



Redakcja i Administracja:
Ul. Daniłowiczowska 16, WARSZAWA.

Biologia Lekarska

MIESIĘCZNIK POŚWIĘCONY NAUKOM BIOLOGICZNYM

pozostającym w związku z medycyną.

WYDAWANY POD KIERUNKIEM Dr. S. OTOLSKIEGO.



Tom III.

Zeszyty: Nr. 1, 2, 3 4, 5, 6 i 7.

WARSZAWA.

SPIS RZECZY.

Tom. III (1924).

Wykaz przeglądów i artykułów oryginalnych.

1. Przyczynek do etjologii i patogenezy raka. Hodowla tkanek rakowych. Rak wywołany przez drażnienie tkanek smołą. Dr. *A. Herrenchmidt*, str. 2—30.
2. Przegląd bakterjologiczny. O pewnych drobnoustrojach ultramikroskopowych. *H. Coutiere*, str. 49—76.
3. Własności i miareczkowanie surowicy przeciwbłonicowej podług najnowszych prac. Dr. *M. Levy-Bruhl*, str. 77—86.
4. Układy współczulne i system nerwowy. Układy osiowo-miejskowe systemu współczulnego. Współrzędność czynnościowa. Metametrija. Dr. *A. C. Guillaume*, str. 111—137.
5. Rozwój nauki o wydzielaniu wewnętrznem. Dr. *A. C. Guillaume*, str. 161—188.
6. Świeże prace o trądzie, str. 189—197.
7. Nowe prace, dotyczące niektórych zagadnień płciowych. Prof. *H. Coutiere*, str. 217.
8. Uwagi ogólne w sprawie leczenia układu współczulnego. Prof. *Laignel-Lavastine*, str. 269.
9. Odczyn złota koloidalnego w przymiocie. Dr. *M. Garriga*, str. 293.
10. Szczególne powinowactwo bakterjologiczne. Tożsamość zarazka gorączki maltańskiej z drobnoustrojem ronienia stadnego wołowatych. Prof. *H. Pannisset*, str. 319.

Rozwój leczenia.

1. Stosowanie zapobiegawcze leków wewnętrznych przeciwko zakażeniom parazytycznym wogóle. Stovarsol, a choroby wywoływane przez świdrowce i krętki, ze szczególnem uwzględnieniem kiły. Dr. *R. Pierret*, str. 31—48.
2. Czynność jelit w czasie leczenia epilepsji gardenalem. Dr. *H. Launay*, str. 87—90.
3. „Propidon” w leczeniu niektórych przypadłości chirurgicznych, str. 91—99.
4. Rozwój techniki lekarskiej. Przyrząd do kroplowych zastrzykiwań dożylnych, str. 100—104.
5. O niektórych zastosowaniach tlenu w chorobach wewnętrznych Dr. *R. Pierret*, str. 138—143.
6. Jakie rękojmie przedstawiają nowe przetwory bizmutowe? (odezwa Prof. Perrin, Société de Médecine de Nancy), str. 144.
7. Skuteczność Novarsenobenzolu (Narsenolu) drogą doustną w wiciowcowych schorzeniach kieszek (Salvador Mazza et N. Merlo, la Preusa Médica Argentina), str. 145—149.

8. O stosowaniu stovainy przy znieczulaniu rdzeniowem w ciężkich poro-
dach nieprawidłowych. (Le Roy des Barres, Bulletin de l'Académie de
Médecine), str. 150—152.
9. Nowe dowody co do przeciwgonokokowego leczenia szczepionkowego
(L. Frassi, Archivio italiano di Chirurgia) str. 153—154.
10. Stovarsol leczy szybko czerwonkę pełzakową. Dr. E. Marchoux, str. 198—200.
11. Biegunki przewlekłe. Częstość Blastocystis hominis w wypróżnieniach,
oraz stosowne ich leczenie narsenolem. Dr. Salvador Mazza, str. 200—203.
12. Ciężka zgorzel stopy i ręki leczona z powodzeniem zapomocą novarseno-
benzolu. Dr. A. Teuilière, str. 204.
13. Leczenie nadmierną gorączką, porażenie postępujące i leishmanjozy. Dr.
Rob. Pierret, str. 205—206.
14. Pojęcie starożytnych lekarzy arabskich o gruźlicy płucnej i jej leczeniu.
Dr. Dingizli, str. 206—207.
15. Działanie Stovarsolu na ogoniastki jelitowe, str. 312.
Znieczulanie rdzeniowe i jego niedogodności, str. 314.
16. Leki roślinne aromatyczne oraz ich skutki kojące, str. 317.
17. Leczenie trędowatych w Orofarze (Tahiti) za pomocą estrów etylowych
kwasów tłuszczowych oleju uszpanowego. Dr. L. Sasportas, str. 331.
18. Przyczynę do leczenia trądu za pomocą preparatu Eparseno, str. 343.
19. Chemoterapia schorzeń, wywoływanych przez nitkowce. Działanie amino-
arseno-fenolu (Eparseno), z 2 rysunkami. F. Noc, str. 349.
20. Przypadek pomyślnego zastosowania Antemy w plamicy skórnej i trzewnej
u chorąj na gruźlicę. U. Monnier, str. 356.
21. VIII Zjazd lekarzy medycyny sądowej z krajów, w których język francuski
jest urzędowym, str. 357.

Nowe książki.

1. Achard. L'engéphalite léthargique. Jeden tom in 8-o, 324 str. z 16 ry-
sunkami. (Wyd. J.—B. Bailliére i S-wie 1923, Paryż, ul. Hautefeuille 19)
str. 105.
2. Gh. Achard et Leon Binet. Examen fonctionnel du poumon. — Tom jeden
156 str. z 66 rysunkami i szematami. (Wyd. Masson & Cie, Paryż 1923)
str. 106.
3. Apert. Vaccins et sérums. — Jeden tom. (Wyd. Ernest Flammarion, ul.
Racine, Paryż 1923.) str. 106.
4. P. F. Armand-Delille et L. Negre. Technique de la réaction de déviation
du Complément de Bordet et gengen. — Jeden tom 196 str. z 25 rysun-
kami i jedną tablicą kolorową. (Wyd. Masson et Cie, Paryż 1923.)
str. 107.
5. Germain Blechman. Les péricardites. — Jeden tom z 27 rysunkami. (Wyd.
Ernest Flammarion, Paryż 1923.) str. 108.
6. Ludwik Bory. Zjawiska rozpadu komórkowego. — Autoliza—Hemoliza—
Bakterjoliza—Organoliza; ich rola w patologji. Przedmowa prof. Rogera.
Tom o 212 stronicach. (Wydawcy Masson et Cie; Paryż, 1922.) str. 157.
7. Eliane de Breton i Jerzy Schaeffer. Variations biochimiques de rapport nu-
cleoplasmatique, au cours du développement embryonnaire. — Recherches
de Physiologie générale sur la détermination de la masse protoplasmique
active.—Jeden tom o 196 stronicach z rysunkami. Prace Instytutu Fizjolo-
gicznego Wydziału Lekarskiego Strasburskiego (Wydawcy Masson i S-ka;
Paryż 1923) str. 208.
8. Cestan. Les epilepsies. — Jeden tom. (Wyd. Flammarion, Paryż 1923)
str. 108.
9. M. Christiansen. Łasecznik błonicy. Z rysunkami. (Wydawca: G. Doin.
Paryż.) str. 364.
10. J. Comby. Deux cents consultations médicales pour les enfants. Jeden
tom o 404 stronicach, (Wydawcy Masson i S-ka; Paryż 1920) str. 211.

11. *H. Drouin*. Kiła. Rozpoznanie. Leczenie. Zapobieganie. (B-cia Garnier. Paryż, 1923,) str. 365.
12. *H. Dufour et J. Thiers*. Dur brzuszny i gorączki poradurowe.—Tom w 18^o o 433 stronicach.—Encyklopedia naukowa. (Wydawca Gaston Doin, Paryż 1923.) str. 155.
13. *J. Galup, Gastelnaud, Heitz, Jumon i Ségard*. Lasthme et sa cure hydrominérale (Dychawica i jej leczenie zdrojowe). (Wydawcy: Expansion scientifique française, ulica Cherche-Midi 23, Paryż) str. 268.
14. *Piotr Gand*. Przerostowy niezyt nosa zwykły u dziecka. — Teza paryska. (Wydawca Ludwik Arnette.) str. 159.
15. *Roger Glénard*. L'hépatisme. — 1 tom w 8^o o 460 stronicach, z 21 rysunkami i 3 poza tekstem. (Wydawca: Expansion scientifique française, Paryż) str. 267.
16. *Georges Guillaïn, Guy Laroche et P. Lechelle*. La reaction du benjoin colloidal et les reactions colloïdales du liquide céphalo rachidien. Jeden tom 146 str. z rysunkami i 3 tablicami poza tekstem. (Wyd. Masson et Cie.) str. 109.
17. *F. D'Herelle*. Środki obronne ustroju. (Wydawca: E. Flammarion. Paryż.) str. 363.
18. *G. Lacapère i Piotr Vallery-Radot*. Traitement de la syphilis hereditaire et de la syphilis infantile acquise.—Przedmowa prof. Hutinel'a.—Jeden tom o 242 stronicach. (Wydawcy Maloine i syn. Paryż 1923.) str. 213.
19. *E. Lesné i L. Binet*. Physiologie normale et pathologique du nourrisson. Jeden tom o 300 stronicach, z rysunkami (Wydawcy Masson i S-ka; Paryż) str. 212.
20. *A. B. Marfan*. Quatre leçons sur le rachitisme. — Jeden tom w 8^o, z 18 rysunkami. (Wydawca J. B. Bailliére, Paryż, 1923). str. 209.
21. *A. Monezy-Eon*. Les doctrines de l'homeopathie; leur rapports avec la science moderne, suivies d'un formulaire médicamenteux et ceinique. — 1 t. w 8^o, o 368 str. (Wydawcy „Wydawnictwa Lekarskie”; ul. de Valois 7; Paryż 1923) str. 214.
22. *P. Nobécourt*. Wewnątrz wydzielnicze zespoły objawów u dzieci i młodzieży. (Wydawca: E. Frammarion. Paryż) str. 360.
23. *Jakób Parisot i Gabrijel Richard*. Les glandes a sécrétion interne et leur valeur fonctionnelle. — Méthodes de recherche. Procédes de diagnostic. (Gruczoły o wydzieleniu wewnętrznym oraz ich znaczenie czynnościowe. Metody badania. Sposoby postępowania rozpoznawczego). Jeden tom w 8^o, o 248 stronicach, z rysunkami w tekście. (Wydawca Gaston Doin; Paryż 1923) str. 265.
24. *Maurycy Perin i Paweł Mathieu*. Otyłość. — 1 tom, Książnica wiadomości lekarskich (Wydawca, Ernest Flammarion, ulica Racine, 26; Paryż. 1923) str. 158.
25. *Jan Karol Roux, F. Moutier i P. Caille*. Pathologie gastro-intestinale. (Patologia żołądkowo-jelitowa). — 1 tom 8^o, o 810 stronicach, z 58 rysunkami. (Wydawca Gaston Doin, Paryż 1923) str. 264.
26. *Jerzy Schreiber*. Le livret de la familie.—Broszura w 8^o. (Wydawca Payot, Paryż 1923) str. 213.
27. *Jerzy Schreiber*. La pratique de l'alimentation des nourrissons. Aliments normaux. Aliments de régime, (Technica żywienia osesków. Pokarmy normalne. Pokarmy dietetyczne).—Jeden tom w 16^o, o 320 stronicach z 21 rysunkami. (Wydawca Gaston Doin, Paryż 1923) str. 266.
28. *Dr. Leon Fixier*. Niedokrwiistości. (Wydawca E. Flammarion. Paryż.) str. 361.
29. *H. Vignes*. Fizjologia położnicza prawidłowa i chorobowa. Z przedmową prof. A. Couvelaire'a (Wydawcy: Masaon i S-ka. Paryż) str. 362.
30. *Prof. Dr. Wachholz*. Medycyna sądowa. 1 tom, 553 str. z 22 rycinami w rekście i 8 tablicami. (Wyd. Gebethner i Wolf w Warszawie) str. 365.

BIOLOGJA LEKARSKA

WYDAWANA POD KIERUNKIEM DR. S. OTOLSKIEGO

ROK III. — Nr. 1.

Styczeń — Luty 1924.

I

PRZEGLĄDY

PRZYCZYNEK DO ETJOLOGJI i PATOGENEZY RAKA. HODOWLA TKANEK RAKOWYCH. RAK WYWOŁANY PRZEZ DRAŻNIENIE TKANEK SMOŁĄ

Zadaniem artykułu niniejszego jest rozpatrzyć tę nieskończoną ilość dzieł dotyczących etjologii i patogenezy raka, aby wysnuć z nich nowe pojęcie dotyczące warunków poprzedzających rozwój raka i jemu towarzyszących.

Ten zakres pracy nie jest wcale tak wązkim, jakby się na pierwszy rzut oka mogło wydawać, to też wypadnie mi z niego wydzielić nawet to wszystko, co dotyczy mięsaków, które z różnych względów należy oddzielić od raka nabłonkowego, jak również, pominąć milczeniem sprawę pochodzenia pasorzytniczego, gdyż okres drobnoustrojowy nie dopro-

wadził do spodziewanych wyników i wielu dawniejszych wyznawców teorii pasorzytniczej przerzuca się do teorii komórkowej; w ten sposób prawie wszystkie badania współczesne, dążąc w kierunku myśli przewodniej o stanach przedrakowych, skierowane są na sprawę *powstawania raka pod wpływem czynników drażniących nie swoistych* — myśl rzucona, rzecz można, przez MENETRIER'A.

Pierwszy szereg doświadczeń, dotyczących przypadków samorodnego raka myszy lub serji przeszczepiań i transplantacji, dostarczył bardzo dużo ważnych histologicznych, serologicznych i biologicznych danych, mających wielką wartość dla fizjologii patologicznej raka; jednakże ten okres zdaje się być czasowo zamknięty. W ostatnich czasach odkryły się nowe drogi — drugi cykl doświadczeń nad rakiem wywołany dowolnie u niektórych gryzoniów za pomocą smoły (1).

Można mieć obecnie nadzieję, że ten okres badań doświadczalnych doprowadzi do ostatecznego ustalenia pochodzenia raka nabłonkowego.

Przeglądając nowe zdobycze w dziedzinie etiologii i pochodzenia względnie najważniejszej strony zagadnienia, gdyż jej rozwiązanie wyjaśni sprawę zapobiegania, a może i racjonalnego leczenia — ma się wrażenie, że zwiększenie się ilości przypadków wśród ludzi skrzętnie obserwowanych (klinicznie i laboratoryjnie), dokładniejsze prowadzenie statystyk i dane doświadczalne otrzymywane zarówno *in vivo* jak i *in vitro*, przyczynia się do tego, że ta nieświadomość jaka otaczała sprawę powstawania raka zaczyna się szybko rozwiewać.

Naszem zadaniem jest właśnie pomódz czytelnikowi w tem się zorientować, w tym celu wypadnie nam poruszyć

(1) Dzięki uprzejmości Pp. J. Fibiger'a i G. Roussy, którzy łaskawie mi pożyczili kilka klisz z ich pracy w tym kierunku, mam możność uzupełnić rysunkami tę część niniejszego artykułu, w której jest mowa o raku smołowym. Składam im za to serdeczne podziękowanie.

Układając ten nadzwyczaj zwięzły artykuł, posługiwałem się przeważnie dziełami francuskimi, które podaję w wykazie piśmiennictwa; zapożyczyłem nawet od kilku autorów parę zdań szczególnie trafnych co do myśli lub formy. Publikacje dotyczące raka ukazują się co miesiąc w takiej obfitości, że nie-trudno którą z nich opuścić w wykazie piśmiennictwa; więc tego rodzaju uchybienia niech mi nie będą poczytywane za złe.

pobieżnie kilka powszechnie znanych rzeczy i możliwie zwięźle wykazać to wszystko, czego nauczyły nas badania nad hodowlą *in vitro* tkanek rakowych, jak również — czem jest rak doświadczalny otrzymywany przy pomocy smoły.

* * *

Częstość występowania raka

Kiedy zaczęto dokładniej prowadzić statystyki to przekonano się, że przypadki raka spotykają się wszędzie coraz częściej. Jeszcze kilka lat temu można było się łudzić, że to rozszerzanie się choroby jest tylko pozornem i że można go złożyć na karb dokładniejszego rozpoznawania i skrzętniejszego rejestrowania poszczególnych przypadków w ciągu ostatnich lat dwudziestu; jednakże *postęp choroby stwierdzano nadal stale we wszystkich krajach*; nawet już przez czas wojny światowej od r. 1914 do 1919 stwierdzono, przynajmniej w Paryżu, jej zastraszający rozwój.

Podług Dra HENRY-THIERRY, inspektora służby technicznej higieny *miasta Paryża*, wzrost śmiertelności wskutek raka, która w latach 1876—1914 (w ciągu 38 lat) wynosiła $\frac{1}{10}$ na 100.000 mieszkańców, podniosła się w latach 1914—1918 (w ciągu 4 lat) o nowe $\frac{1}{10}$; wprawdzie w tym okresie miasto było pozbawione znacznej ilości swych młodych mieszkańców — w ciągu zaś tylko roku 1919, kiedy stolica Francji odzyskała ilość pierwotną mieszkańców a nawet ją przekroczyła i stosunek wieku mieszkańców wrócił również do normy, wzrost śmiertelności wskutek raka wzrósł o dalsze $\frac{2}{10}$ (w przeciągu jednego roku obliczonego na podstawie danych z pierwszych sześciu miesięcy).

Zatem wzrost ogólny wynosi $\frac{4}{10}$ w ciągu 43 lat. A należy zaznaczyć, że statystyki paryskie, pomimo swych wad i braków, są prowadzone ściśle na tych samych zasadach co i w r. 1914. A więc *przyrost ilości przypadków raka* nie jest wcale pozornym, przeciwnie jest ono zastraszającym *pewnikiem*.

HARTMANN, opierając się na statystykach *New-Yorku* z r. 1920 stwierdza, że cyfra zgonów na raka jest w tem

mieście wyższą o kilka jednostek od cyfry zgonów na gruźlicę; a fakt ten po raz pierwszy stwierdzony oficjalnie nie zostanie prawdopodobnie odosobnionym. Nie jest wykluczone, że ze wszystkich naszych plag społecznych rak daje największy odsetek śmiertelności.

Gwałtowne i groźne szerzenie się raka w Paryżu w ciągu wojny i po wojnie nie jest wszakże objawem normalnego wzrostu nozologicznego: wojna musiała tu odegrać szczególnie ważną rolę, na co wskazują zupełnie słusznie zwolennicy poglądu, że współczynnik rozwoju raka *zależy od podłoża*. Któż chciałby przeczyć temu, że niedostatek fizyczny i cierpienia moralne, które tyle lat rządów odczuwała przeważna część ludności bez względu na różnice społeczne, osłabiły odporność, doprowadziły do *zestarczenia* fizycznego i do stanu zmęczenia i przygnębienia nerwowego? A przecież kiedy mowa o stwierdzonym pogorszeniu to i tych czynników, jakkolwiek natury ogólnej, lekceważyć nie należy.

Wiek

Twierdzenie klasyczne, że częstość przypadków raka stale wrasta z wiekiem, o ile się to pojmuje w ścisłym słowa znaczeniu, jest niedokładne. W jednym z przytułków paryskich, którego pensjonarze mają wszyscy powyżej lat 60, stwierdzili G. ROUSSY i R. LEROUX na materiale sekcyjnym 34 przypadki raka na 400 sekcji, czyli $8\frac{1}{2}\%$, podczas gdy przeciętny odsetek śmierci na raka w stosunku do ilości ogólnej zgonów wynosi 5% . Ale jeżeli zważymy, że z tych 34 przypadków w 13 rak był stwierdzony jedynie pośmiertnie i gdyby nie sekcje, to przypadki te nie figurowałyby w rubryce raka, to pozostała liczba, którą podanoby w warunkach zwykłych, wyniosłaby $5,25\%$.

Możemy więc stwierdzić, wraz z MENETRIER'EM, że jeżeli postacie raka o przebiegu powolnym i utajonym objawiają się przeważnie u starców, to jeszcze z tego nie wynika, żeby liczba bezwzględna tych stanów chorobowych zwiększała się stale aż do granic istnienia. Punkt kulminacyjny znajduje się

mniej więcej około 75-go roku życia; po tym okresie częstość przypadków raka zaczyna się zmniejszać nawet pomimo istnienia postaci przewlekłych i utajonych w najpóźniejszej starości.

Płeć

Dokładne badanie wykazów statystycznych nie zdaje się potwierdzać mniemania, że kobiety podlegają temu cierpieniu więcej niż mężczyźni; stosunek ten tak się waha w zależności od okresu życia:

od r. 25-go do 50-go—wśród chorych przewaga kobiet
 od r. 50-go do 60-go—stosunek jednakowy
 od r. 60-go do 79-go - przewaga mężczyzn
 powyżej lat 80-ciu —stosunek jednakowy.

Co się tyczy umiejscowienia sprawy rakowej w poszczególnych narządach, to stosunek ten, podług MENETRIER'A, przedstawia się jak następuje:

	Mężczyźni	Kobiety	
Zołądek	7	5	(alkohol)
Jezyk	7	1	(fajka) (1)
Wargi	9	1	(tytuń)
Blizny	9	3	(urazy)
Znamiona	5	6	(warunki jednakowe)
Skóra	4	5	(„ „)
Drogi żółciowe	—	+	(kamica)
Wątroba	+	—	(marskość)

a cyfry tego ciekawego zestawienia zwracają raz jeszcze uwagę na znaczenie *podrażnienia przewiękłego* nie swoistego w patogenezie raka.

Zwierzęta

Wszystkie kręgowce mogą zapadać na raka; podobno spostrzegano objawy raka nawet u ostryg i owadów...

(1) W Tyrolu, gdzie dużo kobiet pali fajkę należy się spodziewać wyrównania tych cyfr.

Pisano o tem, że cierpienie to jest bardziej rozpowszechnionem wśród zwierząt domowych aniżeli wśród dzikich; w rzeczywistości jednak nic o tem nie wiemy. Pojedyncze okazy pochodzące z ogrodów zoologicznych nie mogą tak bardzo reprezentować fauny dzikiej, to też cyfry te należy przyjmować z zastrzeżeniem. Zresztą, zwierzęta domowe żyją stosunkowo dłużej i stale są dogłądane, podczas gdy zwierzęta dzikie żyją naogół krócej i z pod obserwacji się wymykają. Umieszczenie w rozmaitych narządach i postaci raka zdają się być równie rozmaite, jak u człowieka (CONTAMIN), choć niektóre miejsca są więcej ulubione i pewne postaci bardziej swoiste.

Np. u psów spotykają się równie często nowotwory nabłonkowe jak i mięsaki. Guzy sutek spotykane są równie często u psów jak i u suk, a budowa ich często jest bardzo złożoną.

U krów odwrotnie, rak wymion zdarza się niezmiernie rzadko; nie znam z piśmiennictwa żadnego przypadku. Nowotwory barwikowe u koni (białych) stanowią 12% wszystkich guzów, spotykanych u tego zwierzęcia; w przeciwieństwie do tego, co widzimy u ludzi, u zwierząt tych rak macicy jest rzadkością, natomiast często spotyka się rak jąder.

Po dokładnem zbadaniu dochodzimy do wniosku, wypowiedzianego już przez G. PETIT'A, R. WILLIAMS'A, STICKER'A, że rak u zwierząt, wraz z różnemi jego odmianami jest *ten sam* co u ludzi; jest to choroba wspólna dla ludzi i zwierząt (Międzynarodowa konferencja rakowa, Paryż 1910); jednakże z jednych na drugie nie przenosi się.

Rak samoistny myszy

Rak samoistny u gryzoniów zbyt dobrze jest znanym ze względu na liczne badania doświadczalne z przeszczepianiem, abyśmy się mieli tutaj zajmować jego badaniem; wypadnie nam tylko poruszyć pewne kwestje o znaczeniu ogólnem, które dzięki niemu właśnie zostały wyjaśnione w ciągu ostatnich paru lat.

Od czasu kiedy MORAU w latach 1891—1894 przeszczepił poraz pierwszy nowotwór z jednej myszy na drugą, a właściwie od czasu powtórzenia jego doświadczenia przez JENSENA (1901 — 1902) rozpoczął się gorączkowy *okres doświadczeń*, który trwał piętnaście lat; okres ten nie doprowadził do rozwiązania tajemnic etjologicznych; jednakże przyniósł dużo odkryć. Mysz nadawała się do tego najlepiej, ponieważ nowe pokolenia przychodzą na świat co cztery miesiące, obserwacja więc szeregu pokoleń w ciągu jednego roku odpowiada całemu stuleciu obserwacji pokoleń ludzkich.

Z pośród rozmaitych zdobyczy biologicznych wypadnie nam przypomnieć fakt, że zakażenie udaje się przy bezpośrednim przenoszeniu tkanki chorej ze zwierzęcia na zwierzę i takie przeszczepianie może trwać bez kresu; życie komórek rakowych, którym zapewniono niezbędne warunki odżywcze, nie ma końca określonego. Jednakże zwierzę szczepione musi obowiązkowo należeć *do tego samego gatunku* i nawet do zbliżonej odmiany: przypomnimy, że rak myszy JENSENA (z Kopenhagi) nie chciał się przyjmować u myszy z pracowni berlińskich i frankfurckich. O ile tkanka rakowa zostaje przeniesioną z jednej odmiany na drugą dalszą — to pierwsze przeszczepianie daje początkowo bardzo mały odsetek dodatni, lecz zwykle odsetek ten wzrasta w ciągu następnych przeszczepień co dowodzi, że rak *ma własność przystosowywania się* do gorszych warunków bytu; co więcej na skutek następczych pasaży może znacznie się zwiększyć jego złośliwość (przyspieszenie i energia rozwoju). Jednakże zwiększenia siły rozwoju nie można utóżsamiać ze złośliwością (jadowitością) drobnoustrojów, jak to sądził EHRlich; rzeczywiście może ona ulegać wahaniom bez żadnych przyczyn widocznych, a pomimo, że wynajdujemy cały szereg tłumaczeń tego objawu (stan komórek przeszczepianych, podatność *osobista* zwierzęcia zaszczonego, metodyka przeszczepiania, wysokość dawki: dawka uodporniająca, najlepsza czy nadmierna) — to jednak żadne z nich nie jest dostatecznym.

Odporność przeciwnowotworowa, — Odporność ta również nie jest identyczną, lecz tylko analogiczną do odporności przeciwbakterjalnej lub przeciwjadowej. BASHFORD, HAALAND

CLUNET, wykazali, że „oporność“ przeciwko przeszczepionemu nowotworowi nie stoi w żadnym związku z odpornością przeciwnowotworową, jako chorobą samoistną: u zwierzęcia, u którego nie przyjmuje się nowotwór przeszczepiony, może później zupełnie dobrze rozwinąć się cierpienie samorodne, natomiast na zwierzęta chore na guzy samorodne można przeszczepiać z wynikiem dodatnim tkanki nowotworowe. Jest więc bardzo możliwym, że objawy odporności przeciwnowotworowej zależą bezpośrednio od sprawy *podatności tkanek* wogóle, bez względu na to czy są one zdrowe czy chore.

Odporność zoologiczna. — Odporność zoologiczna, pozostająca w związku z rodzajem zwierząt (człowiek-mysz) i rasa (mysz-królik) jest dostatecznie znaną.

Odporność fizjologiczna. — Ta ostatnia jest mniej znaną: zmiany pożywienia, ciąża, okres laktacji, wywierają na podatność pewien wpływ przejściowy, zależny od zaburzeń przemiany materji; jednakże z chwilą powrotu zwierząt do stanu normalnego odsetek przeszczepień dodatnich znów się wyrównuje. Innego rodzaju odporność niejednokrotnie stwierdzana polega na tem, że wśród wielu przeszczepień, wykonywanych jednocześnie z tym samym materiałem, przyjętych zupełnie normalnie, jakieś jedno albo się nie przyjmuje, albo przyjmuje się słabo i prędko zostaje wchłoniętem; jest to odporność indywidualna trwała; ROUSY nazywa ją *odpornością naturalną*.

Odczyny miejscowe nie tłumaczą tych różnych postaci odporności; tłumaczenia należy szukać w faktach miary ogólniejszej i tu trochę może nam dopomóc teoria odporności zanikowej ERLICHA; przeszczepione komórki nie rosną, lub przestają rosnać, skoro w nowych warunkach istnienia nie znajdują pewnych nieodzownych pierwiastków odżywczych. Teoria ta może tłumaczyć niektóre przypadki (zwierzęta w ciąży, zwierzęta u których już rozwija się przeszczepiony nowotwór); w innych natomiast razach na pierwszy plan wysuwa się teoria przeciwciał BORDETA; racjonalności jej dowodzi fakt zahamowania wzrostu hodowli rakowych *in vitro*, jeżeli osocze używane tu jako pożywka pochodzi ze zwierzęcia uprzednio szczepionego tą samą tkanką rakową. Jednakże i to jeszcze nie wystarcza i wiele poszczególnych przypadków

oporności jest mało zrozumiałych, ponieważ stoją one prawdopodobnie w związku ze sprawami biochemicznymi zawiłymi lub nawet sprzecznymi.

Próby *uodporniania*, czynnego czy biernego, dały wyniki niedostateczne i niestałe. Co się tyczy *szczepienia przeciwtkankowego*, to okazało się, że najskuteczniej uodporniającą tkanką jest śledziona, lecz nie jest wyłączone, że szczepienie tkanką śledziony ma więzy wspólne z teorią MURPHYE'GO. Jego myśl o znaczeniu *limfocytów* w odporności przeciwrakowej, oparta na dowcipnem doświadczeniu była kolejno zwalczaną i bronioną przez innych uczonych. MURPHY jest zdania, że limfocytoza jest podstawowym czynnikiem obronnym organizmu przeciwko zarazkowi i usiłował on wywoływać limfocytozę bądź to przy pomocy zastrzyków tkanki żywej lub białek obcych, bądź przez stałe rozpromienianie, bądź wreszcie przy pomocy suchego ogrzewania zwierząt: we wszystkich przypadkach szczepienie wykonywane w odpowiednim momencie reakcji limfocytowej (zależnym od sposobu jej wywoływania) dawało odsetek dodatnich wyników znacznie niższy aniżeli szczepienia kontrolne. Odwrotnie, sztuczna leukopenja sprzyja podatności zwierząt na szczepienia. Ale czy na podstawie doświadczeń z rakiem przeszczepianym możemy wyciągać wnioski o raku samorodnym?

Co się tyczy *szczepień przeciwrakowych*, to próby wszczepiania lub wstrzykiwania guzów osłabionych czynnikami chemicznymi lub fizycznymi dawały wyniki bardziej zachęcające (EHRlich, BRIDRE, CONTAMIN, CLUNET); ale i tu również mamy przecież do czynienia z nowotworami szczepionymi, a to znacznie osłabia słusność wniosków praktycznych. Co zaś do *uodporniania biernego za pomocą surowic zawierających przeciwciała*, to ze względu na różnorodność podłoży, na których rak się rozwija, metoda ta natrafia na poważne trudności. Jednakże „najnowsze postępy autoterapii i izo-hemo—lub seroterapii oraz nowe dane proteinoterapii w rozmaitych ich zastosowaniach, są może powołane do tego, aby wyjaśnić lub nawet rozwiązać tę kwestję“.

Zdolność udzielania się.— Hodowle myszy, które wszędzie prowadzono na wielką skalę wykazały naogół, że rak

nie ma własności udzielania się pomimo, że niektórzy badacze urządzali co jakiś czas specjalne klatki rakowe (BORREL, BASHFORD). W dobie obecnej prowadzi dalej te badania MISS SLYE w Mouse-House w Chicago nad gryzoniami, które nigdzie w takiej ilości nie spotykają się; obserwacje przeszło 50,000 myszy potwierdziły w sposób zdecydowany *niezaraźliwość* raka i wykazały, że szczególnie często rak samorodny rozwija się u starych myszy.

Co się tyczy *dziedziczności*, to wyniki doświadczeń MISS SLYE, które miały na celu sprawdzić słuszność prawa MENDELA w stosunku do raka, stawiają ponownie na porządek dzienny sprawę naogół już rozstrzygniętą negatywnie. W Mouse-House doszli do przekonania o istnieniu dziedziczności swoistej, pozostającej w związku z rodzajem narządu lub nowotworu, narówni z dziedzicznością bardziej ogólną wynikającą z krzyżowania linjowych mieszańców.

„Istotnie MISS SLYE ustala istnienie u jednych mieszańców linjowych swoistej postaci nowotworu nabłonkowego raka, ukazującego się ciągle w prawidłowych odstępach i rozwijającego się stale w tych samych organach; u innych pewne postacie guzów rozwinąć się mogą w każdym narządzie; u innych jeszcze nowotwory dają przerzuty przeważnie umiejscawiające się w określonych narządach; dalej idą mieszańce podatne na wszelkie możliwe postacie raka, wreszcie mieszańce prawie zupełnie nie podlegające schorzeniu“.

Byłoby nierozsądnem zasady ustalone dla myszy przenieść na ludzi, u których dziedziczność nigdy nie może być wykazana naukowo. Dziedziczność bezpośrednia zdaje się być całkowicie wykluczoną; lecz może przecie istnieć dziedziczność usposabiająca, bądź to gólna, nie mająca podłoża stałego, bądź też, co jest bardziej prawdopodobnem, miejscowa, czyli taka, przy której jakiś narząd określony jest szczególnie usposobionym.

Klimat i rasy

Bardzo utartem jest wśród szerszego ogółu, a nawet wśród niektórych lekarzy zdanie, że rak jest bez porównania

bardziej rozpowszechniony w strefie umiarkowanej i wilgotnej, aniżeli w gorących i suchych krajach. W rzeczywistości jednak rzecz ma się tak, że statystyki istnieją tylko w krajach cywilizowanych i nie mamy jeszcze dokładnych danych o tem, jak stoi sprawa raka wśród plemion dzikich.

Afrykę podzwrotnikową uważano za odporną. Ale od czasu, kiedy zdołano przeniknąć do niej w ciągu ostatnich lat poprzez Marokko, Algier południowy, południowy Tunis, Senegal i Niger i ustawiono czołowe posterunki wojskowe, a wraz z nimi kilku obserwatorów, kilka schronisk i poradni, okazało się, że rak istnieje, jak to można było przewidzieć, zarówno wśród arabów jak i wśród czarnych. Jednakże niesposób ustalić jakibądź ogólny stosunek śmiertelności, ani umiejscowienia, ani płci, gdyż aż do lat ostatnich mężczyźni zgłaszają się wyłącznie w przypadkach zaawansowanego albo widocznego raka, kobiety zaś, z wyjątkiem kobiet berberyjskich, wcale nie przychodzą lub też przychodzą bardzo rzadko, a sekcje mogą być wykonywane tylko w razach wyjątkowych.

Podług W. VENO odsetek śmiertelności z przyczyny raka wynosi na 100,000 mieszkańców 33,4 w Afryce, 73 w Australji, 54 w Azji, 76 w Europie i 93 w samej Anglii.

Przytoczę tu niedawno ogłoszone prace CLUNET'A i TROLARD'A, JAME'A, LACASCADE'A. DEKESTER'A (Rak w Maroku), FIBIGER'A (Rak na Grenlandji), z których wynika, że jeżeli nawet rzeczywiście rak rzadziej spotyka się w pasie podzwrotnikowym aniżeli w umiarkowanym, i jeżeli najczęstsze umiejscowienia są w tych krajach różne, to jednak tym niemniej jest on tam rozpowszechniony, a procent chorych będzie znacznie wzrastać wraz z postępem badań w tym kierunku. Już DEKESTER, po sześciu miesiącach badań, coprawda w jednym z centrów—w Fezie—oświadcza: „Kobiety zgłaszają się o porady prawie tak samo chętnie jak mężczyźni; chore chętnie poddają się badaniu i leczeniu, lecz często nie godzą się na operację“. „Możemy już teraz powiedzieć, że rak w Maroku *spotyka się bardzo często*. Natomiast mięsaki, wbrew temu co przypuszczano jeszcze przed kilku latami spotyka się wyjątkowo rzadko w stosunku do nowotworów nabłonkowych“.

Jest więc rzeczą uznaną, że rak jest rozpowszechniony we wszystkich częściach kuli ziemskiej, i że żadna rasa nie jest od niego wolną. Istnieją jedynie pewne miejscowe zmienności: np. w naszej szerokości rak jest dosyć rozpowszechnionym, podczas gdy w okolicach dolomitowych jest on rzadkością. Wynikałoby stąd, że pomimo bardzo ogólnych warunków klimatycznych mają wpływ na rozmieszczenie raka określone warunki geologiczne; myśl ta nie jest nową i była brana pod uwagę w leczeniu.

Jeżeli rak w niektórych miejscowościach jest mniej rozpowszechnionym, to częstość jego w innych miejscach zdaje się być przesadzoną; stąd mowa o „domach rakowatych”; ciągle powtarzany temat, pomimo, że sprawa ta nie jest oparta na dostatecznych spostrzeżeniach. Są niewątpliwie domy, w których statystyki miejskie wykazują niezmiernie wysoką ilość zgonów na raka w przeciągu jakichś kilku lat; lecz niema dowodów któreby świadczyły, że rak zostawał nabyty właśnie w tych domach. Są to przeważnie niehygieniczne mieszkania wielkich miast, w których kolejno stale cierpią i umierają nieszczęśliwi wyrzuceni poza falę życia; i jest rzeczą bardzo prawdopodobną, żeby nie powiedzieć oczywistą, że właśnie odwrotnie — rak pozbawił tych nieszczęśliwych możliwości zarobkowania i poprowadził ich poprzez nędzę aż do tych tanich mieszkań, w których już tylko statystyka notuje systematycznie ich śmierć, po wielu innych podobnych i przed następnymi, które dopiero przyjdą. Ten punkt widzenia wyłożony przez MENETRIER'A i przez H. THIERRY, podziela wielu innych rakoznawców.

Dziedziczność, konstytucja

O dziedziczności, o której wspominałem już przy omawianiu wielkich hodowli myszy, można mało powiedzieć w stosunku do człowieka. Znane są jedynie trzy czy cztery spostrzeżenia tego rodzaju i tylko one są wciąż w kółko cytowane. Na podstawie wywiadów, obliczamy, że przeciętnie w 13% przypadków raka zdarzało się to cierpienie u przodków

chorych; natomiast wywiady wśród różnych przypadkowych chorych i osób zupełnie zdrowych wykazują, że odsetek przodków cierpiących na raka wynosi 18³/₀!

Dziedziczność w znaczeniu MENDLA jest u ludzi niemożliwą do sprawdzenia; musielibyśmy posiadać jaknajdokładniejsze dane nie tylko co do czterech pokoleń w linii prostej, lecz również co do linii bocznych. Istnienie konstytucji nie potwierdza się, jeżeli nie będziemy brali pod uwagę skazy artretycznej zwykłej i jej postaci nowotworowej (Verneuil), które mają się ukazywać naprzemian w każdym drugim lub trzecim pokoleniu; za tymi pomysłami nie przemawia żadna poważna statystyka.

A jednak, nie wolno nam odrzucać bez zastrzeżeń, ryzałtowo, wszelkiej myśli o dziedziczności. Możemy podejrzewać istnienie dziedziczności pośredniej, dziedziczności usposabiającej, polegającej na tem, że przodkowie chorzy na raka przekazują swoim potomkom cechy ustroju, dzięki którym rak łatwiej się u nich rozwija niż u potomków osób nierakowych. Taka *predyspozycja* może być ogólną, albo co pewniejsza miejscową, jak to już widzieliśmy nieco wyżej u niektórych pokoleń myszy (skłonność do przerzutów rakowych umiejscowiających się np. w wątrobie u jednego szeregu pokoleń, w płucach u drugiego szeregu — Spostrz. Miss SLYE) i może tkwić w pewnej potworności tkanek. Jakoż istotnie, potworniaki i znamiona, które są zwykłymi potwornościami stają się pod wpływem zwykłych przyczyn siedliskiem początkowym raka znacznie łatwiej aniżeli tkanka zdrowa. Jest również możliwem, że mikroskopowo małe potworności i heterotopijne twory, pozostające bez najmniejszego wpływu na czynności ogólne organizmu wytwarzają w końcu ognisko umiejscowionego podrażnienia mechanicznego lub biochemicznego, które może stać się punktem wyjścia dla wzrostu nowotworowego.

Istnienie *skłonności dziedzicznej*, ujętej w ten sposób jest bardzo prawdopodobnem, dziedziczną tu będzie nieprawidłowość rozwoju, potworność, słowem to podłoże, na którym pod wpływem sił nieznanых może rozwinąć się rak.

Pojęcie dziedzicznej nieprawidłowości rozmieszczenia komórek, czegoś w rodzaju ciał obcych, żyjących wewnątrz

tkanki odmiennej, wiąże się w ten sposób z teorią ogólną, tak świetnie rozwiniętą przez MENETRIER'A, a dziś powszechnie uznawaną, która głosi, że rak powstaje *pod wpływem zapalenia lub podrażnienia*. Nie chciałbym zatrzymywać się dłużej nad tem co wszystkim jest dobrze znanem; zdawało mi się jednak, że będzie rzeczą pożyteczną wskazać, iż cecha wrodzona, która może być poczytywaną za odziedziczoną — jak np. znamiona, naczyniaki, niektóre włączenia w narządach, które w życiu zarodkowym ulegają znacznym zmianom (jak okolice skrzelowe, aparat moczopłciowy) lub znacznie rzadziej co prawda w jakiejkolwiek bądź innej części ciała, może doprowadzić do powstania raka, jako skutku przewlekłego podrażnienia: postawione w nienormalnych warunkach odżywczych i czynnościowych wskutek nieprawidłowości ich umiejscowienia „komórki te heterotopijne lub chorobowo się rozwijające dają się łatwo porównać z komórkami zmienionymi pod wpływem przewlekłych stanów zapalnych, lub przekształconymi w tkanki bliznowe“.

HODOWLE TKANEK i NOWOTWORÓW.

Pojęcie istnienia skłonności dziedzicznej nie stoi w sprzeczności, jak się o tem zaraz przekonamy, z pojęciem mechanizmu patogenicznego, które sprecyzował CHAMPY za pomocą hodowli tkanek i nowotworów.

Już BARD, mówiąc o „przyżyciowym przenoszeniu się na odległość komórek pewnego typu do komórek odmiennych“, i o „swoistem zaburzeniu wpływów regulacyjnych, które prowadzi do powstawania nowotworów“, określał raka jako *schorzenie rozwoju tkanek*, jako pewnego rodzaju potworność ich wzrostu, której wynikiem jest niezahamowane, bezładne i pasorzytnicze mnożenie się komórek.

Przyczyną tego zaniku równowagi międzykomórkowej, GUÉRIN widzi w zmianach, jakim ma ulegać zawiesina koloidalna jądrowo-protoplazmatyczna komórki (większe rozproszenie ziarenek); stąd narastanie objawów katalitycznych, szybsze tempo przemiany produktów i podziału komórki

a w następstwie nienormalne, bezładne bujanie. Ale to jest tylko przypuszczenie, którego dowieść będzie niezmiernie trudno.

Jest rzeczą uznaną z biologii ogólnej, że w każdym organizmie bardzo ważną rolę odgrywają sprawy *regulacji*, która utrzymuje wszystkie narządy i układy w pewnej normalnej zależności wzajemnej. „Kikut uciętego ogona traszki rozrasta się aż do odtworzenia tego ogona, przywracając w ten sposób równowagę pierwotną; przerost zastępczy jednego narządu parzystego w przypadkach kiedy ten drugi symetryczny uległ uszkodzeniu, wskazuje również na czasowe ustanie działania czynników hamujących wzrost, które dadzą się znów odczuć nie wcześniej, aż zapanuje równowaga między tym narządem a resztą ciała“.

Jeżeli teraz przejdziemy od tych objawów do hodowli tkanek poza organizmem, t. j. tkanek, które uwolniono od wpływu czynników hamujących, to przekonamy się, że komórki posiadają *nieograniczoną zdolność plenną*.

W dopełnieniu doświadczeń CARREL'A, CHAMPY badał nie tkanki zarodkowe, lecz dojrzałe, normalne (czyli takie, których komórki zatraciły prawie zupełnie zdolność rozmnażania się): tkankę nerkową, siatkówki, tarczycy, mięśni gładkich i t. p.; badania te wykazują, że w komórkach tych tkanek *zachodzi również podział* i rozmnażanie w tempie dość szybkim, któremu towarzyszy *zanik zróżnicowania komórkowego*, prowadzący do produkcji tworów niezróżnicowanych pod względem morfologicznym, a następnie zaś, że wzrost ten jest bezgranicznym (w praktyce zwykle kres hodowlom kładzie zanieczyszczenie bakterjalne, jakie zawsze w końcu może zająć przy przeszczepianiu na nową pożywkę).

A przecie rak w tych przypadkach, kiedy przerzuty są uniemożliwione posiada właśnie te wszystkie cechy.

W tych doświadczeniach rzeczą podstawową jest oddzielenie fizjologiczne pewnej ilości komórek; odgraniczenie ich od wpływów regulacyjnych organizmu wystarcza dla rozpętania ich naturalnej zdolności mnożenia się i ta ostatnia jest bezkresną. Czy na zasadzie tego moglibyśmy mówić, że niezróżnicowane komórki hodowli tkankowych stały się rakowemi?

Aby to stwierdzić należałoby je ponownie wprowadzić do organizmu i zobaczyć czy zachowują się tak samo jak wszczepione komórki prawdziwie — rakowe. Niestety obecne warunki pracy doświadczalnej są jeszcze niedostateczne i nie mogą dostarczyć materiału hodowlanego w ilości, która przewyższyłaby odczyny niezwłoczne organizmu i przeciwstawiłaby się jego własnościom chłonnym. To samo zresztą dotyczy również komórek rakowych. To też odpowiedzi na pytanie powyższe narazie dać nieposób; nie tracimy jednakże nadziei, że otrzymamy ją z chwilą, gdy uda się wzmocnić hodowle *in vitro* i zobojętnić przeciwtkankowe i przeciwrakowe siły obronne organizmu zwierzęcia doświadczalnego.

Jeżeli teraz dane te zechcemy zastosować do nowotworów, to nie będzie przesadą jeżeli powiemy, że komórki rakowe również ulegają własnościom wchłaniającym sił regulacyjnych organizmu, i że rozmnażając się w organizmie jako komórki bezładne odgrywają one rolę tworców pasorzytniczych i żarłocznie wegetacyjnych.

Zanik zróżnicowania komórek występujący w całej pełni w hodowlach, jest również cechą swoistą raka, stopień jego jest zwykle tym zupełniejszy im złośliwszym jest nowotwór; zjawisko to nie jest jednak stałym i niejednokrotnie widzimy nawet w tym samym guzie kilka nawarstwień nowotworowych, różniących się między sobą pod względem stopnia zaniku zróżnicowania.

Hodowle tkanek nowotworowych potwierdzają nasze przypuszczenia co do nich; nowotwory dobrotliwe, np. gruczolaki przyjmują *in vitro* postać rakowatą czyli zatracają, zarówno pod względem wyglądu pojedynczych komórek jak i pod względem grupowania się, właściwości tkanki macierzystej; natomiast raki (o komórkach już niezróżnicowanych) rozmnażają nadal *in vitro* bez zmian.

Jest to również dowodem, że nowotwory dobrotliwe *in vivo* tylko częściowo wyzwalają się z pod wpływu czynników regulacyjnych; również pod względem czynnościowym ulegają one tylko częściowemu zanikowi zróżnicowania. Jeżeli je przeniesiemy na pożywki to zobaczymy, że przedewszystkiem zaczynają rozwijać się ich komórki nabłonkowe, stopniowo

otaczając pozostałości tkanki łącznej, i zarówno bujanie, jak i zanik zróżnicowania następuje nie wcześniej, aż cała substancja łącznotkankowa zostanie zamienioną w stosunkowo wiotką masę, czyli „kiedy znikną wraz z tkanką łączną wszystkie własności regulacyjne lub dążące do zachowania pewnej równowagi między obu temi tkankami“.

Doświadczenia CHAMPY'EGO nie wyjaśniły sprawy etjologii raka; jednakże zdają się rozwiązywać sprawę *mechanizmu bezładnego bujania*, niezmiernie zbliżającego się do bujania rakowego. Oczywiście, niedość jest mówić o zahamowaniu własności regulacyjnych organizmu w stosunku do jednej komórki lub pewnej ich grupy (heterotopijnych, przez czas dłuższy drażnionych); pozostaje jeszcze zbadać, *dlaczego i w jaki sposób* komórki te unikają działania zwykłych czynników wchłaniających (czy np. dzięki ich zobojętnieniu, czy też wskutek tego, że same przestają być na nie wrażliwymi?); należy poznać te *ukryte zjawiska* biologiczne, które jednym komórkom umożliwiają nabycie ich niszczyielskiej niezależności, utrzymując jednocześnie inne komórki, znajdujące się najwidoczniej w takich samych warunkach, w granicach normalnego życia.

Czy na własności regulacyjne utrzymujące harmonję morfologiczną i fizjologiczną ustroju, wpływa układ nerwowy, krwiobieg, gruczoły dokrewne—każde z nich z osobna lub wszystkie po części—czy też „komórki i tkanki na siebie wzajemnie oddziałują na odległość“?

Jeżeli teraz zechcemy zebrać w jedną całość wszystko to, czego nauczyła nas hodowla tkanek w stosunku do spraw miejscowych: odrastania przerostu i rozrostu (włączając w to nowotwory dobrotliwe), powstających pod wpływem miejscowego działania drażniącego mechanicznego, fizycznego, cieplnego, promieniowego, chemicznego, zapalnego, pasorzytniczego lub patologicznego, umiarkowanego lecz trwającego czas dłuższy, czyli słowem w stosunku do t. zw. stanów przedrakowych, dojdziemy do wniosku, że *stan przedrakowy jest w istocie swej swoistym okresem fizjologiczno-patologicznym życia komórki, w ciągu którego możliwym jest, choć nie jest nieuniknionem, skuteczne działanie pewnego primum movens, pod wpływem którego komórki te nabierają cech złośliwości czyli zdolności lub*

możności bezgranicznego bujania i wyłamują się z pod sił kierowniczych organizmu w którym powstały.

Na poznanie tych właśnie stanów przedrakowych powinni więc badacze skierować cały swój wysiłek; dowolne wywoływanie raka przy pomocy jakiegokolwiek bądź sposobu, chociażby np. za pomocą *smoły* ułatwi to może w drodze doświadczalnej.

RAK JAKO SKUTEK DRAŻNIENIA TKANEK SMOŁĄ.

Rak smołowy powstał dzięki zainteresowaniu się patologią podrażnienia pod wpływem niektórych pomysłów i faktów dawniej już znanych, które porównywano i wykorzystano ponownie; do faktów takich należą: rak arsenowy, rak u osób pracujących z parafiną, ze smołą, rak kominiarzy, rak doświadczalny królików pod wpływem promieni X (CLUNET, MENETRIER i MALLET) pod wpływem czerwieni szarlachu i t.d.

We Francji wojna wstrzymała wszelkie badania w tym kierunku; lecz już w roku 1919 BAYET śledząc zbliżka pracowników pewnej fabryki belgijskiej, gdzie przerabiano smołę zauważył wśród nich niebywale wielki odsetek chorych na raka i zadał sobie pytanie, jaka też substancja drażniąca znajduje się we wszystkich produktach ubocznych destylacji węgla kamiennego — i nie zawahał się oskarżyć o to *arsen*. BAYET'OWI i SLOSSE'MU udawało się zawsze wykrywać arsen u tych robotników, jak również w materiałach, z którymi robotnicy ci pracowali. Zdaniem BAYET'A arsen ma wytwarzać ogólną skłonność do raka, czyli stwarza to podłoże, na tle którego miejscowe podrażnienie zawodowe prowadzi do powstawania ogniska rakowego.

I rzeczywiście we wszystkich przypadkach raka u osób pracujących z produktami ubocznymi węgla kamiennego, BAYET odnalazł cechy kliniczne klasycznego raka arsenowego; dalej dowodził, że wszyscy jego chorzy są chronicznie zatruci arsenem; łatwo dają się u nich stwierdzić uogólnione schorzenie barwnikowe i zrogowacenie naskórka. Produkty,

z którymi mają oni do czynienia jako to: sadze, smoła, wody amonjakalne, barwniki anilinowe — a nawet powietrze sal fabrycznych — zawierają arsen; z drugiej strony zawierają go stale włosy pracowników, w większości zaś przypadków również krew i mocz i to w ilościach znacznie wyższych od miana fizjologicznego, jak to wykazały badania próbne prze-



Ryc. I. Rak smołowy, wywołany doświadczalnie u myszy białej.

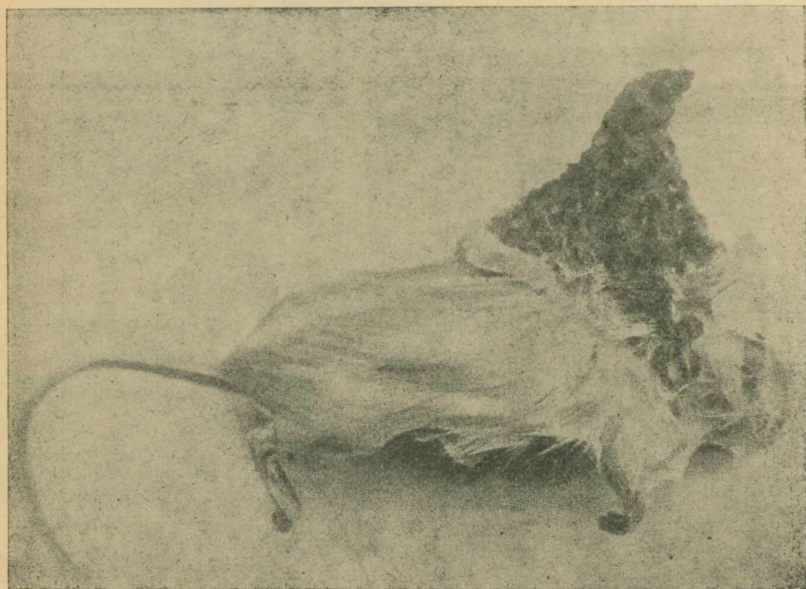
Róg skórny, dzień 290-ty od rozpoczęcia zabiegów.

Po zaprzestaniu smarowania dziegiem nowotwór dalej się zwiększał; fotografia zdjęta w 68-ym dniu.

prowadzone nad robotnikami innych fabryk nie zatrudnionych przy przeróbce węgla kamiennego.

Równoległe do tych badań, już w czasie wojny, lecz zdala od niej YAMAGIWA i ICHIKAWA (w l. 1916 — 1918) wywołali doświadczalnie rak u królików przez smarowanie ich smołą lub przez wstrzykiwanie im smoły. TSUTSUI otrzymał podobne wyniki z myszami. Niestety prace te autorów japońskich pozostały bez echa w krajach wojujących, w których pracowni biologiczne przeważnie opustoszały; tylko w Danji w pracowni prof. FIBIGERA, podjęto ponownie doświadczenia uczonych japońskich, zwłaszcza zaś badania nad myszami.

W kwietniu r. 1921 FIBIGER wygłosił w Paryżu w Stowarzyszeniu francuskim dla badań nad rakiem odczyt, ilustrowany preparatami, skrawkami i przezroczkami o swych doświadczeniach ze smołą, jak również o swym raku doświadczalnym żołądka, wywołowanym dowolnie przy pomocy obleń-



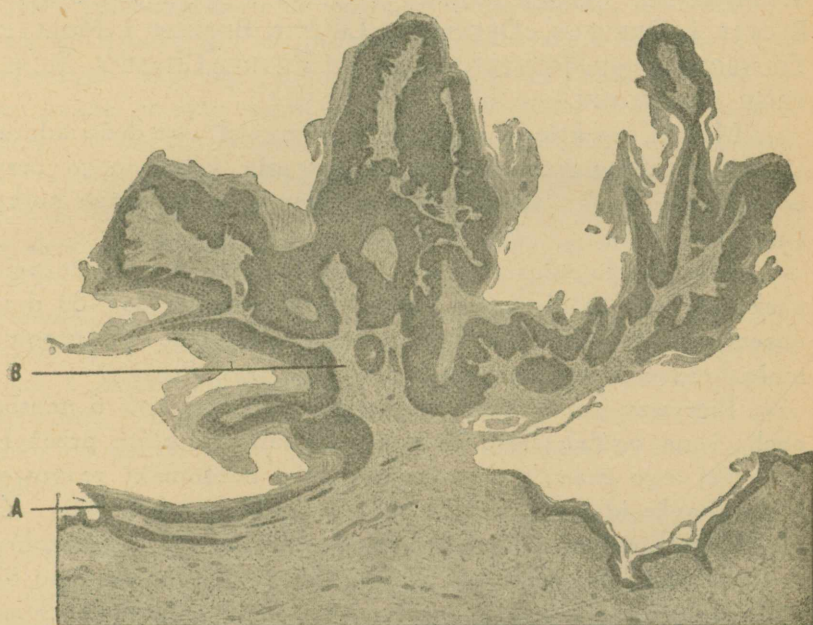
Ryc. II. Rak smołowy.

Róg skórny, 397-my dzień od czasu pierwszego smarowania (Fibigera).

ców *Spiroptera neoplastica*, u szczurów karmionych karaluchami (*Periplaneta americana* lub *orientalis*) mającymi dużo torbieli larwowych tego obleńca (1).

(1) Rak spiropterowy po raz pierwszy otrzymany już w r. 1913, nie mniej ciekawy niż rak smołowy, nie uzyskał takiego rozpowszechnienia jak ten ostatni zarówno ze względu na większe trudności z otrzymaniem niezbędnego materiału (jak obleńce, karaluchy, szczury), tak również z racji niemożliwości śledzenia dzień po dniu rozpoczęcia się rozwoju raka. Nadmienimy tu jeszcze, że inny obleńiec (z rodzaju *Trichosoma*) prawie tej samej wielkości i kształtu co *Spiroptera*, żyjący również w warstwie nabłonkowej żołądka szczura, żadnych zaburzeń nie wywołuje: nabłonek nie buja.

Metoda smołowa uzyskała odrazu szerokie uznanie, dzięki łatwości jej stosowania, każda najskromniejsza nawet pracownia poczuwała się do obowiązku wykonania tego doświadczenia, to też dziś wszędzie prowadzone są doświadczenia w tym kierunku, a ilość odnośnego piśmiennictwa stale się powiększa; z czasem ten rak smołowy może doprowadzi do jakichś nowych ważnych danych w dziedzinie rakoznawstwa;



Ryc. III. — Mysz Nr 277. Smoła stosowana w postaci pręgi, idącej od karku do ogona (Roussy).

Mały brodawczak, który powstał na górnej części grzbietu, 108-my dzień od chwili rozpoczęcia doświadczenia.

A) Powłoka skórna, zupełnie pozbawiona torebek włosowych (wyłysienie pod wpływem działania smoły).

B) Brodawczak przerostowy. Przerost skóry i naskórka, bez dążności do oderwania się od warstwy podstawowej.

narazie jednak daje badaczom możność obserwowania pierwszych okresów rozwoju raka samoistnie powstającego na tle podrażnienia, która to możność nie istniała w okresie przedwojennym z rakiem doświadczalnym myszy, kiedy punktem wyjściowym był zawsze już rak wytworzony, który przygotowy-

wano sobie za pomocą hodowli i który w rezultacie tego był zawsze tylko transplantacją przy pomocy szeregu szczepień kolejnych wciąż jednego i tego samego nowotworu.

Chciałbym przez chwilę zatrzymać uwagę czytelnika na kilku szczegółach raka smołowego, gdyż są to rzeczy obecnie na czasie i każdy lekarz powinien znać dziś choć ten schemat najogólniejszy, jaki zarysowuje się na tle prac licznych uczonych jak FIBIGER i BANG, MURRAY i WOGLOM, BRUNO-BLOCH i DREYFUS, DEELMAN, LEITCH, BIERICH i MOLLER, TEUTSCHLANDER, ROUSSY, LEROUX i PEYRE, CHAMPY, MENE-TRIER i SURMONT i w. in.

Myszki, na których FIBIGER wykonywał swe doświadczenia były lekko smarowane smołą z węgla kamiennego przy pomocy pędzelka trzy razy tygodniowo w okolicach karku i na plecach (1).

Wypadanie włosów, zgrubienie, popękanie i złuszczenie naskórka były to pierwsze zmiany stwierdzone do 180 dnia obserwacji, po tym okresie zaczynały ukazywać się typowe małe brodawczaki, nie bujające w głąb (*rys. 3*).

Pierwszy guz złośliwy został rozpoznany po 6 miesiącach, i na ogólną ilość 26 myszy badanych, które przeżyły powyżej tego czasu u 24 rozwinęły się nabłoniaki zrogowaciałe (kankroidy) a z tych 2 były powikłane mięsakiem. Za złośliwością nowotworów świadczył stan mięśni i gruczołów pachowych dalej przerzuty w płucach tego samego typu histologicznego, wreszcie udatne próby przeszczepiania ich na inne myszy. Skoro tylko rak już powstawał (około 240-go dnia), to zaprzestanie smarowania nie zmniejszało bynajmniej wzrostu nowotworu, który zawsze prowadził do śmierci zwierzęcia.

Nieco później DEELMAN'OWI (Amsterdam) udało się otrzymać rak już po 3-ch lub po 4½ miesiącach, i to skrócenie okresu przedrakowego przypisuje on nie większej wrażliwości myszy, lecz jakości używanej przez niego smoły. Na dowód tego używał on do swych doświadczeń dwóch rodzajów smoły, rozmaicie otrzymywanych: jeden produkt otrzymywano

(1) Używana przez Fibiger'a smoła zawierała arsen w stosunku 3 mgr. na 1000 gr. smoły,

przez destylację w retorcie ustawionej poziomo (frakcja A — bardzo czynna), drugi przez destylację w retorcie ustawionej pionowo (frakcja B—mniej czynna). Myszy, pochodzące z rozmaitych źródeł, traktowane smołą A zapadły *wszystkie* na raka znacznie wcześniej niż myszy drugiej partji, traktowane smołą B. Zatem jakość czynnika drażniącego ma większe znaczenie niż podłoże o ile chodzi o szybkość powstawania raka⁽¹⁾.

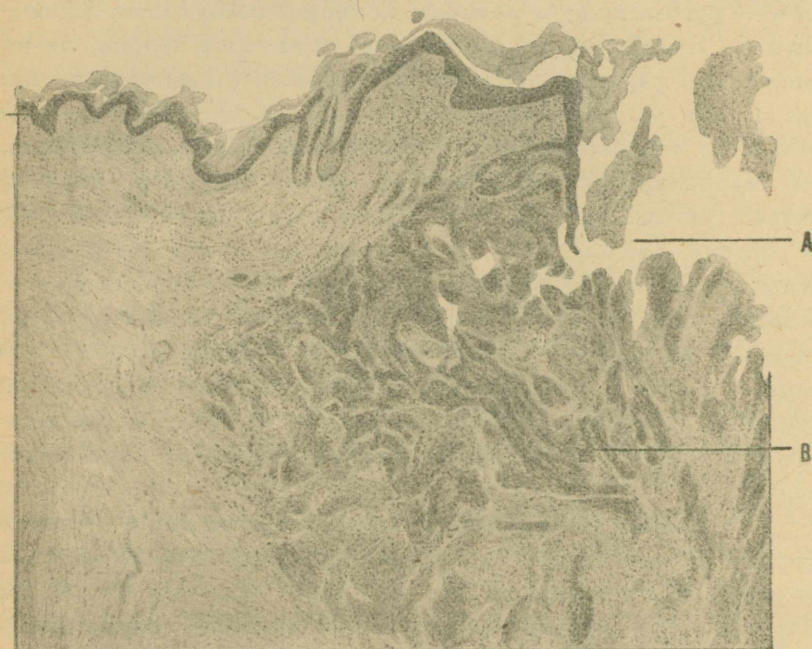
Opierając się na obserwacji, że pierwsze objawy chorobowe — (zaznaczymy w nawiasie, że mogą one być dość liczne — dwa do dziesięciu), co przemawia ostatecznie za tem, że na przestrzeni zapalnej podrażnionej, skłonnej mogą powstać naraz liczne punkty wyjściowe rozwoju raka) — dają się zauważyć w bezpośrednim sąsiedztwie z otarciami, pęknięciami, lub zabliznionymi uszkodzeniami skóry, DEELMAN usiłował skrócić jeszcze więcej okres podrażnienia doświadczalnego, w drodze oddziaływania bezpośredniego smoły na komórki warstwy rozrodczej skóry; w tym celu przed każdym smarowaniem robił 8 do 10 lekkich nacięć. W rezultacie na 24 myszy u 16 zmiany rakowe wystąpiły *w końcu drugiego miesiąca*, a nawet u dwóch z pośród nich już pod koniec piątego tygodnia. A zatem okazało się możliwem otrzymać rak smołowy po upływie tylu tygodni, ile to przedtem wymagało miesięcy.

W okresie początkowym doświadczeń ze smołą uważano szczury za odporne pod tym względem; przyczyna tego tkwi w grubości zrogowacenia ich naskórka, i nie wątpimy, że badania obecne wykażą, iż przy pomocy nacięć smoła może działać na komórki warstwy rozrodczej skóry szczurów zupełnie tak samo, jak działa na te komórki myszy.

(1) Obecnie badania są skierowane na sprawę wydzielania pierwiastka rakotwórczego z mieszaniny złożonej jaką jest smoła. Trwająca 6 miesięcy w Amsterdamie „konferencja międzynarodowa dla poznania smołowego raka doświadczalnego” doprowadziła m. in. do wyjaśnienia, że frakcje destylujące się powyżej frakcji smołowej nie zawierają już tych związków rakotwórczych, i że można wydzielić te związki ze smoły przy pomocy toluolu, benzolu lub acetonu (DEELMAN, BRUNO-BLOCH). Łatwo sobie zdać sprawę ile czasu wymagają te badania, jeżeli się uświadomi, że z każdą frakcją destylatu lub z każdą pozostałością rozczywna wypada przerobić doświadczenia nad myszami, trwające około 4 miesięcy,

Wstrzykując do gruczołów sutkowych 47 królików mieszaninę smoły i lanoliny, YAMAGIWA i ICHIKAWA otrzymali 4 kankroidy i jeden mięsak.

Inny znów eksperymentator japoński Y. KAZAMA pracuje obecnie nad tem, aby otrzymać nowotwory narządów trzewnych i śluzówek przez zastrzykiwanie rozmaitych czynników chemicznych, a wśród nich również smoły, do pęcherza mo-



Ryc. IV, Mysz Nr 229. Działanie smoły na skórę karku dzień badania 179-ty. (Roussy).

Nabłoniak wrzodziejący warstwy rozrodczej naskórka, typu raka płaskiego.

A. — Owrzodzenie powierzchni.

B. — Wypustki nowotworowe, wnikające w głębokie warstwy skóry.

czowego i pęcherzyka żółciowego (królików i świnek morskich) i zdaje się otrzymał w kilku przypadkach wyniki dodatnie.

MENETRIER, PEYRON i SURMONT posługiwali się pierwszymi zwierzętami takimi, z jakimi przerabiali swe doświadczenia ze smołą autorowie japońscy, a mianowicie królikami; lecz jako pole do badań wybrali oni powierzchnię wewnętrzną ucha.

Za tym właśnie wyborem miejsca przemawia popierwsze fakt, że objawy zapalne w tem miejscu występują w czystszej postaci, następnie zaś możność śledzenia *stopniowego rozwoju raka* na tym samym stworzeniu, u którego daje się ściąć dla badań co pewien czas kawałeczek ucha.

W ten sposób udało się autorom tym potwierdzić dane swych poprzedników i nadto stwierdzić występowanie dwoja-



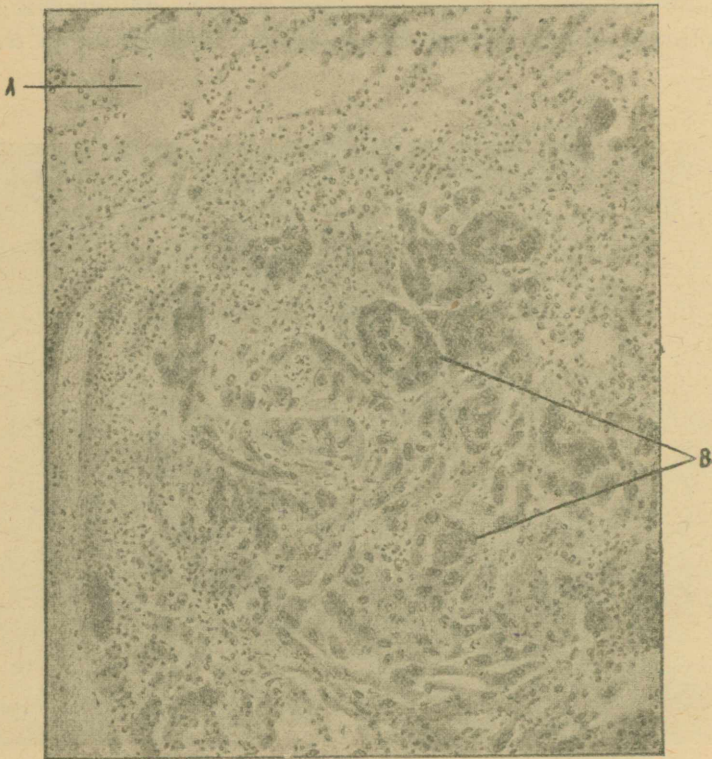
Ryc V. Rak smołowy.

Nabłonek warstwy rozrodczej naskórka z guzkami zrogowaciałymi (perlami).

kiego typu nowotworów: postaci brodawczakowej zwykłej i postaci gruczolakowej (gruczolków łojowych przywłosnych). Powstawanie raka poprzedza zanik warstwy podstawowej w niektórych jej miejscach i wrastanie występów nabłonkowych w głąb skóry właściwej; jednakże *tkanka łączna i miejscowy układ chłonny czynnego udziału w tej sprawie nie przyjmują*, w ten sposób powstaje nabłoniak. Autorowie zauważyli, że

tkanka bujająca przenika przez kanały naczyniowe chrząstki ucha i buja dalej pod skórą jego strony zewnętrznej.

Makroskopowo rak smołowy u myszy rozwija się przy zwykłych objawach klinicznych raka skóry, wyjątek stanowi



Ryc. VI. Mysz Nr 229. Przerzut nabłoniaka w płucu.
Dokoła odczyn zapalny. Ognisko pierwotne przedstawione na ryc. IV.

- A). Pęcherzyki płucne w stanie obrzęku z wielojądrowcami,
B). Ogniska przerzutowe wytwarzające guzki zrogowaciałe.

tylko rogowacenie nadmierne, spostrzegane dość często. Po wystąpieniu pewnych objawów okresu przedrakowego, o których wspominaliśmy wyżej (wypadanie włosów, zgrubienie naskórka, powstawanie nawrotowego owrzodzenia), w rozmaitych punktach posmarowanej powierzchni zaczynają wyrastać brodawczaki (ryc. 3), mogą się one zlewać i prowadzić do po-

wstawania prawdziwych rogów skórnych, jak to wyraźnie wskazują ryc. 1 i 2, których wysokość równa się połowie długości ciała zwierzęcia. Te masy zrogowaciałe niekiedy odpadają, odsłaniając rozległe owrzodzenia. W innych przypadkach nie wytwarza się brodawczak, natomiast powstaje owrzodzenie o brzegach nacieczonych, przypominające rak płaski (ryc. 4).

I w jednym i w drugim przypadku nowotwór staje się złośliwym. Z punktu widzenia histologicznego jest to nabłoniak brukowaty, niekiedy typu raka o komórkach płaskich lub typu pośredniego, jak np. w przypadku przedstawionym na ryc. 4, najczęściej zaś typu raka o komórkach wrzecionowatych, wytwarzający bardzo liczne guzki zrogowaciałe; wyraźnie widać to na ryc. 5. Na rycinach 4 i 5 już nie daje się zauważyć warstwy podstawowej rozgraniczającej; wypustki rakowe wrastają w skórę właściwą i w naskórek; mogą one również wnikać w tkankę mięśniową i często przedostają się przez szczeliny chłonne do gruczołów pachowych; przerzuty przy pośrednictwie krwiobiegów są niemniej częste; ryc. 6 jest ładnym przykładem takiego przerzutu rakowego w tkance płucnej.

* * *

Z badań nad rakiem doświadczalnym wywołanym dowolnie przy pomocy podrażnienia, szczególnie przy pomocy łatwej i pewnej metody smołowej, moglibyśmy wysnuć następujące wnioski:

Zależność powstawania raka nabłonkowego od podrażnienia została doświadczalnie stwierdzoną; *można wywołać rak dowolnie przy pomocy czynników drażniących*, stosowanych w ciągu rozmaitych okresów czasu i w odpowiednich ilościach, niezbędnych do pobudzenia rozmnażania się komórek nabłonkowych, lecz nie wywołujących ich martwicy.

Przyczyny powstawania nowotworów złośliwych są *liczne i nie są swoiste*: bezładne bujanie komórek jest skutkiem pewnych spraw biologicznych jeszcze nieznanymi, w których na pierwszy plan zdaje się wybijać zaburzenie wpływów regulujących-

Zresztą te same czynniki nie prowadzą nieuniknienie do powstawania nowotworów złośliwych u rozmaitych zwierząt. Np. rak spiropterowy, występujący u szczurów, daje się wstrzymać z trudnością u myszy; te ostatnie są bardzo podatne na działanie smoły, natomiast świnki morskie i szczury (?) są w większym lub mniejszym stopniu odporne na jej działanie. A jednak rak spiropterowy szczurów i rak smołowy myszy są identyczne pod względem histologicznym.

Wynikałoby stąd, że *wrażliwość na raka jest różną*, w zależności od rodzaju badanego zwierzęcia, od narządu na jaki działamy i od użytego środka rakotwórczego; wobec tego pojęcie o skłonności do raka jako całości ustępuje miejsce pojęciu o *skłonnościach miejscowych*.

Z powyższych wniosków wypływają pewne *wskazania zapobiegawcze*; ponieważ przyczyn raka doszukiwać się należy w podrażnieniach nie zaś w jakichś czynnikach swoistych, przeto należy albo samemu się zabezpieczyć od działania wszelkich przyczyn podrażnienia przewlekłego, albo te przyczyny usunąć: wszelkie wewnętrzne czynniki drażniące, promienie X, przetoki i przewlekłe ropienia, rogowacenie wadliwe, łuszczycę, znamiona, stykanie się zawodowe ze środkami drażniącymi — działanie tego wszystkiego należy zwalczać przy pomocy odpowiedniego leczenia, odpowiedniego zachowania się i przestrzegania właściwych środków ostrożności i czystości.

Pozostaje jeszcze uzupełnić wyniki prac nad rakiem doświadczalnym zbadaniem tych warunków od jakich wogóle rozwój raka zależy, zbadaniem sprawy *odporności i uodporniania*, jak również sprawy *stosowania środków leczniczych* względem tych uszkodzeń, które są łatwo dostrzegalne lub wyczuwalne.

Pomimo znacznego rozwoju raka w ciągu lat ostatnich, nie należy go uważać za tajemniczą i nieubłaganą chorobę. Należy przewidywać jego powstawanie, a przewidując, będziemy mogli go unikać.

Dr. ANDRÉ HERRENSCHMIDT

Kierownik Pracowni Klinicznej Szpitala Cochin

Sekretarz Stowarzyszenia Francuskiego

dla badań nad rakiem.



BIBLIOGRAFJA

- Bard. — Origine et genèse du Cancer. *Les Néoplasmes*, str. 98; 1922.
- Bang. — Démonstration d'un temps de latence dans l'éclosion des tumeurs malignes. *C. R. Soc. Biologie*, str. 754; 1922. — Sur la cancérisation de la cellule, cancer aigu du goudron chez un ouvrier. *Bull. Ass. fr. Etude Cancer*, II. 1923.
- Bayet & Slosse. — Le Cancer arsenical. *Bull. Assoc. fr. p. Etude du Cancer*, str. 226; 1919.
- Bierich. — Über die Beteiligung des Bindegewebes bei der experimentellen Krebsbildung. *Zeitschr. für Krebsforschung*; 1922
- Bierich & Möller. — Experimentelle Erzeug. v. Teercarcinom. *Münch. med. Woch.*; 1921.
- Bloch & Dreyfusz. — Experimentelle Erzeugung von Carcinom durch Teerbestandteile. *Schweiz. med. Wochenschrift*; 1921.
- Champy. — Cultures de tissus et de tumeurs. *Bull. Association française pour l'Etude du Cancer*, str. 11; 1921.
- Champy & Vasiliu. — Recherches sur le cancer expérimental du goudron. *Bull. Assoc. franc. pour Etude du Cancer*; II. 1923.
- Clunet. — Le Cancer au Maroc. *Bull. Assoc. p. Etude du Cancer*; 1912.
- Clunet & Trolard. — Le Cancer à Saffi. *Bull. Assoc. franç. Etude Cancer*; 1912.
- Contamin. — Le Cancer expérimental. *Wyd. Masson, Paris.*; 1910.
- Deelman. — Über die Histogenese des Teerkrebses. *Zeitschr. für Krebsforschung*; 1922. — Quelques remarques sur le cancer expérimental du goudron. *Bull. Assoc. franç. p. Etude du Cancer*; I. 1923.
- Dekester. — Le Cancer au Maroc. *Bull. Association française pour l'Etude du Cancer*, n^o 1; 1923.
- Dubois-Roquebert. — Pathologie expérimentale du Cancer. *Paris Médical*, str. 152; 1923.
- Fibiger. — Cancer spiroptérien. *Zeitschrift für Krebsforschung*, str. 219; 1913. — Recherches sur la production expérimentale du Cancer chez le rat et la souris. *Bull. Assoc. française pour l'Etude du Cancer*, str. 233; 1921. — Le Cancer au Groënland. 1923.
- Guérin. — L'origine et la genèse du Cancer. *Les Néoplasmes*, str. 167; 1922
- Henry-Thierry. — Statistique du Cancer à Paris pendant la guerre. *Bull. Assoc. franç. p. Etude du Cancer*, str. 166; 1919.
- Jame. — Epithélioma pavimenteux lobulé chez un indigène des Hauts-Plateaux. *Arch. des Instituts Pasteur de l'Afrique du Nord*; III. 1922.

- Kazama.** — Badania nad sztucznym wytwarzaniem nowotworów w narządach trzewnych. — *The Japan medical World* (Tokio); XI. 1922.
- Lacascade.** — Le Cancer en Tunisie. *Bull. Assoc. fr. pour Etude du Cancer* № 9. 1922.
- Lipschütz.** — Zur Frage der experim. Erzeugung des Teercarcinoma. *Wiener klin. Wochenschrift*: 1921.
- Ménétrier.** — Les états précancéreux et la formation du Cancer à leurs dépens. *Bull. Assoc. franç. p. Etude du Cancer*; 1908.—Le Cancer. Traité de médecine et de thérapeutique Gilbert-Thoinot; 1909.—Les causes locales du Cancer. *Paris Médical*; str. 145. 1923.
- Ménétrier i Clunet.** — Données de l'expérimentation sur la nature et la pathogénie du Cancer. *Bull. Assoc. franc. p. Etude du Cancer*, str. 239; 1912.
- Ménétrier, Legros et Mallet.** — Hyperplasies et métaplasies épithéliales expérimentales chez le rat par les rayons X. *Bull. Assoc. franc. Etude du Cancer*; 1909.
- Ménétrier, Peyron et Surmont.** — Les étapes histologiques du Cancer du goudron. *Bull. Association franç. pour l'Etude du Cancer*. I. 1923.
- Murray i Woglom.** — Experimental Tar Cancer in Mice. *VII-e Scientific Report of the Imperial Cancer Research Fund*; str. 45; 1921.
- Richet syn i Schulman.** — Les Cancers d'irritation. *Journ. médical Français*. XI. 1922.
- Roussy.** — Le rôle du facteur terrain dans la production expérimentale du Cancer par le goudron. *Acad. de méd.* 1922.
- Roussy i Leroux.** — Statistique de la mortalité par Cancer chez les vieillards. *Bulletin Assoc. franç. pour l'Etude du Cancer*, str. 69; 1922.
- Roussy, Leroux i Peyre.** — Le Cancer expérimental du goudron chez la souris. *Bull. Assoc. Franç. p. Etude du Cancer*, str. 8; 1922.
- Roussy i Wolf.** — Le Cancer expérimental. *Annales de Médecine*; 1921.
- Seedorf.** — Production expérimentale du Cancer mammaire chez le lapin et la souris blanche par l'action du goudron. *C. R. Soc. Biologie*, str. 467; 1922.
- Teutschlander.** — Vortrag im naturhistorisch-medizinischen Verein. Heidelberg. I; 1922.
- Tsutsui.** — *Gan* XII. str. 17; 1918.
- Yamagiwa et Ichikawa.** — Mitteilungen, aus der medizinischen Fakultät der Universität zu Tokio. XV, 16. 1915. — XVII, 1917. — XIX, 1918. *J. o. Cancer Research*. 1918.

II

ROZWÓJ LECZNICTWA

*Stosowanie zapobiegawcze leków wewnętrznych przeciwko
zakażeniom pasorzytniczym wogóle*

Stowarsol

**a choroby wywoływane przez świdrowce i krętki
ze szczególnem uwzględnieniem kiły**

Czy możliwym jest zapobieganie farmakologiczne zakażeniom kiłowym u człowieka?

Możemy powiedzieć, że medycyna współczesna dąży coraz bardziej w kierunku zapobiegania rozwojowi wszelkich chorób — staje się medycyną zapobiegawczą.

Możemy dalej stwierdzić, że ostatnie dwudziestolecie przyniosło nam w dorobku z jednej strony cały szereg przepisów z zakresu higieny społecznej, dotyczących zapobiegania ogólnego lub indywidualnego, z drugiej zaś strony mnóstwo prac terapeutycznych, które prowadzą do coraz to większej specjalizacji środków leczniczych pod względem swoistości oddziaływania ich na ten lub inny zarazek.

Powyższe leczenie swoiste zrobiło ogromne postępy w dwóch kierunkach na pierwszy rzut oka zupełnie odmiennych.

Z jednej strony pod wpływem szkoły PASTEUR'A leczenie swoiste rozwijało się początkowo jedynie pod hasłem bakterjologii i to było przyczyną tak kolosalnego rozwoju

lecznictwa surowiczego i szczepionkowego, rozwoju który nie ma się bynajmniej ku końcowi,

Równolegle rozwijała się chemjoterapia w znaczeniu ścisłym, która ostatniego swego słowa również jeszcze nie wypowiedziała. Na wzór seroterapii stała się ona również bardzo swoistą; pod względem zaś jej sukcesów seroterapii bynajmniej nie ustępuje, zwłaszcza w tych przypadkach, gdzie w grę wchodzi choroby pasorzytnicze, gdzie właśnie wszelkie próby leczenia surowiczego dotychczas stale zawodzą.

Postępy te zawdzięczać należy w znacznym stopniu dokładniejszemu poznaniu własności czynników zakaźnych morfotycznych. Poznanie to umożliwiło nawet badanie ich powinowactwa chemicznego w stosunku do pewnych układów drobinowych; z drugiej zaś strony fizjologowie, na czele z BOUCHARDEM i in. wykazali jak dokładną jest próba jadowitości przy ustalaniu różnic między rozmaitymi środkami leczniczymi, czy też chemicznymi. I możliwe, że wkrótce miano jadowitości stanie się prawnie ustaloną podstawą określania leków o silnem działaniu.

Zupełnie tak samo jak surowice lecznicze mierzymy na ilości jednostek antitoksycznych, które określamy bądź to jako zapobiegawcze jednostki, tak samo dla każdego środka leczniczego da się kiedyś ustalić jednostka lecznicza.

Rzecz oczywista, że takie jednostki lecznicze umożliwią ujęcie cyfrowe zakażenia; sprawa ta jest już rozwiązana *in vitro* w przypadkach seroterapii przeciwbłoniczej (1).

Nie mielibyśmy powodu odrzucać możliwości zastosowania takiej standaryzacji we wszystkich możliwych przypadkach; tymbardziej że, np. dla chemicznego lecnicstwa przeciwi-kiłowego jest to już prawie skutecznionem.

Stosowanie surowic i szczepionek uległo w tych czasach bardzo znacznym zmianom i to w znaczeniu odwrotnem.

Surowice, które początkowo uważano za nadające się wyłącznie do leczenia, stały się czynnikiem zapobiegawczym, przynajmniej pod jednym względem a mianowicie pod względem ich działania biernego. I nawet w ciągu dłuższego czasu

(1) p. Lévy-Bruhl. Własności i mianowanie surowicy przeciwbłoniczej podług prac najnowszych. Biol. Méd. Nr. 1, str. 22-28, styczeń 1923.

te właśnie bierne własności zapobiegawcze były uważane za jedyny probierz wartości leczniczej danej surowicy.

Co się zaś tyczy szczepionek to sprawa ma się odwrotnie; uznane pierwotnie za czynnik wyłącznie zapobiegawczy stawały się stopniowo potężnym środkiem leczniczym. One to właśnie umożliwiły osiągnięcie zapobiegania czynnego uodporniającego dzięki reakcji samego organizmu na wprowadzanie do jego wnętrza pierwiastka chorobotwórczego, i tej właśnie reakcji zawdzięczać należy sukcesy lecznictwa szczepionkowego, tak szeroko obecnie stosowanego.

W niektórych przypadkach wakcynacja zajmuje stanowisko pośrednie między leczeniem a zapobieganiem; takim jest np. szczepienie przeciwko wodowstrętowi.

Nie ulega wątpliwości, że w chwili rozpoczęcia leczenia przeciw wodowstrętowego samo zakażenie zrobiło już mniej lub więcej znaczne postępy: jednocześnie zaś naszych zabiegów w stosunku do chorych nie możemy nazwać leczeniem w znaczeniu ścisłym, gdyż choroba się jeszcze nie ujawniła; mamy więc tutaj do czynienia raczej z zapobieganiem, lub lepiej z leczeniem poronnem, co byłoby najwłaściwszym określeniem, gdyby zakażenie jadem wścieklizny mogło być dowiedzionem we wszystkich przypadkach.

Z punktu widzenia praktycznego sam fakt zakażenia nie ma pierwszorzędного znaczenia; najważniejszą rzeczą jest poznać szanse możliwości zakażenia i środki zaradcze, które pozwoliłyby uniknąć następstw patologicznych, jakie ono za sobą pociąga.

Takie swoiste działanie zapobiegawcze dotychczas przypadało w udziale tylko biologicznym czynnikom leczniczym, i tylko w jednym przypadku, o ile wiemy, zostało ustalone działanie zapobiegawcze lekarstwa: dotyczy to chemioterapii zapobiegawczej przy zimnicy.

To też, aż do czasów ostatnich niebardzo wierzono w możliwość podobnego lekarstwowego zapobiegania; jego ustalenie było zależnym z jednej strony od możliwie dokładnego poznania zarazka, powtóre zaś od bezwzględnej swoistości oddziaływania na niego określonych związków leczniczych chemicznych.

I tylko postępy bakterjologii, lub w danym wypadku raczej pasorzytoznawstwa, umożliwiły gruntowne poznanie zarazka; jednocześnie możność przekonania się o znikaniu jego z płynów organizmu pod wpływem stosowania określonego czynnika chemicznego—soli chininowych—rozwiązało tę drugą stronę sprawy istotnego zapobiegania lub leczenia poronnego.

W danym przypadku pierwotniaki zimnicy poznaliśmy najdokładniej, przynajmniej pod względem ich wielopostaciowości we krwi. Nie jest wykluczone, iż kiedyś będzie dla nas niespodzianką dowiedzieć się, że w sprawie szerzenia zimnicy uczestniczą nietylko komary; jednakże faktem pozostaje, że obecnie, zdaje się, nie znamy bardziej uderzającego przykładu energicznego działania leku, niż ten, jakiego dostarcza nam znikanie ze krwi pasorzytów zimnicy, pod wpływem stosowania chininy, zwłaszcza w postaci wlewań dożylnych.

In vitro mamy ten sam skutek, *in vivo* zaś o sile leczenia mówią ubocznie różne odczyny, jak zmiany ze strony śledziony, i in., które dadzą się zaliczyć do kategorii podobnych odczynów przy innych chorobach, np. odczynu Herxheimer'a w przypadkach kiły.

Z tego swoistego działania na pasorzyty wyłoniła się sprawa zapobiegawczego podawania chininy.

Można też było przewidzieć, że potężne swoiste działanie krętkobójcze nowarsenobenzolu i jego pochodnych doprowadzi do arsenizacji zapobiegawczej.

Pierwsze próby zapobiegawczego

stosowania arsenu

Przypomnimy na wstępie o próbie MAGIAN'A, lekarza angielskiego, który zaszczerpił sobie wydzielinę z wrzodu kiłowego i po właniu 0,6 gr. arsenobenzolu zakażeniu nie uległ.

Dotychczas był znanym tylko ten jeden przypadek; następnie przybyły inne podobne, doświadczenia na ludziach, co znacznie zwiększyło wartość samego doświadczenia: bo przecie na materiale ludzkim tak trudno jest wykluczyć w zupełności zakażenie uprzednie.

Sprawę leczenia poronnego kiły podniósł już kilka lat temu BROCCQ (1), który zadał pytanie, czy nie byłoby wskazanem poddawać dożylnym wlewaniom preparatów arsenu wszystkie osoby zdrowe, które były narażone na zakażenie kiłowe.

Doświadczenia MAGIAN'A zdawały się usprawiedliwiać ten nowy sposób postępowania, jakkolwiek można było poczynić jeszcze pewne zastrzeżenia; czytelnik znajdzie je w świetnym wykładzie BALZER'A, DARIER'A i THIBIERGE'A (2).

Pojęcie pewnego miernika, w postaci ilości i czasu, wprowadzili w r. 1919 FOURNIER i GUÉNOT (3). Wywody swe autorowie opierają na 45 przypadkach.

Każdy z tych przypadków odpowiadał wszelkim warunkom niezbędnym dla nadania całej pracy wartości dokładnie przeprowadzonego badania.

Bo rzeczywiście uprzednie zakażenie kiłowe było niewątpliwe. Wszystkie te przypadki dotyczą kobiet, które miały stosunek z mężczyznami chorymi na kiłę w okresie czynnym, co było u wszystkich stwierdzone przy pomocy badania ultramikroskopowego, które wykryło niewątpliwą obecność krętków białych w wydzielinie z owrzodzeń. Odczyn Bordet-Wassermanna był dodatnim u wszystkich, za wyjątkiem chorych na wrzód pierwotny, trwający nie dłużej niż 10 dni, co jest objawem zwykłym.

Odwrotnie u kobiet odczyn Bordet-Wassermanna był zupełnie ujemnym za wyjątkiem jednej z nich, u której po stosowaniu arsenu otrzymano odczyn wtórnie dodatni, prawdopodobnie na skutek reaktywacji, gdyż kobieta ta poroniła kilka lat temu.

Zapobiegawcze leczenie poronne polegało na wlewaniu arsenobenzolu (ogółem 1,0 do 1,2 gr.), nowarsenobenzolu (1,2 do 2,0 gr.) lub Luargolu (0,65 gr. do 1,0 gr.); dawki, jak widzimy słabe. Jeszcze słabsze dawki stosowano w przypadkach mo-

(1) Brocq. — *Bulletin Médical*. 27-1 1917.

(2) *Bulletin de l'Académie de Médecine* Nr. 20, pos. z dn. 20-V 1919.

(3) Fournier i Guénot. Abortion de la syphilis par les Arsénobenzols employés dès la période d'incubation. *Presse Médicale*, XXVII, Nr. 55, str. 554-555; 1-X-1919.

źliwego zakażenia zupełnie świeżego, np. 0,6 gr. arsenobenzolu w postaci dwukrotnych wlewań.

Należy zaznaczyć, że wśród wszystkich tych kobiet objawy kiły w następstwie nie występowały.

Okres obserwacji w większości przypadków trwał 2 a nawet 3 lata.

Tak samo, jak każdy badacz, przeprowadzając szereg doświadczeń pozostawia osobniki kontrolne, tak też autorowie, chociaż coprawda mimowoli mieli możliwość porównać swoje wyniki z biegiem normalnym zakażenia.

Mianowicie pięć kobiet przedtem zdrowych i zakażonych w warunkach takich samych, jak czterdzieści poprzednich, nie zgodziło się na leczenie zapobiegawcze, to też po upływie zwykłego przeciągu czasu wystąpiły u nich typowe wrzody kiłowe.

Inny przypadek jest równie pouczający: jedna z kobiet, poddana leczeniu zapobiegawczemu, pozostała zdrową; lecz po ponownym stosunku ze swoim kochankiem, który nie chciał się leczyć i miał wrzody jeszcze niewygojone, uległa powtórnemu zakażeniu i rozwinęły się u niej wrzody na nozdrzach.

Trudno o poważniejsze fakty kliniczne i doświadczalne, na których można byłoby opierać wywody o skuteczności zapobiegania rozwojowi kiły. Jedynym zastrzeżeniem, jakie czynią FOURNIER i GUÉNOT, jest przypomnienie, że istnieją przecie krętki odporne na działanie arsenu; ponieważ jednak zdarza się to nadzwyczaj rzadko, to możemy najzupełniej zgodzić się z autorami, że „przeprowadzane systematycznie od chwili przypuszczalnego zakażenia leczenie poronne nowarsenobenzolowe (6 do 8 wlewań — ogółem 2,0 do 2,5 gr.) stanie się niewątpliwie ważną bronią dla walki z kiłą w profilaktyce społecznej“.

Pomimo jednak tych zachęcających wyników, potwierdzonych następnie przez innych badaczy, zwłaszcza zaś przez LÉVY-BING'A, GERBAY'A, SPILLMANN'A i w jednym ciekawym przypadku LAURENT'A zakażenia się dziecka od mamki, zapobiegawcze stosowanie przeciwikiłowe leków nie weszło w zwyczaj. Czyż możemy temu się dziwić, jeżeli przypomnimy sobie, że szczepienia Jennerowskie wprowadzono w życie dopiero

pod naciskiem praw i że szczepienie ochronne przeciwtyfusowe pomimo, iż w czasie wojny dało tak wspaniałe wyniki, w cywilnej praktyce codziennej pozostało, rzecz można, martwą literą.

Wraz z wieloma innymi sądzimy, że przyczyny tego należy szukać w pewnych trudnościach w związku z zastrzykami i w przykrych niekiedy reakcjach organizmu. I rzeczywiście, starano się wprowadzić zamiast podskórnego szczepienia — szczepienie *ab ore*, nad łatwością stosowania którego nie potrzebujemy się chyba zastanawiać.

Nie wchodzi bynajmniej w zakres pracy niniejszej omawianie sprawy możliwości osiągnięcia odporności, dla wielu autorów bardzo problematycznej, przy pomocy wprowadzania szczepionek *bakteryjalnych* przez przewód pokarmowy; pogląd ten ma bardzo wielu przeciwników; chodzi nam tu jedynie o ustalenie pewnego faktu zasadniczego.

Mianowicie zapobieganie przy pomocy szczepionek *bakteryjalnych* ma na względzie wywołanie pewnego odczynu ze strony organizmu, i właśnie jako skutek tego odczynu powstaje odporność.

Zapobieganie lekarskowe polega na zgoła odmiennym zasadzie. Przeciwstawia się ono zapobieganiu szczepionkowemu i daje się porównać z zapobieganiem przy pomocy surowic leczniczych.

Te ostatnie posiadają wyraźne i swoiste własności antytoksyczne i często również przeciwbakteryjne; zupełnie tak samo zapobieganie lekarskowe może być uskutecznione tylko przy pomocy takiego leku, który obdarzony jest wyraźnymi, silnymi i swoistymi własnościami przeciwdrobnoustrojowymi.

Zapobiegawcze stosowanie arsenu

przez przewód trawienny

Fourneau⁽¹⁾, pokonał o ile się zdaje trudności, jakie metoda ta nastęrcza i otrzymał związek arsenu w wysokim sto-

(1) E. Fourneau.— Sur l'emploi de l'acide oxyaminophénylarsinique et de acides arylarsiniques en général dans le traitement des spirilloses et des trypanosomiasés (praca podana przez prof. Roux). Ann. Inst. Pasteur, XXXV, Nr 9. str. 571—574; IX—1921.

pnia krętkobójczy i najzupełniej się nadający do podawania go przez przewód trawienny.

Przygotowany przez niego Stowarsol jest z punktu widzenia chemicznego solą sodową kwasu oksy-amino-fenylarsenawego.

Pierwsza ta publikacja FOURNEAU, jest wyjątkowo zajmująca; zajmiemy się nieco dalej jej stroną chemiczną, narazie zaś zwrócimy uwagę na szczególnie ciekawy, mianowicie że punktem wyjścia wszystkich badań tego autora jest ostra krytyka prac EHRlich'a-HATA'Y nad kwasem oksy-amino-fenylarsenawym i nad atoksylem.

Innym razem dawniej jeszcze wykazał FOURNEAU, jak nieczyste były różne próbki atoksylu niemieckiego, i że jedne z nich były bardziej trujące od innych; zawierały one dużą domieszkę soli sodowej kwasu arsenawego, o wybitnych własnościach trujących, znacznie wyższą od ilości spotykanej w organicznych związkach arsenowych, będących w powszechnym użyciu. Zdaniem FOURNEAU większość przypadków ciężkich powikłań, jakie powstają przy podawaniu atoksylu, należy poddać ścisłemu zbadaniu.

Co się tyczy współczynnika L/T (dawka Lecznicza, dawka Trująca) dla kwasu oksy-amino-fenylarsenawego, to zdaniem HATA jest on takim samym, jak dla dwuoksy-dwuamino-arseno-benzolu (606); jednakże, mówi dalej HATA, kwas ten prowadzi do takich samych zaburzeń w układzie nerwowym, drgawek i kręcenia się w kółko „myszy tańczących“, jakie wywołuje kwas dwuchlorofenylarsenawy, i z tego względu nie może być wprowadzonym do lecznictwa.

Otóż twierdzenie ERlich'a-HATA'Y uważał FOURNEAU za niedostatecznie poparte głębszemi doświadczeniami, zwłaszcza zaś zwraca uwagę na wątpliwość względem czystości tego związku arsenu z punktu widzenia chemicznego.

Podług jego wskazówek MADINACEITIA (Madryt), TREFOUEL i PUYAL przyrządzili kwas oksy-amino-fenylarsenawy i jego sól sodową absolutnie czystą i białą.

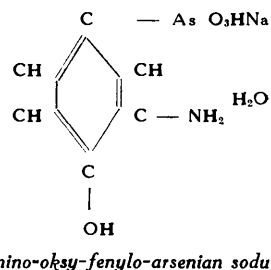
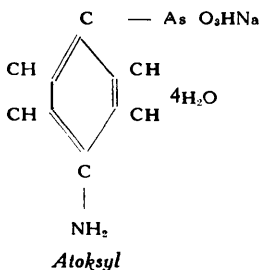
Ta sól sodowa rozkłada się dość szybko pod wpływem powietrza; roztwory jej przy utlenianiu się czernieją i własności ich trujące wzrastają w stosunku proporcjonalnym do starzenia się roztworu.

Badania biologiczne i doświadczalnenad kwasem oksy-amino-fenilo-arsenawym (189)

Preparat 189 był badany pod względem biologicznym i doświadczalnym przez NAVARRO-MARTIN'A⁽¹⁾ w przypadkach chorób świdrowcowych i przez LEVADITI i NAVARRO-MARTIN'A⁽²⁾ w przypadkach choroby krętkowej kur i kiły doświadczalnej królika.

W przypadkach zakażeń świdrowcowych NAVARRO-MARTIN stosował kwas arsenowy (pięciwartościowy) w postaci soli sodowej kwasu aminofeniloarsenowego czystego, przyrządzonego bądź to przez TREFOUEL'A, bądź też przez MADINACEITIA.

Sól jędnosodowa kwasu 3-amino-4-oksyfeniloarsenowego zawiera 26,5% arsenu i różni się od atoksylu, zawierającego 24% arsenu, obecnością jednej grupy fenolowej i zmianą miejsca grupy aminowej, jak to można zauważyć z niżej podanych wzorów:



Dawka śmiertelna dla myszy wagi 20 gr. wynosi 45 mgr.; 30 mgr. myszy znoszą zupełnie dobrze; 35 mgr. prowadzi do za-

(1) Navarro-Martin. — Sur l'emploi de l'aminophénylarsinate de soude, dans le traitement des trypanosomiasés, *Annales de l'Institut Pasteur* XXXVI Nr 1, str. 38—45; 1—1922.

(2) Levanditi i Navarro-Martin. — Action préventive et curative dans la syphilis du dérivé acétylé de l'acide oxyaminophénylarsinique (sel de soude). *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences*, CLXXIV, Nr 13, str. 893; posiedz. 27 III—1922. — Action thérapeutique de l'acide oxyaminophénylarsinique dans la spirillose des poules et la syphilis expérimentale du lapin. *Annales de l'Institut Pasteur*, XXXVI, Nr 1; str. 46—52; 1—1922.

trucia myszy, co na zewnątrz objawia się swoistym t. zw. tańcem myszy.

Własności trujące rozczynów 189 wzrastają, jeżeli rozczyny te nie są zabezpieczone od wpływu powietrza; wystarcza już 3 dni, aby płasawica arsenowa wystąpiła pod wpływem dawek mniejszych nawet niż 25 mgr.; zatem pod wpływem powietrza jadowitość wzrasta po upływie trzech dni o 30%.

Zresztą dawka lecznicza jest znacznie niższą od dawki trującej, gdyż w przypadkach zakażeń świdorcowych myszy (*Trypanosoma Brucei*) wystarczało już 7 mgr. soli na 20-gramową mysz, aby w 100% przypadków otrzymywać stale wyleczenie (2 miesiące bez nawrotów).

Jeżeli więc przyjmujemy, że dawka najwyższa preparatu 189, znoszona jeszcze przez mysz wagi 20 gr. wynosi 35 mgr., dawka zaś lecznicza — 7 mgr., to dla współczynnika chemiczno-leczniczego w przypadkach zakażeń świdorcowych myszy otrzymamy wartość $L/T=1/5$. Rzecz jasna, że współczynnik ten jest znacznie udatniejszym niż współczynnik atoksyłu, (który wynosi $1/2$) lub arseno-fenylo-glicyny (wynoszący $1/3$). Preparat ten podług NAVARRO-MARTIN'A, ROEHL uważał odpowiedni dla przeprowadzania *Therapiam sterilisantam magnam* EHRLICH'A.

W swoim czasie mówiliśmy o wynikach leczniczych, otrzymanych przez BROWN'A i LUISE PIERCE przy pomocy kwasu fenylo-glicyno-amido-p-arsenawego JACOB'A i HEIDELBERGER'A; dokładny rozbiór tych doświadczeń można znaleźć w *Journal de Physiologie et de Pathologie générale* za ostatnie lata. Otóż, zdaniem NAVARRO-MARTIN'A, współczynnik chemio-leczniczy fenylo-arsenianu-sodu-glicyno-amidowego wynosi nie $1/8$, jak to twierdzą pierwsi eksperymentatorzy amerykańscy, lecz zaledwie $1/3$; zgadza się to z danymi LÉGER'A i TEJERA a nawet z tem co pisze w ostatnich swych pracach sam BROWN.

Doświadczenia z *Trypanosoma Rhodesiense* dają podobne wyniki; naogół niezbędna dawka jest tu może nieco niższą. Jeżeli zaś świdorce nie znikają w ciągu 24 godzin po zastrzyku, to z reguły następują nawroty.

Ciekawym jest szczegół, że przy stosowaniu preparatu 189 świdrowce nie przybierają cech odporności względem arsenu.

NAVARRO-MARTIN i STEFANOPULO⁽¹⁾ podali wyniki podobnych doświadczeń ze świnkami morskimi, zakażonymi Trypanosoma Brucei i Rhodensiense, przyczem kilka przypadków wyleczenia zauważyli już po stosowaniu 0,05 gr. amino-fenyloarsenianu sodu na kilogram wagi; przy stosowaniu zaś 0,10 gr. na kilo i wyżej wyleczono wszystkie zwierzęta

Te same wyniki otrzymano również z Trypanosoma gambiense; tutaj dawka lecznicza wynosi 0,07 gr. na kilo.

FOURNEAU i NAVARRO-MARTIN⁽²⁾ przy współpracy pana i pani TREFOUËL, zajęli się również zbadaniem działania różnych pochodnych grupy arsenowej, w szczególności zaś pięciu izomerów preparatu 189 (z pośród możliwych 9-ciu) i wprowadzili nową grupę aminową, która w myśl rozumowań teoretycznych powinna była wzmocnić działanie lecznicze tego związku. Ci sami autorowie zbadali również sprawę wpływu na kwas fenyloarsenawy jednej, dwóch lub trzech grup aminowych i jednej lub dwóch grup fenolowych.

W ten sposób dało się stwierdzić, że niektóre grupy chemiczne hamują zupełnie działanie trujące rozmaitych pochodnych arsenu na układ nerwowy myszy; pod tym względem na szczególne uznanie zasługuje pochodna amino-benzoilowa preparatu 189, czyli kwas 3-amino-4-oksyfenyloarsenawy. Jednakże niektóre z tych związków ustępują pod względem leczniczym preparatowi 189 i jeżeli nawet nie oddziałują na układ nerwowy, to za to ich dawka lecznicza o tyle się zbliża do dawki trującej, że uniemożliwia wprowadzenie ich do lecznictwa.

W każdym bądź razie z doświadczeń tych, przeprowadzonych w tak szerokim zakresie wynika, że działanie lecz-

(1) Navarro-Martin i Stefanopulo. Action de l'aminophénylarsinate de soude sur les trypanosomiasis expérimentales du cobaye. Comptes-rendus de la Société de Biologie LXXXVI, Nr 13, I.IV—1922.

(2) Fourneau i Navarro-Martin. Traitement des trypanosomiasis expérimentales par les acides oxyaminophénylarsiniques. Comptes-rendus de la Société de Biologie LXXXVI, Nr 37 str. 1197; 9.XII—1922.

nicze preparatu 189 w przypadkach chorób świdrowcowych jest bardzo silnem, współczynnik L/T jest znacznym. Dodać nadto należy, że sól sodowa kwasu oksyamino-fenyloarsenowego miejscowo bólów żadnych nie powoduje i przy wstrzykiwaniu podskórnem nie piecze.

Profilaksja lekarstwowa arsenowa

i zakażenie krętkowe kur

Co się tyczy zakażeń krętkowych kur, to *pierwsza próba zapobiegawczego stosowania leków* przeprowadzona była właśnie z preparatem 189. Kurze zdrowej wprowadzono 0,5 cm.³ krwi zawierającej znaczne ilości krętków i jednocześnie wstrzyknięto pod skórę 0,2 gr. preparatu 189 na 1 kgr. wagi; kura zakażeniu nie uległa. Te same wyniki daje 0,1 gr. tego preparatu; jeżeli jednak zastrzyk wykonać na 4 dni przed zakażeniem, to pozostaje on bez skutku.

Wyniki badań wykazują, że minimalna dawka lecznicza i zapobiegawcza soli sodowej kwasu oksymino-fenylo-arsenowego wynosi w przybliżeniu 0,05 gr. na 1 kgr. wagi, zatem stosunek L/T odpowiada $\frac{1}{8}$.

Działanie kwasu oksyamino-fenyloarsenowego, czyli preparatu 189

i jego acetylowej pochodnej czyli preparatu 190,

w przypadkach kiły doświadczalnej

W przypadkach kiły doświadczalnej najwyższa dawka preparatu 189 jaką organizm jeszcze znosi odpowiada 0,4 gr. na kilogram, przy wstrzykiwaniu podskórnem w postaci roztworu wodnego, i 0,25 gr. na kgr. przy wlewaniu dożylnem. najmniejsza dawka lecznicza wynosi 0,175 gr., wprowadzanych podskórnem. Prób stosowania zapobiegawczego nie przeprowadzano.

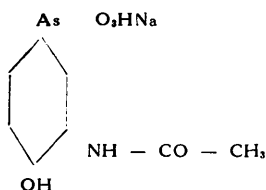
Przy stosowaniu zawiesiny olejowej 10% preparatu 189, krętki znikają już nazajutrz po zastrzyku pod wpływem 0,1 gr. tej soli na kgr., wprowadzonej wśródmięśniowo. Dawki mniej-

sze wynoszące 0,05 gr. na kilo wagi, żadnego działania leczniczego nie wywierają.

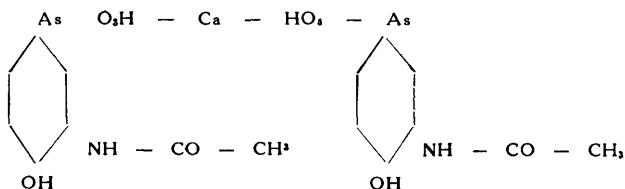
Zatem minimalna dawka lecznicza zawiesiny olejowej jest mniejszą od dawki minimalnej rozczyńców wodnych; naogół jednak współczynnik L/T jest nieco wyższy niż w przypadkach zakażeń krętkowych, wynosi bowiem $\frac{1}{4}$.

Korzystamy ze sposobności, aby podkreślić ten fakt, gdyż przeczy on zdaniu niektórych autorów, przeważnie niemieckich, którzy chcieliby uważać działanie na krętki kurze za ostateczny sprawdzian leczniczy siły działania danego preparatu, przeznaczonego dla leczenia kiły u ludzi!

LEVADITI i NAVARRO-MARTIN wypróbowali również nowy związek arsenu, preparat 190, będący pod względem chemicznym acetylową pochodną kwasu oksyamino-fenyloarsenowego (jego soli sodowej):



Działanie lecznicze tego preparatu jest nieco słabsze od działania preparatu 189, to samo da się powiedzieć również o jego soli wapiennej, której wzór tak się przedstawia:



Powyższe dane doświadczalne potwierdzili dla przypadków kiły LEVADITI i NAVARRO-MARTIN (1).

(1) Levaditi i Navarro-Martin. *Loco citato*. U małpy, następnie w 2 przypadkach u ludzi, były to we Francji pierwsze próby zapobiegania rozwojowi kiły u ludzi.

Co się tyczy własności leczniczych to stosowany doustnie preparat 190 może prowadzić do szybkiego i ostatecznego usunięcia objawów kiłowych u królików i u ludzi.

Lekarstwowa profilaksja doświadczalna kiły

Co się tyczy zapobiegania, to LEVADITI i NAVARRO-MARTIN przy współpracy A. MARIE, wykonali próby podobne do tych, jakie MAGIAN wykonał w Anglii.

Młodzieńca lat 25 zakażono dermatropowym jadem kiłowym dn. 3.II. 22 r. przy pomocy nasieczeń skóry na obu ramionach; po upływie 2½ i 16 godzin zakażonemu w ten sposób pacjentowi podano doustnie po 2 gr. preparatu 190 (czyli ogółem 4 gramy).

Tym samym jadem zakażono małpę w okolicy łuków brwi,

U małpy po upływie pewnego czasu stwierdzono typowe zmiany chorobowe.

Natomiast u pacjenta w ciągu całego 47-mio dniowego okresu obserwacji żadnych zmian swoistych nie zauważono, odczyn Bordet-Wassermanna pozostawał stale ujemnym.

Wyniki autorów są nadzwyczaj ciekawe, gdyż nie mówiąc już o stwierdzonych przez nich własnościach leczniczych, co przedstawia wartość dokumentalną, świadcząc o sile znanych obecnie środków leczniczych przeciwkiłowych — stwierdzają dowodnie to, że po-pierwsze *można zapobiec doświadczalnie rozwojowi kiły przez użycie nowego środka o określonym składzie chemicznym* (sól sodowa acetylowej pochodnej kwasu oksyamino-fenilo-arsenawego), po-drugie zaś, że *środek ten można wprowadzać doustnie*.

Profilaksja przeciwkiłowa u ludzi.

Łatwość stosowania tego leku musiała nęcić klinicystów. To też rzeczywiście FOURNIER, GUËNOT i SCHWARTZ ogłaszają w *Annales de l'Institut Pasteur* (1) pierwsze wyniki leczenia kiły ludzkiej preparatem 189; nie będziemy zatrzymywać się nad tą pracą, gdyż pomimo, że ma ona bardzo duże znacze-

(1) Fournier, Guénot et Schwartz. Premiers résultats du traitement de a syphilis par l'acide oxyaminophénylarsinique (sel de soude) ou 189. *Annales de l'Institut Pasteur* XXXVI № 1, str. 53—62; I. 1922.

nie kliniczne sprawy profilaksji nie rozwiązuje. Pod względem leczniczym preparat 189 oddziałuje na zmiany kiłowe i ich rozwój, na odczyn wiązania dopełniacza i na stan ogólny w sposób jaknajbardziej dodatni, dający się porównać z najpiękniejszymi wynikami wlewań dożylnych arseno- i nowarsenobenzolu; jednakże skutki działania preparatu 189 robiły wrażenie jakgdyby mniej pewnych i mniej trwałych niż skutki działania tamtych dwóch preparatów. Odwrotnie zaś własności trujące są wyrażone znacznie słabiej i nawet tacy chorzy, którzy nie znoszą nowarsenobenzolu z łatwością znoszą preparat 189 w dawkach dziennych 1,2 gr., 1,5 gr. i nawet 1,8 gr.

Ostatnie badania LEVADITI i NAVARRN-MARTIN'A, zajmujące się stroną doświadczalną tej kwestji, i FOURNIER'A, GUÉNOTA i SCHWARTZ'A poświęcone stronie klinicznej (1), dotyczą sprawy stosowania *Stowarsol'u*, nie tylko w celach leczniczych, lecz również w celach *profilaktyki przeciwikiłowej*.

Badania te nabierają szczególnego znaczenia bez względu na to, że we wszystkich przypadkach stosowano je jedynie doustnie.

Co się tyczy *leczenia kiły*, to preparat 190 podawany doustnie usuwa szybko i stanowczo zmiany kiłowe zarówno u królików jak i u małp; dawka lecznicza doustna jest zbliżona do dawki przeznaczonej do wstrzykiwań podskórnych.

W praktyce ludzkiej otrzymano dodatnie wyniki leczenia w 30-tu przypadkach kiły pierwotnej, 42 przypadkach kiły drugorzędnej i w 3 przypadkach zmian trzeciorzędnych; jednakże tak samo, jak to się rzecz ma z innymi związkami arsenu przy dawkach przeciętnych (12 do 16 gr. w ciągu pierwszego miesiąca, zażywanych co 5—7 dni po 1 gr. dziennie),

(1) Levaditi i Navarro-Martin (część doświadczalna) i Fournier, Guénot i Schwartz (część kliniczna).—Recherches sur l'action curative et préventive de l'acide acétylo oxyaminophénylarsinique (190 ou Stovarsol) administré par vois digestive dans la syphilis. *Annales de l'Institut Pasteur*, XXXVI N° 11 str. 729—746; XI, 1922.—Fournier, Levaditi, Navarro-Martin i Schwartz.—Action préventive, dans la syphilis, du dérivé acétylé de l'acide oxyaminophénylarsinique (sel de soude); note présentée par M. Roux. *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences* CLXXIV, N° 21, 1380, 22.V. 1922.

dawały się zauważyć reakcje natychmiastowe: gorączkowe, lub późno-rumieniowe; zauważono również kilka przypadków arseno-opornych, w których nastąpiła poprawa pod wpływem leczenia bizmutowego.

W przypadkach kiły doświadczalnej działanie zapobiegawcze 190 zdaje się być bardzo znacznem: dla sprawdzenia tego działania zakażano zwierzęta w sposób dwojaki: po pierwsze stosowano zwykle metody nasiekania lub wcierania do skóry mosznej, powtóre zaś zakażano zwierzęta drogą płciową, przez stosunek zdrowych samic z samcami mającymi wrzody kiłowe na napletku.

Doświadczenie wykonane zarówno w Instytucie Pasteur'a, jak i w Hôpital Chochin, z zarazkiem Pg i z zarazkiem Truffi wykazały, że kwas acetylooksyaminofenyloarsenawy wywiera znakomity wpływ zapobiegawczy w przypadkach zakażeń doświadczalnych krętkiem bladym (*Treponema pallidum*). Wprowadzony doustnie po upływie 2, 6, 12, 24 godzin, dwóch a nawet siedmiu dni od chwili zakażenia królika znacznymi ilościami tego zarazka, preparat 190 *wstrzymuje rozwój kiły*. Wyniki takie same otrzymano w przypadkach zakażeń naturalnych.

Wobec wyników tych doświadczeń nie ulega wątpliwości, że *preparat 190 posiada bardzo wyraźne własności zapobiegawcze*.

Drugie doświadczenie na człowieku wykonano z pacjentem, który nie miał nigdy żadnych objawów kiły i u którego odczyn Bordet-Wassermanna pozostał ujemnym.

Doświadczenie to dowodzi, że tak samo jak się ta rzecz miała ze zwierzętami, kwas oksyaminofenyloarsenawy podawany doustnie w ilościach od 2 do 4 gramów, po upływie 2½ do 5 godzin od chwili zakażenia, *zabezpiecza człowieka od doświadczalnego zakażenia kiłowego*.

Na początku niniejszego artykułu mówiliśmy o wynikach zadawalających, które otrzymali FOURNIER i jego współpracownicy w Hôpital Cochin przy pomocy wlewań dożylnych nowarsenobenzolu. Otóż ci sami autorowie przedsięwzięli nowe badania nad profilaktyką; przytaczać tutaj *in extenso* ich spostrzeżeń nie sposób, musimy jednak powiedzieć, że wyniki tych prac zdają się być bardzo pomyślne.

W dziewięciu przypadkach FOURNIER, GUENOT i SCHWARTZ usiłowali zapobiec rozwojowi kiły u kobiet, których mężowie mieli wrzody ze stwierdzonymi bakterjologicznie krętkami.

Zaznaczymy, że czas trwania tych szankrów wahał się w granicach od kilku dni do trzech tygodni; zatem niektóre z tych kobiet były prawdopodobnie zakażone najwyżej od trzech tygodni.

Wszystkie te kobiety, u których wywiad i ujemny odczyn Bordet-Wassermanna pozwalał wyłączyć istnienie kiły dawniejszej, były poddane leczeniu zapobiegawczemu preparatem 190, stosowanym doustnie, w ilościach od 1,0 gr. do 1,5 gr. dziennie, czyli ogółem 4 do 7 gramów, w ciągu 5 do 6 dni. We wszystkich przypadkach *leczenie to zapobiegło rozwojowi choroby, która pozostawiona sama sobie, prawdopodobnieby się rozwinęła.*

Tak więc, co się tyczy zapobiegania, to mimo zastrzeżenia, które nasuwa stosunkowo mała jeszcze ilość takich przypadków, wydaje się nam, że *lekarstwowa profilaksja przeciwiłowa weszła w okres urzeczywistnienia praktycznego.* Odczyny powstające pod wpływem działania tego leku ograniczają się do rzadkich przypadków umienia.

Musimy również zwrócić uwagę na przypadki oporności, na działanie arsenu, co stwierdzili ci sami autorowie; zdaniem ich sprawa ta może być przyczyną niepowodzenia profilaktyki.

Te wszystkie fakta, jak również nieco słabsze działanie tego związku na objawy kiły niż działanie nowarsenobenzolu i stosunkowa częstość nawrotów nie pozwalają jeszcze przypuszczać, aby preparat 190 mógł wejść w użycie powszechne o charakterze produktu czysto leczniczego, stosowanego przez przewód pokarmowy w przypadkach kiły. Odwrotnie zaś w tych przypadkach, kiedy leczenie nowarsenobenzolowe w postaci zastrzyków dożylnych nie może być przeprowadzonym np. ze względu na odległość, dzielącą pacjenta od lekarza, stosowanie tego środka jest najzupełniej wskazanem.

W małych dawkach preparat 190 może być używany z powodzeniem zamiast arsenu metaloidowego i jego soli w przypadkach niedokrwistości, wychudnięcia i t. d., gdyż oddziaływanie jego na stan ogólny chorych nie ustępuje w niczem działaniu innych związków arsenowych.

W każdym bądź razie o potrzebie *stosowania zapobiegawczego stowarsolu decyduje lekarz*, który ma teraz prawo i możność próbować *uprzedzania rozwoju kiły*, a już widzieliśmy, że szeroko zakreślone i skrupulatnie przeprowadzone badania doświadczalne wskazują, że w tym kierunku preparat ten posiada właściwości niezaprzeczalne.

Należy więc przypuszczać, że dzięki łatwości stosowania stowarsolu, odegra on wybitną rolę w profilaktyce kiły i przysłuży się do zwiększenia wykazu wyników pomyślnych, które natchnęły FOURNIER'A i LEVADITI i ich współpracowników myślą przeprowadzenia arsenizacji zapobiegawczej w przypadkach podejrzanych o kiłę, odpowiadającej chinizacji zapobiegawczej w przypadkach zimnicy i mającej, jak sądzimy, równie świetną przyszłość przed sobą.

Dr. R. PIERRET.

D I G I T O L

Tinet. Digitalis titrata

Niedomoga serca—Zapalenie mięśnia sercowego—Wada serca—
Puchlina brzuszna—Otyłość—Zapad—Zapalenie płuc.

Dawka: 15—30 kropli 3 razy dziennie.

Flakon zawiera 15 grm.

Przemysłowo Handlowe Zakłady Chemiczne
L U D W I S S P I E S S i S Y N

Sp. Akc.
W A R S Z A W A.

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

REDAKTOR **Dr. S. OTOLSKI.**

Zakłady Drukarskie F. Wyszynskiego i S-ki, Warszawa, Warecka 15.

