

Zakażenie w drogach moczowych nie zawsze ogranicza się do narządu pierwotnie zajętego, lecz może szerzyć się dalej. A zależnie od kierunku w którym postępuje, mówimy o zakażeniu 1) wstępującym (z cewki moczowej, przez pęcherz, moczowy do miedniczek wzgl. nerek) i 2) zstępującym (z nerek, przez moczowody, do pęcherza). Typem pierwszego jest zakażenie tryprowe, drugiego gruźlicze. Momentem decydującym nie może tu być wyłącznie ta okoliczność czy dane drobnoustroje posiadają ruchy własne, czy też nie. W typowych przykładach wyżej przytoczonych, ani prątki, ani dwoinki ruchów czynnych nie wykonują, a tylko pierwsze z nich poddają się biernie kierunkowi prądu moczu. Wchodzi tu w rachubę inny jeszcze moment, mianowicie zastój moczu. Wówczas nawet bakterye pozbawione ruchów czynnych, rosną w stagnującym słupie cieczy w kierunku dowolnym i podnosić się mogą wbrew prądowi płynu z pęcherza przez moczowody do miedniczek. Analogiczny proces widzimy w przypadkach niedrożności przewodu pokarmowego, gdzie dzięki temu »przerastaniu« bakteryi, treść jelitowa nawet w dwunastnicy nabiera cech kałowych. Wreszcie nie należy zapominać i o tem, że bakterye rozwijając się w głębi tkanek (nie tylko na powierzchni) wyemancypować się mogą z pod wpływu prądów cieczy. Gdzie chodzi o zakażenie prątkiem okrężnicowym, lub odmiejcem tam odpadają względy na kierunek prądu moczu. Bakterye te obdarzone ruchem własnym, zwracają się w kierunku, który sobie upatrzą. Oczywiście, że i tym bakterjom sytuacja zostaje znacznie ułatwioną, gdy skutkiem zatrzymania moczu w pęcherzu zwieracze ujęść moczowodowych nie domykają i moczu w pęcherzu tworzy nieprzerwany słup cieczy z moczem w moczowodach.

Zakażenie z dróg moczowych szerzyć się może poza granice, anatomiczne wywołując ogniskowane zakażenie przerzutowe (np. *endocarditis* lub *arthritis* w przebiegu rzeźączki) lub też zakażenie ogólne, niczem nie różniące się od takiegoż zakażenia z innych ognisk powstającego (np. *sepsis* w ciężkiej *cysto-pyelitis*).

Z pasożytów zwierzęcych przydarzających się w drogach moczowych, interesuje nas nieomal wyłącznie *bąblowiec*, rozwijający się w nerkach. Zresztą *distomum haematobium Bilharzii* i *filaria sanguinis hominis*, które jak już wspomniałem powodować mogą krwimocz, napastują jedynie ludzi w strefach podzwrotnikowych. Znaczenia patologicznego nie posiada *strongylus gigas* i *trichomonas vaginalis*, które przygodnie dostać się mogą do cewki, a stąd do moczu.

(Ciąg dalszy nastąpi.)

Sprawozdanie pogładowe.

O anafilaksji i idiosynkrazyi.

(Odczyt z posiedzeń Wydz. lek. Tow. Przyj. Nauk w Poznaniu dnia 2. 12. 10 i 7. 1. 11.)

podał

Stanisław Łazarewicz.

Szanowni Koledzy!

Kol. Właźłowski z Międzychodu, który już niejedną kwestyą naukową zajął nasze zebranie, zwrócił się do Redakcji Nowin Lekarskich z gotowością poniesienia kosztów pracy konkursowej na temat: »Badania eksperymentalne nad jadem zawartym w świeżych czerwonych jagodach leśnych i w truskawkach.«

Sprawa ta zajmuje go już od lat wielu, ponieważ sam po zjedzeniu kilku jagód dostaje nie tylko pokrzywki, lecz i wymiotów z poprzedzającym uczuciem omdlenia, a nawet zupełnego omdlenia po kieliszku nalewki na świeże czerwone jagody. W ostatnim czasie spostrzegął przypadek nader ciekawy. Dziewczyna 17 letnia dostała porażen podniebienia miękkiego, połyku, krtani, tęczówki, nawet kończyn, jak po ciężkiej dyfteryi. Kol. W. wykluczał błonicę, dalej otrucie mięsem lub rybami, natomiast podejrzewał o przyczynę porażenia spożywanie kilkudniowe po przeszło pół litra świeżych truskawek.

Sz. K.! Redakcyja, wypisując pracę konkursową, winna — mojem zdaniem — zdać sobie sprawę z czasowego stanu danej nauki, winna przede wszystkim rozważyć, czy dany

piej temat kwalifikuje się do pracy konkursowej, czy dla rozstrzygnięcia kwestyi tajemniczej są drogi przez obecną wiedzę dostatecznie uitorowane i środki wystarczające do osiągnięcia zamierzonego celu, czyli jednym słowem, czy można spodziewać się w terminie określonym po poważnym badaczu rozwiązania zagadki naukowej. Z tych to przyczyn pozwalam sobie Kolegom przedłożyć pytanie, czy »Nowiny Lekarskie« mogą przejąć odpowiedzialność wobec świata naukowego za wypisanie pracy konkursowej na wymieniony temat? Jako podstawa dla dyskusyi niechaj służyć następujące poglądy na dzisiejszy stan nauki o anafilakty, idiosynkrazyi, z którymi łączę sprawę wazodylatyny prof. Popielskiego, ponieważ na naszym posiedzeniu z d. 11. XI. 10. przy dyskusyi nad wykładem kol. Fr. Chłapowskiego: »O wzajemnym na siebie oddziaływaniu gruczołów wkrwnych i o ich wpływie na cały ustroj« dla dopełnienia tego wykładu zobowiązaliście mnie, Sz. Koledzy, do opracowania referatu z prac prof. Popielskiego w danej sprawie, a z drugiej strony kwestya wykrytej przez naszego uczzonego wazodylatyny jest wcale dobrem uzupełnieniem nauki o anafilakty i idiosynkrazyi.

I.

O anafilakty.

Nauka o anafilakty stoi w ścisłym związku z nauką o odporności. Obie sprawy mają podobną metodykę doświadczalną, polegają na tych samych nieomal prawach biologicznych, okazują podobne zjawiska, a łączność ich wyraża się w uznanej ogólnie tezie Richeta: »nie ma immunizacji bez anafilakty«. Dla lepszego zrozumienia ciekawej kwestyi nie od rzeczy przeto będzie, uprzytomnić sobie niektóre szczegóły z nauki o odporności.

Na wprowadzone bakterye lub ich jadowite wytwory odpowiada ustroj reakcyą, broni się wytwarzaniem niweczników, przeciwciał (Antikoerper), czyli ciał odporniających (Immunkoerper). Są to ciała dla danego wywoływacza (Antigen) swoiste.

Antygen toksyczny wywoła w ustroju antytoksyny (przeciwyjady), antygen białkowy (praecipitinogen, istota strącalna, praecipitable Substanz) — precypityny (strącalniki), krwinki czerwone — hemolizyny (rozpuszczalniki krwi), bakterye — bakteryo-lizyny-agglutyniny-koaguliny.

Komórki ustrojowe, zaatakowane przez wymienione ciała — wywoływacze, pochodzące z ustroju obcego gatunku, według teoryi Ehrlicha chwytają najeźdźców, o ile dla nich posiadają powinowactwo pewne, pewną żądliwość, chciwość, zarłoczność (aviditas).

Komórkę ustrojową wystawia sobie Ehrlich jako zbiór atomów, z których każdy wyposażony jest w niezliczoną ilość grup chwytnych, chwytników (receptores), a każda grupa jest swoista dla pewnej materyi obcej. Skoro materya ta obsadziła przynależne grupy chwytne, stara się komórka drogą odnowy uzupełnić chwytniki zużyte, i stosując się do ogólnego prawa biologicznego, wytwarza je w ilości przewyższającej liczbę grup związanych. Nie mogąc ich w sobie pomieścić, wyrzuca je jako balast do cieczy ustrojowych. Krążące w ogólnym krwiobiegu chwytniki odrodzone, wspomniane niweczniki, już po drodze, gdziekolwiek zetkną się z wtórnie zaszczepionym antygenem, mianowicie z jadem swoistym, wiążą go, nieszkodliwiają, zobojętniają.

Związki takie nazywamy układami (systeme). Rozróżniamy układ hemolityczny (rozpuszczania krwi), bakteryolityczny, precypitatowy (strątu białka) itp. Odczyn (reakcyą) wzajemny ciał zawartych w związku, ciała-wywoływacza i przeciwciała czyli ciała wywołanego, odbywa się za pomocą zaczynu (ferment), zwanego dopełniaczem (komplement), którego dostarcza surowica jakiegokolwiek ustroju, byle świeża, nieogrzana, gdyż dopełniacz jest ciałem, nie znoszącem temperatury 56° C, jest ciepłochwiejnym (thermolabil). Przeciwciało dopiero przez surowicę, zawierającą komplement, zostaje uzdolnionem do swego przeznaczenia. Musimy je sobie wyobrazić jako narząd chwytny o dwóch ramionach chwytających, z których jedno wiąże antygen, drugie zaczyn surowicy, zanim nastąpi właściwa reakcyą. Dlatego Ehrlich nazywa przeciwciała amboceptorami, dwuchwytnikami. Dwuchwytnik białkowy czyli precypityna (strącalnik) wśród takich warunków strąci białko; strąć ten nazywamy precypitatem. Amboceptor właściwy krwi (krwinkom czerwonym), czyli hemolizyna rozpuści krwinki, służące za antygen. Bakterye doznają zlepiania, rozpadu lub rozpuszczenia.

Dwuchwytnik posiada dwie własności znaczne: wspomnianą zdolność wiązania antygeny, nadto oporność wobec wyższej ciepłoty, znosi temperatury powyżej 56° C, czem się dodatnio odróżnia od komplementu.

Odczyn *Wassermann'a*, powszechnie dzisiaj stosowany dla stwierdzenia kiły, polega na przyciąganiu *zaczynu surowiczego*, dopełniacza, przez układ właściwy jadowi kiły silniejszym niż układ hemolityczny. W jednej i tej samej próbówce mieszamy krwinki baranie ze swoistym dwuchwytnikiem z jednej strony, z drugiej antygen kiłowy w połączeniu ze swoistym amboceptorem jadu kiłowego; dodając w pewnej określonej ilości surowicy prawidłowej, spostrzegamy, że krwinki się nie rozpuszczają. Dopełniacz surowicy pochłonięty został przez układ kiłowy, odczyn wypadł dodatnio.

Podobnie zachowuje się układ strątowy (precypitacyjny) w mieszaninie z układem hemolitycznym, wiąże dodany komplement, nie dopuszczając rozpuszczenia się krwinek.

Właściwe uodpornienie istnieje głównie wtedy, gdy antytoksyny wolne, t. zn. w krwiobiegu krążące, silniejszą posiadają dla jądów właściwych *zarłoczność*, niż ich pobratymce pozostałe w komórkach, t. zw. *chwytniki osiadłe* (*sessile Receptoren*). W przeciwnym razie komórki ustroju uodpornionego będą jad przyciągały daleko chciwiej, niż komórki prawidłowe; wynikiem będzie ich przeczulenie. Jest to hipoteza *Wassermann'a*, której prawdopodobność spostrzegamy w biologii doświadczalnej teżca.

H. Meyer i Ransom wykazali, że jad tężcowy nie dochodzi do układu nerwowego, dla którego szczególne posiada powinowactwo, drogą krwionośną, ale raczej w obwodowych zakończeniach nerwów szuka wrót, któremi posuwałby się do ośrodków wzdłuż włókien osiowych (*Axencylinder*). Pogląd taki pozwala zrozumieć, dlaczego zamierzone otrucie wymaga znacznie mniejszej ilości jadu tężcowego przy podaniu go wprost do nerwu niż pod skórę, dlaczego efekt w ustroju jest odmiennym odpowiednio do drogi, którą wnika toksyna. Po wcieleniu małych dawek jadu tężcowego pod skórę wyrabiają się antytoksyny i powstaje odporność; po wśródnerwowem zastrzyknięciu układ ośrodkowy nerwów się przeczuła. Zjawisko paradoksalne ze strony jednej i tej samej toksyny, która raz sprowadza odporność, to znowu przeczulenie; znajduje wyjaśnienie w toczeniu się sprawy w różnych zakresach ustroju.

Takie ujęcie zagadnienia z nauki odporności zbliża nas bardzo do zrozumienia anafilaksyi doświadczalnej. Zanim przystąpimy do jej wyłożenia, zapoznajmy się z jednym jeszcze doświadczeniem odpornościowym, nader pouczającym, jakiego dokonano pośród sporu teoretycznego nad słusnością poglądu o istnieniu chwytników, »łańcuchów bocznych« (*Seitenketten* — Ehrlich'a) w komórce.

Emulsję mózgu świnki morskiej można zaprawić jadem tężcowym w dawce kilkakrotnie śmiertelnej a mieszanina ta wstrzyknięta zwierzęciu, okaże się nieszkodliwą. Tkanka mózgowa oczywiście zobojętniła jad. Mieszanina nieszkodliwa jest zdolną związać znacznie większą jeszcze ilość jadu, ale nie zobojętnić go, bo przesycona jadem emulsya otruwa zwierzę, choć w słabszym stopniu. Skoro tak przesyconą emulsję zaprawi się swoistą antytoksyną, to mieszanina zastrzyknięta zwierzęciu żadnej nie przyniesie szkody, uwolnioną została z jadu do przesylenia związanego; została, jak mówi Richet, »odmytą«. Emulsya odmyta zachowuje się znowu, jak emulsya prawidłowa, t. zn. jest zdolną na nowo związać określoną ilość jadu.

* * *

Nazwę »*anafilaksyi*« wprowadził do biologii Karol Richet w r. 1902. Oznacza ona stan bezbronności ustroju w przeciwstawieniu do profilaksyi (*ἀνὰ-πρὸς-φουλαξία*¹⁾).

Mówię o nazwie, gdyż pojęcie nadwrażliwości, mianowicie dla jądów, już w kilka lat wcześniej znane było rozmaitym autorom.

W r. 1893 Behring zwrócił uwagę na wzmoczoną tkliwość komórek ustroju uodpornionego wobec toksyn. Konie, uodpornione przeciw jadowi błoniczemu, padały, gdy im po pewnym czasie wstrzyknięto małą dawkę tego jadu, mimo że surowica ich wykazywała moc, mogącą *in vitro* zobojętnić kilkanaście dawek dla konia śmiertelnych. Więcej jeszcze podpadały do ośmiercenia świnki poprzednio uodpornionej, już ułamek, $\frac{1}{800}$ — $\frac{1}{700}$ dawki śmiertelnej, wystarczał do ośmiercenia świnki poprzednio uodpornionej, przyczem wykluczonym było działanie kumulacyjne, gdyż ogólna ilość zastrzykniętej śwince toksyny nie przekraczała na ogół $\frac{1}{400}$ dawki śmiertelnej.

Sprawiedliwość wyznać wymaga, że i Behring miał poprzedników, którzy spostrzegali podobne zjawiska. Znane były przypadłości już w dawniejszych czasach wobec trans-

¹⁾ Nazwa nie koniecznie szczęśliwa, bo *ἀνὰ* to nie przeciwstawienie do przyimka *πρὸς*, oznacza raczej własność wywyższającą lub powracającą. Możeby słusniej było powiedzieć *ἀντι-* lub *ἀ-φουλαξία*.

Iuzyi krwi z obcego ustroju. W r. 1839 spostrzegł Magendi w drodze doświadczenia, że króliki, które bez szkody zniosły dwukrotną, śródżylną iniekcję białka, ginęły wskutek następnej, po pewnym czasie dokonanej. Znanem jest ogólnie doświadczenie Koch'a z r. 1893, mające dla nas tak wielkie znaczenie praktyczne a stwierdzające u osób gruźlicą dotkniętych wrażliwość szczególną, na tuberkulinę. Lecz wszystkie te okolicznościowo zebrane doświadczenia stwierdzały tylko pewien stan odrębny, którego autorzy nie umieli sobie wystarczająco wytłomaczyć. Dopiero Richet, fizyolog paryski, postawił zagadnienie na gruncie właściwym.

Richet i Pórtier w roku 1902 uzyskali z macków (tentacula) aktinii (u kwiałów morskich) wyciąg jadowity, który w odpowiedniej dawce psom do żyły wstrzyknięty, sprowadzał obniżenie ciepłoty, podniecenie i biegunkę, a po 2 lub 3 dniach śmierć. Mniejsze dawki sprowadzały lekkie i przejściowe objawy, lecz po kilku tygodniach powtórzone działały jak owe wielkie, pierwotnie jadowite, z tą różnicą, że objawy uwydatniały się natychmiast po reiniekcji a psy w krótkim czasie zdychały. Wyosobnioną istotę jadu zawartego w mackach aktinii nazwał Richet kongestyną ze względu na własności działania, polegającego na przekrwieniu śluzówki żołądka, otrzewnej, opłucnej i osierdzia. Takie same obrazy fizjologiczne i anatomiczne dawały wyciągi z omółka jadalnego (*mytilus edulis*), zawierające jad, który Richet nazwał mytilokongestyną dla odróżnienia od aktiniokongestyny. W określonej dawce pierwszej działa mytilokongestyna jako środek wymiotny; dawka druga, po kilku tygodniach wstrzyknięta, pobudzała do wymiotów już w czasie 4 do 5 razy mniejszej od minimalnej pierwszej. W ostatnim czasie doświadczał Richet jadem roślinnym (*Hura crepitans*), krepityną, którą psy pierwsze raz szczenię znośli dobrze; za drugim wstrzyknięciem atoli zdradzały obok ciężkiego stanu porażenia stale wybitne świerzbiecie.

W r. 1903 ukazały się równocześnie dwie prace, zajmujące się zjawiskami nadwrażliwości wobec surowic: doświadczalna Arthusa i kliniczna Pirquet-Schick'a.

Do badań nadwrażliwości wobec surowicy zachęciły przedewszystkiem doświadczenia nabyte z patologii ludzkiej. Po zastrzyknięciu surowicy błoniczej spostrzegamy czasami pewne objawy chorobowe, mianowicie zmiany na skórze; stąd też mówiono z początku o wysypce surowiczej. Dopiero Pirquet i Schick zestawili całkowity obraz wszystkich objawów znamienych po iniekcji surowicy końskiej i streścili go pod mianem »choroby surowiczej«. Choroba ta wprawdzie dla człowieka nie sprowadza następstw groźniejszych; notowane przypadki śmierci nie są dostatecznie stwierdzone jako stojące w bezpośrednim związku ze stosowaniem surowicy, lecz pewnem jest, że zwłaszcza po wtórnych zastrzyknięciach mogą poważniejsze wystąpić objawy, jak zapaść i śpiączka. Zazwyczaj ograniczają się one na wspomnianych osutkach, na gorączce, nabrzmieniach gruczołów i stawów, obrzękach miejscowych, na białkomoczu, niedostatku krwinek białych (leucopenia) itp.

W poszukiwaniu właściwej przyczyny, myśl pierwsza zwracała się ku antytoksynom, zawartym w surowicach leczniczych. Lecz już w roku 1895 dowiódł Johannesen, że nie toksyny są właściwą przyczyną, ale surowicą, byle obca danemu ustrojowi, wytwarza takie same obrazy kliniczne.

Blizsze studia nad obrazem klinicznym choroby surowiczej zapoznały nas z wielce ciekawym szczegółem, a mianowicie, że między wystąpieniem pierwszych przejawów a wprowadzeniem surowicy mija zawsze pewien okres czasu, podobnie jak przy chorobach zakaźnych lub przy immunizacji doświadczalnej, t. zw. okres wylegania, inkubacji. Okres ten po iniekcji pierwszej wynosi zazwyczaj 8-12 dni; odczyn przed lub po tym terminie bywają rzadkie. Zupełnie inaczej przebiega choroba surowicza po reiniekcji. Reakcja wystąpić może dnia pierwszego po zastrzyknięciu wtórnem lub około dnia szóstego. Rozróżniamy zatem w tych warunkach według Pirquet-Schick'a reakcję »natychmiastową« i »przyspieszoną«. Wystąpienie pierwszej lub drugiej zależnem jest od długości przerwy czasowej między pierwszym a drugim zastrzyknięciem. Mogą mieć obie reakcje miejsce u jednej i tej samej osoby (reakcja podwójna); zazwyczaj tak nie bywa. Reakcja natychmiastowa zwykła się ujawniać u osób, które drugą iniekcję odebrały w odstępie 6 tygodni do 6 miesięcy po pierwszej; po przerwie dłuższej spotykamy reakcję przyspieszoną w stosunku do czasu inkubacji po iniekcji pierwszej. Obie reakcje różnią się nie tylko okresem wylegania, ale także obrazami klinicznymi. Odczyn natychmiastowy wykazuje zmiany, tak miejscowe, jak ogólne, przyspieszony głównie pierwsze, między którymi zwraca głównie na siebie uwagę silne obrzęknięcie miejsca wstrzyknięcia, t. zw. obrzęk swoisty. Objawy wogóle są znacznie silniejsze i gwałtowniejsze, ich przebieg jest skrócony, niejako poronny w porównaniu do choroby pierwotnej, odpowiadającej mniejwięcej swą postacią i przebiegiem klinicznym reakcji opóźnionej po reiniekcji.

Mimo objawy na pozór groźne, choroba surowicza nie przedstawia dla naszego ustroju niebezpieczeństwa poważniejszego i nie powinna odstraszać od stosowania surowic leczniczych, których zbawienne, nieraz życie ratujące, działanie nie ulega żadnej wątpliwości. Z drugiej strony obowiązek ciąży na nauce naszej starania się o zniszczenie tych przywar, t. zw. objawów łotocznych, towarzyszących stosowaniu surowic leczniczych w 10% przypadków po pierwszej, znacznie częściej po drugiej iniekcji. Wyzwolenie surowic leczniczych z właściwości uczulających lub zatrujących podniosłoby znacznie ich wartość, na którą mimo owych niedomagani wiedz naszą dumną być może.

Objawy, jakie u zwierząt spostrzegano, przedstawiają się daleko groźniej.

Arthurus stwierdził, że królik, któremu w pewnych odstępach czasu zastrzykiwał prawidłową surowicę końską, staje się coraz czulszym na nią. Pierwsze trzy iniekcje znośił dobrze, surowica wchłaniała się szybko i całkowicie, nie pozostawiając śladów. Następne iniekcje sprawiały naciek, tem silniejszy, im częściej wstrzykiwano. Miękki naciek po czwartej iniekcji ustępował po 2—3 dniach; twardszy po piątej wchłaniał się po dniach 5—6; po szóstej można było tygodniami obserwować białą, twardą, aseptyczną masę; po siódmej skóra i tkanka podskórna w miejscu wstrzyknięcia obumierała a owrzodzenie rozległe zablizniało się bardzo leniwo. Obojętnem było, czy zastrzyknięcie pierwsze przygotowujące stosowano pod skórę, do otrzewnej lub do żyły, byle tylko do wszelkich iniekcji zawsze ta sama służyła surowica, surowica tego samego gatunku. Reakcje zatem były ściśle swoiste. Skoro po pierwszych dawkach podskórnych dalsza wstrzyknięta została do żyły, oddziaływały króliki natychmiast objawami bardzo ciężkimi, burzliwymi, padały po 3—4 minutach. Arthurus wykluczył działanie kumulacyjne, ponieważ bez porównania większe dawki, byle na raz jeden, lub w okresie kilku dni podane, dobrze bywały znoszone. Sprowadza on znaczenie swych doświadczeń do zjawiska anafilaksyi, określa reakcję tę jako »par et pour le serum«.

Wielkie wrażenie w świecie naukowym zrobiło spostrzeżenie Theobalda'a Smith'a z r. 1905, stąd nazwiskiem jego ochrzczone. Nową ono stawilo nauce zagadkę i spiętrzyło trudności, aby pogodzić zjawisko to z dotychczasowymi poglądami.

Określając wartość leczniczą surowicy przeciwbłoniczej, zastrzykując zatem świnkom mieszaniny jadu błoniczego z antytoksyną swoistą, Th. Smith zauważył, że świnki, które żadnej stąd szkody nie poniosły, po pewnym czasie zdychały, gdy im ponownie wstrzyknięto kilka ccm tej samej doszczętnie zubożonej mieszaniny. Doświadczenie Smith'a potwierdził Otto w zakładzie Ehrlich'a i rozstrzygnął pytanie, co w owej mieszaninie uczula i zabija świnkę: czy jad błoniczy, czy antytoksyny? Żadne z tych ciał nie wchodzi w rachubę, a jedynie ich podłoże, surowica końska, jako taka wywołuje „reakcję ogólną natychmiastową“ w myśl teoryi Pirquet'a, doprowadzona zwierzęciu po raz wtóry po dłuższej przerwie czasu.

A jestto reakcja u zwierząt nadzwyczaj silna, przebiegająca wśród gwałtownych przejawów. Już po kilku minutach świnka popada w niepokój; snąc odczuwa szwierbienie, które łagodzi lizaniem. Niepokój się wzmacnia, zwierze się dusi i dławii, kładzie się to na tę, to na ową stronę, lecz znużenie przemaga: podniesione nie może się utrzymać na łapach. Wśród wymiotów i mimowolnego oddawania moczu i kału, występują napady kurczów, sprawiające, że świnka niby piłka rzuca się w swej klatce. Kurcze niekoniecznie należą do ciężkości obrazu; i bez nich przychodzi do ogólnego porażenia, a porażenie oddechu kres kładzie życiu. Jeżeli zwierzę przewycięży stan ostrego zatrucia, przychodzi w krótkim czasie do siebie, może już nazajutrz mieć wygląd normalny. U niektórych występuje obrzęk miejscowy, w miejscu wtórnego zastrzyknięcia, który, rozprzestrzeniając się, może 2-go lub 3-go dnia zabić zwierzę lub sprowadzić ciężką martwicę skórą. Po większej części zwierzęta popadają w charłactwo i giną.

Na sekcjach Otto nie spostrzegł zmian szczególnych. Gay i Southard stwierdzili wybroczyny krwoteczne w jamie brzusznej i w jamie klatki piersiowej, w ich narządach, mianowicie w błonach surowicznych, podobnie jak to spostrzegamy po śmierci z uduszenia; nadto wyrodnienie tłuszczowe w narządach, nerwach obwodowych, a przedewszystkiem w naczyniach włosowatych, jakie zazwyczaj widzimy po otruciach przewlekłych.

* * *

Przechodzimy do szczegółów.

Od czasu zapoznania się ze zjawiskiem Theobalda Smith'a, dokonaniem przy wtórnem stwierdzeniu wartości surowicy przeciwbłoniczej, posługiwano się głównie świnką morską jako obiektem do dalszych doświadczeń każdego czasu łatwo przystępnym, nadto procedurą poprzednią najle-

przygotowanym. Do badań nadwrażliwości stosowano surowicę końską, ponieważ jej jadowitość pierwotna jest bez porównania mniejszą od bydłowej lub innych. Nadwrażliwość morświńki wobec surowicy końskiej jest też dlatego najlepiej zbadaną.

Doświadczenie anafilaktyczne składa się z dwu faz: przygotowania i sprawdzenia. „Sprawdzić“ możemy dopiero, gdy „przygotowanie“ doprowadziło świnkę do „uczulenia.“ Mija bowiem między przygotowaniem a uczuleniem pewien szereg dni, okres utajenia, wylegania (incubatio), t. zw. preanafilaktyczny. Ujawnienie się odczynu nadwrażliwości, „reakcyi anafilaktycznej“ wymaga zatem dwu iniekcji jednej i tej samej surowicy jako antygeny: pierwsza uczula (anafilaktyzuje, sensibilizuje), druga t. z. toksyczna, jadowita, zatrucha.

Dla przygotowania wystarcza jedno zastrzyknięcie. Można je rozmaicie rozmieszczać, zazwyczaj stosuje się je podskórnie; dawka zwykła wynosi 0,01 ccm., lecz wystarczy już 0,001, a nawet 0.00001. Stwierdzenie wymaga większej ilości, zależnie od miejsca. do którego dawkę drugą doprowadzamy: pod skórę lub do otrzewnej 5—6 ccm, do żyły lub pod opone 0,25 ccm.

Od wysokości dawki uczulającej i od miejsca dawki sprawdzającej zależną jest w wysokiej mierze długość okresu wylegania. Im wyższą jest dawka przygotowująca, tem późniejszemu występuje uczulenie, a przyspiesza je wtórna iniekcja, nie pod skórę, lecz do otrzewnej, lepiej do mózgu lub do żyły podana. Około metodyki doświadczałnej zasłużyli się Doerr i Russ, którzy w ostatnim czasie podali bardzo dokładne przepisy dla skutecznego przeprowadzenia i założenia odnośnych badań. Nie tylko bowiem dawki i miejsca zastrzyknięć oraz czas preanafilaktyczny im odpowiedni uwzględniać należy, lecz i rozmaite zwierzęta wymagają odmiennych metod: nieuwzględnienie tychże było przyczyną wielokrotnych nieporozumień i sprzeczności między autorami i wstrzymało pomyślny bieg badań. Tak u. p. króliki inaczej być muszą przygotowane jak morświńki; inaczej u nich przedstawi się czas utajenia, nieco odmienną będzie reakcja.

Jakkolwiek klasycznym zwierzęciem dla doświadczeń sprawy nadwrażliwości jest świnka morska, to czas najnowszy wykazał i dla całego szeregu innych zwierząt uleganie jej, jeśli się tylko odpowiednią zastosuje metodykę, przyczem przejawy mogą być mniej wyraźne, nie tak wybitnie podpadające, jak u morświńki. I tak króliki mają być 400 razy mniej podatne, a w skali opadającej według porządku napotykamy kozy, psy, szczury, myszy, gołębie, gęsi, kaczki i kury. Człowiek nie jest zbyt wrażliwym. Z zimnokrwistych zwierząt, jak dotąd, okazały się wrażliwymi zaby.

Nie u wszystkich zwierząt przychodzi do wstrząsu, nie wszystkie giną w napadzie, lecz wszystkie objawiają, jak twierdzą H. Pfeiffer i I. Mita, w czasie reakcyi znamiennej spadek ciepłoty. W chwili krytycznej po zastrzyknięciu roztworu skutecznego spostrzega się stale obniżenie temperatury, postępujące równomiernie i szybko, a dochodzące do 4 a nawet 6° C. Objaw ten okazują nie tylko zwierzęta zdychające, lecz także u zwierząt, pozostających przy życiu, ciepłota ciała jest z reguły obniżoną, póki trwa zapad; dopiero po jego ukończeniu szybko się ona podnosi do normy. Obniżenie tak silne i gwałtowne ciepłoty daje nam obraz doniosłych przeobrażeń w ustroju zatrutym. Objaw ten dla reakcyi anafilaktycznej ma być swoistym, a nawet być może jedynym, stwierdzającym reakcję. Byłe przestrzegano pewnych przez Pfeiffer'a podanych przepisów, to spadek przekraczający 1,5° C in ano poczytać można za wynik dodatni odczynu.

Stan uczulenia utrzymuje się rozmaicie długo. Rosenau i Anderson otrzymywali u morświńki wynik dodatni jeszcze po dwóch latach, Currie u człowieka po 4¹/₂ roku.

Wszelkie surowice posiadają, prócz anafilaktycznej, także jadowitość pierwotną. Ciężką jest, że obraz zatrucia pierwotnego ma wiele podobieństwa do zbioru objawów anafilaktycznych. Można zaś tę własność pierwotną surowicy odebrać przez kilkogodzinne ogrzewanie do 56° C. Surowicy końskiej nieogrzonej znosi królik bez najmniejszej szkody do 1₂ wagi własnego ciała.

Nadzwyczajne znaczenie mają doświadczenia Rosenau'a i Anderson'a, dowodzące, że można morświńki uczulić dla odnośnej surowicy, tak końskiej, jak bydłowej, karmiąc je tą surowicą przez czas dłuższy. W najnowszym czasie stwierdzili Friedemann i Isaac, że i psy, które zresztą nie są podatnymi obiektami dla celów badań anafilaktycznych, giną wśród typowych objawów wstrząsu anafilaktycznego już za pierwszą iniekcją surowicy końskiej, lub białka kurzego, wprawdzie tylko niektóre, karmione czas dłuższy mięsem i tylko wyłącznie mięsem, gdyż obfity dowóz węglowodanów nie dopuszcza reakcyi.

Boernstein pasł króliki przez kilka tygodni, podając im dziennie po $\frac{1}{2}$ —1 soczewki bydlęcej; po pewnym czasie niektóre nagle zdychały. Gdyby te doświadczenia znaleźć miały potwierdzenie, możnaby przypuszczać, że nie tylko uczulenie, ale i wywołanie wstrząsu anafilaktycznego może w pewnych przypadkach odbywać się drogą pokarmową, rzecz wielkiej doniosłości dla wytłomaczenia sobie zjawiska idiosynkrazyi wobec pokarmów pewnych u pewnych osobników. Tak w pierwszym, jak w drugim przypadku, przyjąłoby należało przenikanie lub nieprawidłowe wchłanianie przez ścianę jelita, może tylko śladów białka obcego rodzaju, niezmiennego, do krwi.

Wrażliwość na daną surowicę jest swoistą. Morświnka uczulona surowicą końską, nie oddziaływa na surowicę bydlęcą, chyba, że obie surowice równocześnie, lub po sobie odebrała w dawkach przygotowujących.

Twierdzenie takie doznaje ograniczenia, o ile chodzi o ciała białkowe, pochodzące od zwierząt spowinowacanych w układzie. Nie jest to spostrzeżenie dla anafilaksyi szczególnie osobliwe, ponieważ znamem jest także dla innych odczynów biologicznych. Tak np. surowica przeciwludzka strąca surowicę człowiekowi podobnych małp, surowica przeciwko mleku krowiemu strąca mleko kozie. Nie więc dziwnego, że morświnki, uczulone na mleko krowie, zadziałają na mleko kozie, nigdy zaś na mleko ludzkie. Są to tak zwane reakcje grupowe, wśród których odczyn właściwej surowicy bywa najsilniejszym.

Szukając sposobów, któreby chroniły od anafilaksyi, zrobiono kilka dalszych spostrzeżeń, rozjaśniających sprawę zjawiska, a mianowicie wykryto antianafilaksję czyli odczulanie i anafilaksję bierną, czyli uczulenie bierne.

R. Otto sprawdzał świnki dużemi dawkami surowicy końskiej i znaczną ich ilość w ten sposób tracił wskutek wstrząsu; zato u tych, które napad szczęśliwie przetrwały, stwierdził odporność na dawkę trzecią, zadaną po ich wyzdrowieniu.

Szczęśliwszym był Besredka. Wstrzykując uczulonym morświńkom małe, niżej śmiertelnej, dawki do mózgu, nie tylko uchronił zwierzęta przed wstrząsem anafilaktycznym, lecz nawet uodpornił je przeciw dawce dalszej, pierwotnie śmiertelnej, którą można już było w $1\frac{1}{2}$ godziny później również do mózgu podawać bez wszelkich następstw ujemnych. Równie szczęśliwym okazał się pomysł Besredki i Steinhardt'a uodporniania świnek wielkimi dawkami, lecz w okresie wylegania stosowanemi. Najodpowiedniejszym terminem jest dzień 8-my okresu preanafilaktycznego; rychlejsze wstrzyknięcie bywa często bezskuteczne, a po dniu 10tym może już zwierzę okazać się uczulouem.

Streszczając się, powiemy: morświńka da się uodpornić — może lepiej »odczulić« — małemi podśmiertelnymi dawkami w okresie anafilaktycznym, dużemi pod koniec okresu preanafilaktycznego.

Besredce udawało się nadto i to jak pisze, stale, morświnki uczulone na mleko krowie, odczuła drogą pokarmową (per os vel per rectum) przeciw następnego dnia stosowanej iniekcji stwierdzającej mleka krowiego; spostrzeżenie tem więcej ciekawe, ponieważ dotąd nie zdołano świnki podobnym sposobem uczulić.

Besredka tłumaczy opisane zjawisko antyanafilaksyi analogią „odmycia“ zawiesiny mózgowej, zaprawionej jadem tężcowym, a następnie surowicą antytoksyczną przemylej, o czem wspominaliśmy wyżej przy omawianiu spraw immunizacyjnych.

Besredka sądził, że świnki antyanafilaktyzowane powróciły do stanu prawidłowego („retour à l'état normal“), ponieważ można je było po pewnym czasie (najpóźniej po 3 miesiącach) na nowo uczulać, reanafilaktyzować. Pogląd ten okazał się nielustnym pod rozmaitymi względami. Po pierwsze świnki różniły się od normalnych trwaniem okresu utajenia po nowej dawce uczulającej: okres ten bywa dłuższym, lub krótszym. Powtóre R. Otto, spodziewając się w uodpornionej surowicy obecności ciał uodporniających, któreby przeszczepione na zwierzęta uczulone chroniły je przed śmiertelną dawką wtórną antygeny, stwierdził, że nie tylko surowica taka, biernie przeniesiona, nie chroni zwierząt uczulonych, lecz nawet uczuła zwierzęta prawidłowe. Mimo to nie zubożyła nawet surowica antyanafilaktyczna swego antygeny i mieszanka tego rodzaju uczuła prawidłowe świnki nawet jeszcze lepiej, niż prawidłowa surowica sama, a u uczulonych wywołuje wstrząs tem energiczniejszy; zatem wzmogła ona w sobie obie właściwości surowicy, prawidłowej, tak uczulającej, jak trującej.

Zwierzęta prawidłowe, szczepione surowicą antyanafilaktyczną, nie zostały, jak sądził Otto, bezwrażliwe, przeciwnie uwrażliwione, lecz drogą odmienną od dotąd nam znanej, drogą bierną. Myśl stąd się sama nasuwała uczulania świnek surowicą uczulonych. W tym samym czasie, co R. Otto u morświnek, spostrzegli możność biernego przenoszenia stanu anafilaksyi Pirquet i Schick u królików, wychodząc z innego założenia. Przeświad-

czeni, że zetknięcie się antygeny z przeciwciałem wytwarza istotę jadowitą, t. zn. wywołuje odczyn w prawidłowym ustroju, wstrzyknięci pod skórę królikom nieprzygotowanym w pierw surowicy prawidłowej końskiej a nazajutrz swoistej przeciwsurowicy: na miejscu zastrzyknięcia wystąpił odczyn znamieny w postaci silnego obrzęku. Antygen białkowy nie mógł być w tym krótkim czasie w ustroju się przeistoczyć, musiał on jeszcze jako taki w krwi krążyć, a spotkawszy się z przeciwciałem, zadaniem nazajutrz w surowicy uczulonej, związać się z niem i zwolnić jad t. z. anafilaktyczny z wynikiem miejscowego odczynu. Przypuszczenie teoretyczne co do powstania i działania jadu zostało potwierdzone, lecz równocześnie stwierdzono możność przenoszenia biernego istoty uczulającej. Mimo odmiennego założenia doświadczenia doszli obydwaj autorowie do tego samego celu. Pirquet wstrzykiwał w pierw antygen, po 24 godzinach przeciwsurowicę; Otto na odwrót — najprzód surowicę uczuloną, potem jej przeciwciało. Naśladowcy ich otrzymywali wyniki rozmaite, to dodatnie, to znowu ujemne, aż wreszcie zagadka rozwiązana została: nie używali przy tych samych próbach tych samych zwierząt, a obydwaj gatunki zwierząt okazują różnice pod względem reakcyi anafilaktycznej, stosownie do założenia doświadczenia. Friedemann nie spostrzegł żadnych objawów u królików, gdy naśladował sposób Otto'ego względem morświnek; zato tem silniejszy był odczyn, gdy królikowi w pierwszej dawce doprowadził mieszaninę z antygeny i surowicy uczulonej, w drugiej surowicę uczuloną. Otto stwierdził w następnych dociekaniach wykrytego przez siebie objawu, że istota uczulająca przenosi się nie tylko z morświnki na morświnkę, nawet z surowicą człowieka na świnkę, że istota uczulająca przeniesioną być może różnorodnie (heterologicznie), a ciało to nazwał odczynowem ciałem anafilaktycznem («anaphylaktischer Reaktionskörper»), a Besredka sensybilizyną — («Sensibilisine»). Różnica między surowicami uczulającymi polega na krótszem trwaniu stanu uczulenia, przeniesionego surowicą heterologiczną, lecz i homologiczną uczula na czas znacznie krótszy, niż to się dzieje sposobem uczulania czynnego za pomocą antygeny, według obliczeń Besredki nie po za dzień 60-ty.

Brak ścisłej swoistości ciała odczynowego, uwydatniający się zdolnością biernego przenoszenia się z gatunku na gatunek, wymaga bliższego wytłomaczenia, wzywa do ostrej krytyki (Kraus), zresztą nie jest zjawiskiem stałym: doświadczeń Otto'ego nie zdołali potwierdzić Novotny i Schick, którym się nigdy nie udawało uczulić morświnki uczuloną surowicą ludzką.

Że uczulenie może się przenosić, uczy nas przyroda: nadwrażliwość przekazuje sukawym szczeniętom drogą krwi, nigdy pokarmem (Rosenau i Anderson), obojętnie, czy uczulenie miało miejsce przed lub po zapłodnieniu. I to uczulenie sokami matki jako bierne mija dosyć szybko. Ciekawem jest również stwierdzenie Gay'a i Southard'a: potomstwo zwierzęcia antyanafilaktycznego jest anafilaktyczne, zgodnie z przeświadczeniem Otto'ego, że stan odporności białkowej, stan odczulenia nie jest stanem »bezwrażliwości« w całym tego słowa znaczeniu, raczej tylko stanem »podwrażliwości«.

Biernie uczulone zwierzęta chronimy przed wstrząsem anafilaktycznym tymi samymi sposobami, jakie podano dla nadwrażliwości czynnej. Między nimi na szczególną wzmiankę zasługuje genialne doświadczenie Besredki. W uspieniu eterowem podanie dawki kilkakrotnie śmiertelnej pod oponę zwierząt uczulonych, nie tylko nie wywołuje wstrząsu, lecz wogóle powstrzymuje wystąpienie jakichkolwiek objawów anafilaktycznych a zwierzęta te po przebudzeniu okazują odporność wobec następnej dawki trującej, budzą się »uzdrowione«, zstały antyanafilaktyzowane, powiedzmy »odczulone«. Podobnie działa chlorek etylu, odmiennie odurzenie wyskokiem, gdyż zwierzęta nazajutrz »po wyrzuceniu« zdradzają stan anafilaktycznego upośledzenia; morfina i makowiec są bezskuteczne. Zapatrywaniu Besredki, jakoby w narkozie nie ujawniały się żadne przejawy anafilaksy, sprzeciwiają się Rosenau i Anderson. Ich zdaniem, narkoza maskuje tylko wstrząs anafilaktyczny, ratuje wprawdzie od śmierci, czulszymi sposobami badania atoli wykazać można stale odczyny anafilaktyczne, rozgrywające się w ustroju.

*

*

*

Na wstępie niniejszego referatu zapoznaliśmy się z chorobą surowiczą. Na podstawie przedstawionych przejawów anafilaktycznych nie trudno nam będzie stwierdzić jej przynależność do stanów nadwrażliwości.

Rozróżniamy za Pirquetem i Schickiem dwie postacie choroby surowiczej według tego, czy ona występuje po pierwszym lub po drugim zastrzyknięciu. Po zastrzyknięciu drugim okres utajenia może być zupełnie zniesiony, w każdym razie bywa on w sto-

sunku do wystąpienia choroby po iniekcji pierwszej znacznie skrócony, a odczyn kliniczny przedstawia obraz zmieniony. Objawy występują nagle i burzliwie, choroba przybrać może charakter groźny. Z drugiej strony trwa odczyn kliniczny znacznie krócej, niż u osób po raz pierwszy iniekcji poddanych; choroba przebiega spiesznie, w krótkim czasie powraca chory do stanu prawidłowego. Po pierwszej iniekcji rozpoczyna się choroba między 8 a 13-tym dniem; po reiniekcji może ona wystąpić dnia pierwszego (odczyn natychmiastowy) lub 6-tego dnia (odczyn przyspieszony). Ujawnienie się choroby surowiczej w dniu pierwszym po pierwszym zastrzyknięciu surowicy należy do wydażeń nader wyjątkowych, częściej już spotykamy się z obu reakcjami po jednej i tej samej reiniekcji (reakcja podwójna). Porównując chorobę surowiczą człowieka z objawami spostrzeganymi w doświadczeniach na zwierzętach, chyba odczyn natychmiastowy po reiniekcji podpadać musi swą bezwzględną analogią względem reakcji anafilaktycznej ze strony morświnek i królików. Obrzęk w miejscu wtórnego wstrzyknięcia, niezwykłe silny i przestrzenny, równie szybko występujący jak ginący, jako wynik nacieku zapalnego, odpowiada najzupełniej »zjawisku Arthus'a«; reakcja ogólna natychmiastowa w postaci wysypek i gorączki wysokiej w połączeniu z objawami wyraźnej zapaści, krańcowego osłabienia, sinicy, z lodowato zimnemi kończynami, tętnem zaledwie wyczuwalnem i niezliczalnem, nie wiele się różni od ciężkiego, często śmiertelnego wstrząsu anafilaktycznego sprawdzanych zwierząt.

Trudniej do tej samej zasady sprowadzić powstanie choroby surowiczej osób raz jedyny iniekcją opatrzonych. Objawy tejsze są zazwyczaj nieznaczne, tylko w mniej więcej 10% przypadków podpadające, u reszty niespostrzegalne. A jednakże, gdyby się dokładnie badało bez różnicy wszystkie osoby poddane podskórnemu stosowaniu surowicy w odpowiednim czasie, prawdopodobnie dostrzeżono by pewne dla ustroju wpływy ujemne. Może w przyszłości, uporawszy się z ciekawszemi spostrzeżeniami, autorowie zechcą starannie i trwałe przeprowadzać badania zwierząt uczulonych, przyczem — spodziewać się można — wykryją objawy lekkich przelotnych zmian chorobowych (patrz niżej poglądy i doświadczenia Friedbergera względem podwyższenia ciepłoty, jako stałego odczynu nadwrażliwości). Pirquet i Schick są o istnieniu takich zmian przekonani, w granicach niżej progu klinicznej dostrzegalności się obracających.

Bezwarunkowo, jak przy każdym zapaleniu na tle porażen nerwów naczyńniowych (angioneurosis), usposobienie konstytucyjne wielką odgrywa rolę. Chorobie z pierwszego podania surowicy podlegają głównie osoby limfatyczne, dzieci o t. zw. skazie wysiękowej (diathesis exsudativa).

Ze odczynu natychmiastowe po reiniekcji względnie rzadko spotykamy, to łatwo wytłumaczyć przy uwzględnieniu opisanych szczegółów zjawiska nadwrażliwości. Surowicę leczniczą zwykliśmy podawać pod skórę. Wstrzykiwania wtórne podskórne i u zwierząt rzadko prowadzą do objawów groźniejszych, ograniczają się one do obrzęków miejscowych. Gdybyśmy wtórną dawkę surowicy, jak się to dzieje u zwierząt, wstrzykiwali do żyły, spodziewałby się należało wstrząszeń częstszych i burzliwych. Zasady leczenia surowicą przeciwtoksyyczną wymagają zazwyczaj powtórzenia wstrzyknięcia w przerwach krótkich, w okresie inkubacji a zatem w czasie, w którym u zwierząt wtórna iniekcja nie tylko nie wywołuje wstrząsu, lecz przeciwnie nawet je uodparnia, odczuła, antianafilaktyzuje. Otóż ten właśnie sposób okazał się najlepszym i najodpowiedniejszym, gdy rozglądano się za drogami przeciwdziałającymi niebezpieczeństwu poważniejszym ze strony stosowanych surowic leczniczych.

Starania w kierunku odebrania surowicom ich przywar jadowitych spęzły na niczem. Ani spostrzeżenia Bujwida, że surowica świeża więcej zawiera jadu, niż starsza, ani dążności Besredki obniżenia własności toksycznych bez naruszenia wartości antytoksykcyjnej przez pasteryzację (kilkagodzinne ogrzewanie na 55°—56°, codzień przez dni cztery), nie dały wyników dla praktyki wystarczających. Niektórzy chwala skuteczność soli wapiennych przeciw chorobie surowiczej. Najlepsze zasady postępowania jednakże wskazuje nam nauka o antianafilaksy. Wstrzykiwanie dużych dawek surowicy na pierwsze przedłuża czas wylegania stanu nadwrażliwości; skoro zaś okres ten minął a okaże się potrzeba powtórzenia dawki w okresie uczulenia, podajmy przed dawką większą poprzednio małą. Mała dawka podskórna znosi, jak o tem pouczył nas Besredka, niepostrzeżenie stan uczulenia tak, że już w pół godziny później bezkarnie wsunąć możemy do żyły dawkę obfitą.

Jeżeli już pod względem stosowania surowic leczniczych dotychczasowe wiadomości z nauki o nadwrażliwości wydały owoce praktyczne, to znaczenie ich rośnie dla celów medycyny sądowej. Nową tą drogą z łatwością stwierdzić możemy, do jakiego gatunku zaliczyć

krwiew spotykaną w stanie zaschłym, na ubraniu, nożu, kijku, broni lub tego rodzaju przedmiotach. Lekarze sądowi posługiwali się dotąd odczynem swoistym hemolitycznym.

Wytworzone drogą biologiczną hemolizyny rozpuszczają w próbówce krew ludzką świeżą, jeżeli tylko podejrzana plasma krwista, jako antygen uzyskanych hemolizyn, pochodziła od człowieka. Obecnie wystarczy małą ilość wodnej zawiesiny z podejrzanego miejsca doprowadzić śwince do jamy brzusznej, zaś po dniach 14-tu zastrzyknąć do krwi surowicy domniemanego gatunku, by w razie wystąpienia napadu anafilaktycznego potwierdzić zgodność gatunkową obu ciał. Najczęściej rozchodzić się będzie o stwierdzenie, czy plamy przyschłe odnoszą się do krwi ludzkiej. Dochodzenie w tym kierunku uprości się przez stałe utrzymywanie świnek uczulonych krwią ludzką w odnośnych laboratoriach a zastrzyknięcie zawiesiny plam krwi ludzkiej da natychmiast odpowiedź wystarczającą dla rozstrzygnięcia kwestyi spornej.

Badacz środków spożywczych wykryje bez trudności pochodzenie podejrzanego mięsa, zdemaskuje rzeźnika, sprzedającego koninę w miejsce wołowiny itp. Metodą precypitynową nie można było odróżnić gatunku mięsa gotowanego, ponieważ reakcja precypitynowa wśród danych warunków nie jest dostrzegalną, gotowane zaś białko nie traci właściwości uczulających.

* * *

Nie wielki byłby zysk z nauki nadwrażliwości, gdyby się ograniczała jedynie do białka, odnośnie do surowicy. Pohop do niej dały przecież spostrzeżenia Behring'a (z r. 1893), odnoszące się do nadwrażliwości koni, silnie uodpornionych przeciw błonicy i tężcowi, na dawki odpowiednich jądów, które zwierzęta prawidłowe nosiły dobrze. Behring nazwał taki odczyn, w braku wytłomaczenia iępszego, »osobliwym« (paradoxe Reaction), lecz już wtenczas szukał przyczyny swoistej wrażliwości w tkankach; odporność miała miejscowić się w sokach.

Większe znaczenie dla praktyki ma sprawa nadwrażliwości na bakteryje, a między niemi największą na dobie odgrywają rolę prątki gruźlicze i ich wyciągi, tuberkuliny. W r. 1891 klasycznym doświadczeniem stwierdził Koch nadwrażliwość miejscową na laseczniki gruźlicze. U świnek prawidłowych, szczepionych zatem po raz pierwszy hodowlą czystą prątków gruźliczych, dopiero po 14 dniach na miejscu zastrzyknięcia pojawił się guzek, rozpadający i wrzodziejący aż do zgonu. U świnek szczepionych szczęśliwie przed 6 tygodniami, na miejscu wtórnej iniekcji już nazajutrz widocznem było stwardnienie obszerne skóry szybko obumierającej, a powstałe owrzodzenie goiło się równie szybko i trwale bez zmian w sąsiednich gruczołach.

Ogólną nadwrażliwość w podobnych warunkach spostrzegał pierwszy Behring, przy sposobności znanych ogólnie prób uodporniania bydła za pomocą osłabionych hodowli przeciwko silnie jadowitym. Gdy bydła dla kontroli, po raz pierwszy taką jadowitą hodowlą przygotowane, bezpośrednio po wstrzyknięciu nie zdradzały jakichkolwiek zmian, u uodpornionych stwierdzano regularnie najburzliwsze objawy, lecz stan ten szybko się poprawiał, zwierzęta zaś kontrolne ginęły powoli wskutek rozwijającej się gruźlicy prosówkowej.

Takie same wyniki, jak żywe i martwe bakteryje gruźlicze, dawały ich wyciągi, mianowicie tuberkulina, lecz tylko u zwierząt gruźliczych; mianowicie wielkie dawki tuberkuliny zabijały w najkrótszym czasie gruźlicą zakażone morświnki; małe dawki wstrzyknięte pod skórę wywołują tylko przejściową chorobę, wyrażającą się przejściowem wzmocnieniem ciepłoty. Spostrzeżenia te zawdzięczamy Koch'owi, który takie same stosunki stwierdził dla człowieka i polecił stosowanie tuberkuliny dla celów diagnostycznych. Krótko po zastrzyknięciu już małych dawek, występuje u człowieka, który kiedykolwiekbądź zetknął był się z jadem gruźliczym, — obojętnie, czy choroba u niego jest jawna, czy utajona — gorączka jako przejaw reakcyi ogólnej. Towarzyszą jej ogólne osłabienie, bóle głowy i członków, bicie serca, brak apetytu, nudności, wymioty, zawroty itp.

Najgłówniejszym przejawem odczynów miejscowych — rzecz nadzwyczajnej wagi — jest odczyn t. zw. ogniskowy (Heerdreaktion). Wszelkie ogniska, siedziby, gniazda rozgoszczonych prątków gruźliczych w ustroju, pod wpływem wcielonej tuberkuliny, ulegają zapaleniu odczynowemu; stąd najrozmaitsze postacie obrazów klinicznych rozciągają się przed okiem badacza. Mniejsze znaczenie posiadają wypryski i obrzęki. Regularnie obrzmiewa, czerwieni się i ból sprawia miejsce wstrzyknięcia, t. zw. odczyn z ukłucia (Stichreaktion). Zastępuje go Pirquet'a, który pierwszy rozpoznał właściwą istotę podskórnej reakcyi tuberkulinowej jako zjawisko swoistej nadwrażliwości ustrojów zakażonych gruźlicą. Pirquet

też wykazał, że nie potrzeba, dla wywołania odczynu, wstrzykiwać tuberkulinę pod skórę, wystarczy szczepić nierozcieńczoną tuberkulinę w skórę, (t. zw. reakcja skórna). Wolff i Eisner wkraplali kroplę 1% roztworu do worka spojówkowego (reakcja spojówkowa czyli oczna), Moro wcierał masę 60% w skórę (t. zw. reakcja naskórna), a wszystkie te reakcje, o ile były dodatnie, wywoływały miejscowe sprawy zapalne, t. zw. reakcyjne.

Wszystkie te reakcje są nawskroś swoiste, dodatnie tylko w przypadkach zakażenia gruźliczego, chyba promienica (actinomycosis) i trąd (lepra) oddziałują choć słabo, ponieważ między ich lasecznikami a lasecznikami gruźlicy istnieje pewne powinowactwo w układzie (reakcja grupowa). U osób niezakażonych przebieg wszelkich reakcji tuberkulinowych bywa ujemny. Jak wszelkie odczyny na podstawie nadwrażliwości pojawiające się, wymaga i odczyn tuberkulinowy, dla swego ujawnienia, pewnego okresu inkubacji pierwotnego zakażenia. U morświnek Koch'a okres inkubacji wynosił 11—12 dni; po wielkiej dawce zakaźnej Gruener i Hamburger zdołali go ograniczyć do dni 6. Drogą bierną, jak dotąd, nie udało się przenieść nadwrażliwości tuberkulinowej, w nielicznych tylko doświadczeniach zdawało się autorom, jakoby surowica gruźlicą dotkniętych ludzi lub zwierząt przeszczepiona do krwi morświnek, uprawiała podłoże pod następną dawkę tuberkuliny; jednakże te same zwierzęta oddziaływały na tuberkulinę, skoro przygotowano je na tej samej drodze surowicą normalną, a nawet bulionem. Nie była to zatem nadwrażliwość swoista, raczej nie swoista (*Pseudoanafilaxia*).

Z lecznictwa tuberkuliny wiemy, że, byle tuberkulinizowanie było systematycznie prowadzone, można osłabić, nawet znieść zupełnie nadwrażliwość ustroju na podskórnie wstrzykiwaną tuberkulinę; stosuje się zazwyczaj często powtarzane dawki małe, ale i jedną jedyną, a wielką dawką da się ustrój uodpornić. Są to zatem zjawiska, znane nam już pod nazwą antianafilaksyi, odczulenia.

* * *

Poznaliśmy dwie choroby, sztucznie wywołane, o podkładzie anafilaktycznym. Obie zawdzięczały swe powstanie zaszczeplonym ciałom martwym: choroba surowicza — materji na wskroś niewinnej; choroba tuberkulinowa — wyciągom z istot jad wytwarzających. Do ich grona zaliczać wolno trzecią chorobę, również sztucznie a obligatorycznie w najmłodszym wieku, za pomocą szczepienia krowianki wytwarzaną. Ma ona z pierwszymi wiele cech wspólnych, polegających na nadwrażliwości, a różnica objawów klinicznych wywodzi się jedynie z zetknięcia się ustroju z materiałem żyjącym. Po szczepieniu po pierwszy raz w życiu dokonaniem, wyłania się guzek w 4—6 dni, zamienia się w krostę, a równocześnie z ukazaniem się krosty wązka dotąd obwódka (*aula*) nagle się rozszerza (*area*) i osiąga dnia 10—12go największy rozmiar; krosta zaś z wystąpieniem tego charakterystycznego odczynu ze strony obwódki nie rozprzestrzenia się dalej, przestaje rosnąć, zasycha i strupieje. Między objawami ogólnymi spotykamy się z gorączką, zazwyczaj z chwilą odczynu obwódkowego; jeżeli zaś istniała może gorączka lekka poprzednio, wznaga się ona z tą właśnie chwilą. Spostrzeżenia nader ciekawe zawdzięczamy Pirquet'owi, który je wyzyskał do postawienia również ciekawej jak przekonywującej teorii. że w znacznej części ten odczyn miejscowy i ogólny odnosi się do stanu nadwrażliwości, wytworzonego nieznanymi nam dotąd warunkami szczepionki.

Nadwrażliwość dla danego jadu więcej bije w oczy w obrazie klinicznym szczepienia wtórnego. Ze skutkiem po raz wtóry szczepić można krowiankę dopiero po 6 miesiącach. Guzek krowiankowy nieznaczny ukazuje się dnia drugiego bez wszelkiej reakcji obwódkowej a ginie już nazajutrz (Pirquet'a reakcja rychła). Skoro zaś szczepienie odbywa się po latach, ujawnia się znowu szersza obwódka, czasami nawet przestrzenniejsza, niż za pierwszym szczepieniem, niekiedy o charakterze krwiotocznym, zawsze jednakże znacznie rychlej, bo już dnia 4go: równocześnie gorączka — a sprawa cała, jak doznała przyspieszenia w swem wystąpieniu, tak też cofa się spiesznie (reakcja przyspieszona).

Nader ciekawe są i zrozumienie reakcji szczepionkowej ułatwiają następujące doświadczenia Pirquet'a. Pirquet szczepił sam sobie krowiankę w pewnych odstępach czasu rozliczne razy: lewe ramię, które z natury rzeczy częściej otrzymywało szczepienie, oddziaływało znacznie silniej niż prawe. Oseski zaś dla doświadczenia szczepił dzień po dniu na rozmaitych miejscach skóry i spostrzegał stale, że w toku rozwoju guzków szczepionkowych właściwe obwódki (*areae*) nie wytwarzały się odpowiednio do czasu minionego od terminu ich szczepienia, lecz na wszystkich miejscach szczepionych wystąpiły one równocześnie a odpowiednio silnie do reakcji miejsca, szczepionego w dniu pierwszym. Istnieje zatem obok ogólnej nadwrażliwości miejscowa, na szczepionkę zwolna się potęgująca.

* * *

W dalszym toku badań stwierdzono dla najrozmaitszych bakteryi, tak żywych, jak martwych, dla ich wytworów jadowitych i atoksycznych, wreszcie i dla drobnoustrojów niechorobotwórczych, n. p. drożdży, wybitną zdolność uczulania ustrojów. Kraus i Doerr szczególnie się około tego działu nauki zasłużyli, wykazując istnienie wysokiego stopnia swoistości dla anafilaksyi bakteryjnej. Doświadczenia ich ustaliły pogląd ogólnie dziś przyjęty, że drogą anafilaksyi eksperymentalnej wszelkie rodzaje bakteryi rozróżnić można pod względem ich przynależności układowej. Nie dziw tedy, że anafilaksya bakteryjna posiada i dalsze znamiona anafilaksyi surowiczej, jak zdolność przenoszenia się z ustroju na ustrój drogą bierną, homologicznego i heterologicznego i zamiany na stan antianafilaktyczny.

Co do kiły, to wbrew panującemu ogólnie jeszcze w niedalekiej przeszłości przekonaniu, jakoby od terminu pierwotnego stwardnienia, podczas całego przebiegu choroby i po nią, istniała zupełna odporność na nową infekcyę, — stwierdzili mianowicie F i u g e r i L a n d s t e i n e r, że syfilitycy wszystkich okrcsów oddziałują na jad kiłowy swoistymi miejscowymi objawami. Reinfekcyę jednakże nie uwydatniają się nigdy w typowych obrazach stwardnienia pierwotnego, lecz pod postacią guzków, nacieków z okresem inkubacyi znacznie skróconym. Im świeższą była kiła, im większą ilość jadu szczepiono, tem silniejszy był efekt. Guzki okresu pierwszego szybko się wchłaniały, nacieki okresu trzeciego w dalszym rozwoju dostosowywały się podpadając do zmian skórnych temu okresowi właściwych, a właśnie w tym okresie reinfekcyę czasami uwydatniały się natychmiast w postaci rumieni. Chyba wystarczające powody dla pomówienia swoistego stanu nadwrażliwego o właściwą przyczynę tych inaczej trudno zrozumiałych zjawisk.

Że te same stosunki powtarzają się względem pleśniowców, przedstawił B l o c h w doświadczeniu równie oryginalnem, jak zajmującym. Przeszczepił skórę niezmienną człowieka, obarczonego liszajem wyłysiającym (*herpes tonsurans*), którego przyczynę stanowi grzybek strzygący, na człowieka, pokrywając nią wrzód podudzia. Płat skóry się przyjął, a potarty przesączem hodowli grzybka strzygącego (*trichophyton*), obumarł w warstwie powierzchniowej. Ludzie, którzy przebyli tego rodzaju chorobę grzybkową, są wprawdzie trwale przeciw niej uodpornieni, jednakże na wtórne szczepienie przesączu hodowli odpowiadają wytworem guzka umiejscowionego. już po 24 godzinach.

Plemniki i krwinki doświadczał W o l f f - E i s n e r a F r i e d m a n n za wdzięcza właśnie doświadczeniom krwinkami na królikach wiekopomne wykrycie jadu anafilaktycznego poza ustrojem w próbówce (in vitro). R a n z i stwierdził dla narządów (organa) i ich wyciągów, że łatwo nimi uczulić zwierzęta, lecz nadwrażliwość tak osiągnięta nie ogranicza się do odnośnego narządu wyłącznie, ale jest raczej ustawioną na białko wogóle odpowiedniego gatunku zwierzęcego; morświnki zatem okazują odczyn anafilaktyczny także za podaniem im surowicy lub jakiegokolwiek narządu tego samego gatunku.

Wyjątek stanowi soczewka oka. Nietylko soczewka danemu ustrojowi obca, lecz nawet soczewka własna jest zdolna, w odpowiedniem przygotowaniu doprowadzona poza jelitem (parenteral), uczulić swego gospodarza. Króliki przygotowane soczewką bydlęcą, w przeciwieństwie do innych równorodnych (homolog) wyciągów narządowych, nie oddziałują na surowicę bydlęcą. Jak soczewka, tak zdaje się i łożysko posiada własności narządu swoistego (Organspezifität), obcą zaś jest mu swoistość komórek danego ustroju (Zellspezifität), przynajmniej dla morświnek. Podobne własności uczulające ustrój tego samego gatunku stwierdzono dla sernika mleka psiego wobec suk, które karmić przestały, dla plemników króliczych wobec królic kotnych. Mogą zatem pewnie ciała białkowe u pewnych zwierząt, jakkolwiek właściwe danemu gatunkowi, działać w sposób szczególny, byle obcemi były krwi swego nosiciela («blutfremd» w przeciwstawieniu do «arteigen»). W najnowszym czasie G r a e f e n b e r g i T h i e s stwierdzili dalsze ciekawe własności komórek płciowych. Własne jądro (testis) jest silnym jadem pierwotnym dla królika, przy dowozie śródzylnym; jadowitość własnego jądra jest nawet silniejszą, niż jądra obcego gatunku, silniejszą dla samców niż dla samiczek.

Byłoby rzeczą wielkiego znaczenia dla celów rozpoznawczego różnicowania nowotworów, wykrycie i u nich własności anafilaktycznych. Na ogół nie jest ich właściwość swoistą dla gatunku nowotworu, lecz tylko dla komórek ustroju, z którego pochodzą. Tylko morświnki P f e i f f e r'a, uczulone surowicą osobników rakowych, oddziaływały regularnie na sok wyciśnięty z samych nowotworów rakowych, nigdy zaś takie, które przygotowano surowicą nosicieli mięsaków lub nowotworów dobrośliwych. D u n g e r n i C o c a szczepili królikom mięsaki zajęcy, które rosły i dawały się przeszczepiać. Gdy takiemu królikowi na jakimkolwiek bądź miejscu naszczepić wtórnie ten sam gatunek nowotworu, nie przyjmuje się tenże, na miejscu szczepienia natomiast wystąpi obrzęk silny, szybko przemijający, a twarde pozostałości pier-

wotnie zaszczepionego nowotworu miękną. Doświadczenie to dowodzi pewnej odporności nabytej z pierwszego doświadczenia w połączeniu z równocześnie nabytą swoistą nadwrażliwością.

Zbytecznym byłoby rozwozić się nad właściwościami uczulającymi białka kurzego (Vaughan i Wheeler) i żółtka jaja.

O istocie uczulającej białka roślinnego świadczy t. zw. choroba sienna. Weichardt spodziewał się wpłynąć na nią korzystnie surowicą wytwarzaną przeciw pyłkom traw drogą immunizacji; wykazało się, że spojówki osób usposobionych, zakraplane tą surowicą swoistą, tem silniej oddziaływały, gdy następnie zaopatrzono je zawiesziną owych pyłków.

Z powyższego zestawienia przekonaliśmy się, że nie tylko ciała białkowe, lecz wszelkie ciała pokrewne t. zw. ciała białkowane posiadają zdolność uczulania. Dodać winniśmy, że tylko substancje białkowe i białkowane wchodzi w rachubę, gdy mowa o oddziaływaniu w myśl nauki o anafilaksyi.

* * *

Przyjrzyjmy się bliżej właściwościom ciała wywołującego, anafilaktyzującego, sensybilizynogenu, czyli krótko mówiąc antygeny i jego przeciwciała, a więc ciała wywołanego, wrażliwego, ciała odczynowego anafilaktycznego, sensibilizyny, anafilaktyny, lub jak je nazwać ktoś zechce.

Besredka sądził, że w antygenie zawarte są dwie istoty, jedna uczulająca (sensibilizynogen), druga trująca: pierwsza czynną być miała przy wstrzyknięciu pierwszym, druga przy drugim. Dla surowic leczniczych byłoby pożądanem zwolnić je od własności trujących. Dlatego pracując w oznaczonym kierunku, wykrył, że surowica ogrzewana przez minut 15 do 120° C, zachowuje swą własność uczulającą, a wyzbywa się toksycznej. Ponieważ zaś surowice lecznicze tracą własność immunizacyjną przy tak wysokiej temperaturze, poleca pasteryzację, o której była już mowa a którą we Francji na wielką skalę stosują. Surowica tak przygotowana nie jest wprawdzie całkowicie atoksyczną, straciła jednakże 1/2 do 1/3 pierwotnej jadowitości. Gay i Adler dążyli do tego samego celu drogą chemiczną: strącaniem łamanem (Fraktionierung) uzyskali ciało, któremu dali nazwę euglobuliny, a w niej upatrywali sensybilizynogen wolny od jadu. Zdaje się, że udało się autorom Doerr i Russ obalić obydwie zbyt daleko idące wnioski, bo surowice ogrzane do 120° C, ich zdaniem, tracą obie własności, a euglobulina świeżo strącona obie zachowuje. Autorzy niemieccy przekonani są o tożsamości istoty uczulającej z istotą za iniekcją wtórną jadowicie działającą. Pogląd taki — przyznać trzeba — użył usiłowania dalsze w kierunku wykrycia właściwej istoty toksycznej, jaka w ustroju samym tworzyć się musi.

Co do ciała wywołanego stwierdził Otto, że już 8-go dnia po wstrzyknięciu surowicy końskiej, ciało to istnieje, że utrzymywać się może całe lata, i inne szczegóły, o które niejednokrotnie potrącał się. Nowym szczegółem byłaby wytrzymałość jego wobec ciepłoty 56° C; dodatek dopełniacza ani go wzmacnia, ani osłabia.

Coraz więcej podpadał stosunek ciała odczynowego do precypityny. Obie te substancje zawdzięczają swe powstanie tym samym ciałom wywołującym; okres utajenia, poprzedzający ich powstanie, bywa równie długim; wytwory niższe rozczepu białka w żadnym z tych kierunków udziału nie biorą, a nawet z rozdziału białka na euglobiny i albuminy, tylko pierwsze dzielą z białkiem właściwą własność wytwarzania precypityny i sensybilizyny; obie istoty w pewnych okolicznościach powstają przez karmienie białkiem; swoistość narządowa soczewki oka odnosi się nie tylko do anafilaksyi, lecz tak samo do precypitacji, gdy odczyn anafilaksyi i precypitacji nie są innym narządom swoiste; obie reakcje biologiczne podlegają prawom reakcji grupowych; psy z trudem wyrabiają precypityny, ale i z trudem dają się uczulić itp.

Na podstawie tych i innych doświadczeń i klinicznych spostrzeżeń doszli Doerr i Russ do wniosku, że 1) istota strącalna, precypitynogen, antygen białkowy, a istota uczulająca, antygen anafilaktyczny są tożsamymi istotami, 2) że ciało odczynowe anafilaktyczne niczem innym być nie może jak precypityna. Hamburger i Moro, badając stosunki biologiczne choroby surowiczej, przyszli do przekonania, że powstanie wysypki surowiczej w ścisłym stoi związku z połączeniem strącalnika (precypityna) z istotą strącalną. Powinno zatem połączenie obu istot w próbówce, wyzwolić ową istotę trującą, jaka powstaje w ustroju.

Doerr i Russ rozpuścili strą (precypitat) otrzymany w próbówce w roztworze sody i spostrzegli w rzeczywistości za wstrzyknięciem tego roztworu działanie trujące u zwierząt nie przygotowanych: po kwadransie wystąpiła duszność, oszołomienie, taczanie się,

nawet kurcze. Brak tylko było znanego nam właściwego wstrząsu zabijającego, a brak ten tłumaczyli sobie powolnem tylko stykaniem się gotowego jadu z komórkami nieuczulonemi, nie posiadacemi zatem tej wrażliwości, co w ustroju przygotowanym, w którym jad anafilaktyczny wytwarza się nie tylko we krwi, ale i w komórkach obsadzonych precypitynami, stąd szczególnie wrażliwych.

Nieco światła na zawilą sprawę wniosło poznanie roli, jaką odgrywa w reakcyi tak ustrojowej, jak probówkowej, dopełniacz. Pierwszy, który nań zwrócił uwagę, był Francioni. Podczas swych studyów nad chorobą surowiczą znalazł on krew zubożoną w komplement, od chwili wystąpienia pierwszych objawów choroby przez cały czas jej trwania. Cenne odkrycie potwierdzili Friedberger i Hartoch dla zwierząt. Z chwilą wystąpienia napadu anafilaktycznego niedostawało dopełniacza w surowicy zwierzęcia a u zwierząt, które przetrzymały napad i podlegały chorobie, wcale go we krwi nie było można wykazać. Oczywiście dopełniacz związanym został, lecz przez jakie ciało? Ze zjawiskiem tem spotykali się stale, przeświadczeni byli o jego znaczeniu dla reakcyi anafilaktycznej, lecz nie śmieli upatrywać w niem właściwej przyczyny odczynu, ponieważ obfity dowóz komplementu nie zapobiegał napadowi.

Z drugiej strony, udało im się przez powstrzymanie związania komplementu za pomocą uprzedniego obfitego dowozu hipertonicznego rozczyynu soli kuchennej, powstrzymać wszelkie objawy anafilaktyczne po reinjekcyi. Mimo to spostrzeżenie nie odważyli się na wniosek dalej idący, upatrywali jedynie w zniknięciu dopełniacza stałą a zarazem ważny objaw reakcyi anafilaktycznej. A przecież wynikało stąd, że obraz fizyologiczny i spostrzeżenie biologiczne na tej samej polegają przyczynie. W obec utrudnionego wiązania dopełniacza przekształcenie związku antygeny z przeciwciałem odbyć się nie może, chyba w tempie powolnem, w miarę wydalania się soli z ustroju: i dlatego nie przychodzi do burzliwszych objawów ani do zupełnej utraty dopełniacza.

Na przeszkodzie do osiągnięcia ostatecznego celu stanęły także dedukcyje Besredki a mianowicie trzy dowody na odmiennosc istoty jadowniczej w ustroju od precypityny: 1) właśnie u morświnki, tego dla badań anafilaksyi klasycznego zwierzęcia, nie stwierdzamy reakcyi precypitynowej metodą wiązania komplementu (uzupełniacza). 2) wyrób precypityny wymaga już sporej dawki antygeny białkowej, a wtedy precypityny utrzymują się długo w ustroju, gdy u świnek właśnie małe dawki anafilaktyzują najspieszniej i stan anafilaktyczny długo utrzymują, 3) właśnie takie zwierzęta, jak króliki, które wyrabiają silne precypityny, poddają się z trudem anafilaksyi. Otóż w najnowszym czasie wszystkie te twierdzenia obalone zostały. Dungen dowiódł, że białko u królika przygotowanego krąży we krwi przez czas dłuższy; u królika zaś, który już drugą odebrał dawkę antygeny, ginie bardzo szybko, a wtedy i precypityny we krwi wykazać nie można. Oczywiście gdzieś to białko związane zostało; gdy brak go we krwi, brak nawet strącalników, to jedynie komórki mogły związać białko, a zdolności tej nabyły drogą uczulenia, za pierwszą dawką antygeny. U uczulonych morświnek brak precypityny we krwi nie wyklucza ich obecności w komórkach.

Dlatego właśnie, jak wywodzi Friedberger, są one tak podatne do stanu nadwrażliwości, ponieważ u nich strącalniki trzymają się głównie komórek (receptory w komórkach osiadłe). Zarzut, jakoby u morświnek nie było we krwi strącalników, odparli Doerr i Moldowan, wykazując, że w tym celu stwierdzanie biologiczne, sposobem ogólnie używanym Uhlenhuta (patrz uwagi wstępne!) zawodzi, że jednakże i ślady precypityny wykryć można, skoro uwzględni się optymalne dla odczynu stosunki.

Na właściwą drogę po różnych mozolnych, sprzecznych a ciekawych doświadczeniach naprowadziły badania mechanizmu nadwrażliwości wobec krwi. Wpróż Friedemann dowiódł, że przeciwciała krwinek czerwonych posiada obie własności dwuchwytnika (amboceptora): wytrzymałość wobec ciepłoty ponad 56°C i zdolność wiązania antygeny. Przeciwsurowica bowiem krwi uczuła biernie prawidłowe króliki, bez różnicy, czy przeniesiono ją w stanie świeżym, czy po ogrzaniu. Powtóre wystarczy krwinki czerwone zawiesić w przeciwsurowicy i pozostawić przez godzinę w termostacie, następnie odwirować i osad zawierający związek obu ciał zastrzyknąć królikowi, aby już nazajutrz sprawdzić można stan anafilaksyi. Jest zatem przeciwciałem krwinek amboceptorem, jako taki ma ono wszelkie przymioty hemolizyny. Stąd nasuwał się wniosek, że obie istoty biologiczne są najprawdopodobniej identyczne. Jeżeli przypuszczenie to jest słusznem, to wstrzyknięcie obu istot równocześnie powinno już w krwibiegu spowodować ich połączenie i wywołać napad anafilaktyczny u zwierzęcia prawidłowego. Doświadczenie tego rodzaju u królika nie powiodło się: królik okazał się jedynie biernie dobrze uczulonym, lepiej nawet jak przeciwsurowicą (antiserum) samą.

Przeciwnicy poglądów Friedemann'a widzieli w chybnym doświadczeniu niejako potwierdzenie słuszności swej teoryi, upatrującej wyrobienie jadu w komórkach ustroju samych, a nie w krwiobiegu. Friedemann zaś wysnuł tylko wniosek, że połączenie się antygeny z przeciwciałem nie koniecznie potrzebnem jest dla wywołania reakcyi, że za pierwszą iniekcją tej mieszaniny nie mógł antygen związać całego przeciwciała, skoro następna iniekcya samego antygeny stwierdziła istniejące uczulenie. Korzystając z wyrobionego sobie poglądu, a doceniając rolę dopełniacza w napadzie anafilaktycznym, przeprowadził doświadczenie w próbówce, które wreszcie rozjaśniło i rozstrzygnęło istotę właściwą sprawy nadwrażliwości wobec krwi w myśl własnych przekonań badacza. Na mieszaninę krwinek z hemolizyną, umieszczoną w próbówce, nalał świeżej surowicy króliczej i nie czekając ich złączenia, zatem jeszcze przed ujawnieniem się wyraźnej hemolizy, odwirował krwinki, a ciecz zaledwie zabarwioną odlał i wstrzyknął królikowi prawidłowemu do żyły. W krótkim czasie wystąpiły choć słabe objawy nadwrażliwości, nazajutrz królik zdechł. Próba kontrolna z dodatkiem surowicy przez ogrzanie inaktywowanej (już nieczynnej) dała wynik ujemny. A więc i rola dopełniacza została niezbicie stwierdzoną i możność wytworzenia jadu poza ustrojem, jadu zabijającego zwierzę nieuczulone; zarazem obalona teorya, że jad ten tylko w komórkach tworzyć się może: jeżeli w próbówce się wyzwała, dla czegożby nie miał powstawać w krwiobiegu?

Stwierdziwszy co do krwi słuszność swych poglądów, Friedemann zabrał się do wykazania jej również wobec surowicy. Tem łatwiejszy wydawał się dowód, ponieważ, jak to w uwagach wstępnych nad immunizacją wspomniałem, układ precypitatowy (strątowy) większe ma powinowactwo do komplementu (dopełniacza) niż układ hemolityczny: w obecności równoczesnej obydwóch układów dodany w miarę dopełniacz wiązany bywa przez układ strątowy. Nowy zawód spotyka naszego badacza, gdyż królik nie odpowiedział odczynem na związek strątowy (precypitat) z dodatkiem komplementu, sporządzony w sposób zupełnie do układu hemolitycznego analogiczny. A sprawa wylała się tem więcej, gdy królik zdychał natychmiast po wstrzyknięciu w żyłę tegoż układu wolnego od dopełniacza.

Rzecz tem dziwniejsza, bo Friedberger wykazał odmienny stosunek dla obu doświadczeń u morświnki. Morświnka zdechła natychmiast, skoro jej wstrzyknięto własnej surowicy, poprzednio z układem strątowym zmieszanej i odwirowanej. Musiała zatem świeża surowica ze związku strąowego, dzięki swemu dopełniaczowi, zwolnić jad, ten sam, który ustrój wyrabia po dwukrotnej dawce antygeny białkowego, i to w chwili pierwszego zetknięcia się dopełniacza ze związkiem strątowym. Jad ten nazwał Friedberger anafilatoksyną.

Dziwną wydała się różnica w oddziaływaniu królika i morświnki.

Dopiero Biedl i Kraus rozstrzygnęli problem zagadkowy, wykazując, że różnego gatunku zwierzęta wymagają odmiennego założenia doświadczeń, że morświnkom należy zastrzykiwać antygen białkowy i swoistą dla niego przeciwsurowicę, wprawdzie równocześnie, ale rozdzielnymi drogami; wtedy i bez dowozu dopełniacza ginie zwierzę wśród ostrych objawów; — że pod względem wiązania własnego dopełniacza we własnym ustroju zachowują się inaczej świńska, inaczej królik; — że pod względem dróg, któremi doprowadza się mieszaninę, istnieją dla obydwóch gatunków różnice, czy dostaje się ona drogą śródtrzewną, czy śródżylną; różnice wreszcie pod względem antygeny, którym się doświadcza.

Najważniejszą przyczyną niepowodzeń doświadczalnych, jak wykazał Friedberger, był niedostatek sztucznie wytworzonej anafilatoksyny. Do surowicy świeżej, obfitującej w dopełniacza, należy związek białka z precypityną dodawać porcjami coraz większymi, by wyzwolić z niego dostateczną ilość anafilatoksyny. Skoro się i dawkę tego jadu niezbyt skąpą doprowadzi do żyły, to każdego gatunku zwierzę padnie, byle to własna surowica świeża oddawała dopełniacza.

Podobnie jak ze surowicy, Friedberger i Goldschmid uzyskali anafilatoksynę z bakteryi. Bakterye zmieszane ze swoistą przeciwsurowicą pozostawia się czas pewien w ciepłarni dla związania antygeny z amboceptorem, następnie nalewa się surowicy świeżej zwierzęcia, na którym zamierzamy dokonać doświadczenie. Jak łatwo jad ten z bakteryi się wyzwała, dowodzi, że $\frac{1}{200}$ część tej dawki hodowli bakteryi tyfusowych, którą znosi jeszcze świńska bez szkody, wystarcza do wyzwolenia z niej jadu anafilaktycznego w ilości zabijającej tę samą świńkę.

Nawet próbki gruzlicze, silnie opierające się czynnikiem chemicznym takim, jak ługi i kwasy, z łatwością poddają się procedurze i wyzbywają się anafilatoksyny. Jad ten nawet z bakteryi saprofitycznych uzyskać można.

Skoro wykryto istotę jadu anafilaktycznego, gdy zdołano jad ten wytworzyć w próbówce w odpowiednio założonem doświadczeniu, równie silny dla królików, jak dla morświnki, nąsunęło się pytanie co do przyrody tego jadu.

W nowem świetle przedstawiły sprawę anafilaksyi doświadczenia Biedla i Krausa na psach. Dwukrotną dawką surowicy w czasie 21 dni wywołany wstrząs anafilaktyczny nie zabijał wprawdzie psów, ani nie sprowadzał, jak to bywa u królików, zaburzeń oddechowych, uwydatniał się jedynie objawami, jak podniecenie, następnie wymioty, mimowolne oddawanie kału i moczu wśród ogólnego osłabienia, którego jednakże nie można było wytłomaczyć ani uszkodzeniem układu centralnego nerwowego, ani porażeniem mięśni. Zbadano przeto ciśnienie krwi i stwierdzono stałe obniżenie jego, zwolnienie prądu krwi i osłabienie znaczne jej krzepliwości, w towarzystwie leukopenii (brak krwinek wielojądraztych). Przyczyny obrazu fizyologicznego szukać należy w porażeniu nerwów naczyńioruchowych na obwodzie, mianowicie w zakresie nerwu trzewiowego i w zależnej od nadmiernego przekrwienia jamy brzusznej — powiedzieć by można, skrwawienia się do jamy brzusznej — anemii mózgowej. Zapobiegawczo, odnośnie lecząco działały iniekcye chlorku barowego, podane przed reiniekcją antygeny, odnośnie podczas napadu; prawdopodobnie przeciwdziałają one rozszerzeniu naczyń obwodowych. Reiniekcya antygeny, stosowana w uśpieniu eterowem, u psów uczulonych, pozostawała bezskuteczną: objawy zewnętrzne nie uwydatniały się, jedynie krzywa ciśnienia krwi obniżała się, choć słabiej niż na jawie.

Podobne przejawy stwierdzili Biedl i Kraus w napadzie ostrego zatrucia peptonem po jednorazowej odpowiedniej dawce śródżylniej peptonu Witte'go. I tutaj podpada brak krzepliwości, gwałtowne opadnięcie ciśnienia krwi, utrata krwinek wielojądraztych. Objawy kliniczne odpowiadały poprzednim w najdrobniejszych szczegółach. Sekcya przedstawiała obraz typowy: ogólne przekrwienie jamy brzusznej z rozległemi wybroczynami w jej narządach. Zwierzęta po przebyciu ostrego zatrucia peptonem są na dawkę wtórną odporne, ale i zwierzęta surowicą uczulone, uodparnia pepton na dawkę wtórną surowicy, on je antyanafilaktyzuje. Prawie we wszelkich szczegółach potwierdził Pfeiffer na świńkach spostrzeżenia Biedl-Krausa, co do peptonu. Autorowie rozchodzą się jedynie w zapatrywaniu na wywołany peptonem stan antyanafilaksyi, co mogłoby polegać na doborze materiału doświadczalnego. Istotę hipotetyczną zawartą w peptonie nazywają autorzy ze względu na właściwe jej miejsce zaczepienia ustroju — wazodylatyną. Wazodylatyna jest oczywiście ciałem — pojęciem, którego nazwę i charakterystykę właściwości chemicznych i fizyologicznych zawdzięczamy prof. Popielskiemu we Lwowie, o czem pomówimy w rozdziale III tej rozprawy. Ostre zatrucie peptonem jak i wielkimi dawkami surowic polega najprawdopodobniej na niedostatecznem trawieniu ich w sokach pozajelitowych (parenteral).

Może — są to domysły, nastęrczające się przy ujęciu niniejszego referatu — pod wpływem zaczynu, jaki w ustroju przez białko uczulonym się wytwarza, podobnie jak białko, także pepton nie ulega wystarczającemu rozkładowi, którego produkty pośrednie dlatego działają trująco, ponieważ brak dalszych fermentów, potrzebnych do dalszego rozczepu, sprawia, iż nie rozkładają się dostatecznie szybko wytwory jadowite na coraz mniej jadowite, aż do zupełnego rozrzućenia drobin białkowej; przecież kwasy aminowe i inne wytwory niższe rozpadu białka nie są trujące.

Przyrodę jadu anafilaktycznego rozjaśnia nam najprawdopodobniej badania chemiczno-fizyologiczne. Vaughan i Wheeler wyciągnęli z białka za pomocą gorącego alkoholu zalkalizowanego substancye, dające u zwierząt objawy, do anafilaktycznych bardzo podobne. Anderson i Rosenau badali na psach przesabianie białka poza jelitem (parenteraler Eiweisstoffwechsel). Wstrzykiwali zatem do krwi białko i rozbierali następnie odchody kałowe, śledząc za wydalonym przez kał azotem. Za pierwszym wstrzyknięciem wydaliny, azotu były skąpe, za dalszemi coraz obfitsze, jeżeli tylko rodzaj białka jako antygeny pozostawał tym samym. Widać stąd, jak ustrój dostosowuje się do nowych warunków, jak w miarę nowej pracy nowych nabiera zdolności. Droga trawienia niezwykła, zachowywała się dotąd biernie; potrzeba tylko ją utorować, a stosunki biologiczne uzdolnią ją do spełnienia nowego zadania.

W najnowszym czasie udowodnił Abderhalden obecność zaczynów peptolitycznych w surowicy krwi po wstrzykiwaniach ciał białkowych. Brak tymże wszelkiej swoistości nie obniża doniosłego ich znaczenia; może są to zaczyny, uzdolnione do dalszego rozczepiania białka, prowadzące do wytworów niejadowitych.

Zresztą Friedberger sam nie przeczy, że precypityny są tylko rodzajem zaczynu, który rozczepia białko, a anafilatoksyna byłaby wytworem rozczepu, wytworem przesobienia białka o wysokim składzie drobin, dla ustroju jadowitym. Wytwór ten powstawałby

wskutek reakcyi przeciwiiał na swoisty antygen, z którego to związku wyzwała go świeża surowica właściwym sobie fermentem, t. zw. dopełniaczem (komplementem), zanim jeszcze związek ów pod wpływem dopełniacza rozpadnie się zupełnie (zanim układ hemolityczny się rozpuści, układ precypitacyjny strąconym zostanie).

Friedberger wykrył bliższe właściwości anafilatoksyny: 1) nie znosi ona ogrzania do 60° C, ani też dłuższego przechowywania, 2) dopiero wysuszona trzyma się długo i pozwala ogrzewać do 100° C., 3) wyciąg eterowy jej nie zawiera, 4) również nie wyciąg alkoholowy, 5) alkohol strąca ze surowicy anafilatoksyny euglobulinę wraz z anafilatoksyną, która przenika przez błonę, gdy euglobulina na błonie pozostaje (dializa).

Wszelkie zabiegi uzyskania drogą immunizacji swoistych antytoksyn dla anafilatoksyny spęzły na niczem: nie posiada ona własności antygeny.

Anafilaksya polega na jadowitości wtórnej białka. Własność tę mniejsze ilości białka zawdzięczają obfitości wytworzonych po pierwszym wstrzyknięciu precypityn. Pewną ich ilość ustroi i w stanie prawidłowym posiada, lecz zbyt mało, by już po pierwszej dawce antygeny białkowego wyzwolić się miała ilość jadu trująca. W tym celu trzeba ustrojowi doprowadzić z pierwszą dawką białka dużą porcję; wtedy białko okaże się ciałem pierwotnie trującym. Jadowitość pierwotną zatem polega na obfitości antygeny wobec normalnej ilości amboceptorów, wtórna na obfitości (sztucznie pobudzonej) amboceptorów wobec umiarkowanej ilości antygeny. Na tej zasadzie teoretycznej udało się Friedbergowi ze ściętej surowicy końskiej prawidłowej przy pomocy świeżej surowicy morświńki wytworzyć dla morświńki skuteczną anafilatoksynę. Dalej wykazał, że surowica zwierząt uczulonych może mieć własność pierwotnie jadowitą dla zwierząt prawidłowych. W surowicach tych bowiem krążą jeszcze obok wytworzonych precypityn resztki antygeny niestrawionego, które w ustroju czynnie uczulonym nie wchodzą w reakcyę wzajemną, lecz nastąpić to może w krwi świeżej.

Objawy zatrucia peptonem kliniczne i biologiczne zgadzały się w szczegółach ważniejszych tak u psów Biedl-Kraus'a, jak u morświnek Pfeiffer'a. A jednakże opisy obrazów anafilaktycznych po dwukrotnej dawce antygeny surowicznego rozchodziły się znacznie; potrzeba było nowych badań, mianowicie na królikach i świnkach, podczas napadu. Braun stwierdził, że u morświnek obniża się ciśnienie krwi, lecz dopiero po dłuższem istnieniu objawów anafilaktycznych i dlatego nie można w niem upatrywać pierwotnej przyczyny wstrząsu anafilaktycznego. Spostrzeżenie to potwierdzili Biedl-Kraus i godzą się na pogląd Braun'a, że u morświnek obniżenie ciśnienia krwi jest objawem wtórnym obumierania z przyczyn innych; wykrywają równocześnie właściwą przyczynę śmierci, która u morświnek następuje wskutek — uduszenia. Przy dokładniejszej obserwacji świnek bezpośrednio po reinjektacji spostrzega się najprzód krótko trwające przyspieszenie oddechu, następnie kurczone ruchy oddechowe, zwierzęta giną wreszcie w krańcowej duszności i sinicy. Tak samo odmienny jest obraz sekcyjny u morświnek, ginących podczas napadu wstrząsu. Mianowicie po otwarciu klatki piersiowej przedstawiają się narządy oddechowe silnie rozdęte, nie zapadnięte i stężale. Inaczej bywa u takich, które przeżyły napad, choćby tylko przez kilka godzin: stan płuc nie przedstawia różnicy aniżeli po śmierci z przyczyn innych; zapadają się płuca po otwarciu klatki piersiowej; jedynie silne zaczerwienienie opłucnej i liczne wybroczyny zwracają uwagę na sprawę, jaka się rozegrała podczas napadu. — Badania dalsze fizyologiczne dowiodły, że przyczyny uduszenia szukać należy w wpływach nerwowych, lecz nie w ośrodkach, tylko na obwodzie; że podobne zmiany uzyskać można jedynie drażnieniem elektrycznem nerwu błędnego, lub podawaniem środków, wywołujących ostry skurcz oskrzeli, jak muskaryna, fizostygmina i inne; że zatem przyczyną śmierci, ostrego rozdęcia i stężenia płuc jest najwyższego stopnia skurcz gładkich mięśni oskrzeli za pośrednictwem nerwu błędnego. — Osłabienie krzepliwości krwi, stwierdzone u psów przez Biedl-Kraus'a, potwierdzili Friedberg i Hartoch dla królika i świnki, nadto udowodnili podczas napadu anafilaktycznego tych zwierząt znikanie ciałek wielojądrowych i dopełniacza.

Tak wreszcie dla rozmaitych zwierząt wyświetlone zostały zmiany anatomiczne w ustroju, jakie sprowadza napad anafilaktyczny. Wykazało się, że w zasadzie powtarzają się one w zbliżonych postaciach u rozmaitego gatunku zwierząt, odpowiednio do miejsca, którego czepia się jad anafilaktyczny, a miejsca tego zawsze szukać należy na obwodzie układu nerwowego: u psów w nerwie trzewiowym, u morświnek i królików w nerwie błędnym.

*
*
*
(Ciąg dalszy nastąpi.)