

TOM XXIV

ZESZYT 1—2

ROK 1939

A.048

Medycyna Doświadczalna i Społeczna

TOM XXIV

KOMITET REDAKCYJNY:

S. Adamowiczowa — Warszawa, L. Anigstein — Warszawa, W. Chodźko —
Warszawa, S. Ciechanowski — Kraków, F. Czubalski — Warszawa, F. Eisen-
berg — Kraków, N. Gąsiorowski — Lwów, M. Gieszczykiewicz —
Kraków, B. Gutowski — Warszawa, L. Hirsfeld — Warszawa, T. Jani-
szewski — Warszawa, M. Kacprzak — Warszawa, E. Leyko — Wilno.
A. Ławrynowicz — Warszawa, J. Modrakowski — Warszawa, R. Nitsch —
Warszawa, J. Nowak — Kraków, B. Nowakowski — Wilno, L. Padlewski —
Poznań, J. Parnas — Lwów, L. Paszkiewicz — Warszawa, F. Przesmycki —
Warszawa, S. Przyłęcki — Warszawa, L. Rajchman — Genewa, S. Siera-
kowski — Warszawa, S. Siengalewicz — Wilno, H. Sparrow — Tunis,
G. Szule — Warszawa, Z. Szymanowski — Warszawa, R. Weigl — Lwów,
C. Wroczyński — Warszawa, Fr. Venulet — Warszawa.



Cena podwójnego zeszytu 4 Zł.

Redakcja i Administracja tel. 423-90 Państw. Zakład Higieny

WARSZAWA, Chocimska 24.

Konto P. K. O. N-r 9223.

SEPTAZIN



Benzylo - p - amino - benzeno - sulfamid

TABLETKI

AMPUŁKI

**NIETOKSYCZNY SWOISTY
LEK CHEMOTERAPEUTYCZNY**

w schorzeniach wywołanych paciorkowcami,
gronkowcami i pałeczkami okrężnicy

C E N Y O B N I Ż O N E ! !

Przem. - Handl. Zakł. Chem.

LUDWIK SPIESS i SYN

SP. AKC. — WARSZAWA

Zapomnienie i spokój

niesie

IRENAL-MOTOR

pewnie

szybko

bez złych następstw

DAWKA KOJĄCA
0.1—0.2

DAWKA NASENNA
0.2—0.4

MEDYCYNA DOŚWIADCZALNA I SPOŁECZNA

(Dawniej Przegląd Epidemiologiczny).

TOM XXIV

WARSZAWA 1939

ZESZYT 1-2

Wpłynęło 1.VIII.37.

Z Państwowego Zakładu Higieny. Dział Bakteriologii i Medycyny Doświadczalnej.

BADANIA NAD BIOLOGIĄ MACZUGOWCÓW BŁONICY POCHODZĄCYCH Z OBECNEJ EPIDEMII.

(Prace wykonane pod kierunkiem doc. F. Przesmyckiego).

Doniesienie IV.

BADANIA NAD TOKSYNAMI MACZUGOWCÓW BŁONICY. ZOBOJĘTNIANIE RÓŻNYCH TOKSYN PRZEZ SUROWICĘ ODPORNOŚCIOWĄ.

Podali

R. ZAJDLÓWNA i D. JABŁOŃSKA

Część 1.

Badania nad toksynami maczugowców błoniczych.

Ponieważ błonica jest przede wszystkim groźna ze względu na zatrucie organizmu jadami, już od czasu *Behringa* wypowiedziano walkę w pierwszym rzędzie tym jadom. Surowica przeciwbłonicza wprowadzona do lecznictwa w 1894 roku stała się potężną bronią w walce z błonicą. Przez kilka dziesiątków lat wiara w wartość leczniczą surowicy wydawała się być niezachwiana. Jednakże w ostatnich latach klinicyści tu i ówdzie poczęli narzekać na coraz słabsze wyniki działania leczniczego surowic.

Mniejsza skuteczność surowicy oraz zwiększenie zapadalności na błonicę sprawiły, że sprawa błonicy stała się na nowo niezmiernie ważnym zagadnieniem w bakteriologii.

Przyczyny wymienionych, a niepokojących zjawisk mogą tkwić czy to w przeobrażeniu zarazka, czy w cyklicznych zmianach warunków epidemicznych lub w zmienionej, dzięki wyselekcjonowaniu, wrażliwości osobniczej. Wysunięty został wreszcie zarzut o olbrzymim praktycznym zasięgu. Mianowicie, czy surowica przeciwbłonicza przygotowana przez wszystkie pracownie świata z jednego szczepu P. W. 8 o wybitnej sile toksycznej, jest wystarczająca ażeby zobojętnić jady wydzielane przez rozmaite szczepy maczugowca błoniczego. Pytanie to wydawało się tym istotniejsze, że w ciągu ostatniego dziesiątka lat badacze poczęli wyodrębniać z pośród zdawało się jednolitego gatunku *corynebacterium diphtheriae* — typy o wyraźnych różnicach morfologicznych i biologicznych.

Badania nad typami maczugowców błoniczych w różnych krajach wykazały, że istnieje duża różnorodność w rozmieszczeniu poszczególnych typów i to nie tylko jeżeli chodzi o całe kraje, lecz nawet w stosunku do poszczególnych mniejszych terenów. Szczególnie ważnym przeto było zbadanie typu maczugowców, występujących na poszczególnych terenach, zbadanie ich własności jadotwórczych i antygenowych oraz stwierdzenie działania surowicy leczniczej na te jady. Ten zakres badań uwzględniały prace wykonywane od r. 1936 w Państwowym Zakładzie Higieny.

Sprawa jadów wydzielanych przez szczepy błonice oraz działanie zobojętniające surowicy leczniczej na owe jady, jest tematem niniejszej pracy. Sprawa morfologii i biologii poszczególnych typów maczugowców błoniczych, uwzględniona została w pracach *Seydel* oraz *Goliborskiej*, *Lachowicza*, *Przesmyckiego* i *Seydel*.

W pracy naszej postawiliśmy sobie do rozwiązania następujące zagadnienia:

- 1) Jaka jest moc jadów, wytwarzanych przez poszczególne typy maczugowca błoniczego?
- 2) Czy istnieje zależność między typem maczugowca błoniczego a siłą wytwarzanego jadu?
- 3) Czy istnieje związek między siłą jadu, wydzielanego przez szczepy *in vitro* a przebiegiem schorzenia?

4) Czy istnieje związek między toksycznością, inwazyjnością szczepów a przebiegiem schorzenia?

5) W jakim stopniu zubożniane są jady badanych szczepów przez surowicę leczniczą anty P. W. 8.?

Miałyśmy w opracowaniu 150 szczepów, wyhodowanych i określonych biologicznie przez *J. Seydel*. Z tego zbadaliśmy dokładnie własności toksygenne 120 szczepów, a 41 szczepów zbadaliśmy zarówno w kierunku własności jadotwórczych jak i zubożniających.

Technika badań i pomiarów.

Każdy szczep posiewano na bulion według *Pope i Smith*, na którym przygotowujemy zazwyczaj toksynę klasycznego szczepu P. W. 8, przy czym stosowano zwykłą technikę przygotowania jadów.

Do oznaczania wartości jadów nie stosowałyśmy klasycznej metody *Ehrlicha* ze względu na bardzo dużą liczbę zwierząt, które byłyby niezbędne do tego celu. Miareczkowałyśmy natomiast jady metodą *Jensena*, na skórze królików białych. *Jensen* wprowadza do pomiarów następujące jednostki:

D. R. M. (Dosis Reagens Minima) — najmniejsza dawka jadu (w ccm), która wywołuje odczyn na skórze królika (ograniczone zaczerwienienie).

L. R./3000 - Dosis (Limes Reagens Dosis) — najmniejsza dawka jadu (w ccm), która po zmieszaniu z 1/3000 J. A. i związaniu jej, wywołuje jeszcze na skórze królika odczyn, odpowiadający 1 D. R. M.

Ponieważ *Jensen* na mocy bardzo ściśłych badań i zestawień określił stosunek swoich jednostek pomiarowych do klasycznych jednostek *Ehrlicha*, można było wartości otrzymane metodą *Jensena* przeliczyć na wartości według *Ehrlicha*. W tablicach podajemy oba rodzaje wartości, jak np. D. R. M. znalezioną i D. L. M. przeliczoną. Podobnie L. R./3000 - D znalezioną i L₀ przeliczoną.

W ten sposób, rozporządzając kilkudziesięcioma królikami, odpowiednio dobranymi według zaleceń *Jensena*, mogłyśmy zna-

leżć wartości jądów, wytworzonych przez 120 szczepów maczugowca błoniczego. Niektóre oznaczenia były powtarzane wielokrotnie. Przypominamy, że w metodzie klasycznej *Ehrlicha* trzeba by do tych celów uśmiercić olbrzymią liczbę zwierząt.

Rezygnując z precyzyjności określeń, jakie osiągnąć można metodą *Ehrlicha*, miałyśmy nadzieję osiągnąć lepszy wgląd na zakresłone sobie zagadnienia, dzięki zbadaniu większego materiału.

Badania autorów obcych, dotyczące jądów wydzielanych przez rozmaite typy maczugowca błoniczego i zobojętnianie ich surowicą antytoksyyczną, oparte są przeważnie na bardzo małym materiale. Wśród badaczy, którzy zajęli się tą sprawą z uwzględnieniem typu morfologicznego i biologicznego maczugowca, wymienić należy: *Powitzky'ego*, *Eissnera*, *Jacksona*, (którzy badali toksyny trzech szczepów P. W. 8, 1 *gravis*, 1 *mitis*). *Etris* — 5 szczepów (4 *gravis*, 1 *mitis* — P. W. 8). Dawniejsi natomiast autorzy, zamiast typów morfologicznych i biologicznych, w pracach swych uwzględniali typy serologiczne; a więc, *Havens* zbadał toksyny trzech szczepów, różnych pod względem serologicznym: *Paxon i Redowitz* — 4 szczepów; *Park, Williams i Mann* — 9 szczepów; *Hartley* — 12. Ten ostatni badacz, rozporządzając stosunkowo największą ilością jądów, wykonał ściślejsze pomiary dla 8 jądów, oznaczając ich D. L. M., L_0 i L_+ . *Suematsu* dla oznaczenia siły jądów i ich wiązalności zużywa dla jednego jadu celem określenia 1 D. L. M. — 24 świnki „na śmierć”; dla określenia L_+ — 45 świnek, z których większość pada.

Toksyna błonicza jest to substancja o swoistych własnościach jadu bardzo chwiejnych; siła jadu zależy nie tylko od szczepu, podłoża, warunków hodowania, ale od nieuchwytnych jakichś czynników, które regulują metabolizm maczugowca w danych ograniczonych warunkach jego bytowania. Dlatego też, wysiewając szczep błonicy w celu otrzymania toksyn przy masowej produkcji w jednakowych zupełnie warunkach do jednakowych naczyni osiągnąć można w poszczególnych naczyniach jady o różnej mocy. Wspominamy o tym dlatego, że według naszego zdania, szczególna precyzyjność miareczkowania jądów z nieod-

zownym masowym zabijaniem zwierząt jest dla naszych celów zbędna, zwłaszcza że stężenie jadu wydzielanego przez szczepy *in vitro* każdorazowo waha się w pewnych granicach. W przypadkach, gdy szczep nie wytwarzał jadu zupełnie, lub też bardzo słaby, posiewaliśmy go kilkakrotnie w różnym czasie i w różnych warunkach, żeby przekonać się, czy jest to kwestia przypadku lub też cecha stała badanego szczepu. Siłę jadu oznaczaliśmy przynajmniej po 2-eh tygodniach od chwili przygotowania jadu.

Określanie wartości jadów za pomocą odczynów skórnych na różnych królikach, wywołać może jeszcze pewne zastrzeżenia w związku z różną wrażliwością osobniczą królików. Tę sprawę w miarę możności uwzględniliśmy. Początkowo określone zostały D. R. M. dla toksyn pochodzących ze 120 szczepów na kilkunastu królikach (każda toksyna badana była w kilkunastu rozcieńczeniach). Równocześnie każdemu królikowi, któremu wstrzyknięto różne dawki kilku badanych jadów, wstrzykiwano również odpowiednie dawki jadu wzorcowego, którego D.R.M. (m) ¹⁾ było swego czasu określone przez *Jensena*. W wypadkach kiedy D.R.M. dla jadu wzorcowego na danym króliku wypadło identyczne lub dawało tylko nieznaczne odchylenia od wartości wzorcowej D. R. M. (m), wartości odczytanych nie przeliczaliśmy; w przeciwnym jednak razie uwzględniane były poprawki (wskaźnik wrażliwości osobniczej królika — *Jensen*).

Przy określaniu L. R./3000 - D dla danej toksyny, określaliśmy na tym samym króliku obie wartości: L. R./3000 - D i ponownie D. R. M. (wszystkie bowiem D. R. M. dla poszczególnych jadów były już uprzednio określone) w ten sposób wartości obu czynników będące od siebie w funkcjonalnej zależności były niezależnione od indywidualnych cech królika doświadczalnego. Często pomiary obu czynników łącznie były powtarzane kilkakrotnie.

Posiadając znalezione wartości D. R. M. i L. R./3000 - D oraz przeliczone wartości D. L. M. i L₀ można było obliczyć stosunek

¹⁾ D. R. M. (m) — średnia wartość D. R. M. oznaczona na 10 królikach przez *Jensena*.

Ło do D. L. M. i dowiedzieć się ile D. L. M. (najmniejszych dawek śmiertelnych danego jadu) zobojętnia jedna jednostka antytoksyczna surowicy leczniczej anty P. W. 8. Dawalo nam to obraz wiązania toksyn przez surowicę leczniczą.

Jady maczugowców błoniczych. Korelacje.

Moc toksyn szczepów zbadanych przedstawia tablica Nr. 1, (2-gi szereg pionowy).

T A B L I C A I

Sila jadów, typ maczugowca błoniczego i przebieg kliniczny choroby.

Grupa toksyn	D. L. M.	Liczba toksyn			Przebieg kliniczny przypadków, którym odpowiada toksyna o danych D. R. M.		
		ogólna	gravis	mitis	ciężki	lekki	brak obserwacji
I	$\leq 1 \times 10^{-6}$ c. c.	13	8 (61,5%)	5 (38,5%)	11 (84,6%)	2 (15,4%)	0
II	$1 - 2 \times 10^{-6}$ c. c.	8	5 (62,5%)	3 (37,5%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	1
III	$25 - 5 \times 10^{-6}$ c. c.	51	40 (78%)	11 (22%)	32 (65%)	17 (35%)	2
IV	$10 - 20 \times 10^{-6}$ c. c.	26	16 (61%)	10 (39%)	16 (56,2%)	9 (43,8%)	1
V	$> 20 - 40 \times 10^{-6}$ c. c.	6	2 (33,4%)	4 (66,6%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	0
VI	$0,63 - 10 \times 10^{-4}$ c. c.	15	1 (7%)	14 (93%)	5 (33,3%)	10 (66,7%)	0
VII	0 c. c.	1	1	0	0	1	0
	Ogółem zbadano	120	37	47	72	44	

Dla uproszczenia nie podałyśmy dla każdej toksyny, oznaczonej przez miareczkowanie dawki, która odpowiadała jej D. R. M. Natomiast wszystkie toksyny rozmieściłyśmy w ramach 7 grup, które obejmują cały zakres D. R. M. dla zbadanych jadów.

Dla każdej grupy podana jest liczba zbadanych jadów (1-szy szereg pionowy), których D. R. M. oznaczone na króliku, mieści się w granicach podanych liczb.

Jak widać moc zbadanych jadów wyrażona w jednostkach D. R. M. waha się w granicach od 1×10^{-6} cc do 10×10^{-4} cc.

Na ogólną liczbę 119 szczepów, których D. R. M. zostało określone, 21 szczepów dało bardzo mocny jad o D. R. M. od $\leq 1 \times 10^{-6}$ cc do 2×10^{-6} cc, 15 szczepów wytworzyło bardzo słaby jad o D. R. M. w granicach od $0,65 \times 10^{-4}$ cc do 10×10^{-4} cc. Większość szczepów wytwarzała jad o średniej sile w granicach od $2,5 \times 10^{-6}$ cc do 20×10^{-6} cc.

Dla łatwiejszej orientacji podamy, że dla pierwszej i drugiej grupy jadów odczyn skórny na królikach wypadł dodatnio w przybliżeniu w rozcieńczeniach 1 : 50000, dla grupy trzeciej — w rozcieńczeniach od 1 : 5000 do 1 : 2000, dla czwartej grupy w rozcieńczeniach 1 : 1000, piątej grupy w rozcieńczeniach 1 : 500, szóstej grupy w rozcieńczeniach 1 : 80 lub 1 : 3,2. Dodamy jeszcze, że toksyna wzorcowa Nr. XXI b, przechowywana i rozsyłana do innych Instytutów przez Zakład *Madsena*, posiada D. R. M. (m) o średniej wartości = $4,7 \times 10^{-6}$ cc, co odpowiada dodatniemu odczynowi skórnemu w rozcieńczeniu 1 : 50000.

Wszystkie badane szczepy z wyjątkiem jednego wykazały zdolność do wytwarzania jadów. Szczepy, które nie wytworzyły jadów w jednym posiewie lub wytworzyły go bardzo mało, były jeszcze raz posiewane i często okazywało się, że trzeba było wartości ich jadów przesunąć do innych szeregów.

Jady, pochodzące ze szczepów wyhodowanych równocześnie z nosa i z gardła chorego posiadały przeważnie to samo miano lub nieznacznie tylko różniące się. Wyniki zgodne są ze spostrzeżeniami *Goliborskiej*, która badała na świnkach odczynny skórny wywołane przez zawiesiny bakteryjne.

Szczepy wyhodowane w okresie zdrowienia wytwarzały często jady o słabszej mocy niż szczepy wyosobnione z tych samych przypadków w okresie nasilenia choroby.

Współzależność pomiędzy siłą jadów a typem maczugowca błoniczego. W piśmiennictwie zagranicznym panuje naogół opinia, że szczepy typu mitis wytwarzają in vitro mocniejsze jady od innych, chociaż jest to typ maczugowca rzekomo łagodniejszy dla człowieka, (*Parish, What-*

ley, O'Brien, Etris). Na naszym materiale nie potwierdzamy tych spostrzeżeń. Raczej odwrotnie — spośród 21 najmocniejszych toksyn (D. R. M. $\leq 2 \times 10^{-6}$ cc) i 51 mocnych toksyn (D. R. M. 5×10^{-6} cc) — 74% pochodziło od typu gravis; na odwrót pośród najslabszych toksyn (D.R.M. od 20×10^{-6} cc do 10×10^{-4} cc) — 86% było produktem szczepów typu mitis. Zestawienie bardziej szczegółowe podaje tablica Nr. IV (5 szereg pionowy).

Wyniki te są zgodne z wynikami Goliborskiej, która określała ryczałtowo zjadliwość zawiesin różnych szczepów. Otrzymała ona podobnie większy odsetek odczynów dodatnich dla grupy gravis (72%) niż dla mitis (50,9%). Przy porównaniu toksyn wydzielanych przez obydwa typy maczugowca stosunek ten wypadł jeszcze jaskrawszy.

Współzależność pomiędzy siłą jądów in vitro a przebiegiem klinicznym błonicy. Dane kliniczne omawianych przypadków opracowane były przez Szenajcha i Kłobukowską. Podobnie jak nie zdołałyśmy stwierdzić ściślejszego związku pomiędzy typem maczugowca błoniczego a siłą wydzielanego przezeń jadu in vitro, nie stwierdzamy również ściślejszej współzależności pomiędzy siłą toksyn wydzielanych przez szczepy a przebiegiem schorzenia. Jak to widać z tabliczki Nr. 1 (6 i 7 szereg pionowy) pewna tendencja w tym kierunku daje się jednakże zauważyć. W tablicy tej zestawiona jest siła jądów badanych szczepów z przebiegiem choroby osobnika od którego szczepy zostały wyosobnione. Z tabliczki tej wynika, że na ogół maczugowce, wytwarzające mocniejsze jady, wyosobnione były z cięższych przypadków. Jednakże obserwowaliśmy przypadki, kiedy jad in vitro był bardzo słaby, jego D.R.M. leżało w granicach... $\times 10^{-4}$ cc (szczepy Nr. 13, 151, 152) a schorzenie mimo to miało przebieg ciężki lub dość ciężki; w poszczególnych przypadkach stwierdzone były nawet lekkie porażenia (toksony Ehrlicha). Odwrotnie, obserwowało się też niekiedy przypadki o lekkim przebiegu chorobowym, a toksyna wydzielona przez wyhodowane szczepy posiadała znaczną moc (szczepy Nr. 109, 104, 136); te ostatnie wypadki są jednak mniej liczne od poprzednich. Stosunkowo najczęściej można było stwierdzić korelację pomiędzy siłą wytworzonego jadu a ciężkością schorzenia w przy-

padkach zakończonych zgonem. Na 11 zbadanych przypadków zgonu w 9 wyhodowano szczepy, wytwarzające in vitro silne jady; tylko w jednym przypadku stwierdzono toksynę słabą.

Zależność między siłą jadu, inwazyjnością szczepu, a przebiegiem klinicznym choroby. Jak już wspominaliśmy, z pewnej liczby przypadków ciężkiej błonicy wyhodowano szczepy, produkujące słabą toksynę in vitro. Nasuwało się tedy przypuszczenie, że ciężki przebieg chorobowy w tych wypadkach może być uwarunkowany dużą inwazyjnością szczepu.

Dla zorientowania się o stosunku inwazyjności szczepu do przebiegu choroby, zestawiliśmy w tabliczce Nr. II dane, dotyczące inwazyjności szczepów ²⁾, toksyczności oraz przebiegu klinicznego błonicy.

T A B L I C A II.

Inwazyjność szczepu, moc jego jadu oraz przebieg choroby.

Nr szczepu	Typ biologiczny	Inwazyjność stwierdzona na świnkach	Przebieg kliniczny choroby	D. R. M.
7	mitis	+	lekki	64×10^{-4} c. c.
155	gravis	+	lekki	12×10^{-4} c. c.
48	gravis	+	bardzo lekki	0 c. c.
36	gravis	+	dość lekki	40×10^{-6} c. c.
92	mitis	+	lekki	10×10^{-6} c. c.
52	mitis	+	dość ciężki	$2,5 \times 10^{-6}$ c. c.

Uwzględnione w zestawieniu szczepy, mimo stwierdzonej inwazyjności, wywoływały chorobę o przebiegu lekkim, gdy toksyna wytworzona in vitro była słaba, i ciężkim, o ile toksyna była mocna. Szczególnie zwraca uwagę szczep Nr. 48. Był to jedyny szczep na 150 zbadanych, który mimo kilkakrotnie powtarzanych posiewów, nie wytworzył in vitro jadu. Posiada on natomiast, stwierdzoną na świnkach, zdolność do przenikania wgląd ustroju. Przebieg choroby wywołanej tym szczepem był mimo to bardzo lekki.

²⁾ Własności inwazyjne szczepów zostały zbadane w pracy *Goliborskiej, Lachowicza, Przesmyckiego, Seydel*. Med. Dośw. i Społ. t. XXII, 1957, z. 1-2.

Odnosi się zatem wrażenie, że inwazyjność szczepu odgrywa nieznaczną rolę w obrazie chorobowym.

Spostrzeżenia powyższe, oparte co prawda na małym materiale, zgodne są ze zdaniem *Ginsa, Reichego, Graetza, Andrewesa, Bullocha, Douglasa, Dreyera, Fildesa, Ledinghama i Wolfa, Rebelliga i Casassa*, którzy badając hemokultury chorych na błonicę, oraz na mocy materiału sekcyjnego dochodzą do wniosku, że bakteriami w błonicy nie posiada większego znaczenia. Nasi badacze: *Goliborska, Lachowicz, Przesmycki, Seydel* częściej wyhodowywali szczepy „inwazyjne“ z przypadków lekkich i średnio ciężkich niż z ciężkich.

Nadto na mocy naszych badań i z naszych zestawień wynikałoby, że w obrazie chorobowym spośród dwóch czynników: toksyczności oraz inwazyjności, pierwszy jest dominującym. Pomimo to moc jadu, jaki szczep jest zdolny wyprodukować *in vitro*, nie może być miarą decydującą o nasileniu choroby. Jest przypuszczalnie wiele innych czynników, które wpływają na ogólny obraz chorobowy. Niewątpliwie ogólne siły obronne ustroju, zdolność do produkowania przeciwciał, stan dojrzałości serologicznej, oraz stężenie przeciwciał w okresie zakażenia, są czynnikami współrzednymi, jeśli nie dominującymi dla przebiegu choroby.

Pod tym kątem widzenia można zrozumieć, dlaczego jedno dziecko radzi sobie z typem maczugowca błoniczego *gravis* wytwarzającym mocną toksynę, inne ginie, będąc zakażone na ogół mniej zjadliwym typem *mitis* wydzielającym słaby jad.

Z poczynionych badań i zestawień wynika, że nie można z typu wyhodowanego szczepu przewidzieć, jaka będzie moc produkowanego jadu: moc otrzymanego jadu *in vitro* nie pokrywa się z nasileniem chorobowym. Wysiłek przeto poczyniony przez badacza przy każdorazowym badaniu typu maczugowca, jego zjadliwości, inwazyjności, mocy wyprodukowanego jadu *in vitro* jest niewspółmierny do osiągniętych z tego korzyści.

W walce z zarazkiem jedynie słuszne jest uzbrojenie organizmu w dostatecznie skuteczny aparat obronny, a w razie choroby szybkie zastosowanie surowicy leczniczej.

Pozostaje do rozpatrzenia kwestia czy nie należałoby stosować różnych surowic zależnie od wyhodowanego typu maczugowca oraz własności antygenowych jego jadów, jak to się dzieje np. w przypadku pneumokoków.

Część II.

Zobojętnianie jadów przez surowicę odpornościową PW8.

Dla każdej badanej toksyny oznaczaliśmy dwie wartości D. R. M. (powtórnie) i L. R./3000 - Dosis. Miałyśmy więc na jednym i tym samym obiekcie (króliku) równocześnie zmiareczkowane obie wartości charakteryzujące toksynę a) najmniejszą dawkę toksyczną skórną, b) największą dawkę zobojętniającą 1/3000 jednostki antytoksycznej, co miało szczególne znaczenie przy wprowadzeniu innych wartości.

W klasycznej metodzie miareczkowania jadów według *Ehrlicha* „na śmierć zwierzęcia“ jednoczesne oznaczenie D. L. M. i L_0 nie jest możliwe. Przy pewnej zaś chwiejności składu płynu toksycznego, oznaczenie równoczesne na tym samym zwierzęciu dawki toksycznej skórnej i zobojętniającej ma swoje teoretyczne uzasadnienie.

W ten sposób miałyśmy możność przy zastosowaniu podanej metody wykonać oznaczenia dla 41 jadów, które zostały wytworzone przez szczepy maczugowca, należące do różnych typów morfologicznych i pochodzących z przypadków chorobowych o różnym nasileniu.

Niektóre oznaczenia powtarzałyśmy kilkakrotnie: dążyłyśmy bowiem do tego, żeby drogą eliminowania odpowiednich rozcieńczeń jadów i mieszanin jadów z surowicą, otrzymać jednocześnie na tym samym króliku decydujące wyniki dla obydwu pomiarów D. R. M. i L. R./3000-D. W charakterze surowicy zobojętniającej stosowałyśmy surowicę błoniczą anty P. W. 8 wyprodukowaną dla celów leczniczych przez Dział Produkcji przy Państwowym Zakładzie Higieny w Warszawie. Tablica Nr. III podaje osiągnięte wyniki (szeregi 4,6).

W dalszym ciągu na podstawie danych otrzymanych metodą

T A B L I C A II(*)

Moc wydzielanych przez szczepki jadów i zobojętnianie ich przez surowicę leczniczą anty P.W.8.

Nr. szczepu	Typ biologiczny	Przebieg kliniczny choroby	D. R. M. otrzymanego jadu	D. L. M. otrzymanego jadu	3 LR/3000 — Dosis	LR = Lo	Wskaźnik zobojętniania Lo/D. L. M.	Dawka surowicy w J.A która zobojętnia 1 DLM
100 (gardło)	gravis	b ciężki	$2,5 \times 10^{-6}$ c.c.	0,0075 c. c.	1×10^{-4} c.c.	0,1 c. c.	13,3	0,08 J.A.
73 (nos)	gravis	b. ciężki	$2,5 \times 10^{-6}$ c.c.	0,0075 c. c.	1×10^{-4} c.c.	0,1 c. c.	13,3	0,08
105	mittis	d. ciężki	$7,5 \times 10^{-6}$ c.c.	0,0225 c. c.	$3,6 \times 10^{-4}$ c.c.	0,36 c. c.	18	0,055
114	mittis	b. ciężki	10×10^{-6} c.c.	0,03 c. c.	8×10^{-4} c.c.	0,8 c. c.	26	0,038
118	gravis	zgon	$1,6 \times 10^{-6}$ c.c.	0,0048 c. c.	2×10^{-4} c.c.	0,2 c. c.	41,6	0,024
124	mittis	ciężki	$1,6 \times 10^{-6}$ c.c.	0,0048 c. c.	1×10^{-4} c.c.	0,1 c. c.	20,8	0,05
135	gravis	zgon	20×10^{-6} c.c.	0,06 c. c.	8×10^{-4} c.c.	0,8 c. c.	13,3	0,08
152	gravis	d. ciężki	$0,63 \times 10^{-6}$ c.c.	0,189 c. c.	9×10^{-4} c.c.	0,9 c. c.	4,6	0,21
69	gravis	zgon	5×10^{-6} c.c.	0,015 c. c.	1×10^{-4} c.c.	0,1 c. c.	6,6	0,15 J.A.
102	gravis	lekki	"	"	2×10^{-4} c.c.	0,2 c. c.	13,3	0,08
103	gravis	lekki	"	"	2×10^{-4} c.c.	0,2 c. c.	13,3	0,08
119	gravis	zgon	"	"	$1,4 \times 10^{-4}$ c.c.	0,14 c. c.	9,3	0,11
127	mittis	ciężki	"	"	$1,7 \times 10^{-4}$ c.c.	0,17 c. c.	11,3	0,09
131	gravis	zgon	"	"	8×10^{-4} c.c.	0,8 c. c.	5,3	0,02
139	mittis	lekki	"	"	$2,5 \times 10^{-4}$ c.c.	0,25 c. c.	17	0,06
56	mittis	lekki	"	"	$3,6 \times 10^{-4}$ c.c.	0,36 c. c.	24	0,04
91	gravis	ciężki	"	"	4×10^{-4} c.c.	0,4 c. c.	26,7	0,038
73	gravis	b. ciężki	$2,5 \times 10^{-6}$ c.c.	0,0075 c. c.	1×10^{-4} c.c.	0,1 c. c.	13,3	0,08
120	gravis	zgon	"	"	$1,4 \times 10^{-4}$ c.c.	0,14 c. c.	18,6	0,05
121	gravis	lekki	"	"	1×10^{-4} c.c.	0,1 c. c.	13,3	0,08
122	gravis	lekki	"	"	2×10^{-4} c.c.	0,2 c. c.	26,7	0,04
123	gravis	śr. ciężki	"	"	1×10^{-4} c.c.	0,1 c. c.	13,3	0,08
40	gravis	zgon	"	"	2×10^{-4} c.c.	0,2 c. c.	26,7	0,04
100	gravis	b. ciężki	"	"	1×10^{-4} c.c.	0,1 c. c.	13,3	0,08
147	gravis	lekki	"	"	2×10^{-4} c.c.	0,2 c. c.	26,7	0,04

przeciętna dawka zobojętniająca 20-
1 DLM = 0,06 J.A.

*) Tablica ta jest tylko częścią protokołów zawierających dane dotyczące 41 zbadanych toksyn.

ścisłego miareczkowania *in vitro* (odpowiednie rozcieńczenia) i *in vivo* (wstrzyknięcia doskórne), wyliczałyśmy wartości toksyn w jednostkach *Ehrlicha* (tablica Nr. III szeregi 5,7). Korzystaliśmy do tego celu z oznaczonego przez *Jensena* stosunku jego jednostek do jednostek *Ehrlicha*. A więc, znając D. R. M. które w przybliżeniu równa się $1/3000$ D. L. M., łatwo otrzymywałyśmy liczbę dla D. L. M. Z wartości zaś $3 \times L. R./3000 - D$, oznaczonej według schematu *Jensena*³⁾, wyliczałyśmy początkowo wartość dla L. R. Następnie, korzystając z oznaczonego przez *Jensena* stosunku $L_0/L. R.$ jako równego 1 rzadziej 1,1 — przyjęłyśmy ten stosunek, z nieznacznym błędem prawdopodobnym, jako równy stale 1. Stąd, znając wartość dla L. R., miałyśmy tym samym, w dużym przybliżeniu również wartość dla L_0 .

W ten sposób, nie określając bezpośrednio wartości klasycznych dla badanych jadów jak D. L. M. i L_0 , otrzymywałyśmy je drogą pośrednią.

Dzięki temu rozporządzałyśmy największym materiałem badawczym, jaki dotychczas opracowany był w tym kierunku.

Znając wartości dla D. L. M. i L_0 , można było łatwo oznaczyć jeszcze jedną wartość charakterystyczną dla jadu, mianowicie: liczbę minimalnych dawek śmiertelnych (D. L. M. danego płynu toksycznego), które zubożętnia 1 J. A. surowicy odpornościowej.

W tym celu wystarczyło liczbę odpowiadającą L_0 (największa objętość jadu, którą zubożętnia całkowicie 1 J. A.) podzielić przez liczbę odpowiadającą 1 D. L. M. (najmniejsza objętość jadu zawierająca dawkę śmiertelną dla świnki).

Stosunek $L_0/D. L. M.$ nazwałyśmy *w s k a ż n i k i e m z o b o j ę t n i e n i a*, wskazuje on nam bowiem ile D. L. M. danej toksyny zostaje zubożętnionych przez jedną jednostkę antytoksyyczną surowicy odpornościowej; jest więc wyrazem zubożętnienia jadu przez surowicę leczniczą.

Na przykładzie jednej z toksyn przedstawimy bieg naszych wyliczeń, opartych na wartościach oznaczonych.

³⁾ Die intrakutane Kaninchenmethode von Klaus Jensen, str. 150.

(1, 2). Wartości oznaczone dla toksyny Nr. 96 według schematu Jensena:

(1) — $D. R. M. = 5 \times 10^{-6}$ cc; przeliczenia: $D. R. M. = 1/3000$ D. L. M.
 $1 \text{ D. L. M.} = 3000 \times (D. R. M.) = 0,015 \text{ cc}$

(2) — $3 \times L. R./3000 - D = 3,6 \times 10$ cc; przeliczenia: $1 \text{ L. R.} = 0,36 \text{ cc}$.
 $L_0/L. R. = 1$; $1 \text{ L. R.} = 1$; $L_0 = 0,36 \text{ cc}$

stąd wskaźnik zobojętnienia:

$$\frac{L_0}{D. L. M.} = \frac{0,36 \text{ cc}}{0,015 \text{ cc}} = 24.$$

Wniosek. 1 J. A. z o b o j ę t n i a 24 D. L. M. t o k s y n y Nr. 96.

Jeżeli przejrzymy wskaźniki wyliczone dla 40 toksyn różnego pochodzenia (część ich znajdziemy w tablicy Nr. III szereg 8) to okaże się, że wykazują one stosunkowo nieduże odchylenia od przeciętnej liczby 18.

W nielicznych wypadkach, w których wskaźnik zobojętnienia odbiegał znacznie od przeciętnej, powtarzałyśmy badanie kilkakrotnie; uzyskiwano w następstwie często wskaźnik zbliżony do przeciętnej, co wskazywało, że różnice polegały na czynniku przypadkowym. Zestawienie samych wskaźników oraz zaszeregowanie ich podaje oddzielnie tablica Nr. IV.

Odchylenia, które zachowały się, pomimo powtórzonych oznaczeń, uważałyśmy za cechę stałą. Wielkość tych wskaźników maksymalna (53) i minimalna (4,6) nie przekraczały liczby 3 — 4 krotnie wyższej lub niższej od przeciętnej. Ta sama ilość surowicy antytoksycznej zobojętniała przeto liczbę minimalnych dawek śmiertelnych różnych jadów, w granicach niewiele odbiegających od liczby przeciętnej.

Toksynom, posiadającym najniższe i najwyższe wskaźniki, przypisujemy odmienną nieco budowę pod względem jakościowym względnie ilościowym; wspomnimy o nich jeszcze przy rozważaniach teoretycznych

Obraz wiązania jadów przez surowicę odpornościową P. W. 8 stanie się jeszcze bardziej jasnym, jeżeli rozpatrzymy oddzielnie płyny toksyczne, zawierające jednakowe D. L. M. i zbadamy,

T A B L I C A IV.

Wskaźniki zubożenia toksyn (L_0/DLM) w granicach od

Liczba określonych wskaźników	7 — 12	> 12—20	> 20—30	> 40
	7	21	10	3
Wartości wskaźników zubożenia dla poszczególnych toksyn otrzymane drogą przeliczeń	7 zgon	13,3	24	41,6 zgon
	9 zgon	13,3	27	53 zgon
	9 zgon	13,3	29	53
	11 stan ciężki	13,3	27	
	8,3 stan b ciężki	13,3	27	
	11,8 średnio ciężki	18	29	
	4,7 stan ciężki	18	30	
		13,3	25	
		13,3	26	
		15	26	
		13,3		
		13,3		
		15		
		13,3		
		16		
		20		
		17		
		12		
		12		
		13,3		
		15		

Średnia wartość wskaźnika dla 41 toksyn = 19.

czy wymagają one do zubożenia znacznie od siebie różniących się dawek surowicy.

Dane takie, dotyczące szeregu jadów o D. R. M. = 5×10^{-6} cc i jadów o D. R. M. = $2,5 \times 10^{-6}$ cc znajdziemy w tablicy Nr. III.

W tablicy tej podane są wartości oznaczone i przeliczone oraz wskaźnik zubożenia; nadto w ostatnim szeregu podana jest ilość surowicy leczniczej P.W. 8 niezbędna do zubożenia 1 D. L. M. każdej z wymienionych toksyn. Tę ostatnią wartość otrzymujemy z następującej proporcji:

a D. L. M. : 1 J. A. = 1 D. L. M. : x J. A., gdzie a jest

wskaźnikiem zobojętnienia, x — poszukiwaną liczbą jednostek antytoksyecznych, zobojętniających 1 D. L. M. danego jadu.

Jak widać z tablicy—dla jadów, których D.R.M. = 5×10^{-6} cc a D. L. M. = 0,015 cc — przeciętna dawka surowicy, która zobojętnia 1 D. L. M., wynosiła 0,07 J. A; dla jadów, których D. R. M. wynosiło $2,5 \times 10^{-6}$ cc (D. L. M. = 0,0075 cc), przeciętna dawka surowicy, która zobojętniała 1 D. L. M. — wynosiła 0,06 J. A.

W nielicznych wypadkach dawki zobojętniające różniły się wydatniej od przeciętnej np. dla toksyny 69 i 131; jednakże dawka maksymalna surowicy zobojętniającej nie przekraczała liczby dwukrotnie większej, a minimalna liczby trzykrotnie mniejszej.

A zatem na podstawie otrzymanych wyników możemy stwierdzić, że: a) wszystkie toksyny (na 41 zbadanych) bez względu na typ morfologiczny oraz serologiczny szczepów, od których pochodziły oraz niezależnie od przypadku chorobowego jakiemu odpowiadały, zobojętniane były przez surowicę leczniczą anty P. W. 8; b) istniały tylko stosunkowo nieduże różnice w zobojętnianiu tych toksyn.

Jak należy interpretować zaobserwowane różnice w zobojętnianiu jadów zwłaszcza tych, których D. L. M. są jednakowe. Przypuszczalnie, różnice pochodzą stąd, że t. zw. jady, nie są substancją jednorodną. Są to przesącze bulionowe hodowli maczugowca, które zawierają wszystkie właściwą substancję jadową, jednaką że różnią się między sobą zarówno stężeniem owego jadu, jak też jakościowym i ilościowym składem innych substancyj towarzyszących.

Jak wiadomo, według teorii *Ehrlicha*, oprócz samego jadu, w przesączach bulionowych maczugowca znajdują się również substancje nietoksyczne, lecz wiążące antytoksynę surowicy odpornościowej. Są to głównie protoksoidy, względnie syntoksoidy o różnej szybkości wiązania surowicy odpornościowej.

Badania ilościowe nad tymi składnikami przeprowadził stosunkowo nie dawno japoński badacz *Suematsu*, potwierdzając dawne założenia *Ehrlicha*.

Zgodnie z powyższym, płyny toksyczne posiadające jednakowe D. L. M. (należy rozumieć: w jednakowych objętościach tych

płynów znajduje się jedna dawka śmiertelna dla świnek), zawierają tym samym jednakową bezwzględną ilość substancji jadowej. Mogą one jednak wymagać różnych ilości surowicy do zobojętnienia ich D. L. M., bowiem część surowicy odpornościowej zostanie pochłonięta przez substancje o własnościach tylko wiążących, których stężenie w poszczególnych toksynach jest różne.

Jady, których wskaźniki zobojętnienia są bardzo małe, należą do płynów toksycznych, posiadających stosunkowo większą od innych, ilość substancji wiążących np. toksyna 69 o D.L.M. = 0,015 cc i wskaźniku zobojętnienia 6,6. Przeciętna dawka surowicy, zobojętniająca 1 D. L. M. toksyn tej grupy (o D. L. M. = 0,015 cc) wynosi przeciętnie 0,07 J. A. (tablica III); dla toksyny Nr. 69 dawka ta wynosiła natomiast 0,15 J. A.

Przypadek chorobowy, któremu odpowiadał omawiany jad zakończył się śmiercią. W tabliczce wskaźników zobojętnienia na 7 jadów, posiadających małe wskaźniki — 3 odpowiadały przypadkom, które zakończyły się zgonem; w trzech przypadkach choroba miała bardzo ciężki przebieg, w jednym wypadku średnio ciężki.

Toksyna, której wskaźnik zobojętnienia jest stosunkowo duży np. t. Nr. 131 (tablica Nr. III), należy do płynów, które posiadają mało substancji wiążących niejadowitych, a zatem posiadają głównie jad właściwy. Przypadek, któremu odpowiadała toksyna zakończył się zgonem.

Należy raczej przypuszczać, że było dziełem przypadku iż tam gdzie toksyna posiadała największy wskaźnik i najmniejszy, choroba zakończyła się zejściem śmiertelnym. Można by również interpretować powyższe przypadki w sposób następujący: Jeżeli szereg wydziela do ustroju dużo substancji atoksycznych, lecz wiążących surowicę — surowica ma utrudniony dostęp do łączenia się z właściwą substancją jadową; w przypadku zaś gdy szereg wydziela maximum właściwego jadu, mało zaś innych substancji wiążących, bardzo szybkie zastosowanie surowicy leczniczej mogłoby zapobiec ciężkim konsekwencjom.

Oczywiście przypuszczenia te są bardzo luźne i narazie nie poparte dowodami.

Niezależnie od interpretacji teoretycznej, badania nasze upoważniają nas do następujących wniosków:

Surowica lecznicza anty P. W. 8 odpowiada wymaganiom stawianym jej jako surowicy antytoksycznej; skierowana jest przeciwko jadom, pochodzącym z różnych przypadków, z różnych typów serologicznych i biologicznych; zobojętnia je, przy czym ilości użytej surowicy wahają się w małych granicach.

Wnioski nasze oparte na dużym materiale badawczym popierają poglądy na tę sprawę *Parka, Williamsa i Manna, Paxona i Redowitza*, oraz *Hartleya* — którzy na innej drodze i na niewielkiej liczbie szczepów oparli swe wnioski; natomiast nie udało się nam potwierdzić poglądu *Havensa*, który znalazł dość znaczne różnice w zobojętnianiu szczepów, różniących się między sobą serologicznie. Autor ten proponuje przygotowanie surowic wieloważnych.

Na zasadzie naszych badań nie wydaje się również uzasadnioną potrzeba dodawania do surowicy ciał antybakteryjnych, jak to proponują *Feierabend i Schubert*.

Z dwóch bowiem czynników inwazyjności i toksyczności, ten ostatni wydaje się być dominującym.

Przyczyny braku skuteczności surowicy leczniczej w niektórych przypadkach błonicy należy szukać gdzieindziej. Niewątpliwie ważną rolę odgrywają w wymienionych wypadkach zakażenia utajone, względnie zarazki rozwijające się w symbiozie z błonicą. Wskazują na to ostatnie badania i spostrzeżenia *Stroe* i *Hochtmana*, którzy z ciężkich przypadków błonicy, źle leczących się surowicą przeciwbłoniczą wyhodowywali drobnoustroje typu beztlenowców jak *perfringens*, *oedematiens* i t. p.

Autorzy ci stwierdzali, w omawianych wypadkach, korzystne działanie surowicy przeciwzgorzelowej dodanej do surowicy błonicznej.

Nowe to zagadnienie wymaga jednak specjalnego opracowania.

De l'Institut d'Hygiène de l'Etat à Varsovie. Département de Bactériologie
et Médecine Expérimentale.

RECHERCHES SUR LA BIOLOGIE DES BAC. DIPHTÉRIQUES

(Travaux exécutés sous la direction du Dr F. Przesmycki).

Communication IV.

RECHERCHES SUR LES TOXINES DES B. DIPHTÉRIQUES.

P a r

R. ZAJDEL et D. JABŁOŃSKA

R É S U M É

Les auteurs ont examiné les toxines de 120 souches des b. diphtériques du type gravis et mitis. Les souches provenaient des cas morbides. Une de ces souches (type mitis) ne produisait pas de toxine. 41 toxines préparées par les auteurs ont été soumises à l'action neutralisante de l'antitoxine préparé à l'aide de la toxine PW 8. Ces expériences avaient pour but de constater si le sérum antitoxique monovalent (anti PW 8) ne devait pas être remplacé par un sérum polyvalent. Les résultats de ces recherches ont été les suivants:

1) La valeur des toxines exprimée en DRM (Jensen) variait entre 1×10^{-6} et 60×10^{-4} , la majorité des toxines possédait la DRM entre 5×10^{-6} et 20×10^{-6} .

2) Les doses cutanées de ces toxines ont été déterminées sur des lapins à l'aide de la méthode de Jensen.

3) On n'a pas réussi d'établir une corrélation entre la force de la toxine et le type du b. diphtérique qui la produisait. Il faut souligner pourtant que dans le groupe des bacilles produisant de toxines fortes prévalait le type gravis.

4) Les toxines fortes étaient produites par les souches qui provenaient de cas graves ou mortels.

5) En comparant l'invasivité d'une souche, sa toxigénité et le cours clinique de la maladie on voit que la toxigénité joue le rôle principal.

6) En déterminant le degré de neutralisation des toxines par l'antitoxine thérapeutique et en établissant les indices de

neutralisation, les auteurs ont constaté que toutes les toxines sans égard au type morphologique et biologique de la souche qui les produisait et sans égard à la gravité de la maladie étaient neutralisées par les sérum anti PW 8. On n'a remarqué que des petites différences dans la faculté de neutralisation (la dose maximum du sérum qui neutralisait 1 DLM de toxine était deux fois plus grande que la dose habituelle; la dose minime était trois fois plus petite).

Les auteurs essayent de donner une explication théorique de faits observés. L'action insuffisante du sérum antidiphthérique observée dans quelques cas de la diphtérie doit être attribuée, selon leur avis, soit à l'infection mixte (p. ex. bac. diphtérique et b. perfringens) soit à l'application tardive du sérum.

P I Ś M I E N N I C T W O .

- 1) *Andrewes, Bulloch, Douglas, Dreyer, Fildes, Ledingham i Wolf.* Diphtheria Monografie Med. Res. Council, London, 1923. 2) *Etris.* Journ. of Inf. Dis. 55, 220, 1934. 3) *Feierabend, Schubert.* Ztschr. Inforsch. 62, 283, 1929. 4) *Gins.* Zbl. Bakt. Orig. 135, 1935. 5) *Goliborska.* Med. Dośw. i Społ., t. XX, 1935. 6) *Goliborska, Lachowicz, Przesmycki, Seydel.* Med. Dośw. i Społ., t. XXII, 1937. 7) *Hartley.* Lancet. 1-17, 1923. 8) *Havens.* Journ. of Inf. Dis., t. 26, 388, 1920. 9) *Jordan, Smith.* Lancet. 11, 1922. 10) *Kolle, Schlossberger.* Z. Hyg. 90, 193, 1920. 11) *Menton.* Journ. of Path. Bact. 35, 651, 1932. 12) *O'Brien.* Brit. Med. Journ. III, 712, 1934. 13) *Parish, Whatley, O'Brien.* Journ. of Path. 35, 653, 1932. 14) *Parish, Whatley, O'Brien.* Brit. Med. Journ. II, 915, 1932. 15) *Park, Williams, Mann.* Journ. of Immun. 7, 342, 1932. 16) *Parson, Redowitz.* Journ. of Immun. 7, 69, 1922. 17) *Povitzky, Eisner, Jackson.* Journ. Inf. Dis. 52, 216, 1933. 18) *Przesmycki.* Med. Dośw. i Społ., t. XX, z. 5-6, 1935. 19) *Reiche.* Zeit. für klin. Med. 20) *Revelli, Casassa.* Ann. Bact. T. 55, 1935. 21) *Robinson, Marshall.* Journ. of Path. T. 38, 73, 1934. 22) *Schlossberger.* Zbl. Bakt. 14, 135, 1935/6. 23) *Schmitz.* Z. Hyg. 75, 513, 1913. 24) *Seydel.* Med. Dośw. i Społ. T. XX, z. 5-6, 1935. 25) *Seydel.* Warsz. Czas. Lek. 33, 1936. 26) *Seydel.* Med. Dośw. i Społ., t. XXII, 1937. 27) *Simic.* Zbl. Bakt. I Or. 120. 385, 1931. 28) *Suematsu.* Ann. Inst. Past, t. 56, 427, 1936. 29) *Szenajch i Kłobukowska.* Med. Dośw. i Społ., t. XX, 1936.

Wpłynęło 10.II.1938.

Z Zakładu Fizjologii Uniwersytetu Jana Kazimierza we Lwowie.

WPŁYW KWASÓW ŻÓŁCIOWYCH NA WYDZIELANIE NERKI.

P o d a ł

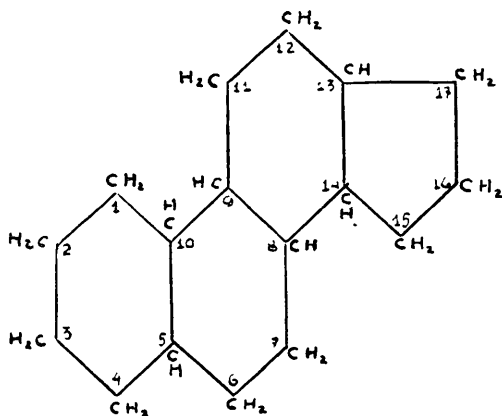
Dr. med. EDWARD FALIK

I.

Budowa i fizjologia kwasów żółciowych.

Odkryte przez *Streckera* kwasy żółciowe są, zgodnie z badaniami *Windausa* i *Wielanda*, ciałami chemicznymi, pokrewnymi cholesterynie. Kwasy żółciowe złożone, występujące w żółci jako żółciany potasowców, są związkami prostych kwasów żółciowych z tauzyną i glikokolem, jako kwasy taurocholowe i glikocholowe. Wszystkie kwasy żółciowe wywodzą się ze wspólnego węglowodoru macierzystego $C_{19}H_{32}O_2$, zwanego cholanem. Kwasm macierzystym całej grupy rodzimych kwasów żółciowych i ich pochodnych jest kwas cholanowy: $C_{24}H_{40}O_2 \leftarrow C_{23}H_{39}COOH$. *Windaus* i *Wieland* wykazali, że cholesteryna wywodzi się z cholestanu, a kwasy żółciowe z izomerycznego z nim pseudocholestanu, względnie koprostanu. Przez energiczne utlenienie pseudocholestanu, węglowodoru izomerycznego z cholestanem, zdołał *Windaus* otrzymać kwas cholanowy, ciało macierzyste kwasów żółciowych, występujących w żółci, t. j. kwasu lithocholowego $C_{23}H_{38}OHCOOH$, desoxycholowego $C_{23}H_{37}(OH)_2COOH$ i cholowego $C_{23}H_{36}(OH)_3COOH$. Sprawa budowy kwasów żółciowych, wywodzących się, podobnie jak steryny, z cyklopentanoperhydro-

fenantrenu, ma znaczenie zasadnicze, cały bowiem szereg ciał, które występują zarówno w świecie roślinnym jak i zwierzęcym, posiada budowę zbliżoną do budowy kwasów żółciowych. Wspomnę tylko badania *Cooka* i współpracowników; autorzy ci zdolali otrzymać z oleju antracenowego szereg węglowodorów w stanie chemicznie czystym, które okazały się w doświadczeniach na szczurach wybitnie rakotwórczymi. We wszystkich tych węglowodorach stwierdzili oni wspólną konfigurację chemiczną w postaci rdzenia fenantrenowego. Niezmiernie ciekawym faktem jest,



Cyklopentanoperhydrofenantren.

że ten sam rdzeń znajduje się w cholesterolu i innych sterolach, w witaminie D, w kwasach żółciowych, w hormonie jajnikowym, jądrowym oraz różnych alkaloidach.

Badania, w których usiłowano doświadczalnie wykazać w żywym ustroju, że kwasy żółciowe są pochodne cholesteryny, nie osiągnęły całkowicie celu. Prace *Thannhausera* i współpracowników nad wpływem podaży pozajelitowej sterynu na wytwarzanie kwasów żółciowych wykazały, że wszystkie steryny izomeryczne pod względem budowy z cholesteryną nie wpływają na tworzenie się kwasów żółciowych, steryny natomiast izomeryczne z kwasami żółciowymi, jak allochosteryna i koprosteryna, podane paranteralnie powodują wzrost wydzielania kwasów żółciowych. Również i *Wiślicki* nie stwierdził wzrostu wydzielania

kwasów żółciowych przy wzmożonym rozpadzie krwi z następowym obfitym wydzielaniem cholesteroliny drogą żółci. Synteza kwasów dokonywa się według *Thannhausera* w wątrobie jako proces biologiczny, przy tym za materiał wyjściowy tej syntezy można uważać kwasy tłuszczowe, których dostarcza się ustrojowi w drodze pokarmów.

Rola i znaczenie kwasów żółciowych w ustroju są ściśle związane z najbardziej istotnymi czynnościami fizjologicznymi żółci, której tworzą stały składnik. Znaczenie kwasów żółciowych dla przebiegu trawienia w jelicie polega przede wszystkim na wybitnym wzmożeniu działania zaczynów trzustkowych, w szczególności na uczynnieniu lipazy. Podczas gdy sok trzustkowy rozbija jedynie tłuszcze na kwasy tłuszczowe i glicerynę, kwasy żółciowe rozpuszczają kwasy tłuszczowe i zwiększają zdolność emulsyjną tłuszczów, a przez to ułatwiają i zwiększają stykanie się lipazy z tłuszczami. Należy przy tym zaznaczyć, że stopień uczynnienia lipazy jest niezależny od rodzaju kwasu żółciowego (*Tsuji*). Według *Willstättera* tworzą się dzięki żółcianom cząstki koloidalne, które adsorbują zarówno tłuszcz jak i zaczyn, przez co powstają kompleksowe związki adsorpcyjne, stwarzające lepsze warunki do reakcji między zaczynem a podłożem. Tu należy osobiłwa własność kwasu desoxycholowego tworzenia z wyższymi kwasami tłuszczowymi i licznymi innymi związkami organicznymi trwałych, w wodzie rozpuszczalnych związków addytywnych, t. zw. kwasów choleinowych (*Choleinsäureprinzip Wielanda*). W solach choleinowych są narzucone ciałom związanym z kwasem desoxycholowym własności żółcianów; prawdopodobnie przez takie właśnie związki odbywa się emulgowanie kwasów tłuszczowych przez nabłonek jelitowy. *Schönheimer* wykazał, że podanie desoxycholanu sodu wzmagają wchłanianie estrów tłuszczowych i cholesteroliny przez jelita.

Sprawę wchłaniania kwasów tłuszczowych wyjaśniły ostatecznie badania *Verzara i Kuthy'ego*. Autorzy ci stwierdzili, że złożone kwasy żółciowe, t. j. kwasy tauro- i glikocholowy, tworzą z kwasami tłuszczowymi połączenia, które w oddziaływaniu, odpowiadającym reakcji jelitowej (w warunkach fizjologicznych obojętnej, lub słabo kwaśnej) są rozpuszczalne i zdolne do

dyfuzji. By wyjaśnić w dalszym ciągu stosunek ilościowy kwasów żółciowych wydzielanych do jelita, do kwasów tłuszczowych, które mają ulec resorpcji w jelicie, przeprowadzili *Verzar* i *Kuthy* szereg doświadczeń, z których wynika, że kwasy żółciowe adsorbują się na nabłonku jelitowym i tworzą miejscowe połączenia z kwasami tłuszczowymi, które w tej związanej postaci przechodzą do wnętrza komórki. Tutaj związki te ulegają rozszczepieniu, przy czym kwasy żółciowe zostają na powierzchni błony śluzowej jelita, wchodząc w dalszym ciągu w połączenia z kwasami tłuszczowymi. Tak więc ta sama ilość kwasów żółciowych zostaje w procesie trawiennym kilkakrotnie użyta.

Na uwagę zasługują doświadczenia *Langecker*. Autorka ta w badaniach swych nad wpływem kwasów żółciowych na resorpcję z przewodu żołądkowo - jelitowego stwierdziła, że dodanie kwasów żółciowych powoduje z jednej strony wybitne przyspieszenie resorpcji tych ciał, które same przez się ulegają wchłonięciu — z drugiej zaś strony, że substancje, które nie działają toksycznie z przewodu pokarmowego, jak $BgCl_2$, kura-ryna, (z żołądka żaby) wywierają pełne swe toksyczne działanie po dodaniu ich wraz z kwasami żółciowymi.

Wpływ kwasów żółciowych na trawienie białka polega na wytworzeniu — póki jeszcze reakcja treści pokarmowej jest kwaśna — strątu z białkiem i pepsyną i na usunięciu w ten sposób zaczynu żołądkowego.

Niezmiernie interesująco przedstawiają się wyniki badań nad wpływem kwasów żółciowych na przemianę węglowodanów. W r. 1924 *Brugsch* i *Horsters* stwierdzili obniżenie poziomu cukru w krwi królików pod wpływem doustnego i dożylnego podawania kwasów żółciowych. *Horsters* i *Rothmann*, usiłując spożytkować własności hypoglikemiczne kwasów żółciowych, wykazali w doświadczeniach przeprowadzonych na ludziach, że podanie doustne względnie dożylnie kwasów żółciowych powoduje zarówno u osobników prawidłowych jak i też u chorych na cukrzycę, wybitne obniżenie poziomu cukru we krwi. Przebieg krzywej glikemicznej po kwasach żółciowych odpowiadał spadkowi krzywej, osiągniętej po insulinie. Równocześnie zdolali autorzy ci wykazać zwiększoną tolerancję dla cukrów u cierpiących na cukrzycę, któ-

rym podano kwasy żółciowe. Opracowaniu tego zjawiska poświęcili autorzy japońscy szereg prac. Usiłowano zbadać między innymi mechanizm hypoglikemicznego działania kwasów żółciowych. I tak *Tsuji* — stwierdziwszy, że przecięcie nerwów trzewnowych u królików przeciwdziała hypoglikemicznemu wpływowi kwasów żółciowych — przyjmuje, że kwasy te wywierają działanie na ośrodki regulacji przemiany węglowodanowej w mózgowiu oraz działanie obwodowe na sympatyczne i parasympatyczne zakończenia nerwowe.

Kwasy żółciowe wywierają również wpływ na przemianę fosforu w ustroju. *Sekitoo* zauważył u królików po podaniu kwasów żółciowych zwiększone wydalenie kwaśnych fosforanów w moczu — *Kimura* zaś znalazł u królików z przetoką pęcherzyka żółciowego niski poziom fosforanów organicznych, który ulegał podniesieniu po dodaniu kwasów żółciowych. *Supniewski* i *Hano* w badaniach swych nad wpływem kwasów żółciowych na przemianę tłuszczową i węglowodanową stwierdzili równocześnie ze spadkiem kwasów tłuszczowych spadek ilości fosforu zjonizowanego we krwi, spadek fosforu estrowego krwi i zwiększenie ilości fosfatydów krwi. Na podstawie swych doświadczeń autorzy ci wyrażają przypuszczenie, że kwas cholowy powoduje zwiększenie się tworzenia fosfatydów z tłuszczu, a więc doprowadza je do postaci łatwiej przyswajalnej; przez to samo ułatwia procesy utleniania tłuszczu w ustroju i co za tym idzie, zwiększa wyzyskanie tłuszczu przez ustrój. Także na przemianę wapniową wywierają kwasy żółciowe dość znaczny wpływ. *Redi* opisał jako następstwo zupełnego zamknięcia przewodu żółciowego ogniska odwapnienia w kościach długich oraz spadek poziomu wapnia we krwi o 2 — 3‰. Według *Sekitoo* można te zaburzenia w gospodarce wapniowej, występujące w charakterze acholicznego usunąć przez podanie ustrojowi kwasów żółciowych. Z badań *Yata* i *Tanaka*, jak też z doświadczeń *Kawady* wynika niezbicie, że kwasy żółciowe wzmagają intensywnie przemianę nukleinową u zwierząt doświadczalnych. Od czasu zaś stwierdzenia przez *Sugano* wyraźnego wzrostu ilości kwasów żółciowych u zwierzęcia z przetoką żółciową po wstrzyknięciu witaminy A, uznano jako rzecz pewną związek genetyczny między antikerofalmiczną

witaminą A oraz kwasami żółciowymi. Jako miejsce tej przemiany podaje *Giordano* układ siateczkowo - śródbłonkowy.

Własności toksyczne kwasów żółciowych są mniej poznane. Dane, otrzymane *in vitro* nie dadzą się przenieść na ustroj żywy. I tak własności hemolityczne kwasów żółciowych, które wykazać można doświadczalnie w probówce, nie ujawniają się w ustroju nawet przy silnej żółtaczce, bowiem stężenie kwasów żółciowych we krwi jest zbyt niskie — z drugiej zaś strony obecność białka surowiczego działa osłaniająco na krwinki i nie dopuszcza do ich destrukcji. Tyczy się to również i opóźnienia krzepnięcia krwi. Zarówno bowiem obniżenie krzepliwości, jak i uszkodzenie krwinek kwasy żółciowe powodują dopiero w stężeniu 0,5%, podczas gdy według badań *Rosenthala* i *Wiślickiego* stężenie kwasów żółciowych nie przekracza w ustroju żółtaczkowym 12 mg%. Co się tyczy palotogii żółtaczki, nie należy pomijać wpływu kwasów żółciowych na serce. Badania *Brandenburga*, oraz *Nobla* i *Rothenbergera* wykazały, że okolica węzła zatokowego jest czuła na kwasy żółciowe i że podrażnione przez nie nerwy czuciowe serca wpływają odruchowo na włókna nerwu błędnego, wywołując bradykardię. Przypuszczenie, że kwasy żółciowe w ustroju zdrowym odgrywają między innymi rolę naparstnicy ustrojowej, nie znalazło dotychczas żadnych podstaw doświadczalnych. Należy tu podnieść, że wywierające silne działanie nasercowe glikozydy naparstnicy *Digitalis purpurea*, i konwalii, *Convallaria majalis*, jakoteż jad gruczołów skórnych ropuchy *Bufotalina*, zbadany bliżej przez *Wielanda* — są pokrewne budową kwasom żółciowym i sterynom.

W końcu chciałbym wspomnieć o działaniu kwasów żółciowych na ruchy robaczkowe jelit; wpływ ich polega na tym, że przyspieszają ruch kiszki grubej, ruchy jelit cienkich zwalniają.

Kwasy żółciowe, wydzielane z żółcią w postaci żółcianów potasowych, odbywają prawidłowe krążenie, które umożliwia ciągle spełnianie czynności trawiennej przez dany zasób żółcianów. *Stadelman* ujmuje na podstawie doświadczeń *Nissena* w następujący sposób znane fakty krążenia wątroбно - jelitowego:

1. Przy podaniu żółci względnie żółcianów potasowych per

os, przychodzi do wzmożonego wydzielania wody i kwasów żółciowych przez wątrobę.

2. Wzmożone wydzielanie wody trwa od 24 — 36 godzin; wzmożone wydzielanie kwasów żółciowych nie przekracza 12 — 24 godzin.

3. Czynnikiem powodującym to wzmożenie są kwasy żółciowe.

4. Wzmożona ilość kwasów żółciowych wywołuje swoiste wydzielanie wchłoniętych z przewodu jelitowego kwasów żółciowych.

5. Wzmożone wydzielanie wody jest wyrazem podrażnienia komórek wątrobowych przez kwasy żółciowe.

Zagadnienie zachowania się w ustroju i działania kwasów żółciowych na ustrój starał się oświecić szeregiem zajmujących doświadczeń, przeprowadzonych zarówno na ludziach jak i na modelach, *Adler*. Punktem wyjścia badań jego było pojęcie żółtaczek rozszczepionych (*icterus dissociatus*), stworzone przez *Lumière'a* i *Brulé*. Autorzy ci przypuszczali, że jest to zjawisko swoiste dla żółtaczek, wywołanych uszkodzeniem miąższu wątrobowego, przy czym komórka wątrobową przy upośledzeniu wydalanania bilirubiny miałyby zachować nadal własność wydalania kwasów żółciowych przez drogi żółciowe, odprowadzające do jelit. Pogląd ten jest w dużej mierze błędny. Rozszczenie to tłumaczy się przede wszystkim tym, że ustrój w przebiegu dłuższej trwającej żółtaczki traci w moczu prawie cały swój zapas kwasów żółciowych, wskutek czego zapas z biegiem czasu, zwłaszcza przy uszkodzeniu miąższu wątrobowego, ulega wyczerpaniu, ich zawartość w moczu stopniowo się zmniejsza, aż wreszcie znikają one zupełnie z moczu. Ponieważ *Lumière* i *Brulé* w swoich przypadkach żółtaczek rozszczepionych obok stwierdzenia bilirubiny w moczu rozpoznawali nieobecność w moczu kwasów żółciowych na podstawie braku obniżenia napięcia powierzchniowego w moczu — skłoniło to *Adlera* do podjęcia badań nad wpływem kwasów żółciowych na napięcie powierzchniowe płynów ustrojowych: moczu, surowicy krwi i żółci. Z doświadczeń jego wynika, że wzrastające ilości soli kwasów żółciowych, dodane *in vitro* do surowicy krwi, żółci i moczu, nie pociągają za sobą, wbrew oczekiwaniu ciągłe-

go spadku napięcia powierzchniowego — należy wobec tego przyjąć pewnego rodzaju „regulowanie napięcia powierzchniowego“. Podobne własności wykazują koloidalne roztwory cholesterynowe. Autor ten zdołał przy tym wykazać, że kwasy żółciowe mają równocześnie zdolność zwiększania lepkości danego środowiska (surowica krwi, roztwór koloidowy cholesteryny, żółć, moczu), które to zwiększenie jest wyrazem silnego uwodnienia, wywołanego przez żółciany. Na tych uwodnionych cząsteczkach roztworów koloidowych białka lub cholesteryny przychodzi do adsorpcji żółcianów i tym samym do zahamowania ich zdolności zmiany napięcia powierzchniowego. Dlatego metody wykazywania obecności lub nieobecności kwasów żółciowych przez stwierdzenie obniżenia napięcia powierzchniowego nie nadają się do dokładnego stwierdzenia obecności tych kwasów. Można co najwyżej mówić o obecności t. zw. „wolnych“ żółcianów, wynik ujemny natomiast nie wyklucza obecności większych nawet ilości żółcianów, jeśli te ostatnie są adsorbowane na cząsteczkach koloidowych białka lub cholesteryny. Na tej podstawie autor zaprzecza istnieniu obrazu chorobowego żółtaczki rozszezpionej, opisanego na podstawie braku obniżenia napięcia powierzchniowego w moczu i we krwi. W dalszym ciągu swych doświadczeń *Adler* badał wpływ dożylnego wstrzykiwania kwasów żółciowych na zatrzymane we krwi składniki żółci. Okazało się przy tym, że stężenie bilirubiny we krwi uległo wyraźnemu zmniejszeniu, najsilniejszy zaś spadek stężenia bilirubiny we krwi nastąpił tuż po zastrzyku, równocześnie zaś przyszło do silnego wzmożenia wydzielania się żółci, bogatej w barwik. Stwierdzono również spadek poziomu cholesteryny we krwi jako skutek wstrzykniętych kwasów żółciowych. Także wydzielanie bilirubiny w moczu ulega zmianie po podaniu żółcianów. Wyraźnym staje się to w przypadkach żółtaczek miąższowych, w których przy stosunkowo wysokim poziomie bilirubiny we krwi brak bilirubiny w moczu. Otóż po wstrzyknięciu 1 — 2 g., cholanu lub dehydrocholanu sodu występuje nagle w 4 — 10 godzin po zastrzyku silna bilirubinuria — pod wpływem kwasów żółciowych przychodzi więc do wydalania zatrzymanych we krwi składników żółci przez nerkę.

Przytoczone wyżej badania wykazują, jak wielkie znaczenie

mają kwasy dla ustroju i jak różnorodne wywierają działanie. Rozpatrywana przez *Adlera* wartość wykazywania kwasów żółciowych w płynach ustrojowych na podstawie ich zdolności obniżania napięcia powierzchniowego i w związku z tym wyłoniony podział na żółciany „wolne” i „związane” — przy czym obniżenie napięcia powierzchniowego miałoby wskazywać obecność kwasów żółciowych „wolnych” — skłoniły mnie do podjęcia badań, któreby się przyczyniły do wyjaśnienia, w jakiej postaci odbywa się ewentualne wydzielanie kwasów żółciowych „związanych”, t. j. adsorbowanych przy ich nadmiernej podaży przez nerkę oraz czy zmienia się — i w jakim stopniu — przepuszczalność nerek pod wpływem kwasów żółciowych.

II. Część doświadczalna.

Doświadczenia przeprowadzałem na psach samcach, przy czym tok postępowania był następujący: pies, zależnie od wagi, otrzymywał 0,05 — 0,07 g morfiny (Mf). Po 20 minutach umieszczano psa w pozycji leżącej na stole i wprowadzano do pęcherza moczowego naoliwiony cewnik moczowodowy kontrastowy. Okazało się bowiem, że trudność cewnikowania psów samców daje się przez użycie cewników moczowodowych zupełnie usunąć, gdyż cewnik taki wchodzi łatwo do cewki. (Niemożność wprowadzania cewnika zwykłego u psa samca podkreślają wszystkie podręczniki metodyczne, między innymi i odnośny rozdział w „*Abderhaldens Arbeitsmethoden*” — wskazując jako sposób zbierania moczu albo sumaryczne zbieranie w klatkach z odpływem, względnie też założenie przetoki moczodowej). Cewnik zostawiono na przeciąg doświadczenia (*à demeure*) w cewce. Po spuszczeniu moczu, wstrzykiwano psu dożylnie roztwór taurocholanu sodu Merck w 25 cm wody przekroplonej. Psom większym wstrzykiwano 0,12 g na kg wagi ciała, mniejszym 0,13 g kg. W odstępach 15-minutowych badano zebrany w międzyczasie mocz na osad, białko, kwasy żółciowe, co 30 minut określano kolorymetrycznie nitrofenolową metodą Michaelisa pH moczu. Doświadczenia wykonano na 20 psach.

I. Pies wagi 11 kg, otrzymał 0,05 Mf. Mocz: białka brak, odczyn Haya i Pettenkoffera na kwasy żółciowe ujemne, w osadzie pojedyncze nabłonki.

Wstrzyknięto 1,44 g taurocholanu sodu. Mocz, otrzymany w 15 minut po zastrzyku, zmętniał po zagotowaniu. Do drugiej próby moczu dodany kwas sulfosalicylowy strącił biały osad. By w dalszym ciągu przekonać się, czy osad jest ciałem białkowym, wykonałem z dalszymi próbami następujące odczyny na białko:

- odeczyn z kwasem octowym
- „ z kwasem azotowym
- „ z kwasem fosforowolframowym
- „ z taniną
- „ z jodem w jodku potasu
- „ z solami metali ciężkich
(chlorek żelazowy, siarczyny miedziowy)
- „ z alkoholem etylowym
- „ z odczynnikiem Millona.

Wymienione próby wypadły dodatnio, wskazując, że osad wytrącony jest substancją białkową. Oznaczałem więc w odstępach 15-minutowych dalej białko i uzyskałem przez okres 3¼-godzinny wynik dodatni; po upływie tego czasu odczyn na białko stał się ujemny. Mocz w tym czasie zmienił oddziaływanie z pH 7,8 na pH 7,0. Odczyny Haya i Pettenkoffera na kwasy żółciowe, dodatnie w okresie białkomoczu, stały się po upływie 3½ godzin ujemne. W osadzie w czasie trwania białkomoczu, poza pojedynczymi nabłonkami płaskimi niczego nie znaleziono. Następnego dnia badałem kontrolnie jeszcze raz mocz świeżo pobrany cewnikiem na białko — reakcja była ujemna. Zabiwszy psa w narkozie eterowej, poddałem nerkę badaniu histologicznemu, po utrwaleniu zwykłym w alkoholu - formolu i zatopieniu w parafinie. Robiłem preparaty przeglądowe, barwione hematoksyliną - eozyną - Gagé. Badaniem histologicznym stwierdziłem przekrwienie nerki niezbyt silnie zaznaczone; nabłonki kanalików krętych nieco zmętniałe, pojedyncze komórki nabłonkowe wykazywały tu i ówdzie lekkie zziarnienie, jakgdyby początek zwyrodnienia.

Tu chciałbym jeszcze zaznaczyć, że wykonałem kilka doświadczeń dla zorientowania się, jakie ilości żółcianów należy wstrzykiwać, by uzyskać białkomocz. W doświadczeniach tych przekonałem się, że dawki poniżej 0,11 g na kg wagi zwierzęcia nie wywołują białkomoczu, chyba u dużych psów powyżej 20 kg., dawka zaś od 0,15 g na kg wzwyż wywołuje hemoglobinurię, o nasileniu zależnym już od ilości wstrzykniętych kwasów. Stosowałem więc jako czynne dawki 0,12 — 0,13 g na kg wagi.

W następnych doświadczeniach oznaczałem ilość białka w moczu metodą Roberts - Stolnikowa, używając jako kontroli

również 2 — 3 z powyżej wymienionych odczynów. We wszystkich doświadczeniach oznaczałem azot w strącie przemytym kilkakrotnie alkoholem zapomocą mikro - Kjeldahla według *Parnasa* i *Wagnera*.

Pies IV. wagi 16,500 kg, wstrzyknięto 0,07 g Mf. W moczu brak białka, reakcje Haya i Pettenkoffera ujemne, ph moczu 7,8. Psu wstrzyknięto 1,98 g taurocholanu sodu (a 0,12 g na kg).

po	1/4 godz.	białko	ph	
	1/2	brak		
"	"	0,66 ⁰ / ₀₀	7,5	
"	3/4	1,32 ⁰ / ₀₀		
"	1	0,66 ⁰ / ₀₀	7,3	
"	1 1/4	"		
"	1 1/2	1,32 ⁰ / ₀₀	7,0	
"	1 3/4	"		
"	2	0,66 ⁰ / ₀₀	7,0	
"	2 1/4	"		
"	2 1/2	0,33 ⁰ / ₀₀	6,8	
"	2 3/4	0,66 ⁰ / ₀₀		
"	3	"	6,8	
"	3 1/4	0,33 ⁰ / ₀₀		
"	3 1/2	"	6,5	
"	3 3/4	"		
"	4	"	6,5	
"	4 1/4	"		
"	4 1/2	"	6,5	
"	4 3/4	"		
"	5	"	6,4	
"	5 1/4	śląd		
"	5 1/2	"	4,4	
"	5 3/4	"		
"	6	brak	6,4	

Odczyny Haya
i Pettenkoffera
dodatnie.

Odczyn Haya
słabo dodatni,
Pettenkoffera
ujemny

Strąt zawierał 12,3% azotu. W osadzie początkowo kryształki fosforanów amonowo - magnezowych, które w toku doświadczenia ustąpiły. Złuszczone nabłonki dolnych dróg moczowych. Poza tym nie stwierdzono w osadzie nic szczególnego. I tym razem, jak we wszystkich następnych przypadkach, na drugi dzień próba sulfosalicylowa w moczu była ujemna. Po zabiciu psa wykonałem skrawki przeglądowe. Histologicznie stwierdzono: nerka dobrze ukrwiona, nieznaczny obrzęk nabłonków kanalików krętych, tu i ówdzie nieznaczne zmętnienie komórek nabłonkowych.

Pies X. wagi 21,200 kg, otrzymał 0,07 g Mf. Odczyny na białko w moczu i kwasy żółciowe ujemne, ph moczu 6,7. Wstrzyknięto 2,54 g taurccholanu sodu (po 0,12 g na kg).

po	1/4 godz.	białko	ph	Odczyny Haya i Pettenkoffera dodatnie
		0,66 ‰		
„	1/2 „	1,32 ‰	6,7	
„	3/4 „	2,64 ‰		
„	1 „	„	6,7	
„	1 1/4 „	„		
„	1 1/2 „	„	6,8	
„	1 3/4 „	„		
„	2 „	1,32 ‰	7,0	
„	2 1/4 „	„		
„	2 1/2 „	0,66 ‰	7,3	
„	2 3/4 „	„		
„	3 „	„	7,2	
„	3 1/4 „	„		
„	3 1/2 „	„	7,3	
„	3 3/4 „	0,33 ‰		
„	4 „	„	7,4	
„	4 1/3 „	„		
„	4 1/2 „	„	7,5	
„	4 3/4 „	śląd		
„	5 „	„	7,5	
„	5 1/4 „	brak		Odczyn Haya dodatni, Pet- tenkoffera słabo zaznaczony.

Azot strątu wynosił 11,9%. W osadzie pojedyncze nabłonki płaskie, 2 — 3 krwinki w polu widzenia, kryształki szczawianu wapnia.

Jak z doświadczenia wynika, najsilniejsze wydzielanie białka u tego psa przypada między 45-tą a 120-tą minutą po wstrzyknięciu kwasów żółciowych, by po tym czasie powoli upadać; oddziaływanie moczu z kwaśnego przed wstrzyknięciem kwasów żółciowych, staje się w czasie doświadczenia coraz bardziej zasadowym, by w końcu doświadczenia osiągnąć ph 7,5. Następnego dnia psa zabito, przekonawszy się uprzednio o ujemnej reakcji moczu na białko. Histologicznie poza przekrwieniem nerki żadnych zmian nie stwierdzono.

Pies XIII. wagi 7,500 kg, otrzymał 0,05 g Mf. W moczu odczyny na białko i kwasy żółciowe ujemne, ph moczu 6,3. Psu wstrzyknięto 0,98 g soli żółciowych (po 0,13 g na kg).

po	1/4 godz.	białko	ph	Odczyny Haya i Pettenkoffera dodatnie
		brak	6,3	
"	1/2 "	0,33 ‰	6,3	
"	3/4 "	0,66 ‰		
"	1 "	"	6,4	
"	1 1/4 "	"		
"	1 1/2 "	1,32 ‰	6,3	
"	1 3/4 "	"		
"	2 "	"	6,5	
"	2 1/4 "	"		
"	2 1/2 "	"	6,5	
"	2 3/4 "	0,66 ‰		
"	3 "	"	6,8	
"	3 1/4 "	"		
"	3 1/2 "	"	5,8	
"	3 3/4 "	0,34 ‰		
"	4 "	"	6,9	
"	4 1/4 "	"		
"	4 1/2 "	śląd	6,8	
"	4 3/4 "	"		
"	5 "	brak	6,9	

W strącie 11,6% azotu. W osadzie pojedyncze nabłonki płaskie. Histologicznie: nieznaczne przekrwienie nerki, nabłonki kanalików krętych nieco obrzękłe, w niektórych komórkach nabłonkowych stwierdza się nieznaczne zziarnienie pierwszocy. Wydzielanie białka w moczu osiąga w tym przypadku swe maximum w 90-tej minucie po dożylnym wprowadzeniu żółcianów i utrzymuje się na tym poziomie przez godzinę. Ph moczu przesunęło się w czasie doświadczenia z 6,3 — 6,9. Równocześnie z reakcją białkową próba na kwasy żółciowe dawała wynik dodatni.

Pies XVIII. wagi 8,70 kg, otrzymał podskórnie 0,05 g Mf. Odczyny na białko i kwasy żółciowe w moczu ujemne, ph moczu 6,0. Wstrzyknięto psu 1,13 g taurocholanu sodu (po 0,12 g na kg).

W strącie 13,2% azotu. W osadzie brak składników patologicznych. Wydzielanie białka zaznacza się dopiero w 30 minut po wprowadzeniu dożylnym żółcianów, podczas gdy reakcja na kwasy żółciowe jest już w 15 minut po wstrzyknięciu dodatnia. Najwięcej białka wydziela się w 90 minut po wstrzyknięciu, trwa około 1/2 godz., by zejść stopniowo do coraz niższych wartości. Po 4 1/2 godz. odczyn na białko staje się ujemny. Oddziaływanie moczu stało się zasadowym; przed doświadczeniem wynosiło 6,0 — przy końcu doświadczenia uzyskało wartość 6,9. Odczyn na białko następnego dnia ujemny. Histologicznie, nerka poza nieznacznym przekrwieniem, żadnych zmian patologicznych nie wykazywała.

po	1/4 godz.	białko	ph	Odczyny Haya i Pettenkoffera dodatnie.
"	1/2 "	brak		
"	3/4 "	0,33 ‰	6,0	
"	1 "	0,66 ‰	6,1	
"	1 1/4 "	"		
"	1 1/2 "	1,32 ‰	6,2	
"	1 3/4 "	"		
"	2 "	0,66 ‰	6,6	
"	2 1/4 "	"		
"	2 1/2 "	"	6,5	
"	2 3/4 "	"		
"	3 "	"	6,8	
"	3 1/4 "	0,33 ‰		
"	3 1/2 "	"	6,9	
"	3 3/4 "	"		
"	4 "	śląd	6,9	
"	4 1/4 "	"		
"	4 1/2 "	"	6,9	
"	4 3/4 "	brak		

Podobnie jak w przytoczonych doświadczeniach, uzyskałem we wszystkich pozostałych po wstrzyknięciu określonej ilości kwasów żółciowych białkomocz, który występował około 10 — 15 minut po wstrzyknięciu i ustępował po upływie kilku godzin. W czasie trwania białkomoczu odczyny Haya i Pettenkoffera były dodatnie — z jego ustąpieniem odczyn Pettenkoffera wypadł ujemnie, a Haya słabo dodatnio. W pięciu doświadczeniach mocz, zasadowy przed wstrzyknięciem taurocholanu sodu, stał się w toku doświadczenia kwaśnym; w pozostałych 15 przypadkach, kwaśny przed dożylnym waniem soli żółciowych, uległ uzasadowieniu. Mocz we wszystkich przypadkach, pobrany kateterem nazajutrz po doświadczeniu, nie dawał odczynu na białko. Obraz drobnowidowy nerki w kilku przypadkach nie wykazywał obok przekrwienia żadnych patologicznych zmian, w pozostałych zaś znajdowano następujący obraz: nerka nieco przekrwiona, komórki w kanałkach krętych nieznacznie obrzękle, miejscami zmętniałe, w poszczególnych komórkach nieznaczne zmętnienie. Azot strątu, prze-mytego kilkakrotnie alkoholem, wahał się od 8,2% — 13,5%; pragnę przy tym zaznaczyć, że ilość azotu w kupnym taurocholanie

sodu, który wstrzykiwałem zwierzętom, wynosiła 1,92%, podczas gdy w czystym taurocholanie sodu, wynosić powinna 2,8%.

W opisanych powyżej doświadczeniach wprowadzałem psom dożylnie kwasy żółciowe, wywołując u nich w ten sposób przejściowy białkomocz. Jak wiadomo, występuje często w żółtaczkach ślad białka. Otóż nasunęło mi się pytanie, czy ten białkomocz żółtaczkowy nie pozostaje w związku przyczynowym z kwasami żółciowymi. Zatkanie wspólnego przewodu żółciowego powoduje gromadzenie się żółci w woreczku żółciowym i w przewodach żółciowych; gromadząca się z biegiem czasu, a nie odprowadzona do dwunastnicy żółć wraz z kwasami żółciowymi wylewa się do krwiobiegu, ulega wchłonięciu przez tkanki, powodując ich żółtaczkowe zabarwienie oraz przechodzi do moczu.

W drugiej serii doświadczeń usiłowałem więc wywołać u zwierząt żółtaczkę mechaniczną przez podwiązanie przewodu żółciowego wspólnego i następnie badałem mocz. Postępowałem przy tym w ten sposób, że u psów w uśpieniu eterowym otwierałem cięciem podłużnym w linii środkowej jamę brzuszną i odsłoniwszy przewód żółciowy wspólny, podwijałem go dwukrotnie jedwabiem; raz tuż przy ujściu przewodu do dwunastnicy, drugi raz poniżej przejścia woreczka żółciowego w przewód. Po podwiązaniu zamykałem prawidłowo jamę brzuszną. Doświadczeń tych wykonałem ośm.

I. pies wagi 8,700 kg. W uśpieniu eterowym wykonano laparotomię i podwiązano przewód żółciowy wspólny. Po 24 godzinach odczyny na białko i kwasy żółciowe ujemne. Po 48 godzinach stwierdziłem w moczu obecność barwików żółciowych, białka i kwasów żółciowych; spojówki oraz błona śluzowa jamy ustnej żółtaczkowo zabarwione. W strącie białkowym stwierdzono 8% azotu. Rana u tego psa, jak i u pozostałych psów, goiła się per primam. Po 8 dniach psa zabito i poddano nerkę badaniu histologicznemu. Badanie to wykazało: nerka przekrwiona, komórki kanalików napęczniałe kopulaste, granice niewyraźne, światło kanalików małe, protoplasma komórek mętna, ziarnista, co w całości przemawia za zwyrodnieniem. W kanalikach miejscami widoczne ziarenka barwika żółci.

II. pies wagi 9 kg. Podwiązanie przewodu żółciowego wspólnego w uśpieniu eterowym. Dopiero po 48 godzinach pojawiły się w moczu białko, barwiki i kwasy żółciowe. Azotu w strącie było 10,2%. W osadzie nabłonki płaskie poza tym brak składników patologicznych. Zabito psa po 10 dniach. Histologiczny

obraz nerki: w preparacie nieznaczne przekrwienie nerek, gdziekolwiek komórki kanalików krętych wykazują zmiany degeneratywne — w innych miejscach prawidłowe komórki. Tu i ówdzie w komórkach delikatne ziarenka barwika żółci.

III. pies. Podwiązanie wspólnego przewodu żółciowego w narkozie eterowej. Po 2 dniach pojawiają się w moczu białko, barwiki i kwasy żółciowe. W osadzie obok nabłonków płaskich i pojedynczych leukocytów, stwierdza się nabłonki nerkowe. Azot strątu — 12,2%. Psa zabito po 12 dniach. Histologicznie: nerka przekrwiona, szczególnie w zakresie kłębuszków, które z tego powodu są powiększone. W zakresie kanalików krętych widać zmiany, cechujące zwyrodnienie, częściowo nawet daleko posunięte, które powodowały łuszczenie się i odpadanie nabłonków.

IV. pies. 7,50 kg. W moczu białko, barwiki i kwasy żółciowe obecne w 48 godz. po zabiegu w strącie 12,3% azotu. W osadzie pojedyncze wałeczki szkliste. Po 7 dniach zabito psa. Histologiczny obraz nerki: nerka przekrwiona, komórki nabłonkowe kanalików krętych wykazują wybitne zmiany zwyrodnieniowe — gdziekolwiek stwierdza się w komórkach ziarenka barwika żółci.

V. pies. 8 kg. Podwiązanie w narkozie przewodu żółciowego wspólnego. Białko, barwiki i kwasy żółciowe ujawniają się dopiero po trzech dniach. 11 8% azotu w strącie. Po 5 dniach zabito psa. Obraz histologiczny wykazywał nieznaczne przekrwienie nerki oraz zmiany szkliste w torebce i naczyniach. W zakresie komórek nabłonkowych zmiany degeneracyjne, nie daleko posunięte.

VI. pies 5,600 kg. Podwiązanie przewodu żółciowego. Po 2 dniach odczyn na białko, barwiki i kwasy żółciowe, dodatnie. W strącie 12,7% azotu. W osadzie nabłonki górnych dróg moczowych. Psa zabito po 7 dniach. Histologicznie nerka silnie przekrwiona, nabłonki kanalików krętych wykazują miejscami zwyrodnienie — w kanalikach prostych nabłonki łuszczą się i odpadają. Tu i ówdzie w komórkach widoczny ziarnisty barwik żółci.

VII. pies wagi 13,200 kg. Białko, barwiki i kwasy żółciowe występują w moczu w dwa dni po podwiązaniu przewodu żółciowego głównego. Osad nie wykazuje nic charakterystycznego. 8,8% azotu w strącie. Po 5 dniach zabito psa. Histologicznie: nerka nieznacznie przekrwiona, gdziekolwiek w zakresie kanalików krętych zmiany degeneracyjne.

VIII. pies wagi 22 kg. Podwiązanie przewodu żółciowego wspólnego. Białko, barwiki i kwasy żółciowe pojawiają się w moczu w 48 godz. po zabiegu. W osadzie brak składników patologicznych. 9,8% azotu w strącie. Psa zabito po czterech tygodniach. Na sekcji woreczek silnie powiększony, wypełniony treścią wodnistą — śluzową, bezbarwną (bile blanche). W preparacie nerki stwierdza się wybitnie przekrwienie oraz bardzo rozległe zmiany degeneracyjne w zakresie nabłonków kanalików — jakoteż łuszczenie się nabłonków w zakresie kanalików prostych.

Z opisanych powyżej doświadczeń wynika, że wprowadzenie kwasów żółciowych „własnych“ do krwiobiegu wywołuje również

białkomocz, jakkolwiek o wiele słabszy od białkomoczu, otrzymanego w doświadczeniach poprzednich. Azot strątu wahał się od 8% — 12,7%.

Z kolei przystąpiłem do zagadnienia, czy i jaki wpływ wywierają kwasy żółciowe na wydzielanie przez nerkę barwików. *Adler* w omawianej poprzednio pracy zdołał stwierdzić, że wstrzyknięcie tetrachlorfenoltaleiny wspólnie z kwasami żółciowymi, powoduje o wiele szybsze usunięcie tego barwika z krwi. Podczas gdy barwik sam wstrzyknięty okazywał się dopiero po 19 minutach w żółci, wstrzyknięty z kwasami żółciowymi zabarwiał żółć już po upływie 1 minuty. To przyspieszenie wydzielania barwika zauważył autor zarówno u ludzi zdrowych, jak i u chorych. *Lebermann* potwierdził i zużytkował praktycznie dane, znalezione przez *Adlera*. Wykazał bowiem, że tetrajodfenoltaleina, której używa się do cholecyستografii, wypełnia po wstrzyknięciu jej razem z decholiną (dehydrocholan sodu) już po 4 godzinach woreczek żółciowy, podczas gdy wstrzyknięta sama, czyni to dopiero po upływie 10 — 16 godzin.

Tu chciałbym krótko skreślić dzieje barwików wprowadzonych do krwi. Otóż *de Haan* podał, że dożylnie wstrzyknięte barwiki kwaśne zostają związane przez białka krwi i w tej związanej postaci krążą w ustroju; skłonność soli białkowych do wiązania barwików znana była oddawna. Zaznaczyć należy, że zdolność wiązania barwików posiada przede wszystkim albumina surowicza. Tę zdolność wiązania barwików przez białka krwi wykazał *Bennhold* w pięknych doświadczeniach na modelach z żelatyny.

Autor ten nawarstwiał na żelatynie już to wodne roztwory, już to roztwory barwików w surowicy o różnym stopniu rozproszenia, w tym samym jednak stężeniu. Po 4 dniach stwierdził, że wodne roztwory barwików przedyfundowały żelatynę, stosownie do różnego stopnia rozproszenia, różnie głęboko; przeciwnie roztwory tych barwików w surowicy przedyfundowały żelatynę na równą głębokość. Zjawisko to należy sobie wytłumaczyć w ten sposób, że cząsteczki białka obładowują się cząsteczkami barwików, odbywając odtąd drogę dyfuzji wspólnie, przy czym tracą się własności indywidualne poszczególnych barwików. Ciekawe jest spostrzeżenie tego autora, że po wstrzyknięciu $\frac{3}{4}\%$ -ego

roztworu czerwieni Kengo osobnikowi cierpiącemu na nerczycę, barwik ten 2 — 4 razy szybciej wydzielił się do żółci, niż u osobnika prawidłowego. Szybsze to wydzielanie barwika z krwi odnosi autor do zmniejszonej w danym przypadku zdolności wiązania barwików przez białka krwi. Analogicznie zdołali *Seyderhelm* i *Lampe* zaobserwować, że czerwień trypanowa i błękit trypanowy w zapaleniu nerek ukazują się w moczu szybko, przy czym ilość wydzielonego barwika postępuje równolegle do stopnia białkomoczu. Ostatnimi czasy *Jasieński* podał, że czerwień trypanowa okazuje się w moczu w razie obecności w nim białka. Przy ilości białka 10‰, barwik wydziela się w moczu w 5 minut po wstrzyknięciu dożylnym, przy ilości zaś 0,5‰ daje się czerwień trypanowa stwierdzić tylko przez zagęszczenie na bibule sączkowej, którą dany mocz sączono. Ponieważ autor ten podał, że tylko nerka przepuszczalna dla białka wydziela czerwień trypanową (nie jest to zupełnie ściśle, według *Brugscha* i *Horstersa* bowiem 1% wstrzykniętej czerwieni trypanowej wydziela się w ciągu 24 godzin przez nerkę prawidłową), postanowiłem zbadać czy w wypadku uzyskania przeze mnie białkomoczu za pomocą kwasów żółciowych, przychodzi również do wydzielania czerwieni trypanowej.

Pies samiec wagi 11 kg. Zwierzę otrzymało, podobnie jak w poprzednich doświadczeniach, morfinę podskórną. Mocz zbierano za pomocą cewnika moczowego, pozostawionego na czas trwania doświadczenia w cewce. Psu wstrzyknięto 2 ccm 1%go roztworu czerwieni trypanowej. Gdy po upływie trzech godz. nie dało się stwierdzić zabarwienia moczu ani wprost, ani też przez zagęszczenie na sączku, doświadczenie przerwano.

Ten sam pies po 3 dniach: w moczu niezabarwionym brak białka. Otrzymał 0,05 g Mf. Następnie wstrzyknięto psu dożylnie 1,32 g taurocholanu sodu + 2 ccm 1%-go roztworu czerwieni trypanowej. Po upływie 10 minut mocz przyjął barwę słabo - różowo - czerwoną. W moczu białko obecne. Sączek po przesączeniu przezeń moczu wyraźnie różowo - czerwono zabarwiony.

Z tym barwikiem wykonałem doświadczenia na 2 psach z takim samym wynikiem. Nie oznaczałem ilości wydzielanego barwika, ze względu na słabo stężone wydzielanie jego w moczu.

Z kolei przystąpiłem do dalszych barwików. Wybrałem kwaśne barwiki indygokarmin i fenolsulfoftaleinę, mające szerokie zastosowanie w badaniu czynnościowym nerek. Badania swe

przeprowadzałem w ten sposób, że określałem u danego psa najpierw krzywą wydzielania barwika wstrzykniętego, po 2 dniach zaś wstrzykiwałem tę samą dawkę barwika z dodatkiem kwasów żółciowych i określałem powtórnie ilość wydzielonego barwika. Stężenie barwika oznaczałem kolorymetrem Helligego; wzorzec przygotowywałem w każdym doświadczeniu na świeżo przez rozpuszczenie w określonej ilości moczu, oznaczonej ilości roztworu barwika.

Pies wagi 12 kg, otrzymał 0,05 g Mf. Dożylnie wstrzyknięto 2 ccm 1%-go roztworu indygokarminu. Mocz zabarwił się po 24 minutach. Odtąd zbierano w 15-minutowych odstępach mocz i oznaczano kolorymetrycznie stopień zabarwienia moczu. Jako wzorca użyto 0,6 ccm 1%-go roztworu indygokarminu w 75 ccm moczu.

		Wartości kolorymetryczne	Ilość moczu w ccm
po	1/4 godz.	52	50
„	1/2 „	88	3
„	3/4 „	87	2,5
„	1 „	61	6
„	1 1/2 „	50	4
„	1 3/4 „	40	2
„	2 „	39	3
„	2 1/4 „	40	4
„	2 1/2 „	30	2,5
„	2 3/4 „	28	3
„	3 „	25	2,5

doświadczenie przerwano.

Po 2 dniach doświadczenie powtórzono z tym psem, wstrzykując 2 ccm 1% roztworu indygokarminu (I. K.) z 1,4 g kwasów żółciowych rozpuszczonych w 25 ccm wody przefiltrowanej. Pies zaczął wydelać barwik po niespełna 5 minutach. Od tej chwili zbierano w odstępach 15- lub 30-minutowych mocz, oznaczając jego ilość i stopień zabarwienia. Wzorzec był równie stężony jak poprzedni, t. j. 0,6 ccm 1%-go I. K./75 ccm moczu.

Jak z porównania obu tabel wynika, daje się stwierdzić, obok nierównie szybszego okazania się zabarwienia moczu po wstrzyknięciu barwika, również bardziej stężone jego wydzielanie. W następnych doświadczeniach starałem się stwierdzić, czy kwasy żół-

		Wartości kolorymetryczne	Ilość moczu w ccm
po	1/4 godz.	91	17
"	1/2 "	91	26
"	1 "	87	20
"	1 1/4 "	83	15
"	1 1/2 "	84	8
"	1 3/4 "	79	7
"	2 "	66	6
"	2 1/4 "	65	2
"	2 1/2 "	48	5
"	2 3/4 "	37	8
"	3 "	27	7

doświadczenie przerwano.

ciowe wpływają obok przyspieszenia wydzielania barwików, również na szybkość znikania ich z moczu.

Pies wagi 20 kg, otrzymał podskórnie 0,07 g Mf. Następnie wstrzyknięto mu dożylnie 2 ccm 1% I. K. Po 21 minutach mocz zabarwił się — odtąd zbierano mocz w 30-minutowych odstępach, ze względu na słabe wydzielanie się moczu. Wzorzec: 0,3 ccm 1% I. K./na 25 ccm moczu.

		Wartości kolorymetryczne	Ilość moczu w ccm
po	1/4 godz.	30	32
"	1/2 "	56	8
"	1 "	52	3
"	1 1/2 "	32	8
"	2 "	24	6
"	2 1/2 "	17	7
"	3 "	12	6
"	3 1/2 "	8	9
"	3 3/4 "	6	9
"	4 "	4	6
"	4 1/4 "	5	4
"	4 1/2 "	2	4
"	4 3/4 "	2	4
"	5 "	śląd	2,5
"	5 1/2 "	"	7
"	6 "	"	4
"	6 1/2 "	brak	3

Czas wydzielania barwika trwał około 6½ godzin. Po upływie 2 dni doświadczenie powtórzono, wstrzykując psu 2 ccm I. K. + 1,4 g kwasów żółcio-

wych. Tu pragnę zaznaczyć, że w doświadczeniach z barwnikami wstrzykiwałem psom stale tę samą ilość kwasów żółciowych, t. j. 1,4 g taurocholanu sodu. Po upływie 4 minut okazał się mocz zabarwiony — odtąd określano w 15-minutowych porcjach zabarwienie moczu. I tutaj wzorcem był roztwór 0,3 ccm 1% I, K./25 ccm moczu.

		Wartości kolorymetryczne	ilość moczu w ccm
po	1/4 godz.	65	45
"	1/2 "	67	31
"	3/4 "	70	12
"	1 "	64	7
"	1 1/4 "	53	8
"	1 1/2 "	46	8
"	1 3/4 "	33	7
"	2 "	33	7
"	2 1/4 "	34	8
"	2 1/2 "	26	8
"	2 3/4 "	23	9
"	3 1/4 "	24	8
"	3 1 2 "	18	9
"	3 3/4 "	12	16
"	4 "	8	12
"	4 1/4 "	3	12
"	4 1/2 "	ślad	15
"	5 "	brak barwika	20

I w tym doświadczeniu zaznaczył się wyraźny wpływ kwasów żółciowych na szybkość pojawiania się barwika oraz silniejsze jego stężenia w moczu. Eliminacja barwika z moczu ulega również wyraźnemu przyspieszeniu pod wpływem kwasów żółciowych; po wstrzyknięciu barwika samego, mocz odbarwia się po upływie 6½ godzin od chwili zabarwienia go — po wstrzyknięciu zaś barwika z taurocholanem sodu, barwik znika z moczu po 5 godzinach od chwili zabarwienia moczu.

Z indygokarminem przeprowadziłem doświadczenia na 5 psach z takim samym wynikiem: wyraźne przyspieszenie wydzielania barwika i szybsze jego znikanie z moczu, po wstrzyknięciu barwika z kwasami żółciowymi.

Następnym barwikiem była fenolsulfoftaleina; używałem ½%-ego roztworu. Jak wiadomo, barwik ten jest indykatorem; w roztworze kwaśnym jest żółty, w zasadowym czerwony. Zbie-

Pies nr.	Barwik pojawia się	Barwik wydala się	po wstrzyk- nięciu barwik pojawia się	kwasów żół- ciowych wy- dala się
I.	po 24 min.	po 6,5 godz.	po 5 min.	po 5 godz.
II.	21 „	5 1/4 „	4 „	4 „
III.	39 „	5 1/2 „	2 „	4 „
IV.	20 „	5 „	3 „	3,5 „
V.	15 „	6 „	3 „	4,5 „

rałem więc mocz do próbek, z których każda zawierała 2 ccm 1/10 n NaOH. Do wzorców używałem również moczu zalkalizowanego, zabarwionego daną ilością fenolsulfoftaleiny (F.S.F.). Również i przy tym barwiku oznaczałem w oddzielnych dniach krzywą wydzielania samego barwika i barwika z kwasami żółciowymi.

Pies wagi 20 kg, podskórnie 0,05 g Mf. Z kolei wstrzyknięto mu dożylnie 2 ccm 1/2 % F. S. F. — mocz zabarwia się po upływie 10 minut; odtąd w 15-względnie 30-minutowych odstępach (zależnie od ilości wydzielonego moczu) oznaczałem kolorymetrycznie stężenie wydzielonego barwika. Wzorzec: 0,5 ccm 1/2 % F. S. F./na 25 ccm moczu + 5 ccm 1/10 n NaOH.

Wartości kolorymetryczne		ilość moczu w ccm
po 1/4 godz.	48	16
„ 3/4 „	20	12
„ 1 1/4 „	24	5
„ 1 3/4 „	25	11
„ 2 1/4 „	19	10
„ 2 3/4 „	6	2
„ 3 „	śląd	4
„ 3 1/4 „	brak barwika w moczu	2

Po upływie 2 dni powtórzono doświadczenie, wstrzykując 2 ccm 1/2 % F. S. F. + 1,4 g kwasów żółciowych. Mocz zabarwił się po upływie 5 minut. Jak przed tym, oznaczano odtąd w 15-minutowych porcjach stężeniu barwika, wydzielonego w moczu. Wzorzec o tym samym jak poprzednio stężeniu, t. j. 0,5 ccm 1/2 % F. S. F./25 ccm moczu + 5 ccm 1/10 n NaOH.

Wartości kolorymetryczne		ilość moczu w ccm
po 1/4 godz.	54	20
„ 3/4 „	36	48
„ 1 „	23	60
„ 1 1/4 „	14	32
„ 1 1/2 „	10	41
„ 1 3/4 „	5	30
„ 2 „	śląd	25
„ 2 1/4 „	mocz niezabarwiony	4

Doświadczenia z fenolsulfoftaleiną, przeprowadzone również na 5 psach, wykazały także znaczne przyspieszenie wydzie-

Pies nr.	Barwik po- jawia się	Barwik wy- dała się	po wstrzyk- nięciu barwik pojawia się	kwasów żół- ciowych wy- dała się
I.	po 10 min.	po 4 godz.	po 5 min.	po 4 godz.
II.	" 35 "	" 4,5 "	" 8 "	" 3 1/2 "
III.	" 10 "	" 3 1/4 "	" 5 "	" 2 1/4 "
IV.	" 22 "	" 4 1/2 "	" 10 "	" 4 1/2 "
V.	" 20 "	" 4 1/2 "	" 6 "	" 3 3/4 "

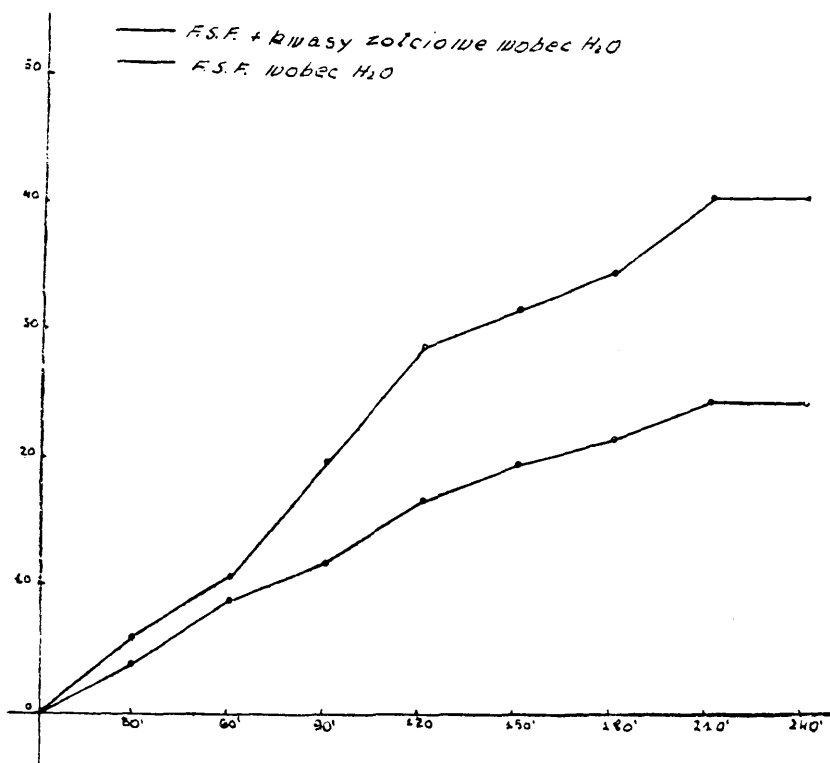
lania tego barwika przy równoczesnym wstrzyknięciu kwasów żółciowych, stwierdzono natomiast tylko u 3 psów szybsze jego znikanie pod wpływem kwasów żółciowych (patrz II, III i V). Z doświadczeń tych wynika jasno, że kwasy żółciowe wybitnie przyspieszają wydzielanie barwików wstrzykniętych w moczu, daje się przy tym naogół stwierdzić szybsze znikanie z moczu danego barwika.

Dla wyjaśnienia mechanizmu szybszego pojawiania się i szybszego znikania z moczu barwików pod wpływem kwasów żółciowych, przeprowadziłem doświadczenia z kilkoma barwika-
mi, dializując je przez błony celofanowe. Doświadczenia przepro-
wadzałem w ten sposób, że dializowałem już to wodny roztwór
barwika samego, już to roztwór barwika z kwasami żółciowymi
w ilościach objętościowo równych, wobec równych ilości wody
przekroplonej. Rozpocząłem od czerwieni trypanowej, dializując
5 cc 1%-ego wodnego roztworu barwika wobec 500 ccm H₂O —
w drugim słoju zaś umieszczałem 5 ccm 1%-ego roztworu czer-
wieni trypanowej, zawierającej 1% taurocholanu sodu (5 ccm
roztworu barwika zawierało w ten sposób 50 mg kwasów żółcio-
wych), wobec 500 ccm wody przekroplonej. Ponieważ w ciągu 48
godzin płyn zewnętrzny nie zabarwiał się, przystąpiłem do na-
stępnych barwików.

Drugi z kolei barwik, który poddałem dializie t. j. błękit try-
panowy, już po 10 minutach zaczął przenikać do płynu zewnętr-
znego. Oznaczałem więc w 30-minutowych odstępach stopień za-
barwienia płynu zewnętrznego zapomocą kolorymetru Helligego.
Jako wzorzec służył roztwór 0,3%-ego roztworu błękitu trypano-
wego w 25 ccm H₂O.

	Wartości kolory- metryczne diali- zatu barwika samego	Wartości kolory- metryczne diali- zatu barwika z kwas. żółciowym
po 30 min.	4	5
" 60 "	8	12
" 90 "	17	25
" 120 "	29	37
" 150 "	33	42
" 180 "	40	54
" 210 "	49	66
" 240 "	58	79

W Y K R E S I.

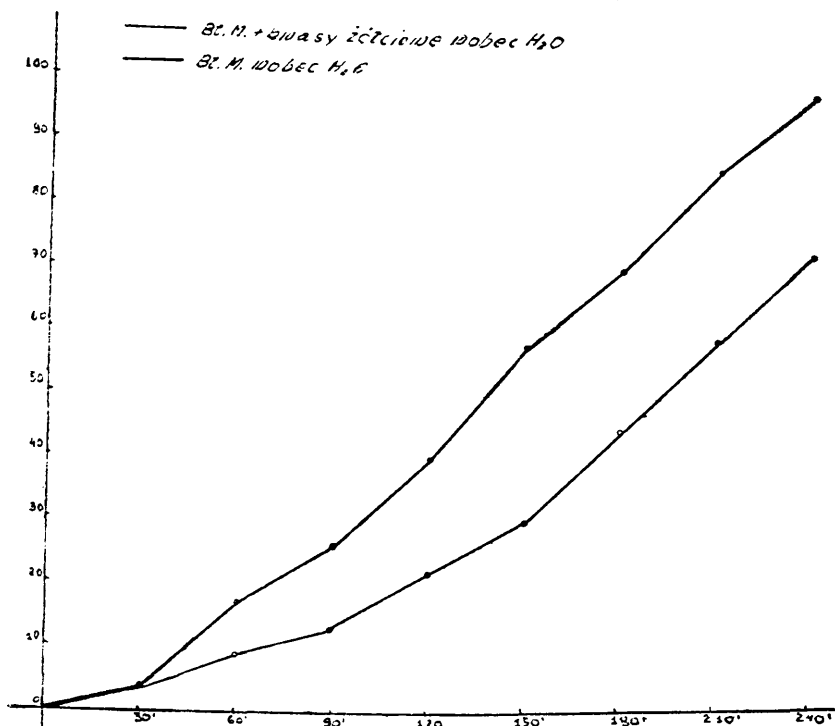


Wzorzec: 0,3 ccm ½%-go roztworu F. S. F. na 25 ccm H₂O;
F. S. F. fenolsulfoftaleina.

W tym doświadczeniu uzyskałem więc wyraźne przyspieszenie przenikania barwika przez błonę celofanową pod wpływem kwasów żółciowych. Doświadczenia, kolejno przeprowadzone z dalszymi barwnikami, a mianowicie z błękitem metylowym, indygokarminem i fenolsulfoftaleiną, wykazały również przyspieszenie przenikania barwników przez błonę celofanową pod wpływem kwasów żółciowych. Wyniki te obrazują załączone wykresy.

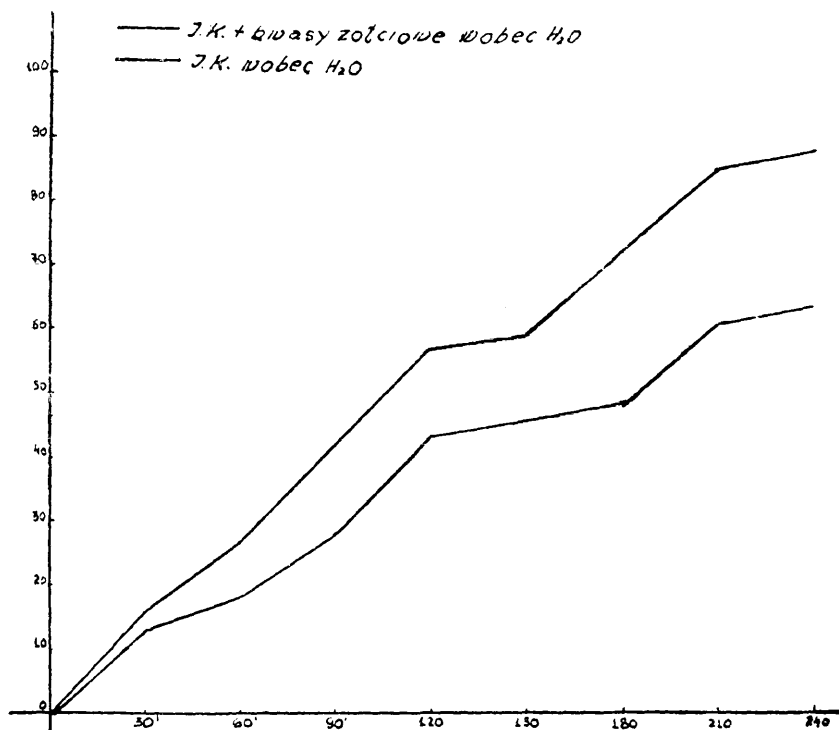
Linia odciętych podaje odstępy czasu w minutach — linia rzędnych wartości kolorymetryczne.

W Y K R E S II.



Wzorec: 0,2 ccm 1%-go roztworu bł. met./na 25 ccm H_2O ; bł. met. = błękit metylowy.

W Y K R E S III.



Wzorzec: 0,3 ccm 1%-go roztworu I. K./25 ccm H_2O I. K. indygokarmin.

Tok doświadczenia był we wszystkich przytoczonych badaniach identyczny: dializowałem 5 ccm 1%-go roztworu barwika (w przypadku fenolsulfoftaleiny użyłem ½%-go roztworu (wobec 500 ccm wody przekroplonej oraz 5 ccm 1%-go wodnego roztworu barwika z dodatkiem gramprocentu kwasów żółciowych (a więc na 5 ccm roztworu przypadało 50 mg taurocholanu sodu), również wobec 500 ccm wody przekroplonej. Wzorce, sporządzone dla poszczególnych barwików, przytoczyłem przy objaśnieniach do poszczególnych krzywych.

D y s k u s j a .

W badaniach powyżej przytoczonych zdołałem stwierdzić dwa zasadnicze fakty:

1. Wstrzykiwanie dożylne kwasów żółciowych wywołuje białkomocz, który utrzymuje się przez kilka godzin.

2. Kwasy żółciowe, wstrzyknięte razem z barwikami, pociągają za sobą a) szybsze pojawienie się barwika w moczu i b) szybsze jego znikanie z moczu.

Oba te fakty wymagają wytłumaczenia.

1. Wartości azotu strątu białkowego w moczu, otrzymywanego przez dożylne wstrzykiwanie roztworu taurocholanu sodu, wahały się od 8,2% — 13,5%. Azot strątu białkowego, otrzymanego u psów z żółtaczką doświadczalną, wahał się od 8% — 12,7%. Przez porównanie obu wartości azotu, uzyskanych w dwóch pierwszych seriach doświadczeń, daje się łatwo wykazać ich daleko idące podobieństwo. Wiemy, że białko zawiera 16% azotu — zarówno zaś w pierwszej, jak i drugiej serii doświadczeń, wartości azotu w strącie są niższe. Wskazywałoby to więc, że w jednym i drugim przypadku nie mamy do czynienia z białkiem „czystym“, lecz z jakąś substancją białkową „zanieczyszczoną“. W czasie trwania białkomoczu odczyny na kwasy żółciowe były dodatnie. Nasuwają się więc teraz dwa zasadnicze pytania, wymagające odpowiedzi:

a) Jaki jest mechanizm przechodzenia białka przez nerkę?

b) Na czym polega owo zanieczyszczenie białka?

Należy przyjąć, że mamy tu do czynienia ze zmianą przepuszczalności nerek pod wpływem kwasów żółciowych. Fakt pojawiania się białka w moczu ciężarnych i znikania jego z dnia na dzień, skłania *Lichtwitza* do wyrażenia przypuszczenia, że istnieją białkomocze bez uchwytnych anatomo - patologicznych zmian, a któreby miały być wyrazem tylko „dynamicznej“ zmiany nerki. Pragnę tu równocześnie zaznaczyć, że zmiany anatomiczne, które opisałem w nerkach, poza przekrwieniem i nieznacznym obrzękiem poszczególnych komórek w kanalikach krętych, nie są wyrazem cech patologicznych, jeśli się zważy, że psy zabijano w narkozie chloroformowej, względnie eterowej.

Przytoczę tu jeszcze zajmujące doświadczenie *Adlera* (1. c.), wykonane na modelu. Jeśli się mianowicie do rury kolodionowej wprowadzi surowicę z bilirubiną — ta ostatnia nie przechodzi do płynu zewnętrznego; przechodzi jednak na zewnątrz, gdy do surowicy z bilirubiną dodać kwasów żółciowych. Doświadczenie to przemawia za zwiększeniem przepuszczalności błon kolodionowych. Otóż prawdopodobnie mamy z analogicznymi warunkami do czynienia i w nerce pod wpływem kwasów żółciowych; tu pod wpływem żółcianów wstrzykniętych, względnie własnych, zwiększa się przepuszczalność nerek, białko przechodzi do moczu.

Co się tyczy zanieczyszczenia białka, należy przypuszczać, że strąca się równocześnie z białkiem kwasy żółciowe, które tworzą prawdopodobnie z tym białkiem jakieś bliżej nieznane połączenia adsorpcyjne — w tej postaci przechodzą przez nabłonek nerkowy do moczu i w nim mogą być jako takie właśnie związki adsorpcyjne strącone. Przypuszczalnie białkomocz, występujący tak często w żółtaczkach mechanicznych, pozostaje w związku z tym właśnie przechodzeniem połączeń adsorpcyjnych białkowych z kwasami żółciowymi do moczu.

2. Jak już wspomniałem, wstrzyknięte do krwi barwiki zostają związane przez albuminę surowiczą we krwi i w tej związanej formie krążą w ustroju. *Rosenthal* w doświadczeniach swych nad ultrafiltracją stwierdził, że kwasy żółciowe mają zdolność rozluźniania adsorpcyjnych połączeń między barwikami a albuminą surowiczą; to rozluźnienie tych adsorpcyj barwików na białkach krwi, zdołał również *Bennhold* (1. c.) wykazać na modelach z żelatyny. Ważnym jest także spostrzeżenie *Brinkmanna i v. Sz. György'ego*, że dodanie ciał, obniżających napięcie powierzchniowe, wywołuje zwiększenie przepuszczalności błon kolodionowych wobec roztworu hemoglobiny. Szybsze pojawianie się i szybsze znikanie z moczu barwików, wstrzykniętych razem z kwasami żółciowymi, należy może tłumaczyć z jednej strony osłabieniem adsorpcji barwików, na białkach krwi, z drugiej strony działaniem bezpośrednim kwasów żółciowych na kłębuszek Malpighiego. Przyczyny zaś szybszego przechodzenia barwików przez błony celofanowe należałoby prawdopodobnie szukać w zwiększeniu przepuszczalności tych rur przez kwasy żółciowe, jako ciała obniżające napięcie powierzchniowe.

Z e s t a w i e n i e .

1. Dożyłne wprowadzenie taurocholanu sodu w dawce określonej, wywołuje u psów białkomocz, który występuje w 10 — 15 minut po zastrzyku, a ustępuje po upływie 4 — 6 godzin. W czasie trwania białkomoczu stwierdza się równocześnie wydzielanie kwasów żółciowych. Wartość azotu w strącie białkowym w moczu waha się od 8,2 — 13,5%. Histologiczne badanie nerek wykazało w jednej części przypadków brak zmian anatomicznych, w pozostałej części nieznaczny obrzęk lub zmętnienie poszczególnych nabłonków kanalików krętych.

2. W drugiej serii doświadczeń wywoływałem u psów żółtaczkę mechaniczną przez podwiązanie przewodu żółciowego wspólnego, celem stwierdzenia, czy występujący często w żółtaczkach białkomocz nie pozostaje w związku przyczynowym z kwasami żółciowymi. Wszystkie operowane zwierzęta wydelały począwszy od III dnia po zabiegu, kwasy żółciowe i białko w moczu. Azot białka tego wahał się od 8% — 12,7%. Wartości te są bardzo zbliżone do wartości, otrzymanych w serii poprzedniej.

3. Należy przyjąć zwiększenie przepuszczalności nerki pod wpływem kwasów żółciowych. Niskie wartości azotu białka, otrzymanego z moczu w obu szeregach doświadczeń wobec ilości w białku czystym, tłumaczyłoby można tym, że kwasy żółciowe tworzą z białkiem bliżej nieznanne połączenia adsorpcyjne, w tej postaci przechodzą do moczu i jako takie związki adsorpcyjne strąca się je w moczu. W tym kierunku należałoby szukać przyczyny tak częstych białkomoczów w żółtaczkach.

4. Kwasy żółciowe, wstrzyknięte razem z barwikami: indygo-karminem i fenolsulfoftaleiną, powodują szybsze pojawienie się barwików oraz szybsze ich znikanie z moczu. Kwasy żółciowe, wstrzyknięte razem z czerwieńią trypanową, powodują pojawienie się tego barwika w 10 minut po wstrzyknięciu.

5. Doświadczenia przeprowadzone na rurach celofanowych wykazały że barwiki: błękit metylowy, błękit trypanowy, indygo-karmin i fenolsulfoftaleina, z dodatkiem kwasów żółciowych dializują szybciej przez błony, niż barwiki same.

6. Wy tłumaczenia szybszego przechodzenia i szybszego zni-

kana barwików z mocz, należy szukać w zdolności kwasów żółciowych rozluźniania adsorpcji barwików na białkach (albuminie) krwi oraz w zwiększeniu przepuszczalności nabłonka nerkowego przez kwasy żółciowe, jako ciała, które obniżają napięcie powierzchniowe. Przypuszczalnie ta własność kwasów żółciowych jest też przyczyną szybszego przenikania barwików przez błony celofanowe.

Institut de Physiologie de l'Université J. K. Lwów.

SUR L'INFLUENCE DES ACIDES BILIAIRES SUR LA SÉCRÉTION DU REIN.

P a r

Dr. EDWARD FALIK

R É S U M É

L'auteur constate que l'injection intraveineuse d'une quantité déterminée de taurocholate de sodium, provoque chez le chien une albuminurie qui se présente 10 à 15 minutes après l'injection, et cesse après 4 à 6 heures. Pendant l'albuminurie on constate une sécrétion des acides biliaires. Le précipité albumineux de l'urine contient 8,2 à 13,5% d'azote. L'examen histologique des reins, ne révéla point de changements dans une partie des cas; dans d'autres cas par contre, on constate un oedème léger ou un trouble du protoplasma des épithéliaux des tubes contournés.

Dans une deuxième série d'expériences on provoquait chez des chiens un ictère mécanique par ligature du cholédoque pour trouver, si l'albuminurie, qui se présente souvent dans les ictères, n'était pas en relation causale avec des acides biliaires. Tous les animaux opérés ont sécrété, à partir du troisième jour, des acides biliaires et de l'albumen dans l'urine. Le contenu d'azote de cet albumen variait entre 8 et 12,7%. Ces valeurs sont très voisines de celles obtenues dans la série précédente.

Il faut admettre une augmentation de la perméabilité du rein sous l'influence des acides biliaries. Les valeurs d'azote de l'albumen provenant de l'urine dans les deux séries d'expériences sont basses par comparaison avec son contenu dans l'albumen pur. On pourrait essayer d'expliquer ce fait par l'hypothèse de formation de composés d'adsorption d'acides biliaries et d'albumen. Ces composés passeraient dans l'urine, et y seraient mis en évidence sous cette forme. C'est aussi dans ce sens qu'il faudrait chercher la cause des albuminuries si fréquentes au cours des ictères.

Les acides biliaries, injectés avec des colorants: l'indigocarmin et la phénolsulphhtaléïne, provoquent l'apparition et la disparition plus précoce de ces colorants dans l'urine. Les acides biliaries injectés avec le rouge de trypan, provoquent l'apparition de ce colorant 10 minutes après l'injection.

Les expériences faites sur des membranes en célophane, ont montré que les colorants: le bleu de méthylène, bleu de trypane, indigocarmin et phénolsulphhtaleïne dialysent grâce à une addition d'acides biliaries plus vite par ces membranes, que les colorants seules.

Il faut chercher l'explication de cette accélération de la transition et d'élimination des colorants de l'urine dans la faculté des acides biliaries de relâcher l'adsorption des colorants aux albumens (albumine) du sang et dans l'augmentation de la perméabilité d'épithéle renal par la présence des acides biliaries qui ont la propriété de diminuer la tension superficielle. La même propriété des acides biliaries est probablement aussi la cause de l'accélération de la dialyse des colorants par les membranes de célophane.

P I Š M I E N N I C T W O .

Adler: Ztschr. f. exp. Med. 46, 312, 1925. — *Asher:* Schw. Med. Woch. Nr. 38, 1926. — *Bennhold:* Die Vehikelfunktion der Bluteiweisskörper. Medizinische Kolloidlehre, Steinkopf Verlag 1935. — *Brandenburg:* Berl. klin. Woch. 1903, 38. *Brinkmann u. v. Szent.* — *György:* Biochem. Zschr. 139, 270, 1923. — *Brugsch und Horsters:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 124, 131. — *Cook J. W. a. Kennaway:* Proc. of the Royal Soc. B. 113, 273, 1933. — *E. Dane:* Gallen-

säuren u. Sterine, Fortschritte d. physiol. Chemie 1929 — 1934. — *Enderlen-Thannhauser u. Jenke*: Klin. Woch. 1926, 2340. — *Giordano*: Journ. of Biochem. 14, 2, 1930. — *De Haan*: Biochem. Zschr. 123, 120, 1921; 124, 172, 1921. — *Horsters* u. *Rothmann*: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 142, 261, 1929. — *Jasieński*: Przegląd chirurgiczny T. XII. 1933. — *Kawada*: Journ. of Biochem. 13, 133, 1931. — *Kaziro Koozoo a. Kaneji*: Journ. of Biochem. 11, 333, 1930. — *Kimura*: Journ. of Biochem. 14, 51, 1931. — *Langecker*: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 136, 257, 1928; 154, 1, 1930. — *Lebermann*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1928, cyt. wdlg. *Adler*: Die Leber als Excretionsorgan, Hdbch. d. Allg. u. path. Physiol. T. III. 1929. — *Lichtwitz*: Die Nierenkrankheiten, Hdbch. d. Allg. u. path. Physiol. T. IV. — *Lumiere et Brulé*: Recherches sur les icteres, Paris III, Ed. 1922. — *Nissen*: Inaugural Dissertation, cyt. wdlg. *Horsters Physiologie u Pathologie der Galle*, Ergebnisse d. Physiol. 34, 1932. — *Nobel u. Rothberger*: Zschr. f. exp. Med. 4, 286, 1916. — *Redi*: Atti Acad. Fisiocr. Siena X. 5. 210. 1930. — *Rosenthal u. Wislicki*: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 117, 8, 1926. — *Rosenthal*: Journ. of Pharmacol. 25, 449, 1929, cyt. wdlg. „Medizinische Kolloidlehre“. — *Schönheimer*: Biochem. Zschr. 147, 1924. — *Sekitoo*: Journ. of Biochem. 11, 391, 1930; 14, 251, 1930. — *Stadelmann*: Der Ikterus, Stuttgart, 1891. — *Strecker*: Ann. d. Chem. u. Pharm. 65, 67, 70, cyt. pdlg. Hdbch. d. norm. u. path. Physiol. *Rosenthal*: Die Galle, T. III. 1927. — *Sugano*: Journ. of Biochem. 7, 457 1927. — *Supniewski i Hano*: Medycyna doświadcz. i społ. XVI. 3-4. 310. 1933. — *Thannhauser*: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 141, 293, 1923. — *Tsuji*: Journ. of Biochem. 12, 139, 1930. — *Verzar u. Kuthy*: Biochem. Zschr. 205, 369; 210, 265, u. 281, 1929. 225, 268, 1930, 230, 451, 1931. — *Wieland u. Sorge*: Hoppe-Seylers Zschr. f. physiol. Chem. 97, 1. — *Wieland u. Weil*: Hoppe Seylers Zschr. f. physiol. Chem. 80, 272, 287, 1912. — *Willstätter, Waldschmidt-Seitz u. Menzmen*: Hoppe-Seylers Zschr. f. physiol. Chem. 125, 100. — *Windaus*: Abbau. Aufbauversuche im Gebiete der Sterine: Biol. Arbeitsmethoden Bd. I. T. 6. H. T. 1922. — *Wislicki*: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 112, 122, 1926. — *Yata u. Tanaka*: Arb. med. Univ. Okayama 2, 304, 1930.

Wpłynęło 15.II.1938.

(Z Zakładu Mikrobiologii Lekarskiej U. J. P. Kier. Prof. R. Nitsch).

BŁONICA RZEKOMA W STANACH ZAPALNYCH CEWKI MOCZOWEJ MĘSKIEJ.

P o d a ł

MAURZYCY LANDESMAN

Pracą niniejszą ma na celu rozwiązanie dwóch problemów: 1) stosunek błonicy rzekomej do schorzeń przedniej cewki moczowej męskiej i 2) wprowadzenie i ewentualne uproszczenie systematyki błonicy rzekomej.

Bakterie błonicy rzekomej znane ogólnie jako saprofity, są dość szeroko rozpowszechnione u ludzi i w świecie zwierzęcym. U ludzi występują w około 20 — 40% przypadków w pochwie kobiecej zdrowej, często w przewodzie usznym i worku spojówkowym, a zawsze w posiewach z nosa. (*Lattes, Küster*). Co się tyczy zdrowej cewki moczowej męskiej i u chłopców małych, w nowszej literaturze nie stwierdza się żadnej wzmianki, w dawniejszej, tylko drobne doniesienia.

Ze względu na duże niekiedy podobieństwo morfologiczne do błonicy prawdziwej wielu autorów doszukiwało się wspólnego pochodzenia i przechodzenia jednego gatunku w drugi. Sprawa ta, aczkolwiek bynajmniej nie jest zakończoną i rozwiązaną, utknęła na jednej bardzo ważnej własności maczugowca błonicy, która zasadniczo różni go od błonicy rzekomej. Mam na myśli wytwarzanie jadów *in vivo et vitro* i zjadliwość dla zwierząt laboratoryjnych. Aczkolwiek są pewne doniesienia o przechodzeniu

maczugowców błonicy prawdziwej w rzekomą i naodwrot, np. pod wpływem ludzkiej śliny i pasażu biologicznych, ogół autorów stoi jednak na stanowisku, że maczugowce błonicy pod wpływem pewnych reakcji (dłuższe hodowanie na sztucznych pożywkach, wpływ surowicy) mogą dojść do całkowitej, nieodwracalnej utraty zdolności wytwarzania jadów, a morfologicznie do form ziarenek (minus warianty). Z maczugowców błonicy rzekomej jednak jadów nigdy uzyskać nie zdołano (*Gins, Schneider, Kliewe, Grubb, Thomas, Schäfer, Laub, Schlossberger, Weigmann i Koehn, Jones Lloyd, Malcherek, Preuner*).

Stąd obecnie mówi się raczej o odchyleniu (*Abwandlung*), a nie przemianie (*Umwandlung*) zarazków błonicy (*Schäfer, Hettche*). Najcharakterystyczniej ujmuje to *Gins* mówiąc o kołach zarazków błonicy i bł. rzekomej, które w pewnych punktach przecinają się. *Gins* miał na myśli nawet przechodzenie w tych wspólnych punktach wariantów maczugowców błonicy rzekomej.

Reasumując możnaby powiedzieć w dobie obecnej, że maczugowce błonicy i błonicy rzekomej, nie posiadając własności wspólnych, stoją jednak obok siebie, jak dwa koła, stykające się w niezliczonych punktach. Nie ma się tu na myśli bynajmniej przechodzenia, lecz tylko wybitne podobieństwo, jakie może zajść pomiędzy plus - wariantami błonicy rzekomej a minus - wariantami maczugowców błonicy.

Jeśli pod względem morfologicznym i częściowo biologicznym może zachodzić pewne podobieństwo między błonicą a błonicą rzekomą, to pod względem klinicznym maczugowce błonicy rzekomej nie wywołując obrazu chorobowego podobnego do błonicy, nie wytwarzając jadów w organizmie muszą być zupełnie wyłączone z gatunku maczugowca błonicy. Zachodzi jednak pytanie, czy brak zdolności wytwarzania jadów, oraz własności saprofitów całkowicie odsadzają bł. rzekomą od możliwości odgrywania roli w pewnych schorzeniach? Widzimy przecież, że duża liczba gatunków drobnoustrojów o zdecydowanej chorobotwórczości nie wytwarza jadów. Z drugiej strony wiele gatunków drobnoustrojów, żyjących stale lub niestale w symbiozie z organizmem ludzkim może w sprzyjających warunkach wywołać chorobę (pneumokoki, m. catarrhalis, b. coli, b. typhi w woreczku żółciowym i t. p.).

Co się tyczy zwierząt doświadczalnych, to z całą pewnością wiemy, że zjadliwość dla zwierząt nie idzie zupełnie w parze ze złośliwością dla ludzi. Zresztą nawet w bł. rzekomej otrzymywałem (p. niżej) niewielkie odczyny miejscowe na myszach, a dwukrotnie nastąpiła śmierć z wytworzeniem olbrzymiego ropnia.

Możnaby więc wysunąć hipotezę, że bł. rzekoma, nie mając nic wspólnego w sensie klinicznym z błonicą, może wywoływać, że się tak wyrażę, „na własną rękę“ zupełnie inne schorzenia (*Lehman - Neumann, Smolka, Jones, Galli - Valerio*). Z góry możnaby określić już jaki ta jednostka chorobowa będzie miała charakter. Ze względu na zupełny brak zjadliwości i charakter saprofita, bł. rzekoma wywołać może schorzenia wybitnie przewlekłe lub szybko przechodzące z ostrego w przewlekłe z towarzyszeniem całkowitej anergii ze strony organizmu. Wskazuje na to brak objawów ogólnych i brak wytwarzania ciał odpornościowych. W piśmiennictwie przytaczają przypadki ran powierzchownych b. trudno gojących się, z których wyhodowano bł. rzekomą. Pokrywałoby się to zupełnie z wyżej podaną hipotezą.

W pracy tej, zachęcony brakiem szczegółowych danych o florze bakt. cewki moczowej męskiej, przystąpiłem do opracowania błonicy rzekomej w rozmaitych przewlekłych stanach zapalnych cewki. Sprawy te całkowicie pokrywają się z cechami hipotecznych jednostek chorobowych bł. rzekomej. Są one przewlekłe b. trudno gojące się miejscowo, bez odczynów ogólnych, bez ciał odpornościowych.

Momentem wywołującym mogłyby być właśnie czynniki zewnętrzne, jak zwykle przy schorzeniach na tle saprofitów. W tym wypadku mam na myśli stosunek płciowy i wprowadzenie do cewki innych wariantów (p. niżej), błonicy rzekomej z pochwy, sam stosunek jako czynnik mechaniczny, alkohol, przeziębienie i t. p.

W celu sprawdzenia owych założeń, przeprowadziłem badania na szeregu przypadków chorobowych, jak i z drugiej strony na przypadkach zdrowych mężczyzn i dzieci, których użyłem jako kontrole.

W pierwszej części została opracowana część bakteriolo-

giczna, w części drugiej, klinicznej, opracowałem dane liczbowe ogólne i szczegółowe stwierdzonych wariantów błonicy rzekomej w przypadkach chorych i zdrowych kontrolnych.

Część bakteriologiczna.

W tej części zajmę się wszystkimi odmianami maczugowca błonicy rzekomej, jakie znajdowałem w cewce męskiej. W celu dokładnego poznania ich właściwości opracowałem cały materiał na najczęściej używanych pożywkach różniczkowych.

Tok badania: otrzymany osad odwirowanego moczu pobieranego możliwie jałowo (po oczyszczeniu prącia), lub wydzielinę, ropną, wysiewałem na płytki agarowe. Po powierzchniowym zbadaniu poszczególnych, podejrzanych na błonicę rzekomą kolonii przesiewałem je na komplet pożywek, składający się z pożywki Loefflera, agaru skośnego i bulionu. W przypadkach, gdy wzrost był słaby, a kolonie niewyraźne, przetrzymywałem płytkę w cieplarni przez 48 godz. Posiew na bulionie określał rodzaj wzrostu każdej odmiany. (Męt jednostajny lub zmęcenie przy równoczesnym tworzeniu się ziarn). Z subtelniejszych różnic wymienię: wzrost ziarnisty, gruby lub delikatny, mgiełka na dnie, męt na dnie w formie skręconej nitki, tworzenie kożuszka i t. p.

Posiew na Loefflerze określał charakter wzrostu: obfity, rozlany, przechodzący w śluzowy, obfity ale wybitnie suchy, skąpy, w formie maczku. Na agarze można było określić kształt poszczególnych kolonii, czynnik morfologicznie najważniejszy. Pozwolił on bowiem na dokonanie podziału błonicy rzekomej na trzy zasadnicze grupy (p. niżej) W skład użytego agaru wchodzi: wyciąg mięsny jednokrotnie rozcieńczony, 1% peptonu, 0,5% soli kuchennej i 3% agaru suchego.

Po otrzymaniu kompletu pożywek wykonałem z nich rozmary, barwiąc je 3 sposobami: 1) met. Grama, 2) błękit. Loefflera i 3) met. Neissera. Każda z tych metod dawała całą gamę morfologiczną. Zapomocą met. Grama otrzymałem pałeczki od Gr + silnie nasyconych (prawie czarnych) do odmian prawie zupełnie odbarwiających się (Gr.—). Co się tyczy samego kształtu można

stwierdzić kolosalną różnorodność. Od olbrzymich pałeczek dl. 10 mikrn., zaopatrzonych w olbrzymie kolby (Ryc. 11, 12, 13), poprzez długie smukłe pałeczki dl. 4 — 6 mikrn., do form wybitnie krótkich dl. $\frac{1}{2}$ mikrona, których wprost czasami nie można było odróżnić od ziarenek (Ryc. 14, 15). Przy barwieniu błękitem otrzymało się skalę, rozpoczynającą się od form zupełnie jednostajnie zabarwionych poprzez formy wybitnie ziarniste, do pięknie wy-czelowanych postaci metachromatycznych (Ryc. 16, 17). To samo można powiedzieć o met. Neissera, (*Blumentahl - Lipskerow*), gdzie od odmian zupełnie odbarwionych poprzez nieliczne, drobne, rozrzucone bezładnie ziarenka EB¹⁾, i olbrzymie ziarenka jed-nobiegunowe EB w formie kul lub plam, dochodziło się do po-staci, posiadających regularne dwubiegunowe ziarenka EB i nie różniących się pod tym względem zupełnie od maczugowca błonicy (Ryc. 18).

Po przetrzymaniu hodowli przez 7 dni w ciepłocie pokojowej przeprowadziłem barwienie met. Dolda na ziarenka moczniko - odporne i met. Ziehl - Neelsena na ziarenka kwasoodporne. (*Dold, Dold i Du, Kraft, Rabe*).

Barwienie kontrastowe Dolda przeprowadza się następującymi płynami:

- 1) zieleni anilinowa karbolowa,
- 2) płyn Lugola,
- 3) roztwór mocznika w alkoholu absol.
- 4) (Bismarckbraun) Wezuwina.

Ziarenka lub pałeczki Dold + zabarwiają się na jasno zielony kolor, Dold — na żółty.

Wyżej wspomniani autorzy znajdowali w maczugowcach błonicy zawsze ziarenka Dold + w maczugowcach błonicy rzekomej nigdy, lub b. rzadko (na 44 przyp. w 5 wystąpiły ziarenka Dold +).

W obu tych metodach można było stwierdzić całą skalę od postaci zupełnie nieodróżnionych *Dold* — do form o nadzwyczaj licznej ziarnistości *Dold* + i *Ziehl* + (Ryc. 19, 20, 21). Barwienie met. Dolda wykazywało niekiedy wprost paciorkowatość pałeczek. Zaznaczyć należy, że bardzo często w odmianie gdzie barwienie met. Neissera wypadło dodatnio, barwienie met. Dolda

¹⁾ Uwaga: Ziarenka EB — ziarenka Ernst-Babesa.

dawało odczyn ujemny. Dowodziłoby to, że zupełnie różne substancje podlegają barwieniu w obu tych metodach. Również i sam charakter pożywki nie ma specjalnego wpływu na tworzenie się ziarenek. Bardzo często otrzymywano ziarenka Dolda +, a szczególnie ziarenka kwasoodporne na agarze, a więc pożywece raczej ubogiej w białko.

Co się tyczy ziarenek EB, wykazywanych metodą Neissera, tu już regułą było tworzenie się ich na pożywece Loefflera a więc bogatej w białko surowicze, aczkolwiek i tu dość często zdarzały się odchylenia (*Gins*).

Przechodzimy obecnie do własności biologicznych błonicy rzekomej. Jako jedną z najważniejszych wymienię zachowanie się w stosunku do cukrów. Wybrany został szereg rozmaitych cukrów w rozmaitych postaciach (pożywki stałe i płynne) i w rozmaitych modyfikacjach.

Użyte zostały: 1) pożywka Rothe'go z cukrem gronowym, maltozą, galaktozą, 2) Grünblatta (*Bronstein-Grünblatt*) 3) Thiela 4) van Riemsdijk, 5) Lubińskiego (pożywkę Clauberga omówię oddzielnie) (*Gildemeister*). Zastosowałem tak szeroką i urozmaiconą skalę, ponieważ b. często maczugowce błonicy rzekomej rozkładały nawet te same cukry w inaczej skonstruowanych pożywkach w różnym nasileniu. Tym samym można było otrzymać bardziej subtelne wyniki.

Pożywka Bronstein-Grünblatta.

Roztwór A: 2% roztwór wodny indygokarminu.

Roztwór B: 10,0 cm³ fuksyny kwasnej w 100,0 cm.³ 1% ługu potasowego.

Do użytku bierze się 2 cm³ roztworu A, 1 cm³ roztworu B, i 22 cm³ wody destylowanej. Zapomocą tego indykatora nastawia się bulion, zawierający 0,5% cukru gronowego na odczyn obojętny (niebieski). Indykator pod wpływem kwasu czerwienieje, pod wpływem alkaliów zielenieje. Nastawiony bulion szczepi się i po 24 godz. pobytu w cieplarni dodaje się do niego 3 krople wyżej wspomnianego odczynnika.

Kontrola otrzymuje kolor niebieski, bulion z maczugowcami błonicy rubinowy, z błonicą rzekomą zielony a po 12 godz. również rubinowy.

Pożywka M. van Riemsdijk:

Nie zawiera surowicy. Skład: 1% peptonu, 0,5% soli kuchennej, 100,0 cm³ wody. Po przegotowaniu i przefiltrowaniu dodaje się 6 gr lakmusu i 1% cukru gronowego i neutralizuje się do koloru fioletowego. Maczugowce błonicy rozkładają cukier, błonica rzekoma nie rozkłada.

Pożywka Thiela:

Skład: 1% peptonu, 1% nutrozy, 0,5% soli kuchennej, 100 cm³ wody. Do tego dodaje się 5 cm³ roztworu lakmusu i 1 gr cukru gronowego.

Maczugowce błonicy rozkładają cukier (zakwaszają) i strącają nutrozę po 24 godz., błonica rzekoma go nie zmienia.

Pożywka Rothego:

Do 90 cm³ bulionu surowiczego (4 części surowicy wołowej i 1 część bulionu) dodaje się 10 cm³ lakmusu i 0,1 gr cukru gronowego, maltozy, galaktozy i t. p. Pożywkę rozlewa się do rurek i ścina się w formie skośnej. Maczugowce błonicy czerwienią pożywkę z cukrem gronowym i lewulozą, błonica rzekoma: z maltozą i cukrem trzcinowym, b. xerosis nie zmienia pożywki.

Pożywka Lubińskiego: vide pożywkę M. van Riemsdijk. Jedyne cukier gronowy zastąpiono maltozą²⁾.

Omawiając ogólne wyniki, stwierdzić należy fakt zasadniczy, że wbrew zasadzie jakoby bł., rzekoma różniła się od maczugowców błonicy słabszym rozkładaniem cukrów (po 48 godz.), w wielu wariantach stwierdzałem silny rozkład po 24 godz. Z cukrów najłatwiej następował rozkład glukozy, słabiej maltozy, b. rzadko galaktozy. Co się tyczy samych pożywek, możnaby utworzyć łańcuch kolejności w szybkości zaczynając od najłatwiej ulegających rozkładowi: 1) Pożywka Thiela 2) Grünblatta, 3) v. Riemsdijk, 4) Lubińskiego, 5) Rothe: gronowy 6) Rothe: maltoza 7) Rothe: galaktoza. Celem dokładniejszego ustalenia siły rozkładu przeprowadzono oznaczenie kwasoty (Ph) na pożywce Grünblatta (bezbarna). Z grubsza biorąc w grupie błonicy rzek., rozkładającej, odróżnia się odmianę, doprowadzającą kwasotę podłoża do Ph 6,5 — 6,0 i do Ph 4,5 — 5,0. Nigdy nie zauważono dalej posuniętego rozkładu. Nigdy też nie spostrzegano reakcji zwrotnej.

Jako podział ściślejszy możnaby zaproponować następujący: 1) grupa nie rozkładająca węglowodanów zupełnie (=) ³⁾ 2) grupa nie rozkładająca po 24 godz., rozkładająca zaś po 48 godz., po Ph 6 — 6,5 (±) 3) grupa rozkładająca po 24 godz. do Ph 6,0 — 6,5 a po 48 godz. do Ph 4,5 — 5,0 (++) i ostatnia rozkładająca po 24 i 48 godz. do Ph 5 (+++). Jako nazwy można

²⁾ Co się tyczy wyników tej pracy zupełnie niekiedy odmiennych od wyników autorów, patrz niżej, część szczegółowa.

³⁾ Uwaga: Wyniki w nawiasach oznaczają: górny 24 godz. dolny 48 godz.

wprowadzić dotychczas używane w literaturze dla grupy *Corynebacterium* I grupa — anacid, II grupa — hypoacid, III grupa mesacid i IV grupa hyperacid (*Preuner, Hettche*).

Pożywką dzisiaj najczęściej używaną, która posiada równocześnie właściwości eliminowania i hamowania drobnoustrojów, nie należących do grupy *Corynebacterium* a zarazem zawiera indykator wzrostu i rozkładu cukru dla maczugowca błonicy, jest pożywka *Clauberga*. W pracy tej została użyta pożywka najbardziej zmodyfikowana z barwikami. (*Clauberg, Polonyi*).

Pożywka *Clauberga*:

Cała pożywka w najnowszej modyfikacji składa się z trzech zasadniczych części:

1) t. zw. Grundgemisch: a) krew z wodą, b) krew z gliceryną i c) sól potasowa telluru.

2) 4% agar, gdzie sól kuchenna została częściowo zastąpiona przez fosforan dwuzasadowy i

3) modyfikacja, gdzie na 100 cm³ całkowitej pożywki wchodzi 6 cm³ 20% Wasserblau (6 B extra P), 2 cm³ 2% Metachromgelb (II RD), 1,5 gr cukru grochowego, 0,0125 gr cystyny i 0,15 gr octanu sodu.

Wszystkie trzy części doprowadza się (po uprzednim rozpuszczeniu agaru) do temperatury 48° C miesza się b. dokładnie i rozlewa na płytki.

Maczugowce błonicy, oprócz właściwości samych kolonii, nie różniących się od właściwości wzrostowych na starszych modyfikacjach pożywki *Clauberga*, dają ciemno-niebieskie „halo”, błonica rzekoma daje żółtawe „halo” lub nie zmienia zupełnie, a ziarenkowce dają brudno-szaro-niebieskie „halo” z przejściem w odcień fioletowy.

Poza tym na płytce zmodyfikowanej dają się odróżnić wyraźnie trzy zasadnicze typy maczugowca błonicy.

Wyniki otrzymałem w formie skali, zaczynającej się od zupełnego zahamowania wzrostu, poprzez wzrost w formie drobnego maczku bez zabarwienia i maczkowaty z rozkładem i zabarwieniem, do postaci posiadających wzrost obfity, błyszczący z nieznacznym zabarwieniem zielonkawo niebieskim. Niekiedy można było stwierdzić zabarwienie brudno - żółtawe (zwrót w kierunku alkalizacji?).

W tym miejscu muszę wytłumaczyć, dlaczego punktem wyjścia była płytka agarowa a nie, zwykle używana przy badaniu na maczugowce błonicy, płytka *Clauberga*. Szereg bowiem

odmian zupełnie nie rośnie na pożywce Clauberga: powstałaby więc w obserwacjach duża luka.

Badania nad rozkładem węglowodanów wyższych: skrobia, glikogen i dekstryna zyskują coraz bardziej na znaczeniu. Pozwalają one na różnicowanie typów maczugowców błonicy (*Seydel*).

W tej pracy otrzymałem wyniki dodatnie, polegające na czerwienieniu pożywki i ścinaniu surowicy jedynie w grupie III i IV. (patrz wyżej rozkład cukrów). Reakcje występują zupełnie odmienne niż w jakimkolwiek typie maczugowca błonicy: stwierdza się tylko rozkład glikogenu i dekstryny. Skrobia pozostaje nienaruszona. Poza tym wyniki były ujemne. W tym miejscu zaznaczę, że zdarzają się niektóre szczepy maczugowca błonicy, które dają zupełnie niecharakterystyczne reakcje z węglowodanami wyższymi dla danego typu, a identyczne z reakcjami błonicy rzekomej.

W dalszym ciągu badań obserwowałem wzrost błonicy rzekomej w zależności od dostępu tlenu. (*Gins, Bohdanowiczówna — Ławrynowicz*). Wyniki otrzymane bynajmniej nie są jednoznaczne. Niektóre odmiany rosną tylko na powierzchni słupa, (bezwzględne tlenowce) inne zaś sięgają na linii wklęcia głębiej, reszta zaś rośnie wzdłuż całego kanału do samego dna. Posiewy wykonywałem w słupie agarowym zapomocą igły bakteriologicznej.

Ostatnie badania, to były próby biologiczne na zwierzętach. Przeprowadzone zostały na myszach i świnkach. Zwierzęta otrzymywały materiał pod — i doskórnie w ilości do dwóch uszek bakt. (*Kliewe, Gins*). Wyniki na świnkach otrzymywałem zupełnie ujemne. Na myszach niektóre odmiany dawały po kilku dniach nacieczenia, wahające się wielkością od ziarna prosa do małego grochu. W dwóch przypadkach nastąpiło po 7 — 8 dniach zejście śmiertelne a na sekcji stwierdzono duży ropień, przebijający otrzewną i drążący do trzewi. W preparatach stwierdzono pałeczki Gr + układające się w piątki rzymskie. Dalszych badań zaniechano.

Przy końcu wspomnę jeszcze o zdjęciach, które wykonałem celem utrwalenia przedstawicieli pewnych odmian, jak również pewnych szczegółów w makro — i mikromorfologii. Zdjęcia wy-

konałem na kliszach i błonach filmowych. Pod małym powiększeniem (około 40 razy, 3 ka) wykonałem zdjęcia kolonii, a pod immersją zdjęcia preparatów barwionych. (około 1000 razy powiększ).

Celem ułatwienia dalszych obserwacji musiałem przeprowadzić pewien podział błonicy rzekomej, opierając się na jakichkolwiek cechach morfologicznych, czy też biologicznych. Okazało się, że żadna cecha nie jest charakterystyczna i dopiero zespół rozmaitych własności biologicznych i morfologicznych mógł dać pojęcie o pewnej odmianie. Chcąc doprowadzić do możliwie jak najmniejszej ilości odmian zwróciłem uwagę na kształt kolonii na agarze. Okazało się, że wszystkie w cewce moczowej znajduwane odmiany, tworzą trzy wybitnie różniące się rodzaje kolonii. I typ: okrągłe, błyszczące, obficie rosnące, gładkie, podobne do gronkowców, lecz nieco ciemniejsze, bardziej kopulaste, nieco przesuwające się t. j. bardziej zbite. (Ryc. 1). II typ: płaskie, dość suche, opatrzone wyniosłością w formie guzka (Ryc. nr. 2, 3.). Tu zachodzą pewne drobne odchylenia w wielkości przekroju w akcentacji samych guzków i t. p. Nie odbiegają one jednak od zasadniczej postaci (o rozszczepieniu p. niżej). III typ: klasyczne kolonie szorstkie w formie rozety, z umieszczonym ciemnym jądrem w środku (Ryc. 7).

Na tych trzech postaciach można było wyczerpać całkowity materiał flory błonicy rzekomej cewki moczowej.

Jeśli jednak wejrzymy głębiej w charakter każdej grupy, można spostrzec nadzwyczaj liczne warianty. Czasami w danej grupie, dwa wyhodowane szczepy jedynie jedną cechą różnią się od siebie a już należałoby stworzyć dla nich oddzielne podtypy. Podział w zależności od jednej cechy, np. wzrost na pożywie Claudeberga lub zależność od tlenu i t. p. jest absolutnie niedostateczny ze względu na bardzo liczne, czasami drobne warianty, nawet w zakresie tej jednej cechy. Stworzenie zaś podziału według wszystkich cech przyniosłoby, jak wyżej wspomniałem, kolosalną liczbę odmian i byłoby dosyć kłopotliwe, wprowadzając duże zamieszanie w systematyce. Podział zaś wprowadzony w tej pracy jest prosty, ponieważ opiera się na stałych cechach makromorfo-

logicznych. Kształty kolonii poszczególnych typów są prawie niezmiennie, nigdy też nie przechodzą jedne w drugie, nawet w przypadkach rozszczepienia. Z drugiej strony podział ten jest łatwy do odcyfrowania, albowiem przynależność do poszczególnych typów odczytuje się w 24 godz. po posianiu materiału na zwykłej płycie agarowej, pod lupą. Dopiero w te trzy formy wchodzi wszelkie wariacje na temat morfologii i biologii poszczególnych odmian.

Celem większej przejrzystości ułożone zostały wyżej wspomniane wariacje w łańcuchy, zaczynające się od grup najbardziej zbliżonych do cech maczugowców błonicy (plus warianty), a kończące się formami najbardziej niedojrzałymi, odbiegającymi daleko od maczugowców błonicy (minus warianty). (O próbie układania wariantów, patrz Kliewe). W części bakteriologicznej każdy taki łańcuch opisany zostanie dokładnie z wszystkimi swoimi wariantami. W części klinicznej będziemy już mówili o przesunięciach w łańcuchach w zależności od znajdująwanego procentu odmian w poszczególnych przypadkach. Mowa więc będzie o przesunięciu w górę (większość plus-warianty) i w dół (większość minus-warianty). Obserwacje stają się uproszczone, a pozwolą wyciągnąć wnioski w dziale poszczególnych grup klinicznych w związku z ich przesunięciem.

Zanim przejdę do omówienia kompleksu łańcuchowego, zajmę się poszczególnymi typami i zjawiskami zachodzącymi wśród nich.

Typ I. gładki. Wymiar kolonii wynosi 1 — 1,5 mm. Jest to odmiana silnie ustalona. Żadnych przejść ani rozszczepień nie zauważyłem. Na bulionie rośnie w formie mętu lub ziarn. Na pożywce Loefflera część z nich charakteryzuje się silnym wzrostem o charakterze śluzowym. W plus - wariantach barwienie Gramem wykazywało duże pałeczki z silnymi kolbami, szczególnie w rozmazach z pożywki surowiczej. Metachromazja i ziarenka EB występowały tylko na surowicy Loefflera i to niekiedy tak obficie, że tworzyły wprost z pałeczek czerwono - niebieskie paciorki. Niektóre rozkładały b. silnie cukry do PH 5. Ciekawy był wzrost na pożywce Clauberga. Podczas gdy niektóre odmiany rosły obficie dając nawet zielonkawo - niebieskie „halo”,

wzrost innych był absolutnie zahamowany..Na węglowodany wyższe słabo działają, wykazując ślad rozkładu glikogenu i dekstryny. Zapotrzebowanie tlenu było zupełnie dowolne w zależności od danego wariantu.

Barwienie met. Dolda wykazywało piękne kolby lub paciorki mocznikoodporne. Często występowały obficie na agarze, niż na surowicy. Wyniki barwienia met. *Dolda* bynajmniej nie szły równolegle z wynikami met. Neissera. Ziarenka kwaso - odporne występowały zawsze tylko w wyższych fazach. Na ogół częstość ich występowania zgadzała się z częstością występowania ziarenek mocznikoodpornych *Dolda*.

Typ II. Wymiar kolonii od 0,5 — 1,0 mm wzrost jest bardziej urozmaicony. Zachodzi tu przede wszystkim zjawisko rozszczepienia (vide ryc. 4, 5, 6). Podkreślić należy fakt, że rozszczepienie występowało o wiele częściej u zdrowych kontrolnych, niż u chorych. Świadczyłoby to o pewnym ustabilizowaniu się form w sprawach zapalnych.

W płytce, gdzie następowało rozszczepienie można było zauważyć na tle płaskich form guzkowych zupełnie matowych, formy okrągłe, błyszczące, nakładające się stopniowo. Stąd postacie półksiężyców, kolonii bliźniat i t. p. (vide ryc. 4, 6). Trudno określić jak się sprawa posuwała następowo. Według powyższych obrazów wyglądałoby, że kolonie guzkowe płaskie (grające tu rolę form szorstkich) przekształcają się zwolna w kolonie okrągłe gładkie, lub przeciwnie. Ponieważ poza formami nakładającymi się znajdowały się oddzielnie czyste postacie gładkie i szorstkie (vide ryc. 5), leżące parami lub oddzielnie zupełnie wykształcone, należałoby przypuszczać że nakładanie jest sprawą przypadkową, znajduwaną jednak tylko w przypadkach rozszczepienia. Stąd może też powstać inna koncepcja, że postacią macierzystą może być typ szorstki, rozszczepiający się już w czasie wysiewania w oddzielne kolonie gładkie i szorstkie. Świadczy też o tym fakt, że po rozmazaniu jednej kolonii płaskiej i przechowaniu w cieplarni przez 24 godz. wyrastają rozsypane kolonie mieszane szorstkie i gładkie nie nakładane. Potwierdza się zresztą w piśmienictwie, że typ szorstki jest postacią rzadszą, bardziej chwiejną

PRODUKT KRAJOWY

PRZY

BRONCHICIE CHRONICZNYM

*i wszystkich cierpieniach
dróg oddechowych*

daje najlepsze wyniki

SIROP FAMEL

wyrabiany na podstawie wyłącznej licencji

przez

Chemiczno-Farmaceutyczne Zakłady Przemysłowe

FR. KARPIŃSKI w Warszawie Sp. Akc.

WOLNOŚĆ 9.

===== Wystrzegać się naśladownictw. =====

Dla WPP. Lekarzy próbki i literaturę wysyła się
bezpłatnie.

i łatwo przechodzącą w trwalszą postać gładszą. Należy podkreślić, że formy rozszczepione, gładkie, okrągłe, należą w przeważającej części do minus - wariantów, o bardzo drobnych pałeczkach z ledwo zaznaczoną skłonnością do układania w piątki rzymskie.

Co się tyczy własności morfologicznych, stwierdza się tu bardzo żywą skalę. Poprzez zupełnie nie zdeklarowane pałeczki, nie posiadające w barwliwości żadnych oznak przynależności do grupy *Corynebacterium*, dochodzi się do faz, które obecnością EB, metachromazją i kształtem dorównują zupełnie maczugowcom błonicy prawdziwej. (Jako warunek, który jedynie kwalifikuje do włączenia szczepu do rodzaju *Corynebacterium* jest obecność piątek rzymskich a więc technika rozmnażania się pałeczek. Wszystkie pałeczki, które przynajmniej w najmniejszym stopniu nie dawały obrazu piątek, odrzuciłem zupełnie). Własność rozkładania cukrów w ciągu 24 godz., posiada jedynie niewielka ilość wariantów. Rozkład następuje jedynie w pożywce najbardziej chwiejnej t. j. Thiela. Przeważnie rozkładają cukry dopiero po 48 godz. lub też wcale nie rozkładają. Węglowodany wyższe rozkładają jedynie plus - warianty. Wzrost na pożywce Clauberga jest b. słaby lub też brak zupełnie wzrostu. Stosunek do tlenu jest rozmaity. Spotyka się względne i bezwzględne tlenowce. Na myśzy stwierdza się niekiedy naciek, świnka nie reaguje zupełnie.

W tej odmianie dają się też spostrzec różne wyniki w barwieniu met. Neissera i met. Dolda. Czasem w jednym szczepie widzi się ziarenka EB obecne, Dolda nieobecne, w innym szczepie przeciwnie. Czasami z Loefflera otrzymuje się ziarenka EB, a z agaru ziarenka Dolda.

W tym typie ziarenka kwasoodporne występują b. obficie, prawie we wszystkich fazach (z wyjątkiem ostatniej). Naturalnie fazy wyższe dominują częstością występowania. W niektórych fazach obficie występują na agarze.

Przechodzę obecnie do typu ostatniego: III-go.

Jest to klasyczny typ szorstki błonicy rzekomej, charakteryzujący się suchymi, płaskimi koloniami średnicy 1 — 1,5 i 2 mm składającymi się pod większym powiększeniem z drobnutkich ziarenek (wtórne kolonijki, konglomerat (vide ryc. 7.). Brzegi kolonii

przybierają kształt rozety, w środku daje się spostrzec ciemne jądro. W zakresie tego typu zachodzą pewne zjawiska, które można zaliczyć raczej do metabolizmu, niż do rozszczipienia. Zjawiska te występują tylko na agarze. W pewnym miejscu kolonii, między brzegiem a jądrem, występuje ciemny punkt, który rozprzestrzenia się coraz bardziej, obejmując całą kolonię pierścieniem, pozostawiając w środku jasny krążek (vide ryc. 9). Po pewnym czasie cała kolonia przybiera postać kopulastą, silnie nasyloną, masywną o charakterze gładkim, lecz b. silnie matowym. Zmiana ta powstaje bądź bezpośrednio w pierwotnym posiewie z materiału, bądź też z kolonii szorstkiej, zwłaszcza gdy zostaje

Różnice morfologiczne i biologiczne między odmianą pierwotną szorstką (jasną) i wtórną szorstką (ciemną):

Odmiana jasna	Odmiana ciemna
Wzrost na agarze: typowe rozety szorstkie jądro w środku	wzrost obfity, pierścienie ciemne lub cała kolonia ciemna, nasyloną, matową.
Wzrost na Loeff.: b. obfity suchy.	jak jasna
„ na bulionie: przy wstrząsaniu męt, obfity kożuszek na powierzchni.	jak jasna
Barwienie Gramem: L. ¹⁾ krótkie smukłe pałeczki, agar b. długie pałeczki kolby wyraźne	jak jasna
„ błękitem: L. ++ metachromazja	jak jasna
„ Neisserem: L. +++ Agar —	jak jasna
„ Dolda: nie odbarwiają się	jak jasna
„ Ziehl—Neelsen: L. + A. —	L. — A. +
Wzrost na Claubergu: obfity, suchy, bezbarwny, redukcja słaba.	jak jasna
Cukry po 24 godz.: Thiel. sł. kw., Lubiński słabo kw., Riemsdijk słabo kw.	Thiel kw., Lub. kw., Riemsd. kw., Grünblatt rubin.
Grünblatt — (bez zmian) Ph 7,0	Ph 6,5
Po 48 godz.: Thiel kw. i słaby męt Ph 6,5	Thiel silnie kw. i męt Ph 5,0
Rozkład węglowodanów wyższych: (—) nie rozkłada	jak jasna
Zjadliwość dla świnki i myszy: żadna	jak jasna

¹⁾ Uwaga: L = pożywka Loefflera, A = agar skośny, B = bulion.

rozmazana. Inna przemiana może wyjść z samego jądra kolonii, która w 24 godz. zmienia się na ciemną, masywną. Hodowla przybiera wtedy wygląd wymieszanej lub jakby zanieczyszczonej. Po przesianiu kolonii ciemnej wtórnej, może nastąpić powrót do pierwotnej szorstkiej lub zmiana utrzymuje się na stałe. Po przesianiu czystej szorstkiej, po 48 — 72 godz., wyrasta znów w hodowli postać mieszana.

Jako przykład wziąłem wariant leżący między fazą B i C (patrz niżej).

Jak widzimy, aczkolwiek różnice makromorfologiczne są duże, inne cechy nie ulegają dużym odchyleniom. Poza zmianą w natężeniu zakwaszania i minimalną w barwieniu met. Ziehl-Neels., cechy obydwu odmian pokrywają się ze sobą.

Należy zaznaczyć, że jedynie część wariantów w łańcuchu Nr. III charakteryzuje się owym metabolizmem. Inne zatrzymują na stałe postać płaskich rozet z jądrem w środku. Sprawa ta jest o tyle interesująca, że kolonie szorstkie, płaskie, niczem nie różnią się od maczugowców błonicy prawdziwej typu *gravis* na agarze (vide ryc. 8, 10). Co ciekawsze, że w typie *gravis* następuje niekiedy identyczne pierścieniowate przechodzenie w odmianę ciemną. Sprawa ta będzie omówiona szeroko w innej pracy.

Wzrost na bulionie był we wszystkich wariantach jednaki. Bulion pozostawał klarowny, na dnie widoczny osad z drobnych ziarenek. Jedynie w formach metabolicznych stwierdzało się dość obfity kożuszek.

Co się tyczy morfologii, występuje tu sprawa dość charakterystyczna dla tego typu. Okazuje się, że na agarze długość pałeczek jest większa niż na pożywce L. i o wiele częściej występują duże kolby.

Niektóre warianty barwią się ładnie metachromatycznie i posiadają ziarenka EB biegunowe i wewnętrzne. Barwienie met. Dolda wychodzi szczególnie ładnie w fazach metabolicznych. Kolby barwią się Dold +. Ziarenka kwasoodporne występują dość rzadko i są słabo zaznaczone. Węglowodany rozkładają przeważnie po 48 godz. Tylko nieliczne plus - warianty zakwaszają już po 24 godz. Wyższe węglowodany rozkładają pluswarianty najbar-

dziej rozwinięte (glikogen i dekstryna). Wszystkie są bezwzględnymi tlenowcami. Na pożywcze Clauberga redukują tellur, rosnąc dość obficie, a rzadko wytwarzają barwik. Niekiedy rosną drobnym maczkiem. U myszek wytwarzają niekiedy mały naciek. Na świnki nie wpływają zupełnie.

Po omówieniu ogólnym 3 typów, przejdę obecnie do dokładnego opisu poszczególnych faz (wariantów). Po zapoznaniu się ze szczegółami i oznaczeniu pewnych cech znakami algebraicznymi (+ —) ułożę ze wszystkich faz łańcuchy, którymi już w sposób prosty będę posługiwał się w części klinicznej. Powtarzam raz jeszcze, że jako właściwe odmiany uważam jedynie 3 wyżej podane typy. Wszystkie zaś zmiany w ich zakresie są to jedynie płynne fazy, w poszczególnych przypadkach nawet bez wyraźnej granicy, przechodzące jedna w drugą. Muszę przyznać, że ułożenie takich łańcuchów względnie zaliczanie do nich pewnych szczepów nasuwało mi niekiedy duże trudności. Czasami trudno się było zdecydować do której fazy zaliczyć dany szczep. Nie obniża to bynajmniej wartości tej koncepcji. Omyłki mogłyby bowiem zachodzić tylko w granicach dwóch sąsiadujących ze sobą faz, co prawie zupełnie nie wpływa na ogólne wyniki. Fazy te przy obserwacji wydają się tak płynne, że mogłoby się zrodzić przypuszczenie, czy u tego samego osobnika nie może nastąpić zmiana faz poszczególnych typów. Interesowałaby nas w tym zagadnieniu zmiana faz w przypadku zachorowania osobnika zdrowego. Sprawdzenie tego naturalnie byłoby rzeczą ze względów technicznych, bardzo trudną. Wszelkie dane (p. niżej) przemawiałyby jednak raczej za tym.

Nie należy więc traktować owych faz jako punktów podziałowych, tylko jako oznaki metabolizmu w każdym z trzech typów.

Typ I S. (gładki).

Każdy łańcuch rozpoczyna się wariantami zbliżonymi jak najbardziej do maczugowca błonicy i przechodzi zwolna do faz coraz mniej zróżniczkowanych.

Faza A.

Wzrost: L.: obfity, żółtawy, A.: obfity, śluzowy, B.: klarowny, na dnie ziarenka.

Barwienie; Gram: L.: średniej długości pałeczki, czasami b. długie do 10 mikrn (Ryc. 13). A: idem, lecz bardziej smukłe, do 5 mikrn.

Błękitem: L.: silna metachromazja (+++) A.: brak metachrom. (—)
Neisser: L.: bardzo obficie ziarenka EB. paciorki lub biegunowe (+++) A. brak (—)
Dold: L.: „ „ „ D+ (+++) (Ryc. 19) A. bardzo rzadko lub nie (±)
Ziehl-Neelsen: b. liczne ziarenka (+++) A. rzadko rozsiane (+).

Cukry:

Po 24 godz.: 1) Thiel kw., męt. 2) Grünblatt silny kolor rubinowy (kw.).
3) van Riemsdijk kw. 4) Lubiński kw. lub nie zmienia. 5) Rothe gronowy: nic.
6) Rothe maltoza: nic. 7) Rothé galakt.: nic.

Po 48 godz.: jak wyżej, ponadto Rothe maltoza: słabo kw.

Wytwarzanie kwasu po 24 godz. Ph 6,5 (+). Po 48 godz. Ph 5,0 (++).

Wzrost na Claubergu: obfity, kolonie duże błyszczące, nie zabarw. (++).

Stosunek do tlenu: względny tlenowiec.

Rozkłada wyższe węglowodany: glikogen +, dekstryna +, skrobia —

Zjadliwość na myszach: po kilku (do 7) dniach występuje nacisk wielkości prosa. W jednym przypadku po 7 dniach mysz padła, w jamie brzusznej duży ropień. Wykonane rozmiary wykazały pałeczki Gr +—, ułożone w piątki rzymskie. Dalsze badania zostały przerwane.

Faza B.

Wzrost: L.: wybitnie śluzowy. A.: ciemny, obfity. B.: w formie kłaka na dnie, bulion klarowny.

Barwienie: Gram: L.: długie, grube pałki 3 mikrn. niekiedy zaopatrzone kolbami, częściowo odbarwiają się.

A.: smukłe, długie (2 mikrn.) lub krótkie.

Błękit: L.: silna metachromazja (+++) (Ryc. 17). A.: ziarnistość silna (—).

Neisser: L.: b. liczne dwubiegunowe ziarenka EB i w środku (+++).

A.: pojedyncze ziarenka EB (+).

Dold: L.: liczne nieregularnie ułożone ziarenka D + (+) A. ujemne (—).

Ziehl-Neelsen: L.: nie odbarwia się lub klasyczne ziarenka Z. N. + — (+++). A.: pojedyncze ziarenka Z. N. + (+).

Rozkład cukrów: po 24 godz. Grünblatt: kolor rubinowy, poza tym nie Ph 6,5 lub 7,0 (+—).

po 48 godz. Thiel: kw., mąci, Lubiński: kw. Grünblatt: kw. Riemsdijk kw.

Rothe: gronowy i maltoza słabo kw, galaktoza nie Ph 5 (++).

Rozkład wyższych węglowodanów: nie badane.

Wzrost na pożywce Clauberga: obfity, błyszczący, „halo“ zielonkawe (+++)

Zjadliwość: na myszy naciek wielkości małego grochu.

Stosunek do tlenu: bezwzględny tlenowiec.

Faza C.

Wzrost: L.: z początku słaby, później duże okrągłe silnie nasycone kolonie.

„ A.: obfity, ciemny. B.: na dnie gruba nitka, bulion klarowny.

Barwienie: Gram: L.: duże pałeczki (3 mikrn.) opatrzone kolbami. Agar: krótsze bez kolb (1 mikrn.).

„ Błękit: L.: silna metachromazja (+++) A. ujemne (—).

Barwienie: Neisser: L.: b. liczne ziarenka EB biegunowe i wewnętrzne (+++). A.: ujemne (—).

„ Dold: L.: b. obficie grupy pałeczek z ziarenkami D + (++)
A.: niektóre pałeczki nie odbarwione.

„ Ziehl-Neel: nie badane.

Rozkład po 24 godz. z cukrów nie, Ph — 7,0 (—).

„ po 48 „ 1) Thiel: kw. 2) Riemsdj: słabo kw. 3) Grünblatt: kolor rubinowy Ph 6,5 (+).

Wyższe węglowodany: nie badane.

Na pożywce Clauberga wzrost obfity, duże czarne kolonie, zielone halo (+++).

Stosunek do tlenu: względny tlenowiec.

N zwierzętach nie badane.

Faza D.

Wzrost: L.: skąpy, ziarnisty, A.: obfity, błyszczący, B.: klarowny, na dnie ziarenka.

Barwienie: Gram: L. duże, grube pałeczki (2 mikrn.) Agar: krótsze (1,5 mikrn.).

„ Błękit: L.: metachromazja nieznacznego stopnia (+) Agar: nie (—)

„ Neisser: L.: ziarenka EB obficie rozsiane (++) Agar-poje-
dyńcze (+).

„ Dold: nie badane.

„ Ziehl-Neels: L.: obficie ziarenka kwasoodporne (++) Agar:
nie (—).

Rozkład cukrów po 24 godz. (—) po 48 godz. (—).

Na pożywce Clauberga obfity ciemny wzrost kolonie okrągłe błyszczące, bez halo kolorowego (++)

Stosunek do tlenu: względny tlenowiec.

Faza E.

Wzrost na L.: obfity, błyszczący, A.: obfity ciemny, B.: klarowny, grudki na dnie.

Barwienie: Gram: L.: smukłe (1,5) mikr. A.: idem (1,5) mikr.).

„ Błękit L.: silna metachromazja (++) A.: ziarnistość silna (—).

„ Neisser: L.: b. liczne ziarenka (++) A.: nie (—).

„ Dold: L.: obficie ziarenka D + (++) A.: idem (++)

„ Ziehl-Neels: L.: nie, A.: nie.

Rozkład cukrów po 24 godz. (—) po 48 godz. (—).

Wzrost na pożywce Clauberga bardzo słaby, maczkowaty (—).

Stosunek do tlenu: bezwzględny tlenowiec.

Faza F.

Wzrost: L.: obfity, nieco śluzowy, A.: obfity ciemny, B.: klarowny, na dnie ziarna.

Barwienie: Gram: L.: krótkie zaokrąglone (1 mikr.) skłonność do piętek.

A.: krótkie, niekiedy długie 1-2 mikr. smukłe.

„ Błękit: tylko ziarnistość (—).

„ Neisser: jedynie w niektórych szczepach jednobiegunowe zia-
renka EB (+).

Barwienie: Dold: ujemne (—).

„ Z-N.: L: nic, A: nic.

Stosunek do tlenu: bezwzględny tlenowiec.

Wzrost na pożywce Clauberga: brak wzrostu lub b. nikły (—, +—).

Rozkłada po 24 godz.: Thiel: kw., Riemsdijk: kw., Lubiński: kw., Grünblatt słabo lub silnie kw., niektóre szczepy rozkładają tylko pożywkę Grünblatta, część zaś nie rozkłada zupełnie cukrów, Ph 6,5 — 6,0 — 7,0 (+—)

Po 48 godz.: Thiel: kw. męt., Riemsdijk: kw., Lubiński: kw., Rothe: gronowy i maltoza kw., galaktoza nic. Grünblatt: silnie kw. Ph 5,0 (++)). Niektóre nie rozkładają pożywki Rothego. Wyższe węglowodany nie badane.

Faza G.

Wzrost na L: obfity, ciemny. A. idem. B. klarowny, ziarenka na dnie lub męt.

Barwienie Gram: L: dość długie (1,5 mikr.) A: krótkie (0,5 — 1 mikr.) jak ziarenka.

„ Błękit: ujemne.

„ Neisser: ujemne.

„ Dold: C: ujemne (—) A: liczne drobne ziarenka D+ lub ujemne (+—).

„ Ziehl-Neels: L: ujemne (—) niekiedy po 7 dniach (+) A. nic.

Stosunek do tlenu: bezwzględny tlenowiec.

Wzrost na pożywce Clauberga: obfity, błyszczące kolonie czarne, halo żółtawo brudne (++)).

Rozkłada po 24 godz.: Thiel: kw. mąci, Riemsdijk: kw. słabo, Lubiński: nic, Grünblatt: kw., Rothe: gronowy słaby kw. Ph 6,5 (+).

Po 48 godz.: Thiel: kw. mąci, Riemsdijk: kw., Lubiński: kw., Rothe: gronowy kw., maltoza kw., galaktoza b. słaby ślad. Niektóre szczepy nie rozkładają pożywki Lubińskiego, a słabo Rothego Ph 5,0 (++)).

Węglowodany wyższe: glikogen ślad rozkładu, dekstryna ślad, skrobia nierozłożona.

Faza H.

Wzrost na L: obfity nieco błyszczący, na agarze idem, B. klarowny na dnie spleciona nitka.

Barwienie Gram L: długie pałeczki (2,5 — 3 mikr.) opatrzone kolbami, gdzieśgdzie krótkie pałeczki i kule silnie nasyczone barwikiem A. smukłe (2 mikr.) drobne.

Błękit: Ziarnistość (—).

Neisser: ujemne (—).

Dold: kolby w pałeczkach barwią się Dold+. Agar ujemne (—).

Ziehl-Neels: L: nic. A: nic.

Na pożywce Clauberga: brak wzrostu.

Stosunek do tlenu: względny tlenowiec.

Rozkłada po 24 godz.: Thiel: kw. mąci, Riemsdijk: kw., Gruenblatt: kw. Ph 6,5 (+).

Rozkłada po 48 godz. Ph 6,5 (+).

Wyższych węglowodanów nie rozkłada.

Faza I.

Wzrost na L: obfity suchy, żółtawy, na A suche okrągłe kolonie. B. klarowny, na dnie grube ziarna.

Barwienie Gram L: krótkie (0,5 — I mikr.) jak ziarenka. (Ryc. 14) A. nieco dłuższe (I mikr.).

Barwienie Błękit: ujemne (—).

„ Neisser: ujemne (—).

„ Dold: ujemne (—).

„ Ziehl-Neels: ujemne (—).

Stosunek do tlenu: bezwzględny tlenowiec.

Wzrost na pożywce Clauberga: brak wzrostu (—).

Rozkłada po 24 godz. (—) po 48 godz. (—).

Wyższych węglowodanów nie rozkłada.

Typ II. Kolonie płaskie opatrzone guzkiem.

Faza A.

Wzrost na L: obficie, sucho. A. klasyczne kolonie płaskie opatrzone guzkiem, średnica 1 mm. B. klarowny, ziarenka na dnie.

Barwienie Gram L: długie, smukłe (do 4 mikr.) gdzieniegdzie kolby. A. krótkie pałeczki do 2 mikr.

Barwienie błękit L: silna metachromazja (+ + +) A. gdzieniegdzie metachromazja (+ +).

Barwienie Neisser: L: liczne ziarenka EB (+ +) A. gdzieniegdzie ziarenka EB (+).

Barwienie Dold: L: liczne ziarenka Dolda (+ +) A. ujemne (—). (Ryc. 21).

Barwienie Ziehl-Neel: L: ujemne. A: b. liczne ziarenka kwasoodporne (+ + +). (Ryc. 20).

Stosunek do tlenu: względny tlenowiec.

Rozkłada po 24 godz. Thiel: kw. mąci, Riemsdijk: kw., Lubiński: kw., Grünblatt: kw., Rothe: gronowe i maltoza kw. Niektóre rozkładają tylko Riemsdijk Ph 6,5 lub 7,0 (+ —).

Po 48 godz. Thiel: kw. mąci, Riemsdijk: kw., Grünblatt: kw., Rothe: maltoza kw. Ph 6,5 (+).

Wyższe węglowodany: rozkłada glikogen i dekstrynę, skrobia bez zmian.

Wzrost na Claubergu: drobny makowaty niekiedy zielenieje (+ —).

Faza B.

Wzrost na L: delikatny drobny. A. kolonie guzkowe suche. B. mętny.

Barwienie Gram L: olbrzymie pałeczki, do 10 mikr. duże kolby, kształty fajek, pałeczki prążkowane. A. smukłe, krótkie do 3 mikr.

Barwienie Błękit: L: silna metachromazja bez odcienia czerwonego (+ + +). A. niektóre pałeczki całkowicie zmienione na czerwono, u innych ziarnistość (+).

Barwienie Neisser: L: obfite grupy ziarenek EB (+ +) A. nic.

„ Dold: L: ujemne (—). A. liczne ziarenka D (+ +).

Barwienie Ziehl-Neels: L: b. liczne ziarenka ZN + (+ + +). A. ujemne. Stosunek do tlenu: względny tlenowiec.

Wzrost na Claubergu: drobne suche kolonie (+ -).

Rozkłada po 24 godz. Thiel: kw. mąci, poza tym nie Ph 7,0 (+ -).

„ po 48 godz. Thiel: kw., Riemsdijk: kw., Lubiński: kw., Grünblatt: kw. Ph 6,5 (+).

Wyższe węglowodany: rozkłada glikogen i dekstrynę, skrobia nie.

Faza C.

Wzrost na L: drobny suchy. A. suchy, kolonie guzkowe wyraźne dopiero po 48 godz. Bułion klarowany na dnie ziarenka.

Barwienie Gram: L i A: 1 mikr do 1,5 mikr. (Ryc. 15), drobne pałeczki, leżące parami.

Barwienie Błękit: L: ziarnistość (-).

Barwienie Neisser: L: olbrzymie ziarenka w formie kul, jednobiegunowe. (+ +). A. nie.

Barwienie Dold: L: obficie dwubiegunowe ziarenka D (+ + +). A. ujemne (-).

Barwienie Ziehl - Neels: L: nie odbarwia się, czasami liczne duże ziarna (+ + +). A. ujemne.

Wzrost na Claubergu: miernej wielkości kolonie (+).

Stosunek do tlenu nie badany.

Rozkłada po 24 godz. nie. Niektóre szczepy: Thiel kw. mąci. Grünblatt kw. Ph 6,0 (+ -).

Rozkłada po 48 godz. Thiel: kw. mąci, Grünblatt: kw., Rothe: maltoza ślad rozkładu Ph 6,5 (+) niektóre Ph 5,0 (+ +).

Wyższe węglowodany: ścina glikogen i dekstrynę, skrobi nie rusza.

Faza D.

Wzrost na L: miernie obfity, widoczne kolonie pępkowe. A. idem. B. mętny.

Barwienie Gram: L: duże pałeczki do 3 mikr. Intensywnie barwiące się, opatrzone kolbami. A. pałeczki bez kolb do 2 mikr.

Barwienie Błękit: L: obfita metachromazja (+ +). A. metachromazja słabo zaznaczona (+ -).

Barwienie Neisser: L: obficie ziarenka EB po kilka w pałeczce (+ + +). A. ujemne (-).

Barwienie Dold: ujemne (-).

Barwienie Ziehl - Neels: L: obficie ziarenka kwasoodporne (+ +). A. ujemne (-).

Wzrost na Claubergu: brak (-).

Stosunek do tlenu: bezwzględny tlenowiec.

Rozkłada po 24 godz. (-), po 48 godz. (-).

Wyższych węglowodanów nie rozkłada.

Faza E. często są rozszczepienia.

Wzrost na L: suchy obfity, płaski. A. kolonie guzkowe odcinają się wyraźnie od rozszczepionych okrągłych. B. ziarnistość, klarowny.

Barwienie Gram: L: krótkie pałeczki do 0,5 mikr. o zaokrąglonych brzegach. A. smukłe do 1 mikr. pałeczki.

Barwienie Błękit: L: u niektórych szczepów silna metachromazja (+++) u niektórych tylko ziarnistość: A. ujemne (—).

Barwienie Neisser: L: w każdej pałeczce po dwa EB (++++) (Ryc. 18). A. rzadko rozsiane EB (+).

Barwienie Dold: L: drobne obficie rozrzucone D+ (+++). A. ujemne (—).

Barwienie Ziehl-Neels: nieliczne ziarenka (+). A. b. liczne ziarenka biegunowe (+ +).

Wzrost na Claubergu: drobny maczkowaty (+ —).

Stosunek do tlenu: bezwzględny tlenowiec.

Rozkłada po 24 godz. (—), po 48 godz. (—).

Faza F często rozszczepia się na guzkowe i okrągłe.

Wzrost na L: obfity, suchy. A. duże płaskie kolonie guzkowe. B. klawrowny, ziarenka na dnie.

Barwienie Gram: L: długie cienkie pałeczki 3 mikrn. A. krótki 2 mikrn. pałeczki.

Barwienie Błękit: L: ujemne (—). A. silna metachromazja (+ +).

Barwienie Neisser: L: ujemne (—). A. dość liczne dwubiegunowe ziarenka EB (+ +).

Barwienie Dold: ujemne (—).

Barwienie Ziehl-Neels: nie badane.

Wzrost na Claubergu: brak wzrostu (—).

Stosunek do tlenu: względny tlenowiec.

Rozkłada po 24 godz. (—), po 48 godz. (—)

Węglowodany wyższe (—).

Faza G.

Wzrost na L: drobne gęsto rozsiane. A. słaby wzrost przechodzą z okrągłych w kolonie guzkowe. B. mętny.

Barwienie Gram: L: długie pałeczki do mikrn. opatrzone kolbami. A. krótkie pałeczki bez kolb 1,5 — 2 mikrn.

Barwienie Błękit: L: wyraźna ziarnistość, niekiedy metachromazja (+ —). A. ziarnistość (—).

Barwienie Neisser: ujemne (—).

„ Dold: ujemne (—).

„ Ziehl-Neels: L: niekiedy b. liczne ziarenka (++). A. nieliczne (+).

Stosunek do tlenu: względny tlenowiec lub brak wzrostu.

Wzrost na Claubergu: drobny maczkowaty (+ —).

Rozkłada po 24 godz. (—), po 48 godz. (—).

Faza H.

Wzrost na L: b. drobne delikatne kolonie. A. kolonie wyraźnie guzkowe tworzą się dopiero po kilku dniach. B. mętny.

Barwienie Gram: L: krótkie pałeczki prążkowane do 1 mikrn. A. (do 1 mikrn.) idem.

Barwienie Błękit: ujemne (—).

„ Neisser: ujemne (—).

„ Dold: ujemne (—).

„ Ziehl-Neels: L: niekiedy b. liczne L. (+++). A. ujemne.

Na pożywce Clauberga: brak wzrostu.

Stosunek do tlenu: względny tlenowiec (wzrost do połowy słupa agar.).

Rozkłada po 24 godz. Thiel: kwas, przeważnie ujemne (+—), po 48 godz.

Thiel: kw. mąci. Riemsdijk: kw. Grünblatt: kw. Rothe: gronowy i maltoza kw.

Lubiński: —, Rothe: galaktoza — Ph 5,0 (++).

Szczepienie myszki: wynik ujemny.

Wyższe węglowodany (—).

Faza I.

Wzrost na L: obfity dość wilgotny. A. często rozszczepia się. B. mętny lub klarowny z ziarenkami na dnie.

Barwienie Gram: L: przeważnie krótkie do 0,5 mikrn. niekiedy długie opatrzone kolbami. A. krótkie pałeczki do 0,5 mikrn. o brzegach zaokrąglonych.

Barwienie Błękit: ujemne (—).

„ Neisser: ujemne (—).

„ Ziehl-Neels: ujemny (—).

„ Dold: niekiedy obfite ziarenka D + lub ujemne (+ —).

Wzrost na Claubergu: drobny maczkowaty, niekiedy obficie błyszczące duże (+—).

Stosunek do tlenu: względny tlenowiec.

Rozkłada po 24 godz. (—), po 48 godz. (—).

Typ III (szorstki).

Faza A.

Wzrost na L: bardzo obfity, suchy. A. silny metabolizm w odmianę ciemną. B. klarowny, na dnie osad.

Barwienie Gram: L: smukłe pałeczki do 4 mikrn. A. b. długie i grube pałeczki opatrzone kolbami (10 mikrn.). (Ryc. 11).

Barwienie Błękit: L: obfita metachromazja (+++). A. ujemne (—).

„ Neisser: L: dość obficie występują ziarenka EB (++). A. ujemne.

„ Dold: ujemne (—).

„ Ziehl-Neels: ujemne (—).

Wzrost na pożywce Clauberga: obfity, czarne kolonie duże błyszczące (+++).

Stosunek do tlenu: wszystkie fazy, a więc cały typ szorstki są bezwzględny tlenowcami.

Rozkłada po 24 godz. (—), po 48 godz. Riemsdijk: kw., Thiel: kw. mąci, Lubiński: kw. Grünblatt: kw. Ph 6,0 (+).

Wyższe węglowodany: ścina glikogen i dekstrynę, skrobia nie ruszona.

U myszki naciek wielkości dużego ziarna prosa.

Faza B.

Wzrost na L: suchy obfity przechodzi w błyszczący słuzowy na obfity, silny metabolizm w ciemne kolonie. B. ziarenka, na dnie klarowni niekiedy kożuszek.

Barwienie Gram: L: duże pałeczki ziarniste (4 mikrn.) kolby słabo zaznaczone. A. mniejsze pałeczki (2 mikrn.), kolby słabo zaznaczone (niektór do 5 mikrn.).

Barwienie Błękit: L. i A: silna ziarnistość.

„ Neisser: L: pojedyncze rozrzucone lub b. obficie dwubiegunow i wewnątrz (+++). A. ujemne (—).

Barwienie Dold: L: rozrzucone lub obficie bezładnie (++). A. ujemne (—)

„ Ziehl-Neels: L: nieliczne ziarenka nieregularne, niekiedy kolb zabawione N. (+). A. ujemne (—).

Wzrost na Claubergu: b. obfity błyszczący, halo zielonkowe, niekiedy maczkowaty drobny i suchy (+—).

Rozkłada po 24 godz. Thiel: kw., Grünblatt: kw., Riemsdijk: kw., Ph 6,0 (+ Węglowodany wyższe: ścina glikogen i dekstrynę, skrobia nie.

Faza C.

Wzrost na L: obfity suchy, na A. typowe suche rozety z jądrem (brak metabolizmu). B. ziarna i kłaczki na dnie i po ścianach, klarowny.

Barwienie Gram: L: silnie nasycone pałeczki (4 mikrn.) słabo zaznaczone kolby. A. pałeczki duże (6 mikrn.) zaopatrzone kolbami.

Barwienie Błękit: L: metachromazja silna (+++). A. silna metachromazja (+++) niekiedy ujemne.

Barwienie Neisser: L: obficie, niekiedy pojedyncze rozrzucone ziarenka EB (++). A. obficie olbrzymie i drobne ziarenka EB (+++).

Barwienie Dold: L: pojedyncze lub obficie ziarenka D++(++). A. ujemne (—)

„ Ziehl-Neels: L: ujemne (—). A. poj. rozrzucone kwasoodporne (+) Rozkłada po 24 godz. Thiel: słabo kw. (+—), po 48 godz. Thiel: kw. mać Grünblatt: słabo kw., Riemsdijk: kw.

Rothe: gr. i maltoza słabo kw. Ph 6,5 (+).

Wyższych węglowodanów nie rozkłada (—).

Na pożywce Clanberge: rośnie obficie czarno błyszcząco lub w miernych suchych koloniach (—).

Faza D.

Wzrost na L: obfity suchy. Po kilku pasażach przechodzi w wilgotny. A. typowe sucho rozety. Brak metabolizmu. B. osad na dnie, klarowny.

Barwienie Gram: L: długie (do 8 mikrn.) pałeczki ziarniste. A. długie pałeczki, (do 6 mikrn.) skłonność do tworzenia się kolb.

Barwienie Błękit: ujemne (—).

„ Neisser: L: pojedyncze ziarenka EB (+). A. ujemne (—).

„ Ziehl-Neels: ujemne (—).

„ Dold: ujemne (+).

Wzrost na Claubergu: maczkowaty (+).

Rozkłada po 24 godz. Thiel: kw., Lubiński: słabo kw., Riemsdijk: słabo kw., Grünblatt: kw. Ph 6,5 (+), po 48 godz. Thiel: mąci kw., Grünblatt: silnie kw., Lubiński. kw., Riemsdijk: kw., Rothe: gronowy i maltoza słabo kw. Ph 5,0 (++).

Z wyższych węglowodanów rozkłada glikogen i dekstrynę, skrobia nie. Faza E.

Wzrost na L: suchy delikatny. A. drobne suche rozety, brak metabolizmu. B. klarowny, osad na dnie.

Barwienie Gram: L: krótkie i długie pałeczki (do 5 mikrn.) skłonność do kolb. A. długie pałeczki (do 5 mikrn.). Zaopatrzone kolbami. (Ryc. 12).

Barwienie Błękit: ujemne (—).

„ Neisser: ujemne (—).

„ Dold: L: ujemne (—). A. liczne ziarenka regularne na końcach w środku (++)).

Barwienie Ziehl-Neels: ujemne (—).

Wzrost na Claubergu: brak (—).

Rozkłada po 24 godz. (—), po 48 godz. Thiel: kw. i mąci, Rothe: gron. i maltoza słabo kw. Ph 6,5 (+).

Wyższych węglowodanów nie rozkłada.

Wszystkie wyżej podane wyniki celem większej przejrzystości zostały umieszczone w tablicach I, II i III.

Część kliniczna.

Ogółem wykonałem badania w 272 przypadkach.

Opracowałem 185 szczepów błonicy rzekomej.

Po omówieniu części bakteriologicznej przystępuję do opracowania przypadków klinicznych. Trzon badań tworzyły nieswoiste schorzenia zapalne cewki moczowej. Mam na myśli stany chorobowe, gdzie w wycieku znajdowano rozmaite drobnoustroje, z wyjątkiem gonokoków (część I). Dalsze trzy grupy występowały w formie kontroli: 2) osoby (mężczyźni) względnie zdrowe t. j. nie narzekające zupełnie na sensacje ze strony cewki moczowej 3) dzieci u których wykluczono schorzenia układu moczowego dolnego, i 4) rzeżączka.

Część I. (Nieswoiste schorzenie cewki moczowej).

Schorzenia zapalne cewki obejmują sprawy ostre i przewlekłe, przeważnie nie leczone, połączone z wyciekami ropno - śluzowym, atakujące przeważnie przednią część cewki, rzadziej jądra i gruczoł krokowy.

Liczba przypadków obserwowanych wynosi 80.

Na liczbę 80, znaleziono błonicę rzekomą w 68 wypadkach. W dużej liczbie przypadków znajdowano zwykle kilka faz lub typów jednocześnie, stąd liczba ogólna znajdowanych odmian przekracza liczbę przypadków.

W 68 przypadkach znaleziono 100 razy błonicę rzekomą różnych typów i faz.

Ze 100 szczepów do typu I gładkiego zaliczono	25
do typu II	52
do typu III szorstkiego	23

W schorzeniach zapalnych stwierdza się więc 25% błonicy rzekomej typu I., 52% typu II i 23% typu III.

Obecnie przystąpię do określenia rodzaju wariantów w poszczególnych typach. Określać będę każdy typ oddzielnie, a użyję tylko tablic fazowości w których umieszczę gotowe liczby.

Typ I. S

Z 25 szczepów typu I zbadałem na fazowość 25.

Typ II. O (intermedius)

Z 52 szczepów typu II zbadałem na fazowość 39.

Typ. III R.

Na 23 szczepów, fazowość określiłem w 17 przypadkach.

Faza	Liczba
A	(4)
B	(12)
C	(1)
D	(0)
E	(1)
F	(1)
G	(5)
H	(4)
I	(1)

Faza	Liczba
A	(8)
B	(6)
C	(2)
D	(1)
E	(11)
F	(0)
G	(0)
H	(3)
I	(8)

Faza	Liczba
A	(0)
B	(10)
C	(1)
D	(3)
E	(3)

Część II. (Grupa przypadków kontrolnych osób dorosłych, zdrowych).

Część druga obejmuje przypadki kontrolne. Są to osoby zupełnie zdrowe i osoby cierpiące na schorzenia skórne, weneryczne (z wyjątkiem rzeżączki) i wewnętrzne. Liczba przypadków kontrolnych wynosiła 99. Z tej liczby muszę wyłączyć 19 przypadków, gdzie pacjenci negowali zakażenie, badanie bakteriologiczne gonokoków nie wykazało, a w moczu stwierdzono dużą ilość leukocytów. Schorzenie górnych dróg moczowych wykluczone. Po wyłączeniu tych nieco wątpliwych przypadków pozostaje 80 przypadków jako ścisła kontrola.

Na 19 przypadków wątpliwych, wyłączonych wykryto 6 razy błonicę rzekomą. W tych 6 przypadkach stwierdzono również 6 szczepów: jeden należał z nich do typu I, trzy do typu II i dwa do typu III.

Co się tyczy fazowości: z typu I jedyny szczep należał do fazy B.

Z typu II badany tylko jeden, należał do fazy E.

Z typu III oba należały do fazy B.

Na 80 przypadków ściśle kontrolnych, błonicę rzekomą otrzymałem w 30 przypadkach, a szczepów otrzymałem 35.

Typ I.

Z 14 szczepów typu I
zbydałem na fazowość 13

Faza	Liczba
A	(0)
B	(0)
C	(0)
D	(1)
E	(0)
F	(2)
G	(7)
H	(1)
I	(2)

Typ II.

Z 20 szczepów typu II
zbydałem 17.

Faza	Liczba
A	(0)
B	(0)
C	(1)
D	(2)
E	(2)
F	(2)
G	(4)
H	(1)
I	(5)

Do typu I należało 14 — 40%
do typu II „ 20 — 57%
do typu III „ 1 — 3%

Z 14 szczepów typu I zbadałem na fazowość 13.

Z 20 szczepów typu II zbadałem 17.

Do typu III należał tylko jeden szczep. Zaliczyłem go do fazy C.

Część III. (Przypadki kontrolne dzieci).

Przechodzę obecnie do przypadków kontrolnych u dzieci (małych chłopców). Grupa ta jest o tyle ważna, że daje nam kontrolę absolutnie czystą ze względu na kompletnie nieaktualną u nich sprawę stosunku płciowego, a tym samym ewentualnego przeszczepienia błonicy rzekomej z pochwy.

Przeprowadzono badania w 65 przypadkach u dzieci, które miały schorzenia wewnętrzne i chirurgiczne. Z tego musiałem wyeliminować 15 przypadków ze schorzeniami układu moczowego w górnych drogach, jak również schorzeniami wewnętrznymi innych narządów i chirurgicznymi, u których znaleziono ciała ropne w moczu.

Pozostałe przypadki w liczbie 50: były to zupełnie czyste kontrole.

Obraz fazowości typu I.

Faza	Liczba
A	(0)
B	(0)
C	(0)
D	(0)
E	(0)
F	(0)
G	(1)
H	
I	(2)

Obraz fazowości typu II.

Faza	Liczba
A	(0)
B	(1)
C	(1)
D	(0)
E	(0)
F	(0)
G	(0)
H	(5)
I	(2)

Obraz fazowości typu III.

Faza	Liczba
A	(0)
B	(0)
C	(0)
D	(1)
E	(1)

Na 15 przypadków wyeliminowanych ze zmianami w moczu znalazłem błonicę rzekomą w 5 przypadkach.

Liczba szczepów wyhodowanych wynosiła 7.

Z tego do typu I należało 1 (faza G).

„ „ II „ 4 (z tego 2 szczepy do fazy C).

„ „ III „ 2 (oba do fazy E).

Na 50 ścisłych przypadków kontrolnych, znaleziono błonicę rzekomą w 13 przypadkach, z nich zaś wyhodowano szczepów 14.

Z 14 szczepów do typu I należało 3 — 21,4%

„ „ II „ 9 — 64,4%

„ „ III „ 2 — 14,2%.

Część IV. (Rzeżączka).

Ostatnia grupa kontrolna są to przypadki rzeżączki, a więc jednostki chorobowej o zupełnie zdeklarowanej patogenecie.

W tej grupie opracowałem 28 przypadków. W 7 przypadkach, u których leczenie było rozpoczęte, posiewy były jałowe.

Na 21 przypadków stwierdzono błonicę rzekomą w 17 przypadkach. Z tego posiewów otrzymano 23.

Do typu I 0 — 0%

„ „ II 16 — 70% zbadano na fazowość 9

„ „ III 7 — 30%

Fazowość Typu II.

Faza	Liczba
A	(0)
B	(2)
C	
D	(1)
E	
F	(1)
G	(2)
H	(0)
I	(3)

Fazowość typu III.

Faza	Liczba
A	(2)
B	(1)
C	(3)
D	(1)
E	(0)

Zbierając wyniki części klinicznej, dochodzi się do wniosków, że niewątpliwie są nadzwyczaj duże różnice między schorzeniami cewki, a przypadkami kontrolnymi w ilości, rozkładzie i fazowości znajdowanej błonicy rzekomej.

Podczas gdy na 80 przypadków urethritis non spec. znajdowano błonicę rzekomą w 85% a w rzeżączce na 21 przypadków 80%, w 99 badaniach kontrolnych otrzymano tylko 36,6%. U dzieci bez zmian w układzie moczowym na 50 przypadków, błonica rzekoma wystąpiła w 26%. U dzieci ze zmianami w układzie moczowym na 15 przypadków 33%.

Dalsza obserwacja wykazała, że również liczba szczepów, wyhodowanych w poszczególnych przypadkach schorzeń przekraczała wielokrotnie przypadki kontrolne.

Jeśli u chorych, na 80 przypadków, znaleziono błonicę rzekomą 100 razy, t. j. 125%, to u kontrolnych zdrowych, na 99 przypadków, znaleziono ją tylko 36 razy t. j. 36% a u dzieci kontrolnych, na 65 przypadków, stwierdzono ją 21 razy, t. j. 32,3%.

Co się tyczy częstości występowania typów w poszczególnych grupach, wszelkie dane liczbowe umieszczone są w tablicach. Z ogólnych uwag wspomnę o bardzo rzadkim występowaniu typu R w przypadkach kontrolnych, jak również o braku pełnym typu S w rzeżączce. Typ O intermedius występuje we wszystkich grupach najczęściej.

Przechodzę obecnie do najciekawszych wyników obserwacji, t. j. omówienia fazowości. Jak na pierwszy rzut oka można zauważyć istnieją bardzo duże różnice między schorzeniami a przypadkami kontrolnymi. W grupie schorzeń stwierdza się wybitne przesunięcia w górę, t. j. w kierunku plus - wariantów i to we wszystkich typach, natomiast w kontrolnych przypadkach stwierdza się wybitne przesunięcia w dół, t. j. w kierunku minus - wariantów.

Cyfr nie będę powtarzał, ponieważ umieszczone są w tablicach. Wspomnę tylko o pewnym jakby odchyleniu w typie II (O) grupy schorzeń, gdzie obok plus-wariantów stwierdza się stosunkowo dość duży procent minus-wariantów. Muszę jednak zaznaczyć, że te szczepy znajdowały się przeważnie jako towarzyszące

w poszczególnych przypadkach innym szczepom, a te ostatnie zawsze znajdowały się w wysokich fazach (plus-warianty).

W paru słowach omówię jeszcze grupę stojącą właściwie na uboczu, t. j. rzeźączkę. Ze względu na to, że jest to grupa zawierająca klasyczne przypadki zapaleń ropnych cewki, należałoby ją włączyć do grupy I (schorzeń) w formie podgrupy. Wynik badań: duży procent znajdowanej błonicy rzek., stosunkowo duża ilość plus-wariantów również pokrywa się raczej z grupą I schorzeń (*Savić, Solis Cohen*).

Ponieważ jednak patogeneza tej grupy jest bezwzględnie ustalona, rodzi się przypuszczenie zakażenia mieszanego. Mogłoby nam ono częściowo tłumaczyć porzeźączkowe ropienia cewki moczowej, mimo długotrwałe leczenie i mimo kompletny brak gonokoków w rozmazach. Opracowanie tej kwestji wymaga b. żmudnych i długich obserwacji a przede wszystkim oddzielnej pracy.

Streszczając wywoody dochodzę do następujących wniosków klinicznych:

Niezależnie od roli jaką błonica rzekoma spełnia w schorzeniach cewki, czy jest banalnym saprofitem, czy towarzyszy drobnoustrojom bardziej zjadliwym (dwoinka Neissera, enterokoki, paciorkowce), czy też posiada pewne właściwości patogenetyczne, stwierdza się na podstawie niniejszej pracy co następuje:

Błonica rzekoma występuje 2 — 3 krotnie częściej w schorzeniach cewki niż u ludzi zdrowych. W pojedynczych przypadkach schorzeń stwierdza się więcej szczepów niż w przypadkach zdrowych. Wreszcie co się tyczy rodzaju faz w przypadkach schorzeń, stwierdza się przeważnie plus-warianty, a więc zbliżające się własnościami do maczugowców błonicy, podczas gdy w kontrolnych postaciach przeważają wybitnie minus-warianty.

Jeszcze jednego spostrzeżenia nie można pominąć milczeniem. Na 80 przypadków schorzeń, w 37 przypadkach stwierdzono czystą błonice rzekomą (obok banalnych gronkowców białych) mimo wielokrotne badania wycieku. Nie trzeba podkreślać, że dla koncepcji patogenetycznej błonicy rzekomej ma to spostrzeżenie dużą wagę.

Wnioski bakteriologiczne.

Po rozwiązaniu kwestii metabolizmu i wariacyj błonicy rzekomej zapomocą faz, sytuacja w systematyce zostaje zupełnie wyjaśniona. Wśród całej powodzi odchyleń pozostają jedynie do rozpatrzenia 3 typy. Nigdy (przynajmniej w tej pracy) nie zauważyłem przechodzenia jednego typu w drugi. (Kolonie powstałe po rozszczepieniu w typie II lub po metabolizmie w typie III można co najwyżej nazwać podtypami).

Obserwując wyizolowane przez nas 3 typy rzuca się w oczy cecha wybitnie charakteryzująca każdy z nich.

Typ I S posiada kolonie wyraźnie gładkie.

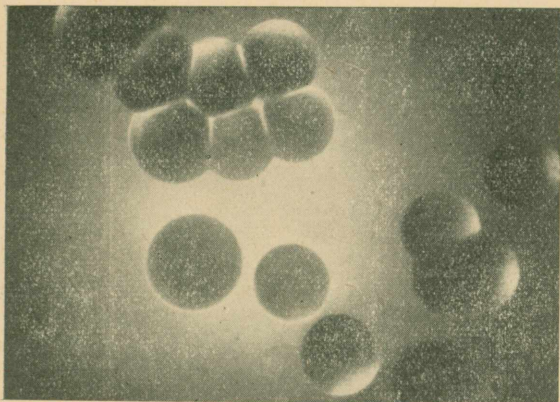
Typ III R posiada kolonie wyraźnie szorstkie.

Typ II ma raczej charakter przejściowy.

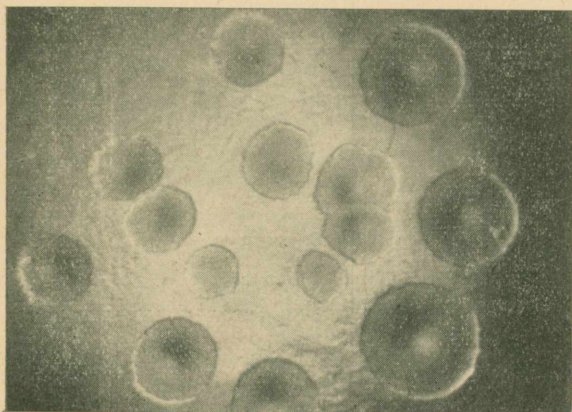
Jest rzeczą ogólnie znaną, że pewne gatunki posiadają zdolności rozszczepiania się na typ S i R. W danym zaś przykładzie oba typy mają tak wiele cech wspólnych morfol. i biologicznych, że mimowoli nasuwa się możliwość zaliczenia obydwu do jednego gatunku. Typ II okazałby się wtedy przejściowym. Obserwacja zupełnie zgadza się z tego rodzaju hipotezą. W typie tym znajdowano kolonie guzkowe, stosunkowo bardzo suche i szorstkie, jak również okrągłe, gładkie, błyszczące. Typ ten odznacza się również b. dużą częstością rozszczepień, co świadczy o niespokojnym, nieustalonym przejściowym charakterze.

Po przyjęciu tej prostej w zasadzie koncepcji, wynikającej z niniejszej pracy, powstałaby ścisła unifikacja całej plejady odchyleń w grupie błonicy rzekomej i zejścia do jednego gatunku, jednej postaci. Powtarzam, rozdrobnienie gatunku błonicy rzekomej pod formą jakiegokolwiek systematyki byłoby rzeczą zupełnie zbyteczną. Podejrzany szczep wystarczyłoby określić do jakiego typu i do jakiej fazy należy. Podczas gdy typy są niezmiennie, fazy są zupełnie płynne i każdy z obserwatorów mógłby ułożyć inne łańcuchy, naturalnie uznając wyżej wymienione zasady (bieg z plus-wariantów w dół, do minus-wariantów).

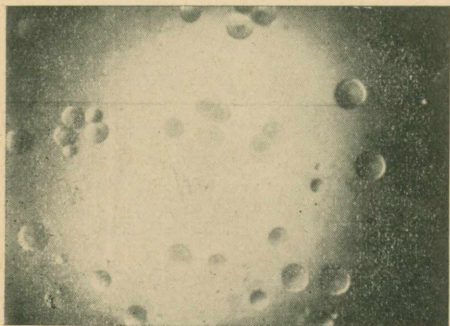
Tezę tę stawiam o tyle z ostrożnością, że opiera się ona tylko na obserwacji flory jednego środowiska (cewki moczowej). Nale-



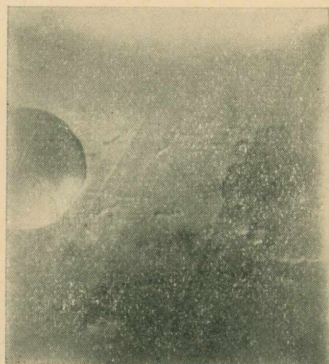
Ryc. 1. Typ I. (S)
Gładki (Błonica
rzekoma).



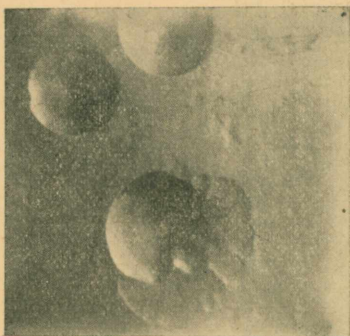
Ryc. 2. Typ (0)
Pośredni.



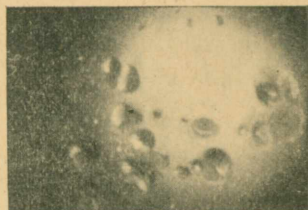
Ryc. 3. Typ (0) Pośredni.



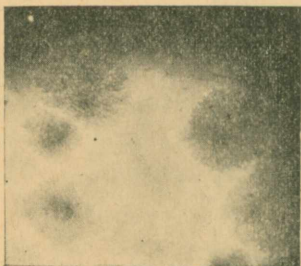
Ryc. 4. Typ (0) Pośredni. Roz-
szczenie ukończone. Dwie kolo-
nie: jedna o charakterze gładkim,
druga szorstkim.



Ryc. 5. Typ (0) Pośredni.
Rozszczepienie w toku.



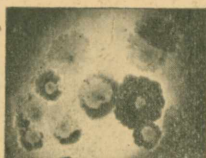
Ryc. 6. Typ (0) Pośredni. Roz-
szczepienie w toku (pow. 5 krotne).



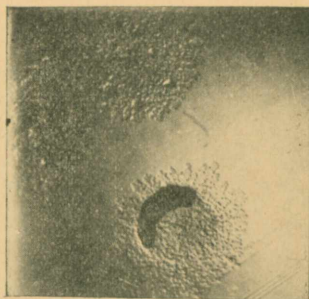
Ryc. 7. Typ III (R) Szorstki.



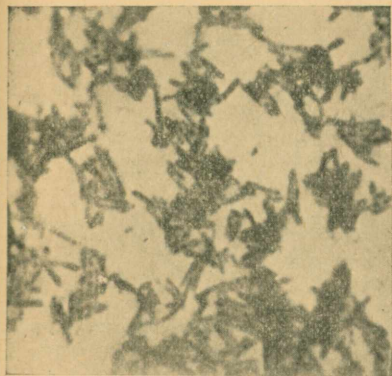
Ryc. 8. Maczugowce błonicy typ
gravis. Kolonia bratkowa.



Ryc. 9. Typ III (R) Szorstki.
Rozmaite stadia metabolizmu.



Ryc. 10. Maczugowce błonicy typ gravis.
Stadium rozpoczynającego się metabolizmu.



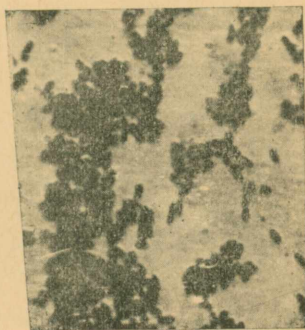
Ryc. 11. Typ III. Faza A.
Preparat z agaru barwiony Gramem.



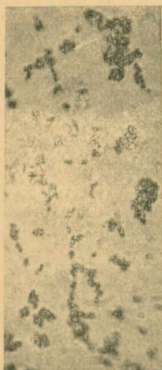
Ryc. 12. Typ III. Faza E.
Preparat z agaru barwiony Gramem.



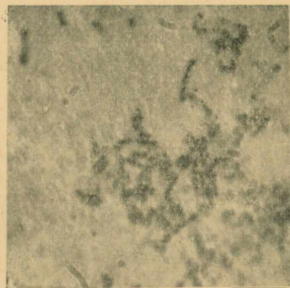
Ryc. 13. Typ I. Faza A.
Preparat z Loefflera barwiony Gramem.



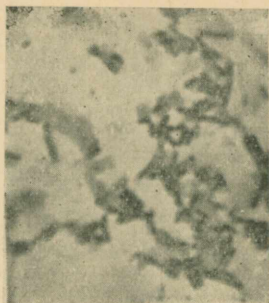
Ryc. 14. Typ I. Faza S.
Preparat z Loefflera barwiony Gramem.



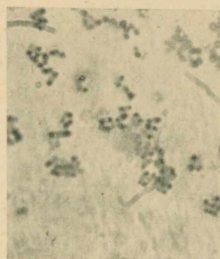
Ryc. 15. Typ II. Faza C.
Preparat z Loefflera
barwiony Gramem.



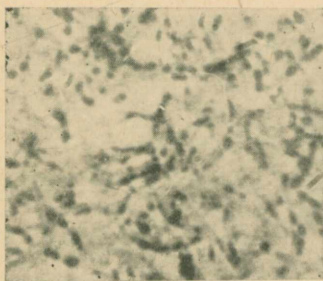
Ryc. 16. Typ II. Faza A. Preparat z Loefflera
barwiony błękitem. (Pałeczki koloru niebieskiego
ziarenka metachromatyczne, koloru
ciemno-niebieskiego z odcieniem czerwonym)



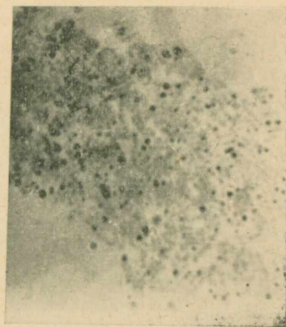
Ryc. 17. Typ I. Faza B. Preparat z Loefflera barwiony błękitem.



Ryc. 18. Typ II. Faza E. Preparat z Loefflera barwiony met. Neissera (Pałeczki żółtawe, ziarenka ciemno-niebieskie).



Ryc. 19. Typ I. Faza A. Preparat z Loefflera barwiony met. Dolda. (Pałeczki brązowe ziarenka jasno-zielone).



Ryc. 20. Typ II. Faza A. Preparat z agaru barwiony met. Ziehl - Neelsena. (Pałeczki koloru niebieskiego ziarenka silnie czerwone).



Ryc. 21. Preparat z Loefflera barwiony met. Dolda. Typ II. Faza A.

żałoby w tym kierunku i z podobnym nastawieniem zbadać odmiany błonicy rzekomej cewki moczowej i pochwy u kobiet, gardła, nosa, worka spojówkowego i t. p. Dopiero po uzyskaniu zgodnych wyników koncepcja ta nie miałaby przeszkód do oficjalnego uznania.

Pozostaje jeszcze do omówienia ostatnia kwestia: stosunek błonicy rzekomej do maczugowca błonicy. Sprawa ta wielokrotnie omawiana posiada olbrzymie piśmiennictwo, którego nie mam zamiaru poruszać. Zaznaczę tylko wnioski wynikające z pracy:

Przeglądając typy bł. rzek. i ich fazy okazuje się, że jedyną cechą za pomocą której możnaby odróżnić napewno maczugowce błonicy od błonicy rzek., jest duża zjadliwość w stosunku do świnek i zdolność wytwarzania toksyn. Albowiem wszystkie inne cechy przypisywane maczugowcom błonicy, możemy znaleźć mniej lub więcej rozrzucone w niższym, a bardziej zgrupowane u poszczególnych szczepów w wyższych wariantach. (Nawet przy użyciu zmodyfikowanej pożywki Clauberga mogą zachodzić niekiedy duże wątpliwości). Mikromorfologia daje nam obrazy kolonij ludzaco podobne do siebie. (Vide ryc. 9, 10). Co się tyczy zjadliwości błonicy rzekomej nie można jej jednak zupełnie odrzucić. Stwierdzałem bowiem kilkakrotnie duże nacieki odczynowe, a dwukrotnie myszki zdechły. (Ze względu na niezbyt liczne i skąpe obserwacje nie poruszam tego tematu szeroko, uważając że ramy tej pracy nie mogą go objąć. Przeciążyłoby to ogromnie materiał).

Z drugiej strony zjadliwość maczugowców błonicy znika b. często, chociażby przy dłuższym hodowaniu na pożywkach sztucznych. (*Jones, Lloyd, Malcherek, Gins*).

Nie chcę tu bynajmniej popierać hipotezy tak ponętnej i popularnej jak przemiana błonicy rzek., w maczugowce błonicy i przeciwnie. Widząc jednak 1° bieg wariantów do góry z której to ostatniej fazy brak właściwie tylko jednego kroku (własności wytwarzania toksyn) do maczugowców błonicy, 2° podział błonicy rzek. na typy, wynikający z tej pracy, a do złudzenia przypominający podział maczugowców błonicy (*gravis, mitis, intermedius*) wreszcie 3° większy procent plus.- wariantów (więc postaci zbliżonych raczej do maczugowców błonicy) w przypadkach patologicz-

T A B L I C A I.

Typ I (gładki).

Faza	Mikromorfologia	Barwienie błękitem, metachrom.	Barwienie met. Neissera ziarenka E B.	Barwienie met. Dolda ziarenka Dold +	Barwienie met. Ziehl-Neel. ziarenka Ziehl. +	Wzrost na pożywiec Clauberga	Stosunek wzrostu do tlenu	Rozkład węglowodanów niższych	Rozkład węglowodanów wyższych
A	Smukłe pałeczki do 10 μ	+++	+++	+++	+++	+++ bezburyny	względny tlenowiec	24 gdz. + 48 gdz. +	glik. + deks. — skroh. —
B	Wzrost słuzowy pałeczki opatrzone kolbami dł. 3 μ	+++	+++	++	+++ nie badane	+++ zabarw. zabarw. zabarw.	bezwzględny tlenowiec	++ ++	nie badane nie badane
C	Duża ilość kolb dł. do 3 μ	+++	+++	+++ nie badane	+++ nie badane	+++ zabarw. zabarw.	w. t. w. t.	++ ++	nie badane nie badane
D	Pałeczki dł. do 2 μ	+	+++	++	++	++ zabarw.	w. t. b. t.	— —	— —
E	Smukłe dł. do 1,5 μ	+++	+++	++	++	++	b. t. b. t.	— —	— —
F	Krótkie zaokrąglone dł. do 2 μ	—	+	—	—	++	w. t. b. t.	++ ++	nie badane nie badane
G	Średnie dł. do 1,5 μ	—	—	++	++	++	w. t. b. t.	++ ++	— —
H	Długie, zaopatrzone kolbami do 3 μ	—	—	++	—	—	w. t. b. t.	++ ++	— —
I	Krótkie jak ziarenka dł. do 1 μ	—	—	—	—	—	w. t. b. t.	— —	— —

Objaśnienie tablic: skróty: glik. = glikogen

skroh. = skrobia

deks. = dekstryna

T A B L I C A II.
Typ II (intermedius).

Faza	Mikromorfologia	Barwienie błękitem metachrom.	Barwienie met. Neissera E. B.	Barwienie met. Doldaa ziarenka D +	Barwienie met. Ziehl-Neel. ziarenka Ziehl +	Wzrost na pożywe Clauberga	Stosunek wzrostu do tlenu	Rozkład węglowodanów niższych	Rozkład węglowodanów wyższych
A	Długie smukłe niekiedy kolby dł. do 4 μ	+++	+	+	++	+	względny tlenowiec	++	glik. + dekst. skrob. —
B	Duże pałeczki obficie kolby dł. do 10 μ	+++	+	+	++	+	w. t.	++	glik. + dekst. —
C	Krótkie pałeczki do 1,5 μ	—	+	+++	+	+	nie badane	++ lub +	glik. + dekst. —
D	Obficie kolby dł. do 3 μ	+	++	—	+	—	bezwzględny tlenow.	—	glik. — dekst. —
E	Smukłe pałeczki dł. do 1 μ	+	+++	+++	+	+	b. t.	—	glik. — dekst. —
F	Długie b. cienkie dł. do 3 μ	+	+	—	nie badane	—	w. t.	—	glik. — dekst. —
G	Obficie kolby dł. do 3 μ	+	—	—	+	+	w. t.	—	glik. — dekst. —
H	Krótkie pałeczki dł. do 1 μ	—	—	—	+	—	b. t.	++	glik. — dekst. —
I	Przeważnie krótkie jak ziarenka, niekiedy duże do 0,5 μ niektóre 2 μ	—	—	+	—	+	w. t.	—	glik. — dekst. —

T A B L I C A III.
Typ III (szorstki).

Faza	Mikromorfologia metabolizm.	Barwienie błękitem metachrom.	Barwienie met. Neisse- ra ziarenka EB	Barwienie met. Dolda ziarenka D +	Barwienie met. Ziehl- Neel. ziaren- ka Ziehl +	Wzrost na pożywcę Clauberga	Stosunek wzrostu do tlenu	Rozkład wę- głowodanów niższych	Rozkład węglowodanów wyższych		
A	Pałeczki duże dł. do 10 μ , kolby na aga- rze metabolizm +	+++	+	-	-	+++ bezbarw.	+	+	glik.	dekst.	skrob.
B	Kolby słabo wy- kształcone dł. do 5 μ , metabolizm +	-	+++	+	+	+++ zabarw.	"	+	+	+	-
C	Kolby na agarze dł. do 6 μ , meta- bolizm —	+++	+	+	+	+++ Inb	"	+	-	-	-
D	Skłonność do two- rzenia kolb dł. do 8 μ , metabolizm —	-	+	-	-	+-	"	++	+	+	-
E	Kolby na agarze dł. do 5 μ , metabol. —	-	-	+	-	-	"	+	-	-	-

nych stanów cewki moczowej, nasuwa się mimowoli myśl następująca: nie można maczugowców błonicy i błonicy rzekomej oddzielić zupełnie od siebie jak chcą dualiści, nie można też absolutnie myśleć o jakimś przechodzeniu jednych w drugie. Dzieli je bowiem radykalnie: 1) toksyczność i 2) wywołane obrazy chorobowe.

Należałoby raczej maczugowce błonicy i błonicę rzekomą ustawić w formie dwóch kół (*Gins*), a jeszcze lepiej w formie dwóch krzywych, wychodzących z jednego punktu (stąd tyle wspólnych cech), krzyżujących się wielokrotnie (podobieństwo postaci), lecz nigdy nie łączących się ze sobą (brak przechodzenia). Jedna krzywa przedstawiałaby maczugowce błonicy zjadliwe, inwazyjne, wywołujące klasyczną jednostkę kliniczną, druga zaś przedstawiałaby błonicę rzekomą, uznaną wprawdzie, szczególnie w niższych wariantach za saprofita, lecz co do patogenetyki której (szczególnie jej plus - wariantów) nie wypowiedziano bynajmniej jeszcze ostatniego słowa.

W y n i k i o s t a t e c z n e .

1) Wszystkie szczepy błonicy rzekomej znajduwane w przedniej cewce moczowej męskiej dadzą się ułożyć w trzy zasadnicze typy bakteriologiczne; 1) Szorstki (R), 2) Gładki (S) i 3) Pośredni (Intermedius, 0) należące niewątpliwie do jednego i tego samego gatunku.

2) Wszystkie wahania morfologiczne znajduwane w obrębie każdego z trzech typów należy traktować nie tyle jako odmiany błonicy rzekomej, ile raczej jako płynne warianty, dające się uszeregować w łańcuchy fazowe. Każdy taki łańcuch rozpoczyna się szczepami o własnościach zbliżonych do maczugowców błonicy (plus-warianty) a kończy się na szczepach najbardziej odbiegających od maczugowców błonicy (minus-warianty). W skład łańcucha fazowego typu szorstkiego wchodzi 5 wariantów, zaś typu gładkiego i pośredniego po 9 wariantów.

3) Przy badaniu bakteriologicznym stanów zapalnych cewki moczowej jak również cewki zdrowych mężczyzn i dzieci w formie kontroli, daje się stwierdzić:

a) 2 — 3 krotna przewaga w ilości znajdowanej błonicy rzekomej w stanach chorobowych nad przypadkami kontrolnymi.

b) W poszczególnych przypadkach schorzeń daje się wyhodować o wiele więcej szczepów błonicy rzekomej niż w kontroli.

c) Na 80 przypadków schorzeń w 37 znajdowano czystą błonice rzekomą lub z domieszką banalnych gronkowców białych..

d) Przy badaniu fazowości szczepów widoczna jest w schorzeniach cewki wybitna przewaga plus-wariantów, a w przypadkach kontrolnych minus-wariantów błonicy rzekomej.

4) W rzeżączce znajduje się stosunki, zbliżające się raczej do grupy schorzeń cewki. Tyczy się to ilości znajdowanej błonicy rzekom., częściowo również rozmieszczenia wariantów. Podkreślić należy zupełny brak błonicy rzek. typu S (gładki).

Institut de Microbiologie de la Faculté de Médecine de l'Université J. P.
à Varsovie. (Dir. Pr. R. Nitsch).

LE BAC. PSEUDODIPHTE'RIQUE DE L'URÈTRE MASCULIN.

P a r

M. LANDESMAN

R É S U M É.

L'auteur a examiné la flore microbienne de la partie antérieure de l'urètre masculin, prêtant une attention spéciale au bac. pseudodiphthérique.

Tous les cas examinés furent groupés de manière suivante:

1. cas des inflammations non-spécifiques de l'urètre.
2. hommes bienportans (contrôle)
3. enfants bienportans „
4. gonorrhée.

1. L'auteur a trouvé que les 182 souches de pseudo-diphthérie isolées par lui au cours de ses recherches, appartiennent à trois principaux types bactériologiques: R. (rugueux), S. (lisse) et O. (intermédiaire), dont l'origine est sans doute commune.

2. Toutes les déviations morphologiques constatées au sein de chaque type doivent être considérées non comme des espèces différentes, mais plutôt comme des variantes d'une espèce unique — de la pseudo-diphthérie — qui forment une chaîne phasique. Chaque chaîne commence par des souches les plus rapprochées du vrai bac. diphthérique (plus-variantes) et finit par des souches les plus éloignées de la diphthérie (minus-variantes).

3. En analysant au point de vue de bactériologie les états inflammatoires de la partie antérieure de l'urètre, ainsi que l'urètre normal des hommes bienportants et des enfants bienportants, on constate:

a. Dans les états morbides, en comparaison avec les cas témoins, un double ou triple nombre de souches du b. pseudo-diphthérique.

b. Dans les cas morbides on cultive beaucoup plus de souches de pseudo-diphthérie que dans les cas témoins.

c. De 80 cas d'états morbides on a isolé 37 fois la pseudo-diphthérie en culture pure ou associée avec les staphylocoques.

d. Prenant en considération les phases particulières de la pseudo-diphthérie on trouve dans les états morbides de l'urètre un surplus considérable de plus-variantes et dans les cas de contrôle un surplus de minus-variantes.

4. Dans la gonorrhée on trouve des proportions qui se rapprochent plutôt du groupe des états morbides de l'urètre, autant dans le nombre des souches pseudo-diphthériques isolées qui dans la qualité des variantes. Il faut souligner un manque absolu du b. diphthérique du type S. (lisse).

P I Ś M I E N N I C T W O .

- 1) *Ajo C.* C. r. Soc. Biol. 120, 1935. Z. f. B. 122, 1934, 11. 2) *Beck A.* Z. f. B. 130, 1933-4. 3) *Beck A.* Z. f. B. 130, 1933-4. 4) *Belenky D.* Laboratornaja Praktika 7, 1929. Z. f. B. 99, 1930. 5) *Bohdanowiczówna i Ławrynowicz.* Med. Dośw. i Społ. IX — X, 1928-9. 6) *Blumentahl - Lipskerow.* Z. f. B. 38, 1905. 7) *Breuer H.* Z. f. B. 131, 1934. 8) *Bronstein Grünblatt.* Z. f. B. 32, 1902. 9) *Christison M. H.* Z. f. B. 133, 1934-5. 10) *Clauberg K. W.* Z. f. B. 134, 1935. 11) *Clauberg K. W.* Z. f. B. 134, 1935. 12) *Clauberg K. W.* Z. f. B. 132, 1934. 13) *Clauberg K. W., Helmreich, Vierthaler.* Klin. Woch. 1936. 14) *Dold H.* Z. f. B.

- 135, 1935-6. 15) *Dold H.* Z. f. B. 135, 1935-6. 16) *Dold H., Du D. H.* Z. f. B. 134, 1935. 17) *Dold H., Du D. H.* Z. f. B. 134, 1935. 18) *Dold H.* Z. f. B. 128, 1933. 19) *Favia N.* Ann. Igiene 1935. Z. f. B. 120, 1936. 20) *Felix, Lewandowsky.* Z. f. B. 36, 1904-5. 21) *Frigimeica.* Policlinico Sez. prat. 1936. Z. f. B. 122, 1936. 22) *Galli Valerio.* Z. f. B. 76, 1915. 23) *Ghio A.* Policlinico Sez. prat. 38, 1931. Z. f. B. 102, 1931. 24) *Gildemeister E.* Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Kolle, Kraus, Uhlenhuth. IX, 2, 1929. 25) *Gins H. A.* Handbuch der pathogenen Mikroorganismen Kolle, Kraus, Uhlenhuth. V, 1, 1928. 26) *Gins H. A.* Z. f. B. 135, 1935-6. 27) *Grubb, Thomas I.* inf. Dis. 56, 1935. Z. f. B. 119 1935. 28) *Hasenbach S.* Z. f. B. 134, 1935. 29) *Helmreich W.* Z. f. B. 135, 1935-6. 30) *Hettche H. O.* Z. f. B. 134, 1935. 31) *Hettche H. O.* Z. f. B. 134, 1935. 32) *Jones Lloyd* Proc. Soc. expr. Med. 29, 1932. Z. f. B. 107, 1932. 33) *Jones F. S. and Little Ralph.* J. expr. Med. 51, 1930. Z. f. B. 101, 1931. 34) *Kapsenberg G.* Z. f. B. 134, 1935. 35) *Ktiewe H.* Z. f. B. 101, 1927. 36) *Kraft.* Z. f. B. 130, 1933-4. 37) *Küster E.* Handbuch der path. Mikroorg. VI, 1, 1929. 38) *Lattes E.* Giorn. Batter. 16, 1936. Z. f. B. 122, 1936. 39) *Laub H.* Archiv. f. Hygiene 112, 1934. 40) *Lehman-Neumann.* Bakteriologische Diagnostik. 1927. 41) *Lorentz Friedr H.* Z. f. B. 134, 1935. 42) *Lubnanu C.* Z. f. B. 30, 1901. 43) *Lubowski R.* Zeitschrift f. Hygien. 35. 44) *Malcherek G.* Z. f. B. 125, 1932. 45) *Mayzner, Sparrow.* Med. Społ. i Dośw. VII VIII, 1927-8. 46) *Möhrke W.* Z. f. B. 101, 1926. 47) *Mündel O.* Z. f. B. 135, 1935-6. 48) *Murray.* Brit. J. exp. Path. 16, 1935. Z. f. B. 122, 1936. 49) *Nakaniski K.* Z. f. B. 30, 1901. 50) *Nishimoto G.* Z. f. Immunforschg. 87, 1936. 51) *Omcljański W.* Z. f. B. 34, 1903. 52) *Perelli M.* Boll. Ist. milan. 13, 1934. Z. f. B. 116. 1935. 53) *Pesch K.* Klin. Woch. 1936. 54) *Pesch K. L. und Dahr P.* Z. f. B. 135, 1935-6. 55) *Polonyi.* Z. f. B. 133, 1934-5. 56) *Polonyi.* Z. f. B. 132, 1934. 57) *Przesmycki F.* Med. Społ. i Dośw. XX, 1934-6. 58) *Preuner.* Z. f. B. 137, 1936. 59) *Preuss H.* Z. f. B. 137, 1936. 60) *Rabe F.* Z. f. B. 132, 1934. 61) *Robinson.* J. of Path. 39, 1934. Z. f. B. 117. 62) *Sević M.* Glasnik, Centr. higijen. zavoda 17. Z. f. B. 118, 1935. 63) *Schäfer W.* Z. f. B. 135, 1935-6. 64) *Schiff F. und Werber M.* Dtsch. med. Woch. 1935. 65) *Schlossberger H.* Z. f. B. 135, 1935-6. 66) *Schmidt A.* Dtsch. Z. Chir. 215, 1929. 67) *Schneider B.* Z. f. B. 121, 1931. 68) *Schwoner J.* Z. f. B. 35, 1904. 69) *Seydel J.* Med. Społ. i Dośw. XX, 1934-6. 70) *Solis, Cohen.* J. labor. a. clin. Med. 21, 1938. Z. f. B. 23, 1936. 71) *Smolka.* Dermat. Wochenschrift. 96, 1933. Z. f. B. 23, 1936. 72) *Weigman und Koehn.* L. Hygien. 118, 1936. 73) *Wendberger I.* Wien. klin. Wochschr. 1929. 74) *Whitley O. R.* J. labor. a. clin. Med. 20, 1935. Z. f. B. 120, 1936. 75) *Żurkowski J.* Med. Społ. i Dośw. XX, 1934-6.

Wpłynęło 21.II.1938.

Z Państwowego Zakładu Higieny. Dział Bakteriologii i Medycyny
Doświadczalnej. Dyrektor Prof. Ludwik Hirszfeld.

O WŁASNOŚCIACH BAKTERIOBÓJCZYCH ŚLINY LUDZKIEJ I ICH IMMUNOBIOLOGICZNYM ZNACZENIU.

P o d a ł
ANTONI LANDE

W S T Ę P .

O bakteriobójczym działaniu śliny wiedziano już oddawna. Pierwszych spostrzeżeń w tej mierze dostarczyła chirurgia jamy ustnej; zauważono, że wszelkie uszkodzenia śluzówki dziąseł czy policzków, nieraz nawet rozległe, goją się stosunkowo szybko. Przypuszczając, że w ślinie ludzkiej zawarte są ciała bakteriobójcze cały szereg autorów przystąpił do badania własności bakteriobójczych śliny *in vitro*. Tak więc *Sanarelli* w roku 1892 stwierdził, że ślina ludzka wykazuje silne własności bakteriobójcze w stosunku do gronkowców i przecinkowców cholery, słabiej działa na maczugowce błonicy, nie hamuje natomiast weale wzrostu pneumokoków. *Triolo* w roku 1898 wykazał, że ślina ludzka zabija gronkowce białe i złociste, pochodzące z hodowli starych, a więc o osłabionej żywotności, zmniejsza natomiast tylko liczbę zarazków, pochodzących z kultur młodych. *Clairmont* (1906) i *Broadhurst* (1914—15) udowodnili, że ślina wywiera silny wpływ na paciorkowce, oraz stosunkowo słabsze działanie na gronkowce i na pałeczkę okrężnicy.

Późniejsze lata przynoszą szereg prac, których autorzy przeczą istnieniu bakteriobójczych własności śliny a wyjątkową odporność śluzówki jamy ustnej usiłują powiązać z innymi czynnikami: tak więc *von der Reis* (1922), *Krüger* (1922), *Seitz* (1930) mówią o swoistej budowie śluzówki jamy ustnej i o związanej z nią histogennej odporności. Inni — nawiązując do klasycznych prac *Miecznikowa* i jego następców (*Hugenschmidt* 1902, *Manfredi*, *Ribbert*) — główną rolę w omawianych zjawiskach pragnęli przypisać migdałkom. Ślina miała posiadać tylko ograniczone własności bakteriobójcze, zależne od znajdujących się w niej ciałek ślinowych. Jeśli chodzi o pochodzenie tych ostatnich, zdania były podzielone: część autorów (*Goett* 1906) widziała w nich obrzmiałe limfocyty o rozpadłym jądrze, inni (*Oppel* 1900, *Weidenreich* 1908) uważali ciała ślinowe za zmienione leukocyty obojętnechłonne. Tak czy inaczej te właśnie rozpadłe elementy morfotyczne krwi miały jedynie decydować o bakteriobójczych własnościach śliny.

Pesch i Hildebrand (1932) a później i *Wehrse* (1935), którym nie udało się w doświadczeniach *in vitro* wykazać bakteriobójczego działania śliny, przypuszczają, że ślina odkaża jamę ustną w sposób czysto mechaniczny: wydzielając się w ilościach dochodzących do dwu litrów na dobę rozcieńcza ona niejako drobnooustroje, znajdujące się w jamie ustnej i sprzyja przedostawaniu się ich do niższych odcinków przewodu pokarmowego, gdzie dopiero zostają zniszczone.

Jeśli chodzi o składniki chemiczne samej śliny, to rolę ich w omawianych procesach oceniano najrozmaiciej: tak np. *Arloing* przypisywał własności bakteriobójcze śliny mucynie: natomiast *Clairmont* usiłował dowieść, że ślina czynna pochodzi jedynie z *parotis*, a więc z gruczołu, którego wydzielina wcale mucyny nie zawiera, w przeciwieństwie do śliny wydzielanej przez ślinianki podszczękowe, zawierającej mucynę, ale wg. *Clairmonta* całkowicie pozbawionej własności bakteriobójczych.

Jedną z popularniejszych koncepcyj była wysunięta przez *Edingera*, *Martinotti'ego* i *Müllera* w roku 1901 teza o bakteriobójczym działaniu rodanków; sole te, występujące zwłaszcza w du-

żej ilości w ślinie palaczy, miały być przyczyną bakteriobójczych własności śliny. *Gottlieb i Sicher* (1913) wykazali, że takie ujęcie sprawy jest błędne, bowiem ślina ludzka zawiera przeciętnie zaledwie 0,1% rodanków, podczas gdy in vitro bakteriobójcze działanie KCNS zaznacza się dopiero przy użyciu roztworów 1%, to znaczy o stężeniu sto razy większym. Skądinąd wiadomo, że ślina zwierząt roślinożernych, nie zawierająca wcale rodanków, posiada własności bakteriobójcze nieraz wybitnie nawet zaznaczone. Własności bakteriobójcze śliny są wreszcie — jak to stwierdzili: *Dold, Weigmann* i inni — ciepłochwiejne, co również wskazuje, że nie należy wiązać ich z występowaniem rodanków, które nie ulegają rozpadowi pod wpływem ciepła.

Miecznikow doszukiwał się pewnej celowości w występowaniu drobnoustrojów apatogennych w obrębie jamy ustnej, przypisując im dużą rolę w procesach obronnych ustroju: miały one bronić ustrój przed wtargnięciem zarazków zjadliwych, uniemożliwiając tym ostatnim osiedlenie się na dłużej w jamie ustnej, poprzez bezpośrednie, antagonistyczne oddziaływanie na bakterie chorobotwórcze.

Nowy etap w badaniach nad bakteriobójczym działaniem śliny zapoczątkowały prace *Dolda i Weigmanna* i ich współpracowników (1934—37).

Badacze ci potrafili wykazać w sposób przekonywujący, że świeża ślina ludzka zawiera ciepłochwiejne ciała bakteriobójcze, nazwane przez autorów tych i n h i b i n a m i. Inhibiny występują w zmiennej ilości u różnych osobników, poziom ich — z przyczyn nieuchwytnych — wykazuje okresowe, nieregularne wahania: działają one na cały szereg drobnoustrojów, zresztą z niejednakową siłą, i mają wg. słów *Dolda* odgrywać w epidemiologii błonicy „rolę taką samą, a może i większą, niż obecność przeciwciał w tkankach i we krwi“.

Dold i Weigmann starali się głównie zgłębić zagadnienie i s t o t y inhibin przez dokładne poznanie ich budowy. Z n a c z e n i e bakteriobójczych własności śliny oceniali jedynie na zasadzie przesłanek ogólnych.

Badania ich doprowadziły do następujących rezultatów: In-

hibiny posiadają strukturę białkową; są to ciała ciepłochwienne, które giną przy ogrzewaniu śliny w temperaturze ponad 56°C. Nie przechodzą one przez sączki *Chamberlanda* i *Berkefelda*, dają się natomiast w określony sposób (pod ciśnieniem 2½ atmosfery azotu) przesączyć poprzez azbestowy filtr *Seitza*. Nie dają się odwirować — co stoi zapewne w związku z wysoką temperaturą, jaka powstaje w czasie wirowania przy 16 tysiącach obrotów, i która niszczy całkowicie inhibiny zawarte w ślinie. Ginę one także przy wysychaniu śliny. Dodane do pożywki (agaru) nie posiadają zdolności dyfundowania w głąb pożywki, którą to cechą podobnie jak ciepłochwijnością różnią się od wykrytego przez *Flemminga* lyzozymu.

Oprócz pojęcia inhibin *Dold* i *Weigmann* wprowadzili do piśmiennictwa pojęcie mutyn. Już w roku 1931 *Hirszfeld* na zasadzie rozważań teoretycznych przypuszczał, że ustroj produkuje poza ciałami bakteriobójczymi również i takie, które są w stanie przeprowadzić zarazek w fazę dla ustroju niebezpieczną. Owe hipotetyczne przeciwciała określił *Hirszfeld* mianem d y s o c y n. Rzeczywistość potwierdziła te przypuszczenia: W r. 1934 *Dold* i *Weigmann* donieśli, że udało się im przekształcić typowy zjadliwy szczep błonicy w pseudobłonicę w następstwie hodowania błonicy na t. zw. agarze ślinowym (agar z 25 — 50% domieszką świeżej śliny). W dwa lata później ukazała się wyczerpująca praca *Weigmann* i *Koehn* na ten sam temat: autorzy ci przenosząc maczugowce błonicy z jednego agaru ślinowego na drugi uzyskiwali po 1 — 6 pasażach typowy szczep pseudobłonicy. Uzyskane na tej drodze zmiany nosiły charakter nieodwracalny. Wobec tego, że mutyny posiadają dokładnie te same cechy strukturalne co inhibiny niewiadomo jeszcze czy chodzi tu o dwa odrębne typy ciał, czy też o dwie różne funkcje tego samego ciała. Brak równoległości w występowaniu mocnych mutyn i mocnych inhibin u tego samego osobnika przemawia jednak na korzyść pierwszej, dualistycznej koncepcji.

Poza śliną, inhibiny wykryto jeszcze w wydzielinie śluzówki nosa (*Ignatius*, 1937), inhibiny i mutyny w mleku (*Dold*, *Witzmann* i *Kleinen*, 1937). Znalezione w mleku ciała bakteriobójcze

różnią się nieco od inhibin wykrytych w ślinie: są bardziej odporne na wpływy termiczne, giną dopiero w t. 80° C.

Autorzy włoscy (m. inn. ostatnio *Sabastinelli*, 1937) opisują bakteriobójcze działanie soku żołądkowego, całkowicie niezależne od zawartych w nim kwasów. Nie jest wykluczone, że zjawisko to wiąże się z obecnością śliny w treści żołądkowej.

Już po ukończeniu tej pracy, której wyniki referowane były w lipcu 1937 roku we Lwowie (por. Pamiętnik XV-go Zjazdu Lekarzy i Przyrodników). ukazała się praca *E. Piaseckiej-Zeylandowej i J. Zeylanda* p. t. „O powstrzymywaniu wzrostu prątków gruźliczych przez ślinę ludzką” (Gruźlica, XII, 1937, str. 271). Autorzy przebadali ślinę, pochodzącą od 11 osobników (w tym trojga dzieci) na własności hamujące w stosunku do gruźlicy. Ślina pochodząca od rozmaitych osobników wywierała na prątki gruźlicze wpływ hamujący nader różnego stopnia. Autorom nie udało się wykazać związku pomiędzy hamującymi własnościami śliny a odczynem tuberkulinowym u poszczególnych osobników, 1-godzinne przetrzymywanie śliny w temperaturze 56° C nie pozbawia jej własności hamujących, co najwyżej osłabia je tylko (w jednym przypadku).

I. Badania nad istotą bakteriobójczego działania śliny.

Celem niniejszej pracy było przeanalizowanie i s t o t y bakteriobójczych własności śliny oraz prześledzenie i m m u n o b i o l o g i e z n y c h k o n s e k w e n c j i tego zjawiska.

a) *Metodyka.*

Używane przez rozmaitych autorów sposoby określania własności bakteriobójczych śliny sprowadzają się do dwu podstawowych typów: m e t o d y p r o b ó w k o w e j i m e t o d y a g a r k ó w ś l i n o w y c h.

Metoda probówkowa, stosowana oddawna w najróżnorodniejszych odmianach przez szereg autorów, przedstawiała się w sposób następujący: do odmierzonej ilości śliny dodawano ściśle określone ilości zawiesiny bakteryjnej, probówkę wstawiano na pewien przeciąg czasu do cieplarki względnie pozostawiano w temperaturze pokojowej, po czym po pewnym czasie zawartość probówki wysiewano na podłoże stałe, a z liczby wyrosłych kolonii wnioskowano o bakteriobójczych własnościach śliny.

Metoda agarków ślinowych (Speichel-Agar), wprowadzona w roku 1934 przez *Dolda i Weigmanna* przedstawia się następująco: płynny,

ostudzony agar mieszamy ze śliną w stosunku 1 : 1, po czym tak przyrządzoną pożywkę wylewamy na płytkę Petri'ego i pozostawiamy w spokoju aż do zastygnięcia. Następnie na płytkę tę posiewamy drobnoustroje, których wzrost ulegnie zahamowaniu w mniejszym lub większym stopniu, zależnie od zawartości inhibin w ślinie badanej.

Każda z tych metod posiada swoje wady i zalety: tak więc zaletą metody probówkowej jest jej prostota, wadą — niemożność stanowczego rozstrzygnięcia czy bakteriobójcze własności śliny zależą od obecności opisywanych przez *Dolda* inhibin, czy też są wypadkową całego szeregu czynników, jak odczyn środowiska, skład chemiczny śliny, bezpośredni antagonizm zawartych w niej drobnoustrojów i t. p. Metoda agarowa, która pozwala wykluczyć działanie tych wszystkich czynników ubocznych jest dość żmudna i skomplikowana przez co nie nadaje się zupełnie do badań masowych.

Pozostawała więc metoda probówkowa; stosowano ją z małymi zmianami w modyfikacji *Weigmann*a i *Koehn*, przy czym przebieg badania przedstawiał się następująco:

Do 1 ccm świeżej śliny (pobranej tegoż dnia przed 2 — 5 godzinami) dodawano 2 krople świeżo przyrządzonej zawiesiny maczugowców błonicy. Zawiesinę tę przygotowano biorąc dwa uszka bakteryjne 24 godzinnej hodowli szczepu błonicy PW8 na pożywce Löfflera na 4 ccm 50% buljonu (buljon i 0,9% NaCl aa). Gęstość zawiesiny bakteryjnej sprawdzano przy pomocy wzorca. Tak zakażoną ślinę umieszczano na przeciąg 24 godzin w cieplarni, po upływie którego to czasu wysiewano jedno uszko na płytkę Clauberga, rozcierając wysiewany materiał na sektorze równym 1/6 płytki. Ostateczne wyniki odczytywano w 48 godzin po wysianiu śliny na płytkę, oznaczając je w sposób następujący:

0 — 50 kolonij	—
50 — 200 kolonij	±
liczniejsze, nie zlewające się jednak kolonie	+
wzrost w postaci jednolitych pasm	++
bujny, zupełnie jednolity wzrost	+++

b) Część doświadczalna.

Pierwsze doświadczenia miały na celu orientacyjne przebadanie podstawowych własności inhibin — przy czym pod pojęciem tym rozumiem c a ł o k s z t a ł t bakteriobójczych własności

śliny. Tak więc w szeregu doświadczeń sprawdzono ciepłochwiejność inhibin, ich miano, przesączalność i t. d. Oto wybrane przykładowo protokoły poszczególnych doświadczeń.

PROTOKÓŁ I.
Ciepłochwiejność inhibin.

Czas działania śliny na bakterie		24 godz.	48 godz.	72 godz.
Ślina 45	niegotowana	+	+	—
	gotowana	+++	+++	+++
Ślina 46	niegotowana	±	—	—
	gotowana	+++	+++	+++

Z protokołu wynika, że u badanych osobników ślina świeża zawiera inhibiny choć indywidualnie w różnej ilości. Frakcja zaś gotowana tej samej śliny jest zupełnie nieczynna, co przemawia za ciepłochwiejnością inhibin.

Ponieważ przetrzymywanie śliny w cieplarni dłużej niż przez dobę powoduje daleko idący rozkład i w rezultacie stwarza nowe, sztuczne warunki, całkowicie odmienne od tych jakie panują w ustroju, przeto w dalszych doświadczeniach zrezygnowano z określania liczby drobnoustrojów zawartych w ślinie po upływie 48 i 72 godzin, ograniczając się jedynie do jednorazowego przesiania śliny.

Wydało się ciekawym sprawdzić jakie jest miano inhibin, to znaczy w jakich rozcieńczeniach są one jeszcze czynne. Oto przykładowy protokół:

PROTOKÓŁ II.
Miano inhibin.

Rozcieńczenia śliny		1/1	1/10	1/20	1/40	1/80
Ślina 4	niegotowana	++	++	+	++	+++
	gotowana	+++	+++	+++	+++	+++

Widzimy rzecz napozór dziwną: ślina rozcieńczona 1 : 20 wykazuje silniejsze własności bakteriobójcze od śliny nierozcieńczonej. Zjawisko to można sobie wytłumaczyć przyjmując, że w ślinie nierozcieńczonej istnieje dużo ciał, będących dobrą pożywką dla bakteryj, co maskuje działanie inhibin. Maximum bakteriobójczego działania śliny występuje w rozcieńczeniach 1 : 10—1 : 40. Przy dalszym rozcieńczeniu ślina stopniowo traci swe własności bakteriobójcze.

P R O T O K Ó Ł III.
Trwałość inhibin.

Ślina 27 MH	Rozcieńczenia				
	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16
Świeża	++	++	+	+	++
8 dni chłodni	++	++	++	+++	+++
8 dni ciepłoty pokojowej	+++	+++	+++	+++	+++

Uwaga: frakcje gotowane śliny wykazywały wszędzie wzrost +++.

Z protokołu powyższego wynika, że dłuższe przetrzymywanie śliny w chłodni osłabia jej własności bakteriobójcze. Ciepłota pokojowa niszczy inhibiny o wiele silniej w ciągu tego samego czasu.

Z innych spostrzeżeń w tej mierze ograniczę się tylko do wzmianki, że ślina wysuszona traci całkowicie swe własności bakteriobójcze; osad pozostały po wysuszeniu, zawieszony w wodzie, okazuje się całkowicie nieczynny.

Pragnąc wyjaśnić czy własności bakteriobójcze śliny zależą od ciał rozpuszczonych w ślinie, czy też są związane ze składnikami morfotycznymi śliny, przebadano porównawczo na obecność inhibin przejrzysty płyn znajdujący się ponad odstałym osadem i sam osad, zawieszony w soli, doprowadzony objętościowo do ilości początkowej.

Jak widać z poniższego protokołu własności bakteriobójcze śliny są silniej zaznaczone w osadzie, różnice jednak pomiędzy osadem a płynem noszą jedynie charakter ilościowy.

PROTOKÓŁ IV.
Inhibiny w płynie i w osadzie.

Ślina 4 WH	Rozcieńczenia				
	1/1	1/10	1/20	1/40	1/80
W pełnym składzie	±±	++	++	++	++++
Płyn z nad osadu	++	++	++	++	++++
Osad	++	+	±±	++	++++

W ścisłym związku z tym doświadczeniem stoi najpewniej spostrzeżenie, że ślina jednego i tego samego osobnika wielokrotnie badana wykazuje dość znaczne różnice w zawartości inhibin, które to wahania pokrywają się wyraźnie z *w y g l ą d e m* śliny: ślina jasna, wodnista, pobrana „na głodno“, wydzielająca się obficie działa słabiej od śliny gęstej, z dużym osadem, uzyskanej od osobnika, któremu wydzielanie śliny w danej chwili sprawia trudność. Te dwa rodzaje śliny odpowiadają — jeżeli użyjemy terminologii stosowanej przez farmakologów — ślinie sympatycznej i parasympatycznej. Używając zaś pojęć stworzonych przez fizjologów możemy mówić o ślinie czynnej (uzyskanej przy pomocy poruszania szczęką w sposób naśladujący żucie) i o ślinie biernej, wyciekającej samoistnie z pół-otwartych ust. Większa ilość inhibin występuje w ślinie gęstej, sympatycznej, czynnej — co stoi w związku z większą zawartością osadu w tej ostatniej.

Ciekawie zarysowała się również sprawa przesączalności inhibin; okazało się, że wprawdzie ślina sączona posiada wyraźnie

PROTOKÓŁ V.
Przesączalność inhibin.

Działanie śliny na bakterie przez	Ślina w pełnym składzie		Przesącz śliny (Chamb. L3, L5)	
	niegotowana	gotowana	niegotowana	gotowana
24 godziny	+	++++	++	++
48 godzin	+	++++	+	+
72 godziny	±	++++	±	±

zaznaczone własności bakteriobójcze, ale są one związane z innym mechanizmem, gdyż występują także i we frakcji gotowanej.

W ten sposób dzięki przestrzeganiu zasady **nastawiania doświadczeń kontrolnych** udało się uniknąć błędu, związanego z powierzchowną obserwacją, jaki popełnili m. inn. *Clauberg*, a później i *Wehrse*, przypisując ślinie sączonej silniejsze nawet działanie od śliny niesączonej.

Inhibiny a „Blutgruppenferment”.

Stwierdzone w badaniach wstępnych cechy inhibin, jak: ciepłochwiejność, nieprzesączalność oraz ściślejszy związek z osadem, nasunęły przypuszczenie, że inhibiny są może jeśli nie identyczne to pokrewne t. zw. „*Blutgruppenfermentowi*” — zacyzynowi, który rozkłada element grupowy zawarty w ślinie. Badania porównawcze śliny na obecność fermentu grupowego i inhibin jednocześnie nie stwierdziły żadnej równoległości pomiędzy tymi zjawiskami. Podobnie nie udało się pasażować inhibin ze śliny na ślinę, to znaczy uaktywniać ślinę nieczynną odrobiną śliny, zawierającej silne inhibiny.

Antagonizm bakteryj a inhibiny.

W ślinach o silnie zaznaczonych w stosunku do błonicy własnościach bakteriobójczych w wielu przypadkach spotykano drożdże. Niejednokrotnie zaobserwowano, że kolonie błonicy, wyrastające w sąsiedztwie kolonii drożdży są wyraźnie zniekształcone, brzegi ich pozazębiane, nadżarte. Te spostrzeżenia zachęciły nas do systematycznego przebadania stosunku drożdży do błonicy. Badania przeprowadzano posiewając jednocześnie określone ilości obu gatunków drobnoustrojów na bulion i oznaczając następnie po 24 godzinach stopień wzrostu każdego z gatunków przez wysiane kropli bulionu na płytkę *Clauberga*.

Wnioski: drożdże wywierają silny wpływ hamujący na wzrost błonicy, albowiem posiane wraz z nią w stosunku 1 : 25 (liczby wyjściowe: 10^{-5} błonicy = 102.000, 10^{-4} drożdży = 4.000) hamują prawie zupełnie wzrost maczugowców błonicy.

P R O T O K Ó Ł VI.

Błonica Drożdże	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8} (102)
10^{-1}	±	—	—	—	—
10^{-2}	+	±	—	—	—
10^{-3}	++	+	—	—	—
10^{-4} (ca 4000)	+++	+	±	—	—

Uwaga: plusy oznaczają stopień wzrostu błonicy, drożdże wyrastały wszędzie +++.

Teraz z kolei należało przeanalizować czy chodzi tu o bezpośrednie działanie drożdży na błonicę czy też o wpływ produktów przemiany materii, wywołujących zmianę pH i wtórnie przyczyniających się do zahamowania wzrostu błonicy. W tym celu przygotowano jałowy przesącz 72 godzinnej hodowli drożdży na bulionie. Przy pomocy tego „antivirusu drożdżowego” nie udało się wywołać zahamowania wzrostu błonicy ani na płycie ani na bulionie. W ten sposób doszliśmy do wniosku, że *antagonizm drożdży do błonicy* nosi charakter *bezpośredni*. Zagadnieniu, czy zjawisko to posiada jakiegokolwiek znaczenie immunobiologiczne poświęcony będzie specjalny rozdział w części następnej tej pracy.

Poza tym stwierdziłem, że pewne zarodnikowce (*b. subtilis* i *b. mesentericus*) wpływają w podobny sposób na błonicę jak drożdże. Wpływ tych bakterij zaznacza się jednak stosunkowo późno (po 72 godzinach dopiero) i występuje specjalnie wyraźnie w gotowanej frakcji śliny dokąd dzięki swej dużej odporności na czynniki termiczne przechodzą zarodniki obu tych drobnoustrojów.

M u t y n y .

Występowania t. zw. przez *Dolda* *mutyn* na naszym materiale nie obserwowano. Przyczyna tego leżała przypuszczalnie w odrębnej metodyce pracy; dla wykazania mutyn trzeba maczugowce błonicy przenosić ze śliny na ślinę, zmiany przynależ-

ności gatunkowej szczepu występują dopiero po 3 — 6 takich pasażach. W naszych doświadczeniach błoniec posiewano na ślinę tylko jeden raz, nie przenosząc na świeżą porcję śliny weale. Tym nie mniej udało się raz zaobserwować jak ślina Nr. 4. pochodząca od osobnika, który nie był nosicielem ani błonicy ani pseudoblonicy, zmieniała po 72 godzinach działania typowy szczep błonicy PW8 w S—pseudoblonicę (rozszczepiającą sacharozę). Zjawisko to dało się powtórzyć dwukrotnie przy użyciu śliny pochodzącej od tego samego osobnika, dalsze próby dawały jednak stale wynik ujemny.

W n i o s k i .

Reasumując:

1. Doświadczenia nasze potwierdziły wyniki uzyskane przez *Dolda i Weigmanna*, że w ślinie ludzkiej znajdują się ciepłochwiejne ciała bakteriofagowe; nie udało się nam natomiast wykazać, że ciała te dają się przesączyć przez filtr *Chamberlanda*.

2. Osad jest najczynniejszą częścią śliny; i zapewne w związku z tym ślina sympatyczna, gęsta, „czynna“ działa silniej od śliny wodnistej, parasympatycznej, „biernej“.

3. Inhibiny mają swą zonę zahamowania, miano ich sięga 1/40 — 1/80.

4. Drożdże działają hamująco na wzrost błonicy; zjawisko to występujące bardzo wyraźnie w próbach *in vitro* związane jest z bezpośrednim antagonizmem tych drobnoustrojów.

5. W jednym przypadku zaobserwowano istnienie „mutyn“ — przemieniających błoniec w S-pseudoblonicę — o charakterze niestałym, które z nieuchwytnych przyczyn zniknęły ze śliny badanego osobnika.

II. Badania nad immunobiologicznym znaczeniem śliny.

We wszystkich dotychczasowych pracach główny nacisk kładziono na przebadanie i s t o t y inhibin, nie poświęcając prawie zupełnie uwagi temu, czy inhibiny odgrywają jakkolwiek rolę w procesach obronnych ustroju i jakie jest ich z n a c z e -

n i e dla patogenezy i epidemiologii schorzeń, dla których wrota zakażenia leżą w jamie ustnej.

Wyrazem niedocenywania tej części zagadnienia jest liczba przypadków, przebadanych przez poszczególnych autorów. Stosunki w tej dziedzinie zilustruje następujące zestawienie:

A u t o r	R o k	Liczba przebadanych przypadków
Dold i Weigmann	1934	7 w tym 3 dzieci
Wehrse	1935	4
Pesch i Damm	1936	5
Weigmann i Koehn	1936	7
Weigmann i Noeske	1937	11

Jak wynika z powyższego liczba przebadanych przypadków waha się w granicach od 4 do 11, co nie pozwala zupełnie na ustalenie czy inhibiny odgrywają jakąś rolę w mechanizmie obronnym ustroju, czy też chodzi tu tylko — jak chce *Clauberg* — o zjawisko czysto laboratoryjne, występujące jedynie in vitro, pozbawione wszelkiego znaczenia dla żywego ustroju.

To też zdanie *Dolda i Weigmann*a, że własności bakteriobójcze śliny posiadają dla patogenezy i epidemiologii błonicy „co najmniej to samo, a prawdopodobnie o wiele większe znaczenie aniżeli obecność antytoksyny błonicznej w krwi i tkankach” traktować należy jako hipotezę, niepopartą wystarczającym materiałem dowodowym.

Pragnąc tedy wyjaśnić znaczenie immunobiologiczne inhibin postanowiliśmy podejść do zagadnienia od strony odmiennej:

a) *Materiał.*

Przebadano 152 osoby na obecność inhibin w ślinie. Oprócz własności bakteriobójczych śliny uwzględniano: a) płeć i wiek badanego osobnika, b) jego anamnezę błonicy (chorował, szczepiony, nosiciel), c) zapadalność na płonice i anginy, d) stan uzębienia, e) stan migdałków, f) zdolność wydzielania elementu grupowego ze śliną.

Na badany materiał złożyło się:

1. 41 dorosłych osób (personel szpitalny, studenci i t. p.)
2. 111 dzieci w wieku od 7 do 16 lat, z czego:
100 dzieci z „Domu Sierot” dra *Korczaka*,
7 z kliniki laryngologicznej,
4 dzieci — pacjenci prywatni.

Materiał dziecięcy (111 osób) przebadano dokładnie, uwzględniając wszystkie wyżej wymienione punkty, u dorosłych uwzględniano jedynie wiek i ew. wpływ palenia papierosów.

b) Metodyka badań.

Własności bakteriobójcze śliny określono metodą, opisaną w części poprzedniej, przy czym starano się pobierać ślinę zawsze w jednakowych warunkach, w dwie godziny po pierwszym śniadaniu, około godziny 11 rano. Każdą ślinę badano w trzech frakcjach:

1. ślinę świeżą na nosicielstwo,
2. ślinę świeżą, zakażoną maczugami błonicy, na inhibiny,
3. ślinę inaktywowaną przez 10-cio minutowe gotowanie — na inhibiny jako kontrolę.

We wszystkich bez wyjątku przypadkach stwierdzono, że na ślinie gotowanej maczugowce błonicy wykazywały wzrost trzy plusowy, natomiast wzrost bakterij błonicych na ślinie świeżej wahał się w granicach od — do ++. Tak więc każda ślina wykazywała własności bakteriobójcze — występujące różnice posiadały charakter jedynie ilościowy.

Pragnąc uwypuklić te właśnie ilościowe różnice uznaliśmy obecność inhibin jedynie w tych przypadkach, gdy wzrost maczugowców błonicy był zupełnie (—) lub prawie zupełnie (+) zahamowany. Zjawisko to — występujące w ca 25% przypadków — stało się punktem wyjścia dla dalszych rozważań.

W doświadczeniach swoich — w przeciwieństwie do *Weig-manna i Koehn* — wysiewaliśmy badany materiał tylko jeden raz, po 24 godzinach. Okazało się bowiem, że poddawanie bakterij działaniu śliny przez dłuższy okres czasu (48, 72 godz.) zaciera rysujące się początkowo wyraźnie różnice pomiędzy poszczególny-

mi ślinami, a daleko posunięty rozpad śliny nie pozwala na przeprowadzenie jakichkolwiek analogii między procesami in vitro a zjawiskami odbywającymi się w żywym organizmie.

W badaniach tych dane dotyczące poszczególnych osobników zestawiono na t. zw. „kartach inhibinowych“. Oto wypełniony schemat kilku takich kart inhibinowych:

L. p..	45	85/36 int.
Imię i nazwisko	Irena A.	Hersz
Wiek, zawód	22 l. stud. polit.	11 lat
Błonica	—	+ 1934
Nosiciel	—	—
Szczepiony	—	—
Odczyn Schicka		
Płonica	—	—
Anginy	+	+
Grupa krwi	A	O
Wydzielacz	+	+
Stan uzębienia	+	
Migdałki	małe	średnie, zrazowate
Dieta	mieszana	internatowa
Pali	—	—
Inhibiny: wzrost		
błonicy na ślinie	21.IV.37	16.V.37
świeżej	+	+
gotowanej	+++	+++

c) Zestawienie wyników.

W wypadku zahamowania wzrostu błonicy w blisko połowie przypadków (18 na 40 = 45%) stwierdzano na płytkach obecność drożdży. Wobec tego, że w szeregu doświadczeń wykazano silny antagonizm drożdży w stosunku do błonicy (por. część poprzednią tej pracy) rozpoznawano wtedy obecność „i n h i b i n d r o ż d z o w y c h“.

W pozostałych przypadkach, kiedy na płytkach nie znajdo-

wano żadnych drobnoustrojów, które na drodze oddziaływania antagonistycznego mogłyby zahamować wzrost maczugowców błonicy, rozpoznawano „i n h i b i n y w ł a ś c i w e”.

Wyniki zestawiono w szereg tablic uwzględniając wszystkie dane, zebrane w toku doświadczeń.

T A B L I C A I.
Inhibiny a wiek badanych osobników.

Wiek	dzieci 7 — 16 lat	Dorośli 17 — 56	R a z e m
liczba przypadków	111	41	152
inhibiny właściwe	15 13,5%	7 17,1%	22 14,5%
inhibiny drożdżowe	13 11,7%	5 12,2%	18 11,8%

Z powyższej tablicy wynika, że wiek nie wpływa zupełnie na częstość występowania inhibin drożdżowych. Co się tyczy inhibin właściwych, to z powyższego zestawienia trudno wyciągnąć wniosek, jaki wysuwają *Dold i Weigmann* na zasadzie 7 przebadanych przez siebie przypadków, twierdząc, że ślina dorosłych wykazuje silniejsze własności bakteriobójcze niżeli ślina dzieci, bowiem dostrzeżona przez nas różnica (13,5% — 17,1%) mieści się doskonale w granicach błędu prawdopodobnego.

Podobnie nie zaznaczają się żadne różnice w częstości występowania inhibin w związku z płcią. Uderza jedynie trudna do wyjaśnienia większa liczba inhibin drożdżowych u dziewcząt:

Tablica III ilustruje stosunek stanu uzębienia do występowania inhibin.

Z zestawienia tego widać, że podczas gdy inhibiny właściwe rozmieszczone są równomiernie w obu grupach, i n h i b i n y d r o ż d ż o w e występują częściej u dzieci o uzębieniu złym (*caries*) lub średnim (braki w uzębieniu, plomby). Występowaniu inhibin drożdżowych sprzyja najwidoczniej pozostawanie w jamie ustnej resztek jedzenia, które stanowią dobrą pożywkę dla drożdży.

T A B L I C A II.
Inhibiny a płeć badanych osobników.

Płeć	mężczyźni	kobiety	razem
liczba przypadków	23	18	41
inhibiny właściwe	5	2	7
inhibiny drożdżowe	3	2	5
płeć	chłopcy	dziewczęta	razem
liczba przypadków	55	56	111
inhibiny właściwe	8	7	15
	13,6%	12,5%	13,5%
inhibiny drożdżowe	3	10	13
	5,4%	17,7%	11,7%

T A B L I C A III.
Inhibiny a stan uzębienia badanych dzieci.

Stan uzębienia	dobry	średni i zły	razem
liczba przypadków	49	62	111
inhibiny właściwe	6	9	15
	12,2%	14,5%	13,5%
inhibiny drożdżowe	2	11	13
	4,1%	17,7%	11,7%

Jeżeli cały materiał dziecięcy podzielimy na dwie grupy w zależności od stanu migdałków, to uzyskamy następujące zestawienie:.

T A B L I C A IV.
Inhibiny a stan migdałków

Migdałki	zdrowe	chore	razem
liczba przypadków	69	42	111
inhibiny właściwe	13	2	15
	18,8%	4,8%	13,5%
inhibiny drożdżowe	7	6	13
	4,1%	14,3%	11,7%

W zestawieniu tym pod pojęciem „migdałki chore“ rozumiano migdałki zaczerwienione, z czopami, z nalotem, b. duże, zrazowate, niesymetryczne, zbliżnowaciale i wycięte. Uderza wyraźna korelacja między prawidłowym stanem migdałków a obecnością inhibin właściwych w ślinie, oraz brak wszelkiego związku między występowaniem inhibin drożdżowych a stanem migdałków. Obecność inhibin właściwych związana jest z prawidłowym stanem migdałków. Próbę wyjaśnienia związku przyczynowego, zachodzącego między tymi zjawiskami, podjęto w jednym z następnych rozdziałów tej pracy. Tutaj nawiasowo zaznaczymy, że spostrzeżenie to można interpretować dwojako: można przypuszczać, że inhibiny stanowią wydzielinę migdałków; uszkodzenie tych ostatnich pociągałoby za sobą ich niedomogę wydzielniczą. Skądinąd można założyć, że inhibiny stanowią pierwszą linię obronną ustroju, której przełamanie dopiero wtórnie powoduje wciągnięcie migdałków w walkę z drobnoustrojami: w ten sposób uszkodzenie migdałków byłoby nie przyczyną lecz następstwem braku inhibin. Która z powyższych koncepcyj jest słuszna tego spostrzeżenie nasze nie wyjaśnia. Dla należytego pogłębienia tej sprawy należało sięgnąć z doświadczeniami po materiał kliniczny.

Pragnąc wyświetlić rolę migdałków w występowaniu inhibin przebadaliśmy 15 osób — skierowanych na Klinikę Laryngologiczną dla wykonania tonsillectomii. W 4 przypadkach stwierdzono obecność inhibin drożdżowych, zaledwie w 1 wykryto inhibiny właściwe. Dane te — o ile wolno wyciągnąć jakiegokolwiek wnioski z tak szczupłego materiału — zgadzają się z wynikami zestawionymi w tabl. IV-ej.

W 9 przypadkach określono własności bakteriobójcze śliny porównawczo dwukrotnie: przed i po zabiegu. W 6 przypadkach dostrzeżono nieznaczny spadek własności bakteriobójczych śliny w porównaniu z pobraniem pierwszym. Różnice te jednak słabo tylko przekraczały granicę błędu doświadczalnego, tak że wyniki te nie upoważniają do żadnych wniosków.

Materiał dziecięcy, na którym przeprowadzano badania pochodził, jak już wzmiankowałem, z sierocińca. Znajdujące się tam dzieci przebywały w identycznych warunkach epidemiologicznych i pozostawały pod stałą opieką lekarską. W tych warunkach nie było rzeczą trudną ustalić na podstawie „książki zdrowia“, które

z dzieci zapadały na określone choroby zakaźne i zgrupować materiał w zależności od uzyskanych danych. W zestawieniu uwzględniano jedynie zapadalność na błonicę, płonicę i anginy, jako na choroby, dla których wrota zakażenia leżą w obrębie jamy ustnej. O ile czas przebywania dziecka w sierocińcu i związanej z tym obserwacji był krótszy od 1½ roku, dziecko umieszczano w rubryce „niewiadomo”. W tablicy V zestawione są uzyskane wyniki.

T A B L I C A V.
Inhibiny a zapadalność na choroby zakaźne.

Zapadalność na błonicę, płonicę i anginy	chorowały	nie chorowały	niewiadomo	razem
liczba przypadków	59	34	18	111
inhibiny właściwe	3 5,08%	11 32,35%	1	15 13,51%
inhibiny drożdżowe	8 13,56%	3 8,82%	2	13 11,71%

Z tabelki powyższej wynika, że inhibiny drożdżowe nie pozostają w żadnym związku z zachorowalnością na błonicę, płonicę czy anginy a obecność ich w ślinie nie chroni osobnika przed zapadnięciem na któreś z tych schorzeń. Inaczej ma się sprawa z inhibinami właściwymi. Tutaj występuje wybitna korelacja między obecnością inhibin właściwych a niezapadalnością na określone choroby. Zanalizujemy najpierw dokładniej dane liczbowe: inhibiny właściwe występują u osobników zdrowych w 32,35% przypadków, u osobników, które kiedyś chorowały, tylko w 5,08% przypadków to jest 6 razy rzadziej. Różnica w występowaniu inhibin właściwych w tych dwu grupach dzieci wynosi zatem 27,27%. Błąd prawdopodobny, obliczony dla tej różnicy wg. wzoru

$$\pm \sqrt{x^2 + y^2}, \text{ gdzie } x = \pm \sqrt{\frac{p' \cdot 100 - p}{n}} \text{ a } y = \pm \sqrt{\frac{p' \cdot (100 - p')}{n}}$$

wynosi 8,51%. Przez x i y rozumiemy błędy prawdopodobne dla poszczególnych kategorii dzieci, przez p i p' oznaczamy częstość

występowania danej cechy w %%, n i n' określa nam liczbę przypadków wśród których badana cecha występuje. Otóż, jak z dokładnego obliczenia wynika, różnicy tej wynoszącej 27,27% nie można tłumaczyć przypadkiem, związanym ze szczupłością materiału, przewyższa ona bowiem trzykrotny błąd prawdopodobny, który w danym wypadku wynosi $\pm 25,53\%$.

Jeszcze wyraźniejsze różnice otrzymamy, jeżeli zebrany materiał zgrupujemy w ten sposób, że spośród dzieci, które nie chorowały wyłączymy dzieci o migdałkach zmienionych chorobowo. Dzieci te — pozornie zawsze zdrowe — mają na migdałkach wypisaną historię chorób przebytych w dzieciństwie. Oto zestawienie zmodyfikowane w sposób powyższy:

T A B L I C A VI.

Zapadalność na błonicę, płonicę i anginy	chorowały o chor. migd.	nie chorow. o zdr. migd.	niewiadomo	razem
liczba przypadków	75	26	10	111
inhibiny właściwe	4	10	1	15
	5,33%	38,46%		13,51%

Różnica w częstości występowania inhibin właściwych wynosi w danym zestawieniu $38,46\% - 5,33\% = 33,13\%$. Odpowiedni trzykrotny błąd prawdopodobny, wyliczony wedle zasad opisanych wyżej, wynosi dla tej różnicy 29,67%. Innymi słowy przy tym układzie materiału jeszcze wyraźniej występuje korelacja między niezapadalnością na błonicę, płonicę i anginy a występowaniem inhibin właściwych w ślinie. Stosunek częstości występowania inhibin właściwych w tych dwu kategoriach dzieci wynosi 1 : 7.

Wobec tego, że w pracy naszej badaliśmy jedynie zachowanie się śliny w stosunku do maczugowców błonicy, przeto wyprawdzanie wniosków ogólnych o związku tych właśnie inhibin błonicy z zapadalnością na płonicę i anginy może się wydawać nieuzasadnione. Tak jednak nie jest. Prace *Dolda i Weigmanna*, jak również spostrzeżenia dawniejszych autorów, wyraźnie wskazują na wielokierunkową, nieswoistą działalność inhibin. Posługiwaliśmy się w naszych doświadczeniach maczugowcami błonicy

ze względów technicznych (łatwość odczytywania wyników na pożywece selekcyjnej, opracowana metodyka); poczynione w toku pracy spostrzeżenia nad nieswoistością inhibin upoważniały nas do stawiania sprawy na szerszej płaszczyźnie. Nie od rzeczy będzie jednak przytoczyć zestawienia tylko dla błonicy. Dotyczyć one będą zapadalności na błonicę i nosicielstwa.

Oto ten sam materiał dziecięcy w tym nowym oświeceniu.

T A B L I C A VII.

Zapadalność dzieci na błonicę	chorowały	nie chorowały	razem
liczba przypadków	13	98	111
inhibiny właściwe	—	15	15
inhibiny drożdżowe	2	11	13

W n i o s e k: na błonicę zapadają dzieci pozbawione inhibin. Tabelka ta potwierdza wnioski wysunięte wyżej z szerszego materiału.

A teraz stosunek inhibin do nosicielstwa. Przebadano ze względów technicznych jedynie 60 dzieci, posiewając wacikiem odrobinę śliny na płytke *Clauberga*.

T A B L I C A VIII.
Inhibiny a nosicielstwo błonicy.

Nosicielstwo	błonicy i ew. pseudobłon.	samej pseudobłonicy	brak nosicielstwa	razem
liczba przypadków	15	10	35	60
inhibiny właściwe	1	—	5	6

Z tablicy VIII można odczytać, że nosicielstwo maczugowców błonicy i ich pochodnych (wg. *Dolda* i *Weigmann*a ślina powoduje przechodzenie błonicy w pseudobłonicę) kojarzy się — podobnie jak i zapadalność na błonicę — z brakiem lub rzadszym występowaniem inhibin właściwych. Niskie stosunkowo liczby nosicielstwa położyć trzeba na karb metody: badano nie śluz z migdałków ale ślinę.

Ponieważ prace z całkowicie odrębnej dziedziny (*Putkomen-* badania nad izoaglutyninami w ślinie) wskazywały na możliwość pojawienia się w ślinie przeciwciał zawartych w surowicy, badano porównawczo dzieci szczepione przeciw błonicy i nieszczepione na obecność inhibin w ślinie. Większych różnic nie stwierdzono (szczepieni 14,3%, nieszczepieni 12,2%).

Pragnąc wyjaśnić, czy palenie papierosów, z następowym wzrostem rodanków w ślinie, zwiększa jej własności bakteriobójcze, zgrupowano materiał w sposób następujący:.

T A B L I C A IX.
Inhibiny a palenie tytoniu.

dorośli	niepalący	palący	razem
liczba przypadków	25	16	41
inhibiny właściwe	4	3	7
	16,0%	18,7%	17,1%
inhibiny drożdżowe	3	2	5
	12,0%	12,5%	12,2%

Nie stwierdzono zatem wśród dorosłych żadnej różnicy w częstości występowania inhibin u osobników używających i nie-używających tytoniu.

W związku ze spostrzeżeniem, że ślina osobników o chorych migdałkach zawiera rzadziej inhibiny właściwe od śliny ludzi o zdrowych migdałkach postanowiliśmy przebadac działanie bakteriobójcze wyciągów z migdałków. Za materiał służyły nam migdałki, usunięte na drodze operacyjnej ludziom żywym, tegoż samego dnia, na 3 — 6 godzin przed wykonaniem badania. Migdałki te były z reguły zmienione chorobowo. Porównawcze badania bakteriobójczego działania śliny i wyciągów z migdałków dały wyniki przedstawione w tablicy X.

Protokoły te nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków, dopuszczając najrozmaitsze interpretacje.

T A B L I C A X.

p o d ł o ż e	stopień wzrostu błonicy frakcja		u w a g i
	niegotow.	gotowana	
ślina	+	+++	100% w rozmaitych rozcieńczeniach
popłuczyny z migdałków	+	+++	
wyciąg wodny z migd.	++	+++	

Fakt, że popłuczyny uzyskane przez jednorazowe obmycie migdałka w roztworze fizjologicznym NaCl wykazują stosunkowo silne własności bakteriobójcze, daje się wytłumaczyć bądź obecnością resztek śliny na powierzchni migdałka, bądź też przejściem do płynu popłuczynowego mechanicznie wyciśniętej z krypt wydzieliny migdałków.

Spostrzeżenie, że wyciąg wodny z migdałków nie posiada prawie wcale własności bakteriobójczych, można tłumaczyć bądź pierwotnym brakiem ciał bakteriobójczych w migdałkach, bądź też nadmiarem obojętnych ciał białkowych, które maskując wpływ inhibin migdałkowych, spowodowały zonę zahamowania, sięgającą poza granice miana własności bakteriobójczych wyciągu.

Skądinąd nie należy zapominać, że badane migdałki pochodziły od osobników chorych, a więc mogły wtórnie utracić swe własności bakteriobójcze.

To też zagadnień nasuwających się tutaj nie należy uważać za rozwiązane: ta część pracy ma służyć tylko za wytyczną dla dalszych, zamierzonych badań w tej dziedzinie, które pozwolą ustalić w sposób bezsporny jakie jest p o c h o d z e n i e inhibin.

Dopatrując się w inhibinach cechy konstytucjonalnej ustroju, w dość znacznej liczbie przypadków określono element grupy w krwinkach i ślinie. W wyniku badań tych nie udało się ustalić zależności pomiędzy wydzielaniem elementu grupowego ze śliną (co stanowi jak wiadomo cechę konstytucjonalną, dziedzicz-

ną), a obecnością inhibin właściwych w ślinie. Nie dostrzeżono też żadnej korelacji z grupami krwi. Badania nad dziedziczeniem inhibin stanowią mają następny etap naszej pracy.

d) Omówienie wyników.

Po zapoznaniu się z wynikami doświadczeń przejdźmy sko-
lei do omówienia związanych z nimi zagadnień.

Na plan pierwszy wysuwa się zagadnienie *z n a c z e n i a* im-
munobiologicznego śliny. Badania nasze wykazały, że ślina odgry-
wa dużą rolę w procesach obronnych ustroju i że stanowi w epide-
miologii błonicy czynnik pierwszej wagi. To, że inhibiny wystę-
pują aż u 40% dzieci, które wykazały duży stopień odporności
w stosunku do istniejących w danym środowisku epidemiologicz-
nym zakażeń, pozwala ocenić ilościowo w sposób wysoce prawdo-
podobny doniosłość roli inhibin. Oczywiście, decydującymi dla na-
leżytej oceny ilościowej zjawiska byłyby przeprowadzane równo-
ległe badania nad obecnością inhibin w ślinie i poziomem anty-
toksyn we krwi. Być może, że duży odsetek dzieci Schick - dodat-
nych i pozbawionych antytoksyn w surowicy a mimo to nie choru-
jących na błonicę, zawdzięcza swą odporność właśnie inhibinom.

Co się tyczy *i s t o t y* inhibin, to praca nasza pozwala
na wyprowadzenie całego szeregu wniosków i w tej mierze:

Tak więc istota bakteriobójczego działania śliny jako mecha-
nizmu odpornościowego nie leży w *a n t a g o n i z m i e* d r o ż-
d z y. Dowodem na poparcie tej tezy jest zupełny brak znaczenia
epidemiologicznego inhibin drożdżowych. Drożdże, które *i n v i t r o*
hamowały wzrost i zabijały maczugowce błonicy, *i n v i v o* nie po-
siadają tego działania. Obecność ich nietylko że nie warunkuje
mniejszej zapadalności na błonicę, ale nie chroni nawet przed no-
sicielstwem. Fakt, że nosicielstwo może współistnieć z obecnością
drożdży w jamie ustnej wskazuje na niemożność walki z nosiciel-
stwem na drodze osiedlania drobnoustrojów tych w jamie ustnej,
płukania ust kefirem *i t. p.*

Próbowano zidentyfikować inhibiny z *c i a ł a m i* o d-
p o r n o ś c i o w y m i s u r o w i c y. *Clauberg* wykazał, że

inhibiny nie są identyczne z dopełniaczem mimo pewnych cech wspólnych (ciepłochwiejność, nieswoistość). Ustalony przez nas brak wpływu szczepień przeciwbłoniecznych na częstość występowania inhibin właściwych pozwala przypuszczać, że obecność inhibin w ślinie nie jest związana z poziomem antytoksyn w surowicy.

Brak związku między występowaniem inhibin a paleniem tytoniu świadczy wymownie, że w zjawiskach tych *r o d a n k i* wogóle nie wchodzi w rachubę.

Niezależność występowania właściwych inhibin od czynników tego rodzaju jak: stan uzębienia, dieta, środowisko, zdaje się wskazywać, że inhibiny stanowią cechę konstytucjonalną ustroju.

Zatem jeśli idzie o istotę bakteriobójczych własności śliny potrafiłszy wykazać, że mechanizm tego zjawiska może być dwojaki:

Bakteriobójcze działanie śliny może zależeć od obecności inhibin drożdżowych, które są wyrazem bezpośredniego antagonizmu drobnoustrojów, jaki występuje *in vitro*. Te inhibiny drożdżowe nie mają w stosunku do błonicy, płonicy i angin żadnego znaczenia immunobiologicznego. Obecność drożdży w jamie ustnej wiąże się z zaniedbanym stanem uzębienia.

Bakteriobójcze działanie śliny może być wreszcie związane z obecnością wykrytych przez *Dolda* inhibin właściwych. Występowanie tych ostatnich posiada duże znaczenie dla procesów obronnych ustroju i stanowi czynnik, który powinien być brany poważnie pod uwagę przy rozpatrywaniu epidemiologii schorzeń zakaźnych.

Wyodrębnienie tej dwoistości mechanizmu bakteriobójczego działania śliny i należyta ocena każdego z nich dały się osiągnąć jedynie dzięki przeprowadzeniu badań na większym materiale, przewyższającym blisko piętnaście razy największą z dotychczas przebadanych liczbę osobników.

e) *Wnioski.*

1. Przebadano 152 osoby na obecność inhibin w ślinie. Wykazano, że w 26,3% przypadków ślina ludzka posiada własności bakteriobójcze silnie zaznaczone.

2. Wykazano, że własności bakteriobójcze śliny zależą bądź od obecności inhibin drożdżowych, bądź też od obecności inhibin właściwych.

3. Inhibiny drożdżowe występują częściej u osobników o zaniedbanym uzębieniu.

4. Inhibiny właściwe występują 6 razy częściej u osobników zdrowych od dziecka niż u takich, które mają w wywiadach błonicę, płonicę czy anginy; występują one 3 razy częściej u osobników o migdałkach zdrowych niż u dzieci z chorymi migdałkami, występują wreszcie wyjątkowo rzadko u osobników będących nościcielami błonicy.

5. Stwierdzono, że własności bakteriobójcze śliny nie są związane z przynależnością ustroju do tej czy innej grupy serologicznej ani też z obecnością elementu grupowego w ślinie, dalej, że nie są zależne od płci, wieku, przebytych szczepień błoniecznych, palenia papierosów.

Na zakończenie pragnę podziękować Panu Profesorowi dr *L. Hirszfelowi*, za podanie mi tematu niniejszej pracy, i za liczne wskazówki, udzielane mi w toku pracy, oraz Pani *R. Amzelównie* za cenne rady i pomoc przy wykonywaniu i opracowywaniu tematu.

De l'Institut d'Hygiène de l'État à Varsovie. Département de Bactériologie et Médecine Expérimentale. Directeur: Prof L. Hirszfeld.

SUR LES PROPRIÉTÉS BACTÉRICIDES DE LA SALIVE HUMAINE ET SUR LEUR VALEUR IMMUNOBIOLOGIQUE.

P a r

ANTONI LANDE

R É S U M É.

Les expériences de l'auteur ont confirmé les observations de Dold et de ses collaborateurs qui ont constaté dans la salive la présence de corps bactéricides thermolabiles. D'après les expé-

riences de l'auteur ces corps passent par le filtre de Chamberland; donc il est impossible de les séparer des autres éléments de la salive.

L'auteur a constaté que le résidu est l'élément le plus actif de la salive. La salive épaisse, sympathique, active a le pouvoir bactéricide beaucoup plus prononcé que la salive parasymphatique.

Le titre des inhibines atteint 1:40—1:80. Parfois on observe une zone d'inhibition. Les saccharomycètes présents dans la salive exercent une action inhibitoire sur la croissance des bac. diphtériques.

Dans un cas, outre les inhibines l'auteur a constaté dans la salive la présence des mutines qui ont changé les b. diphtériques en b. pseudodiphtériques.

Afin de se rendre compte de la valeur immunobiologique des inhibines l'auteur a examiné 152 personnes sur la présence des inhibines dans la salive. Dans 263 p. c. des cas, la salive humaine possède des propriétés bactéricides; dans la moitié de ces cas il s'agit de l'action antagoniste des saccharomycètes, dans l'autre moitié—de la présence des véritables inhibines.

Les inhibines qui ont leur source dans la présence des saccharomycètes sont constatés le plus souvent chez les individus aux dents mal soignés. Les inhibines véritables apparaissent six fois plus souvent chez les individus bienportants depuis leur enfance, que chez les individus qui ont dans l'anamnèse la diphtérie, la scarlatine ou l'angine. Elles apparaissent trois fois plus souvent chez les individus aux tonsilles malades. Elles ne se laissent constater que très rarement chez les porteurs des bac. diphtériques.

Les propriétés bactéricides de la salive ne sont en aucune relation avec le groupe sanguin, avec la faculté d'éliminer les propriétés groupales dans la salive, avec le sexe et l'âge des individus examinés.

P I Ś M I E N N I C T W O :

- 1) *Allmendinger*. Inaug. Diss. Tübingen, 1936. 2) *Arloing*. cyt. wg Clairmont'a. 3) *Besta i Kuhn*. Z. Hyg. 118, 1936, s. 516. 4) *Broadhurst*. Soc. of

Am. Bacter. N. 29—31 1914, N. 1 1915. 5) *Clai mont*. Wien. Klin. Wschr. 1906 s. 1397. 6) *Clauberg*. Zbl. Bakter. I Orig. 134, 1935, s. 96. 7) *Dold*. Der biologie, 1934, s. 233. 8) *Dold*. Kl. Wschr. 1935, I, s. 143. 9) *Dold*. Zbl. Bakter. I Orig. 135, 1935, s. 69. 10) *Dold, Lächele, Du Dscheng Hsing*. Z. Hyg. 118, 1936, s. 369. 11) *Dold i Weigmann*. Z. Hyg. 116, 1934, s. 158. 12) *Dold i Weigmann*. Zbl. Bakter. I Orig. 136, 1936, s. 383. 13) *Dold, Wizemann, Kleinen*. Z. Hyg. 119, 1937, s. 525. 14) *Edinger*. Münch. med. Wschr. 1901, s. 817. 15) *Fleming*. Cyt. wg Kolle, Kraus, Uhlenhuth: Handb. der pathog. Mikroorganismen, III wyd., t. I, s. 357. 16) *Goett*. Cyt. wg Zuberbiera. 17) *Gottlieb i Slicher*. Oesterr. Vjschr. Zahnheilk. 1913, s. 460. 18) *Grabner*. Z. Stomat. No 16, 17, 19, 1934. 19) *Hirszfeld*. Klin. Wschr. No 47, 1931. 20) *Hugenschmidt*. Zbl. Bakter. Ref. 31, 1902, s. 492. 21) *Ignatius*. Z. Hyg. 118. 1936, s. 445. 22) *Kleinen*. Inaug. Diss. Tübingen, 1937. 23) *Krüger*. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. 1922, s. 517. 24) *Lächele*. Inaug. Diss. Tübingen, 1935. 25) *Lande*. Warsz. Czasopismo Lekarskie, No 37-39, 1937. 26) *Lande*. Med. Społ. Dośw. 23, s. 18, 1938. 27) *Lockemann*. Z. Hyg. 111, 1930. 28) *Manfredi*. Cyt. jak 13, s. 721. 29) *Martinotti*. Cyt. jak 13, s. 255. 30) *Miecznikow*. Cyt. jak 13, s. 721. 31) *Müller*. Cyt. jak 13, s. 255. 32) *Oppel*. Cyt. wg Zuberbiera. 33) *Pesch i Damm*. Z. Hyg. 118, 1936, s. 1. 34) *Pesch i Hildebrand*. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. 1932, s. 865. 35) *Prica*. Z. Hyg. 119, 1937, s. 306. 36) *Putkonen*. Akad. Abhandlung, Helsinki, 1930. 37) *Von der Reis*. Münch. med. Wschr. 68, 1921, s. 325. 39) *Ribbert*. Cyt. jak 13, s. 721. 40) *Sabastinelli*. Il Policlinico, 1937, s. 1593. 41) *Sanarelli*. Zbl. Bakter. 10, 1892, s. 817. 42) *Schäfer*. Zbl. Bakter. I Orig. 135, 1936, s. 458. 43) *Schäfer*. Zbl. Bakter. I Orig. 137, 1936, s. 317. 44) *Seitz*. Bakteriologie für Zahnärzte, 1930, s. 184. 45) *Triolo*. Cyt. wg Clairmont'a. 46) *Türkheim*. Fortschr. Zahnheilk. 3, 1927, s. 612. 47) *Wehrse*. Inaug. Diss. Köln, 1935. 48) *Weidenreich*. Cyt. wg Zuberbiera. 49) *Weigmann i Koehn*. Z. Hyg. 118, 1936, ss. 507, 516. 50) *Weigmann i Noeske*. Z. Hyg. 119, 1937, s. 413. 51) *Wizemann*. Inaug. Diss. Tübingen, 1937. 52) *Zuberbier*. P. Arch. Med. Wewn. 12, 1934, s. 313.

Wpłynęło 23.IV.1938.

Z Miejskiego Instytutu Higieny m. st. Warszawy. Kierownik: Dr. A. Ławrynowicz.

WPŁYW HAMUJĄCY INDOLU I HODOWLI PAŁECZKI OKRĘŻNICO- WEJ NA WZROST PAŁECZEK DUROWYCH I PARATYFUSOWYCH.

P o d a ł

Z. T. GRYGLEWICZ

Działanie hamujące indolu na wzrost bakteryj zostało stwierdzone przez *Gordana i Mc.Leod'a* (1926 r.), którzy po lali, że małe stężenia indolu hamują wzrost bakteryj, że „wytwarzanie indolu jest mechanizmem, dzięki któremu pałeczka okrężnicowa utrzymuje swoją dominującą pozycję we florze jelitowej”. Wykazali oni również, że działanie hamujące indolu na rozwój bakteryj jest 2 do 10 razy silniejsze od działania fenolu. To samo stwierdził w roku 1937 *Bauknecht*, podając, że hamujące wzrost bakteryj działanie indolu jest 4 — 15 razy silniejsze od fenolu.

W roku 1929 *Kilborn, Pierce i Tittsler* badając porównawczo wrażliwość różnych bakteryj jelitowych na działanie indolu podają, że szczepy z grupy *Salmonella paratyphi* były najbardziej wrażliwe a *Escherichia coli* najoporniejsze. *Tittsler i Sandholzer* w 1935 r. podają wynik spostrzeżeń nad hamującym działaniem indolu i stwierdzają, że indol w roztworze 1 : 1500 hamuje wszystkie typy *b. coli*, a w rozcienieniu 1 : 5000 nie hamuje żadnego, że różnicy w wrażliwości między typami *Escherichia coli*, *Aerobakter* i grupą pośrednią *Escherichia — Aerobacter* nie ma; nie stwierdzili oni również związku między wrażliwością na indol i zdolnością wytwarzania tegoż przez bakterie. Stwierdzali, nato-

miast, różną wrażliwość na indol poszczególnych szczepów w obrębie jednego gatunku.

W pracy *Ralph L. France* (1936) potwierdzono wnioski poprzedniej pracy, zmieniając nieco granice rozcieńczeń indolu działających hamująco, a mianowicie stwierdzono, że wszystkie hodowle rosły w rozc. 1 : 3000 a nie rosły w rozc. 1 : 500. 90% hodowli ulegało zahamowaniu w rozcieńczeniach od 1 : 1800 — 1 : 2300.

Powyższe spostrzeżenia stwierdzają wyraźne działanie hamujące indolu na wzrost bakteryj nie wyłączając wytwarzającej indol pałeczki okrężnicowej. Jednak stężenia indolu hamujące rozwój bakteryj, wykazane w powyższych doświadczeniach, w warunkach naturalnych, to jest w kale i jelitach, nie znajdują się. W badaniach tych najmniejszym stężeniem zdolnym zahamować rozwój niektórych bakteryj jest roztwór indolu 1 : 5000, gdy badania kału na zawartość indolu wykazały (według *Pierce*), że kał może zawierać maximum 15,6 mg indolu na 157 gr. kału co wynosi mniej więcej jedną część na 10000. Jest to zaledwie połowa najmniejszego stężenia hamującego wzrost bakteryj. Badania zaś *Hoena* wykazały w kale ludzkim znacznie mniejszą ilość indolu bo 0,0025 mg., w 1 gr., co będzie stanowiło stężenie 1 : 400000. *Tittsler i Sandholzer* przyjmują, że ilość indolu znajdująca się w zawartości jelit człowieka jest większa od stwierdzanej w kale, gdyż indol częściowo jest wchłaniany w jelitach a częściowo rozkładany. Zresztą w przewodzie pokarmowym drobnoustroje podlegają działaniu nie tylko indolu lecz również skatolu i fenolu. *Hoen* badał wprawdzie zawartość indolu w jelitach szczura i kota, największe wartości znalazł w kiszce ślepej kota, gdzie stwierdził 0,01 mg. w 1 cm³ to jest 1 gr. na 100000. Są to ilości wielokrotnie niższe od hamujących rozwój bakteryj.

Bauknecht wykazuje działanie hamujące indolu w granicach rozcieńczeń od 1 : 1000 do 1 : 4000, jednakowe dla pał. okrężnicowej, wytwarzającej indol i niewytwarzającej indolu, również dla pałeczek chorobotwórczych, jak pał. czerwonej, pał. duru brzuszno-

Spostrzeżenia moje objęły następujące zagadnienia: 1. Ja-

ka ilość indolu hamuje wzrost pałeczki okrężnicowej, wytwarzającej indol i nie wytwarzającej indolu oraz pałeczek durowych i paratyfusowych. 2. Określenie ilości indolu, wytwarzanej przez pał. okrężnicową w hodowli na bulionie tryptofanowym. 3. Jaki może mieć wpływ na wzrost i własności pałeczki durowej ilość indolu, wytworzona przez pałeczkę okrężnicową (w przesączu hodowli). 4. Stwierdzenie wpływu hamującego hodowli pał. okrężnicowej.

Rozcieńczenia indolu sporządzałem na 2% wodzie peptonowej w następujących stosunkach 1 : 1000; 1 : 1500; 1 : 2000; 1 : 3000. Rozlewałem po 2 cm³ do probówek i zasiewałem każdy badany szczep na wyżej wymienione rozcieńczenia. Po 48 godzinach hodowania porównywałem intensywność zmętnienia w porównaniu z kontrolą. Stopień zmętnienia określałem przez —, +, ++, +++, 11 szczepów pałeczki okrężnicowej, wytwarzającej indol zostały całkowicie zahamowane w rozcieńczeniu 1 : 1000, 3 szczepy w rozc. 1 : 1500. Na 10 szczepów pał. okrężnicowej, niewytwarzającej indolu 8 szczepów zostało całkowicie zahamowane w rozc. 1 : 1500, 2 szczepy w rozc. 1 : 2000. Na 10 szczepów pał. durowej 4 szczepy zostały zahamowane w rozc. 1 : 1000, 6 szczepów w rozc. 1 : 1500.

3 szczepy pał. paratyfusowej A zostały zahamowane w rozc. 1 : 1500. 2 szczepy pał. paratyfusowej B zostały zahamowane w rozc. 1 : 1500 a 1 szczep w rozc. 1 : 2000. Szczep pał. paratyfusowej C i pał. Gärtnera w rozc. 1 : 1500. Szczep pał. Flexnera w rozc. 1 : 2000.

Granica całkowitego zahamowania dla wszystkich badanych szczepów wahała się między 1 : 1000 a 1 : 2000. W granicach tych większość szczepów pał. okrężnicowej, wytwarzającej indol została zahamowana w rozc. 1 : 1000, gdy pał. okrężnicowe, nie wytwarzające indolu, pał. durowe, paratyfusowe i p. Flexnera zostały zahamowane w większości przypadków w rozc. 1 : 1500.

Równolegle postawiona kontrola na wodzie peptonowej bez dodatku indolu wykazała intensywniejszy wzrost niż w rozcieńczeniu indolu 1 : 3000.

Prócz powyższych badań posiano 10 szczepów pał. okręż. indol +, 6 szczepów pał. okręż. indol —, 10 szczepów durowych

i 8 szczepów paratyfusowych na rozcieńczenia indolu 1 : 4000 i 1 : 5000 i porównano z kontrolą. Różnicy w intensywności wzrostu nie znaleziono. Ze spostrzeżeń wynikało, że działanie hamujące indolu rozpoczyna się od rozcieńczenia 1 : 3000.

Ilościowe określenie indolu w hodowli pałeczki okrężnicowej, wytwarzającej indol przeprowadziłem według metody *Zappacosta*. Metodę tę używaną do określania małych ilości indolu znajdujących się we krwi dostosowałem do większych ilości indolu. Założenie tej metody polega na wytrącaniu xanthidrolu w obecności indolu pod postacią dixantiindolu i na jego rozpuszczeniu w kwasie octowym na gorąco z kwasem tróchlorooctowym 40%. Z intensywności powstałego niebiesko - czerwonego zabarwienia określałem stężenie indolu.

W toku spostrzeżeń stawiałem 4 kontrole z następującymi rozcieńczeniami indolu 1 : 10000, 1 : 20000, 1 : 40000, 1 : 80000 i przez porównanie zabarwienia z płynem badanym metodą kolorymetryczną określałem zawartość indolu. W ten sposób zbadałem 11 szczepów po 3 dobach hodowania. Ilość indolu wytworzonego przez szczepy pał. okrężnicowej wahała się między 1 : 2000 a 1 : 40000.

W hodowli dobowej stwierdziłem mniejsze ilości indolu; w 4 badaniach około 1 : 80000 indolu. Największe ilości indolu wytwarzane przez pał. okręż. (1 : 20000) są jeszcze dalekie od zaznaczonych wyżej ilości indolu, hamujących wzrost bakterij.

W celu wyjaśnienia działania przesączów kilkodniowych hodowli pał. okrężnicowych, wytwarzających indol zasiałem na nich pał. durową. W 10 spostrzeżeniach w których użyto 5 szczepów pał. okręż. i 5 szcz. pał durowych stwierdzono oporniejszy wzrost pał. durowej w porównaniu z kontrolą.

Intensywność wzrostu pał. durowej na przesączach po dobie określano na + gdy wzrost w kontroli dawał +++; po 2—3 dniach zmętnienie hodowli zwiększało się do ++. Hodowle te trzymałem w cieplarni i badałem następnie ich własności biologiczne i serologiczne, które żadnych zmian nie wykazały.

Pewne zahamowanie wzrostu w przesączach hodowli pał. okrężnicowej, wytwarzającej indol tłumaczyć zużyciem substancyj

odżywczych w podłożu przez szczep pał. okręż. — podłoże głodowe. Dla kontroli posiałem na przesączu hodowli pał. okrężnicowej, nie wytwarzającej indolu cztery szczepy pał. durowej. Wzrost wykazał ten sam stopień zahamowania co i na przesączach z hodowli pał. okr. wytwarzających indol.

Działanie hamujące pał. okrężnicowej w hodowlach mieszanych badałem przez posiewy pał. durowych na 24 godzinne hodowle pał. okrężnicowych. Wykonałem 30 spostrzeżeń z 10 - ma szczepami pał. okr. wytw. indol i 8 szczepami durowymi. Po dobie pobytu w cieplarni hodowle mieszane wysiewałem na płytki Endo w celu ustalenia wzajemnego stosunku liczby kolonii pał. okrężnicowej i pał. durowej. Zaledwo w trzech przypadkach stwierdziłem obecność pał. durowych i to po 3 — 2 — 1 kolonii na całej płytce.

W celu wyjaśnienia mechanizmu działania hamującego pał. okrężnicowej na pał. durowe w hodowlach mieszanych spostrzegalem 6 szczepów pał. okręż. niewytwarzającej indolu w hodowli mieszanej z 3 szczepami durowymi w tych samych warunkach jak w poprzednim spostrzeżeniu.

Z tych 18 spostrzeżeń tylko w jednym przypadku stwierdziłem obecność pał. durowej w posiewie na płytce Endo.

Kontynuując doświadczenie wykonałem jeszcze posiewy z hodowli mieszanych po trzech dobach od posiewu pierwszego na płytki Endo. Na 12 spostrzeżeń z dwoma szczepami pał. okr. indol +, dwoma szczepami indol — i trzema szczepami durowymi w żadnym przypadku pał. durowej nie wykryto.

Następnie odwróciłem spostrzeżenia — posiewałem najpierw pał. durowe i po trzech godzinach posiewałem pał. okrężnicową indol +. W ten sposób zbadałem 3 szczepy pał. durowej i 2 szczepy pał. okrężnicowej indol +. We wszystkich przypadkach stwierdziłem dość liczne kolonie pałeczek durowej.

Jednoczesne posianie pałeczek okrężnicowych z pał. durowymi wykonane na 5 szczepach pał. okr. indol +, 5 szcz. pał. okr. indol — i 10 szcz. pał. durowych wykazało, że na 10 prób w 4 nie wyhodowano pał. durowej, w 3 stwierdzono po kilka kolonii pał.

durowych na całej płytce, a w 3 przyp. stwierdzono liczne kolonie pał. durowej. Pał. okrężnicowa dała wszędzie intensywny wzrost.

Wyciągając wnioski z dokonanych spostrzeżeń można stwierdzić: 1. Działanie hamujące indolu na pał. okrężnicowe, wytwarzające indol i niewytwarzające indolu, na pał. durowe i paradurowe rozpoczyna się od rozcieńczenia 1 : 3000. Granica całkowitego zahamowania dla wszystkich szczepów wahała się między 1 : 1000 a 1 : 2000.

2. Ilość indolu wytwarzanego przez pał. okrężnicowe w hodowlach odpowiada rozcieńczeniu 1 : 20000 do 1 : 40000 (3 dobowe hodowle) i 1 : 80000 (jednodobowe hodowle).

3. Zahamowanie wzrostu pał. durowej na przesączach pał. okrężnicowej jest wynikiem wyczerpania własności odżywczych podłoża, a nie hamującego działania indolu.

4. W hodowlach mieszanych pał. durowej i pał. okrężnicowej zahamowanie rozwoju pał. durowej jest wynikiem złożonego działania szeregu czynników.

Aus dem Städtischen Hygienischen Institut in Warschau.

Leiter: Dr A. Ławrynowicz.

DIE HEMMENDE WIRKUNG DES INDOLS AUF DAS WACHSTUM DER TYPHUS UND PARATYPHUSBAKTERIEN.

V o n

Z. T. GRYGLEWICZ

ZUSAMMENFASSUNG.

Die Untersuchungen bestätigen, dass die hemmende Wirkung des Indols auf das Wachstum der B. Coli schon bei der Konzentration 1 : 3000 beginnt. Die Konzentration des Indols 1 : 1000 — 2000 hemmt völlig das Wachstum aller Stämme der Coli - Typhus Gruppe.

Meine Beobachtungen bestätigten, dass die Kulturen der *B. Coli* den Indol in der Quantität, die der Konzentration 1 : 80.000 (bei 1 - tägiger Kultur), 1 : 20.000 — 40.000 (bei 3 - tägiger Kultur) gleichwertig ist, produzieren.

Das Filtrat der *B. Coli* Kulturen, unabhängig von ihrer indolproduzierenden Fähigkeit, hemmt im gleichen Grade das Wachstum des *B. Typhi*; diese Hemmung hängt hauptsächlich von dem Nahrungsmangel und nicht von der hemmenden Indolwirkung ab.

P I S M I E N N I C T W O.

Ralph P. Tittsler and Leslie A. Sandholzer. Jour. Inf. Dis. 1935, 57, 64—69. — Ralph L. France. Jour. of Bact. 1936, v. 32, n. 2. — Hildegard Bauknecht. Zent. für Bakt. 1937, b. 140, h. 2. — Zappacosta. Diagnostica e Tecnica di Laboratorio 1935 volume IV n. 2 (według Rinascenza Medica 1936 XIV n. 2).



Wpłynęło 1.V.1938.

Zakład Fizjologii na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu J. Piłsudskiego
w Warszawie. Kierownik Prof. Dr. Fr. Czubalski.

ZMIANY W ILOŚCIACH CHLORKÓW I SUBSTANCYJ STAŁYCH
ORAZ STĘŻENIA JONÓW WODOROWYCH W ŚLINIE
Z GRUCZOŁU PODSZCZĘKOWEGO, ZALEŻNIE
OD RODZAJU I SIŁY BODŹCA.

P o d a ł

EMERYK JAN BIENKA

Praca na stopień doktora medycyny, przyjęta w dniu
6 maja 1938 roku przez Radę Wydziału Lekarskiego Uniwer-
sytetu Józefa Piłsudskiego w Warszawie na podstawie oceny
przez referenta Prof. Dr. Fr. Czubalskiego i koreferenta
Prof. Dr. St. Przyłęckiego.

W s t ę p .

Sprawa ściślejszego zdefiniowania właściwości soków trawien-
nych w zależności od wpływów na ustrój różnych bodźców
bezpośrednio lub pośrednio powodujących wydzielanie, była
jaskrawo oświetlona z punktu widzenia celowości w pracach
Pawłowa i jego szkoły. Zagadnienie to podjął również *Popielski*
i jego uczniowie (*Wł. Mazurkiewicz*), odrzucając jednak zasadę
celowości w sensie *Pawłowa*, według którego gruczoły trawienne
wydzielają zależnie od rodzaju bodźca odpowiednie soki jak
najbardziej celowo przystosowane do spełnienia przypadającej
im w ustroju funkcji. *Popielski* w pracach własnych i uczniów
wysunął zasadę, że niektóre, badane przez szkołę *Popielskiego*,

właściwości danego soku trawiennego jak np. zawartość procentowa części stałych mineralnych oraz jego gęstość zależą przede wszystkim od szybkości wydzielania się soku. *Czubalski*, wychodząc z założenia, że zmiany w szybkości wydzielania soków trawiennych wiążą się niewątpliwie z siłą stosowanej podniety a nie jej jakością podjął w r. 1928 próbę bliższego sprecyzowania tych stosunków w pracy p. t.: „Zmiany chemizmu, stężenia jonów wodorowych i siły trawiennej soku trzustkowego, zależnie od charakteru i siły bodźca fizjologicznego” i stwierdził że wielokierunkowe wahania właściwości fizyko - chemicznych i siły trawiennej soku trzustkowego zależne są istotnie nie tyle od specyficzności bodźca, ile przede wszystkim od jego siły.

Tak postawiona i udowodniona kwestia zmian w składzie fizyko-chemicznym soku trzustkowego, potwierdzona później jeszcze badaniami *Czubalskiego i Zawadzkiego*, nasunęła konieczność rewizji naszych poglądów na sprawę całokształtu oddziaływań wydzielniczych ustroju na różnego rodzaju bodźce, zmian przejawiających się w szybkości reakcji wydzielniczej soków trawiennych i z tą szybkością związanych wahań w ich składzie chemicznym i właściwościach fizykalnych. Przekonywujące i liczne dowody, których dostarczył w swych pracach *Czubalski*, zgadzające się ze spostrzeżeniami innych autorów, zmuszają do rewizji poglądu *Pawłowa* w tej dziedzinie.

Krytyka więc zapatrywań *Pawłowa*, zapoczątkowana przez *Popielskiego* i jego uczniów oraz kontynuowana przez później wspomniane już badania, a także wyniki, ogłoszone w pracy *Czubalskiego* nad sokiem trzustkowym, wysunęły konieczność zbadania rozważanych zagadnień w odniesieniu do różnych znanych nam soków trawiennych. Z tego założenia wychodząc, przystąpiłem do badań ze śliną. Wyniki pracy nad wydzielaniem przyusznicy (*Bieńka i Szczepański*), ogłoszone w tomie X „Act. Biol. Exper.” z 1936 r., idą ściśle według stwierdzonej przez *Czubalskiego* zależności zmian w składzie soku trawiennego i jego szybkości wydzielania, z tymi tylko różnicami, które są uwarunkowane rolą i znaczeniem danego gruczołu trawiennego dla organizmu. W wyniku pracy naszej stwierdziliśmy stałe i niezmiennie różnice in plus czy

to in minus w zawartości chlorków i wahania pH śliny w łączności ze zmianami szybkości jej wydzielania pod wpływem tej czy innej siły bodźca, jako decydującego czynnika.

Dla całkowitego zobrazowania zależności zmian w ślinie, a mianowicie różnic ilościowych w zawartości chlorków i wahań pH, należało uwzględnić jeszcze inne gruczoły ślinowe. W tym więc celu rozpocząłem badania — w tym samym kierunku prowadzone — ze śliną gruczołu podszczękowego.

Metodyka i bieg doświadczeń.

Badania przeprowadziłem na czterech psach, którym założono metodą Pawłowa chroniczną przetokę przewodu wyprowadzającego gruczołu podszczękowego. Doświadczenia prowadziłem w ściśle izolowanym pokoju. Psu, umieszczonemu w stojaku przylepialem na skórę w okolicy wylotu przewodu ślinowego odpowiedni lejek szklany, z którego wypływająca ślina ściekała do podstawionej probówki z podziałką. Przed przylepieniem lejka, ogoloną uprzednio skórę w okolicy wylotu przewodu ślinowego, oczyszczałem wodą z mydłem, a następnie eterem, po czym skórę wysuszone. Skład kleju był następujący: kalafonii 4 części, minii $1\frac{3}{4}$ części, wosku żółtego 1 część i kilka kropel oleju lnianego na ogólną ilość ok. 20 gr. — wszystko to na gorąco rozpuszczone a przylepiane na ciepło. Celem uchronienia spływającej z lejka do probówki śliny od przypadkowych zanieczyszczeń lub utraty CO₂, łączyłem lejek z probówką za pomocą kauczukowej rurki. Po takim przygotowaniu psa działałem na śluzówkę jamy ustnej daną podnietą o określonej dawce. Jako podniet używałem substancji drażniących chemicznie lub mechanicznie oraz różnorodnie działających pokarmów, zawierających białka, węglowodany lub tłuszcze, a nadto używałem jeszcze ciał wyciągowych. Po zadziałaniu bodźca na śluzówkę jamy ustnej ślina początkowo wydzielala się szybkim strumieniem, spływając do podstawionej probówki, następnie zaś rozpoczynało się wydzielanie wolne, kroplami, dla oka nieraz trudno uchwytnie. Po ukończeniu fazy szybkiego wydzielania usuwałem probówkę ze śliną wydzieloną w pierwszym

okresie, a na jej miejsce stawiałem drugą probówkę, do której spływała ślina wolno wydzielana drugiego okresu. Równocześnie notowałem czas, w ciągu którego wypływała ślina bądź to pierwszego, bądź to drugiego okresu. W ten sposób otrzymywałem przy wielokrotnym drażnieniu danym bodźcem potrzebną mi do badań ilość śliny szybko i wolno wydzielanej. Celem uniknięcia wszelkich pobocznych wpływów na ustrój zwierzęcia doświadczenia były przeprowadzane zawsze w jednakowych warunkach. Pies przed każdym doświadczeniem pozostawał naczczo już od wieczornego posiłku z dnia uprzedniego. Samo zaś doświadczenie przeprowadzałem w izolowanym pokoju bez obecności osób postronnych, aby uchronić się od wpływu na doświadczenia czynników przypadkowych.

W otrzymanych porejach śliny szybko i wolno wydzielanej określałem następnie stężenie jonów wodorowych oraz zawartość chlorków w przeliczeniu na 100 cc śliny. W końcowych badaniach, dla uchwycenia jaknajszerszej zależności zmian w składzie śliny od szybkości jej wydzielania, określiłem w szeregu doświadczeń również ilość substancji stałych. Szybkość wydzielania śliny oceniałem z przeliczenia ilości wydzielonej śliny w ciągu 5 minut. Celem określenia ilości chlorków używałem metody Whitehorn'a, do określeń zaś stężenia jonów wodorowych używałem El-elektrody w modyfikacji Michaelis'a elektrometrycznego sposobu mierzenia jonów H.

Wyniki badań.

Dane liczbowe, otrzymane na podstawie badań śliny szybko i wolno wydzielanej dają różnice ilościowe zmian w składzie śliny w zależności od różnorodnych czynników. Dla możliwości porównania zmian tych z jakąś stałą wartością określiłem najprzód ilość chlorków i pH oraz ilość substancji stałych w ślinie psów, wydzielonej bez żadnej podniety i przyjąłem wartości te za normę dla śliny danego psa. Przy pobieraniu tej „wzorcowej“ śliny zachowywałem takie same warunki, jak przy pobieraniu śliny, wpływającej na skutek drażnienia określonym bodźcem.

Tablica I i II obrazują siłę działania danego bodźca na wy-

T A B L I C A I.

Podniety uszeregowane według ich siły działania na wydzielanie śliny.
Reize die nach ihrer Wirkungskraft auf die Speichelabsonderung aufgestellt sind
Ples „Wilkk“ — Hund „Wilkk“.

Data Datum	Podnieta Reiz	Szybkość wydzielania w cem na 5 min. Sekretions- geschwindig- keit in cem/5'	Ilość chlor- ków w mg w 100 cem Chloriden- menge in mg in 100 cem	pH	U w a g i Bemerkung
29.II.36 r.	4% kw. octowy	a) 8,3	283	7,21	„a“ — ślina szybko wy- dzielana
	4% Essigsäure	b) 0,43	248	7,46	
11.III.36 r.	2% kw. octowy	a) 7,6	274	7,12	„a“ — schnell abgenson- derter Spei- chel
	2% Essigsäure	b) 0,49	212	7,34	
17.III.36 r.	0,5% NaOH	a) 6,5	275	7,138	„b“ — ślina wolno wy- dzielana
		b) 0,4	177	7,42	
2.III.36 r.	1% kw. octowy	a) 6,5	270	7,81	„b“ — lang- sam abge- sonderter Speichel
	1% Essigsäure	b) 0,36	190	7,92	
5.III.36 r.	1% HCl	a) 6,3	264	7,12	
		b) 0,3	242	7,73	
9.III.36 r.	Piasek najdrob- niejszy — winzig kleiner Sand	a) 5,2	172	7,88	
		b) 0,25	138	7,96	
14.III.36 r.	0,5% HCl	a) 4,2	244	7,146	
		b) 0,42	190	7,763	
23.III.36 r.	Piasek średnio drobny mittelgrosser Sand	a) 4,0	124	8,038	
		b) 0,38	106	8,098	
7.III.36 r.	10% NaCl	a) 3,45	262	7,38	
		b) 0,26	244	7,54	
28.III.36 r.	Żwir	a) 2,6	128	8,13	
	Kies	b) 0,18	119	8,27	
21.III.36 r.	Mleko	a) 2,42	136	7,95	
	Milch	b) 0,3	132	8,02	
25.III.36 r.	10% śmietanka	a) 2,24	136	8,24	
	10% Sahne	b) 0,275	105	8,26	
30.III.36 r.	Rosół	a) 2,2	138	8,04	
	Brühe	b) 0,24	124	8,12	
22.III.36 r.	10% NaHCO ₃	a) 2,14	137	7,9	
		b) 0,28	132	8,003	
4.IV.36 r.	10% cukier trzei- nowy	a) 2,1	132	7,98	
	10% Rohrzucker	b) 0,3	128	8,01	
1.IV.36 r.	T-ra Gentianae	a) 1,3	122	8,01	
	5,0/100,0	b) 0,12	117	8,08	
26.III.36 r.	Norma	0,36	114		
	Norm				
19.III.36 r.	Norma	0,144	128	8,1	
	Norm				

T A B L I C A II.

Podnety, uszeregowane według ich siły działania na wydzielanie śliny.
Reize, die nach ihrer Wirkungskraft auf die Speichelabsonderung eingestellt sind.
Pies „Dobry“ — Hund „Dobry“.

Data Datum	Podnieta Reiz	Szybkość wydzielania w ccm na 5 min. Sekretions- geschwindig- keit in ccm 5'	Ilość chlor- ków w mg w 100 ccm Chloriden- menge in mg in 100 ccm	pH	U w a g i Bemerkung
16.V.36 r.	0,5 % HCl	a) 21,0 b) 1,8	278 261	7,74 7,94	„a“ — Ślina szybko wy- dzielana
14.V.36 r.	0,5 % NaOH	a) 19,5 b) 1,5	282 264	7,88 7,96	
11.V.36 r.	Proszek z bułki	a) 19,0	279	7,85	„a“ — Schnell abgenson- derter Spei- chel
4.V.36 r.	Geriebene Semmel Proszek z chleba czarnego — Gerie- benes Schwarzbrot	b) 1,5 a) 18,0 b) 1,2	255 274 252	8,02 7,62 7,74	
30.V.36 r.	Piasek najdrob- niejszy — winzig kleiner Sand.	a) 17,2 b) 1,6	284 262	7,65 7,88	„b“ — Ślina wolno wy- dzielana
28.V.36 r.	Piasek Sand	a) 16,7 b) 1,2	272 254	7,72 7,94	„b“ — Lang- sam abge- sonderter Speichel
7.V.36 r.	Proszek mięsny Fleischpulver	a) 16,6 b) 1,1	270 254	7,80 7,92	
29.V.36 r.	Chleb biały w ka- wałkach Weissbrot	a) 12,0 b) 0,84	208 178	8,102 8,16	
27.V.36 r.	Chleb czarny w ka- wałkach Schwarzbrot	a) 10,0 b) 0,9	205 180	8,11 8,15	
21.V.36 r.	Żwir Kies	a) 7,6 b) 1,0	236 228	7,94 8,01	
23.V.36 r.	Świeże mięso w ka- wałkach Frisches Fleisch	a) 6,8 b) 0,7	244 233	7,98 8,06	
27.V.36 r.	10 % Śmietanka 10 % Sahne	a) 6,1 b) 1,3	254 238	7,80 7,94	
2.V.36 r.	Mięso gotowane w kawałkach — Aus- gekochtes Fleisch	a) 5,8 b) 4,1	262 244	7,82 7,90	
26.V.36 r.	Mleko Milch	a) 3,5 b) 0,3	208 194	8,10 8,18	
25.V.36 r.	Rosół z kaszą Brühe mit Grütze	a) 3,2 b) 0,22	194 188	8,10 8,24	
26.V.36 r.	10 % cukier trzcin. 10 % Rohrzucker	a) 2,2 b) 0,2	176 169	8,20 8,28	
6.VI.36 r.	T-ra Gentianae 5,0/100,0	a) 1,8 b) 0,12	162 148	8,22 8,26	
19.V.36 r.	Norma Norm	0,5			
25.V.36 r.	Norma Norm	0,4	138	7,4	

T A B L I C A III.

Podniety czysto mechaniczne, uszeregowane według ich siły działania na wydzielanie śliny. — Rein mechanische Reize, die nach ihrer Wirkungskraft auf die Speichelabsonderung eingestellt sind.

Data Datum	Podnieta Reiz	Szybkość wydzielania w ccm na 5 min. Sekretionsgeschwindigkeit in ccm/5	Ilość chlorków w mg na 100 ccm Chloridenmenge in mg in 100 ccm	pH	U w a g i Bemerkung
Pies „Wilki” — Hund „Wilki”					
9.III.36 r.	Piasek najdrobniejszy — Winzig kleiner Sand	a) 5,2 b) 0,25	172 138	7,88 7,96	„a” — Ślina szybko wydzielana „a” — Schnell abgesonderter Speichel
23.III.36 r.	Piasek średnio drobny Mittelgrosser Sand	a) 4,0 b) 0,38	124 106	8,038 8,098	„b” — Ślina wolno wydzielana „b” — Langsam abgesonderter Speichel
28.III.36 r.	Żwir Kies	a) 2,6 b) 0,18	128 119	8,13 8,27	
Pies „Dobry” — Hund „Dobry”					
30.V.36 r.	Piasek najdrobniejszy — Winzig kleiner Sand	a) 17,2 b) 1,6	284 262	7,65 7,88	
28.V.36 r.	Piasek średnio drobny Mittelgrosser Sand	a) 16,7 b) 1,2	272 254	7,72 7,94	
2.VI.36 r.	Żwir Kies	a) 7,6 b) 1,0	236 228	7,94 8,01	

T A B L I C A IV.

Podniety o kwaśnym i podniety o zasadowym oddziaływaniu.
Reize, die eine saure oder eine alkalische Reaktion aufweisen.

Data Datum	Podnieta Reiz	Szybkość wydzie- lania w ccm na 5 min. Sekretionsgesch- windigkeit in ccm/5'	Ilość chlorków w mg na 100 ccm Chloridenmenge in mg in 100 ccm	pH	U w a g i Bemerkung
Pies „Wilk“ — Hund „Wilk“					
29.II.36 r.	4 % kw. octowy	a) 8,3	283	7,21	„a“ — Ślina szybko wy- dzielana
	4 % Essigsäure	b) 0,43	248	7,46	
11.III 36 r.	2 % kw. octowy	a) 7,6	274	7,12	„a“—Schnell abgesonder- ter Speichel
	2 % Essigsäure	b) 0,49	212	7,34	
17.III.36 r.	0,5 % NaOH	a) 6,5	275	7,138	„b“ — Ślina wolno wy- dzielana
		b) 0,4	175	7,42	
2.III.36 r.	1 % kw. octowy	a) 6,5	270	7,81	„b“ — Lang- sam abge- sonderter Speichel
	1 % Essigsäure	b) 0,36	190	7,92	
5.III.36 r.	1 % HCl	a) 6,3	264	7,12	
		b) 0,3	242	7,73	
14.III.36 r.	0,5 % HCl	a) 4,2	244	7,146	
		b) 0,42	190	7,763	
22.IV.36 r.	10 % NaHCO ₃	a) 2,14	137	7,9	
		b) 2,28	132	8,003	
Pies „Dobry“ — Hund „Dobry“					
16.V.36 r.	0,5 % HCl	a) 21,0	278	7,74	
		b) 1,8	261	7,94	
14.V.36 r.	0,5 % NaOH	a) 19,5	282	7,88	
		b) 1,5	264	7,96	

T A B L I C A V.

Podniety pokarmowe działające w sposób złożony: mechanicznie i chemicznie oraz smakowo — uszeregowane według ich siły działania na wydzielanie śliny.
Nahrungsreize, die einen Einfluss in zusammengesetzter Weise haben, also mechanisch-chemisch — schmackhaft sind, und nach ihrer Wirkungskraft auf die Speichelsabsonderung eingestellt sind.

Pies „Dobry“ — Hund „Dobry“

Data Datum	Podnieta Reiz	Szybkość wydzie- lania w ccm na 5 min. Sekretionsgesch- windigkeit in ccm/5'	Ilość chlorków w mg na 100 ccm Chlormenge in mg in 100 ccm	pH	U w a g i Bemerkung
11.V.36 r.	Proszek z bułki Geriebene Semmel	a) 19,0 b) 1,5	279 255	7,85 8,02	„a“ — Ślina szybko wy- dzielana
4.V.36 r.	Proczek z chleba czarnego — Gerie- benes Schwarzbrot	a) 18,0 b) 1,2	274 252	7,62 7,74	„a“ — Schnell abgesonder- ter Speichel
7.V.36 r.	Proszek mięsny Fleischpulver	a) 16,6 b) 1,1	270 258	7,8 7,92	„b“ — Ślina wolno wy- dzielana
29.V.36 r.	Chleb biały w ka- wałkach Weissbrot	a) 12,0 b) 0,84	208 178	8,102 8,16	„b“ — Lang- sam abge- sonderter Speichel
27.IV.36 r.	Chleb razowy w kawałkach Schwarzbrot	a) 10,0 b) 0,9	205 180	8,11 8,15	
23.V.36 r.	Mięso świeże w kawałkach Frisches Fleisch	a) 6,8 b) 0,7	244 233	7,98 8,06	
2.V.36 r.	Mięso gotowane w kawałkach — Aus- gekochtes Fleisch	a) 5,85 b) 4,1	262 244	7,82 7,9	
25.V.36 r.	Rosół z kaszą Brühe mit Grütze	a) 3,2 b) 0,22	194 188	8,1 8,24	

T A B L I C A VI.
Pies „Żółty“ — Hund „Żółty“

Data Datum	Podnieta Reiz	Szybkość wydzielania w ccm na 5 min. Sekretions- geschwindig- keit in ccm/5'	Ilość substan- cyj stałych w 100 ccm śliny Speichelsbe- standteilen- menge in gr. in 100 ccm	U w a g i Bemerkung
12.I.37 r.	Chleb biały w ka- wałkach Weissbrot	a) 8,60 b) 0,72	1,36 1,25	„a“ — Ślina szybko wydzielana
15.I.37 r.	Chleb czarny w ka- wałkach-Schwarz- brot	a) 7,5 b) 0,5	1,12 0,968	„a“ — Schnell abge- sonderter Speichel
20.I.37 r.	Mięso gotowana w kawałkach — Aus- gekochtes Fleisch	a) 4,4 b) 0,6	0,992 0,976	„b“ — Ślina wolno wydzielana
24.I.37 r.	Mleko — Milch	a) 2,8 b) 0,24	0,896 0,884	„b“ — Langsam ab- gesonderter Speichel
28.I.37 r.	Norma — Norm	0,18	0,64	

T A B L I C A VII.
Pies „As“ — Hund „As“

Data Datum	Podnieta Reiz	Szybkość wydzie- lania w ccm na 5 min. Sekretionsgesch- windigkeit in ccm/5'	Ilość substancji stałych w gr w 100 ccm śliny Speichelsbestand- teilmenge in gr in 100 ccm	Ilość chlorków w mg w 100 ccm Chloridenmenge in mg in 100 ccm	pH	U w a g i Bemerkung
30.I.37 r.	1% kw. oct. 1% Essigsäure	a) 15,6 b) 0,6	1,128 0,958	264 176	7,64 8,02	„a“ — Ślina szybko wy- dzielana
1.II.37 r.	1% HCl	a) 11,6 b) 1,0	0,98 0,872			„a“ — Schnell abgesonder- ter Speichel
4.II.37 r.	1% NaOH	a) 10,8 b) 0,4	0,916 0,915	226 152	7,82 7,89	„b“ — Ślina wolno wy- dzielana
7.II.37 r.	Piasek Sand	a) 8,2 b) 0,8	0,89 0,72			„b“ — Lang- sam abge- sonderter Speichel
10.II.37 r.	Żwir Kies	a) 4,1 b) 0,5	0,814 0,86			
12.II.37 r.	10% NaHCO ₂	a) 3,1 b) 0,26	0,64 0,588			
14.II.37 r.	Norma Norm	0,2	0,32	134	8,2	

działanie śliny na psach „Wilku“ i „Dobrym“ dzięki uszeregowaniu podniet według ich siły działania. W tablicy III zestawione są według siły działania jedynie bodźce mechaniczne, a w tablicy IV w ten sam sposób zebrane są bodźce działające tylko na drodze chemicznego podrażnienia, przy tym wyróżnione są specjalnie bodźce bądź o kwaśnym, bądź o zasadowym oddziaływaniu — z uwzględnieniem kolejności mocy ich działania. Tablica V zestawiona jest na podstawie doświadczeń z podnietami pokarmowymi, które na wydzielanie śliny wpływają przez chemiczne i mechaniczne podrażnienie; również i tutaj bodźce te uszeregowane są według stopnia ich działania na szybkość wydzielania śliny.

Wreszcie tablice VI i VII wskazują na różnice w ilości substancji stałych w ślinie psa „Żółtego“ i „Asa“, przy czym w dwóch doświadczeniach, jak to widać z tablicy VII, określono i tutaj ilość chlorków oraz pH, ale w specjalnych warunkach pobrania śliny do badań. Mianowicie do badań użyto śliny wydzielonej skrajnie szybko lub też wolno przy zastosowaniu danego bodźca. W tych przypadkach odrzucono porcje pośrednie o różnej szybkości.

D y s k u s j a .

Na podstawie badań, które przeprowadziłem nad wydzielaniem i składem śliny psów z gruczołów podszczękowych, wyciągnąć mogłem szereg spostrzeżeń, rzucających światło na sprawę oddziaływania ustroju na bodźce wyzwalające owo wydzielanie. W połączeniu zaś z wynikami pracy nad wydzielaniem przyusznicy (*Bieńka i Szczepański*) sprawa zmian w składzie ilościowym śliny w ogóle — pod wpływem siły danego bodźca i związanej z tym szybkości wydzielania śliny — staje się na tym odcinku wydzielania soków trawiennych bardziej zrozumiałą. Dane, które otrzymałem, pozwalają na ujęcie zjawiska wydzielania śliny i jej składu w pewną stałą zależność od czynników, które niżej poruszam. Najsamprzód więc mogę stwierdzić, że w zależności od rodzaju podniety różną była szybkość wydzielania śliny. Należy tu osobno rozpatrywać szybkość wydzielania śliny pod wpływem danej podniety w stosunku do każdego psa, używanego do

doświadczeń. Wydzielanie bowiem śliny nawet przez tego samego psa jest zmienne, jak to podaje za *Becks'em Wolfgang Praeger* — w zależności od różnorodnych czynników, nawet pory dnia. Tym bardziej zaś są to wielkości różne, o ile ślinę pobieramy od różnych zwierząt. — Jeśli więc np. pies pierwszy „Wilk“ wydzielal w normie ślinę z szybkością przeciętną 0,251 cc w ciągu 5 minut, (max. 0,36 — min. 0,144 cc na 5 min.), to pod wpływem zastosowanych różnego rodzaju bodźców wydzielniczych szybkość tego wydzielania zmieniała się, wahając się u tego psa dla śliny szybko wydzielanej w granicach od 8,3 cc. do 1,3 cc na 5 minut, a dla wolno wydzielanej śliny w granicach od 0,49 cc do 0,12 cc, wydzielonych w tymże czasie. Dla psa drugiego „Dobry“, liczby te wynosiły: od 21,0 cc. do 1,8 cc dla śliny szybko wydzielanej w ciągu 5 minut i od 1,8 cc. do 0,12 cc. dla śliny wolno wydzielanej, podczas gdy norma wynosiła u tegoż psa 0,5 — 0,4 cc. na 5 minut. Slina zaś psa „Żółtego“ wydzielala się z szybkością od 8,6 cc do 2,8 cc w ciągu 5 minut przy jej szybkim wydzielaniu i od 0,75 cc. do 0,24 cc. przy wolnym wydzielaniu. Szybkość wydzielania śliny w normie dla tego psa wynosiła 0,18 cc. w ciągu 5 minut. Wreszcie dla psa „Asa“ liczby te wahały się w granicach od 15,6 cc do 3,1 cc. dla śliny szybko wydzielanej w ciągu 5 minut i od 1,0 cc do 0,26 cc. dla śliny wolno wydzielanej, przy normie 0,2 cc. w ciągu 5 minut.

Przeglądając tablice I i II stwierdzić można, że różnice w szybkości wydzielania śliny zależą od rodzaju bodźca, którym działamy na błonę śluzową jamy ustnej zwierzęcia. Daje się zauważyć, że najsilniejszym bodźcem są tutaj różne substancje chemiczne z kwasami i zasadami na czele. Po tych ściśle chemicznych bodźcach następują z kolei bodźce pokarmowe w postaci sproszkowanej, które działają na śluzówkę w sposób złożony — chemicznie; nieco słabiej działa bardzo drobny piasek, po tym pokarmy zwykłe, szeregujące się w kolejności: węglowodany, białka, mleko; pośrednie miejsce zajmuje piasek o nieco grubszych ziarnach oraz żwir; stosunkowo najsłabiej działają ciała wyciągowe, jak rosół, następnie rozcyny cukru trzcinowego oraz takie ciała, jak tinctura *Gentianae*. Z danych tych wynika, że

odeczyn wydzielniczy gruczołu podszczękowego jest w ogólnych zarysach taki sam jak i gruczołu przyusznego (poprzednia praca — *Bieńka i Szczepański*). To podobne oddziaływanie obu gruczołów ślinowych na takie same co do charakteru i siły bodźce świadczyć może o jednakowym dostosowaniu się obu tych gruczołów do potrzeb organizmu. Albowiem, jak niżej stwierdzimy, w związku z szybkością wypływu śliny z gruczołu wiążą się i inne jeszcze właściwości wydzielonej śliny. Te zmiany w szybkości wydzielania śliny, zależne od rodzaju bodźca, zgodne są w głównych zarysach z danymi różnych autorów. Np. *Bode* donosił, że ilość wydzielonej śliny jest tym skąpsza, im pożywienie jest płynniejsze. *Trautman* w próbach na kozach stwierdził, że z wywołujących sekrecję podniet najsilniejsze są mechaniczne. W odniesieniu do bodźców pokarmowych otrzymał *Chrzęszcz* najwybitniejsze wydzielanie śliny po pokarmach szorstkich i suchych. *Smirnoff* po próbach na człowieku z przetoką ductus Stetonianus oświadcza m. in., że kwas cytrynowy jest potężnym bodźcem wydzielniczym dla śliny, pokarmy zaś — w zależności od stanu ich suchości i różnorodności ich chemicznych składników, natomiast podniety niejadalne, o ile są gładkie, wydzielania nie powodują. *Mc. Clelland* twierdzi, że substancje, które wymagają energicznego żucia silniej działają, niż miękkie. *Zakrzewska* w pracy swej nad czynnością przyusznicy u człowieka doszła do wniosków, że ilość wydzielonej śliny po doprowadzeniu kwasów różnej koncentracji jest o tyle większa, im większe jest stężenie jonów H. Przy doprowadzeniu zaś różnych kwasów o różnym stężeniu, lecz o jednakowym pH, rozstrzygającą jest koncentracja: im jest wyższa, tym więcej śliny zostaje wydzielone. Rodzaj zaś kwasu nie ma znaczenia. *Machtiger i Fedorow* dowodzą, że wypływ śliny jest tym znaczniejszy, im silniejszy jest środek drażniący.

Przytoczone wyżej poglądy autorów są zgodne w ogólnych zarysach z danymi, które otrzymałem przy badaniu szybkości wypływu śliny z gruczołu podszczękowego psa, a także z badaniami, które przeprowadziłem ze *Szczepańskim* nad przyusznicą. Próbę wytłumaczenia dlaczego ta czy inna podnietą działa silniej lub słabiej na wydzielanie śliny — podaliśmy ze *Szczepańskim* w pracy naszej nad czynnością gruczołu przyusznego.

Przeglądając uważnie wyniki badań, przedstawione w tablicy I i II, widzimy zmiany nie tylko w szybkości wydzielania śliny pod wpływem różnych, podanych w tabelach bodźców, lecz także dają się zauważyć regularne i wybitne ilościowe zmiany niektórych chemicznych składników śliny (Cl) oraz jej oddziaływanie (pH) w zależności od niejednakowej szybkości, z jaką się ślina wydziela. Przy tym widać, że wahania w tych kierunkach jeszcze bardziej jasno zaznaczają się, niż w uprzednich naszych badaniach nad wydzielaniem przyusznicy (*Bieńka i Szczepański*). Analizując dane, przytoczone w tablicach I, II, III i IV oraz V, widzimy, że różnice w ilości chlorków i wahania pH w poszczególnych porcjach śliny nie są rzeczą przypadkową, lecz są zjawiskiem stałym i regularnym. Widzimy, że wraz z przyspieszeniem wydzielania się śliny następuje wzrost w niej zawartości chlorków, natomiast pH maleje, ślina staje się bardziej kwaśna; przy powolnym zaś wydzielaniu śliny — odwrotnie zawartość chlorków maleje, a oddziaływanie staje się bardziej zasadowe.

Dla jeszcze dokładniejszego stwierdzenia tych ważnych zależności między składem śliny a szybkością jej wydzielania badałem w ślinie dwóch ostatnich psów („Żółty“ i „As“) ilość substancji stałych. Jak z tablic VI i VII wynika jest również i ilość substancji stałych w ślinie zmienną w zależności od szybkości jej wypływu — a mianowicie: im szybszy jest wypływ śliny, tym ilość substancji stałych w ślinie jest większa.

Nadto, dla jaśniejszego wykazania zależności zmian fizykochemicznych śliny od szybkości jej wypływu, w dwóch doświadczeniach przerobionych z psem „Asem“ zbierałem do badań ślinę wydzieloną pod wpływem danego bodźca w początkowym i końcowym okresie jej wypływu, a więc wydzielaną najszybciej i najwolniej, porcje zaś z pośrednią szybkością wydzielania odrzuciłem. W badaniach nad śliną tego rodzaju wyraźniej jeszcze zaznaczają się zmiany w jej składzie fizyko - chemicznym, zależnie od szybkości wypływu śliny (patrz tablica VII).

Jak się przedstawia to zagadnienie w pracach innych autorów? Otóż na ogół można powiedzieć, że kwestii tej w ten sposób ujętej, jak w naszych doświadczeniach, prawie nie poruszano.

Ale są dane, wskazujące, iż niektórzy badacze zagadnieniem tym zajmowali się raczej przygodnie. Przede wszystkim należy tutaj wymienić prace *Popielskiego* oraz *Mazurkiewicza*, na które to prace zwracałem już uwagę na początku. Również dawne badania *Heidenheina* nad wpływem śliny przy drażnieniu struny bębenkowej silnym lub słabym prądem, jak wykazuje załączona tabelka, wykazywały różnice w ilości składników organicznych i nieorganicznych w zależności od siły bodźca i związanej z nim szybkości wypływu. Należy wspomnieć następnie o poglądach *Sanctis - Monaldi*, stwierdzających na podstawie badań nad siłą działania diastycznego śliny ludzkiej, że ujęcie przez *Pawłowa*

Siła działania	Ilość na minutę	Procentowa zawartość składników organicznych	Procentowa zawartość soli
Słabe	0,17	0,84	0,20
Silne	0,72	2,06	0,46
Słabe	0,17	1,67	0,26

wa zagadnienia o dostosowaniu się śliny do danej potrzeby nie może zostać uznane. *Scheunert* i *Trautmann* w badaniach nad śliną konia dochodzą również do wniosku, iż nie ma specyficznego dostosowania wydzieliny do pokarmu w myśl *Pawłowa*, aczkolwiek pożywienie wywiera wpływ na skład i przede wszystkim na ilość wydzieliny. Ich badania na innych jeszcze zwierzętach (owce) potwierdzają te wyniki. Niemożliwe więc są — twierdzą autorzy — do przyjęcia dane *Pawłowa* o specyficznym dostosowaniu się składu i właściwości śliny do rodzaju podniety. Musiałaby wówczas np. u konia istnieć ślina, przystosowana specjalnie dla owsa czy siana itd. Trzeba natomiast byłoby wziąć pod uwagę jeszcze inne wpływy, jak np. rezerwa wodna ciała, a przede wszystkim wielkość działającej podniety.

Niewątpliwie, że zmiany składu śliny, obserwowane w różnych warunkach przez cytowanych autorów zależały, jak wynika z naszych badań, od różnej szybkości wydzielania tej śliny. Ciekawego również spostrzeżenia dokonał *Smirnoff* nad śliną ludz-

ką od 38-letniego mężczyzny z przetoką ductus Stetonianus. W wyniku tych badań doszedł do wniosku, że zawartość w ślinie dia-statycznego fermentu i organicznych składników znajduje się w zależności od szybkości wydzielania śliny po tym lub innym pokarmie. Wyniki więc badań *Smirnoffa* co do fermentów i składników organicznych w ślinie ludzkiej zgadzają się z ujęciem tych zagadnień w soku trzustkowym przez *Czubalskiego*. Badania innych autorów dawały również ciekawe dla nas wyniki. *Dionesov* badał wpływ siły bodźca na wydzielanie śliny i otrzymał rezultaty, które pozwoliły mu na stwierdzenie, że w ostrych doświadczeniach ograniczenie działania bodźca prowadzi do zwolnienia szybkości wydzielania śliny, przy czym zwykle spada zawartość procentowa stałych substancji w ślinie. *Warnecke* w badaniach swych nad śliną gruczołu podszczękowego kozy dochodzi między innymi do wniosku, że skład śliny z gruczołu podszczękowego wykazuje najwyższe wartości dla suchych substancji, popiołu i azotu w początku wydzielania. Zdanie to na podstawie własnego materiału doświadczalnego mogę interpretować w ten sposób, że z początkiem wydzielania, tuż po zadziałaniu bodźca wydzielanie śliny jest najszybsze i dlatego właśnie autor znajdował w tym okresie najwyższe liczby dla stałych składników śliny. Podobnie jak *Warnecke*, twierdzi również *Wassmann* w badaniach swych nad śliną z glandula maxillaris konia. Mówi on, że skład śliny podlega wahaniom podczas trwania próby, przy czym wartości dla suchych substancji, popiołu, chloru i azotu są z reguły na początku wydzielania najwyższe. Oczywiście, że owo twierdzenie *Wassmanna* pokrywa się również z tym objaśnieniem, które wyżej podałem.

Na tle tych dociekań różnych autorów prosto i zrozumiale przedstawia się niezbity fakt, który z mych badań wypływa: bez względu na charakter bodźca w ślinie szybko wydzielanej w stosunku do śliny wolno wydzielanej nawet pod wpływem tegoż samego bodźca znajdujemy stale większe ilości chlorków i obniżenie pH z równoczesnym zwiększeniem ilości składników stałych; w ślinie natomiast wolno wydzielanej ilości chlorków są mniejsze, pH wyższe, a ilość substancji stałych maleje. Stwier-

dzie więc tutaj trzeba odrazu, że słuszną jest wysunięta przez *Czubalskiego* zasada o odpowiednich zmianach w składzie soku trawiennego w zależności od szybkości jego wypływu. Ta zaś zależy od siły danej podniety. Te znamienne i stałe stosunki w teorii celowości *Pawłowa* zupełnie nie zostały ujęte. Jednak należy podkreślić, że w pewnej mierze, w granicach tych zasadniczych stosunków, co i z moich badań wynika, można mówić w odniesieniu do śliny o jej dostosowaniu się do charakteru danego bodźca. Mianowicie dane tablicy III wykazują że bodźce mechaniczne bardzo rozdrobnione wywołują obfite wydzielanie śliny, co w przypadkach, kiedy mamy do czynienia z substancjami niejadalnymi (np. piasek) byłoby odruchem obronnym w celu łatwiejszego usunięcia, spłókania drażniących substancji, których nie można tak łatwo usunąć ruchami języka czy warg ze śluzówki jamy ustnej. Z tablicy zaś IV wynika, że oddziaływanie śliny po drażnieniu podniętami kwaśnymi jest naogół bardziej zasadowe — i odwrotnie przy podniętach zasadowych oddziaływanie śliny staje się więcej kwaśne. A więc mamy tu do czynienia nie tylko z rozcieńczaniem bodźca, ale i z neutralizowaniem chemicznym danej podniety przez ślinę.

Wreszcie spójrzmy na tablicę V, w której zebrane są podniety pokarmowe, działające na wydzielanie śliny, w sposób złożony: mechanicznie i chemicznie. Z przeglądu tej tablicy można wysnuć wniosek, że ta sama podnieta pokarmowa zadziała silniej na wydzielanie śliny, o ile zostanie bardziej sproszkowana, chociaż pod względem chemicznym nie się w niej nie zmieni. Np. chleb razowy w kawałkach dał szybkość wydzielania 10,0 cc. w ciągu 5 minut dla szybkiego wydzielania i 0,9 cc. w ciągu 5 minut dla wolnego wydzielania, gdy tenże sam chleb sproszkowany dał następne liczby: 18,0 cc. dla szybkiego i 1,2 cc. dla wolnego wydzielania. Dane, przedstawione w powyższej tablicy są więc zgodne z tym, co już powiedziałem w stosunku do podniety czysto mechanicznych, nad to dochodzi tu jeszcze chemizm danego bodźca, gdyż dla podniety węglowodanowych liczby są wyższe, niż dla białkowych. Proszek mięsny nie powodował tak szybkiego wydzielania śliny, jak proszek z bułki lub chleba czarnego. W granicach

tych stosunków zawsze jednak, jak z tejże tablicy widać, że wyłuszczonej wyżej zasada zmian w ilości chlorków i wahań pH oraz ilości składników stałych w zależności od siły podniety — zachowuje swoją moc.

Z przeglądu przytoczonych danych i spostrzeżeń wyraźnie wynika, że założenia *Czubalskiego*, potwierdzone w jego pracy w stosunku do soku trzustkowego, mają tę samą wartość w odniesieniu do gruczołów ślinowych. Podobne fakty stwierdził w naszym Zakładzie *Berend* w nieogłoszonej jeszcze pracy o zmianach jakościowych i ilościowych soku jelitowego pod wpływem różnej siły podniet.

W N I O S K I.

Na podstawie przytoczonych wyników badań moich nad wydzielaniem śliny stwierdzam:

I. Bodziec, powodujący wydzielanie śliny, daje w pierwszym okresie swego działania szybki wpływ śliny, następnie zaś w miarę malenia siły podniety wskutek różnorodnych czynników, jak rozcieńczenie zawartością jamy ustnej, przesuwanie treści do dalszych odcinków przewodu pokarmowego, przyzwyczajanie lub wydalanie na zewnątrz — zmniejszenie szybkości wypływu śliny.

II. Najszybciej wydziela się ślina pod wpływem podniet chemicznych takich, jak kwasy i zasady, następnie pod wpływem sproszkowanych pokarmów, drażniących chemicznie i mechanicznie, po tym pod wpływem podniet mechanicznych silnie sproszkowanych, a po tych idą podniety pokarmowe, z których najsilniej działają węglowodany, następnie białko i mleko; najslabiej wydzielniczo na gruczoły ślinowe działają ciała wyciągowe oraz takie, jak *t-ra Gentianae*.

III. W stosunku do bodźców czysto mechanicznych wydzielanie śliny jest wprost proporcjonalne do stopnia ich rozdrobnienia.

IV. Bodźce chemiczne o oddziaływaniu kwaśnym powodują przesunięcie odczynu wydzielanej pod ich wpływem śliny w kierunku zasadowym; odwrotnie — bodźce zasadowe dają ślinę na ogół o niższym pH.

V. Podnieta, w której skupia się czynnik chemicznie i mechanicznie powodujący wydzielanie śliny, daje na ogół wybitniejsze wydzielanie śliny, aniżeli podnieta czysto chemiczna bądź czysto mechaniczna.

VI. Ślina szybko wydzielana bez względu na charakter stosowanego bodźca cechuje się w stosunku do śliny wolno wydzielanej większą ilością chlorków, niższym pH i większą zawartością składników stałych; odwrotnie zaś w ślinie wolno wydzielanej ilości chlorków maleją, pH jest wyższe, a ilość składników stałych jest mniejsza. Stąd wniosek, że siła bodźca, niezależnie od jego charakteru, i przez tę siłę powodowane zmiany w szybkości wydzielania śliny, są przyczyną istotną wahań w zawartości chlorków, zmian pH, jak i różnic ilościowych w zawartości składników stałych śliny.

Aus dem physiologischen Institut der medizinischen Fakultät der Universität
J. Piłsudski in Warschau. Leiter: Prof. Dr F. Czubalski,

ÜBER ÄNDERUNGEN DER CHLORIDEN UND DER FESTEN BESTANDTEILE SOWIE DER WASSERSTOFFIONENKONZENTRATION DES SPEICHEL AUS DER SUBMAXILLARDRÜSE IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ART UND DER STÄRKE DES REIZES.

V o n

EMERYK JAN BIEŃKA

ZUSAMMENFASSUNG.

In seiner Arbeit (1928) „Änderungen des Chlormismus, der Wasserstoffionenkonzentration und der Verdauungskraft des Pancreassaftes“ widerspricht Czubalski der Ansicht Pawlow's über die Spezifität der Verdauungssäfte in Abhängigkeit von der Qualität des angewandten Reizes. Die Untersuchungen von Czubalski erwiesen, dass auf die Menge des in der Zeiteinheit ausgeschiedenen Pancreassaftes nicht so sehr die Qualität als

vielmehr die Stärke des Reizes ihren Einfluss ausübt. Ferner geht aus seinen Untersuchungen hervor, dass einige Änderungen des Chemismus sowie der physikalischen Eigenheiten des Pancreassafte in Abhängigkeit von den Unterschieden in der Sekretionsgeschwindigkeit, die durch die nicht gleichmässige Reizstärke herforgerufen wird, bleiben.

In der vorliegenden Arbeit führte ich analoge Versuche am Speichel der Submaxillarspeicheldrüse durch. Die Untersuchungen bezweckten die Bestimmung der pH Schwankungen und der Änderungen im Chlorgehalt sowie der festen Bestandteile im Speichel der Submaxillardrüse, den ich in Versuchsbedingungen, in denen schnelle oder langsame Ausscheidung hervorgerufen wurde, erhielt. Den Speichel lieferten Hunde, die mit einer nach der Methode Pawlow an den Ausführungsgängen der Submaxillardrüsen angebrachten Fisteln versehen waren. Durch Reizung der Mundschleimhaut mittels verschiedenartiger Nahrungsreize, chemischer oder mechanischer Art verursachte ich Speichelausscheidung durch die Fistel, wobei unmittelbar nach Einwirkung des Reizes der Speichel reichlicher und schneller ausgeschieden wird (die sogenannte Schnellfraktion), wonach eine langsamere Ausscheidung des Speichels erfolgte (die sogenannte Fraktion des langsam ausgeschiedenen Speichels). Beide Speichelfractionen fing ich getrennt für die Untersuchung auf.

Als Ergebnis dieser Versuche erhielt ich ein Rezultat, das mit den Voraussetzungen der erwähnten Arbeit von Czubalski sowie mit den Ansichten über die Gesamtheit der Ausscheidung der Verdauungssäfte, ferner mit den gegenwärtigen Ergebnissen von Bieńka und Szczepański der Speicheluntersuchung der Ohrspeicheldrüse übereinstimmt.

Auf Grund der Versuchsergebnisse konnte ich folgende Schlüsse ziehen:

1. Der eine Speichelausscheidung bewirkende Reiz gibt im ersten Abschnitt seiner Einwirkung einen schnellen Speichelausfluss, hierauf erfolgt mit abnehmender Reizstärke infolge verschiedener Faktoren, wie Verdünnung des Mundhöhlenhaltes, Weiterverschiebung des Reizes nach weiteren Abschnitten des

Verdauungskanal, Gewöhnung oder Entfernung des Reizes nach aussen — eine Herabsetzung der Speichelaussflussgeschwindigkeit.

2. Am reichlichsten wird der Speichel nach chemischen Reizen wie: Säuren und Basen ausgeschieden, ferner nach gepulverter Nahrung, die chemisch und mechanisch sowie geschmacklich reizt, dann nach mechanischer Reizung stark pulverisierter Mittel, und anschliessend folgen die Nahrungsreize, von denen wiederum Kohlehydrate am stärksten wirken, hierauf Eiweiss und Milch. Die Speichelausscheidung wird am wenigstens von Extractstoffen beeinflusst.

3. Im Verhältnis zu den rein mechanischen Reizen ist die Speichelausscheidung direkt proportional zum Grad ihrer Pulverisierung.

4. Chemische Reize von saurer Reaktion verursachen den Übergang der Reaktion des durch sie ausgeschiedenen Speichels ins Alkalische; umgekehrt bewirken basische Reize einen Speichel von allgemein schwächerem pH.

5. Ein Reiz, der sich aus einem chemisch und mechanisch Speichelausfluss bewirkendem Faktor zusammensetzt, gibt im allgemeinen einen reichlicheren Speichelausfluss als ein teils rein chemischer teils rein mechanischer Reiz.

6. Der schnell ausgeschiedene Speichel, ohne Rücksicht auf den Charakter des angewandten Reizes, zeichnet sich im Verhältnis zum langsam ausgeschiedenen Speichel durch eine grössere Anzahl von Chlorsalzen, geringeren pH Wert und einem grösseren Gehalt an festen Bestandteilen aus; umgekehrt im dem langsam ausgeschiedenen Speichel ist die Menge der Chloride geringer, der pH Wert grösser, und der Gehalt an festen Bestandteilen, kleiner. Daraus ergibt sich die Folgerung, dass die Reizstärke, unabhängig von ihrem Charakter, und die durch diese Stärke hervorgerufenen Änderungen in der Schnelligkeit der Speichelausscheidung der eigentliche Grund der charakteristischen Schwankungen im Gehalt der Chloride, der pH Änderungen, sowie der quantitativen Unterschiede des Speichels im Gehalt der festen Bestandteile ist.

P I Ś M I E N N I C T W O .

1. *Babkin B. P.* Die äussere Sekretion der Verdauungsdrüsen. 1928.
2. *Baxter H.* Berich. ü. d. ges. Physiol. 55. (210). 1930.
3. *Baxter H.* Berich. ü. d. ges. Physiol. 64. (323). 1932.
4. *Bieńka E. J. i Szczepański Cz.* Acta Biol. Exp. 10. (77). 1936.
5. *Birjukov D.* Berich. ü. d. ges. Physiol. 80. (631). 1934.
6. *Bode K.* Berich. ü. d. ges. Physiol. 69. (510). 1933.
7. *Chrząszcz T. i Szechtłówna Z.* Berich. ü. d. ges. Physiol. 55. (626). 1930.
8. *Czubalski Fr.* Acta Biol. Exper. 2. 1928.
9. *Czubalski Fr.* Kosmos, 66. (284). 1931.
10. *Czubalski Fr. i Zawadzki Br.* Bullet. de l'Acad. Polon. des Sciences et des Lettres (307). 1934.
11. *Dionosov S.* Berichte ü. d. ges. Physiol. 54. (326). 1930.
12. *Gregersen, Magnus I. i Elizabeth N. Ingalls.* Berich. ü. d. ges. Physiol. 64. (718).
13. *Lichtwitz L. Liesgang R. Ed. i Spiro K.* Medizinische Kolloidlehre. 1935.
14. *Machtiger A. I. i Fedorow A. I.* Berich. ü. d. ges. Physiol. 82. (441). 1935.
15. *Mazurkiewicz W.* Arch. f. d. ges. Physiol. 132. (632). 1910.
16. *Mc Clelland J. R.* Berich. ü. d. ges. Physiol. 18. (483). 1923.
17. *Pawłow J. P.* The work of the digestive glands. 1910.
18. *Popielski L.* Arch. f. d. ges. Physiol. 125. (443). 1910.
19. *Popow N. A. i Kudrjawzew A. A.* Berichte ü. d. ges. Physiol. 55. (499). 1930.
20. *Sanctis - Monaldi, Tullio de.* Berich. ü. d. ges. Physiol. 8. (546). 1910.
21. *Scheunert A. i Trautmann A.* Berich. ü. d. ges. Physiol. 11. (67). 1922.
22. *Scheunert A. i Trautmann A.* Berich. ü. d. ges. Physiol. 11. (68). 1922.
23. *Scheunert A. i Trautmann A.* Berich. ü. d. ges. Physiol. 11. (70). 1922.
24. *Smirnoff A. J.* Berich. ü. d. ges. Physiol. 12. (69). 1921.
25. *Trautmann A. i Albrecht H.* Berich. ü. d. ges. Physiol. 65. (239). 1932.
26. *Warnecke E.* Berich. ü. d. ges. Physiol. 82. (606). 1935.
27. *Wassmann O.* Berich. ü. d. ges. Physiol. 82. (440). 1935.
28. *Zakrzewska J.* Berich. ü. d. ges. Physiol. 31. (569). 1925.

Treść zeszytu 1-2. Sommaire.

<i>R. Zajdlówna i D. Jabłońska.</i> Badania nad toksynami mączugowców błonicy. Zobojętnianie różnych toksyn przez surowicę odpornościową. — Recherches sur les toxines des b. diphtériques . . .	1
<i>E. Falik.</i> Wpływ kwasów żółciowych na wydzielanie nerki. — Sur l'influence des acides biliaires sur la sécrétion du rein . . .	21
<i>M. Landesman.</i> Błonica rzekoma w stanach zapalnych cewki moczowej męskiej. — Le bacille pseudodiphtérique de l'urètre masculin . . .	53
<i>A. Lande.</i> O własnościach bakteriobójczych śliny ludzkiej i ich immunobiologicznym znaczeniu. — Sur les propriétés bactéricides de la salive humaine et sur leur valeur immunobiologique. . . .	97
<i>Z. T. Gryglewicz.</i> Wpływ hamujący indolu i hodowli pałeczki okrężnicowej na wzrost pałeczek durowych i paratyfusowych. — L'action inhibitoire d'indol sur la culture des bacilles typhiques et paratyphiques	125
<i>E. J. Bieńka.</i> Zmiany w ilościach chlorków i substancyj stałych oraz stężenia jonów wodorowych w ślinie z gruczołu podszczękowego, zależnie od rodzaju i siły bodźca. — Sur les changements dans la teneur en chlorures et dans le Ph de la salive de la glande sous-maxillaire en rapport avec le stimulant.	132

Redaktorzy i wydawcy: L. Hirszfeld, M. Kacprzak 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, patologji, chemji 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 funduszków wydawnictwa. Objętość artykułu, zajmującego się poszczególną sprawą naukową, nie może przekraczać 1¹/₂ arkusza. Pismo przyjmuje jednak również prace oryginalne w opracowaniu monograficznym w większych rozmiarach. Autorowie, którzy chcą sobie ogłosić prace w rozszerzonej 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.

PAŃSTWOWY ZAKŁAD HIGIENY

DZIAŁ SUROWIC I SZCZEPIONEK

WARSZAWA, ul. Chocimska 24.

Adres telegr.: „Centrepid - Warszawa“. Konto P. K. O. 30.026

WYRABIA I SPRZEDAJE:

1. WSZELKIE SUROWICE I SZCZEPIONKI

do celów leczniczych i zapobiegawczych u ludzi.

2. PREPARATY DIAGNOSTYCZNE, jak:

surowice aglutynujące,
„ precypitujące,
„ hemolityczne,
antygeny do odczynów na kile,
zawiesiny bakteryjne,
izoaglutyniny,
tuberkulinę (A. T.),
toksyny do odczynów skórnych (Schick, Dick),
pożywki bakteryjne.

3. ORGANOPREPARATY, a mianowicie:

Insulinę „PZH”,
Pituitrol „PZH” (wyciąg z tylnego płata przysadki
mózgowej).

Cenniki i wszelkie informacje wysyła się na żądanie.



AMPROTOL

Żławe

**Nowy lek
cucący,
pobudzający
oddech
i krążenie**

Zapaść w przebiegu ciężkich zatruc

(środkami nasennymi, gazem świetlnym i t. d.)

Asfiksja podczas operacji

Omdlenia

Zaburzenia oddechu i krążenia w przebiegu chorób zakaźnych

(zapalenie płuc, błonica i t. p.)

Stany śmierci pozornej

(bis-dwuewloamid kwasu ortofosforowego)

Amp. po 2 cc do wstrzykiwań podskórnych, domięśniowych lub dożylnych.

Amp. po 20 cc (z glukozą) do wstrzykiwań dożylnych.

Krople (kilka razy dziennie po 20 — 30 kr.)

Drażetki (kilka razy dziennie po 1 — 2 draż.)