

ZWIĄZKI ARSENOWE I BISMUTOWE W LECZENIU KIŁY

podał

PROF. DR. FRANCISZEK WALTER

Dyrektor Kliniki Dermatologicznej U. J.

(Dokończenie).

Jak wspominałem poprzednio, P a w ł a s zastosował w leczeniu kiły dożylne wstrzykiwania novarsenobenzolowo-bismutowe, używając do tych celów bismutu winianu sodowo-potasowego fabr. Spiess. W czasie leczenia nie spostrzegał ubocznych objawów prócz niezbyt wysokiego podniesienia ciepłoty, rąbka bismutowego na dziąsłach i lekkich objawów astenji pobismutowej.

Celem zapobieżenia występowania szkód wywołanych bezpośrednio działaniem bismutu, wskazanem jest przestrzeganie odpowiednich przeciwwskazań.

Bismut przeciwwskazany jest przedewszystkiem u osób ze zmianami chorobowymi w nerkach, dalej w schorzeniach wątroby przyrody nieswoistej, w czynnej gruźlicy, zwłaszcza w przypadkach istnienia skłonności do krwotoków, w niewyrównanych wadach serca z objawami zastoju w wątrobie, w cukrzycy, jak również w przypadkach nadwrażliwości na bismut. Również w tych przypadkach, w których obok zmian kiłowych istnieją inne cierpienia, wskazaną jest ostrożność w stosowaniu bismutu.

Niekorzystne powikłania występujące w czasie leczenia, są zazwyczaj wywoływane bezpośrednio działaniem bismutu, jednak ustępują bez wywoływania większych niekorzystnych następstw. Prócz tych bezpośrednich szkodliwych działań znamy

jeszcze działanie pośrednie, a to wówczas, kiedy schorzały narząd utrudnia wydzielanie bismutu innym narządom, wydzielniczym. Tak np. powstać mogą toksyczne uszkodzenia nerek w następstwie istnienia pierwotnych zmian pobismutowych na błonach śluzowych lub w skórze.

Przy białkomoczu należy leczenie bismutem przerwać na pewien czas, poczem, po ustąpieniu białkomoczu, można je kontynuować.

W czasie leczenia występować może ogólne osłabienie, astenia i to zazwyczaj po piątym lub szóstym wstrzyknięciu bismutu, niekiedy wcześniej, zwłaszcza po zastosowaniu połączeń rozpuszczalnych w wodzie i lipoidach. Stan ten odróżnić należy od astenii występującej we wczesnych okresach kiły drugorzędnej. Chorzy czują się osłabieni, skarżą się na bezsenność, każdy wysiłek mięśniowy sprawia im dolegliwości. W innych przypadkach występują uporczywe bóle głowy, bóle mięśni i stawów, to znów pojawiają się objawy psychiczne. Objawy te występują najczęściej u ludzi dotkniętych niedomogą czynnościową gruczołów dokrewnych.

Objawy astenii mogą potęgować się, a nawet wystąpić pod postacią grypy bismutowej, podobnej w objawach do grypy portęciowej. Pojawiają się dreszcze, podniesienie ciepłoty, osłabienie, bóle głowy, zaburzenia przewodu pokarmowego, jak np. biegunki; ciepłota występująca po pierwszym wstrzyknięciu bismutu określona bywa jako odczyn Jarisch - Herxheimera. Zespoły objawów ciężkich, jak wstrząsu, drgawek — i nagłego osłabienia mięśnia sercowego spostrzegano po dożylnych wstrzykiwaniach rozpuszczalnych związków bismutowych.

Zmiany pobismutowe najczęściej występują na błonie śluzowej dziąseł, nie pociągając jednak za sobą żadnych poważnych następstw. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej spostrzega się bardzo rzadko.

Rąbek bismutowy na dziąsłach znany jest jeszcze od czasu pierwszych prób leczniczego stosowania bismutu; jest to ciemno sinawy pasek, biegnący dookoła zębów na błonie śluzowej dziąseł, a to przedewszystkiem dookoła zębów dotkniętych próchnicą. Zabarwienie podobne powstawać może i na innych odcinkach błon śluzowych. Tworzenie się rąbka bismutowego rozpoczyna

się jako półksiężycowate pasmo, i to nie tylko po stronie zewnętrznej dziąseł, ale także po wewnętrznej. Ta impregnacja bismutem trwa bardzo długo, nawet szereg miesięcy. Występowanie rąbka bismutowego zależy przede wszystkim od stanu uzębienia i higieny jamy ustnej, w tych bowiem miejscach, gdzie nie ma zębów bismut zazwyczaj nie odkłada się. W wyjątkowych przypadkach może nastąpić zciemnienie całej błony jamy ustnej i języka; mówimy wówczas o melanoplazji bismutowej.

Badaniem histologicznym stwierdza się w górnych warstwach błon śluzowych na szczytach brodawek, drobne bezpostaciowe ziarenka metalu, nagromadzone wysepkowato. Również ściany niektórych naczyń krwionośnych są nacieczone drobnymi ziarenkami metalu. W otoczeniu tych złogów spostrzega się objawy podrażnienia i nacieczenie wielojądrzastymi ciałkami białymi. Ziarenka te, to brunatny siarczek bismutu (Bi_2S_3).

Objawy zciemnienia błon śluzowych powinny zwracać uwagę lekarzy, nieraz bowiem powstać może w czasie dalszego leczenia, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej. W najłżejszych przypadkach powstaje rozpulchnienie, obrzęk i oddzielanie się błony śluzowej od korzeni zębów, a w przypadkach cięższych powstają płytkie owrzodzenia, pokryte niejednokrotnie grubymi nalotami szarobiaławymi. Gruczoły chłonne podszczękowe ulegają powiększeniu i obrzękowi, żucie pokarmów staje się niemożliwe.

W miarę ewentualnego dalszego leczenia, jak również pod wpływem flory bakteryjnej jamy ust, procesy zapalne potęgują się i wytwarzają się głębokie owrzodzenia; w daleko posuniętych przypadkach może sprawa zapalna przerzucić się na okostną i wówczas rozluźnione zęby w zębodołach wypadają, występuje ślinotok i nieprzyjemna woń z ust. Brzęgi owrzodzeń otoczone są białym szarawym nalotem. Z doświadczeń *Strempele* i *Armuzzi*ego na psach wynika, że w przypadkach poważniejszych zmian zapalnych błon śluzowych, siarczek bismutu strąca się w głębszych warstwach błony śluzowej, wskutek czego powstaje obumarcie tkanek. Zmiany te, zwłaszcza zmiany ropne, sprzyjają rozwojowi bakterii, i właśnie współżycie krętków i bakterii wrzeczionowatych powoduje powstawanie owrzodzeń, o typie zmian *Plaut-Vincenta*. U królika, który jest

oporny na chorobotwórcze działanie tej spółki bakteryj i krętków, podobnych owrzodzeń wywołać nie można.

Nasilenie zmian zapalnych błony śluzowej jamy ustnej może być rozmaite; zapalenie, któremu towarzyszy obfity ślinotok, może być umiejscowione na pewnych tylko odcinkach błony śluzowej, np. dookoła zębów trzonowych (gingivitis retromolaris, gingivitis mediana inferior). Opisywano bardzo ciężkie postacie zmian zapalnych błon śluzowych, w połączeniu z długotrwałymi miejscowymi krwotokami, lub tworzeniem się z dna owrzodzeń wybujałej tkanki ziarninowej.

Patogeneza powstawania pobismutowych zmian zapalnych błony śluzowej jamy ustnej, jest trudna do wytłumaczenia; najprawdopodobniej zmiany w naczyniach krwionośnych dają powód do obumarcia tkanek, a te stają się następowo miejscem osiedlania się bakteryj.

Zapobieganie tym powikłaniom polega na zabiegach higienicznych i pielęgnacji jamy ustnej i zębów, usuwaniu zębów próchnicznych, pendzlowaniu 2%-owym roztworem taniny, płókanii środkami ściągającymi i t. p. W przypadkach owrzodzeń, prócz miejscowo działających środków ściągających (t-ra gallarum, ratanhia, ac. tannicum) stosuje się także roztwory wodne azotanu srebra (2—10%-owe), kwasu chromowego (5%-owe), wodę utlenioną, roztwór nadmanganianu potasu i t. p. Wybitnie korzystnie działają leczniczo miejscowe pendzlowania roztworem novarsenobenzolu (novarsenobenzoli 0.45, resorcini resubl. 0.15, glicerini 20 g; co 8 dni należy przygotować świeży roztwór.

Stosowanie równoczesne wśród leczenia bismutem, novarsenobenzolu, działa zapobiegawczo na występowanie zapaleń i pobismutowych owrzodzeń błon śluzowych jamy ustnej, uniemożliwia bowiem współżycie bakteryj wrzecionowatych i krętków.

Po dożylnych wstrzykiwaniach połączeń bismutowych, a rzadziej po wstrzykiwaniach domięśniowych, powstawać mogą bóle zębów o charakterze bólów neuralgicznych (odontalgia, choc dentaire) pojawiające się w 3 — 5 minut po zabiegu, trwające jednak krótki czas. Przyczyna tych objawów jest niewyjaśniona; jedni przypisują ją szybkiemu wydzielaniu się bismutu przez błonę śluzową, inni powinowactwu bismutu do nerwu trójdzielnego.

Pobismutowe zmiany w przewodzie pokarmowym występują stosunkowo rzadko i nie przedstawiają żadnych swoście charakterystycznych zmian; chorzy skarżą się niekiedy na bóle w okolicy żołądka, zanik łaknienia, wymioty i t. p. Zmiany w jelitach tłumaczą się obecnością siarczku bismutu, osadzającego się w błonie śluzowej; zmiany w ścianach naczyń krwionośnych prowadzić mogą do głębokich owrzodzeń, w następstwie których nawet powstawać mogą krwotoki jelitowe.

Pobismutowe zmiany w wątrobie znane są głównie z doświadczeń na zwierzętach, natomiast o zmianach występujących w tym narządzie w czasie leczenia chorych, nic pewnego nie wiemy. Równocześnie stosowane leczenie arsenobenzolem utrudnia rozpoznanie właściwej przyczyny powstawania takich zmian, jak żółtaczką, obrzęk wątroby i pojawianie się urobilinogenu w moczu. Objawy takie spostrzegano również wśród leczenia samym tylko bismutem, przyczem ustępowały one po zaprzestaniu leczenia.

Najczęściej wśród leczenia bismutem występują zmiany w nerkach i to częściej niżby to z wyników badania moczu leczonego wnioskować należało. Ciemny osad tworzący się na dnie naczynia z moczem, pochodzi od tworzącego się siarczku bismutu. Niejednokrotnie stwierdza się w osadzie moczu wałeczki złożone z nabłonków, wałeczki hyalinowe, lipoidowe i t. zw. cylindroidy, mimo, że mocz nie zawiera białka. Cylindrurji nie uważa się za objaw uszkodzenia nerek, ale za zjawisko przejściowe, znikające samorzutnie, mimo dalszego leczenia. Cylindrurja może jednak poprzedzać występowanie białkomoczu.

Pobismutowe uszkodzenia nerek znane są z doświadczeń na zwierzętach i powstają przede wszystkim w nabłonkach kanałików krętych, wykazujących wszystkie stopnie zwyrodnienia. Obraz ten częściowo tylko przypomina obraz anatomo-patologiczny nerczycy, brak jest bowiem białkomoczu i obrzęku miąższu; zmiany te określane bywają jako *nephropathia bismutica*. Nerczycę pobismutową charakteryzują obecnością znacznych ilości komórek nabłonkowych w moczu, przyczem opisywano również t. zw. komórki bismutowe, wielokształtne, dochodzące do znacznych rozmiarów, zawierające ciała silnie łamiące światło, niedające jednak odczynów na tłuszcze, a zawierające bismut.

Obok wałeczków hyalinowych stwierdza się w osadzie moczu czerwone ciała krwi i pojedyncze wielojądrzaste ciała białe. Znane są przypadki daleko posuniętych pobismutowych uszkodzeń nerek, prowadzące wkońcu do zejścia śmiertelnego.

Stosowanie bismutu w przypadkach chorobowo zmienionych nerek jest przeciwwskazane; według badań *Levaditi'ego* połączenia rozpuszczalne bismutu są częściej przyczyną uszkodzenia nerek, niż połączenia nierozpuszczalne.

Leczenie bismutem wywołuje częste i ilościowo zwiększone oddawanie moczu, do 1500 a nawet 2500 cm³ na dobę. Prawdopodobnie bismut działa bezpośrednio na komórki nerkowe.

Zmiany skórne powstałe w następstwie leczenia bismutem, charakteryzują się znacznie łagodniejszym przebiegiem, niż np. takie same zmiany wywołane arsenobenzolem lub rtęcią. Zdaje się, że dotychczas nie ogłoszono żadnego przypadku śmiertelnego w następstwie pobismutowych zmian zapalnych skóry.

Zmiany skórne mogą występować w różnej postaci; niejednokrotnie ze względu na równoczesne stosowanie arsenobenzolu trudno jest rozstrzygnąć, który z tych dwóch środków był właściwą przyczyną wystąpienia tych zmian. Objawy toksyczne skórne występują pod postacią swędzenia, bez jakichkolwiek zmian klinicznych, i to często umiejscowionego w miejscu wstrzyknięcia, dalej pod postacią pokrzywek lub rumieni pokrzywkowych i to zazwyczaj dopiero po kilku wstrzyknięciach. Objawom tym osutkowym towarzyszy czasami podniesienie ciepłoty, ogólne osłabienie i wyczerpanie.

Obraz plamicy pobismutowej charakteryzuje się występowaniem drobnych wybroczyn w skórze, w niektórych przypadkach istnieją równocześnie silne bóle głowy, co może wskazywać na występowanie krwotocznych zmian na oponach mózgowych.

Zapalne zmiany skóry mogą również występować pod postacią osutek podobnych do płonicy, odry lub zmian zapalnych, charakteryzujących się sączeniem i podobnych do objawów przewlekłego zapalenia skóry; wkońcu rozwinąć się może obraz złuszczonego zapalenia skóry (erythrodermia exfoliativa).

Miliana skłonny jest uważać te rumieniowe zmiany skórne również za objaw biotropizmu.

W zakresie układu nerwowego występują objawy będące

w łączności ze stanem ogólnego osłabienia i wyczerpania, t. zw. astenja bismutowa; zapalenie nerwów spostrzega się stosunkowo rzadko, jak również bóle bądź to miejscowe, o charakterze bólów promieniujących, bądź to bóle o typie gośćcowym. Opisywano objawy podobne do objawów wstrząsu poazotynowego, występujące bezpośrednio po wstrzyknięciu bismutu, analogiczne do wstrząsów poarsenobenzolowych.

Neurorecydywy występujące w czasie leczenia bismutem zdarzają się rzadko, i to jako neurorecydywy późne, występujące w 3 — 6 miesięcy po ukończeniu leczenia.

Ilość ciałek czerwonych i hemoglobiny we krwi ulega niekiedy zmniejszeniu; w początkowych okresach leczenia przeważa leukocytoza we krwi obwodowej, a w końcu leczenia limfocytoza. Bruner podnosi, że leczenie bismutem nie wpływa na obraz krwi w znaczeniu ujemnem, nigdy dawki lecznicze bismutu nie powodują ciężkich niedokrwistości, dających się stwierdzić badaniem hematologicznem.

Objawy występujące w miejscu wstrzyknięcia bismutu, mogą być niekiedy bolesne; zwłaszcza spotykaliśmy się z tem zjawiskiem w przypadkach nacieków, pojawiających się po pierwszych przetworach bismutowych. Dziś przemysł farmaceutyczny dostarcza połączeń bismutowych nie wywołujących żadnych objawów miejscowych.

Jednem z niepożądanych powikłań jest wytworzenie się ropnia w miejscu wstrzyknięcia; ropień jałowy zdarza się rzadziej, częściej jako zakażony, i to zazwyczaj zakażony wtórnie. W miejscach wstrzyknięcia bismutu wytworzyć się mogą nieraz długo utrzymujące się bolesne nacieki, utrudniające dalsze leczenie.

Ropień jałowy sadowi się zwykle głęboko w tkankach w postaci nacieku guzowego, rozwijającego się powoli, czasami nawet niebolesnego; po upływie 4—8 tygodni następuje przebicie ropnia na zewnątrz, mimo że nieraz nie wyczuwa się chełbotania. Wytwarzająca się przetoka utrzymywać się może przez długi okres czasu. Wyjątkowo powstawać mogą bezpośrednio po wstrzyknięciu martwicze zmiany w tkankach.

Jednem z rzadszych powikłań jest zator naczyń tętniczych skórnych i następowa zgorzel skóry (embolia cutis exanthematica bullosa, gangraenosa, dermide livedoide). Merenländer

spostrzegął jeden przypadek zatoru na 16.000 wykonanych wstrzyknień. Przyczyną tego powikłania jest zaczopowanie tętniczek skórnych ziarenkami bismutu. Zator ten powstać może wśród stosowania rozmaitych połączeń bismutowych i wówczas w miejscu wkłucia powstają bóle, a na skórze powstaje rysunek podobny do siatki. Po kilku dniach zmiany te ustępują; do owrzodzeń przychodzi bardzo rzadko. Obecność bismutu w tych powikłaniach, wykazać można badaniem Röntgenowskim w miejscu wstrzyknięcia.

Niekiedy jednak, jak w przypadku *Merenländera* powstaje następowo ropień jałowy, ciastowaty obrzęk, stwardnienie mięśni, a w końcu torbiel.

STRESZCZENIE.

Pierwsze miejsce we współczesnem leczeniu kiły zajmują związki arsenowe i bismutowe. Związki arsenowe, w których zespole zajmuje dziś miejsce naczelne novarsenobenzol, zawdzięczają swe powstanie studjom chemoleczniczym *Ehrlicha*. *Ehrlich* rozpoczął swe studia nad leczeniem chorób zakaźnych od badań nad powinowactwem barwików do tkanek ustroju zwierzęcego, poczem przeszedł do badań nad związkami arsenowemi. Punktem wyjścia tych badań był atoxyl, którego właściwy wzór chemiczny zawdzięczamy *Ehrlichowi*. Atoxyl nie mógł znaleźć, — ze względu na swe szkodliwe działanie w ustroju — zastosowania w leczeniu kiły, jednakże stwierdzono na podstawie wyniku badań nad jego właściwościami farmakologicznymi i jego wydalaniem się z ustroju, — że zarówno pasorzytobójcze jak i toksyczne jego właściwości są wynikiem działania nierozłożonej drobiny arsenu, związkowego z pierścieniem benzolowym. *Ehrlich* doszedł po licznych badaniach do pierwszego przetworu arsenobenzolowego (Nr. 606) t. j. salwarsanu, działającego na ustrój w sposób nieszkodliwy. Skolei wprowadzono do leczenia szereg innych przetworów, z których się jednakże okazał najkorzystniejszy i najprostszy w zastosowaniu — novarsenobenzol. (914).

Prócz tych połączeń trójwartościowego arsenu, jak starego

salwarsanu, novarsenobenzolu, salwarsanu sodowego, myosalwarsanu, salwarsanu srebrowego, neosalwarsanu srebrowego, sulfoxylatsalwarsanu, — stosuje się w leczeniu kiły także połączenia pięciowartościowe, jak stovarsol, treparsol i acetylarzan; w przypadkach nietolerancji novarsenobenzolu przez ustrój, można z korzyścią zastosować acetylarzan, który nadaje się podobnie jak stovarsol do leczenia kiły wrodzonej niemowląt.

Działanie novarsenobenzolu w ustroju jest odmienne niż *in-vitro*. W ustroju podlega on odpowiednim zmianom i w ten sposób wywiera dopiero działanie krętkobójcze. Konieczny jest dla działania leczniczego współudział całego ustroju (ważny jest prawdopodobnie udział układu siateczkowo - śródbłonkowego). Bez udziału ustroju słabnie działanie lecznicze; mówimy wówczas o przypadkach kiły, opornych na leczenie novarsenobenzolu.

Novarsenobenzol może prowadzić do uczulenia i powstawania stanu nadwrażliwości, a wynikiem tego jest cały szereg objawów uniemożliwiających niekiedy dalsze jego stosowanie. Do najmniej bezpiecznych szkód poarsenobenzolowych należą: plamica mózgu, rozległe zapalenie skóry powikłane zakażeniem wtórnem bakteriami ropnymi i ostry żółty zanik wątroby.

Drugim środkiem używanym obecnie w leczeniu kiły są związki bismutowe. Bismut zdołał usunąć na drugi plan stosowanie rtęci, co nie jest jednak zupełnie uzasadnione. Bismut się stosuje w różnych połączeniach i postaciach, jednakże w ustroju zakażonym sprowadza się jego działanie lecznicze zawsze do działania bismutu metalicznego. Wskaźnik leczniczy arsenobenzolu, bismutu i rtęci wyraża się, według Miliana, jak 10:7:4.

W handlu istnieją połączenia bismutu rozpuszczalne w wodzie, dalej jako zawiesiny oleiste, wreszcie jako przetwory rozpuszczalne w lipidach (Neocardyl). Bismut stosuje się we wszystkich postaciach i okresach kiły, najczęściej jako leczenie sprzężone z novarsenobenzolem. W stosowaniu bismutu mogą występować objawy uboczne jak astenia, zapalenia wrzodziejące błony śluzowej jamy ustnej, zmiany zapalne w nerkach i zmiany zapalne skóry. W miejscu wstrzyknięcia przetworu bismutowego mogą się czasami utworzyć ropnie jałowe, a nawet mogą powstawać objawy zatorów naczyń tętniczych skórnych.

R É S U M É

Les composés arsénicaux et bismuthiques occupent une place prépondérable dans le traitement de la syphilis.

L'introduction dans la thérapie des composés arsénicaux parmi lesquels le Novarsénobenzol occupe la place la plus marquée, est la conséquence des études chimiques et thérapeutiques du prof. Ehrlich. Ses recherches sur le traitement des maladies infectieuses ont commencé par la constatation de l'affinité des certaines matières colorantes envers les tissus de l'organisme animal. Plus tard, Ehrlich s'occupa de l'influence des composés arsénicaux dans l'infection syphilitique.

Ehrlich se servit d'abord d'Atoxyl dont il a établi la formule chimique. Mais bientôt on a dû cesser l'application de l'Atoxyl, à cause de son action toxique sur l'organisme. En observant les effets produits par son Atoxyl, ses propriétés pharmacologiques, son mode d'élimination, l'auteur a constaté que son action bactéricide et toxique résulte de l'action de la molécule d'arsène liée avec le noyau benzénique.

Après maintes recherches, Ehrlich a retourné à sa première préparation arséno-benzénique (606) c'est-à-dire le Salvarsan, produit non-nuisible pour l'organisme.

Les recherches ultérieures ont introduit dans la thérapie une quantité des produits, parmi lesquels le Novarsénobenzol (914) est le plus simple et le plus facile à administrer.

A côté des composés d'arsène trivalents, comme l'ancien Salvarsan, Novarsénobenzol, Salvarsan sodique, Myosalvarsan, Salvarsan d'argent, Neosalvarsan, sulfoxylate de Salvarsan, on emploie aussi dans la récente thérapie antisypilitique — les composés pentavalents, comme le Stovarsol, l'Acétylarsan et le Treparsol.

Dans les cas d'intolérance de l'organisme envers le Novarsénobenzol on peut le remplacer avantageusement par l'Acétylarsan. Le Stovarsol et l'Acétylarsan sont appliqués dans le traitement antisypilitique des nouveaux-nés.

L'action du Novarsénobenzol est différente dans l'organisme vivant et *in vitro*. Dans l'organisme, le Novarsénobenzol effectue son action spirochéticide après modifications

préalables. Dans son action thérapeutique il nécessite la coopération de l'organisme entier (l'action du système réticulaire est fort probable). Sans action de l'organisme, l'effet thérapeutique des composés antisypilitiques est affaibli. Ce sont les cas de la syphilis résistants au traitement par le Novarsénobenzol.

Le Novarsénobenzol peut provoquer l'anaphylaxie et l'hy-persensibilisation, ce qui mène à une quantité des symptômes qui rendent ensuite impossible son application. Parmi les contre-indications il faut citer les plus importantes: purpura cerebri, dermatite étendue compliquée par les infections bacillaires purulentes et atrophie jaune du foie.

Les composés bismuthiques constituent le deuxième groupe de produits appliqués actuellement dans le traitement de la syphilis. Cet élément a déplacé au deuxième rang les sels de mercure, ce qui n'est pas d'ailleurs complètement fondé. Les sels de bismuth sont employés sous plusieurs formes et compositions, mais leur effet thérapeutique dans l'organisme infecté se produit grâce à l'action du bismuth métallique. Le coefficient thérapeutique d'arsénobenzène, de bismuth et de mercure correspond, d'après Millian, à des chiffres: 10:7:4.

Les composés de bismuth se trouvent dans la thérapie sous forme de sels hydrosolubles, de suspensions huileuses ou de sels lyposolubles (Néocardyl). Les différentes formes de bismuth sont appliquées dans toutes les périodes de l'infection sypilitique, le plus souvent comme traitement accouplé avec le Novarsénobenzol.

Pendant la bismutho-thérapie on peut observer des réactions secondaires telles que l'asthénie, stomatite ulcéreuse, néphrites, dermatites etc. Au point d'injection on peut quelquefois observer des abcès stérils, ou même peuvent se former les petites embolies des artères de la peau.

O B E C N Y S T A N N A U K I O K R Z E P N I E N I U K R W I

podał

H. SCHEURING

Zagadnienie krzepnięcia krwi jest do dzisiaj dnia zagadnieniem prawie wyłącznie teoretycznym. Nieduża jest ilość schorzeń, których głównym objawem są zaburzenia krzepnięcia krwi. I to jest przyczyną, dlaczego medycyna praktyczna mało interesuje się tem zagadnieniem. Ten brak *praktycznego interesu*, jest prawdopodobnie jedną z przyczyn, że proces ten nie jest jeszcze wyjaśniony, a można śmiało powiedzieć, że jest mimo bardzo licznych prac i obfitej literatury jeszcze bardzo daleki od wyjaśnienia.

Trudność wyjaśnienia tego zjawiska może być dwojaka: albo jest ono bardzo skomplikowane i dlatego trudne, lub może całkiem niedostępne dla naszych dotychczasowych środków badawczych, jak to przypuszcza M o r a w i t z, albo też założenia, które są punktem wyjścia naszych badań, są fałszywe i dlatego nie możemy znaleźć drogi w tym chaosie faktów, które zostały stwierdzone. Dzisiaj nie możemy rozstrzygnąć, która z tych dwu przyczyn wywołała obecny, można powiedzieć, chaotyczny stan tej gałęzi wiedzy. Rozstrzygnie to dopiero przyszłość i to prawdopodobnie równocześnie z wyjaśnieniem zagadnienia krzepnięcia krwi. Od wyjaśnienia tego zagadnienia, możemy się spodziewać rozmaitych niespodzianek, ponieważ z pewnością krzepnięcie krwi nie jest objawem oderwanym od życia - organizmu, ale jest jednym z objawów organicznie związanym z innemi objawami tego życia. To też nie jest wykluczone, że zrozumienie te-

go procesu może rozwiązać niejedną zagadkę z dziedziny fizjologii i patologii i zgutować niejedną niespodziankę. Możliwość ta przebija już dzisiaj z poglądów niektórych autorów, którzy wiążą ten proces z rozmaitemi innymi ważnymi funkcjami życiowymi, pozornie z krzepliwością krwi nic nie mającymi wspólnego.

Zewnętrzne objawy procesu krzepnięcia krwi znamy wszyscy. Krew zebrana do naczynia pozostaje przez pewien czas płynną, następnie zaczyna gęstnieć i to zwykle poczynając od ścian naczynia, a po upływie pewnego czasu zestala się na skrzep, który jest ciałem stałym, nie wylewa się z naczynia, przylega mocno do jego ścian. W dalszym ciągu skrzep powoli zaczyna się odklejać od ścian naczynia i kurczyć. Równolegle ze zmniejszeniem się skrzepu występuje z niego płyn, jasno bursztynowy, zupełnie przejrzysty — surowica. Gdy nadal pozostawimy skrzep w środowisku surowicy, zaczyna się ona zabarwiać barwnikiem krwi, hemoglobina, czyli skrzep zaczyna się w surowicy znowu rozpuszczać. Na podstawie tych zewnętrznych objawów krzepnięcia krwi podzielono ten proces na cztery okresy.

I-szy okres, to okres przygotowawczy od wylania się krwi z naczynia krwionośnego do pojawienia się pierwszej cząstki skrzepu.

II-gi okres od pojawienia się pierwszej cząstki skrzepu do zupełnego zestalenia się krwi.

III-ci okres od zupełnego sformowania się skrzepu, aż do jego zupełnego skurczenia się i wyciśnięcia surowicy.

IV-ty okres — jest to faza rozpuszczania się skrzepu w surowicy i nie należy do właściwego procesu krzepnięcia krwi.

Podział procesu krzepnięcia krwi na okresy jest tak samo sztuczny, jak i wszelkie inne podziały. Przyroda nie zna ostrych granic, a wszelkie podziały są tworem sztucznym, mającym na celu ułatwienie zrozumienia praw rządzących przyrodą. W naszych rozważaniach będziemy też używali podziału procesu krzepnięcia krwi na okresy, tylko z tych utylitarnych przyczyn zdając sobie sprawę, że w czasie krzepnięcia krwi, przebiega równocześnie szereg procesów często ze sobą sprzecznych, a to co my obserwujemy jest tylko ich widoczną wypadkową.

W ciągu I-szego okresu zewnętrznie nie widać żadnych zmian w zachowaniu się krwi. Pozostaje ona taką samą płynną, jak

w naczyniach krwionośnych. Mimo jednak tych pozorów, zachodzą w tym czasie we krwi zmiany, których następstwem jest okres II-gi dostępny już dla bezpośredniej obserwacji.

Wśród mnóstwa teorii usiłujących wyjaśnić zmiany zachodzące w I okresie krzepnięcia krwi trzeba odróżnić 2 zasadnicze poglądy: jeden to pogląd fermentacyjny, drugi koloidalno-chemiczny. Pierwszy usiłuje wytłumaczyć krzepnięcie krwi działaniem zaczynów krzepnięcia, drugi zmianami koloidalno-chemicznymi, które zachodzą we krwi po jej wynaczynieniu. Który z tych poglądów jest słuszny, nie da się dzisiaj rozstrzygnąć, a znawca zaczynów tej miary, co C. Oppenheimer oraz taki znawca zagadnienia krzepnięcia krwi jak P. Morawitz stwierdzają zgodnie, że zagadnienie to do dziś dnia nie jest rozstrzygnięte i dzisiejszemi środkami rozstrzygnąć się nie da.

Nie będziemy się więc tutaj zajmowali tem zagadnieniem, lecz zapoznamy się z niem stopniowo przy okazji omawiania poszczególnych poglądów na proces krzepnięcia krwi.

Podwaliny nauki i krzepnięciu krwi założył Aleksander Schmidt w szeregu prac ogłoszonych między r. 1861 a 1895 r. Sądził on początkowo, że krzepnięcie krwi następuje pod wpływem działania ciała włóknitwórczego (fibrynoplastycznego) na ciało włóknikorodne (fibrynogen). Ciało włóknitwórcze jest fermentem, który we krwi krążącej znajduje się tylko w komórkach krwi i dopiero po wynaczynieniu, wskutek rozpadu komórek zostaje uwolnione i wtedy powoduje skrzepnięcie krwi.

W późniejszych pracach rozszerzył Schmidt swój pogląd w ten sposób, że przyjął, iż w osoczu krwi znajduje się proferment krzepnięcia krwi nazwany przez niego protrombiną, która pod wpływem ciała zymoplastycznego, znajdującego się w komórkach, zostaje uczynniona na ferment krzepnięcia krwi-trombinę, a ta dopiero powoduje przemianę innych białkowych składników krwi na włóknik czyli skrzepnięcie. Hammarsten w szeregu prac wykazał, że krzepnie tylko jedno ciało białkowe we krwi mianowicie fibrynogen i pierwszy go z osocza wyosobnił.

Arthur i Pages wykazali, że o ile usunie się z krwi sole wapnia przez dodanie soli szczawianowej, krzepnięcie nie następuje, czyli, że sole wapnia są niezbędne do krzepnięcia. Peckelharing posunął to zagadnienie o tyle naprzód, że stwier-

dził, iż sole wapnia odgrywają ważną rolę nie w II-gim, lecz w I-szym okresie krzepnięcia, czyli, że są niezbędne dla powstania trombiny.

To są fakty przyjęte przez wszystkich zwolenników ferementatywnej teorii krzepnięcia, na podstawie których wyrósł cały las poglądów i teoryj, częstokroć sprzecznych ze sobą i nawzajem się zwalczających. Ogólnie można powiedzieć, że żadne z zagadnień dotyczących krzepnięcia krwi nie jest do dzisiaj dnia zupełnie i wszechstronnie wyjaśnione.

ROLA WAPNIA W PROCESIE KRZEPNIENIA.

H a m m a r s t e n w latach 1896—1899 stwierdził, że osocze pozbawione wapnia przez dodatek soli szczawianowych nie krzepnie, ponieważ nie zawiera trombiny, lecz tylko protrombinę. Ta dopiero, przez ponowny dodatek rozpuszczalnych soli wapniowych (rekalcyfikację) zostaje aktywowana na trombinę. Sole wapniowe są zbędne przy przemianie fibrynogenu we włóknik. Osocze szczawianowe oraz pozbawiony wapnia roztwór fibrynogenu krzepnie po dodaniu gotowej trombiny, *o ile usunie się z nich nadmiar szczawianu, który wywiera bezpośrednio hamujący wpływ na trombinę.*

W ten sposób uzyskany włóknik nie zawiera więcej wapnia niż fibrynogen. Gdyby według ilości zawartego w nim wapnia obliczyć wielkość drobin włóknika, wynikłoby, że jest ona 10 razy większą od drobin hemoglobiny czyli jej ciężar drobinowy wynosiłby około 150000, co jest zdaniem H a m m a r s t e n a nieprawdopodobne. Dlatego sądzi on, że te minimalne ilości wapnia, które stale stwierdza się ze włóknika są porwane przy wypadaniu włóknika z roztworu.

Widzimy w rozumowaniu H a m m a r s t e n a pewne luki. Stwierdza on mianowicie, że aby spowodować krzepnięcie wolnego od wapnia osocza czy też roztworu fibrynogenu, trzeba z nich usunąć nadmiar szczawianu, który działa bezpośrednio hamująco w fazie II-giej. Widzimy więc tutaj drugi sposób działania szczawianów, na który H a m m a r s t e n nie zwraca większej uwagi. Znajduje on stale wapń we włókniku, mimo to sądzi, że nie jest

on jego istotną częścią składową, ponieważ w tym wypadku drobina włóknika, musiałaby być 10-sięciokrotnie większa, niż drobina hemoglobiny. Nie zdaje mi się jednak, aby ten argument wystarczył do zaprzeczenia organicznej zawartości wapnia we włókniku co jest właśnie istotnym węzłem teorii *Hammarsena* o udziale wapnia w krzepnięciu krwi. Mimo tych niejasności, pogląd *Hammarsena* dopiero w 22 lat później został zaatakowany przez *Vinesa*, który stwierdził, że szczawiany działają hamująco, nie przez wytrącenie z roztworu jonów wapnia lecz przez połączenie się z organicznym kompleksem zawierającym Ca, i to jest przyczyną, że szczawiany działają tylko w nadmiarze. Tę teorię *Vinesa* obalił *Wöhlich*, który usunął wapien z osocza za pomocą dializy, a więc tylko wapien zjonizowany i krystaloidowy i stwierdził, że w ten sposób otrzymane osocze nie krzepło, ani spontanicznie, ani też nie powstawała w nim świeża trombina pod wpływem kinazy (subst. zymoplastycznej *Schmidta*). Jednak i w ten sposób odwapnieniem osocza rozpoczyna się po 3 godz. krzepnięcie, które *Wöhlich* tłumaczy obecnością minimalnej zawartości gotowej trombiny. Nie podaje jednak, skąd się ta minimalna ilość trombiny bierze. Czyli i jego wnioskowanie zawiera lukę i to poważną. Ta praca *Wöhlicha* obaliła także podstawę teorii *Stubera* o czym będzie mowa poniżej.

W ostatnich czasach *Louks* i *Scott* zdołali unieczynnić gotową trombinę przez dokładne odwapnienie jej, co jest możliwe tylko przy użyciu nadmiaru szczawianu. Na tej podstawie wyrażają przekonanie, że trombina jest związkiem wapnia.

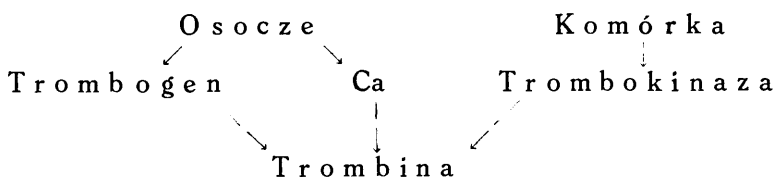
Potwierdzają oni poniekąd pogląd *Vinesa*. Widzimy więc, że o ile chodzi o rolę Ca w krzepnięciu to tylko co stwierdzili *Arthus* i *Pages* oraz *Pekelharing* pozostało nienaruszone. Inne zaś poglądy łącznie z poglądami *Hammarsena*, którego prace mają wielką siłę przekonywującą, są wszystkie zaatakowane, wskutek czego rola Ca w krzepnięciu pozostaje nadal niejasną.

KINAZY.

Fuld i *Morawitz* stwierdzili, że sok tkankowy, względnie wyciągi z tkanek zawierają ciało, które dodane do surowicy

powoduje w niej powstanie nowej dużej ilości trombiny. Ciało to nazwał *Fuld cytozymem*. *Morawitz* — *trombokinazą*. Warunkiem działania tego ciała jest obecność wolnego jonu Ca w surowicy. Jak widzimy, działanie trombokinazy przypomina bardzo działanie substancji zymoplastycznych *Schmidta*.

Morawitz podaje następujący schemat krzepnięcia.



Widzimy tutaj, że trombogen *Morawitza* nie jest tem samem co protrombina *Hammarstena*, ponieważ u tego do aktywowania protrombiny trzeba tylko jonu Ca , podczas gdy u *Morawitza* do utworzenia trombiny trzeba trombogenu i jonu Ca jeszcze trzeciego współczynnika — trombokinazy. Na podstawie tej teorii tłumaczy *Fuld* i *Morawitz* krzepnięcie w ten sposób, że we krwi krążącej znajdują się dwa czynniki tj.: trombogen i wapń, brak jednak trombokinazy i dlatego nie może powstać trombina. Źródłem trombokinazy jest rozpadła komórka czy to *tkankowa* czy to *krwi*.

Ten schemat krzepnięcia podany przez *Morawitza* został przyjęty przez przeważną część autorów, którzy pracują nad krzepliwością krwi i to zarówno zwolenników zaczynowej jak i koloidalno-chemicznej teorii krzepnięcia.

Jednak sporną jest kwestja trombokinazy, odpowiada ona pod względem czynności zymoplastycznym substancjom *Schmidta* i cytozymowi *Bordeta*. Jednak sposób otrzymania a tem samem własności chemiczne są inne. *Schmidt* zyskuje swoje substancje zymoplastyczne przez wyciąganie tkanek alkoholem, tak samo *Bordet*, który jednak dodaje, że prawdziwy cytozym zawarty jest tylko w płytkach krwi, można go jednak uzyskać przez odpowiednią obróbkę także z tkanek, a głównie z mięśni. Trombokinazę *Morawitza* uzyskuje się zaś przez wyciąganie tkanek wodą. A więc pierwsza jest rozpuszczalna w alkoholu i jest ciepłostała, ma charakter tłuszczowo-

lipoidowy druga jest rozpuszczalna w wodzie i ulega zniszczeniu przez podgrzewanie do 100° i ma przez to więcej białkowy charakter, także zbliżony do nukleoproteidów.

B o r d e t podnosi biologiczną różnicę pomiędzy swoim cytozymbem a trombokinazą M o r a w i t z a: podczas gdy cytozym wstrzyknięty dożylnie nie powoduje śmierci zwierzęcia i wogóle nie wywołuje u niego dostrzegalnych zmian; dożylne wstrzyknięcie wyciągów tkanek przyrządzonych według M o r a w i t z a powoduje natychmiastową śmierć zwierzęcia wskutek powstania rozległych skrzepów przyżyciowych w prawym sercu i w naczyniach płucnych.

B o r d e t upatruje w tem istotną różnicę pomiędzy cytozymbem a trombokinazą, przyczem twierdzi, że cytozym jest istotnym czynnikiem krzepnięcia, podczas gdy trombokinaza przyspiesza wprawdzie znacznie ten proces, jednak nie jest do niego niezbędna, podnosi przytem lipoidowy charakter cytozymbu i opiera na nim swoją teorię krzepnięcia krwi, o której będzie mowa poniżej. Pogląd B o r d e t a na czysto lipoidowy charakter cytozymbu zaatakowali Z u n z i L a B a r r e, którzy stwierdzili, że cytozym uzyskany metodą B o r d e t a z mięśni królików zawiera kwasy aminowe i peptydy, dające odczyn ninhydrynowy a Z u n z stwierdził, że dodatek do cytozymbu odpowiedniego kwasu aminowego, albumozy lub peptydu, wzmacnia wyrażnie działanie cytozymbu, przyczem jednak nadmiar tych związków opóźnia krzepnięcie. Trzeba tutaj także zaznaczyć, że działanie cytozymbu na przyspieszenie krzepnięcia jest o wiele słabsze, niż działanie trombokinazy M o r a w i t z a, co w pewnym stopniu tłumaczyłoby różnicę działania obu tych preparatów przy wstrzyknięciu dożylnem. Śmierć zwierzęcia doświadczalnego nie musi nastąpić po każdym dożylnem wstrzyknięciu trombokinazy. Warunkiem śmiertelnego działania jest odpowiednia jej ilość w wyciągu tkanek. O ile wyciąg będzie za słaby lub zbyt rozcieńczony to śmierć nie nastąpi. Innemi słowy przyczyną, że wstrzykiwanie dożylnie cytozymbu nie jest śmiertelne, może być albo to, że cytozym ma jakieś specjalne działanie zasadniczo odróżniające go od trombokinazy, lub też poprostu to, że cytozym słabiej działa niż trombokinaza. Za tą właśnie ewentualnością przemawia

fakt, że cytozym w znacznie słabszym stopniu przyspiesza krzepnienie *in vitro* niż trombokinaza.

W ostatnich czasach Gratia i Levene stwierdzili, że kephalina (ciało o charakterze lipinowym, pokrewne lecytynie) działa zupełnie jak trombokinaza i dlatego uznali, że trombokinaza jest kephaliną. Pogląd ten przyjęt się prawie ogólnie, i obecnie większość autorów identyfikuje ze sobą te dwa pojęcia. Nie pozostało to jednak bez sprzeciwów i tak Mills, Raap i Jackson oraz Mills i Guest stwierdzili, że trombokinaza uzyskana z płuc ma charakter fosfatydu białkowego o typie rozpuszczalności globulin. Fischer uzyskał z mięśni przez zwykłą ekstrakcję, wodą destylowaną, ciało przyspieszające krzepnienie. Cytozym Bordeta jest rozpuszczalny w alkoholu, podczas gdy cechą charakterystyczną kephaliny jest jej nierozpuszczalność w alkoholu. W końcu Gratia i Levene w tej samej pracy, w której usiłują zidentyfikować kephalinę z trombokinazą, stwierdzają, że działanie kephaliny wybitnie wzmacnia lecytyna, która sama zupełnie nie przyspiesza krzepnięcia krwi.

Z tego wynika, że działanie trombokinazy posiada cały szereg ciał, które mają zupełnie inną niż kephalina, a bardzo różnitą budowę chemiczną i że wiele ciał, które same nie mają wpływu na krzepnienie, moduluje działanie ciał posiadających działanie kephaliny. To też zupełnie uzasadniony jest pogląd Oppenheimer'a że: „w rzeczywistości określenia kinazy są tak rozmaite, że jest się zmuszonym przyjąć większą ilość ciał działających jako kinazy”.

Widzimy więc, że i tutaj poglądy są dalekie jeszcze od uzgodnienia. W każdym razie musimy ściśle odróżnić kephalinę, jako pojęcie chemiczne od trombokinazy, która jest pojęciem biologicznym i nadrzędnym, ponieważ obejmuje kephalinę i wszystkie inne chemicznie jeszcze nie zdefiniowane ciała i grupy ciał, których wspólną cechą jest przyspieszenie krzepnięcia krwi, a ściślej się wyrażając zdolność tworzenia z trombogenem trombiny w obecności wolnego jonu Ca.

TROMBOGEN (M o r a w i t z), SEROZYM (B o r d e t),
PLASMOZYM (F u l d).

O tem zagadnieniu wyraża się dobitnie i słusznie O p p e n h e i m e r: „O trombogenicie czyli serozymie właściwie nic nie wiadomo”. To, co wiadomo, to tylko teorie i przypuszczenia a nie konkretnego.

Trombogenicu M o r a w i t z a nie można mieszać z protrombiną H a m m a r s t e n a i P e k e l h a r i n g a. Podczas gdy do uczynnienia protrombiny na trombinę wystarcza wolny jon wapnia, do uczynnienia trombogenicu potrzebne są trombokinaza i jon wapnia.

Trombogenic znajduje się preformowany w osoczu. Jest to ciało białkowe prawdopodobnie globulina, które ulega zniszczeniu przez półgodzinne podgrzewanie na 55—56°, dalej pod wpływem trypsyny i kwasów i które ulega łatwo absorpcji przez rozmaite adsorbencja mineralne (fcsforan trójwapniowy, szczawian wapnia, wodorotlenek magnezu i t. d.) Pochodzenie trombogenicu jest zupełnie ciemne. Dawniejsze poglądy, że trombogenic zawarty jest w płytkach i białych ciałkach krwi (R e t t g e r, H o w e l l), zostały obecnie zaktualizowane przez F u c h s a i F a l k e n h a u s e n a, którzy wygłosili pogląd, że trombogenic jest zawarty w płytkach wraz z odpowiednią ilością trombokinazy, czyli, że płytki zawierają właściwie gotową trombinę, która atoli jest chroniona przez otoczkę płytek od zetknięcia się z jonem wapnia i dlatego pozostaje nieczynna. Z chwilą wynaczynienia krwi i następowego uszkodzenia płytek, jon wapnia uczynnia trombinę w nich zawartą i wtedy następuje skrzepnienie. Byłaby to teoria bardzo pojętna, gdyby nie sprzeciwił jej się ten fakt, że przecież i w krwi krążącej istnieje stale rozpad płytek a mimo to krew pozostaje płynną. Pozatem sprzeciwia się temu pogładowi N o l f, który sądzi, że rola płytek przy krzepnięciu jest zupełnie drugorzędna, o czym będzie mowa poniżej.

Pozatem przypuszczano, że trombogenic pochodzi z wątroby (N o l f), za czem przemawiałoby zmniejszenie się jego ilości we krwi przy zatruciach fosforem, dalej, że szpiku kostnego, a ostatnio B o l d y r e f f wyraził pogląd, że trzustka wywiera wpływ na powstawanie trombogenicu wydzielając substancję, która prze-

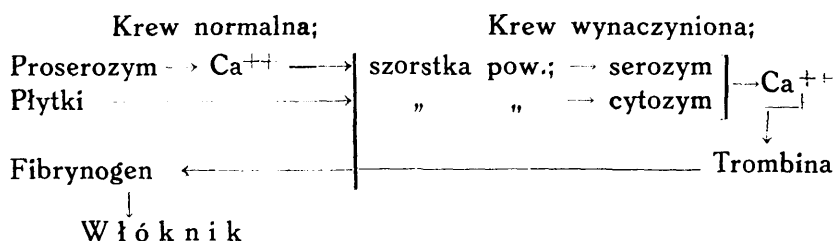
chodzi przez ścianę jelit do krwi i pobudza wątrobę i inne organy do wytwarzania trombogenu. Wszystkie te teorie nie mają jednak dostatecznego uzasadnienia, tak, że ostatecznie pochodzenie trombogenu pozostaje nadal niewyjaśnione. Ścisłe mówiąc, trombogenu *Morawitza* i plasmozyму *Fulda* nie można identyfikować z serozymem *Bordeta*, ponieważ ciało odpowiadające dwu pierwszym nazwom znajduje się w osoczu krwi krążącej podczas gdy serozym znajduje się tylko w surowicy, w osoczu zaś znajduje się według *Bordeta* tylko proserozym tj. ciało, które dopiero po wynaczynieniu się krwi pod wpływem zetknięcia się z szorstką powierzchnią i w obecności wolnego jonu Ca aktywuje się na serozym. Proserozym nie posiada zdolności tworzenia z cytozymem trombiny i tem tłumaczy *Bordet* fakt, że dożylny zastrzyk cytozimu nie powoduje u zwierzęcia żadnych widocznych objawów, podczas gdy dożylny zastrzyk wyciągów narządów (trombokinazy) działa także jako szorstka powierzchnia i powoduje przemianę proserozyzmu na serozym, który z cytozymem tworzy trombinę, a w dalszym ciągu przyżyciowe skrzepy, które powodują śmierć zwierzęcia.

Swoją teorię proserozyzmu opiera *Bordet* na następującej obserwacji: jeżeli weźmiemy osocze szczawianowe, czyli pozbawione wapnia i usuniemy z niego fibrynogen, a następnie zrekalcyfikujemy i będziemy dodawali do poszczególnych porcyj takiego osocza w pewnych odstępach czasu jednakowe ilości cytozimu, a następnie roztworu fibrynogenu, to spostrzeżemy, że pierwsza porcja fibrynogenu dodana natychmiast do rekalkifikacji, skrzepnie dopiero po 30' następnie w czasie coraz to krótszym, a ostatnia dodana w 30' po rekalkyfikacji skrzepnie natychmiast. *Bordet* tłumaczy to zjawisko w ten sposób, że osocze szczawianowe zawiera tylko proserozym ponieważ brak mu jonu wapnia, który potrzebny jest do przemiany proserozyzmu w serozym. Z chwilą rekalkyfikacji przemiana ta rozpoczyna się i kończy po 30', czyli wtedy, kiedy fibrynogen pod wpływem takiego osocza natychmiast krzepnie. Dodatek cytozimu przyspiesza przemianę proserozyzmu w serozym. Tem tłumaczy *Bordet* fakt, że po wstrzyknięciu dożylnem trombokinazy, która zawiera także cytozym a jest przytem szorstką powierzchnią, śmierć następuje często w 30" po zastrzyku.

Przemiana proserozyumu w serozym jest reakcją odwracalną tj. z chwilą usunięcia wolnego jonu wapnia z csocza, gotowy serozym zamienia się spowrotem na proserozym.

B o r d e t przypuszcza, że proserozym, jest to serozym związany z czynnikiem hamującym, który uniemożliwia mu reakcję z cytozymem. Zdanie to podzielają F u c h s i F a l k e n h a u s e n, którzy nazywają ciało hamujące antyprotrombiną.

Schemat krzepnięcia krwi według B o r d e t a przedstawia następująco:



Teorja B o r d e t a zdobywa sobie coraz więcej wyznawców, pomimo, że nie tłumaczy jasno wielu zjawisk, a między innymi p. tego, że zwyczajne osocze szczawianowe królika krzepnie prawie stale około 12 minut po rekalcyfikacji, czyli w tym wypadku przemiana proserozyumu w serozym trwałaby wszystkiego 12 minut, a trzeba zaznaczyć, że swoje doświadczenia nad proserozymem robił B o r d e t na krwi królika. Pozatem krew ludzka, której czas przemiany proserozyumu w serozym wynosi również według F r a n k a i H a r t m a n n a pół godziny, krzepnie po 6—8 minut. Trudno jest więc pogodzić te rozbieżności i z tych względów nie można jeszcze uznać istnienie proserozyumu w osoczu za udowodnione.

F u c h s, F a l k e n h a u s e n i H a r t m a n n opierając się na szeregu okoliczności, w których występuje równolegle niekrzepliwość krwi i brak dopełniacza, uważają, że serozym i cząstka środkowa dopełniacza są jedną i tą samą substancją w osoczu. Jest to właśnie jedna z tych bardzo ciekawych teoryj, o których wspominałem na początku, które nawiązują łączność czynnościową pomiędzy zjawiskiem krzepnięcia a innymi zjawiskami biologicznymi we krwi. — Przeciwno tej teorii wystąpił jednak

L u s e n a, któremu udało się znieść krzepliwość krwi nie niszcząc jej dopełniacza. Sprawa ta nie jest więc jeszcze ostatecznie wyjaśniona, mimo to jednak, jest ze względu na swój już nie teoretyczny, lecz hipotetyczny zasięg niezmiernie interesująca.

TROMBINA.

Jeżeli wiemy tak niewiele pewnego o składnikach trombiny, względnie o ciałach, które biorą udział w jej powstaniu, to nic dziwnego, że jeszcze mniej pozytywnych wiadomości mamy o samej trombinie.

Szereg autorów podało metody otrzymania czystej trombiny. Otrzymujemy za ich pomocą substancje, dające w słabym stopniu odczyny chemiczne, charakterystyczne dla białek i wywołujące bardziej lub mniej energicznie przemianę fibrynogenu we włóknik. Według F a l k e n h a u s e n a trombina zawiera fosfor i jest związkiem lub mieszaniną białka z fosfatydem. O p p e n h e i m e r żąda od czystej trombiny, aby nie zawierała wapnia i powodowała krzepnięcie fibrynogenu bez obecności jonów wapnia, protrombiny i kinazy. Czysta trombina wysuszona, przechowuje swoją zdolność wywoływania krzepnięcia bardzo długo, praktycznie przez nieograniczony czas, natomiast rozpuszczona w wodzie, traci w krótkim czasie swoje działanie. Można by to zjawisko wytłumaczyć zwykłą hydrolizą gdyby nie to, że N o l f stwierdził, iż roztwory czystej trombiny, uzyskane metodą A. S c h m i d t a lub B u c h a n a n a nie tylko tracą z czasem swoje działanie, ale nabywają właściwości o wprost przeciwnym charakterze: rozpuszczają już wytworzony włóknik, czyli powodują fibrynolizę. Jest to jedna z faktycznych podstaw teorii krzepnięcia krwi, głoszonej przez N o l f a, o której będzie mowa poniżej. Jeżeli tutaj o tem wspominam, czynię to dlatego, aby zwrócić uwagę, że dążenie do operowania t. zw. czystymi odczynnikami w biologii jest właśnie bardzo często przyczyną wielkich nieporozumień. Otrzymanie czystych odczynników biologicznych względnie biochemicznych graniczy najczęściej z niemożliwością, a zawsze jest niemożliwe tam, gdzie nie jest wiadomem, jaką jest chemiczna budowa pożądanego odczynnika. Trzeba przytem

zwrócić uwagę na to, że odczyny biologiczne mogą być i często są wielokrotnie czulsze, niż najczulsze odczyny chemiczne. Dowodem niech będzie fakt, podniesiony przez K o s k o w s k i e g o, że: „chemicznie czysta glukoza dawała wyraźny biologiczny odczyn na pewne aminokwasy i dopiero sączenie przez hartowany sączek odczyn ten usunięto. O ile chodzi o badanie takich zjawisk jak krzepnienie krwi, to zwykle tak jest, że im ciało badane bardziej chemicznie czyste, tem mniej pewne i często słabsze w działaniu. Zasada ta nie obejmuje oczywiście ciał o znanej budowie chemicznej. N. p. cytozym B o r d e t a, który ma być czystym lipoidem, zawiera według Z u n z a kwasy aminowe lub peptydy dające odczyn ninhydrynowy i co ważniejsze działanie cytozemu wzmacnia się wyraźnie po dodaniu do niego odpowiedniej ilości tych ciał. To samo odnosi się do innych ciał np. fibrynogenu, który uzyskany w „chemicznie czystym” stanie w roztworze wodnym zawiera powstałe prawdopodobnie skutkiem auto- czy też hydro-lizy ciała hamujące krzepnienie, których ilość z biegiem czasu tak się wzmacnia, że nie tylko sam roztwór fibrynogenu traci zdolność krzepnienia pod wpływem trombiny, ale i hamuje krzepnienie (N o l f).

Trudno więc jest przyjąć na podstawie powyższych rozważań, że trombina uzyskana którąkolwiek z metod jest chemicznie czystą trombiną tembardziej, że o jej budowie chemicznej możemy powiedzieć znikomo mało. Znamy z całą pewnością tylko jedną jej cechę biologiczną, mianowicie, że pod jej wpływem następuje przemiana fibrynogenu we włóknik. Ciekawym jednak jest los trombiny w surowicy. Ulega ona w tem środowisku, podobnie zresztą jak „chemicznie czysta” trombina w roztworze wodnym neutralizacji. Czy proces ten w jednym i drugim przypadku jest identyczny, nie wiadomo. W surowicy po pewnym czasie traci trombina swoje działanie i przemienia się w t. zw. metatrombinę (M o r a w i t z) lub metazym (F u l d). Większość autorów z M o r a w i t z e m na czele przypuszcza, że ulega ona adsorbcji przez własne białka surowicy, część zaś, że wiąże się z antytrombiną na nieczynny związek. W każdym razie można taką surowicę reaktywować przez alkalizację, wytrząsanie z chloroformem, wytrącenie alkoholem i t. d., przyczem obecność wolnego jonu Ca nie jest potrzebna. Własności tromboplastycz-

ne surowicy wzmagają się wtedy znacznie. Fakt ten jest podstawą niektórych teorii krzepnięcia oraz przyczyną szerokich i do dzisiaj nierozstrzygniętych dyskusyj. Przedewszystkiem najważniejszym w tej kwestji jest zagadnienie czy dodatek chloroformu reaktywuje surowicę tj. przeprowadza nieczynną metatrombinę, w czynną trombinę, czy też pod jego działaniem powstaje z protrombiny świeża trombina. Ta sprawa nie jest dotychczas rozstrzygnięta i podczas gdy zwolennicy teorii fermentatywnej tłumaczą ją w sposób pierwszy, zwolennicy teorii koloidalno-chemicznej (N o l f) uważają, że to reaktywowanie nieczynnej surowicy jest dowodem, że sole wapnia nie są niezbędne do tworzenia się trombiny. Mamy więc tutaj znowu jedno zjawisko, które będąc niezrozumiałem, wywołuje różnice w ogólnych poglądach na krzepnięcie krwi i przez to jeszcze je bardziej zaciemnia.

SKŁADNIKI OSOCZA HAMUJĄCE KRZEPNIENIE

Sprawa ta jest bardzo zagmatwana, a obecny stan wiedzy w tej dziedzinie jest podobny jak w zagadnieniu trombokinazy. Odkrycie heparyny przez H o w e l l a rzuciło z jednej strony sporo światła na to zagadnienie, z drugiej jednak strony zaciemniło inne bardzo ważne z nim związane kwestje. Wielu autorów przyjmuje tylko jedno fizjologiczne ciało hamujące krzepnięcie, a jest nim heparyna, podobnie, jak dla niektórych istnieje wbrew oczywistym faktom tylko jedna kinaza - kephalina. — Tymczasem sprawa nie przedstawia się tak prosto. Przemawia za tem już ten fakt, że nadmiar trombokinazy działa hamująco na krzepnięcie i o ile do jednakowych porcyj tej samej surowicy będziemy dodawali wzrastające dawki trombokinazy to zauważymy wzrost siły krzepnięcia tej surowicy do pewnej granicy, poza którą siła ta maleje aż do zupełnego zaniku. Tłumaczy się to tem, że kinaza działa aktywująco na trombogen tylko w ilości równoważnej. Z chwilą przemiany całego trombogenu na trombinę, czyli z tą chwilą, gdy kinaza pozostaje w surowicy wolna, nie związana z trombogenem, działanie jej na krzepnięcie krwi nie jest przyspieszające, lecz hamujące! Jest to właśnie typowy dla odczynów biologicznych objaw dwufazowości.

Faktem, na który godzą się wszyscy autorowie jest obecność w normalnej krwi ciał hamujących krzepnięcie. Najprawdopodobniej jednak wiele ciał normalnie obecnych we krwi posiada własności hamujące krzepnięcie. Wskazuje na to hamujące działanie kwasów aminowych, peptonów i albumoz (Zunz), hamujące działanie dużych dawek adrenaliny, kwasów nukleinowych i inn.

„Chemicznie czystym“ wyodrębnionym przez Howella fizjologicznym czynnikiem hamującym krzepnięcie krwi jest heparyna. Jest to ciało chemicznie zidentyfikowane (jest ono związkiem kwasu glukuronowego o budowie glukozydowej bez azotu i fosforu, a zawierającym kwas siarkowy) ma bardzo silne działanie (1 mg heparyny hamuje krzepnięcie 50 cm. krwi) po wstrzyknięciu nie wykazuje żadnego działania ubocznego. Howell oparł na niej swoją teorię krzepliwości, przyczem początkowo sądził, że heparyna jest antagonistką trombokinazy, że ten wzajemny antagonizm pozwala na utrzymanie krwi w naczyniach krwionośnych w stanie płynnym. Później, pod wpływem teorii Bordeta, który twierdzi, że przyczyną płynnego stanu krwi w naczyniach krwionośnych jest istnienie serozyumu w stanie nieczynnym pod postacią proserozyumu, przez co heparyna stawiała się w tej kombinacji zbędną, uznał Howell, że działa ona jako antiprotrombina, t. j. uniemożliwia przemianę proserozyumu w serozym. W mniejszych ilościach ma ona działać wprost jako antitrombina.

Szereg autorów podał nawet metody ilościowego oznaczenia heparyny we krwi przyczem jednak trzeba zaznaczyć, że chemicznej metody jakościowego stwierdzenia jej obecności we krwi nie mamy. Możemy więc mierzyć ilościowo tylko siłę hamującą ciał, zawartych w osoczu czy też surowicy, a nie ilość zawartej w nich heparyny.

Należy rozróżnić dwa rodzaje działania ciał hamujących krzepnięcie a zawartych normalnie w osoczu: jedne z nich hamują powstawanie trombiny, lub też hamują czynność koagulacyjną gotowej trombiny. Do tych należą te wszystkie ciała, o których była ostatnio mowa. Drugie zaś niszczą w ten lub inny sposób trombinę. Są to antytrombiny w ścisłym tego słowa znaczeniu. One to zamieniają czynną trombinę na nieczynną, metatrombinę. Różnica pomiędzy nimi uwidacznia się w ten sposób,

że podczas gdy pierwsze dodane do systemu krzepliwego w odpowiedniej ilości odrazu znoszą jego krzepliwość, to drugie czynią to stopniowo, trombina nie znika odrazu, lecz ilość jej maleje stopniowo aż do zera.

FIBRYNOGEN.

Osocze krwi zawiera w normalnym stanie stale macierzystą substancję włóknika fibrynogen. Można go uzyskać w stanie „czystym” przez wysolenie osocza chlorkiem sodu, siarczanem amonu i t. d. Tak uzyskany fibrynogen rozpuszcza się łatwo w fizj. roztworze soli kuchennej, z którego może być nadmiarem soli znowu strącony i w ten sposób, możemy przez kilkakrotne rozpuszczenie i strącenie w dalszym ciągu fibrynogen oczyszczać. Naturalnie nie może być mowy o „chemicznej czystości” fibrynogenu, w ścisłym tego słowa znaczeniu, ponieważ jego budowa chemiczna jest zupełnie nieznana. Cechą czystości roztworu fibrynogenu jest to, że krzepnie on tylko po dodaniu gotowej trombiny nie krzepnie zaś ani po dodaniu trombokinazy, ani trombogenu ani też wapnia. Głównym miejscem tworzenia się fibrynogenu jest według N o l f a wątroba, tworzą go jednak także według G o o d p a s t u r e jakkolwiek w mniejszej ilości ściany jelita. Poziom fibrynogenu we krwi u jednego i tego samego osobnika jest prawie stały, różny jednak u różnych osobników. Ilość jego zmniejsza się przy chorobach wątroby i w niektórych stanach wstrząsowych.

PRZEMIANA FIBRYNOGENU W FIBRYNĘ.

Proces ten jest terenem koloidalno-chemicznych teorii krzepnięcia. Niektórzy z autorów przyjmujący teorię S c h m i d t a — M o r a w i t z a — B o r d e t a nie uznają w trombinie fermentu, i żywa dyskusja na ten temat nie tylko nie jest rozstrzygnięta, ale nawet jeszcze nie dojrzała do rozstrzygnięcia. Z drugiej zaś strony wszyscy ci autorowie, którzy uważają krzepnięcie krwi za proces zaczynowy mieszczą się w grupie zwolenników tej teorii. Przeciwnie ci autorowie, którzy odrzucają trom-

binę jako czynnik wywołujący krzepnięcie, są wszyscy zwolennikami teorii koloidalno-chemicznej.

Według teorii S c h m i e d e b e r g a fibrynogen zostaje rozszczepiony przez trombinę na fibrynę, która wypada z roztworu i na fibryno - globulinę, która w roztworze pozostaje. Teoria ta jednak nie ostała się krytyce zwłaszcza H a m m a r - s t e n a, który przyjmuje, że w czasie krzepnięcia, powstaje z fibrynogenu nowe ciało, które w naturalnem środowisku nie znajduje odpowiednich warunków do pozostania w roztworze i dlatego wypada z niego. Wychodząc z tego punktu widzenia, są możliwe tylko dwie ewentualności: wypadania rozpuszczalnego białka z roztworu, jedna, że z kilku składników powstaje nowy kompleks z innemi właściwościami rozprószenia, druga że jedno i to samo białko przechodzi ze stanu sol w stan gel. Obie te ewentualności mają swoich zwolenników.

Zwolennikiem pierwszego poglądu jest N o l f, który uważa, że włóknik składa się z trzech koloidów: fibrynogenu, trombo - genu i trombozynu. Dwa pierwsze pochodzą z wątroby, trzeci z leukocytów, płytek krwi i śródbłónka naczyniowego. Odpowiada cn cytozymowi B o r d e t a, jednak jest czemś odmiennem od trombokinazy M o r a w i t z a. Wszystkie trzy kolloidy znajdują się w osoczu i są stale w chwiejnej równowadze. Najmniejsze zaburzenie tej równowagi, a więc n. p. zetknięcie się z „szorstką“ powierzchnią szkła wystarcza, aby one wypadły z roztworu w postaci włóknika. Trombokinaza M o r a w i t z a działa właśnie, jako taka szorstka powierzchnia, a nie jako czynnik niezbędny do krzepnięcia. Ta niestała równowaga jest jednak w naczyniach podtrzymywana przez antytrombinę pochodzącą również z wątroby. Antytrombina może jednak utrzymać krew płynną tylko w warunkach, w jakich znajduje się ona w naczyniach krwionośnych, tj. bez zetknięcia się jej z szorstką powierzchnią. Mimo to powstają w naczyniach stale maleńkie ultramikroskopowe, przyścienne skrzepiki, które zostają natychmiast rozpuszczone przez trombozym, działający także jako proteaza. Dlatego N o l f, uważa, że celem krzepnięcia krwi jest autoliza włóknika celem asymilacji. Jest to więc, jak widzimy, teoria, wprowadzająca zupełnie oryginalne poglądy na proces krzepnięcia krwi, jedna z tych właśnie teorii, które usiłują związać ten proces

z ogólniejszemi objawami życia organizmu. Spotkała się ona, rzecz oczywista z rozmaitymi zarzutami z których tutaj dla braku miejsca nie możemy rozpatrywać, ale zarzuty te, jakkolwiek niejednokrotnie dobrze uzasadnione, całej teorii jako takiej nie zdołały obalić.

Mniej jasno i gorzej są uzasadnione teorie zwolenników drugiej ewentualności mianowicie, że przemiana fibrynogenu na włóknik, jest przejściem ze stanu sol w stan gel. Tutaj należy teoria H e k m y, który sądzi, że fibrynogen jako alkali hydrosol zostaje przy krzepnięciu przeprowadzony do punktu izoelektrycznego i przez to wytrącony z roztworu. Odczyn ten ma być odwracalny, co jednak zostało silnie zakwestjonowane przez innych autorów. Z tej teorii, zresztą wycofał się, przynajmniej częściowo, sam H e k m a. Podobną teorię postawił P i c k e r i n g, który uważa, że wypadnięcie włókniaka, polega tylko na przesunięciu elektrolitów, że antytrombiny nie istnieją, a trombina, której istnienie nie da się ostatecznie zaprzeczyć, jest nie mającym żadnego znaczenia produktem ubocznym krzepnięcia.

Bardzo ładną i doskonale opracowaną oraz uzasadnioną cyframi teorię koloidalno - chemiczną przemiany fibrynogenu we włóknik podaje K u g e l m a s s. Uważa on krzepnięcie fibrynogenu za rodzaj aglutynacji i tłumaczy go w ten sposób: trombogen jako faza rozprószona adsorbuje dokoła siebie fibrynogen, który po zamianie na włóknik otacza jakby błonką cząsteczki trombogenu. Proces ten przenosi się z cząsteczki na cząsteczkę, aż wszystkie zostaną otoczone błonką włókniaka. Jest to okres przygotowawczy krzepnięcia, po którego ukończeniu pojedyncze cząsteczki zaczynają się stykać ze sobą i fibrynogen ze stanu sol przechodzi w stan gel tj. włóknik.

Ta czysto koloidalno - chemiczna teoria, nie tłumaczy wprawdzie, co jest bodźcem do rozpoczęcia tego całego procesu, jednak wyjaśnia sam fakt przemiany fibrynogenu we włóknik. Najważniejsze w niej jest to, że jest cyfrowo uzasadniona, oraz że zgadza się z obserwacjami ultramikroskopowymi, wielu autorów, a ostatnio H e k m y, którzy stwierdzili w czasie krzepnięcia fibrynogenu najpierw pojawienie się małych ziarenek, łączących się ze sobą w nitki, te zaś w sieć włókniaka. Jest więc bardzo

prawdopodobne, że sam proces przemiany fibrynogenu we włóknik odbywa się w ten właśnie sposób.

W ostatnich czasach *Stuber* i *Lang* ogłosili nową teorię krzepnięcia krwi, która w krótkości przedstawiona wygląda następująco:

Punktem początkowym procesu krzepnięcia krwi jest zadziałanie zaczynu glikolitycznego, który występuje z komórek krwi lub też z komórek tkankowych. Pod wpływem tego fermentu, powstaje kwas mlekowy i inne kwasy, które powodują neutralizację względnie zbliżenie się do neutralizacji zasadowo oddziałującego osocza krwi. Fibrynogen posiada oddziaływanie podobne do osocza, i wypada łatwo w środowisku o oddziaływaniu kwaśniejszym. To też gdy pod wpływem zaczynu glikolitycznego następuje zakwaszenie osocza, powoduje to wypadnięcie fibrynogenu pod postacią włóknika.

*Stuber*owi przeszkadza w konstrukcji jego teorii rola wapnia i trombiny stwierdzona bezspornie przez szereg innych autorów. Trudność tę pomija on w ten sposób, że nie uznaje konieczności jonu Ca przy krzepnięciu, działanie zaś szczawianów i cytrynianów tłumaczy w ten sposób, że te łączą się z drobiną białka na silnie zjonizowane, a więc trudno wypadające z roztworu cytryniany względnie szczawiany białkowe. Pogląd ten obalił jak już wyżej było wspomniane *Wöhlisch*. Trombina zaś jest według *Stubera* i *Langa* ubocznym produktem krzepnięcia, nie mającym z właściwym procesem krzepnięcia nic wspólnego. Jest to mieszanina odwodnionych białek, które pęczniąc odciągają wodę i neutralizują elektrycznie fibrynogen, który wskutek tego wypada z roztworu.

Jest to znowu jedna z tych ciekawych teorii, usiłujących nawiązać łączność pomiędzy procesem krzepnięcia krwi a innymi procesami biologicznymi.

Nie stwierdzono jednak, we wszystkich wypadkach hypoglikemji wzmoczenia krzepliwości krwi. Odnosi się to zwłaszcza do hypoglikemji poinsulinowej. Przy hypoglikemji posyntalinowej stwierdzono nawet zmniejszenie krzepliwości krwi. Te fakty wraz z zupełnie odmiennymi poglądami na funkcje wapnia i trombiny stawiają teorię *Stubera* i *Langego* przynajmniej narazie w rzędzie hipotez.

ROLA SKŁADNIKÓW KOMÓRKOWYCH KRWI
W KRZEPNIENIU.

W roztrząsaniach zagadnienia krzepliwości krwi mówi się bardzo mało o jej składnikach komórkowych. Wprawdzie wielu autorów przypisuje im udział w tym procesie polegający na dostarczeniu cytozemu, jednak i pod tym względem czynne mają być tylko płytki, czasami tylko (n. p. przy krzepnieniu limfy) ciała białe. O czerwonych ciałkach krwi nie wspomina żaden z autorów pracujących nad objawem krzepnięcia, z wyjątkiem F o n i a, który nazywa czerwone i białe ciała krwi „balastem krzepnięcia”. Stanowisko to jednak okazuje się niesłusznym. Minęły już czasy, w których uważało się ciało czerwone za aparat transportowy dla tlenu i bezwodnika węglowego. Ukazało się szereg prac, które udowodniły zdolność czerwonych ciałek do adsorbcji szeregu ciał odgrywających dużą rolę w ważnych procesach biologicznych. Pomiedzy innemi udowodnili, K o s k o w s k i zdolność czerwonych ciałek krwi do adsorbcji ciał czynnych, powstających w jelicie w okresie trawienia i nazwał to zjawisko dynamiką krwi w czasie trawienia. G e d r o y ć zaś wykazał, że krwinki czerwone mają zdolność adsorbowania oprócz szeregu ciał czynnych, także ostro działający jad z wyciągów narządów. Jest bardzo prawdopodobnem, że jad ten jest identyczny z trombokinazą dlatego też S c h e u r i n g przeprowadził badanie nad adsorbcją trombokinazy z wyciągów narządów. Badania te wykazały, że krwinki czerwone posiadają zdolność adsorbowania trombokinazy, że przez płókanie roztworem fizjologicznym nie da się jej z krwinek usunąć, że natomiast znika z nich natychmiast po zmieszaniu takich impregnowanych trombokinazą krwinek z surowicą, przyczem ilość trombiny w surowicy znacznie wzrasta. Wytlumaczyć to można tylko tem, że krwinki oddają swoją trombokinazę trombogenowi surowicy. A więc trombokinaza ma dwa powinowactwa: jedno do czerwonych ciałek krwi, drugie do trombogenu. Z chwilą więc, gdy do mieszaniny surowicy z czerwonymi ciałkami krwi dodajemy trombokinazy, rozdziela się ona pomiędzy krwinki i trombogen, wskutek czego nie aktywuje trombogenu maksymalnie, lecz tyl-

ko do pewnej granicy, która jest uwarunkowana stosunkiem powinowactwa do krwinek i do trombogenu. Powinowactwa te zaś są tem większe, im mniej dany czynnik jest wysycony trombokinazą. O ile więc czerwone ciała są silnie wysycone, trombogen zaś słabo, wchłonie on większą część trombokinazy, czerwone krwinki mniejszą, i to w tym stosunku, że oba powinowactwa się wyrównają. Odwrotnie dzieje się, gdy czerwone ciała są słabo wysycone, trombogen zaś silnie, wtedy większość trombokinazy wychwytyją czerwone ciała krwi, mniejszość trombogen, znowu w tym stopniu, że oba powinowactwa zostają wyrównane. Dlatego też, chociaż możemy surowicę aktywować ciałkami czerwonymi impregnowanymi trombokinazą, jednak stopień tego aktywowania jest stale jednakowy, czyli, że otrzymujemy stale prawie ten sam czas krzepnięcia. Innemi słowy krwinki regulują stopień aktywności surowicy, w której się znajdują. Jeżeli te same stosunki przeniesiemy na krew, która składa się przecież z osocza i krwinek, to musimy przyznać krwinkom rolę regulatora krzepliwości krwi. Ta właśnie zdolność krwinek, jest najprawdopodobniej wytłumaczeniem, dlaczego krew przy najrozmaitszych stanach fizjologicznych i patologicznych wykazuje z nielicznymi wyjątkami tę samą krzepliwość tj. ten sam czas krzepnięcia.

W świetle tych wyników zostaje poważnie zakwestjonowane duże znaczenie, które przypisuje się ogólnie płytkom przy krzepnięciu krwi.

Jako zapoczątkowanie procesu krzepnięcia uważano do niedawna rozpoczynające się zlepianie (aglutynację) płytek. Sądzono, że płytki zlepiając się ulegają uszkodzeniu i wtedy wydzielają cytozym, co jest początkiem tworzenia się trombin i w dalszem następstwie przemiany fibrynogenu we włóknik. Przeciwno temu pogładowi wystąpił N o l f, który stwierdził, że nie tylko płytki, ale wszelkie drobne cząsteczki, nawet nieorganiczne jak np. doskonale sproszkowana szklana wata, zlepiają się na początku krzepnięcia. W fakcie tym widzi N o l f dowód na to, że w osoczu znajdują się gotowe wszystkie czynniki, które biorą udział w krzepnięciu, oraz że zlepianie się płytek nie jest impulsem, lecz tylko pierwszym objawem rozpoczynającego się krzepnięcia. Zdaniem jego pierwsze produkty krzepnięcia gromadzą

się na powierzchni cząsteczek stałych, zawieszonych w osoczu i w ten sposób czynią je bardziej lepkiemi i w następstwie powodują zlepianie się ich. Opierając się na tej obserwacji zaprzecza N o l f jakoby płytki krwi odgrywały decydującą rolę w krzepnieniu, a przypisuje im tylko, że względu na ich wielką skłonność do zlepiania się, rolę materiału uszczelniającego naczynia. Ten pogląd N o l f a zgadza się doskonale z faktami zaobserwowanemi klinicznie przy chorobie krwi t. zw. plamicy (trombocytopenia i trombocytoasthenia). Krew wykazuje znaczne zmniejszenie lub nawet zupełny brak płytek i równocześnie normalną krzepliwość. Jeżeli zestawia się te fakta kliniczne z faktami stwierdzonemi przez N o l f a oraz przez S c h e u r i n g a, to wynika z tego, że płytki nie są niezbędnie konieczne do krzepnienia krwi, zadaniem ich jest natomiast zaklejanie niejako, samoistnie powstałych szczelin w naczyniach krwionośnych, i w ten sposób przeciwdziałanie samoistnym wylewom krwawym do tkanek. Naturalnie, że nie można im odmówić, stwierdzonej niejednokrotnie i przez niejednego autora właściwości oddawania cytozemu względnie trombokinazy. Można nawet przypuszczać, że podobnie jak ciała czerwone i białe posiadają również zdolność adsorbowania jej z osocza i tem samem współdziałanie w regulacji jej poziomu we krwi. Jeżeli się jednak weźmie pod uwagę stosunek mas i powierzchni adsorbujących obu tych rodzajów komórek musi się przyznać, że udział płytek w tym procesie fizjologicznym jest znikomy, a głównie ich rola polega tylko na uszczelnieniu luk w naczyniach.

ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI KRWI W NIEKTÓRYCH STANACH FIZJOLOGICZNYCH I PATOLOGICZNYCH.

Rozmaite zaburzenia w krzepliwości krwi, w stanach fizjologicznych i patologicznych, nie znalazły jeszcze swego ostatniego wyjaśnienia. Jest to zresztą zrozumiałe, gdy się weźmie pod uwagę, że sam proces krzepnienia krwi, jest jeszcze daleki od wyjaśnienia. Poniżej podam więc znowu tylko teorie, odnoszące się do zaburzeń w krzepnieniu krwi, zaznaczając jednak zgóry, że są to tylko teorie i nic więcej.

Weźmy więc najpierw pod uwagę krwawienie fizjologiczne. Są to tylko 2 wypadki: krwawienie miesiączkowe i porodowe.

Charakterystycznym jest dla krwi miesięczkowej, że nie jest krzepliwa. Schickele, Fujii i King znaleźli w narządach płciowych żeńskich w dużej ilości ciała, hamujące krzepnięcie, które King identyfikuje z heparyną Howella. Autorowie ci przypisują temu właśnie ciału niekrzepliwość krwi miesięczkowej. Bell sprzeciwia się temu i sądzi, że krew menstruacyjna nie krzepnie, ponieważ nie zawiera trombiny.

W końcu Fuchs stwierdził, że krew miesięczkowa nie zawiera dopełniacza. Ponieważ zaś identyfikuje on cząstkę środkową dopełniacza z serozymem (trombogenem), a więc sądzi, że ten brak jest przyczyną niekrzepliwości krwi miesięczkowej.

Możnaby w końcu złączyć teorie Schickelego, Fujii i Kinga z jednej strony, a Fuchsa z drugiej i wytłumaczyć w ten sposób, że ciało, hamujące krzepnięcie istniejące w narządach płciowych żeńskich hamuje działanie trombogenu i przez to powoduje niekrzepliwość oraz brak dopełniacza w krwi miesięczkowej.

Jakkolwiek się zresztą ta sprawa przedstawia, faktem jest, że krew miesięczkowa nie krzepnie, a mimo to krwawienie miesięczkowe ustaje.

Gdy weźmiemy pod uwagę drugi przypadek fizjologicznego krwawienia, t. j. krwawienie porodowe, to wiemy, że zahamowanie tego krwotoku polega na zupełnie innym mechanizmie niż krzepliwość krwi, — a mianowicie na mechanicznym zaciśnięciu naczyń krwionośnych, przez kurczący się po porodzie mięsień macicy. O ile macica po porodzie się nie kurczy, występują groźne, niejednokrotnie śmiertelne krwotoki, mimo, że krzepliwość krwi jest zupełnie normalna.

To zestawienie, zahamowanie krwotoku miesięczkowego przy niekrzepliwej krwi, oraz niemożliwości fizjologicznego zatamowania krwotoku porodowego w razie nieskurczliwości lub też niedostatecznej kurczliwości macicy, nasuwa pewne wątpliwości teleologiczne. Czy jedynym i najważniejszym celem krzepliwości krwi jest zapobieganie ubytkom tego najważniejszego soku ustrojowego? Teleologiczny punkt wyjścia nie jest korzystny dla rozważań naukowych i często prowadzi na manowce. Tutaj jednak narzuca się samo przez się zestawienie tych dwu faktów fizjologicznego krwawienia, które nasuwa przypuszcze-

nie, że nie jest jedynym celem krzepliwości krwi zapobiegać jej utracie, lecz że jest jakiś inny jeszcze cel, dominujący dla tego zjawiska. Czy nim jest trawienie białka krwi dla celów asymilacyjnych, jak to przypuszcza N o l f, czy też co innego? — trudno to powiedzieć. W każdym razie także zagadnienie celowości krzepnięcia krwi nie można uważać za wyjaśnione.

Z zaburzeń patologicznych krzepliwości krwi na pierwsze miejsce wysuwa się krwawiączka, jako najbardziej typowe i tajemnicze zaburzenie: Nie będę tutaj wspominał o powszechnie znanym sposobie dziedziczenia krwawiączki wrodzonej. Chodzi tylko o usiłowanie wytłumaczenia głównego objawu krwawiączki t. j. przedłużenia czasu krzepnięcia krwi *in vitro*, oraz powstawanie bardzo wiotkiego skrzepu. Stopień tego przydłużenia jest rozmaity, od nieznacznego zwolnienia krzepnięcia aż do zupełnej niekrzepliwości krwi. Oprócz tych zaburzeń stwierdzamy u krwawców przydłużenie czasu krwawienia, co wiąże się przyczynowo ze zmniejszoną krzepliwością krwi, a pozatem żadnych innych objawów, któreby dały nam jakąś podstawę do wyjaśnienia tego schorzenia. Naczynia włoskowate nie wykazują wzmożonej łamliwości, zawartość wapnia trombiny i fibrynogenu we krwi normalna. Tak samo ilość antitrombiny niewzmożona. Ilość płytek normalna, czasem nawet po większych krwotokach zwiększona. Rozmaitość poglądów na przyczynę zaburzeń w krzepnięciu krwi u krwawców jest duża, ale żaden z tych poglądów nie ostał się dotychczas krytyce. — Każdy prawie autor, który opracował swoją teorię krzepliwości krwi, ma również swoją teorię krwawiączki. Przejdziemy pokrótce te teorie:

S a h l i, M o r a w i t z i L o s s e n sądzili, że krwawiączka polega na pewnej wadzie komórek krwi, a może nawet wszystkich komórek ciała. Wada ta polega na niedostatecznej zawartości trombokinazy.

F o n i o potwierdził pogląd S a h l i e g o odnośnie do płytek krwi. Stwierdził on mianowicie, że płytki krwi krwawców słabiej działają przyspieszająco na krzepnięcie osocza w tejże krwi niż płytki normalne.

G o v e r s i G r a t i a stwierdzili jednak, że płytki krwi krwawców, bardzo stałe we własnym środowisku, zachowują się normalnie t. j.: ulegają łatwo rozpadowi w krwi normalnej. Jeżeli

zaś doprowadzi się je do rozpadu we własnym środowisku, następuje wtedy skrzepnienie w czasie normalnym. Na osocze normalne działają więc oba rodzaje płytek jednakowo.

Gressot i Lowenbourg badali wyciągi tkanek krwawców na zawartość trombokinazy i stwierdzili, że jest ona normalna i tem samym podcięli podstawy teorii Morawitza i Lossena.

Fleissly przyjmuje jako przyczynę opóźnienia krzepnięcia krwi krwawców zwolnienie przemiany proserozymu w serozym. Przemiana ta ma trwać w krwi normalnej około 30 minut, natomiast u krwawców do kilku godzin.

Mills stwierdził, że w surowicy krwawców dodatek kephaliny nie powoduje powstanie świeżej trombiny. Stuber i Sano znajdują zgodnie ze swoją teorią krzepnięcia krwi, że glikoliza we krwi krwawców jest ogromnie zwolniona. Przypisuje to nadmiernej ilości fluoru we krwi krwawców — (do 3,9 mg na 100 cm³). Wysuwają oni tutaj analogję z krwią gęsi, która krzepnie bardzo trudno i zawiera dużo fluoru (1—1,5 mg na 100 cm³).

Wyniki badań Stubera i Sano zostały zaprzeczone przez Hoffa i Ma'y'a odnośnie do krwi przy krwawiączce.

Howell przypuszcza we krwi krwawców nadmiar heparyny, który hamuje krzepnienie. Morawitz przeczy jednak obecności nadmiaru ciał hamujących we krwi krwawców.

Fuchs sądzi, że płytki krwawców są otoczone błoną antyserozymu, co przeszkadza wydostaniu się z nich cytozemu.

Oprócz tej krwawiączki samoistnej, dziedzicznej istnieją t. zw. krwawiączki wrzekome, niedziedziczące się, które polegają na nadmiarze ciał hamujących w krwiobiegu (heparyny), lub też braku ciał koniecznych do krzepnięcia t. j. wapnia albo fibrynogeny.

Te zaburzenia krzepliwości krwi, mają jednak nieduże teoretyczne znaczenie i dlatego nie będziemy się nimi tutaj zajmowali.

Duże znaczenie teoretyczne ma grupa schorzeń krwi, której głównym objawem zewnętrznym są samoistne wylewy krwawe do tkanek. Są to tak zw. plamice krwawe. Dalszemi charakterystycznymi cechami tej grupy schorzeń są: normalny czas krzepnięcia i brak kurczenia się skrzepu in vitro, zmniejszenie

lub nawet zupełny zanik płytek we krwi i znaczne przydłużenie czasu krwawienia.

Za przyczynę tych wszystkich objawów możnaby uważać brak płytek, gdyby nie to, że wiele obserwacji wskazuje, że może istnieć znaczne zmniejszenie ilości płytek przy normalnym czasie krwawienia.

Dalej *Bedson* i *Roskam* stwierdzili, że czasy krwawienia u osób dotkniętych plamicą są rozmaite w rozmaitych okolicach ciała, przyczem najdłuższy czas krwawienia stwierdza się w okolicach objętych przez wylewy krwawe. Wskazuje to na to, że do powstania plamicy potrzeba jeszcze oprócz uszkodzenia płytek także uszkodzenia ścian naczyń krwionośnych, czyli, że szkodliwość chorobowa działa i na płytki i na ścianki naczyń i dopiero to współdziałanie powoduje wystąpienie objawów chorobowych.

Jak z powyżej przedstawionych wywodów, widzimy, nauka dzisiejsza daleka jest jeszcze od wyjaśnienia procesu krzepnięcia krwi. Do dnia dzisiejszego nie dysponujemy pewną i ogólnie znaną metodą oznaczenia czasu krzepnięcia, krwi nie mówiąc już o metodach oznaczenia poszczególnych czynników krzepnięcia. Dlatego też na tym niezbadanym jeszcze terenie, czeka fizjologję i patologję niejedna niespodzianka i niejedna zdobycz naukowa.

STRESZCZENIE.

Niema może w fizjologii i patologji drugiej dziedziny, w której panowałby taki chaos poglądów, jak w dziedzinie krzepnięcia krwi.

Ścierają się tutaj dwie grupy poglądów: jedna to grupa teorii fermentatywnych, a druga koloidalno - chemicznych. Według pierwszej, krzepnięcie krwi jest wyrazem działania fermentu krzepnięcia t. zw. trombiny, według zaś drugiej, jest ono wynikiem zmian koloidalno - chemicznych, zachodzących we krwi po wynacynieniu.

Jedyną rzeczą bezsporną w tej dziedzinie jest istnienie i rola fibrynogenu.

Istnienie trombiny jest także bezsporne. Spornym jednak jest

pogląd na jej rolę w krzepnięciu. Podczas gdy jedni autorowie uważają ją za najważniejszy i jedyny czynnik krzepnięcia, inni uważają ją za produkt uboczny, niemający z samym procesem krzepnięcia nic wspólnego.

Jeżeli zagadnienie trombiny znajduje się w stanie dyskusji, to tembardziej nieustalona jest rola, pochodzenie i budowa chemiczna czynników, które w tworzeniu się trombiny biorą udział. I tak: można uważać za stwierdzone, konieczność wapnia w krzepnięciu, (jakkolwiek i ten pogląd jest przez kilku autorów kwestjonowany), spór jednak toczy się nad zagadnieniem, czy konieczny do krzepnięcia jest wapń zjonizowany, czy koloidalny; podobnie zagadnienie trombogenu i trombokinazy jest zupełnie niewyjaśnione, o czym świadczy chaos w nomenklaturze odnoszącej się do tego przedmiotu. Trzeba tutaj zauważyć, że spór nie toczy się o same nazwy danych czynników, lecz o pewne ich cechy, które autorowie z nazwami wiążą.

Co do ciał fizjologicznych, hamujących krzepnięcie, to dużym postępem było odkrycie heparyny. Odkrycie to jednak wywołało pewną jednostronność w traktowaniu tego zagadnienia, polegającą na tem, że niektórzy autorowie uważają ją za jedyne fizjologiczne ciało, hamujące krzepnięcie.

Składnikom komórkowym krwi przypisywano dotychczas bardzo mały udział w procesie krzepnięcia. Miały one dostarczać przez swój rozpad cytozemu. Badania ostatnie wykazały jednak, że regulują one, a zwłaszcza ciała czerwone, poziom trombokinazy, a więc i trombiny we krwi.

Bardzo trudnem i dotychczas spornem jest zagadnienie przemiany fibrynogenu we włóknik. Zagadnienie to ujął w bardzo dobrze uzasadnioną teorię, dostosowaną do obecnego poziomu chemii koloidalnej, K u g e l m a s s.

Następstwem naszych niedostatecznych wiadomości fizjologicznym procesie krzepnięcia krwi, są niedostateczne wiadomości o patologicznych zaburzeniach tego procesu. Odnosi się to zwłaszcza do hemofilji, która jest zagadnieniem o ogromnej teoretycznej i praktycznej doniosłości.

Zagadnienie krzepnięcia krwi, jest więc, mimo ogromnej poświęcanej mu pracy, terenem naukowym prawie zupełnie dziewiczym i przez to właśnie dla lekarzy biologów interesującym.

R É S U M É

On ne rencontre peut-être pas en physiologie et en pathologie, un domaine dans lequel il existe un tel chaos d'opinions, comme dans celui de la coagulabilité du sang.

Deux groupes d'opinions s'opposent ici: l'un, celui de la théorie fermentative et l'autre colloïdo-chimique.

Selon le premier la coagulation du sang est provoquée par un ferment particulier de coagulation appelé la thrombine; d'après le second, elle est le résultat des modifications colloïdo-chimiques se produisant dans le sang extravasculaire.

L'unique chose incontestable dans ce domaine, c'est l'existence et le rôle du fibrinogène.

L'existence de la thrombine est aussi indéniable. Cependant les opinions sont en controverse sur son rôle dans la coagulation. Tandis que certains auteurs la considèrent comme le plus important et l'unique facteur dans la coagulation, d'autres la considèrent comme un produit secondaire, n'ayant rien de commun avec le processus de la coagulation. Si le problème de la thrombine est mis en discussion, d'autant plus importants sont le rôle, l'origine et la structure chimique des facteurs qui participent à la formation de la thrombine.

Ainsi on peut considérer comme confirmée la nécessité de calcium dans le processus de la coagulation quoique cette opinion soit contestée par certains auteurs. La discussion pourtant continue sur le problème à résoudre si les sels de calcium sont indispensables pour la coagulation, à l'état ionisé ou colloïdal. De même le problème du thrombogène et de la thrombokinasase est totalement inexploqué, comme le prouve le chaos dans la nomenclature se rapportant à ce sujet. Il faut remarquer ici, que cette controverse ne vise pas la nomenclature des facteurs, mais certaines de leurs caractéristiques que les auteurs joignent à la nomenclature.

Quant aux corps physiologiques inhibant la coagulation, la découverte de l'héparine a été un grand pas dans le progrès. Toutefois cette découverte a soulevé une certaine partialité dans la façon de traiter ce problème, consistant en ce que

quelques auteurs la considèrent comme le seul corps physiologique réprimant la coagulation.

Jusqu'à présent, on a attribué une très petite participation aux éléments morphotiques et spécialement les globules rouges dans le processus de coagulation. Par leur destruction elles devaient fournir la cytozyme.

Les expériences récentes ont démontré toutefois qu'elles règlent le niveau de la thrombokinasé, ainsi donc de la thrombine dans le sang.

Le problème de la transformation du fibrinogène dans la fibrine est toujours en discussion et reste très difficile à résoudre.

Kugelmass l'a englobé dans une théorie très bien fondée, conforme au niveau actuel de la chimie colloïdale.

Nos connaissances insuffisantes dans les troubles pathologiques du processus de la coagulation du sang sont la conséquence du peu, que nous savons sur ce processus physiologique.

Cela se rapporte surtout à l'hémophilie qui est par elle-même un problème d'une notable importance théorique et pratique.

K O M U N I K A T Y

Z MIĘDZYNARODOWEGO ZWIĄZKU PRZECIWGRUŻLICZEGO.

Dn. 5.I 1935 r. odbyło się w Paryżu posiedzenie Komitetu Wykonawczego Międzynarodowego Związku Przeciwgruźliczego (M. Z. P.) pod przewodnictwem Prezesa tego Związku d-ra Eugenjusza Piestrzyńskiego, wiceministra Opieki Społecznej przy udziale Sekretarza Generalnego Związku prof. F. Bezançon, zastępcy Sekretarza Generalnego d-ra Marji Skokowskiej-Rudolf, Skarbnika p. Mirabaud, redaktorki d-ra Alix Churchill, przedstawicieli: Holandji — prof. Nolena, Portugalji — prof. Lopo de Carvalho i Italji — prof. Paolucci. Na porządku dziennym były: 1) i 2) sprawozdania Sekretarza Generalnego i Skarbnika, 3) wybór tematu na zebranie Rady Zarządzającej; uchwalono prosić prof. Madsena o zreferowanie sprawy standaryzacji tuberkuliny i metod próby tuberkulinowej; na konferenta ma być proszony prof. Opie ze St. Zjedn. A. P., 4) prof. Lopo de Carvalho przedstawił projekt organizacji Międzynarodowego Zjazdu Przeciwgruźliczego, który odbędzie się w Lizbonie w r. 1936. Program starannie opracowany przewiduje szereg atrakcyj, jak wycieczka do Oporto, a nawet, przy odpowiedniej liczbie uczestników, na Maderę. Tematy naukowe będą wybrane na podstawie wniosków zgłoszonych przez państwa — członków Unji Międzynarodowej. Na wniosek jednak prof. Lopo de Carvalho uchwalono podać do wiadomości członków M. Z. P. te tematy, których omówienie na terenie międzynarodowym wydaje się szczególnie pożyteczne i na czasie. Prof. Lopo de Carvalho zgłosił nast. tematy (dokładne tytuły byłyby podane później): a) wneki gruźlicze, b) zakażenie pierwotne gruźlicą u młodzieży i dorosłych, c) drogi przenikania prątka do organizmu, d) szpitale i sanatoria w arsenałe przeciwgruźliczym, e) pomoc rodzinie chorego na gruźlicę. Wyda się szczególnie wskazane opracowanie tematów a (klinicznego) i d (społecznego). Zdaniem członków Komitetu Polaków należałoby ten drugi temat zwęzić, ograniczając tylko do zagadnienia szpitali i ich właściwego miejsca w arsenałe przeciwgruźliczym. Oczywiście nie jest wykluczone, że na skutek ankiety Międzynarodowego Związku Przeciwgruźliczego mogą wypłynąć tematy inne, interesujące i aktualne.

W punkcie 5-ym porządku dziennego ustalono skład Komitetu Fundacji im. prof. Léon Bernard; na wniosek prezesa p. d-ra Piestrzyńskiego wybrano na przewodniczącego Komitetu Fundacji — prof. Paolucci oraz na przewodniczących honorowych — Sir Roberta Philipa i senatora Honnorat. Wreszcie w punkcie 6-ym poruszono zagadnienia, dotyczące rozszerzenia dotychczasowej działalności Związku.

Na wniosek d-ra Piestrzyńskiego i za jego podpisem zostały rozesłane zaproszenia do wstąpienia do M. Z. P. do tych wszystkich państw, które dotąd do Związku nie należą. Związek posiada, jak wiadomo, 44 członków (licząc w tem i zgłoszony na Zjeździe w Warszawie ZSSR), pozostaje jednak dwadzieścia kilka państw, niezrzeszonych w M. Z. P., między innemi Związek Australijski i Unja Południowo - Afrykańska.

Drugą sprawą o znaczeniu międzynarodowym był projekt opracowania przez Związek statystyki gruźlicy z całej kuli ziemskiej. Projekt referowała dr. Skokowska-Rudolf, która na zakończenie referatu przedstawiła nast. wnioski:

1) państwa należące do M. Z. P. przyjmą szemat do opracowania statystyki gruźlicy, zaproponowany przez Komitet Wykonawczy M. Z. P. oraz jednakowe znaki umowne, 2) początek statystyki według jednolitych wzorów należy odnieść do roku 1930, zaś dane o działalności instytucji przeciwgruźliczych — do roku poprzedzającego zestawienie, 3) wypełnione tablice, zawierające liczby, zgodne z danymi urzędowymi dla danego kraju, będą przesyłane do biura M. Z. P., 4) Międzynarodowy Związek Przeciwigruźliczy na podstawie zebranych danych opracuje poszczególne zagadnienia tak, aby możliwe było zestawienie porównawcze i opublikuje w „Bulletin de l'Union Internationale contre la Tuberculose”. Opracowanie to będzie dokonane na podstawie szematów również przez nas zaprojektowanych. Projekt ten, dotyczący opracowania statystyki międzynarodowej gruźlicy, został przez Komitet Wykonawczy przyjęty. Również przyjęto projekt ogłaszania w „Bulletin” piśmiennictwa z zakresu gruźlicy ze wszystkich krajów.

Na tem posiedzenie zakończono.

RADA NAUKOWA POLSKIEGO TOWARZYSTWA EUGENICZNEGO.

Dnia 5 lutego b. r. odbyło się zebranie Rady Naukowej Polskiego Towarzystwa Eugenicznego, na którym Dr. Wernic po zagajeniu posiedzenia omówił zakres działalności Rady Naukowej.

Do zadań Rady Naukowej należy ustalanie programu prac poszczególnych sekcji Tow. Eugen., pobudzanie do oryginalnych badań z zakresu eugeniki, układanie planów kursów dla lekarzy oraz udzielanie stypendjów.

Na zebraniu tem dokonano wyboru władz Rady Naukowej, przyczem przez aklamację obrano prof. Melanowskiego na przewodniczącego, prof. Skalińską, doc. Stołyhnową, płk. dr. Wagę, płk. dr. Nelkena na vice-przewodniczących, oraz por. dr. Chmielewskiego i dr. Szpidbauma na sekretarzy.

W wyniku dyskusji, która się rozwinęła, postanowiono w b. r. poświęcić szereg posiedzeń omówieniu zagadnień dziedziczności zespołów chorobowych.

Jako prelegentów zaproszono szereg wybitnych specjalistów poszczególnych dziedzin wiedzy lekarskiej.

REDAKTOR Dr. S. OTOLSKI

Wydawca: Przemysłowo-Handlowe Zakłady Chemiczne Ludwik Spiess i Syn, Sp. Akc. — Warszawa
