczepami.

Surowica V. (39.) o mianie 20.000 aglutynuje 2 szczepy.

Surowica VI. (X_{19} H. *Weil*) o mianie 10.000 aglutynuje wysoko 57 szczepów w rozcieńczeniu poniżej 1:200 11 szczepów.

Surowica VII (X_{19} O. *Weil*) o mianie 16.000 daje wybitną odczyn lepny z 21 szczepami.

12 szczepów nie aglutynuje żadna z tych surowic, lub co najwyżej w rozcieńczeniu do 1:200.

Najciekawszą odmianą w wielkiej grupie pałeczek pospolitych jest odmieniec X. Do odmiany tej należą szczepy, odmieniec X_2 i X_{19} , wyosobnione po raz pierwszy przez *Weila* i *Felixa* z moczu chorych na tyfus plamisty. Charakterystyczną właściwością tych szczepów jest zdolność zlepiania się pod wpływem surowic ludzi chorych na tyfus plamisty, w odróżnieniu od wszystkich innych odmieńców. W zastosowaniu praktycznem, szczepy X_2 jako aglutynowane słabo lub niezawsze, znajdują małe zastosowanie.

W obrębie grupy *Proteus* X (X_2 X_{19}) rozróżnili *Weil* i *Felix* na podstawie wybitnych różnic serologicznych 2 typy

chwytników zlepných, mianowicie: O i H i podzielili poszczególne szczepy, w stosunku do formy wzrostu również na dwa typy. Szczepy wykazujące bujanie nazwali literą („H” auchartig wachsende), zaś szczepy niebujające, rosące w granicach śladu szczepienia nazwali literą „O” (o’hne Hauch).

Specyficzność grupy X związana jest z obecnością chwytników „O”, odróżniających ją zasadniczo od wszystkich innych grup odmienneń.

Szczepy „H” są ruchliwe, mają obok swoistego chwytnika „O” chwytnik „H” ciepłochwiejny, który jest wspólny dla Xów, a prócz tego dla całego szeregu innych odmienneń. Z surowicy odpornościowej, otrzymanej szczepem X_{19} H, można za pomocą odczynu C a s t e l l a n i e g o (absorpcyjnego) wyosobnić zlepniki O i H. Po wysyceniu zlepników skoncentrowaną zawiesiną X_{19} O, można jeszcze otrzymać dodatnią aglutynację ze szczepem H; przebieg aglutynacji i jej miano nie ulega żadnej zmianie. Przez absorpcję nie można jednak z surowicy chorych na tyfus plamisty, wyosobnić zlepników i wobec szczepu H i O. Zarówno szczep H jak i O absorbuje wszystkie aglutyniny w surowicy, które (jak wynika) są związane ze sobą.

Szczepy H posiadają chwytniki (antygeny) O i H, w indywidualnie różnej ilości.

Szczepy O są nieurzęsione, rosą w granicach śladu szczepienia, mają tylko swoisty, ciepłotały chwytnik O, różny dla X_2 i X_{19} , charakterystyczny dla każdego z tych typów, nie mający nic wspólnego z nieswoistymi chwytnikami „O” innych odmienneń. U odmienneń zwykłych oddzielenie typu H od O za pomocą absorpcji jest trudniejsze aniżeli przy szczepach X.

Występuje też różna postać odczynu zlepnego, mianowicie zarówno surowice odpornościowe, jakoteż surowice chorych na tyfus plamisty, aglutynują szczep O grudkowo, szczep H kłaczkowo lub w formie mieszanej. Obecność chwytnika O w szczepach H, ujawnia się w postaci aglutynacji, po nagrzanu tych szczepów. (Ogrzane szczepy H mimo zmienionej postaci aglutynacji i formy wzrostu, serologicznie często zachowują się dalej jak formy H, co *Braun* i *Salomon* tłumaczą tem,

ze przez ogrzanie niezawsze następuje naruszenie budowy aglutynogenu, lecz tylko zmieniają się właściwości fizykalne kłaczkowania.) Forma aglutynacji zależy według *Hirschfelda* i *Seydlówny* przede wszystkim od własności szczepów użytych do aglutynacji. Przyczynę odrębnej formy aglutynacji u Xów, autorzy upatrują, nie w odrębności chwytników O i H, lecz w różnym powinowactwie tych różnych bakterij do wody. Na podstawie doświadczeń ze substancjami nieorganicznymi, mianowicie z solami niektórych metali, okazało się, że zarówno szczepy H jak i O aglutynują się jednakowo z każdą solą np. z solami miedzi grudkowato, z żelazem koloidalnem kłaczkowato. Ponieważ nieprawdopodobne jest, ażeby bakterje posiadały różne chwytniki dla tych ciał chemicznych, autorzy wnoszą, że podłoże fizyko-chemiczne w tych aglutynacjach jest częściowo różne. Metale ciężkie działają szkodliwie na białko bakteryjne, które zatracą swoją rozpuszczalność. Przy stracaniu koloidów elektrolitami stwierdzili, że np. SiO_4 , As_2S_3 t. j. koloidy lyofilowe wypadają w postaci obłoczka, a srebro koloidalne i wogóle koloidy lyofobowe w postaci grudek. Podczas ogrzewania białko bakteryjne się denaturuje i zatracą swoją rozpuszczalność t. j. powinowactwo do wody; dlatego bakterje ogrzane aglutynują się jak koloidy lyofobowe. Szczepy H są prawdopodobnie lepiej uwodnione — mając białko łatwiej rozpuszczalne, niż szczepy O, które mają mniejsze powinowactwo do wody.

Weil i inni badacze wykazali wybitne zdolności mutacyjne, (wogóle zmienność) bakterij *Proteus* X. Obok samorzutnie powstałych i dziedziczących się form zmiennych przejściowych, występują zmiany fenotypowe w rozmaitych kierunkach pod wpływem niekorzystnych warunków, jak starzenie się hodowli, karbolizowanie pożywki, niekorzystne warunki cieplne i t. d. Najczęstszą postacią zmienności są różne formy przejściowe między postacią O i H, lub zupełny zanik chwytnika H. Pod wpływem fenolu hodowla typu H rośnie jak O. Równocześnie związana z tem jest według *Brauna* i *Salomona* utrata pewnych aglutynogenów, a mianowicie tych, które dane szczepy mają wspólne ze szczepami innych grup pale-

Aglutynacja. Tablica Aa.

Surowice aglutynujące Nr. Miano:	s z c z e p y p a ł e c z e k p o s p o l i t y c h																														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
I (21) 40.000	40.000 +++	80.000 +++	40.000 +++	40.000 +++	20.000 +++	—	—	200.000 ++	—	40.000 +++	200 ++	—	—	—	—	10.000 ++	20.000 +++	80.000 ++	40.000 ++	—	miano! 40.000 +++	100 ++	20.000 ++	80.000 +++	—	80.000 +++	—	100 +	—	—	80.000 ++
II (9) 20.000	—	200 ++	100 +	—	2.000 ++	40.000 +++	—	200 ++	miano! 20.000 +++	—	—	—	40.000 ++	40.000 +++	20.000 +++	—	—	200 ++	—	100 ++	100 +	100 +	400 +	100 +	2.000 ++	100 ++	20.000 +++	10.000 ++	20.000 +++	10.000 ++	100 ++
III (62) 160.000	—	—	—	—	—	—	40.000 +++	—	—	—	—	1.000 +++	100 +	—	—	—	—	—	—	—	1.000 +++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
IV (38) 20.000	100 +	100 +	—	100 +	—	—	200 +	100 +	—	—	80.000 +++	—	100 +	—	—	100 +	—	100 +	100 +	80.000 +++	—	—	—	100 ++	400 +++	200 +	—	—	100 +	—	—
V (39) 20.000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	100 +	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8.000 ++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
VI (X ₁₉ H Wiel) 10.000	—	—	—	—	100 +	100 +	—	100 +	8.000 +++	—	—	—	1.000 ++	2.000 +++	10.000 +	—	—	100 +	—	—	—	—	100 ++	—	1.000 ++	—	2.000 +++	2.000 +++	8.000 ++	1.000 +++	—
VII (X ₁₉ O Wiel. 16.000	—	—	—	—	—	100 +	—	—	—	—	—	—	—	100 +	1.000 +++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2.000 +++	2.000 +++	—	1.000 +++	—

Tablica Ab.

[illegible]

Tablica Ac,

[illegible]

Tablica Ad

sufowice aglutynujące Nr. miano.	Szczepy pałeczek pospolitych.							Szczepy pałeczek pospolitych Proteus X ₂ i X ₁₉	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118
	94	95	96	97	98	99	100		X ₂ O Weil	X ₂ H Weil	X ₁₉ O Weil	X ₁₉ H Weil	X ₁₉ H Warszaw	X ₁₉ X ₁₉ Praga	X ₁₉ X ₁₉ Kraków	X ₁₉ H X ₁₉ H	X ₁₉ O Muzeum	X ₁₉ X ₁₉ Felix	X ₁₉ X ₁₉ Hygiene	X ₂ H X ₂ H	X ₂ O X ₂ O	X ₁₉ a X ₁₉ a	X ₁₉ b X ₁₉ b	X ₁₉ c X ₁₉ c	X ₁₉ d X ₁₉ d	
I. (21.) 40.000	200 +	—	—	40 000 +++	—	—	200 ++	100 +	100 +	—	—	—	—	100 +	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
II. (9.) 20.000	10 000 +++	20 000 +++	4 000 +++	—	8 000 ++	—	100 +	100 +	4 000 ++	—	10 000 ++	—	40 000 ++	20 000 ++	20 000 ++	—	8 000 +++	40 000 ++	20 000 ++	2 000 ++	—	20 000 +++	20 000 +++	20 000 +++	20 000 +++	20 000 +++
III. (62.) 160.000	—	—	—	—	—	100 +	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
IV. (38) 20.000	—	—	100 +	—	—	—	—	—	—	100 +	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	100 +	100 +	—	100 +	
V (39) 20.000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
VI (X ₁₉ H Weil) 10.000	2 000 ++	2 000 +	1 000 ++	—	1 000 ++	—	—	100 +	10 000 ++	1 000 +++	10 000 +++	2 000 ++	10 000 ++	2 000 ++	10 000 +++	2 000 ++	10 000 +++	1 000 ++	10 000 ++	10 000 +	—	10 000 +++	10 000 +++	10 000 +++	4 000 +++	
VII (X ₁₉ O Weil) 16.000	—	—	—	—	—	—	—	100 +	100 +	16 000 +++	1 000 +++	1 000 ++	1 000 ++	1 000 ++	2 000 +++	10 000 +++	1 000 ++	—	100 ++	100 +	100 ++	1 000 ++	1 000 ++	1 000 ++	1 000 ++	

czek pospolitych, co wykazuje uodparnianie zwierząt zawieszanymi bakteryjnymi $X_{19}II$, hodowanymi na pożywkach, zawierających kwas karbolowy. Bakterje takie zachowują tylko aglutynogeny indywidualne. Z ustąpieniem przyczyny, czyli po przeniesieniu tych bakteryj na pożywki normalne, powracają jednak natychmiast, lub po pewnym czasie dopiero, do pierwotnego typu.

Pod względem morfologii i zachowania się na pożywkach odmiana X pałeczek pospolitych, nie różni się zasadniczo niczem od innych grup tego gatunku bakteryj. Wahania, jakie wykazują nie przekraczają amplitudy wahań, właściwej dla całego tego gatunku. Natomiast wykazuje ona większą stałość form w hodowli i szybciej i intensywniej dają reakcję indolową.

Weil i Felix określają wszystkie szczepy *Proteus X* jako 1 względnie 2 stałe gatunki bakteryj, odznaczające się obecnością specyficznych chwytników zlepnych (receptorów) typu O, przeciwstawiają oni tym szczepom wszystkie inne pałeczki pospolite, które nazywają „saprophytycznymi“ i które dzielą na trzy grupy.

I-sza grupa nie zlepia się zupełnie z surowicami królików uodpornionych szczepami X.

II-ga grupa daje tylko słaby odczyn lepny (do $\frac{1}{3}$ lub do $\frac{1}{4}$ miana) ze surowicami X.

III-cia grupa aglutynuje się do pełnego miana pod wpływem surowicy X.

Szczepy specyficzne typu X zlepiają się zarówno pod wpływem surowic odpornościowych X, jako też pod wpływem surowic chorych na dur plamisty.

Według tych autorów nie można zapomocą surowicy królika uodpornionego odmiancem X, oddzielić tej specyficznej grupy (gatunku) od innych grup pałeczek pospolitych, ponieważ surowica taka aglutynuje zarówno szczepy *Proteus X*, jakoteż szczepy grupy III. Surowica z przypadku tyfusu plamistego działa „specyficznie“ tylko na szczepy *Proteus X*. Istnieje więc skrajna różnica między temi dwiema surowicami, o czem mogłem się też przekonać w doświadczeniu podanem poniżej.

Określanie szczepów bakteryj *Protes* X przez *W'eila* i *Felixa* jako osobnego gatunku nie wydaje mi się słusznem; ponieważ morfologicznie i biochemicznie nie różnią się one zasadniczo od wszystkich innych szczepów pałeczek pospolitych, a nawet zachodzi między nimi powinowactwo serologiczne. Wobec istnienia ważnej, ale tylko jednej stałej serologicznej cechy charakterystycznej wyłącznie u szczepów *Proteus* X 19, mianowicie swoistego chwytника zlepnego, uważam, że oznaczanie tych bakteryj jako „odmiana“ w obrębie gatunku *Bacterium vulgare* jest bardziej uzasadniona.

W moim materiale było 18 szczepów pałeczek odmienca typu X.

Wszystkie pozostałe szczepy pałeczek pospolitych, które w odróżnieniu od tamtych nazwiemy „zwykłymi“, możemy według otrzymanych reakcyj serologicznych, (na podstawie doświadczenia) podzielić na 5 grup, odpowiadających 5-ciu „zwykłym“ surowicom, które były użyte do doświadczenia.

Pod względem ilościowym grupy te wykazują duże różnice, mianowicie są dwie duże grupy obok kilku małych. 9 szczepów „zwykłych“ nie daje odczynu zlepnego z żadną z tych 5-ciu surowic. Jest to zastanawiające wobec wyników *Canlu*, podług którego surowice aglutynujące zlepiały szczep własny

W doświadczeniu przedstawionem na tablicy A można prześledzić stosunek poszczególnych grup do siebie, stosunek grupy X do innych ze względu na własności serologiczne, jakoteż Xów do siebie.

Grupy odmienców „zwykłych“ nie mają żadnych aglutynogenów wspólnych lub tylko minimalne ich ilości.

Surowica IV (38), aglutynuje szczep 21, podczas gdy naodwrot surowica I odpowiadająca szczepowi 21, nie aglutynuje szczepu 38, co jest zjawiskiem dość odosobnionem.

Stosunek zaś tych wszystkich grup do grupy Xów jest różny. Surowica I obejmująca 32 szczepy, nie aglutynuje ani jednego szczepu z grupy *Proteus* X.

Surowica II obejmująca 56 szczepów aglutynuje 31 szczepów zwykłych i bardzo intensywnie wszystkie szczepy X, z wyjątkiem typu O. Stopień aglutynacji jest często równy

lub czasem nawet wyższy, niż dla szczepu własnego. W doświadczeniu *Brauna i Salomona*, stopień aglutynacji szczepów X z surowicą odpornościową szczepu „zwykłego”, jest zawsze niższy niż dla szczepu własnego (homologicznego).

Surowice: III, IV i V nie dają odczynu zlepnego z grupą *Proteus* X.

Surowica VI (z królika uodpornionego szczepem $X_{19}H$ *Weil*) aglutynuje wszystkie szczepy X do pełnego miana z wyjątkiem typu X_2O (+ 100), prócz tego wszystkie szczepy aglutynowe przez surowicę II jednakże nieliczne tylko aż do pełnego miana, zaś w rozcieńczeniu surowicy 1:200 kilka szczepów z innych typów.

Surowica VII. (z królika uodpornionego szczepem $X_{19}O$ *Weil*) aglutynuje tylko odmienca typu X_{19} , *Proteus* typu X_2 najwyżej w rozcieńczeniu + 1:100, jakoteż daje odczyn zlepný z 9-ma szczepami należącemi do mojej grupy II-giej „zwykłych” *Proteusów*.

Stosunek wzajemny grupy X przedstawia się jak następuje: *Proteusy* $X_{19}H$ mają wspólne aglutynogeny ze szczepami $X_{19}O$ i ze szczepami X_2H , nie mają zaś żadnych lub tylko minimalne wspólne aglutynogeny z odmieńcami H_2O .

Szczepy $X_{19}O$ mają tylko wspólne aglutynogeny, z *Proteusami* $X_{19}H$, zaś nie mają żadnych lub bardzo nieznaczne ilości wspólnych aglutynogenów ze szczepami typu X_2O i X_2H . Z tego wynika, że chwytник O jest identyczny u szczepów typu $X_{19}O$ i $X_{19}H$, gdzie występuje w indywidualnie różnej ilości, zaś nie jest indentychny u szczepów typu X_2 i X_{19} .

Chwytник H jest indentychny w szczepach typu X_2 i X_{19} .

Spostrzeżenia moje co do stosunku grupy *Proteus* X do grup „zwykłych”, jako, też grup X do siebie, odpowiadają najzupełniej wynikom doświadczeń *Weila i Felixa*. Wykonane wyżej doświadczenia wykazały, że surowica II królika uodpornionego zwykłym szczepem 9, aglutynuje obok szczepu własnego i całego szeregu innych *proteusów*, także szczepy z odmiany *Proteus* X, lecz tylko te, których aglutynogeny posiadają chwytник H. Z drugiej strony surowica VI (królika uodpornionego szczepem $X_{19}H$ *Weil*) aglutynuje też wszystkie

szczepu „zwykły“ z grupy II. Zatem chwytniki zlepne II. wspólnie dla szczepów X_2 i X_{19} są też indentyczne, z tymi które te szczepy mają wspólnie z grupą II

Obok tych aglutynogenów wspólnych z (moją) grupą II-gą odmieńców zwykłych, posiadają wszystkie szczepy należące do odmian Proteus X aglutynogeny swoiste dla siebie t. j. różne dla X_2 i X_{19} zupełnie obce innym odmianom Proteusa dające charakterystyczny odczyn zlepny ze surowicami z przypadków tyfusu plamistego. Wyniki tych doświadczeń odpowiadające ogółem charakterystyce proteusa, podanej przez *Brauna i Salomona*. Według tych autorów szczepy odmieńca występujące w ropie, moczu i kale, mają aglutynogeny przeważnie jakościowo zupełnie różne, niż szczepy typu X. Jednakowoż są wśród nich też takie, które posiadają ilościowo różne aglutynogeny z różnych grup. Jedne szczepy mają ich więcej z grupy X, inne więcej z grupy „banalnej“. Prócz tego posiadają szczepy typu X wspólne aglutynogeny, brakujące zupełnie innym typom odmieńca, powodujące odczyn z surowicą chorych na tyfus plamisty. Rozróżniają oni 3 grupy Proteusów pochodzących z człowieka pod względem zawartości aglutynogenów w stosunku do X, zapomocą surowic odpornościowych uzyskanych ze szczepami „banalnymi“.

I grupa nie ma ze szczepami X żadnych lub tylko minimalne ilości aglutynogenów.

II. grupa ma i z grupą I i z grupą Proteus X, ilościowo różne wspólne aglutynogeny.

III. grupa obejmuje szczepy tyfusu plamistego: Proteus X.

Uderzającym w mojem doświadczeniu jest zjawisko, że surowica odpornościowa, otrzymana przez uodpornianie królika zawieszoną odmieńca X_{19} O Weil, która okazuje się tak swoistą że nie aglutynuje nawet szczepu X_2 O, a tylko odmieńce typu X_{19} daje wybitny odczyn zlepny z 9-ma szczepami mojej grupy II-giej „zwykłych“ Proteusów. Nasunęło mi wobec tego przypuszczenie, czy nie chodzi w tych 9-ciu przypadkach o szczepy należące do grupy (odmiany) Proteus X. Ażeby stwierdzić słuszność tego przypuszczenia, przeszedłam do dalszych doświadczeń. Postarałam się o dwie surowice, pochodzące od

chorych na tyfus plamisty, z których jedną z mianem 10.000 otrzymałem ze szpitala św. Łazarza dzięki uprzejmości Prymarjusza Oddziału zakaźnego, Doc Dr Kostrzewskiego, drugą zaś z mianem 8.000 z Pracowni bakteriologicznej w Równem; jakoteż o surowicę ludzką, normalną jako kontrolną.

Badania przeprowadzone na wszystkich moich szczepach z temi 3-ma surowicami dały wyniki przedstawione na tablicy B.

Z wyników przedstawionych w tablicy tej można wyciągnąć następujące wnioski:

Obydwie surowice z przypadków tyfusu plamistego aglutynują bardzo wysoko, często do pełnego miana wszystkie szczepy odmienca typu X_{19} , nie posiadają zaś aglutynin dla odmieńców typu X_2 , co jest zjawiskiem dość częstym.

Z pośród pozostałych 100 szczepów „zwykłych“ odmieńców, kilka uległo zlepianiu z jedną surowicą w rozcieńczeniu 1:100. Ponieważ jednak u tych szczepów tak samo wypadła aglutynacja z surowicą normalną (kontrolną), reakcja ta nie wchodzi w rachubę.

Natomiast wybitny odczyn zlepnny z obydwoma surowicami od chorych na tyfus plamisty daje 9 szczepów z grupy II, tych samych, które aglutynują się pod wpływem surowicy VII ($X_{19}O$ Weil) Aglutynacja w tych 9-ciu wypadkach jest bardzo silna, niekiedy aż do pełnego miana surowicy, podobnie jak u oryginalnych szczepów X_{19} . Szczepy te, kontrolowane w ciągu dłuższego czasu, nie zmieniały właściwości serologicznych.

Ponieważ tych 8 szczepów (odmienca) pałeczek pospolitych zachowuje się tak, jak szczepy *Proteus* X_{19} *Weila* i *Felixa* i to zarówno w stosunku do surowic chorych na tyfus plamisty, jak i do surowic odpornościowych, uważam za uzasadnione zaliczyć je do odmiany *Proteus* X, czyli do gatunku *Proteus*ów specyficznych według określenia *Weila* i *Felixa*. Określam je dalej jako odmience $X_{19}II$, ze względu na ich właściwości serologiczne wobec grupy II (mojej) „zwykłych“ *Proteus*ów, jak wynika bowiem z doświadczenia, odczyn zlepnny z surowicą tej grupy, odbywa się jedynie w obecności wspólnego chwyt-

nika H. Określam je też jako formy „H” ze względu na charakterystyczny wzrost, mianowicie wszystkie te szczepy wykazują intensywne bujanie po powierzchni pożywki.

W związku odczynem *Weil-Felix* żywo zajmowano się w literaturze bakterjologicznej kwestją pochodzenia i występowania szczepów odmienca, należących do grupy *Proteus* X, ponieważ mogłoby się to przyczynić do wyświeatlenia roli odmienca X w tyfusie plamistym, jako też odczynu *Weil-Felix*.

Weil i *Felix*, *Zeiss*, *Dienes* i inni badacze wyosobniali szczepy odmienca X₂ i X₁₉ tylko z materiału pochodzącego od chorych na tyfus plamisty lub ze zwłok osób zmarłych na tę chorobę. Zlicznych szczepów odmienca, znajdujących w tym materiale w najlepszym razie 10% należało do odmiany *Proteus* X. *Braun* i *Salomon* wyrazili przypuszczenie, że rozmaite (gatunki) odmiany *Proteusa* mają właściwe sobie tereny występowania. Szukali zatem odmienca X w okolicach, gdzie występowały one w ustroju chorych na tyfus plamisty, także poza organizmem dotkniętym tą chorobą jednak z wynikiem ujemnym. — Już *Dienesowi* udało się jednakże wyhodować dwa szczepy *Proteus* X z gnijącego mięsa, lecz aglutynowały się one tylko w dwóch pierwszych generacjach i to bardzo silnie z surowicami z przypadków duru plamistego, później własność tę zupełnie straciły. Jednakże inne 2 szczepy *Proteus* X, wyosobnione przez niego z innego materiału, dawały już stale reakcję *Weil-Felix*.

Sacquépée i *de la Fergne* wyosobnili odmienca X₁₉ z ropy z przypadku nie mającego nic wspólnego z drem osutkowym. *Panelb* znalazł analogiczny szczep w kale czerwinkowym. *Much* i *Soucek* wyhodowali 2 szczepy z krwi chorych na czerwinkę, zlepiały się z surowicą z przypadków tyfusu plamistego w rozcieńczeniu 1:1000.

Finger i *Kottler* wyosobnili szczepy *Proteus* X z krwi chorych na różne sprawy chorobowe przeważnie na czerwinkę w następujący sposób: krew pobraną jałowo od chorych trzymali w ciepłocie pokojowej przez 5 do 20 dni i co pewien czas wysiewali ją na płytki (pożywki). Na 120 próbek krwi (niepochodzącej z przypadków tyfusu plamistego) wyosobnili

30 szczepów odmienca, z tych 3 szczepy t. j. 10% zlepiały się zapomocą surowic chorych na dur plamisty aż do pełnego miana surowicy. W toku doświadczeń w pracowni tej nie było szczepów oryginalnych X_2 i X_{19} . Surowica królika uodpornionego jednym z tych szczepów aglutynowała wszystkie 3 bardzo intensywnie (również szczepy oryginalne X). Przechowywane zawiesiny bakteryjne zachowały w ciągu długiego czasu ten stopień aglutynacji, w czem różnią się od autentycznych odmienców X_{19} , które w zawiesinie w roztworze fizjologicznym soli kuchennej po kilku tygodniach tracą zdolność zlepiania się. (Dziwne przeciwieństwo wobec stałej zdolności zlepiania się odmienca X_{19} , przy przechowywaniu w hodowlach!). Wreszcie *Wólc* na 116 badanych szczepów odmienców zwykłych znalazł 2 t. j. 2.5% typu X_{19} .

Szczepy *Proteus* X — wyosobnione przezemnie nie pozostawały też co do pochodzenia (miejsca występowania) w żadnym związku z durem plamistym. Trzy szczepy pochodziły z krwi, z tych 2 z przypadków grypy; były to szczepy świeżo wyosobnione. 5 szczepów pochodziło z kału, z przypadków czerwonki lub podejrzanych o czerwonkę. Jeden szczep był wyosobniony z wody. Znalazłam zatem wśród 100 szczepów (odmienców) pałeczek pospolitych 9, t. j. 9% należących do typu X_{19} , t. j. taki sam ich odsetek, jaki znajdowano w materiale pochodzącym z przypadków tyfusu plamistego. Przypadkowe zanieczyszczenie tych kultur brałam pod rozwagę, wydaje mi się ono jednak nieprawdopodobnem. Przemawia przeciw temu przede wszystkim liczba 9%, przecież zbyt duża, ażeby mogło chodzić w tych wypadkach o zanieczyszczenie, a były to szczepy w przeważnej ilości świeżo wyosobnione, nieprzeszczepiane i pochodziły z pracowni tak odpowiedzialnych, jak *Dra Eisenberga* i doc. *Sierakowskiego*; jeden z tych szczepów pochodził z muzeum zakładowego.

Sklonna więc jestem przyjąć, że odmiana *Proteus* X_{19} , opisana poraz pierwszy przez *Wčila* i *Felixa*, nazwana przez nich gatunkiem *Proteusów* „specyficznych“, jest również dość szeroko rozpowszechniona i występuje w przyrodzie obok in-

nych grup, (typów) pałeczek pospolitych, w postaci saprofitów i pasorzytów, stanowiąc około 10%₀. Z przypadków tyfusu plamistego nie otrzymano większego odsetka odmieńców typu X.

Wobec takiego rozpowszechnienia w przyrodzie grupy *Proteus* X, należałoby przyjąć, że nie pozostaje ona w żadnym związku z etiologią tyfusu plamistego i że stosunek tej grupy do duru plamistego jest raczej przypadkowy. Wogóle zaś co do stosunku bakteryj *Proteus* X do tyfusu plamistego postawiono mnóstwo hipotez, jednakowoż sprawa ta nie wchodzi w zakres niniejszej pracy.

Wyniki powyższej pracy doświadczalnej można ująć w następujące punkty:

- 1) gatunek pałeczki pospolitej nie przedstawia większej zmienności niż inne gatunki bakteryj. Jej cechy morfologiczne są raczej w identycznych warunkach obserwacji stałe, to samo dotyczy cech wzrostu. Zdolność odszczepiania zmiennych form mutacyjnych (np. formy O) jest cechą, którą inne gatunki bakteryj wykazują w wyższym jeszcze stopniu; ogólnie przyjęta nazwa odmienca nie jest właściwie usprawiedliwiona.
- 2) Pałeczka pospolita jest bardziej oporna na działanie środków odkażających niż bakterje chorobotwórcze żyjące w przewodzie pokarmowym człowieka np. bakterje czerwone *Shiga*.
- 3) Zapomocą metod serologicznych (aglutynacja) można szczepy pałeczki pospolitej rozbić na szereg odmian (grup, ras.), z tych dwie są szczególnie rozpowszechnione w przyrodzie, stanowiąc przeszło 63% wszystkich opracowywanych przezemnie szczepów z wyjątkiem szczepów *Proteus* X.
- 4) Odmiana typu pałeczki pospolitej opisana przez *Weila* i *Felixa* pod nazwą *Proteus* X (X_2 i X_{19}) jest też w przyrodzie dość rozpowszechniona.

Aglutynacja Tablica B. a)

Surowice aglutynujące Nr. Miano:	Szczepy pałeczek pospolitych: Proteus X ₂ i X ₁₀ .																			
	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118		
	X ₂ 0	X ₂ H	X ₁₉ 0	X ₁₉ H	X ₁₉	X ₁₉	X ₁₉	X ₁₉ H	X ₁₉ 0	X ₁₉	X ₂	X ₂	X ₂ H	X ₂ 0	X ₁₉ a	X ₁₉ b	X ₁₉ c	X ₁₉ d.		
	Weil	Weil	Weil	Weil	Warsz.	Praga	Krak.			muzeum	Felix	Hyg.								
I. z duru pla- mistego 10.000	—	—	10.000 +++	10.000 ++	10.000 ++	10.000 ++	10.000 +++	10.000 ++	20.000 +++	10.000 +++	—	—	—	—	10.000 +++	10.000 +++	10.000 +++	10.000 +++		
II. z duru pla- mistego 8.000	—	—	8.000 ++	10.000 ++	1.000 ++	4.000 ++	1.000 ++	10.000 +	1.000 ++	10.000 ++	—	—	—	—	10.000 +++	10.000 +++	10.000 +++	10.000 +++		
III: normalna ludzka kontrolna	—	—	200 +	200 +	—	—	—	100 +	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		

Tablica B.b).

Surowice aglutynujące Nr. Miano:	Szczepy pałeczek pospolitych.																			
	1	2	3	5	4	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
I. z duru plamistego 10.000	—	—	—	—	—	—	—	100 ++	—	—	—	100 ++	—	—	2.000 +++	—	—	100 ++	—	—
II. z duru plamistego 8.000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2.000 ++	—	—	—	—	—
III. normalna ludzka kontrolna	—	—	—	—	—	—	—	100 ++	—	—	100 +	100 +	—	—	100 +	—	—	100 +	—	—

Tablica B. c)

Surowice aglutynujące Nr. Miano:	Szczepy pałeczek pospolitych.																			
	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
I. z duru plamistego 10.000	—	—	—	—	—	—	10.000 +++	1.000 ++	—	10.000 +++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
II. z duru plamistego 8.000	—	—	—	—	—	—	10.000 +++	2.000 ++	—	10.000 +++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
III. normalna ludzka kontrolna	100 +	—	—	—	—	—	100 +	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tablica B. d.)

Surowice aglutynujące Nr. Miano.	Szczepy pałeczek pospolitych:																			
	41	32	43	44	45	46	47	48	9	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
I. z duru plamistego 10.000	—	—	—	—	—	10.000 +++	—	10.000 +++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
II. z duru plamistego 10.000	—	—	—	—	—	10.000 +++	—	10.000 +++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
III. normalna ludzka kontroln.	—	—	—	—	—	100 +	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tablica B. e)

Surowice aglutynujące Nr. Miano:	Szczepy pałeczek pospolitych:																			
	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
I. z duru plamistego 10.000	—	100 ++	—	—	—	100 +	—	—	—	—	—	—	—	—	10.000 +++	—	—	10.000 +++	—	—
II. z duru plamistego 8.000	—	100 ++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5.000 ++	—	—	4.000 +++	—	—
III. normalna ludzka kontroln.	—	100 ++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	100 +	—	—	100 +	—	—

Tablica B. f.)

Surowice aglutynujące Nr. Miano:	Szczepy pałeczek pospolitych:																			
	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
I. z duru plamistego 10.000	—	—	—	—	—	—	—	—	100 +	—	—	—	1.000 +++	—	—	—	—	—	—	—
II. z duru plamistego 8.000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.000 +++	—	—	—	—	—	—	—
III. normalna ludzka kontroln.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

- 5) Szczepy wykazujące własności zlepne przy zetknięciu z surowicą chorych na dur plamisty, spotyka się nie tylko w materiale, pochodzącym z przypadków duru plamistego, lecz także w przyrodzie w tym samym mniej więcej odsetku, w jakim znaleziono je w materiale z duru plamistego (około 9%).

Poczuwam się do obowiązku złożenia na tem miejscu serdecznego podziękowania Prof. Dr *Marjanowi Gieszczykiewiczowi* za podanie mi tematu oraz za cenne kierownictwo.

L I T E R A T U R A.

Podręczniki:

1. Lehmann Neumann: R. O. Atlas und Grundriss der Bakteriologie. VI Aufl. München. Lehmann 1920.
2. Benecke W., Bau und Leben der Bakterien. Leipzig Teubner 1912.
3. Fränkel: Grundriss der Bakterienkunde. Berlin 1877.
4. Bechhold. Die Kolloide in Biologie und Medizin. IV Aufl. Dresden. Steinkopf 1922.
5. Dieudonné-Weichhardt. Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie IX. Aufl. Leipzig. Barth 1918.
6. Kruse: Proteus, w podręczniku Flügge. Die Mikroorganismen 1896.
7. Migula: System der Bakterien.
8. E. Gottschlich: Allgemeine Biologie, Allgemeine Morphologie w podręczniku Kolle-Wassermann: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen II. Aufl. I Band Jena Fischer 1912.
9. Paltauf: Die Agglutination (w podręczniku Kolle-Wasserman Handbuch der pathogenen Mikroorganismen II Aufl. Bd. II 1912 Jena-Fischer.
10. Volk: Technik und Methodik der Agglutination, Serodiagnostics der Bakterien mittels Agglutination. Handbuch d. Techn. und Methodik der Immunitätsforschung von Kraus und Lewaditi. Bd. II. Jena-Fischer 1909.
11. Ehrlich: Ueber Antigene und Antikörper. Handb. d. Techn. und Method. der Immunitätsforschung von Kraus und Lewaditi Bd. I. Jena-Fischer 1907.
12. Baur: Einführung in die experimentelle Vererbungslehre. Berlin, Bornträger 1911.
13. Johansen W. Elemente der exakten Erblchkeitslehre. III. Aufl. Jena-Fischer 1926.
14. Eisenberg Ph. Ueber Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen. Ebenda. Berlin Springer 1914.

39. Finger i Kollert. Wiener klin. Wochenschr. 1918, str. 27, cyt. w Zentralbl. Ref. (8, str. 519.
40. Krukowski. Zeitschr. für Hygiene. T. 39, 1923 r.
41. Cantu. An. d. l'Inst. Pasteur T. 25 1911.
42. Metschnikoff. An. d. l'Inst. Pasteur T. 28 1914.
43. Bertrand. An. d. l'Inst. Pasteur T. 28 1914.
44. Berthelot. An. d. l'Inst. Pasteur. T. 28 1914.

De l'Institut Vétérinaire et Médecine exper, à Cracovie
Directeur Prof. Dr. Juljan Nowak.

RECHERCHES EXPERIMENTELLES SUR LE „BACTERIUM VULGARE.“ (PROTEUS).

P A R

DR SELDA HORN.

Mémoire referé en resumé pendant le Congrès de médecins et naturalistes
à Varsovie en 1925

R É S U M É

1) L'espèce de „Bacterium vulgare“ ne présente pas une plus grande variabilité, que beaucoup d'autres espèces microbiennes.

Ses qualités morphologiques et son pouvoir du développement sont plutôt constants, les conditions d'observation restant invariables. Le pouvoir de produire des formes variables (par exemple la forme „O“) est une qualité que d'autres microbes possèdent même à un plus haut degré. Le nom généralement admis „Proteus“ n'est pas suffisamment justifié.

2) Le „Bact. vulg.“ est plus résistant aux agents désinfectantes que les microbes pathogènes des voies gastro-intestinales de l'homme.

3) A l'aide des méthodes sérologiques (agglutination) on peut subdiviser l'espèce ee „Bact. vulgare“ en plusieurs variétés (groupes, races), dont deux sont particulièrement fréquentes dans la nature. donnant 63%, de toutes les souches examinées par moi (à l'exception de Proteus X).

4) Les variétés X_2 et X_{19} décrites par *Heil* et *Felix* appartiennent à un type assez fréquent dans la nature.

5) Les souches donnant la réaction d'agglutination avec le sérum obtenu des cas de typhus exanthématique peuvent être rencontrées non seulement chez les malades de typh. exanthém., mais aussi bien dans la nature en même proportion que chez les typhiques.

Wpłynęło 27.I 1929.

Z Zakł. Chemji Lekarskiej U. J. Dyrektor Prof. Dr. Marchlewski i z zakł.
Fizjologii U. J. Dyrektor Prof. Dr. Maydell.

O PRZYGOTOWYWANIU INSULINY.

P O D A Ł.

DR. JERZY KAULBERSZ
(Kraków)

Wkrótce już po pierwszym stwierdzeniu przez *Mebring'a* i *Minkowskiego* (1) w r. 1889 cukrzycy u psów z wyluszczoną trzustką zaczęto przygotowywać w celach leczniczych preparaty trzustkowe. Podawano je zarówno doustnie, jak śródżylnie i podskórnie. Rezultaty okazały się jednak bardzo nikłemi.

Wyciągi wprowadzane doustnie najczęściej zupełnie nie miały wpływu na hiperglikemję. Wypadki pozytywne były rzadkie, notowali je tylko niektórzy autorowie angielscy w latach 1893 i 1894 w *Brit. med. Journ.* (*White* 2, *Wood* 3. *MacKenzie* 4, *Wills* 5, *Williams* 6, *Sibley* 7). a w r. 1895 francuscy i niemieccy (*Ausset* 8, *Bormann* 9). Nawet niewątpliwe zlokalizowanie wewnątrzno wydzielniczej czynności trzustki w wyspach Langerhansa przez *Schultze*go (10) *Sobolewa* (11) w r. 1900 nie poprawiło wyników. Albowiem wyciągi robione przez *Rennie* i *Fraser'a* (12) wyłącznie z wysepek Langerhansa, co możliwem jest u ryb kostnych ze względu na istniejące tam stosunki anatomiczne trzustki, też nie dały pewnych rezultatów; tylko w zupełnie wyjątkowych wypadkach parogramowe dawki wyciągów trzustkowych obniżały ilość cukru we krwi diabetyków.

Również wstrzykiwania podskórne i śródżylnie wyciągów z trzustki w soli fizjologicznej lub glicerynie robione przez *Minkowskiego* (13), *Gleya* (14), *Hedona* (15) *Thirolloia* (16) i in. nie działały skutecznie poza kilku dodatnimi wypadkami, obserwowanymi przez *Caparelliego* (17) oraz *Battistiniego* (18). Dobrze wyniki widział u ludzi i zwierząt *Blumenthal* (19) po wstrzykiwaniu soku wyciśniętego z trzustki, odbiałczonego, lecz toksyczne objawy były tak silne, że dalszych prób zaniechał.

Najbliższymi otrzymania czynnych preparatów trzustkowych byli *Zülzer* (20) w r. 1908 i *Scott* (21) w r. 1911. *Zülzer* otrzymywał czynny wyciąg z trzustek cieląt, którym godzinę przed ich zabiciem po nakarmieniu podwiązywał żyły trzustkowe. Wyciąg ten, zaprawiony alkoholem i wstrzykiwany śródżylnie po poprzednim wprowadzeniu adrenaliny wywoływał glikozurję i ketonurję. Jednakowoż i tutaj zjawiska następne, jak gorączka i osłabienie, powstałe zapewne wskutek działania toksycznego, były tak silne że *Zülzer* dalszych prób zaprzestał nie tylko na ludziach ale i na zwierzętach. *Scott* stosował tu racjonalną metodę podwiązywania kanałów trzustkowych tym zwierzętom, których trzustki służyć miały do przygotowywania insuliny. Ponieważ jednak zanik zewnętrzno-wydzielniczej części gruczołu wydawał mu się na tej drodze niezupełny, przez to później ograniczał się do unieszkodliwiania zaczynów trzustkowych silnym alkoholem i wysuszony wyciąg zaprawiał wodą zakwaszoną otrzymując w ten sposób substancję, która obniżala u psów pozbawionych trzustki czyli t. zw. psów trzustkowych, ilość cukru we krwi i zmniejszała współczynnik $\frac{D \text{ (Dekstroza)}}{N \text{ (Ciepła azotowe)}}$. *Scott* nie był jednak pewny, czy rzeczywiście miał substancję czynną, gdyż jednocześnie następowało u zwierząt obniżenie ciepłoty, któremu można było przypisać wspomniane działanie. W r. 1913 zauważyli *Knowlton* i *Starling* (22) przy przepuszczaniu płynu odżywczego przez wypreparowane serce i płuca, że mniej cukru znika z niego, jeśli używać serca zwierzęcia diabetycznego, więcej natomiast gdy do płynu krążącego dodać wyciągu z trzustki, przygotowanego tak samo, jak sekretyna trzustkowa, na kwasie solnym i później zobojętnionego. Płyn, przepuszczany

przedtem kilkakrotnie przez naczynia trzustkowe, również zużywa więcej cukru z serca izolowanego, niż świeży płyn odżywczy (*Clark* 23). Przeciwno ostatnio przytoczonym spostrzeżeniom przemawiały jednak opublikowane w tym samym czasie prace *Murlin'a* i *Kramer'a* (24), które pokazały, że dużą rolę w zmniejszaniu ilości cukru grają zasady znajdujące się w wyciągach trzustki, a w doświadczeniach *Knowltona* i *Starling'a* prawdopodobnie i dwuwęglan sodowy, stosowany do zobojętnienia kwaśnego wyciągu.

Niektóre jednak prace z dwóch pierwszych dziesiątków lat obecnego stulecia przemawiały stanowczo za hormonalnem działaniem trzustki *Kleiner* i *Meltzer* (25) zaobserwowali, że u psów trzustkowych hiperglikemja, powstająca po wprowadzeniu do krwi cukru gronowego, ustępuje szybciej, jeśli jednocześnie z cukrem wstrzyknąć wyciąg trzustki w soli kuchennej. Tak samo spostrzeżenia *de Mayera* (26), jak również i *Watermanna* (27) dotyczące gromadzenia się większej ilości glikogenu w wątrobie podczas przepuszczania przez nią wyciągu z trzustki lub krwi z żyły trzustkowo-dwunastnicowej, przemawiały za wewnętrżno-wydzielniczem działaniem trzustki.

Jednemi z najbardziej przekonujących w tym kierunku były doświadczenia *Hedona* z r. 1910 (28), który połączył naczynia psa normalnego i trzustkowego anastomozami na krzyż obu tętnic szyjnych. U zwierzęcia diabetycznego ilość cukru we krwi wtenczas zmniejszała się a po rozłączeniu obu zwierząt znów się powiększała. Doświadczenia te były potwierdzeniem obserwacji *Gleya* z r. 1891 (14) według których podwiązanie wszystkich żył trzustkowych sprowadzało cukrzycę. Ponieważ cukrzyca pozostaje również po podwiązaniu przewodu piersiowego, jak wykazał *Biedl* (2c) w r. 1898, przeto prawdopodobnem jest też przechodzenie wydzieliny trzustkowej drogą naczyń limfatycznych,

Pierwsza insulina ponad wszelką wątpliwość czynna otrzymana została, jak wiadomo, w r. 1921 przez *Bantinga* i *Besta* (30) w Toronto (Kanada). Badacze ci, wychodząc z założenia, że czynna substancja ulega niszczeniu przez trzustkowe zaczyny trawienne, posługiwali się w pierwszych swo-

ich poszukiwaniach trzustkami psów, którym na kilka tygodni przedtem podwiązywali kanały trzustkowe. Wstrzyknięcie śródżylnie wyciągu takiej trzustki obniżało stale znacznie ilość cukru we krwi psa trzustkowego. Później okazało się, że podwiązywania przewodów trzustkowych nie jest konieczne, że wyciągi czynne można otrzymać również i z trzustek normalnych. Do tego celu nadają się przedewszystkiem trzustki płodów ciążących, znajdujących się w stadium rozwoju, w którym, według badań *Ibrahim* (31) zewnątrz - wydzielnicze części trzustki nie są jeszcze rozwinięte, zaś wysepki *Langerhansa* już są w pełni wytworzone, dalej i trzustki zwierząt dojrziałych, w których albo na skutek wielokrotnego wstrzykiwania sekretyny zmniejszona jest ilość fermentów, albo czynność zacyznów zostaje zahamowana w czasie preparowania insuliny, np. przez przygotowanie wyciągu w zakwaszonym alkoholu.

Chociaż zasadniczo *Banting* i *Best* nie zrobili żadnego nowego odkrycia, to jednak doprowadzili oni do końca niezakończonych i zarzuconych prac swych poprzedników, i dowiedli, że z trzustek otrzymać można wyciąg bezwarunkowo czynny.

Chemicznie opracował przygotowanie insuliny biochemik *Collip* (32) z Edmontona (Kanada). Jego metoda stanowi podstawę wszystkich metod późniejszych. Polega ona na wyciąganiu insuliny alkoholem rozcieńczonym i strącaniu jej alkoholem absolutnym.

W szczególności metoda *Collipa* przedstawia się jak następuje:

Świeżo pokrajaną trzustkę zalewa się alkoholem 95% w tej samej objętości na przeciąg kilku godzin. Wyciąg sączy się najpierw przez gazę lub chustkę, a potem przez zwykły filtr. Do przesączu dodaje się 2 części 95% alkoholu i przez to strąca się większą część białek, zaś czynna substancja pozostaje w roztworze. Ponownie filtruje się i zagęszcza przesącz przez destylację w próżni w cieplecie 18 — 30° C, po usunięciu strąconego tłuszczu za pomocą eteru warstwę wodną zagęszcza się dalej w próżni aż do konsystencji pasty, dodaje się potem 80% alkoholu i wiruje. Białka zostają strącone, insulina pozostaje w roztworze alkoholowym. Przez dodanie do tego roztworu kilkakrotnej objętości stężonego alkoholu insulina zostaje strąconą. Zbiera się ją na lejku *Buchnera*, rozpuszcza w wodzie i sączy następnie przez sączek *Berkefelda*.

Best i *Skott* (33) wprowadzili do tej metody przy wyrabianiu insuliny na większą skalę taką modyfikację, że używali zamiast alkoholu 95% acetonu zakwaszonego bardzo rozcieńczonym kwasem mrówkowym lub octowym.

Na podstawie metody *Collipa* powstały różne sposoby nowoczesnego wyrabiania insuliny, różniące się od siebie rodzajem i reakcją płynów wyciągających oraz substancjami, używanymi do strącania. Przygotowywano wyciągi wodne i alkoholowe kwaśne i zasadowe. Najczęściej wraz z *Collipem* używa się alkoholu etylowego, który z wyjątkiem najwyższych stężeń (93 — 100%) rozpuszcza insulinę i hamuje czynność fermentów. Do alkoholu dodaje się kwasu solnego lub siarkowego w celu pewniejszego unieczynnienia zaczynów trzustkowych, które niszczą insulinę. Zakwaszenie nie jest jednak konieczne gdyż otrzymać można insulinę również z wyciągów alkoholowych, do których dodane są zasady. Znacznie tańsze jest wyciąganie insuliny wodą zakwaszoną i używanie alkoholu tylko do rozpuszczania i czyszczenia już strąconej insuliny. Można nawet używać, jak się okazało, w niniejszej pracy wody zalkalizowanej, jeśli tylko przestrzegać niektórych niżej podanych warunków.

Ponieważ szereg metod przygotowania insuliny daje różne wyniki co do ilości otrzymanej substancji czynnej i różni badacze przy stosowaniu jednych i tych samych metod mają rozmaite rezultaty, przeto wskazane było przeprowadzić badania porównawcze kilku metodami. Z polecenia J.W.P. Prof. Marchlewskiego sprawdziłem przygotowanie insuliny metodą *Dudley i Starlinga* (35) posługującą się alkoholem zalkalizowanym jako substancją wyciągającą i do tego dołączyłem przygotowanie insuliny z wyciągów kwaśnych alkoholowych metodą *Doisy, Somoogy i Shaffera* (34), z kwaśnych wodnych metodą *Murlina* (36—38) i współpracowników oraz udało mi się też otrzymać insulinę z wyciągu wodnego alkalicznego przy jednoczesnym ściśle przestrzeganiu: 1) niskiej ciepłoty wyciągu i 2) jego stężenia jonów wodorowych, szczególnie podczas ogrzewania.

Dość często stosowana bywa metoda *Doodsa i Dickensa* (39) polegająca na rozdrabnianiu świeżej trzustki z kwasem pikry-

nowym i wyciąganiu powstałego osadu acetonem. Ponieważ jednak metodą tą się nie posługiwałem, przytaczam tutaj tylko szczegółowo sposób przygotowania insuliny czterema wyżej wymienionemi i przezemnie wypróbowanemi sposobami.

Miareczkowanie każdego z otrzymanych preparatów insuliny przeprowadzałem na królikach, żywionych owsem i sianem. wagi około 2 kgr. (odchylenia wynosiły do 200 gr.), głodzonych od 24 godzin. Pokarm taki stosowałem dlatego, że krew staje się wtenczas według badań *Pape'go* (40) dosyć odporną na działanie insuliny przy jednoczesnej miernej kwasicy, natomiast pokarm jarzynowo-siewny wywołuje alkalozę i nadwrażliwość na insulinę. Króliki ciemne są naogół, jak to już zauważyli *Cambridge i Howard* (41) wrażliwsze od jasnych, a w lecie wrażliwość jest większa niż w zimie. Różnice indywidualne w reakcji poszczególnych królików nie były w moich doświadczeniach tak duże, jak u niektórych innych autorów np. u *Wiechowskiego* (42). Pomimo to czynność preparatów sprawdzać trzeba na możliwie dużej liczbie zwierząt, gdyż różnice bezwzględnie istnieją. W swojej pracy ograniczyć się musiałem do 12 królików każdorazowo. Przytem 4 króliki dostawały zawsze podskórnie jedną i tę samą dawkę insuliny.

Cukier we krwi badany był mikrometodą Banga w $\frac{1}{2}$, 2 i 4 godziny po wstrzyknięciu podskórnem insuliny, a oprócz tego zawsze oznaczona była początkowa ilość cukru.

Króliki używane były w odstępach conajmniej 5 dniowych. Za jednostkę insuliny przyjmowałem dawną jednostkę torontońską, czyli tę ilość, która u 75% badanych królików, głodzonych od 18 (w moich doświadczeniach 24) godzin obniżała ilość cukru w przeciągu 2 — 4 godzin do 0,045%. Podstawą wyników było oznaczanie ilości cukru we krwi, a nie zjawianie się drgawek, gdyż te powstały przy zmiennych ilościach cukru, czasem już przy 0,045%, często zaś przy większem obniżeniu drgawek nie było.

Dawki insuliny działają naogół proporcjonalnie do wagi królików. *Stross i Wiechowski* (42) stwierdzali prostą proporcjonalność na królikach wagi 1700—2500 gr., według innych autorów np. *Waltersa* (43) insulina działa proporcjonalnie do

kwadratu wagi. Czynność dawek insuliny nie jest ściśle proporcjonalna do ich wielkości, gdyż dawki większe działają stosunkowo słabiej. Ilość insuliny, przewyższająca jednostkę często działa słabiej niż odpowiadająca jednostce.

Metoda *Doisy*, *Somogyi* i *Shaffera* czyli otrzymywane insuliny z kwaśnego wyciągu alkoholowego.

Przygotowywanie insuliny tą metodą przedstawia się jak następuje:

Do 1 kgr. trzustki wołowej posiekanej dodaje się 30 cm³ 10 n. H₂ SO₄ oraz 1 $\frac{1}{2}$ litra 97% alkoholu. Kwas siarkowy ma być odpowiedniejszy od solnego, stosowanego przez *Fengera* i *Wilsona* (44) z powodu mniejszego pęcznienia w nim tkanek i lepszego wskutek tego sączenia wyciągu niezobojętnionego. Wyciąg pozostawia się 4 — 12 godzin w ciepłocie pokojowej, potem filtruje się go przez noc. Pozostałość na sączku zostaje wyciśnięta i dodana do płynu przesączonego, ewentualnie wyciągnięta jeszcze 60—70% alkoholem. Połączone przesące o objętości 2,1 litra na 1 kgr. trzustki suszy się wentylatorem w tunelu, przez który przepuszcza się strumień ciepłego powietrza o t. 40—45°C, zagęszczając do $\frac{1}{10}$ początkowej objętości. Ciepłota parującego płynu wynosi przytem około 30°C. Nie mogąc zastosować tego urządzenia ze względów technicznych, koncentrowałem wyciągi przez destylację w próżni przy tej samej ciepłocie parującego wyciągu. Zagęszczony roztwór sączy się potem dla usunięcia tłuszczu, a sączek przepłukuje się małemi ilościami wody aż do otrzymania 200 cm³ jasnego przesączu na 1 kgr. trzustki. Do każdych 100 cm³ tego przesączu dodaje się 40 gr siarczanu amonowego i rozpuszcza je mieszając ciągle. Preparat pozostawia się potem na kilka godzin w lodowni. Wytwarza się wtenczas lepki brunatny osad, który przylega do ścian naczynia, i od którego bez strat odlać można płyn. Osad ten rozpuszcza się w 100 cm³ wody na każdy 1 kg. trzustki, poczem strąca się go powtórnie przez dodanie $\frac{2}{3}$ objętości stężonego roztworu siarczanu amonowego. Znów pozostawia się wytworzony osad w lodowni na kilka godzin, a następnie rozpuszcza się go w wodzie z dodatkiem $\frac{1}{10}$ n. amoniaku aż do PH=6—8. Insulina przechodzi do roztworu, osad zaś zostaje odwirowany i wymyty wodą, którą dolewa się do roztworu insuliny w takiej ilości, żeby na 1 kg. trzustki wypadło 100 cm³ roztworu. Następnie dodaje się rozcieńczonego kwasu octowego do reakcji PH = 5, przyczem powstaje kłaczkowaty osad, który po kilku godzinach zostaje odwirowany i wymyty kwasem octowym o PH=5. Z roztworu

o powyższem PH, trzymanego w zimnym pokoju, po kilku dniach wypada osad w jeszcze większej ilości, który w połączeniu z poprzednim przedstawia całą czynną insulinę. Osad ten można jeszcze oczyścić, myjąc go w wirówce wodą i rozpuszczając potem w 5—10 cm³ $\frac{1}{10}$ n. kwasu octowego na 1 kg. trzustki, a następnie dodając 20% $\frac{1}{10}$ n. ługu sodowego. Wtenczas $\frac{1}{5}$ kwasu octowego jest zobojętniona i PH wynosi około 4. Insulina pozostaje w roztworze a kwaśne białka zostają strącone. Po pozostawieniu preparatu na kilka godzin w zimnie osad zostaje odwirowany i przemyty wodą, którą dolewa się do roztworu. Następnie dodaje się ługu sodowego w ilości odpowiadającej połowie dodanego kwasu octowego, wtenczas strąca się cała insulina w PH = 5.

Metodą tą przygotowywałem insulinę 10 razy, otrzymując przeciętnie 70 mg. czynnej substancji na 1 kg. trzustki. Najmniejszą ilością były 48 mg., największą 86 mg.

Preparat rozpuszczałem w lekko zakwaszonej wodzie (PH = 4) w stosunku 1 mg. na 10 cm³, czyli w 1 cm³ roztworu znajdowało się wtenczas 0,1 mg. insuliny.

Miareczkowanie przeprowadzałem w sposób, wskazany na tabl. I. Badanie cukru we krwi królika robione było w $\frac{1}{2}$, 2 i 4 godziny po podskórnem wstrzyknięciu insuliny.

Tablica I.

Miareczkowanie insuliny otrzymanej 15/III 1927.

Waga królika	kolor królika	Ilość wstrzykniętej insuliny w mg.	Ilość cukru we krwi przed wstrzyknięciem	Ilość cukru we krwi po wstrzyknięciu (w 2 godziny)
1950	ciemny	0,05	0,111	0,065
2050	„	0,1	0,123	0,042
2120	jasny	0,05	0,108	0,087
1870	ciemny	0,1	0,135	0,044
1980	jasny	0,1	0,116	0,056
2100	ciemny	0,05	0,142	0,082
2080	jasny	0,1	0,136	0,061
1820	ciemny	0,05	0,094	0,058
1960	„	0,2	0,119	0,04 drg.
2020	jasny	0,2	0,134	0,043
1930	ciemny	0,2	0,141	0,039
1890	„	0,2	0,086	0,058

Czterem królikom wstrzyknąłem $\frac{1}{2}$ cm³ roztworu 1 : 10000, czyli 0,05 mg. U 2-ch z nich, jak wskazuje tabl. I, nastąpił spadek ilości cukru we krwi, u jednego do 0,065%, a u drugiego do 0,058% u 2-ch pozostałych nastąpiło obniżenie nieprzekraczające 0,08%. Pcczątkowe ilości cukru wynosiły wszystkie z wyjątkiem 2-ch ponad 0,1%. Cztery inne króliki dostały 1 cm³, czyli 0,1 mg. insuliny. U dwóch z nich ilość cukru opadła we krwi poniżej 0,045%, przytem u jednego wystąpiły drgawki u reszty hipoglikemja była znacznie mniejsza. Wreszcie czterem królikom wstrzyknięto 2 cm³, czyli 0,2 mg. insuliny. U trzech z nich nastąpił spadek ilości cukru poniżej 0,045% i u jednego wystąpiły drgawki.

Dla ściślejszego ustalenia dawki, powodującej obniżenia ilości cukru do t. zw. granicy drgawek, czyli do 0,045% wstrzykiwałem po 5 dniach tym samym królikom ilości pośrednie między 1, a 2 cm³. 4 króliki dostały 1,2 cm³, 4 — 1,4 cm³ 4 — 1,6 cm³. W pierwszej grupie granicę drgawek osiągnięto 2 razy, w drugiej — raz, w trzeciej — 3 razy. Wobec tego 1,6 cm³ roztworu, czyli dawka 0,16 mg. insuliny była najmniejszą, jaka w 75% doświadczeń obniżyła ilość cukru do granicy drgawek i dlatego mogła być przyjęta za jednostkę.

Ponieważ z 1 kg. trzustki otrzymywałem przeciętnie 70 mg. insuliny, to ilość jednostek króliczych z 1 kg. trzustki wynosi $\frac{70}{0,16} = 425$, zaś jednostek klinicznych $425 \cdot 3 = 1275$ *Doisy*, *Somoyi* i *Shaffer* dostawali czasem do 2500 jednostek klinicznych, co możliwe jest zapewne tylko przy urządzeniach specjalnie do tej metody zastosowanych. Insulina ta dawała słabą reakcję biuretową.

2. Metoda Murlina i współpracowników, czyli otrzymywanie insuliny z wyciągu kwaśnego wodnego.

Metodą prędszą i mniej kosztowną, bo zużywającą znacznie mniejsze ilości alkoholu, jest metoda *Murlina* i współpracowników (36 — 38). Alkohol etylowy służy tu tylko do rozpuszczania i oczyszczania już straconej insuliny, do wyciągania jej używa się natomiast kwaśnego roztworu wodnego, a do

strącenia — soli kuchennej i alkoholu amylowego. Metodą tą można w kilkanaście godzin otrzymać czynną insulinę, przygotowując ją w następujący sposób.

Trzustkę przyniesioną z rzeźni w ochłodzonym do $0^{\circ} \frac{1}{3}n$ HCl rozdrabnia się w maszynie do siekania mięsa, i oblewa 4 — 5 krotną ilością $\frac{1}{3} n$. HCl. Mieszanina ogrzana zostaje do 75° i następnie oziębia ona pod kranem wodociągowym. Po usunięciu skrzepłego tłuszczu wyciąg cedzi się przez gazę, doprowadza do PH 4,1 dodając n. NaOH, a następnie sączy się go przez gruby sączek. Pozostałość parokrotnie wyciąga się jeszcze rozcieńczonym kwasem solnym o PH=2, i dodaje potem do litra połączonych przesączów 250 g. NaCl, mieszając aż do całkowitego rozpuszczenia. W powstałym osadzie znajduje się cała insulina i białko. Po 2-ch godzinach osad zostaje oddzielony i rozpuszczony w 70% alkoholu. Insulina przechodzi do roztworu, nierozpuszczalne białka zostają usunięte następnie dodaje się do roztworu insuliny 3 — 5-krotną objętość alkoholu amylowego i wstrząsa mieszaninę, potem wiruje się, zbiera osad, powstający na granicy warstwy wodnej i alkoholowej i rozpuszcza go w 80% alkoholu. Z przesączowego roztworu usuwa się alkohol przez destylację w próżni lub, strumieniu powietrza, a suchą pozostałość rozpuszcza się w zakwaszonej wodzie o PH=4.

W powyższy sposób przygotowywałem insulinę 12 razy. Ilość otrzymanej substancji czynnej wahała się od 55 mg. do 118 mg. przeciętnie wynosiła 72 mg. Rozpuszczałem ją w wodzie w stosunku 1:10000, czyli w $1cm^3$ roztworu miałem tak samo jak w roztworze insuliny, otrzymywanej sposobem *Doisy, Somogyi i Shaffera*, 0,1 mg. insuliny.

Miareczkowanie preparatu przeprowadzone było również na 12 królikach. Tablica II wskazuje, że dawka insuliny 0,14 mg. odpowiadała już jednostce króliczej, gdyż w 73% doświadczeń obniżała ilość cukru do granicy drgawek. Była to insulina uzyskana z trzeciego i piątego przygotowania w ilościach 65 mg. i 84 mg. Dawki 0,05 mg., 0,1 mg., 0,13 mg., 0,14 mg. — nie odpowiadały jednostce, gdyż granica drgawek albo wcale nie była osiągnięta albo tylko w 50% doświadczeń.

Badanie cukru we krwi robione było w $\frac{1}{2}$, w 2 i w 4 godziny po podskórnem wstrzyknięciu na tablicy II podane są rezultaty, otrzymane po 2 godzinach.

Tablica II.

Standaryzowanie insuliny otrzymanej 28/IV. 1927.

Waga królika	Kolor królika	Ilość wstrzykniętej insuliny w mg.	Ilość cukru we krwi przed wstrzyknięciem	Ilość cukru we krwi po wstrzyknięciu w 2 g
2060	ciemny	0,05	0,132	0,095
2170	jasny	0,1	0,117	0,086
1920	ciemny	0,05	0,099	0,062
2110	jasny	0,1	0,124	0,081
1860	ciemny	"	0,116	0,042 drg.
1970	"	"	0,087	0,049
2100	jasny	0,05	0,107	0,079
1890	ciemny	"	0,122	0,091
2070	"	0,15	0,135	0,049 drg.
1640	jasny	"	0,128	0,062
2110	ciemny	"	0,122	0,043 drg.
2050	"	"	0,089	0,045
1900	"	0,14	0,093	0,044
2140	jasny	"	0,126	0,071
2010	ciemny	"	0,084	0,045
1880	"	"	0,116	0,068
2050	"	0,13	0,124	0,043
1880	jasny	"	0,119	0,076
2070	ciemny	"	0,108	0,081
2050	"	"	0,092	0,044

Ponieważ według tablicy II jednostka insuliny wynosi 0.15 mg., to na 72 mg., otrzymywane przeciętne z 1 kg. trzustki przypada $\frac{7200}{15} = 480$ jednostek króliczych, czyli 1440 klinicznych. Murlin i wspłpr. dostawali z 1 kg. trzustki świńskiej (swoje preparaty przyrządzałem z trzustki wołowej) przeciętnie 3000 jednostek klinicznych. W poszczególnych wypadkach uzyskiwałem tą metodą ilości bardzo małe, nie przekraczające 1000 jednostek, trzy razy zaś około 1800 jednostek, naogół więc ilości dość zmienne.

Insulina ta daje słabą reakcję biuretową. Natomiast reakcji tej nie daje według Murlina i współpr. (36) insulina wyciągana w $\frac{1}{3}$ n. HCl. przepływającym przez naczynia wyciętej trzustki. Taki preparat uzyskiwano w następujący spo-

sób: Po przepłynięciu przez naczynia trzustki $\frac{1}{3}$ n. HCl, zobojętniano do PH = 5,85, usuwano strącone białka, doprowadzono reakcję roztworu do PH = 4,1; potem dodawano NaCl 1 g. na 3,5 g. trzustki i wyparowywano roztwór do suchości. Nadmiar soli i białka usuwano przez kilkakrotne wyciąganie suchej substancji 80% alkoholem i suszenie roztworu, a ostatecznie pozostałą insulinę rozpuszczano w zakwaszonej wodzie o PH = 4,1. Na tej drodze Murlin i współpr. otrzymywali 2500—4500 jednostek klinicznych z 1 kg. trzustki.

3. Metoda Dudley i Starlinga czyli otrzymywanie insuliny z wyciągu zasadowego alkoholowego

Najwięcej, bo 15 preparatów insuliny zrobiłem w wyciągu alkoholowym zasadowym.

Dudley i Starling wychodzą z założenia, że w roztworze kwaśnym insulina podczas przygotowywania łatwo zostaje adsorbowaną przez różne substancje, w alkalicznym zaś adsorpcja nie następuje. Pomimo alkalicznej reakcji niszczące działanie trypsyny nie uwydatnia się, gdyż hamuje je alkohol i zimno.

W szczegółach metoda ta przedstawia się jak następuje: Do 1 kg. posiekanej trzustki dodaje się litr 95% alkoholu i 85 g. NaHCO_3 . Nalewkę tę pozostawia się w zimnie przez noc a następnie cedzi się ją przez chustkę z której reszta płynu wyciska się pod prasą. Płyn ma wtenczas reakcję PH = 7,5. Dodaje się do niego $1\frac{1}{2}$ krotną objętość 95% alkoholu i pozostawia znów noc w zimnie w ciepłocie — 3°C . Trzeciego dnia sączy się przez sączonego lodowatego uwalnia się go od alkoholu lodowatego w próżni na wodnej kąpieli w ciepłocie $40-55^{\circ}\text{C}$. Z zagęszczonego wodnego roztworu o objętości 150 cm^3 oddziela w rozdzielaczu tłuszczu przez rozpuszczenie go w eterze naftowym, zaś wodna warstwa oczyszcza się z resztek eteru naftowego przez ponowną 5 minutową destylację w próżni. Do wodnego roztworu dodaje się następnie 4 objętości alkoholu absolutnego i pozostawia mieszaninę na 10 godzin w zimnie. Czwartego dnia oddziela się płyn od osadu przez dekantację, dodaje do niego 2 części alkoholu absolutnego, i pozostawia na 12 — 14 godzin w zimnym pokoju. Piątego dnia przez ponowną dekantację oddziela się osad, zawierający insulinę, płucze się go alkoholem absolutnym i eterem bezwodnym i w końcu suszy

w próżni nad H_2SO_4 . Jest to t. zw insulina surowa, której otrzymywałem 0,75 — 2 g. z 1 kg. trzustki, przeciętnie 182 mg. a której Dudley i Starling dostawali do 2,4 g. na 1 kg. trzustki.

Tę insulinę surową czyści się metodą *Dudleya* stosowaną często też do czyszczenia insuliny surowej, otrzymanej innemi sposobami.

Wodny roztwór oddziela się od nierozpuszczalnych w wodzie części przez wirowanie, dolewa się potem wody aż do stężenia 1,5% surowej insuliny i doprowadza PH płynu do 5 przez dodanie kwasu lub zasady. Wytworzenie się tej reakcji łatwo zauważyć z powodu widocznego wtenczas lekkiego zmętnienia, spowodowanego powstaniem osadu w punkcie izoelektrycznym, następnie dodaje się $\frac{1}{2}$ objętości stężonego kwasu pikrynowego, pozostawia tę mieszaninę na 1—2 dni w spokoju i odlewa jasny płyn. Pozostały żółty osad rozciera się z małą ilością wody, poczem dodaje się trochę $\frac{1}{10}$ n Na_2CO_3 wśród wstrząsania aż do chwili, kiedy kolor płynu stanie się ciemno brunatny. Zaraz potem płyn sączy się w ciepłocie poniżej 10^0 przez sączek faldowany dobrze wymyty wodą destylowaną i rozcieńczą roztwór do zawartości 1,5—2 g pikrynianu na litr, przyjmując że ilość otrzymanego pikrynianu równa jest $\frac{1}{12}$ wagi insuliny surowej. Następnie dodaje się $\frac{1}{10}$ n. HCl w ilości równej użytej sodzie, przytem powstaje osad pikrynianu, zawierający insulinę. Na każdy litr płynu dodaje się jeszcze 250 cm^3 stężonego kwasu pikrynowego, ażeby uzupełnić strącenie insuliny. Powstały osad oddziela się po paru dniach przez dekantację od płynu, wymywa się go 5% roztworem kwasu pikrynowego i zbiera na sączku Buchnera, potem przenosi się osad jeszcze wilgotny do szklaneczki, w której wstrząsa się go z 10 — 15 cm^3 mieszaniny 25 cm^3 3n HCl i 75 cm^3 alkoholu stężonego na 1 gr. pikrynianu. Początkowo powstają ciemnobrunatne, oleiste krople, przy dalszem wstrząsaniu przechodzą one w żółty mętny roztwór. Przez dodanie do tego roztworu 10-krotnej objętości acetonu strąca się osad chlorowodoru insuliny. Osad ten przemywa się na sączku acetonem i eterem aż do usunięcia kwasu pikrynowego, potem suszy się go w eksikatorze, gdzie insulina stale powinna być przechowywana.

Z 1 klgr. trzustki otrzymywałem przeciętnie 82 mg. takiej oczyszczonej insuliny, przeprowadzając naogół czyszczenie tym sposobem 3 razy.

Przed wstrzyknięciem rozpuszczałem insulinę zarówno surową jak i oczyszczoną w lekko zakwaszonej wodzie. Insulinę

surową rozpuszczałem w stosunku 1 : 200, czyli w 1 cm³ roztworu znajdowało się 5 mg. insuliny, insulinę oczyszczoną w stosunku 1 : 1000, czyli 1 cm³ zawierał 0,1 mgr.

Miareczkowanie insuliny surowej przeprowadzałem jak wskazuje tablica III, wstrzykując podskórnie dawki 3,5—4,5 mg. czyli 0,7—0,9 cm³, insuliny zaś czyszczonej dawki 0,2—0,25 mgr. czyli 2—2,5 cm³.

Tablica III.

Miareczkowanie insuliny surowej otrzymanej 12.VII.1927.

Waga królika	Kolor królika	Ilość insuliny wstrzykniętej w mg.	Ilość cukru we krwi przed wstrzyknięciem	Ilość cukru we krwi po wstrzyknięciu
2120	ciemny	3,5	0,115	0,092
2040	"	"	0,107	0,078
1930	"	"	0,088	0,076
2080	"	"	0,098	0,058
2090	"	4,0	0,095	0,045 drg.
1860	jasny	"	0,117	0,043
1980	"	"	0,133	0,071
2050	ciemny	"	0,108	0,044
1890	"	4,5	0,141	0,041
2010	jasny	"	0,124	0,068
2150	ciemny	"	0,111	0,056
2200	"	"	0,128	0,045

Miareczkowanie insuliny oczyszczonej, otrzymanej 4.VIII.1927.

Waga królika	Kolor królika	Ilość insuliny wstrzykniętej w mg.	Ilość cukru we krwi przed wstrzyknięciem	Ilość cukru we krwi po wstrzyknięciu
2100	ciemny	0,22	0,123	0,095
2070	"	"	0,115	0,064
1910	"	"	0,089	0,056
2030	"	"	0,106	0,049
2060	"	0,23	0,098	0,044
1820	jasny	0,23	0,111	0,062
1950	"	0,23	0,124	0,073
2070	ciemny	0,23	0,114	0,045
1930	"	0,24	0,128	0,045
1980	jasny	0,24	0,119	0,067
2140	ciemny	0,24	0,107	0,044
2200	"	0,24	0,116	0,044

Jak pokazuje tablica 3 za jednostkę insuliny surowej przyjąć trzeba 4 mg., gdyż jest to najmniejsza dawka, która w 75% doświadczeń wywołuje obniżenie ilości cukru do granicy drgawek. Dawka większa mianowicie 4,5 mg. sprowadza znów stosunkowo mniejsze obniżenie ilości cukru, co nie jest w sprzeczności ze spostrzeżeniami *Grevernstucka* i *Laquera* (47), którzy tłumaczą słabszy skutek większych dawek tem, że w nich wywiera swój wpływ antyinsulina, podczas gdy w dawce, odpowiadającej jednostce króliczej, ilość antyinsuliny jest jeszcze za mała dla wywołania efektu.

Dawki pośrednie między 3, 5 a 4 mg. również nie wywoływały obniżenia ilości cukru do granicy drgawek.

Ponieważ przeciętnie dostawałem 1820 mg. insuliny z 1 kg. trzustki, to ilość jednostek króliczych z 1 kg. trzustki wynosi $\frac{1820}{4} = 454$, klinicznych zaś — 1365.

Jednostką insuliny oczyszczonej jest według tablicy IV—0,24 mg. Ponieważ z 1 kgr. trzustki wołowej dostawałem przeciętnie 82 mg, to ilość jednostek króliczych wynosi $\frac{82}{0,24} = 341$, klinicznych — 1023, czyli mniej niż insuliny surowej, sporządzonej z alkalicznego wyciągu. Przy czyszczeniu tym sposobem ginęło mi więc około 25% insuliny.

Insulina ta dawała też słabą lecz wyraźną jeszcze reakcję biuretową.

4. Otrzymywanie insuliny z wyciągu wodnego zasadowego.

Biorąc pod uwagę znaczne koszty powyższej metody *Dudleya* i *Starlinga*, która wymaga na 1 kgr. trzustki 3 litrów 95% i 1 litra absolutnego alkoholu, a mając jednak na widoku dobre strony stosowania wyciągu zasadowego, zacząłem przygotowywać insulinę w roztworze wodnym alkalicznym. Środowisko alkaliczne ma przedewszystkiem zgodnie z poglądem *Dudleya* i *Starlinga* jak już wspomniałem, tę zaletę że w nim utrudniona jest adsorpcja insuliny przez różne substancje. Porównawcze preparowane insuliny w wyciągach kwaśnym alko-

holowym i zasadowym alkoholowym wskazujące na lepsze wyzyskanie materiału w wyciągu zasadowym przy wyrabianiu insuliny surowej, zachęciły mnie do wypróbowania wodnego roztworu dwuwęglanu sodowego jako substancji wyciągającej. Rezultaty okazały się pomyślne, przy ścisłym przestrzeganiu dwóch warunków — niskiej ciepłoty alkalicznego roztworu i jego reakcji, kontrolując PH wyciągu.

W metodzie tej zużywa się tylko 100 cm⁸ alkoholu do czyszczenia insuliny już strąconej, do strącania zaś służy sól kuchenna i alkohol amyłowy, podobnie jak w metodzie *Mur-lina* i jego współpracowników.

Próbowałem wyciągania insuliny w różnych roztworach NaHCO₃ od 1/100 n. do 1/5 n. — roztworem najbardziej odpowiednim okazał się 1/50 n. Na HCO₃. Chociaż insulina się w nim dość trudno rozpuszcza, to jednak pod wpływem środowiska alkalicznego zmniejsza się jej absorpcja przez obce substancje i dlatego zwiększa się wydajność. Dla pełnego wyzyskania insuliny trzeba roztwór ogrzać do 70°. Przed ogrzaniem oddziaływanie musi być doprowadzone do słabo kwaśnego (PH = 4). Ogrzewanie bowiem insuliny w roztworze alkalicznym o PH = 7,5 — 8,5 niszczy ją w znacznej części. Ilość insuliny, otrzymana po ogrzaniu alkalicznego roztworu była 5-krotnie mniejszą, niż ta, którą uzyskiwałem po poprzednim lekkim zakwaszeniu, ogrzewanie zaś roztworu neutralnego o PH = 7 powodowało stratę około połowy czynnej substancji.

Czy niszczenie insuliny następuje przez samą reakcję alkaliczną jako taką, czy też przez czynność trypsyny — jest do tychczas kwestją sporną. *Witzemann* i *Livobis* (45) znajdują nieodwracalną utratę czynności pod wpływem NaOH i KOH, natomiast po dodaniu NH₄ OH zanik działania insuliny mija, jeśli później roztwór zakwaszyć. *Epstein* i *Rosenthal* (46) stwierdzili, że insulina wstrzyknięta razem z trypsyną w alkalicznym roztworze traci swe działanie, odzyskuje je jednak na nowo przy powiększeniu. [H]. *Grevenotuck* i *Laquer* (47) sądzą, że między insuliną a trypsyną nie zachodzi żadna reakcja, tylko że czynność insuliny zakryta zostaje przez trypsynę, któ-

ra antagonistycznie działa na cukier we krwi i gra wtenczas rolę antyinsuliny. Reakcja alkaliczna już w ciepłocie pokojowej niszczy insulinę, o czym miałem możność się przekonać w czasie mojego przygotowywania insuliny z wyciągu zasadowego wodnego. Konieczne było trzymanie takiego wyciągu w bardzo niskiej ciepłocie (0° — 5° C), gdyż już w temperaturze pokojowej (około 20°) ilość uzyskiwanej insuliny zmniejszała się do 30%. W wyciągu alkalicznym utrzymanym w ciepłocie około 0° insulina zupełnie się nie niszczy.

W szczegółach otrzymywanie insuliny w wodnym wyciągu alkalicznym przedstawia się jak następuje:

Trzustki wkładano w rzeźni do $\frac{1}{50}$ n. NaHCO_3 , o ciepłocie 0°C ; po przyniesieniu do pracowni i szybkim oddzieleniu tłuszczu i tkanki łącznej rozdrabniano je w maszynce do siekania mięsa. Zaraz potem oblewano je 3-krotną objętością również oziębionego do 0°C . $\frac{1}{50}$ n. NaHCO_3 (włączając ilość w której przyniesiono trzustkę z rzeźni) i pozostawiano mieszaninę przez 4 godziny w lodzie, następnie przez dodanie HCl doprowadzałem reakcję do $\text{PH}=3-4$ i mieszając ogrzewałem szybko do 75°C . Potem następowało oziębienie pod kranem wodociągowym lub w lodzie i sączenie, a pozostałość na filtrze wyciągałem jeszcze HCl zubożętym przez NaHCO_3 do $\text{PH}=4$. Do połączonych przesączów dodawałem soli kuchennej w ilości 25%, mieszając aż do zupełnego jej rozpuszczenia. Po 2-ch godzinach płyn usuwałem przez dekantację lub ewentualnie przez sączenie, a osad zaprawiałem 70% alkoholem, Insulina przechodziła do roztworu, nierozpuszczalne białka usuwałem. Do roztworu insuliny dolewałem potem 3—5 objętości alkoholu amyłowego. Po wstrząsaniu i odwirowaniu mieszaniny oddzielałem częściowo przez dekantację, częściowo przez sączenie, osad powstający na granicy warstwy wodnej i alkoholowej, i rozpuszczałem go w 80% alkoholu. Po przesączeniu suszyłem roztwór w strumieniu powietrza w pobliżu obracającej się wirówki, ewentualnie jeszcze raz rozpuszczałem w 80% alkoholu i suszyłem powtórnie.

Uzyskiwana w ten sposób insulina dawała również słabą reakcję biuretową. Przeciężna jej ilość, otrzymana z 10-iu przy-

gotowań, wynosiła 89 mg. Najmniejsza wydajność wynosiła 64, największa 108 mg. Przed użyciem rozpuszczałem insulinę tę w $\frac{1}{10000}$ n. sterylizowanym HCl w stosunku 1:10000, czyli w 1 cm³ roztworu miałem 0,1 mg. insuliny.

Tablica V zawiera rezultaty, otrzymane z 5 ego przygotowania insuliny tym sposobem (15,XII 1927).

Tablica V.

Miareczkowanie insuliny otrzymanej
z wyciągu wodnego zasadowego.

Waga królika	kolor królika	Ilość insuliny wstrzykniętej mg.	Ilość cukru we krwi przed wstrzyknięciem	Ilość cukru we krwi po wstrzyknięciu
1950	jasny	0,05	0,105	0,089
1890	„	0,1	0,098	0,070
2140	ciemny	0,05	0,111	0,068
2090	„	0,1	0,124	0,052
2050	„	0,05	0,088	0,072
1860	jasny	0,05	0,109	0,065
1930	ciemny	0,1	0,083	0,070
1810	jasny	0,1	0,115	0,047
2080	ciemny	0,2	0,108	0,041
2110	„	0,2	0,129	0,042
2040	„	0,2	0,106	0,051
197½	„	0,2	0,109	0,044

Dawka insuliny, odpowiadająca jednostce króliczej znajduje się więc między 0,1 a 0,2 mg. Dla ściślejszego oznaczenia wstrzykiwałem jeszcze dawki 0,16 mg. 0,17 mg. 0,18 mg. (każdą 4-em królikom).

Tablica VI pokazuje, że dawka 0,18 mg. jest najmniejszą, przy której następowało obniżenia ilości cukru do granicy drgawek w 75% doświadczeń. Ponieważ z 1 kg. trzustki otrzymałem przeciętnie 89 mg. więc ilość jednostek króliczych uzyskiwanych z 1 kg. trzustki wynosi $\frac{8900}{18} = 494$ jednostki kłólicze, czyli 1482 jednostki kliniczne. W 10-ciu preparatach insuliny ilości wahały się między 1100 a, 1700 jednostkami klinicznymi, uzyskałem bowiem 2 razy, 1200 — 1300, raz 1350 raz, 1476, 3 razy 1500 — 1600, raz 1632 jednostki kliniczne.

Tablica VI.

Miareczkowanie insuliny otrzymanej
z wyciągu wodnego zasad.

Waga królika	kolor królika	Ilość insuliny wstrzyk- niętej podskórnie w mg.	Ilość cukru we krwi przed wstrzyknięciem	Ilość cukru we krwi po wstrzyknięciu.
1920	jasny	0,16	0,110	0,064
1900	„	„	0,095	0,068
2140	ciemny	„	0,108	0,045
2110	„	„	0,116	0,042
2000	„	0,17	0,084	0,054
1880	jaśny	„	0,113	0,047
1890	ciemny	„	0,078	0,071
1840	jasny	„	0,122	0,041
2120	ciemny	0,18	0,104	0,043
2160	„	„	0,109	0,045
2040	„	„	0,112	0,048 dgr.
1920	„	„	0,107	0,053

Udaje się więc uzyskać insulinę z wyciągu wodnego alka-
licznego, jeśli pozostawić wyciąg najpierw przez kilka godzin
w zimnie, tak żeby ciepłota jego nie przekraczała $+ 5^{\circ}\text{C}$,
a przed ogrzaniem lekko zakwasić, gdyż środowisko alkaliczne
o wyższej ciepłocie niszczy insulinę w znacznym stopniu.

Z porównania ilości otrzymanej insuliny czterema wyżej
przytoczemi sposobami widać, że przy stosowaniu wodnego za-
sadowego wyciągu są one często większe niż przy użyciu wy-
ciągów kwaśnych alkoholowych. Przeciętnie uzyskiwałem tą
metodą 1482 jednostki wobec 1275, które otrzymywałem metodą
Doisy, Samogyi i Shaffera 1440 metodą — *Murlina*, 1365 (insu-
liny surowej) ewentualnie 1023 (insuliny oczyszczonej) metodą
Dudleya i Starlinga.

Rezultatem niniejszej pracy jest stwierdzenie, że insulinę
udaje się też uzyskać z wyciągu wodnego alkalicznego jeśli tylko
dbać początkowo o zachowanie niskiej ciepłoty, a potem zwracać
uwagę na PH wyciągu przed i w czasie ogrzewania. Rów-
nież potwierdza się zapatrywanie *Dudleya i Sterlinga* o ko-
rzystnym wpływie stosowania alkalicznego wyciągu dla wyodręb-
nienia insuliny.

Poczuwam się do obowiązku złożenia serdecznego podziękowania J. W. P. Rektorowi Marchlewskiemu za zezwolenie wykonania tych badań w Zakładzie Chemji Lekarskiej oraz J. W. P. drowi Robłowi za wiele cennych wskazówek w pracy chemicznej.

L I T E R A T U R A.

1. Mehring u. Minkowski. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. 26. 1890. z 71. 2. White. Brit. med. journ. 1893. I. str. 452. 3. Wood. Brit. med. journ. 1893. I. str. 63. 4. Mackenzie. Brit. med. journ. 1893. I. str. 579. 5. Wills. Brit. med. journ. 1893. I. str. 1265. 6. Williams. Brit. med. journ. 1894. II. str. 1303. 7. Siebley. Brit. med. journ. 1893. I. str. 5. 8. Ausset. Semaine méd. 1895. str. 376. 9. Bormann. Wien. med. Blätter. 18. 663. 1895. 10. Schultze. Arch. f. mikr. Anat. u. Entwgesch. 56. 1900. 11. Sobolew. Zentrbl. f. Pathologie. 11. 204. 1900. 12. Rennie. u. Fraser. Biochem. Journ. 2. 7. 1907. 13. Minkowski. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 31. 1893. 14. Gley. Cmt. rend. d. séances de la soc. de biol. 43. 225. 1891. 15. Hédon. Arch. de physiol. 4. 617. 1892; Travaux de physiol. Paris. 1898; Cmt. rend. de la soc. d. biol. 44. 1307:678. 1892. 16. Thierloix. Arch. de physiol. 4. 716. 1892. Cmt. rend. de la soc. d. biol. 47. 256. 1895. 17. Caparelli. Biol. Crbl. 12. 606. 1892. 18. Battistini. Therapeut. Monatshefte. Oktober 1893. str. 494. 1898. 19. Blumenthal. Z. f. phys. u. diatet. Ther. 1. 20. Zulzer. D. M. W. 34. 1380. 1908. 21. Scott. Amer. J. o. physiol. 29. 306. 1911-12. 22. Knowlton a. Starling. J. o. physiol. 45. 146. 1912-13. 23. Clark. Johns Hopkins hosp. reports. 18. 229. 1919. 24. Murlin a. Kramer. Journ. of. biol. chem. 15. 365. 1913 i 27. 534. 1916. 25. Kleiner a. Meltzner. Amer. journ. of. physiol. 49. 67. 1914. 26. De Mayer. Amer. intern. de physiol. 1905. 1909. 1910. 1911. 27. Watermann. Koninklijke Akademie van Wetenschappen te Amsterdam. 16. 1913 2 i 248. 28. Hédon. Cmt. rend. de la soc. de biol. 67. 792. 1910. Arch. intern. de physiol. 12. 264. 1913. 29. Biedl. Ztrbl. f. physiol. 12. 624. 1898. 30. Bartnig a. Best. Journ. of. labor. a. din. med. 7. 464. 1922. 31. Ibrahim. Bioch. Ztschr. 22. 1909. 32. Gollip. Journ. of physiol. 63. 391. 1925. Journ. of biol. chem. 57. 65. 1923. 33. Best a. Scott. Journ. of biol chem. 57. 709. 1923. a. 58. 163. 1923. 34. Doisy. Somogyi a. Shaffer. Journ. of biol. chem. 55. 1923. 60. 1924. 35. Dudley a. Starling. Bioch. Journ. 18. 147. 1924. 36. Murlin. Clough, Gelbs, a. Stockes. Journ. of biol. chem. 56. 253. 1923. Clough. Allen, Murlin. Amer. Journ. of physiol. 68. 213. 1924. 37. Piper, Allen, Murlin. Journ. of biol. chem. 58. 321. 1924. 38. Mattil, Piper, Kimball, Murlin. Quart. Journ. Exp. Phys. 182. 1924. 39. Doods a. Dickens. Brit. Journ. Exper. Pathol. 5. 115. 1924. Lancet. 1. 330. 1924. 40. Page. Amer. Journ. of physiol. 66. 1923. 41. Cammidge a. Howard. Brit. med. Journ.

405. 1924. 42. Stross u. Wiechowski. Kl. Wochschr. 1924. 813 i 1392.
43. Walters, Endocrinology. 44. Fenger a. Wilson. Journ. of biol. chem
59, 1914. 53. 45. Witzemann a. Liwhis. Journ. of biol. chem. 57. 1923.
425. 46. Epstein a. Rosenthal. Journ. amer. med. ass. I. 1924. 47. Gre-
venstuck u. Laquer. Ergebn. o. Physiol. 23. Jg. 1924. 48. Staub. Insu-
lin. Berlin. Springer. 1925. 49. Macleod. Kohlenhyddratstoffwechsel. Berlin.
Springer. 1927. 50. Best. Insulin. Handb. d. bioch. Arbmeth. V 3 B. Heft 4.
51. Penaut et Blanchard. Bull. soc. d. chim. biol. 8. 1926.

De l'institut de Chimie médicale Directeur: Prof. Dr. Marchlewski et de l'institut
de physiologie. Directeur: Prof. Dr. Maydell.

REMARQUES SUR LA PREPARATION DE L'INSULINE.

P A R

DR. GEORGES KAULBERSZ

(Cracovie).

Des recherches comparatives sur la préparation de l'in-
suline ont été faites au moyen de 4 méthodes. La première de
Doisy, *Somogyi* et *Shaffer* qui utilise l'alcool acide comme sub-
stance extractive a donné comme moyenne sur 10 extraits 1275
unités cliniques d'insuline, la seconde, celle d'extraits dans
l'eau acide, indiquée par *Murlin* et ses collaborateurs — 1440
unités comme moyenne de 12 extraits, la troisième celle
d'extraits alcooliques alcalins, décrite par *Dudley* et *Starling*
2365 unités de l'insuline crue et 1023 de l'insuline pure, pu-
rifiée par la méthode de Dudley.

L'auteur a essayé de préparer l'insuline d'extraits de l'eau
alcaline ce qui réussit dans 1/50 n. hydrocarbonate de natrium
à 2 conditions une basse temperature d'extrait initial et une
concentration apropiée en ions hydrogènes. Il est necessaire
de laisser quelques heures l'extrait des pancréas hachés, à une
temperature 0—3°C. et ensuite avant le chauffage de l'extrait
ramener la réaction à un $PN=4$.

Le chauffage d'un extrait alcalin detruit l'insuline en
grande partie.

La préférence de l'utilisation de l'eau alcaline au commencement de l'extraction est celle, que l'insuline est moins absorbée par les différentes substances dans un milieu alcalin que dans un milieu acide. La quantité d'unités d'insuline obtenue par cette méthode remontait en moyenne à 1482 d'un kgr. de pancréas.

Wpłynęło d. 27.XI.28 r.

HODOWLE GONOKOKÓW NA AGARZE KARWACKIEGO.

PODAŁ

Dr L. PIETKIEWICZ.

W piśmiennictwie lekarskiem polskim ostatnimi czasy pojawiły się dwie prace o gonokokach: D-ra *L. Karwackiego* „W sprawie wzrostu gonokoków na podłożach białkowych“ (Lekarz Wojskowy Nr. 4, październik 1926 r.) i Prof. *M. Gieszczykiewicza* „Z biologii ziarniaków wiewiórowych“ (Medyc. Dośw. i Spół. 1927 r. t. VIII). Pierwszy podaje swoje wyniki hodowania gonokoków na rozmaitych pożywkach; drugi w obszernym artykule robi przegląd najrozmaitszych pożywek, zalecanych przez autorów różnych krajów do hodowli i przechowywania gonokoków. I jeden i drugi jednak, omawiając pożywki japońskie, amerykańskie i t. d. pomijają zupełnie polską pożywkę *Karwackiego*¹⁾. Ponieważ dwuletnie blisko doświadczenie z tą pożywką dało mi bardzo ciekawe i dobre wyniki, uważam za wskazane zaznaczyć z niemi ogół lekarzy.

Pracując jako kierownik działu szczepionek w fabryce Tow. Przem. Chem. Farm. d. Magister Klawe, S. A. miałem duże trudności z wyosabnianiem, a głównie z przechowywaniem potrzebnych mi szczepów gonokoków. Próbowałem najrozmaīt-

¹⁾ Świeżo w Centralbl. f. Bakt. (t. 108 Zesz. 7/8 wrzesień 1928 r. str. 356) pojawiła się nowa praca Prof. M. Gieszczykiewicza „Ueber die Züchtung der Gonokokken“, w której autor daje historyczny przebieg rozwoju hodowli gonokoków i polecanych przez autorów pożywek, - ale i tu niema wzmianki o pożywce Karwackiego.

szych pożywek z wynikiem rozmaitym, ale zawsze niezupełnie zadowalającym. Najlepsze wyniki dawało mi zawsze klasyczne podłoże *Wертheim'a* z płynem puchlinowym; ale nie mówiąc już o pewnych trudnościach zdobywania tego płynu w dowolnych ilościach, hodowle gonokoków na tej pożywce bardzo szybko traciły żywotność i trzeba było robić przesiewy co parę dni, co znowu, przy większej ilości szczepów, było bardzo uciążliwe.

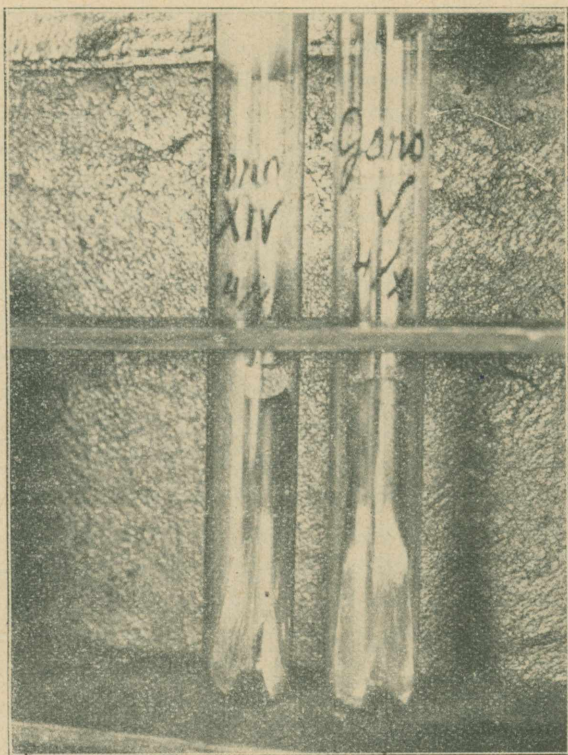
Między innemi zwróciłem też uwagę na pożywkę *Karwackiego*. W przepisach tej pożywki ¹⁾ mówi się o „surowicy“ wogóle, ale w pracowniach, gdzie była ona stosowana, używano głównie surowicy krwi ludzkiej. Takową można mieć w dostatecznej ilości tylko w zakładach położniczych, albo w pracowniach, robiących dużo badań Wassermanna. Próby zastąpienia surowicy ludzkiej płynem puchlinowym dały wyniki bardzo rozmaite (zależne prawdopodobnie od rozmaitej zawartości białka w płynie puchlinowym) i wogóle niezadowalające. Wtedy spróbowałem zastąpić gotowaną surowicę ludzką taką surowicą końską i otrzymałem wyniki zupełnie nieoczekiwane.

Gonokoki rosną na tej pożywce z początku słabiej, niż na zwykłej z płynem puchlinowym, ale zato kolonie powiększają się i grubieją w ciągu dni następnych, tworząc często gruby matowy kożuch na powierzchni agaru, przyczem ziarniaki bardzo słabo się autolizują. Przestrzeń podłoża, obnażona przy zabieraniu uszkiem materiału do przesiewu, najczęściej zarasta na nowo, czego nie udało mi się zauważyć na innych podłożach. Po tygodniu i więcej powierzchnia hodowli staje się matowa, iryzująca, często suchawa, niepodobna do zwykle ob-

¹⁾ B. Lipschütz, L. Krzemicki. Atlas Bakterjologiczny Chorób Wenerycznych Lwów, 1923 r. str. 16. „Uniwersalna pożywka Karwackiego Agar + wyjałowiona surowica. Surowicę, rozcieńczoną wodą (1:3), z dodatkiem gliceryny (3%), gotuje się przez godzinę (powoli doprowadzając ją do wrzenia) na wodnej kąpieli. Jeżeli powstaje zmętnienie, to filtruje się na gorąco, nalewa do probówek i wyjaławia w autoklawie przy 115 — 120° przez 20 minut. W ten sposób otrzymuje się żółty, lekko opalizujący płyn, który można przechowywać całemi miesiącami; w razie potrzeby dolewa się go do agaru, który wobec zwiększonej wodnistości surowicy powinien być 2‰“.

serwowanej na innych podłożach. Czasami się zdarza, że drobnoustroje rosną tylko wysepkami, na tych miejscach, gdzie posiano większą ilość materiału, jeżeli te wysepki rozmaszać uszkiem na powierzchni agaru, to cała powierzchnia zarasta jednostajnie. Mikroskop jednak wykazuje stale w tych nietypowych kolonjach typowe gonokoki, bardzo mało autolizowane i zawierające formy t. zw. inwolucyjne (duże ciemniej barwiące się dwójki i czworniaki) w ilości nie większej, niż hodowle 2-dniowe na podłożu z płynem puchlinowym. Przesiewy z takich 7 — 8 dniowych hodowli dały wzrost zupełnie normalny.

Zachęcony tym wynikiem, posiałem 17 szczepów gonokoków na agarze *Karwackiego* i, zaczynając od 8-ego dnia, co 2



dni robiłem z nich próbny posiew na świeżą puchlinową pożywkę. W ten sposób stwierdziłem, że wszystkie posiane szczepy zachowały żywotność, pomimo wysychania podłoża, do 25-go, 30-go, a nawet 35-go dnia. Niektóre szczepy udawało się jeszcze przesiać po 37-miu i nawet 40-tu dniach. Agar był prawie zupełnie suchy, popękany (patrz fotografia), a jednak materiał, wzięty z części niezupełnie wyschniętej, dawał stale wzrost na świeżej pożywce.

Ponieważ w poprzedniej próbie próbówki nie były zabezpieczone od wysychania, posiałem więc nową serję tych samych 17-tu szczepów i próbówki zalałem parafiną. Przesiewy zacząłem robić po upływie 30-tu dni, co tydzień. Sam proces przesiewania był dość kłopotliwy, bo trzeba było wyjmować za każdym razem parafinowy korek i po przesianiu parafinować na nowo. Przy tej czynności pojedyncze próbówki zakażały się i musiały być odrzucone, ale wszystkie pozostałe dawały stale normalną bujną hodowlę gonokoków. W ten sposób 6 szczepów udało mi się utrzymać przy życiu do 96-ciu dni, a ostatnie 2 szczepy dały jeszcze wzrost po upływie 103 dni, kiedy zakażenie pleśnią uniemożliwiło dalsze przesiewy. Muszę zaznaczyć, że hodowle cały czas były trzymane w cieplarni w T^0 36°.

Preparaty z hodowli 96-dniowej nie różniły się pod mikroskopem od hodowli 2 — 3 dniowych na innych podłożach. Ziarniaki występowały wyraźnie, barwiły się Gramm ujemnie, ilość form większych podwójnych i poczwórnych była taka sama, jak w hodowlach normalnych 2 — 3 dniowych.

Tak więc na pożywce *Karwackiego* z surowicą końską, zabezpieczonej od wysychania, udało mi się zachować żywotność gonokoków do 103 dni. Przypuszczam jednak, że hodowle w probówkach nieotwieranych mogłyby żyć znacznie dłużej, co pokażą dalsze doświadczenia.

Pożywka *Karwackiego* z surowicą końską nie jest jednak „uniwersalna“, jak ją nazwano w przepisie *Lipschütza i Krzemickiego*. Nie mogłem wprawdzie sprawdzić tej uniwersalności na pożywce typowej z powodu braku surowicy ludzkiej. Ale na pożywce z surowicą końską nie rosną np. wcale moje pneu-

kokoki (2 szczepy). Pneumokoki te rosną jednak bardzo dobrze zarówno na agarze z płynem puchlinowym, jak i na agarze z surowicą końską niegotowaną. Widocznie gotowanie surowicy zmienia zasadniczo jej właściwości w stosunku do gonokoków (i innych bakteryj): te same gonokoki, rosnące doskonale na pożywce *Karwackiego* z surowicą końską gotowaną, nie rosną wcale, albo bardzo nędznie, na tejże pożywce z tą samą surowicą końską niegotowaną.

Z badań moich wynika, że pożywka *Karwackiego* z surowicą końską gotowaną stanowi znakomite podłoże do przechowywania szczepów gonokoków. Do wyosabniania gonokoków z pierwotnego materiału nadaje się ona gorzej, z powodu nietypowego matowego, ciemnego wyglądu kolonij, mało różniących się od kolonij gronkowców i t. p. To też i przy przechowywaniu szczepów na tem podłożu, należy od czasu do czasu robić posiewy na zwykły agar z płynem puchlinowym dla sprawdzenia czystości szczepów.

Przy przygotowaniu tej pożywki trzymałem się ściśle przepisu, podanego w atlasie Lipsch i Krzem.; do agaru dodawałem ok. $\frac{1}{4}$ objętości surowicy rozcieńczonej Ph — 6,8.

Już po oddaniu do druku niniejszego artykułu, zakończone zostały nowe badania nad pożywką *Karwackiego* i pożywką Böldoka (agar z białkiem kurzem, bez dodatku surowicy). Na pierwszej pożywce gonokoki żyły do 140, a na drugiej — $\frac{1}{2}$ do 100 dni.

CULTURES DES GONOCOQUES SUR LA GÉLOSE DE KARWACKI.

P A R

DR PIETKIEWICZ.

Cultures des gonocoques sur la gélose de Karwacki (gélose ordinaire additionnée de sérum de cheval, dilué et chauffée jusqu'à 100° pendant 1 heure et stérilisé à 100 — 120° pendant 20 minutes). Sur ce milieu les cultures des gonocoques se développent lentement, mais leur vitalité se conserve dans les conditions ordinaires jusqu'à 40 jours, et dans les tubes parafinées jusqu'à 103 jours.

Wpłynęło 28. III. 1929.

Z pracowni Mikrobiologicznej Wolnej Wszechnicy Polskiej
(Kier. Dr. A. Ławrynowicz).

W SPRAWIE WPŁYWU ŻYWIENIA BEZWITAMINOWEGO NA MIKROFLORĘ PRZEWODU POKARMOWEGO

P O D A Ł A
N. TENENBAUMÓWNA.

Badania nad mikroflorą przewodu pokarmowego zwierząt podczas żywienia bezwitaminowego nie dają wyników zgodnych.

Heller, Mc. Elroy i B. Garlock żywiąc szczury białe bez witaminy B stwierdzili znacznie mniejszą liczbę bakterij zarodnikujących w mikroflorze jelitowej.

Torrey i Hess, badając florę jelitową podczas gnilca doświadczalnego, nie stwierdzili różnicy w stosunku do normy.

Grineff i Utewskaja wykazali u świnek gnilcowych przeprawę drobnoustrojów gnilnych o wzmożonych własnościach proteolitycznych oraz zmniejszenie gatunków, wytwarzających kwas. Według tych autorów zmiany w mikroflorze jelitowej są następstwem zmniejszonego wydzielania gruczołów trawienych i zmniejszonych ruchów robaczkowych jelit, które prowadzą do niedostatecznego wyzyskania pożywienia, zwłaszcza białek, oraz do zatrucia ustroju produktami rozkładu bakteriynego.

Według *Gajewskiej i Piotrowskiej* podczas gnilca doświadczalnego świnek morskich mikroflora jelitowa zaznacza wyraźną zmianę w kierunku wzmożenia się własności hemolitycznych i proteolitycznych poszczególnych drobnoustrojów.

W pracy swej starałam się wyjaśnić kierunek zmian w składzie mikroflory przewodu pokarmowego myszy białych, żywionych pokarmem bezwitaminowym w porównaniu z myszami normalnie odżywianymi z jednoczesnem uwzględnieniem własności biochemicznych drobnoustrojów wyosobnionych. W tym celu poddałam systematycznemu badaniu 15 białych myszy. Jako pokarm bezwitaminowy stosowałam owies, uprzednio poddany działaniu temperatury 130° przez 51 godzin i niegotowaną wodę (według *Pelczara i Karasińskiego*).

Abderhalden i Hämäläinen twierdzą, że białko owsa wykazuje brak tryptofanu, lizyny i cystyny; pod względem soli skład owsa nie jest gorszy niż skład jęczmienia. Według *Groebbel's'a* owies zawiera wszystkie witaminy w ilości dostatecznej dla myszy, natomiast *Mc Collum, Sjollem, Mouriquand i Michel* twierdzą, iż witaminy A i C jest w owsie mało.

Żywienie owsem ogrzanym należy uważać za pozbawienie witamin; ze względu na skład substancyj białkowych owies należy uważać za nienadający się do długotrwałego żywienia myszy, które w tych warunkach braki te odczuwają.

Według *Pelczara i Karasińskiego* żywienie owsem nieogrzzanym sprowadza śmierć myszy dorosłych średnio na 94 dzień. Autorzy ci twierdzą, iż najsilniej na szkodliwy wpływ żywienia owsem reagują zwierzęta młode, naogół im wcześniej zaczęto u nich stosować niedostateczne pożywienie, tem większe było nasilenie występujących zmian patologicznych.

W spostrzeżeniach moich myszy wykazywały charakterystyczny spadek wagi. Śmierć następowała najdalej po 34 dniach od chwili rozpoczęcia żywienia bezwitaminowego.

Po upływie 2 tygodni żywienia bezwitaminowego myszy miały utrudnioną defekację, kał był suchy i twardy.

Metodyka badania była następująca: Przed rozpoczęciem żywienia bezwitaminowego wykonywałam dwukrotnie posiewy świeżo oddanego kału. Podczas żywienia bezwitaminowego badania takowe wykonywałam raz na tydzień. Świeżo pobrany kał wysiewałam na płytki agarowe i Endo. Po 24 godzinach hodowania w cieplarni przy 37° , wyodrębniałam kolonie, prze-

siewając je na agar skośny. Metodyka stosowana obejmowała tylko mikroflorę tlenową przewodu pokarmowego.

Z 15 myszy wyodrębniłam 303 szczepy, które zbadalam na zasadnicze własności morfologiczne i biochemiczne (posiewy na agarze skośnym, na żelatynie przez ukłucie, na mleku, na 1% roztworach glukozy, laktozy, sacharozy, maltozy i manitu, buljonie zwykłym, celem określenia charakteru wzrostu i ruchliwości, buljonie z tryptofanem dla wykonania próby na indol i amonjak, oraz na buljonie z krwią ludzką dla wykazania własności hemolitycznych).

Wyhodowane szczepy dały się określić jako: *Bact. coli commune*, *b. coli communis*, *b. paracoli* Nr. 2, *b. paracoli* Nr. 4, *b. cloacae* Iordani, *b. paracloacae*, *b. annulatum* Zimerman, *b. proteus vulgaris*, *b. incanum* Pohl, *b. liquefaciens* Tataroff, gronkowce, las. zarodnikotwórcze, las. błonicy rzekomej oraz nietypowe *paracoli*.

Własności fermentacyjne wyosobnionych podczas żywienia prawidłowego drobnoustrojów przedstawiały się dość jednolicie. Wyodrębnione szczepy, należące do różnych odmian pałeczki okrężnicowej, posiadały wyraźną zdolność zakwaszania węglowodanów i mleka, własności hemolityczne występowały w 23,9% przypadków. Własności proteolityczne zaznaczały się w wytwarzaniu indoli, amonjaku i siarkowodoru.

Własności proteolityczne i hemolityczne wyodrębnionych gronkowców oraz fermentowanie przez nie węglowodanów i mleka przedstawiały się dość rozmaicie.

Laseczki zarodnikotwórcze o różnych zdolnościach fermentacyjnych wyosobniłam tylko w 4-ch przypadkach.

B. cloacae i *paracloacae* naogół wykazywały cechy typowe; występowały 2 odmiany *b. paracloacae* — I. niewytwarzająca indolu, II. niezakwaszająca mleka.

Proteus vulgaris wykazywał pewne cechy nietypowe — zakwaszał laktozę.

To samo tyczy się *b. aquatilis albus* — rozrzedzał żelatynę.

Pozostałe wymienione powyżej gatunki posiadały naogół cechy typowe.

Przechodząc do mikroflory przewodu pokarmowego myszy,

żywionych bezwitaminowo, mogłam stwierdzić, iż większość gatunków wyżej wymienionych spotykałam i podczas żywienia bezwitaminowego z pewną przewagą szczepów z grupy b. *parcloacae*.

Własności fermentacyjne drobnoustrojów wyosobnionych wykazały pewne różnice w stosunku do bakterij myszy, żywionych normalnie:

U I myszy szczepy bezwitaminowe wykazują nieco częstsze występowanie własności proteolitycznych i hemolitycznych oraz rzadsze występowanie zdolności fermentacyjnych w stosunku do węglowodanów. U myszy II, III, VII i VIII. częstsze występowanie własności powyższych wyraźniej się zaznacza. Mikroflora przewodu pokarmowego myszy VI i IX w okresie żywienia bezwitaminowego, charakteryzuje się rzadszem występowaniem zdolności fermentowania węglowodanów, podczas gdy myszy IV, V, X i XI. wykazują częstszą obecność własności hemolitycznych szczepów bezwitaminowych. Mikroflora przewodu pokarmowego myszy XII, XIII i XIV w okresie awitaminozy mało różni się od normalnej.

Tablice obejmujące całkowity materiał zostały dołączone do pracy dyplomowej, złożonej na Wydziale Matematyczno-Przyrodniczym Wolnej Wszechnicy Polskiej. W pracy niniejszej tablice te, ze względu na trudności drukarskie, nie zostały umieszczone.

Zestawiając wyniki badania bakterjologicznego szczepów wyosobnionych w okresie żywienia prawidłowego ze szczepami otrzymanymi w okresie awitaminozy otrzymujemy niżej podaną tablicę. (Tab. I)

Z tablicy tej widzimy, iż szczepy wyodrębnione w okresie żywienia normalnego dają rozrzedzenie żelatyny w 26,5% przypadków, indol w 30%, hemolizę w 24,7% i peptonizację mleka w 0,8% przypadków. Natomiast szczepy z okresu awitaminozy wykazują rozrzedzenie żelatyny w 32,6% przypadków, indol w 25,2%, hemolizę w 34,7%, peptonizację mleka, w 7,8% przypadków.

Zestawiając obie grupy można stwierdzić nieco częstsze występowanie jednych własności proteolitycznych (rozrzedzanie żelatyny o 6,1%, peptonizacji mleka o 7,0%) oraz nieco rzadsze

innych (indol o 4,8⁰/₀ rzadziej). Własności hemolityczne występują częściej (o 10⁰/₀).

Tak się przedstawiają ryczałtowe wyniki zestawień obu grup,

T A B L I C A 1.

Szczepy	l. ogólna	Żelatyna		indol		hemoliza		peptonizacja mleka	
		+	—	+	—	+	—	+	—
żyw. normalne	113	30 6,5 ⁰ / ₀	83	34 30 ⁰ / ₀	79	28 24,7 ⁰ / ₀	85	1 0,8 ⁰ / ₀	112
żyw. bezwit.	130	63 32,6 ⁰ / ₀	127	39 25,2 ⁰ / ₀	151	36 34,7 ⁰ / ₀	124	15 7,6 ⁰ / ₀	175
żyw. bezwit. 1 — 2 tyg.	101	27 36,6 ⁰ / ₀	64	19 18,8 ⁰ / ₀	82	38 37,6 ⁰ / ₀	63	5 4,9 ⁰ / ₀	96
żyw. bezwit. 3 — 4 tyg.	89	26 29,1 ⁰ / ₀	63	20 22,4 ⁰ / ₀	69	23 31,4 ⁰ / ₀	61	10 11,2 ⁰ / ₀	79

Podział szczepów otrzymanych podczas żywienia bezwitaminowego w 1 i 2 tygodniu oraz 3 i 4 tygodniu dają stosunki następujące:

Szczepy z I-go okresu (1 i 2 tydz.) dają rozrzedzenie żelatyny w 36,6%, indol w 18,8%, hemolizę w 37,6%, peptonizację mleka w 4,9% przypadków, podczas gdy szczepy wyodrębnione w II-im okresie (3 i 4 tydz.) wykazują rozrzedzenie żelatyny w 29,1%, indol w 22,4%, hemolizę w 31,4% i peptonizację mleka w 11,2% przypadków.

Przez zestawienie tych dwóch grup nie daje się stwierdzić jednolitego typu zmian ich własności fermentacyjnych.

Reasumując ogólny kierunek zmian w składzie mikroflory bezwitaminowej w stosunku do normalnej można go uogólnić jako tendencję do nieco częstszego występowania form o wzmożonych własnościach hemolitycznych i proteolitycznych.

Co do ilościowego wzrostu podczas żywienia bezwitaminowego, to daje się stwierdzić częstsze i obfitsze występowanie szczepów, należących do grupy b. paracloacae.

Jeżeli teraz przejdziemy do poszczególnych gatunków drobnoustrojów — to zestawiając systematycznie własności fermentacyjne szczepów otrzymanych podczas żywienia normalnego ze szczepami, otrzymanymi podczas żywienia bezwitaminowego otrzymujemy tablicę II.

TABLICA II.

szczepy		l. ogólna	zela- tyna		indol		hemoliza		pept. mleka	
			+	—	+	—	+	—	+	—
B. Coli	normalne	14	—	14	14	—	5	9	—	14
	bezwitam.	22	—	22	22	—	6	16	3	19
B. Paracoli	normalne	57	—	57	7 12,2%	50	12 21%	45	—	57
	bezwitam.	95	—	95	6 6,3%	89	29 30,5%	66	2	93
B. Cloacae	normalne	5	5	—	5	—	—	5	—	5
	bezwitam.	7	7	—	7	—	3	4	2	5
B. Para cloac.	normalne	14	14	—	2 14,2%	12	6 42,8%	8	—	14
	bezwitam.	40	40	—	6 15%	34	25 62,5%	15	7 17,5%	33
Gronkowce	normalne	9	3	6	—	9	4	5	—	9
	bezwitam.	13	5	8	1	12	5	8	1	12
Proteus Vulgaris	normalne	3	3	—	3	—	1	2	—	3
	bezwitam.	3	3	—	3	—	—	3	1	2

Widzimy, iż pałeczka okrężnicowa w okresie bezwitaminowym wykazuje częstsze występowanie szczepów o własnościach proteolitycznych (peptonizacja mleka 3 na 22 przyp.), podczas gdy własności hemolityczne występują rzadziej niż u szczepów z okresu żywienia normalnego.

Wszystkie odmiany pał. okrężnicowej (szczepy paracoli), zarówno typowe jak i nietypowe, w okresie bezwitaminowym różnią się zwiększoną liczbą szczepów hemolitycznych (o 9,5%) oraz rzadszym występowaniem własności fermentacyjnych w stosunku do mleka (o 7,4%) (nie podane w tablicy) w porównaniu ze szczepami otrzymanymi podczas żywienia prawidłowego.

B. cloacae wyodrębnione podczas żywienia bezwitaminowego wykazują częstsze występowanie własności hemolitycznych (3 przyp.) i proteolitycznych (pepton. mleka 2 przyp.).

B. paracloacae w okresie bezwitaminowym wykazują znaczną różnicę w stosunku do normalnych. Podczas gdy w okresie żywienia prawidłowego szczepy hemolizujące występują w 42,8% przypadków (6 na 14), w okresie żywienia bezwitaminowego takie szczepy wyodrębniłam w 62,5% przypadków (25 na 40). Daje się również spostrzec częstsze występowanie własności proteolitycznych (peptonizacja mleka o 17,5%).

Pozostałe, stosunkowo nieliczne szczepy: gronkowce *proteus vulgaris*, *b. incanum* Pohl, *b. annulatus* Zimerman, *b. aquatilis albus*, *parasaquatilis* i laseczniki zarodnikotwórcze wyodrębnione w okresie żywienia bezwitaminowego nie wykazują znacznej różnicy w stosunku do normalnych.

Jak widzimy z powyższego — drobnoustroje wyosobnione podczas żywienia bezwitaminowego charakteryzują się częściowo wzmożeniami własnościami proteolitycznymi i hemolitycznymi z równoczesnym osłabieniem zdolności zakwaszanie mleka i fermentacji węglowodanów.

Reasumując całokształt zmian stwierdzonych w mikroflorze myszy podczas awitaminozy, możemy je uogólnić jako mniej częste występowanie form wytwarzających kwas, natomiast częstsza obecność form rozkładających białko — gnilnych.

Wyniki moich badań zgadzają się z wynikami spostrzeżeń podanemi przez *Grineffa i Ulewską* oraz *Gajewską i Piotrowską*.

Podczas gdy w pracach tych autorów chodziło o brak witaminy C w doświadczeniach przezemnie wykonanych miało się do czynienia z brakiem wszystkich witamin.

W n i o s k i :

- I. Podczas awitaminozy całkowitej myszy białych otrzymanej przez żywienie owsem ogrzanym i wodą, daje się stwierdzić częstsze występowanie niektórych własności proteolitycznych drobnoustrojów wyodrębnionych.
- II. Podczas awitaminozy całkowitej myszy białych występuje nieco rzadsza zdolność zakwaszenia mleka i fermentowania węglowodanów.
- III. Podczas awitaminozy całkowitej myszy białych w skład mikroflory przewodu pokarmowego wchodzi te same gatunki drobnoustrojowe; częściej występują szczepy paracloacae.

Laboratoire microbiologique de l'Université Libre de Pologne

Directeur: Dr A. Lawrynowicz

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'INFLUENCE D'UNE NUTRITION CARANCÉE SUR LA MICRO- FLORE DU TUBE DIGESTIF.

P A R

N. TENENBAUM.

Pour démontrer le caractère du changement dans la microflora du tube digestif des souris blanches pendant la nutrition carancée, j'ai examiné systématiquement 15 souris.

Comme nutrition avitamineuse j'ai choisis l'avoine, chauffée jusqu'à 130° pendant 51 heures et l'eau simple.

Les souris montraient une diminution du poids bien caractéristique; la mort suivait au plus tard après 34 jours à partir du commencement de nutrition avec l'avoine chauffée.

La microflora du tube digestif montrait:

1. L'apparition plus fréquente des caractères protéolitiques et hémolitiques chez les germes obtenus des animaux avitaminieux.

2. L'apparition plus rare de la faculté fermentative des hydrates de carbon.

2. La présence des mêmes espèces des microbes avec la dominance du bac. paracloacae.

P I Ś M I E N N I C W T O.

Abderhalden E. u. Hämmäläinen Y. Zeitschrift f. physiol. Chemie 1907, 52. 515 Mc. Collum E. Bull. of the John's Hopkins Hosp. 1922 33 376 (według Pelczara i Karasińskiego Med. Doś. i Społ. T. II. Zesz. 5—6 1924). Groebels F. Zeitschrift f. Biol. 1923, 77. 249 (według Pelczara i Krasieńskiego Med. D. i Sp. 1924 Zesz. 5—7). Gajewska J. i Piotrowska H. Med. Dośw. i Społ. T. VIII Zesz. 1—2 1927. Grineff i S. Utevskaia. Zeitschr. f. d. ges. Experim. Med. XLVI Schluss-Heft 5—6 1925. Heller, Mc. Elroy, Garlock. Journ. of biol. chem. T. 65 Nr. 1, 1925 (według Ztrbl. f. die Ges. Hyg. XII. 276). Marchlewski i Wierzchowski. Pamiętniki Państw. Inst. Naukow. Gospod. Wiejskiego w Puławach T. 2 Cz. A. Z. 1—2 1922. Mouriquand E. et Michel P. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol 1922. 87. 1404. Pelczar K. i Karasiński St. Med. Dośw. i Społ. T. II. Zesz. 5—6 1924. Sjolema Erg. d. Physiol. 1922. 20 207. Torrey, Hess. Soc. Exper. Biol. Med. 15. 74 1918 (według K. Funk Die Vitamine 1924).

Wpłynęło 15.XI. 28.

Z Państwowego Zakładu Higieny. Dział Bakterjologii i Medycyny Doświadczalnej
Dyrektor L. Hirschfeld,

WYTRĄCANIE TOKSYN SZKARLATYNOWYCH W ODPOWIEDNIEM Ph.

P O D A L I

H. SPARROW, R. ZAJDLÓWNA i S. SIERAKOWSKI.

W produkcji toksyn, a zwłaszcza w ich zastosowaniu praktycznym, zależy na otrzymaniu produktu możliwie czystego t. z. pozbawionego wszystkich tych obcych domieszek, które z właściwem działaniem toksyn nie mają nic wspólnego, a stanowią tylko zbędny balast, powodując dość często powstawanie odczynów fałszywych.

Dla toksyny szkarlatynowej cel ten wydaje się szczególnie pożądanym, albowiem toksyny te są produkowane na podłożach obfitujących w ciała białkowe, które jak wiadomo są przeważnie odpowiedzialne za odczyny rzekome. Im też przypisujemy silne odczyny poszczepienne, występujące niejednokrotnie podczas uodparniania anatoksyną płoniczą.

Podłoże używane przez nas do produkcji toksyn szkarlatynowych ma skład następujący: wyciąg z mięsa cielęcego (1 kg. mięsa na 2 litry wody), $\frac{1}{2}\%$ NaCl, 1% peptonu, $\frac{1}{2}\%$ krwi ludzkiej. Przesącz hodowli paciorkowców na tem podłożu zawiera liczne produkty rozpadu białkowego z podłoża, oraz produkty metabolizmu bakteryjnego.

Z metod dotychczas stosowanych dla oczyszczenia toksyn wogóle, na szczególną uwagę zasługują próby strącania toksyny błoniczej zapomocą odpowiedniego stężenia jonów wodorowych. W niniejszej pracy poczyniliśmy próby zastosowania tej metody do toksyn szkarlatynowych.

W badaniach naszych posługiwaliśmy się techniką następującą: toksyna przyrządzona była na podłożu wyżej opisanem. Do flaszek z buljonem posiewano kilkanaście szczepów pociorkowców płoniczych i wstawiano do ciepłarki. Po 6 dniach hodowle sączono przez świecę *Chamberlanda* L 3 lub L 5. Do przesączu dodawano różnych ilości HCl. Osad odwirowany rozpuszczano w buljonie względnie w soli fizjologicznej z dodatkiem odpowiednich ilości NaOH, aż do osiągnięcia Ph początkowego.

TABLICA Nr. I.

Toksyna A — szeroka zona wypadania (5,0 — 1,0)

Nr.	Ilość HCl N/1 dodana do 5 cc toksyny	PH oznacz. ele- ktrometrycz.	Straty po 24 godz.
1	0,1	5,54	—
2	0,15	4,92	<u>±</u>
3	0,23	4,31	+
4	0,3	3,79	+
5	0,5	3,39	+++
6	0,6	2,63	+++
7	0,75	2,12	+++
8	0,8	1,98	++
9	0,85	1,9	+
10	2,0	0,94	opales.
11	2,05	0,85	—

Toksyna B — wąska zona wypadania
(Ph 4,0 — Ph 3,0)

Nr.	Ilość HCl N/1 dodana do 5 cc toksyny	Ph oznacz. elektromet	Straty po 24 godz.
1	0,8	4,3	<u>±</u>
2	1,0,		+
3	1,8	3,43	+
4	2,0		+
5	2,3	3,03	<u>±</u>

W pierwszej serii doświadczeń dążyliśmy do zbadania jaka koncentracja jonów wodorowych niezbędna jest do otrzymania strąków w toksynie płoniczej. Okazało się że strefa Ph, w której powstają strąty jest mniej lub więcej rozciąglą, oraz że rozciągłość tej strefy przedstawia różnice indywidualne, czyli jest różna dla różnych seryj toksyny. Są toksyny o szerokiej i o stosunkowo wąskiej strefie wypadania. Jako przykład mogą służyć toksyny A i B (tablica nr. 1) Toksyna A daje strąty od Ph 5,0 do Ph 1,0. Najobfitszy strąt występuje pomiędzy Ph 3,39 i Ph 2,12.

Toksyna B o wąskiej strefie wypadania daje strąty od Ph 4,0 do Ph 3,0.

Z tego wynika, że toksyny szkarłatynywe nie mają ostrego punktu wypadania. Trudno przewidzieć w jakim punkcie stąca się najwięcej toksyn, zwłaszcza że wielkość osadu nie idzie w parze z ilością wytrąconej toksyny. Osady strącone stały w chłodni do dnia następnego. Nazajutrz po odwirowaniu były rozpuszczane w buljonie, lub soli fizjologicznej, Ph roztworu doprowadzano ponownie do Ph 7,0. W tych warunkach strąty rozpuszczały się albo zupełnie, albo częściowo. Następnie próbowano na dzieciach z dodatnim odczynem *Dicka* siłę toksyny płoniczej zawartej w osadzie rozpuszczonym i w pozostałości. Każde dziecko jednocześnie otrzymywało kontrolne wstrzyknięcie toksyny pierwotnej.

Okazuje się, że w osadzie wytrącają się znaczne ilości toksyny płoniczej, ale pozostałość po wytrąceniu pozostaje również toksyczna.

Usiłowaliśmy otrzymać całą toksynę w osadzie przez zmianę techniki oddzielania wzgl. wytrącania, uwzględniając różne Ph. Jednak w żadnym razie nie udało się nam osiągnąć, ażeby płyn pozostały po wytrąceniu nie był toksyczny. Jest rzeczą charakterystyczną że ilość toksyny, zawartej w osadzie była często równą, czasami nawet większą od toksyny wyjściowej, a ponieważ pozostałość po wytrąceniu była również toksyczna, przeto suma toksyny zawartej w osadzie i w pozostałości była z reguły większą niż w toksynie wyjściowej (tablica 2, 3), Najwyraźniej ilustruje to toksyna R, wytrącona w Ph 3,2. Osad

w rozcieńczeniu 1/500 wywołuje odczyn 25 x 20 mm., płyn pozostały 1 500 — 10,15 mm., kontrola toksyny pierwotnej 1 500 — 10 x 20 mm.

TABLICA Nr. II.

Wyniki otrzymane z miareczkowania toksyny P.
(osady rozpuszczone w buljonie)

	Wymiary odczynów dla Ph 2,5	Wymiary odczynów dla Ph 3,34
Roztwór osadu w rozcieńczeniu 1/500 1/1000	30/30 20/20	10/5 5/5
Płyn pozostały w rozcieńczeniu 1/100 1/500	25/35 25/15	30/35 15/15
Kontrola toksyny pierwotnej w rozcień. 1/500 1/1000	30/40 25/20	20/20 15/15

TABLICA III

**Wyniki otrzymane z miareczkowania toksyny R.
(Osady rozpuszczone w soli fizjologicznej)**

	Wymiary odczynów dla Ph 3,33	Wymiary od- czynów dla Ph 3,38	dla Ph 3,67	dla Ph 4,05
Roztwór osadu w rozcień. 1/500 1/1000	25/20 10/20	20/20 15/20	10/10 5/5	15/15 10/10
Płyn pozostały w rozcień. 1/500	10/15	25/30	15/10	15/20
Kontrola toksyny pierwotnej w roz. 1/500 1/1000	10/20 10/10	35/35 30/35	10/20	15/20 10/20

Reasumując, można powiedzieć, że zwiększając koncentrację jonów wodorowych w toksynach płoniczych w pewnej strefie

Ph najczęściej od Ph 2 do Ph 4, można wytrącić pokazną ilość substancji toksycznych i w ten sposób uwolnić je w znacznej mierze od substancji obcych.

W n i o s k i.

1. Zwiększając koncentrację jonów II w przesączach hodowli paciorkowców szkarlatynowych, można w pewnej strefie Ph strącić dość pokazną ilość toksyny.

2. Rozciągłość strefy wypadania dla różnych seryj toksyn jest różna. Niektóre posiadają szeroką, inne wąską strefę wypadania. Granice wytrącania Ph 1,0 — 5,0.

3. Nie udaje się natomiast znaleźć takiego punktu Ph, w którym toksyna wytrąciłaby się całkowicie. Przesącze zachowują zawsze pewną siłę toksyczną.

4. W większości badanych przesączów suma siły toksycznej osadów i przesączów okazała się większą od siły toksycznej materiału wyjściowego.

SUR LA PRÉCIPITATION DES TOXINES SCARLATINEUSES DANS UN MILIEU CONVENABLE DE PH

P A R

H. SPARROW, R. ZAJDEL et S. SIERAKOWSKI

1. En augmentant la concentration des ions d'hydrogène dans les toxines scarlatineuses, on peut précipiter dans un certain Ph (le plus souvent entre Ph 2.0 - 4.0), une grande quantité des substances toxiques et de cette manière purifier la toxine.

2. Nous avons constaté dans une série d'expériences que malgré les différentes méthodes employées on ne peut pas obtenir la quantité totale des éléments toxiques dans le précipité. Le filtrat reste toujours toxique.

3. Il est remarquable que la quantité de toxine contenue dans le précipité était souvent la même, quelquefois même plus grande, que celle de la toxine témoin. Le liquide reste toujours toxique après la précipitation: Il en résulte qu'en somme les quantités des éléments toxiques dans le précipité et dans le liquide surnagent dépasse toujours la concentration en éléments toxiques de la toxine témoin.

OCZYSZCZANIE TOKSYN SZKARLATYNOWYCH ZA POMOCĄ STRĄCANIA W ODPOWIEDNIEM PH I ULTRAFILTRACJI.

P O D A L I

R. ZAJDŁÓWNA, S. SIERAKOWSKI i H. SPARROW.

Postawiliśmy sobie za cel w pracy niniejszej dalsze oczyszczenie surowego produktu toksycznego, oraz usiłowaliśmy podejść do zagadnienia chemizmu toksyn. Obiektem badania była toksyna szkarlatynowa, która pomimo trudności, związanych z jej miareczkowaniem, nadaje się do tych prób, ponieważ jest wzgl. ciepłostała i wytrzymuje stosunkowo dobrze działanie czynników chemicznych i fizycznych. Mielśmy nadzieję, że w ten sposób uda się nam, chociaż częściowo, wysławić kwestję dotąd nieustaloną, a mianowicie kwestję charakteru toksycznego przesączu hodowli paciorkowców płoniczych.

W badaniach naszych posługiwaliśmy się dwiema metodami 1) ultrafiltracją, t. zn. sączeniem przez błony kolodjonowe o różnej wielkości por, oraz 2) wytrącaniem w odpowiednim stężeniu jonów wodorowych.

Z doświadczeń ogłoszonych przez *Lipowską, Sierakowskiego i Sparrow* wynikało, że błona 3% przyrządzona według metody *Beckholda i Königa* z kolodjum w roztworze CH_3COOH lodowatego, przepuszcza prawie całkowicie toksynę, zatrzymując większość ciał białkowych, błona zaś 10% zatrzymuje toksynę szkarlatynową całkowicie. Sącząc tedy toksynę przez błonę 3%, mieliśmy na celu oddzielenie jej od większych cząsteczek jej towarzyszących, jak np. białka pełnowartościowego i t. p. Sącząc przez błonę 10% mieliśmy na celu oddzielenie toksyny

od barwników, rozmaitych krystaloidów, wolnych aminokwasów i t. p. Następnie zmieniając koncentrację jonów H mieliśmy na celu z produktu już częściowo oczyszczonego wyodrębnić przy pomocy strącenia czysty preparat toksyczny wzgl. do niego zbliżony.

Technika.

Technika pracy była następująca. Toksynę przygotowano z szeregu szczepów paciorkowcowych na pożywce o składzie następującym: buljon cielęcy z zawartością 1% peptonu, $1\frac{1}{2}\%$ NaCl i $1\frac{1}{2}\%$ krwi ludzkiej z cytrynianem sodu. Hodowle trzymano 6 dni w cieplarni, następnie sączone przez świecę Chamberlanda L 3, wzgl. L 5, i określano miano jadu, zawartego w przesączu. Z przesączem wykonano 2 serie badań. W pierwszej serii doświadczeń przesącz paciorkowcowy sączone najpierw przez błonę kolodjonową 3% i 10%, a następnie wytrącano kwasem w odpowiednim Ph; w drugiej zaś serii porządek był zmieniony, a mianowicie z początku strącono toksynę kwasem, a dopiero później sączone ją przez odpowiednie błony.

Serja I.

Do doświadczenia użyto 500 cm³ toksyny P 9/27. przyrządzonej podług wzoru podanego powyżej. Toksynę przesączone przez błonę z kolodjum 3%. Płyn filtrował się dość szybko i przechodził znacznie jaśniejszy. Część barwika została zaabsorbowana przez błonę. Po przepłókaniu błony roztworem soli fizjologicznej, przesącz przeniesiono na błonę 10%. Odsączono do objętości 10 ccm, następnie płókaną tę ilość, stale dolewając roztworu soli fizjologicznej (ilość płynu zużytego do płókania wynosiła około 300 ccm). Zależało nam na tem, aby możliwie jaknajdokładniej oddzielić pozostałość 10% błony od mechanicznie zatrzymanych cząstek, które jeszcze były zdolne do przejścia przez pory 10% błony. Zebrany płyn z błony 10%, zagęszczony 25 krotnie (500 ccm = 20 ccm przedstawiał się w postaci roztworu lekko szaro-zielonkawej barwy o gęstości dość znacznej.

Płynu tego, po pozostawieniu małej próbki do dalszych doświadczeń, użyto do wytrącenia zapomocą określonej kon-

centracji jonów H. Użyliśmy kwasu solnego n/10 i doprowadziliśmy płyn do Ph 3,6. Punkt ten obraliśmy celowo, ponieważ doświadczenie wstępne wykazało, że toksyna wyjściowa w tym punkcie wytrącała się najlepiej. Istotnie, podobnie jak w toksynie wyjściowej, produkt przesączony dawał strąć w tem samem Ph. (aczkolwiek zostały użyte różne ilości kwasu solnego). Otrzymano męt wyraźny, który po pewnym czasie dał zawiesinę drobną, a pozostawiony w cieplarni przez $\frac{1}{2}$ godziny, dał strąć zupełnie wyraźny. Strąć oddzielono przez wirowanie, przemyto trzykrotnie, płynem buforowym o Ph 3,6 (celem uchronienia od rozpuszczenia substancji czynnej w innej koncentracji jonów H). Płyn buforowy składał się z octanu, sodu i kwasu octowego.

Po dokładnem przemyciu osad rozpuszczono w płynie buforowym o Ph = 8, z dodatkiem ługu n/1 do osiągnięcia Ph roztworu — 7,6. Przesącz z ponad osadu doprowadzono do tej samej koncentracji jonów H. Próbkę wszystkich frakcji otrzymanych powyższym sposobem przechowywano w $\frac{1}{2}\%$ fenolu i w miarę możności miareczkowano na dzieciach wrażliwych.

TABLICA I.

Pierwsza serja doświadczeń. Dzieci małe (4 — 8 lat) silnie wrażliwe.

Wymiary odczynów w mm.

Toksyna wyjściowa	1/1000	20/20	20/20	20/30	10/15
Roztwór osadu	1/250	20/20	20/20		
z błony 10%	1/500	15/15	20/20		
Roztwór osadu	1/250			20/20	20/20
wytrąconego w Ph 3,6	1/500	20/10	25/25	15/13	5/5
Płyn z nad osadu					
Ph 3,6	1/250	30/30	25/25		

TABLICA II.
Druga serja doświadczeń. Dzieci mało wrażliwe.
Wymiary odczynów w mm.

Toksyna wyjściowa	1/50	20/20	20/20	20/20	25/25	20/20
Kontrola gotowana	1:50	10/15	10/12	15/20	15/20	51/15
Zawartość błony 10%	1:100	12/12	12/12	12/12	25/25	20/25
Kontrola gotowana	1:100	12/12	12/12	12/15	8/8	10/10 ^{1/2}
Roztwór osadu pH 3,6	1:50	20/25	25/20	15/15	20/25	20/15
Kontrola gotowana	1:50	10/10	—	—	—	—
Płyn z nad osadu	1/50	35/40	25/25	10/10	30/30	
Kontrola gotowana	1:50	10/10	—	—	—	—

Wyjaśnienie. Do miareczkowania użyto, dla dzieci mniej wrażliwych zwłaszcza tych, które miały robione odczyny i częściowo mogły być odporne, (druga serja) toksyny wyjściowej, oraz poszczególnych frakcyj w rozcieńczeniu 1/500 wzgl. 1/100. Dzieci bardziej wrażliwe (małe) dostawały toksynę wyjściową w rozcieńczeniu 1/1000 i poszczególne frakcje w rozcieńczeniu 1/500.

Z doświadczenia wynika: toksyna przesączona przez błonę 3% a następnie 10% zawiera we frakcji, zatrzymanej przez błonę 10%, substancję toksyczną w ilości mało zmniejszonej. Te same rozcieńczenia wzgl. rozcieńczenia dwukrotnie słabsze (pierwsza serja) dawały odczyny zupełnie wyraźne.

Odczyny kontrolne, wykonane z próbkami badanych frakcyj, ogrzaniem do 100° przez 2 godz. dały jednak wyniki dodatnie zarówno dla toksyny wyjściowej, jak i dla sączzonej przez błony. Porównawczo można było jednak stwierdzić, że odczyny wywołane przez toksynę nieogrzaną, były mniej więcej dwukrotnie silniejsze od kontrolnych.

Osad po strąceniu kwasem daje odczyny w tym samym stopniu, co frakcja z błony 10%, wskazuje to że po przesączeniu toksyny nie ponosimy już więcej straty przy dalszem jej oczyszczaniu, strącając ją w zwiększonej koncentracji jonów H. Nadto stroną dodatnią tej metody stwierdza fakt następujący:

Kontrole frakcji wytrąconej kwasem, gotowane w rozcieńczeniu 1/50 nie dają odczynów skórnych. Natomiast toksyna pierwotna w rozcieńczeniu 1/50 daje zawsze dodatnie kontrole gotowane. Oprócz wypadków podanych w tablicy zbadano jeszcze 7-ro dzieci — wszystkie bez wyjątku dały kontrole ujemne.

Odnosi się wrażenie, że sączenie samo nie usuwa czynnika swoistego; dopiero po strąceniu kwasem czynnik nieswoisty znika zarówno ze strątu, jak i płynu.

Serja II.

W tej serji zastosowaliśmy, jak wyżej podano, odwrócony porządek postępowania, Aby możliwie uprościć technikę staraliśmy się na początku pozbyć się większej masy ciał postronnych przez strącenie czynnej frakcji kwasem, co pozwalało operować w dalszym ciągu mniejszą objętością roztworu.

Staraliśmy się również możliwie nie wprowadzać obcych ciał (soli) do poszczególnych porcji. Do badania wzięto 2,000 ccm. przesączu hodowli paciorkowców zjadliwych. Dodano 150 ccn. kwasu solnego n/l przez co osiągnięto Ph 4. W tych warunkach w przesączu okazał się męt, który poniżej tego punktu nie pojawiał się. Po 18 godzinach stania w cieplarni męt ten dał bardzo wyraźny osad barwy szarawo-brunatnej. Osad odwirowano i przemyto płynem buforowym o Ph 4. Do osadu dołączono drobną zawiesinę, zebraną na tyglu porcelanowym, *Becholda-Königa* przez który przesączono pod ciśnieniem ujemnem płyn z ponad osadu strąconego. Osad całkowicie zebrany rozpuszczono w wodzie destylowanej z dodatkiem NaOH n/10; doprowadzono do Ph 7,6 i objętości 100 cc. (koncetracja 20-krotna), Roztwór posiadał barwę słabo brunatnową i był lekko opalizujący.

100 cc przesączu (= 2000 cc pierwotnej toksyny) przesączono przez błonę 3%. Do przesączu przechodził płyn zabarwiony na lekko żółtawy kolor. Błonę kilkakrotnie przepłukano solą fizjologiczną. Pozostały na błonie roztwór doprowadzono do objętości 7 cc. przemyto roztworem soli i dopełniono do objętości 50 cc. Przesącz przez błonę 3% sączono

wreszcie przez 10% błonę. Sączenie odbywało się szybko w przeciwstawieniu do podobnego sączenia serii I. Materiał filtrowany odsącał się przytem prawie całkowicie. Błonę przepłukano kilkakrotnie wodą destylowaną a pozostałość nie przesączoną doprowadzono do 50 cc. dodając wody destylowanej (osiągając 38-krotną koncentrację). Roztwór po przesączeniu przez błonę 10% okazał się w tych warunkach 5-krotnie skoncentrowanym.

Celem przekonania się, czy toksyna została całkowicie wytrącona, przesącz po strąceniu kwasem doprowadzono do rozmaitych koncentracji jonów II jak poniżej, i obserwowano powstawanie strąków.

Ph.	3,1	3,2	3,3	3,5	3,7	3,8	3,9	4,2	4,6
	—	—	—	—	—	—	—	±	+

Okazało się, że poniżej Ph 4 strąk więcej nie powstawał, powyżej był jeszcze w Ph 4,6. Możliwem więc było, że część toksyny pozostała jeszcze nie wytrącona w przesączu o Ph 4. Nad tą frakcją badań dalszych nie prowadziliśmy).

Z doświadczeń wynika:

1) W Ph 4 toksyna nie została całkowicie wytrącona (co zgadza się z późniejszymi wynikami wytrącenia płynu o Ph 4,0.

2) Na dzieciach mniej wrażliwych, w pierwszym komplecie dzieci, ma się wrażenie jak gdyby płyn Ph 4 i osad Ph 4 były sobie równe. Natomiast w drugim komplecie dzieci mieliśmy z osadem Ph 4 w rozcieńczeniu 1/100 także odczyn, jak z płynem Ph. 4 w rozcieńczeniu 1/250.

3) Podczas sączenia roztworu toksyny strąconej w Ph 4 przez błony 3% i 10%, toksyna nie zatrzymywała się całkowicie na bl. 10%. Znajdujemy ją bowiem w pozostałości na błonie 10%, oraz (znacznie więcej) w przesączu.

Jeżeli porównamy te wyniki z poprzednimi (serja I), to okaże się, że sączona bezpośrednio przez błony toksyna pierwotna, zatrzymuje się prawie całkowicie na błonie 10%, gdy teraz większa jej część przechodzi przez taką błonę.

TABLICA III

Tablica III podaje wyniki jakie osiągnięliśmy po zmiareczkowaniu poszczególnych frakcyj na dzieciach wrażliwych.

Toksyna wyjściowa 1/500	25/30	54/25	40/30	40/40	35/50	30/40	40/40	40/60	20/25	40/60	30/40	30/35	30/50
Os. Ph 4,0 1/100	20/25	25/25	15/20	25/20	25/30	15/20	15/20	30/15	15/20	30/30	20/15	20/20	30/30
Kont. got. 1/100	—												
Płyn Ph 4,0 1/100	25/35	25/35	40/30										
Płyn Ph 4,0 1/250			30/40	30/40	35/45	10/40	20/20	40/40	40/20				
Kont. got. 1/100	8/10	12/12											
Zaw. bł. 10% 1/50	—	15/15								10/10	15/20	10/10	
Kont. got. 1/50	—	—											
Przes. bł. 10% 1/100			20/35	30/30	30/30	30/40	25/20	45/35	30/20	40/50	30/35	25/25	30/40

w rozcięczeniu 1/25

Wskazuje to na to, że o wielkości cząstek toksyny trudno jest sądzić tylko na podstawie zdolności przechodzenia przez odpowiednie pory surowego materiału toksycznego (przesącze hodowli bakteryjnych), wchodzi tu bowiem w duży względy w grę stopień czystości owego materiału wyjściowego. Być może, że toksyna szkarlatynowa jest to substancja o własnościach adsorpcyjnych dość znacznych, która w kompleksie z pewnymi adsorbentami nie przechodzi przez błony o określonym przekroju; oddzielona zaś od nich w jakikolwiek sposób (np. w innej koncentracji jonów H) posiada własną swobodną cząstkę, lub związana jest z adsorbentem o mniejszym przekroju cząsteczkowym i dla tego przez błony te przechodzi.

W dalszym ciągu rezultaty powyższych doświadczeń nasuwały następujące przypuszczenia. W czasie pracy z powodu znacznej ilości manipulacji, którym toksyna podlegała, nadto wobec trudności związanych z zachowaniem jałowości, część toksyny została stracona.

Dla teoretycznego zagadnienia poznania natury chemicznej toksyn, nie tyle ważne jest całkowite ilościowe wyodrębnienie toksyny zawartej w materiale wyjściowym, ile raczej posiadanie jakościowo czystego produktu, choćby miał być osiągnięty kosztem wydajności metody. Dlatego, pomimo zaobserwowanego przez nas obniżenia miana toksycznego, przystąpiliśmy do bliższej analizy poszczególnych frakcyj pod względem chemicznym celem ustalenia różnic w ich wartości toksycznej w zestawieniu z ilością suchej pozostałości, białka, azotu i t. p.

W tablicach Nr. 4 i 5 podajemy zestawienia wartości dla wszystkich frakcyj, w ilościach odpowiadających 100 cm³ toksyny wyjściowej. Suchą pozostałość oznaczano przez wyparowanie roztworów badanych i suszenie w 110° C. do stałej wagi. Obecność białka stwierdzano za pomocą reakcji biuretowej, azot oznaczano metodą Kjeldahla, mikrometodą Kjeldahla oraz kolorymetrycznie. W tablicy obok wartości azotu podana jest metoda jego oznaczenia.

TABLICA IV.
Sucha pozostałość rozmaitych frakcji.

	Objętość użyta do oznaczenia	Sucha pozostałość przyp. na 100 cc
Toksyna pierwot.	1 cc	3,17 gr.
Osad Ph 4	1 cc (10 cc. obj. pierwotnej)	0.022 „
Zawartość błony 3%	3 cc (114 cc. obj. pierwotnej)	0,0071 „
Zawartość błony 10%	9 cc (342 cc: obj. pierwotnej)	0,00011 „
Przesącz błony 10%	40 cc (200 cc. obj. pierwotnej)	0,0237 „

TABLICA V.
Ilość azotu w poszczególnych frakcjach.

	Ilość materiału użyt. do oznacz.	Metoda zastosowana.	Ilość azotu w 100 cc obj. pierwot,	U w a g i
Toksyna pierwot.	5 cc.	Kjeldhal	303 mg.	
Osad Ph 4	1 cc (= 10 cc obj. pierwotnej)	met, kol, Folin-Wu	0,89 „	
Zawart. błony 3 ‰	1 cc (= 38 cc obj. pierwotnej)	„	0,22 „	
Zawart. błony 10%	9 cc (= 342 cc obj. pierwot.) materiał wysuszony	mikropróba jakościowa Emicha	śląd reakcji dodatniej	w 2 cm ³ - 76 obj. pierw. niewy- kryto azotu
Przesącz błony 10%	1 cc (= 100 cc obj. pierwotnej)	mikrometoda Pregla	0,091 mg.	

Badanie na obecność białka. Próba na białko dała wynik dodatni dla toksyny pierwotnej jeszcze w rozcieńczeniu 1/75; dla strąków Ph 4 w koncentracji 150 razy większej — wynik był ujemny. Próby z frakcją, która nie dyfundowała poprzez błonę 10% oraz przesączem były stale ujemne.

Z powyższych zestawień (tablica 4 i 5) wynika, że już po wytrąceniu toksyny w Ph 4 nastąpiło bardzo znaczne zmniejszenie się suchej pozostałości, oraz substancji azotowych. Mi-

nimum tych wartości znajdujemy we frakcji zatrzymanej na 10% błonie. Fakt powyższy upoważnia nas do stwierdzenia, że posiadamy w wymienionej frakcji produkt toksyczny najbardziej wolny od substancji obcych.

W dalszym ciągu podajemy tablicę (Nr. 6) w której wyliczone są ilości azotu oraz suchej pozostałości, przypadające na 1000 dawek skórnych. W tego rodzaju zestawieniu nie wchodzi w grę kwestja obniżenia miana toksycznego, którą skonstatowano w poszczególnych frakcjach. Porównujemy ze sobą wartości zupełnie współmierne pod względem toksycznym.

TABLICA VI.

	Ostatnie rozcięnczenie dające wyraźny odczyn Dicków	Ilość suchej substancji na 1000 D. S.	Ilości azotu przypadające na 1000 D. S.
Toksyna pierwotna	1/500	6,3 mg.	0,61 mg.
Osad Ph 4	1/250	0,088 mg.	0,0036 mg
Zawartość błony 10%	1/25	0,004 mg.	19000 D.S.—0 mg.
Przesącz błony 10	1/250	0,09 mg.	0,0004 mg.

Wyniki są analogiczne do poprzednich: najbardziej czysta pod względem zawartości azotu okazuje się frakcja zatrzymana na błonie 10%. Zaledwie w 40000 D. S. można było stwierdzić słaby ślad azotu.

Wobec takiego wyniku analizy badanego produktu wydaje się b. mało prawdopodobną teorią o istocie białkowej toksyn. Azot wykryty jako ślad w 40000 D. S., może być składnikiem przypadkowym, może jednak należeć do cząsteczki toksyny, która podobnie do fermentu odznaczałaby się b. wybitną aktywnością.

Powyższa frakcja przedstawiała sobą również najmniejszą masę, z czego możnaby wnioskować o względnie nieskompliko-

wanym składzie produktu oczyszczonego. Mogła więc zawierać toksynę bądź w stanie wolnym, bądź zmieszaną ze stosunkowo bardzo niewielką ilością ciał postronnych. Produkt taki nadawałby się zatem do dalszych badań. Poddany szczegółowej analizie chemicznej mógłby może wyjaśnić budowę chemiczną cząstki toksycznej. Wobec braku materiału nie mogliśmy narazie tego zagadnienia rozwiązać. Zamierzamy w najbliższym czasie zająć się specjalnie tą sprawą.

W n i o s k i.

1. Strącając toksynę w odpowiedniej koncentracji jonów H, oraz sącząc przez błony kolodionowe 3% i 10%, otrzymaliśmy produkt toksyczny w dużym stopniu pozbawiony obcych ciał. (Na tę samą ilość jednostek toksycznych posiada produkt oczyszczony 1575 razy mniej suchej substancji).

2. Produkt ten okazał się bezbiałkowy. Obecność w nim azotu jest wątpliwa.

3. Metoda, którą zastosowaliśmy, nadaje się prawdopodobnie nie tylko do oczyszczenia toksyny szkarlatynowej wzgl. innych toksyn, może oddać niewątpliwe usługi przy rozwiązywaniu zagadnień podobnych, w wypadkach, gdzie chodzi o wyodrębnienie substancji czynnej, rozproszonej w dużej masie obcych ciał (bakterjofagi, fermenty i t. p.).

L I T E R A T U R A.

- 1) E. Branham E. Humpreys. Journal of Inf.Dis LXL 1927.
- 2) Groer. Bioch. Zeit B. 138, 1923. 3) Hallauer, Zeit. für Hyg. und Inf. B. 105, 1925. 4) Heidelberger M, Studies from the Rockefeller Institute vol. LXI, 1927. 5) Leulier, Sedallion, Gaumont C. R. S. B. XCVII 1927. 6) L. Lipowska, S. Sierakowski H. Sparrow C.R.S.B. t. XCL 1927, 7) Wattson and Wallace Jaurm, Path. Bact. vol XXVII, 1294. 8) Zoeller et Moncussahiss C. R S. B. t. 92. s. 1046.

SUR LA PURIFICATION DES TOXINES SCARLATI- NEUSES A L'AIDE DEL'ULTRAFILTRATION ET DE PRÉCIPITATION PAR L'ACIDE DANS UN PH CONVENABLE.

P A R

R. Zajdel i S. Sierakowski et H. Sparrow.

R é s u m é.

Pour obtenir la toxine scarlatineuse séparée de la plupart des substances étrangères nous avons employé deux méthodes: l'ultrafiltration et la sédimentation par l'acide. La membrane de collodion 3 p. 100 arrête la plupart des matières albuminoïdes et des autres substances à grandes particules. La membrane de collodion 10 p. 100 élimine du produit les substances cristalloïdes les acides amineux libres, les matières colorantes etc. La sédimentation par l'acide chlorhydrique avait pour but la purification plus complète de la toxine.

Nous avons fait deux séries de recherches: Dans la première nous avons d'abord filtré et ensuite précipité à l'aide d'acide chlorhydrique, dans la seconde — nous avons fait les mêmes expériences dans l'ordre inverse.

Nous résultats des recherches de la première série étaient suivants:

1. Le résidu sur le membrane 10 p. 100 contenait l'agent toxique dans une quantité peu réduite en comparaison avec la toxine témoin. Le précipité au pH 3,6 contenait une partie plus grande de l'agent toxique.

2. La toxine filtrée par la membrane 3 p 100 concentrée et lavée sur la membrane 10 p. 100 ne perd pas l'agent pseudotoxique. Celui-ci ne disparaît qu'après la précipitation par l'acide.

Nous passons aux résultats des recherches de la deuxième série:

1. La fraction obtenue de la précipitation par l'acide (à pH 4,0), dissoute et filtrée à travers la membrane 3 p. 100, passe en grande partie à travers la membrane 10 p. 100. Ce

fait démontre que la capacité de passer à travers la membrane de collodion ne dépend pas exclusivement de la dimension des particules.

2. L'analyse chimique démontrait la présence d'albumine dans la toxine témoin, et son absence totale dans le résidu et dans le filtrat de la membrane 10 p. 100. La quantité de l'azote et des substances sèches était minimale dans le résidu de la membrane 10 p. 100. Rien que des traces d'azote ont été révélées dans un volume correspondant à 40000 doses cutanées. Par conséquent, la théorie de la nature albuminoïde de cette toxine perde ses bases réelles.

KRONIKA EPIDEMJOLOGICZNA ROK 1928.

Sytuacja epidemiologiczna w Polsce w ciągu pierwszych 10 lat niepodległości uległa znacznym zmianom. Z wyjątkowej stała się normalna, ukazała swe zwykłe oblicze; można ją jednym rzutem oka obecnie ocenić, można jednocześnie lepiej zdać sobie sprawę z istoty zagadnień, stojących przed naszą Służbą Zdrowia, oraz z kolejności, w której powinny one być uwzględniane przy ustalaniu planu walki z chorobami zakaźnymi.

Mamy do czynienia z trzema ostreми chorobami zakaźnymi, w zwalczaniu których można podjąć planową pracę, są to: oспа, dur plamisty i dur brzuszny.

Oспа, dzięki dobrze zorganizowanej akcji szczepienia, przestała być w Polsce zagadnieniem palącym. Jeszcze w 1921 roku mieliśmy 5.078 przypadków ospy, w latach późniejszych liczba ta malała z roku na rok i w roku sprawozdawczym zgłoszono zaledwie 22 przypadki zachorowań, w czym dzieci do roku nieszczepionych 5.

Z inicjatywy Sekcji Higieny Ligi Narodów, prowadzącej na tem polu badania w całej Europie, zaprowadzona jest bardzo szczegółowa rejestracja każdego przypadku według określonego szematu. Z badań tych u nas wynika, że największą liczbę zachorowań miało województwo białostockie—6 przypadków, i tak pow. Biała 1, powiat Grodno 1, miasto Grodno 2, pow. Łomża 2, nie było więc nigdzie większego ogniska.

W pięciu województwach (łódzkim, poleskim, poznańskim, krakowskim i lwowskim) zachorowań nie było wcale, w pozostałych było po 1—2 przypadków. Z miast I grupy jedno

zachorowanie zgłoszono w Warszawie — w miastach II grupy zameldowano 7 zachorowań i 2 zgony.

Dur plamisty. Inaczej przedstawia się sprawa z durem plamistym. Minęły wprowadzić czasy wielkich epidemij i liczba zachorowań z roku na rok zmniejsza się, stale jednak pamiętać należy o tem, że do czasu wygaśnięcia ognisk epidemicznych na wschodzie, sytuacji pod względem duru plamistego nie można uważać za pomyślną. W roku 1928 zgłoszono w całym państwie 2.401 zachorowań, co daje 8,9 zachorowań na 100.000 ludności.

Podział zachorowań pomiędzy poszczególne grupy województw przedstawia się jak następuje:

Grupa województw	Liczba przypadków	na 100.000	% ogólnej liczby przypadków
Woj. wschodnie	1.091	26,5	45,4
„ południowe	923	13,1	38,4
„ centralne	356	3,5	14,8
„ zachodnie	2	—	—

Największe nasilenie duru plamistego spotykamy w woj. wileńskim, w którym liczba zachorowań wynosiła 460 w r. 1927 i 595 w 1928, czyli odpowiednio 47,3 i 61,1 na 100.000 ludności. Szczególnie dotknięte były: pow. wilejski (155), dziśnieński (138), postawski (122). O tem, co powoduje podobny stan rzeczy mówią znane nam dobrze warunki bytu na wschodzie. Powstaje pytanie, czy nie fikcją są kolumny dezynfekcyjne, łaźnie i t. p. dotąd dopóki przeciętny obywatel mieszka i współżyje razem z chudobą, będąc więcej tylko narażony od inwentarza, bo przykryty brudnymi łachmanami, które wtedy dopiero zmienia, kiedy one z niego same spadają. Nie przyniosą należytej korzyści bardzo nawet pożądane łaźnie, jeżeli po wymyciu się człowiek wraca do ciasnej, brudnej, zawszonej izby. Przecież najczęściej myjący ciało, korzystający z łaźni chłop rosyjski najmniej w sumie używa mydła i jest najbardziej zawszony w całej Europie i tworzy niewygasaające ognisko duru plamistego. Jak okropne wprost izby spotykamy na naszych kresach wschodnich, wyraźnie mówi nam model chaty włościańskiej (model z działu Państwowej

Służby Zdrowia na Wystawie Poznańskiej), w której zaczęła się epidemia duru plamistego 1928 r. w powiecie dziśieńskim. Chata składa się z dwu izb. W jednej w strasznym brudzie i nieładzie, wspólnie ze zwierzętami domowymi i łącznie z krową mieszkało 7 osób; w drugiej mieścili się dwie nauczycielki szkoły ludowej. I one obie przechorowały dur plamisty zawleczony od gospodarzy, a potem epidemia rozlała się po całej okolicy, podsycona podobnymi warunkami bytu ludności.

Jednakże i największe nasze miasta nie są wolne od duru plamistego. W roku 1928 w miastach z ludnością powyżej 100.000 zgłoszono 115 zachorowań, w czym 22 w stolicy państwa, 20 w Łodzi i 39 w Wilnie. Są to liczby naprawdę wymowne, stanowiące groźne memento. Wprawdzie wszystkie lub prawie wszystkie są to przypadki zawleczone, ale 22 przypadki w Warszawie godne są uwagi. Trudno to uważać za zjawisko normalne.

Dur powrotny. Według sprawozdań lekarzy powiatowych było 10 zachorowań na dur powrotny, rozsianych w całym państwie i ani jednego zgonu. W miastach pierwszej grupy nie było ani jednego zachorowania. Miasta drugiej grupy podają 4 zachorowania w Stryju.

Dur brzuszny. Duru brzusznego zgłoszono w 1928 r. 14.102 zachorowania i 1.169 zgonów, czyli, że zapaadalność dla całego państwa wynosiła 52,3 na 100.000. Liczby te są znacznie niższe niż w roku 1927 (wynosiły one wtedy odpowiednio 19.024 i 70,6 na 100.000), są one najniższe za całe ubiegłe dziesięciolecie z wyjątkiem roku 1919, który trudno brać pod uwagę. W roku 1923 było również 14.037 przypadków, co jednak wówczas znajduje swoje wytłumaczenie w spadku po przebytej wojnie i epidemjach.

Liczbę 14.102 przypadków duru brzusznego zgłoszonych w 1928 r. można podzielić na 3 następujące grupy:

Jednostka administracyjna	Liczba przypadków	na 100.000	% ogólnej liczby zachorowań
Miasta I grupy	2.582	91,6	18,3
Miasta II grupy	1.018	88,3	7,2
Pozostała część kraju	10.502	45,7	74,6

W grupie wielkich miast najwyższą zapadalność na dur brzuszny miała Warszawa z liczbą 128,4 zachorowań na 100 000 ludności. Potem idą kolejno Wilno (110,3) Łódź (98,4), Lublin (97,7), Sosnowiec (87,3). Najniższą zapadalność w tej grupie miał Poznań (18,6), Lwów (21,9). Z miast byłego zaboru pruskiego najwyższą zapadalność zanotowano w Bydgoszczy—72,9 (98,0 w 1927 r.).

Granice wahań zapadalności na dur brzuszny w miastach II grupy są niezmiernie szerokie, od 3 na 100.000 w Tarnopolu do 369,8 w Będzinie. Z ogólnej liczby 29 miast II grupy 10 miało powyżej 100 zachorowań na 100.000, a mianowicie: Będzin 369,8, Częstochowa 274,6, Tom. Mazowiecki 205,0; potem idą Dąbrowa Górnicza, Kielce, Płock, Radom, Toruń, Włocławek, Zawiercie. Tak wysoki współczynnik zapadalności w miastach musi budzić zastanowienie i skłaniać do energicznej akcji zapobiegawczej. Tu działalność samych organów służby zdrowia więcej może i większą rolę odgrywa, aniżeli w zwalczaniu duru plamistego na Wschodzie. Naturalnie większe różnice w tych miastach nie zawsze wykazują istotną różnicę warunków sanitarnych, a wynikają już choćby z tego powodu, że niewielkie liczby podlegają zawsze znacznym wahaniom.

Biorąc zagadnienie ściśle naukowo, należy stwierdzić, że dane nasze, dotyczące duru brzuszego, są bardzo niedokładne, ponieważ nawet w szpitalach nie obowiązuje bakterjologiczne potwierdzenie rozpoznania. Wprowadzenie rozporządzenia obowiązującego w tej sprawie jest pierwszym krokiem, który postawić należy na drodze poprawy danych statystycznych dotyczących duru brzuszego. Uzupełnieniem tego rozporządzenia winno być nałożenie obowiązku na wszystkie pracownice bakterjologiczne meldowania władzom o każdym stwierdzonym laboratoryjnie przypadku choroby zakaźnej. To są

postulaty, które mogłyby od razu być w życie wprowadzone.

Czerwonka. Liczba 1.784 przypadków czerwonki zgłoszonych w 1928 r. była najmniejszą za całe ubiegłe dziesięciolecie. Najwyższą liczbę przypadków 32.944 zarejestrowano w roku 1921. Jak zwykle gros zachorowań przypada na Małopolskę. W województwach krakowskim, lwowskim, stanisławowskim i tarnopolskim zgłoszono 835 zachorowań, czyli 46,2% ogólnej liczby przypadków. Zapadalność na 100.000 ludności wynosiła:

w miastach pierwszej grupy . .	8,4
w miastach drugiej grupy . . .	8,2
na pozostałym terenie kraju . .	6,3

Wysoka śmiertelność z czerwonki wskazuje, że tylko ciężkie przypadki dochodzą do wiadomości władz sanitarnych. Śmiertelność z tej choroby wynosi dla całego państwa 11,5, w miastach I grupy 18,9.

Płonica. W roku sprawozdawczym zameldowano 28.898 zachorowań i 2.159 zgonów. W porównaniu z latami 1927 i 1926 liczba zachorowań na płonicę znacznie spadła — jest to faza przygasania epidemji. Spadek ten da się zauważyć we wszystkich województwach z wyjątkiem województwa stanisławowskiego, gdzie liczba zachorowań wzrosła z 1.930 w r. 1927 do 2.811 w roku 1928.

Rozmieszczenie geograficzne epidemji pozostało takie same jak i w 1927 roku.

Na kresach wschodnich zgłoszono 6.082 zachorowania w porównaniu do 8.383 w 1927 roku i 3.657 w roku 1926.

W miastach pierwszej i drugiej grupy zameldowano 7.987 zachorowań, czyli 27,6% ogólnej liczby przypadków. Zapadalność na płonicę na 100.000 mieszkańców wynosiła:

w miastach I grupy	192,2
„ „ II „	229,7
na pozostałym terenie kraju	91,0

Widzimy więc, że miasta II grupy były silnie porażone płonicą. Najsilniejsza epidemja panowała w Stanisławowie, w którym na 51.391 ludności zgłoszono 394 przypadki pło-

nicy, co czyni 766,7 zachorowań na 100.000. To się tłumaczy siłą faktu, że Stanisławów znajdował się pośrodku ogniska dużej epidemii, panującej w woj. stanisławowskim. Śmiertelność w miastach pierwszej grupy wynosiła 5,5, drugiej grupy 3,9. Wśród miast pierwszej grupy Katowice na 131 przypadków nie wykazują ani jednego zgonu, co jest więcej niż wątpliwe. W miastach drugiej grupy śmiertelność jest wyjątkowo niska. Cały szereg miast, mających po kilkadziesiąt (70, 87) lub powyżej 100 (155) przypadków zachorowań nie wykazują ani jednego zgonu, podczas gdy w Stanisławowie śmiertelność wynosiła 8,4%. Sprawa rejestracji przyczyn zgonów w miastach II grupy zdaje się pozostawiać wiele do życzenia, chociaż postawienie tej sprawy na należytych poziomach leży całkowicie w rękach władz sanitarnych.

Błonica. Krzywa zachorowań na błonicę wznosiła się stale w ciągu pierwszego dziesięciolecia i w roku sprawozdawczym doszła do 10.460 zachorowań. Liczba zachorowań wzrosła we wszystkich województwach z wyjątkiem województwa wołyńskiego. Najwyższy odsetek nasilenia błonicy spotykamy w woj. krakowskim, które miało 433 zachorowania w roku 1927 i 800 w roku 1928.

Stan zachorowań na błonicę według grup osiedli jest zobrazowany na następującej tablicy.

Jednostka administracyjna	Liczba przypadków	na 100.000	% ogólnej liczby zachorowań.
Miasta pierwszej grupy	2 586	91,7	24,7
Miasta drugiej grupy	694	60,2	6,6
Pozostały teren kraju	7.180	31,3	68,6

Zachorowania na błonicę w obu grupach miast, posiadających 14,7% ludności całego państwa, stanowiły w 1928 r. 31,4% ogólnej liczby zachorowań w porównaniu z 34,6, w roku poprzednim. Zdaje się to wskazywać na pewną poprawę rejestracji w mniejszych miasteczkach i osiedlach wiejskich.

Współczynnik śmiertelności w roku 1928 był niższy, niż w r. 1927, wynosząc odpowiednio 11,4% i 14,3%. Jak zwykle śmiertelność z błonicy wykazuje duże wahania w poszczególnych województwach dla przyczyn o których była mowa w poprzed-

nich numerach Kroniki. Współczynnik ten waha się od 2,2% w woj. warszawskim do 19% w województwie stanisławowskim. Dla miast pierwszej grupy współczynnik wynosił 11,7%, dla miast drugiej grupy 10,3%, dla pozostałego terenu kraju 6,8%.

Wobec stałego wzrostu zapadalności na błonicę nie tylko u nas, powstaje pytanie, czy nie powinnyby znaleźć w Polsce szerokiego zastosowania szczepienia zapobiegawcze metodą *Schicka*, naturalnie należycie kontrolowane.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. W roku 1928 wzmożła się również znacznie liczba zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Wzrost widoczny prawie we wszystkich województwach, występuje najwyraźniej w woj. lwowskim, które miało 32 zachorowania w 1927 roku i 106 w 1928 r. Większość tych przypadków była w mieście Lwowie, pozostałe rozrzucone po całym województwie.

Zachorowania w 10 miastach powyżej 100.000 wynosiły 138, zgonów 69, co daje współczynnik śmiertelności 50 o%. Współczynnik ten jest niższy od współczynników za ubiegłe lata (67.6% w 1927 r.), co może tłumaczyć się dokładniejszym zgłaszaniem, które jednak nadal wymaga poprawy, jeszcze w 1928 roku zarejestrowano w Bydgoszczy 5 zachorowań i 12 zgonów.

Odra. Odra utrzymuje się mniej więcej na tym samym poziomie w ciągu paru ostatnich lat. W roku 1927 zgłoszono 34.085 przypadków, a w 1928 roku 37.063. Liczba zachorowań spadła znacznie na Pomorzu i w województwie lwowskim, wzmożła się natomiast na pozostałym terytorjum państwa. Wzmoczenie się odry występuje najbardziej jaskrawo w województwie kieleckim, które miało 640 zachorowań na odrę w roku 1927 i 7.497 w roku 1928, potem idą kolejno: woj. warszawskie, krakowskie i tarnopolskie. Na miasta powyżej 25.000 przypada 13.152 zach., czyli 35,5% i 220 zgonów. Współczynnik śmiertelności znacznie się zniżył.

dla ogółu państwa z 2,6 w roku 1927 do 1,3% w roku 1928,

dla miast I grupy z 2,7% „ 2,0 „ „

dla miast II grupy z 0,3% „ 0,9 „ „

Ogromne różnice w nasileniu śmiertelności spotykamy w Małopolsce: w woj. krakowskim było 4.509 zachorowań

i 39 zgonów, w woj. lwowskim 4.301 zach. i 220 zgonów. Różnice te są trudne do wyjaśnienia, ponieważ oba te sąsiadujące ze sobą województwa mają jednakowy system rejestracji zachorowań i przyczyn zgonów.

Róża. Róży zgłoszono 4.564 przypadki, w czym 1.314, czyli 28,8% w m. Warszawie. W roku 1928 róża osiągnęła najwyższą liczbę zachorowań od r. 1919.

W grupie miast z ludnością powyżej 100.000 tylko miasto Poznań nie miało ani jednego przypadku zachorowania na różę. W drugiej grupie miast ani jednego zachorowania nie podały: Gniezno, Nowy Sącz, Równe, Tarnów, Tarnopol.

Krzusiec. Liczba zachorowań na krzusiec w roku sprawozdawczym była nieco wyższa, niż w 1927 r., wynosząc odpowiednio 11.904 i 9.657 przypadków. Znaczna część zachorzeń utrzymuje się dotąd, jak w ubiegłych latach. w Małopolsce wschodniej. Epidemia krztuśca panowała również w woj. kieleckiem, które miało w 1928 r. 1 254 zachorowania w porównaniu do 398 w roku 1927.

Śmiertelność z krztuśca spadła dla całego państwa z 7,4 w r. 1927 do 5,6 w 1928,

dla miast I grupy z 14,2 na 9,5,

dla miast II grupy z 4,9 na 4,0.

W poszczególnych województwach śmiertelność była znacznie wyższa od przeciętnej, wahając się od 7,5% w woj. łódzkiem do 14,6% w woj. lwowskim. Z miast wysoką śmiertelnością wyróżniły się: Łódź (21,5%), Kraków (25,3%) i Włocławek (30,8%).

Zimnica. Zimnicy zgłoszono 745 zachorowań, w czym 469 na Polesiu. W I grupie miast zgłoszono 65 przypadków (40 Warszawa 21 Kraków), w II grupie miast 8 przypadków.

Gorączka płożowa. Gorączka płożowa należy do chorób, których liczba zapadnięć wzrasta z każdym rokiem, wskazuje to na stale, choć zwolna ulepszającą się rejestrację. W roku 1928 zgłoszono 1.189 zakażeń płożowych, w tem 452 śmiertelnych.

W miastach I grupy zgłoszono 229 zachorowań i 162 zgony, co daje śmiertelność 70,7%. Z tych 229 zachorowań 100 zamel-

dowano w Warszawie i 62 w Łodzi. Wilno zgłosiło 1 przypadek. W Lublinie i Sosnowcu zgodnie z wykazami tych miast nie było ani jednego przypadku. W II grupie miast było 59 zachorowań, 40 zgonów, śmiertelność 67,8%. Z 59 zachorowań i 40 zach., 24 zach. i 16 zgonów zameldowano we Włocławku. Reszta miast notowała po jednym lub kilka przypadków. Z ogólnej liczby 29 miast tej grupy w 15 zachorowań nie było wcale.

Gruźlica. Zgłoszono 21.212 zachorowań i 10.162 zgon w porównaniu z 21 235 zach. i 12.417 zg. w 1927 roku.

W miastach z ludnością powyżej 100.000 zachorowań było 5.935, zgonów 4.093. Wykazy magistratów Łodzi i Lublina nie zawierają danych, dotyczących ani zachorowań, ani zgonów na gruźlicę. W miastach od 25 do 100.000 mieszkańców zgłoszono 1.535 zachorowań i 1.300 zgonów. W tej grupie brak jakichkolwiek danych co do gruźlicy dla 6 miast. Do tych 6 miast należy Białystok, w którym, podczas przeprowadzonych w 1925/1926 roku badań, zgony na gruźlicę tworzyły 18,2% ogółu zgonów. Dodać należy, że we Włocławku zgłoszono 4 zachorowania i 122 zgony, w Kaliszu 1 zachorowanie i 116 zgonów, w Tomaszowie Mazowieckim było w ciągu roku 56 zachorowań, ale ani jednego zgonu z gruźlicy. Stan rejestracji gruźlicy nawet w miastach nie pozwala na zorientowanie się w stopniu zagrzuźliczenia poszczególnych miast lub grup osiedli miejskich. Godne jest również uwagi, że w szeregu miast gruźlica wcale nie jest zgłaszana, co przeczy ustawie o zwalczaniu chorób zakaźnych, gdzie powiedziane jest wyraźnie, że zgłaszaniu podlegają przypadki gruźlicy niebezpiecznej dla otoczenia

Jaglica. Jaglica jest najlepszym dowodem w jakiej mierze rejestracja jest zależna od stanu pomocy lekarskiej dla ludności. W roku 1919 zgłoszono 1.570 zachorowań na jaglicę, w roku 1928 — 13.941 — wzrost zdawałoby się zatrważający. Liczby te nabierają jednak znaczenia, gdy je zestawimy ze stanem arsenału przeciwjagliczego w wyżej wymienionych latach.

Posiadaliśmy w roku:

	1918	1928
zakoładów izolacyjnych	—	13
zakoładów leczniczo-wychowawczych	1	6
przychodni przeciwżagliczych	—	101
punktów leczniczych	—	88

Śpiączka. Dane mamy tylko z miast, i tak w miastach I grupy było 10 zach., 9 zgonów, w miastach II grupy 9 zach. 9 zgonów. Liczniejsze przypadki zanotowano w Warszawie — 5 zach., 4 zg. i Zawierciu — 4 zachorowania, 5 zgonów, inne miasta notowały 1—2 przypadki

Wąglik. Zgłoszono 81 zachorowań i 11 zgonów, w tem 22 zachorowania i 4 zgony w województwie lwowskim. Miasta I grupy nie miały wcale zachorowań na wąglik. Z miast II grupy jedno zachorowanie zgłoszono w Pabjanicach

Włośnica. W całym kraju zgłoszono 85 przypadki zachorowań i 2 zgony z włośnicy. Podział tych zachorowań przedstawia się jak następuje: 57 zachorowań zgłoszono w Warszawie, 12 w woj. warszawskim, 3 w woj. białostockim (2 zgony), oraz 11 przypadków w woj. tarnopolskim. Skupienie przypadków około Warszawy wskazuje, że zachorowania na pozostałym terenie kraju nie doszły do wiadomości władz sanitarnych.

Zatrucie mięsne. Zatruc mięsnych było 111 przypadków, w czym 33 w woj. pomorskim, oraz 54 w woj. lwowskim. Tak duża liczba przypadająca na woj. lwowskie tłumaczy się masowem zatruciem żołnierzy stacjonujących w powiecie żółkiewskim.

Wódzwotręt. Leczono 2.517 osób pokąsanych przez zwierzęta wściekle lub podejrzane o wściekliwość. Zgonów na wściekliwość zgłoszono 35. Państwowy Zakład Higieny w Warszawie rozesłał w 1928 r. 6.839 porcyj szczepionki.

Paraliż dziecięcy. Zgłoszono 20 przypadków w miastach I i II grupy. Doniesienia lekarzy powiatowych nie zawierają żadnych danych dotyczących paraliżu dziecięcego.

ZACHOROWANIA I ZGONY NA CHOROBY ZAKAŻNE WEDŁUG WOJEWÓDZTW 1928 r.

WOJEWÓDZTWA	Ludność	Ospa		Dur brzuszny i rzekomy		Dur plam.		Dur powrot.		Czerwinka		Plonica		Blonica		Zapał, opon. mózgo.-rdzen.		Odra		Róża		Krzusiec		Zimnica		Gorączka pol.		Gruźlica		Jaglica		Śpiączka		Wąglik		Włośnica		Zatrucie mięsne		Wodowait i pokąsanie przez zwierzęta podejrzane o wściekl.		Paraliż dziecięcy						
		zach.	zg.	zach.	zg.	zach.	zg.	zach.	zg.	zach.	zg.	zach.	zg.	zach.	zg.	zach.	zg.	zach.	zg.	zach.	zg.	zach.	zg.	zach.	zg.	zach.	zg.	zach.	zg.	zach.	zg.	zach.	zg.	zach.	zg.	zach.	zg.	zach.	zg.	zach.	zg.							
Warszawa m.to	1.015.426	1		1.529	171	29	2			73	8	2.063	124	927	75	81	26	3.156	53	1536	69	864	107	41	2	140	81	3237	1988	452		5	4							145	2	9						
Warszawa woj.	2.112.798	1		1.950	124	23	1			42	2	1.302	93	696	15	44	22	2.239	5	271	7	788	5	43		98	29	579	344	1907				1		57				137	2							
Łódź	2.252.769			1.806	165	25	3			131	13	2.402	263	1510	171	46	22	3.391	78	294	34	948	71	10		102	44	945	606	1274				4				2	1		93	1						
Kielce	2.535.781	1		2.139	121	58	9		1	146	19	2.020	55	861	39	58	21	7.497	38	431	9	1254	11	14		47	21	1259	465	1264				4					5	1		115	2					
Lublin	2.087.951	2		799	41	166	12		1	47	3	1.661	67	581	15	33	5	1.668	5	339	2	355	1	25		46	3	520	28	261				11							193	2						
Białystok	1.305.284	6		434	35	84	5			26		1.003	50	394	24	20	5	1.009	4	129	5	733	1	15		56	6	309	137	294				8					1			141						
Wilno*	973.404	1		380	28	595	20		2	21	5	573	19	328	17	27	3	1.466	7	120		615	2	15		28	6	1186	74	1572						3	2					141						
Nowogródek	822.106	2		174	1	272	7			30		1.319	49	225	6	63	9	548	1	98		374		14		37	9	522	13	558				2					1			14						
Polesie	880.898			158	8	90	5		1	87	5	2.029	182	504	27	31	14	1.413	5	126	2	718	1	469		28	9	1297	20	417				4						1			175	2				
Wołyń	1.437.907	2		399	6	134	8		1	133	7	2.161	68	493	17	10	1	301	1	138	1	168	1	32		21	6	534	17	409				6	2							138	4					
Poznań	1.967.865			702	80					80	6	1.593	65	862	65	34	20	934	4	77	2	102	8	5		170	55	1154	1025	1905											12	3			57			
Pomorze	935.643	1		534	58		2			28	1	550	20	310	9	18	5	1.531	8	71	2	267	1			122	34	313	273	207														46				
Śląsk	1.124.967	1		345	35				1	105	1	765	26	699	79	37	21	1.898	3	195	9	161	4	12		137	48	564	699	141				3	1							18	1					
Kraków	1.992.810			1.263	105	107	6		2	293	46	2.191	113	800	87	37	16	4.309	39	159	34	612	48	39		55	49	1399	848	1411				4								240	1					
Lwów	2.718.014			901	122	413	38			270	55	3.322	457	808	150	106	18	4.301	220	500	26	1745	255	7	2	55	42	4972	2584	1226				22	4							465	12					
Stanisławów	1.348.580	2	2	420	59	243	23			223	30	2.811	383	237	45	46	13	610	26	43	3	1338	138	2		17	8	1759	680	213				9	3							154	3					
Tarnopol	1.428.520	2		168	10	160	22		1	49	9	1.133	125	225	27	24	3	792	9	37	2	862	55	2		10	2	663	361	430				3	1							240	2					
Razem	26.940.723	22	2	14.102	1169	2401	161	10		1784	210	28898	2159	10460	868	715	224	37063	506	4564	207	11904	709	745	5	1189	452	21212	10162	13941		5	4	81	11	83	2	111	5	2517	35	9						

Miasta powyżej 100.000 mieszkańców.***

Warszawa	1.015.426	1	1304	161	22	2	63	8	1891	110	830	75	60	26	3138	53	1314	61	864	107	40	2	100	81	3054	1988	452		5	4	—	—	42	—	—	—	145	2	9	—		
Łódź	553.649		545	70	20	3	28	12	836	66	728	109	12	2	692	40	101	42	205	44	—	—	62	37	881	532	468		2	2	—	—	—	—	20	1	—	—				
Lwów	228.801		50	7	9		28	1	627	31	104	11	12	3	614	18	144	18	121	5	—	—	13	9	476	383	229		2	2	—	—	—	—	—	—	1	—	—			
Poznań	220.023		41	4			43	5	413	32	279	32	21	16	—	15	—	—	1	9	—	—	16	12	534	402	107		2	1	—	—	—	—	—	—	—	2	—			
Kraków	189.376		129	12	12	1	54	10	489	23	233	30	13	5	1087	24	70	18	91	23	21	1	13	15	476	383	293		—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—			
Wilno	184.000		203	25	39	2	3	1	301	12	177	18	9	3	970	14	79	8	528	14	3	—	1	—	465	323	57		—	—	—	—	—	—	—	—	—	9	—			
Katowice	112.657		38	1			5	2	131		91	4	2	1	72	1	34	—	8	—	—	—	7	—	33	26	15		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
Lublin	108.531		106	11	13		3		217	6	50	6	2		253	5	58	1	48	—	—	—	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—	—	—	—	10	2				
Bydgoszcz	105.672		77	17			7	6	282	7	40	6	5	12	286	2	14	—	20	1	1	—	17	8	193	188	135		1	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
Sosnowiec	101.940		89	9			3	1	234	11	54	11	2	1	1682	26	25	—	304	5	—	—	—	—	299	251	71		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
Razem	2.820.075	1	2582	317	115	8	237	46	5421	298	2586	302	138	69	8794	180	1839	148	2190	208	65	3	229	162	5935	4093	1827	—	10	9	—	—	—	—	42	—	—	—	185	3	17	—

Miasta powyżej 25.000 mieszkańców.***

[illegible]

U W A G I:

* Zgony podane tylko ze szpitala,

* Zarejestrowano 23 zach., 1 zgon jako dur nieokreślony.

** Królewska Huta wykazów tyg. nie nadsyła.

**** Dane dla miast według wykazów tygodniowych nadsyłanych przez poszczególne miasta. Ostateczne liczby za cały rok sprawdzone i uzgodnione z miejscowymi obliczeniami.

Liczby ludności wzięte z rocznika Statystyki Rzeczypospolitej Polskiej 1927 r.

Warszawa m-to (tablica województw) liczby podane dla ludności miejscowej, oraz przyjezdnych, pozostałe miasta podają liczby tylko dla ludności stałej.

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</i> hauseri). — Recherches experimentales 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>A. 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 du tube digestif.	426
<i>H. Sparrow, R. Zajdlówna i S. Sierakowski.</i> Wytrącanie toksyn szkarłatynowych 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 szkarłatynowych za pomocą strącania w odpowiednim Ph i ultrafiltracji. Sur la purification des toxines scarlatineuses a l'aide de l'ultrafiltration et de précipitation par l'acide dans un Ph convenable	440
<i>M. Kacprzak.</i> Kronika Epidemjologiczna. Chronique épidémiologique	453

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) bakteriologii 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 funduszy 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 zyczą sobie ogłosić prace w tej formie, proszeni są o uprzednie porozumienie się z redakcją.

5) Celem uniknięcia zwłoki, korekty będą posyłane 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.

E R R A T A

do pracy D-ra Kaulbersza: O wpływie zmęczenia na stężenie jonów wodorowych.

Wydrukowano

Powinno być

na str. 12, Tabl. III.

czas trawienia użytku fizycznego

czas trwania wysiłku fizycznego

na str. 13, wiersz 4 od dołu

de Quet de Co₂

de O₂ et de Co₂

E R R A T A

do pracy D-ra Kaulbersza: O wpływie zmęczenia na gospodarkę wodną.

Wydrukowano

Powinno być

na str. 12, 5 wiersz od dołu

Ki Ca

K i Ca (zwykłym drukiem)

na str. 13, 12 wiersz od dołu

Thona-Zeissa

Thoma-Zeissa

na str. 16, Fig. 1.

Zmiany ilości hemoglobiny w % oraz zmiany ilości hemoglobiny w % oraz
ciepłoty, mierzonej ciepłoty. - - - - - mierzonej

na str. 16, Fig. 2.

Zmiany ilości suchej części krwi w % zmiany ilości suchej części krwi w % —
i ciężaru wł. krwi podczas różnych i ciężaru wł. krwi - - - - - podczas
różnych. . .

na str. 17, Fig. 3,

Zmiany ilości białka w % i ciężaru wł. zmiany ilości białka w % — i ciężaru
surowicy podczas. . . wł. surowicy - - - - - podczas

E R R A T A

do pracy D-ra Kaulbersza: Jodek wapnia i t. d.

Wydrukowano

Powinno być

rys. 2 i 3

na str. 7, wiersz 4 od góry rys.

rys. 2 i 4

rys. 2. odwrócony

na str. 7

rys. 4

na str. 7, wiersz 7 od góry

rys. 5

rys. 5

na str. 7, wiersz 9 od dołu

rys. 7

rys. 4. odwrócony

na str. 8

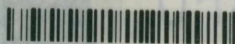
stawach

na str. 10, wiersz 6 od góry

stanach

Biblioteka Główna WUM

A.048



400000001333



biblioteka.wum.edu.pl