



BIOLOGJA EKARSKA

MIESIĘCZNIK POŚWIĘCONY NAUKOM BIOLOGICZNYM
POZOSTAJĄCYM W ZWIĄZKU Z MEDYCYNĄ

WYDAWANY POD KIERUNKIEM
DR. S. OTOLSKIEGO

TOM XIV (1935 r.)

ZESZYT Nr. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 i 10

AKCJA I ADMINISTRACJA, ULICA DANIŁOWICZOWSKA 16
WARSZAWA

SPIS RZECZY

Tom XIV (1935 r.)

Wykaz artykułów oryginalnych.

- Prof. Dr. Fr. Walter.* Związki arsenowe i bismutowe w leczeniu kiły. Str. 1 12; 49—107.
- Doc. Dr. M. Gedroyć.* Znaczenie dynamiki krwi i hemolizy dla transfuzji. Str. 13—48.
- H. Scheuring.* Obecny stan nauki o krzepieniu krwi. Str. 108—136.
- Doc. Dr. A. Dmochowski.* O współczesnym stanie chemji i fizjologii kwasów nukleinowych. Str. 139 171; 189—230.
- Dr. P. Remlinger.* Biologiczne metody wczesnego rozpoznawania ciąży. Str. 173—187; 269—284.
- Doc. Dr. S. Ziemecki.* Ciężki wodór i ciężka woda. Str. 231—253.
- Dr. A. Przeździecka.* Badania doświadczalne nad metodyką oznaczania witaminy A. Str. 245—267.
- Doc. Dr. M. Gedroyć.* O niektórych właściwościach fizjologicznych i fizyko-chemicznych hormonu płciowego żeńskiego. Str. 285—295.
- P. Florentin.* Zagadnienie osteogenezy normalnej i patologicznej. Str. 297—334.
- Prof. M. L. Genevois.* Przemiana komórkowa ciał glucydowych. Str. 335—362; 411—431.
- Sprawozdanie z drugiej konferencji dla standaryzacji witamin. Str. 363—376.
- Dr. J. Marzecki.* Rola promieniotwórczości i energetyzmu w procesach biologicznych. Str. 381—410.
- Sprawozdanie z drugiej konferencji dla standaryzacji hormonów płciowych. Str. 433—445.
- Dr. F. Meidinger.* Zagadnienia z fizykochemji biologicznej:
pH. Str. 447—455.
Lepkość. Str. 457—464.

BIOLOGJA LEKARSKA

Wydawana pod kierunkiem Dr. S. OTOLSKIEGO

Rok XIV. — Nr. 1

Styczeń 1935

ZWIĄZKI ARSENOWE I BISMUTOWE W LECZENIU KIŁY

podał

PROF. DR. FRANCISZEK WALTER

Dyrektor Kliniki Dermatologicznej U. J.

ZWIĄZKI ARSENOWE.

Czterechsetletnie doświadczenie stosowania rtęci w leczeniu zakażenia kiłowego, stuletnie stosowanie jodu w tychże samych celach, nie mogło pomimo dobrych leczniczych wyników zadowolnić lekarzy, dość często bowiem zdarzało się, że środki te z rozmaitych przyczyn nie doprowadzały do wyleczenia kiły. Jednak długie lata mijały, a arsenał środków przeciwikiłowych nie wzbogacał się żadnym nowym, skutecznym środkiem leczniczym. Dopiero odkrycie Ehrlicha, dokonane przed 25-tu laty i wprowadzenie do lecznictwa przeciwikiłowego arsenobenzolu i jego pochodnych, było punktem zwrotnym w leczeniu kiły, co więcej, było niejako momentem wyzwalającym, bodźcem pobudzającym badaczy do poszukiwań za nowymi środkami przeciwikiłowymi, czy nowymi metodami leczniczymi. Zapas środków leczniczych, wzbogacony tak znakomicie przez przetwórcę Ehrlichowski, uzupełniony został bismutem; na nim jednakowoż nie wygasa szereg nowych środków przeciwikiłowych, w próbach bowiem pozostawały i pozostają jeszcze: złoto, antymon, mangan, telur, vanadium, kadm, nie znajdując jednak dotychczas szerszego zastosowania.

Mimo naprawdę bogatego zapasu środków przeciwikiłowych, którymi dziś o wiele skuteczniej niż dawniejsi lekarze zwalczać

możemy zakażenie, dalecy jesteśmy od ideału leczenia, a różnorodne sposoby podawane i polecane przez różne szkoły, nietylko nie przyczyniają się do skrócenia drogi wiodącej do wyznaczonego celu, ale nawet stawiają w kłopotliwym i niepewnym położeniu lekarzy, szukających pewnych wytycznych leczenia. Wiele jest bowiem metod leczenia kiły diametralnie nieraz różnych od siebie, że przytoczę choćby zapatrywania dzisiejszej szkoły francuskiej, leczenie maksymalne Ericha Hoffmanna, leczenie przedłużone Almkvista, najnowsze zapatrywania szkoły wiedeńskiej i t. p.

A przecież cel przyświecający lekarzowi jest prosty i jasny, zniszczenie krętków białych w ustroju, zniszczenie doszczętne, bez jakiegokolwiek szkody dla samego ustroju.

Myśli o jednorazowym wyjałowieniu zakażonego kiłą ustroju jednym wstrzyknięciem środka o pewnej chemicznej strukturze, nie udało się urzeczywistnić nawet Ehrlichowi, *Therapia sterilisans magna* pozostała nadal przedmiotem prób i dociekań badaczy. Sam arsenobenzol nie zdołał usunąć z ustroju wszystkich krętków białych; sprawa powstawania mimo leczenia późnych zmian kiłowych w narządach wewnętrznych, jak również i w układzie nerwowym, pozostała nierozwiązana, odczynny serologiczny utrzymujący się stale jako dodatni, mimo leczenia i mimo braku istnienia stwierdzalnych zmian chorobowych, pozostają nadal nierozwikłaną zagadką.

Sposób współczesnego leczenia przeciwkiłowego opiera się nie na jednym środku, ale na kilku, które zazwyczaj bywają stosowane naprzemiennie; dominuje leczenie mieszane, sprzężone, arsenobenzolowo - rtęciowe, względnie arsenobenzolowo - bismutowe. W pomoc wyczerpanemu ustrojowi, niezdolnemu współdziałać w sposób właściwy podczas leczenia, przybyło leczenie dopełniające, nieswoiste, jak np. leczenie zimnicą. Nad problemem współczesnego leczenia przeciwkiłowego góruje jednak doniosłe zagadnienie istnienia dobrej sprawności ustroju, potrzebne do skutecznej walki z zakażeniem kiłowym, istnienie osobistego współdziałania ustroju zakażonego, wspierającego działanie swoiste środków leczniczych. Stąd błędnie musiały okazać się wszelkie próby schematyzowania metod leczniczych, bo indy-

widualne zachowanie się ustroju chorego musi wskazać właściwą drogę leczenia.

Punktem zwrotnym w metodach leczenia były początek wieku XX w czasie, kiedy Ehrlich kładł podwaliny pod naukowe zasady chemolecznictwa. Fundamentem tego gmachu był salvarsan, z którego odkryciem łączy się rozwój nowych systematycznych sposobów badania działania leczniczego środków chemicznych, na zakażone w sposób sztuczny zwierzęta. Ta metodyka badań, mimo swych niedokładności okazała się odpowiednią przede wszystkim dla badań nad leczeniem chorób pasywnych. Jednakże należy zawsze o tem pamiętać, że nie można z tych spostrzeżeń wyciągać bezpośrednich wniosków odnośnie do zagadnień leczniczych u ludzi, przebieg bowiem zakażenia w obu tych ustrojach, t. j. ludzkim i zwierzęcym, jest różny.

Studja nad chemolecznictwem datują się jeszcze od czasów Roberta Kocha, stosującego sposób wyjaławiania wewnętrznego środkami chemicznymi, zakażonego węglikiem ustroju zwierzęcego. Nie mogły się jednak ziścić przypuszczenia Kocha, bakterje bowiem inaczej zachowują się *in vitro*, a inaczej w ustroju. Skolei nowe odkrycia Behringa i Kocha w zakresie nauki o odporności, usunęły na pewien czas myśl o wewnętrznym chemicznym wyjaławianiu zakażonego ustroju.

Kiedy jednak leczenie odpornościowe zawiodło w przypadkach przewlekłych zakaźnych cierpień, myśl o leczeniu środkami chemicznymi odżyła. Punktem wyjścia nowych studjów nad leczeniem chorób zakaźnych były badania Ehrlicha nad zmianami chorobowymi w zakażonym ustroju, owocem których była teoria bocznych łańcuchów, ułatwiająca zrozumienie mechanizmu działania ciał ochronnych, powstających w ustroju pod wpływem zakażenia. W dociekaniach tych doszedł Ehrlich do wniosku, że w elementach tkankowych istnieć muszą odpowiednie chemoreceptory i one właśnie stały się osiędziskiem badań nad chemolecznictwem. Dalszym etapem badań było stwierdzenie związku zachodzącego między rozdziałem wprowadzonego do ustroju środka chemicznego, a jego działaniem farmakologicznym.

Studja nad przetworami przeznaczonemi dla leczenia określonych chorób zakaźnych, rozpoczął Ehrlich od badań nad powinowactwem barwików do tkanek ustroju zwierzęcego. Badając przyżyciową działalność tychże środków w ustroju zwierzęcym mógł stwierdzić, że zatrzymywane bywają przez pewne narządy; tak np. barwik błękitu metylenowego, wprowadzany do obiegu krwi, barwi przedewszystkiem tkankę nerwową, zwłaszcza substancję szarą mózgu. Tę właściwość barwików nazwał Ehrlich neurotropizmem. Chemiczna konstytucja środka badanego, a więc jego chemiczny charakter i chemiczne powinowactwo, jest zasadniczym czynnikiem powodującym wchłanianie barwika przez pewną komórkę ustroju. Muszą więc w żywej komórce istnieć pewne ugrupowania atomów, oddziaływujących odpowiednio z chwytną grupą barwika, a dopiero w następstwie połączenia tych dwóch grup, następuje zjawisko przyżyciowego zabarwienia składowych elementów narządu. Na tem zjawisku polega również działanie toksyn i leków, atakujących tylko te komórki, do których dzięki swym chemicznym własnościom mają szczególne powinowactwo.

Jednakże znana jest rzeczą, że te środki chemiczne użyte w celach leczniczych np. dla niszczenia pasorzytów chorobotwórczych w ustrojach ciepłokrwistych, mają również powinowactwo do komórek ważnych dla życia narządów. Według Ehrlicha do lecznictwa wprowadzać należy tylko te środki, które posiadają odpowiedni stosunek do chorobotwórczych pasorzytów (parasitotropismus) i narządów ustroju (organotropismus). Na tych własnościach polegają różnice w działaniu środków chemoleczniczych a antyseptycznych, posiadających powinowactwo bezpośrednio do drobnoustrojów chorobotwórczych. Środek chemoleczniczy działać powinien wybiórczo na pewien tylko rodzaj drobnoustrojów chorobotwórczych, nie atakując elementów składowych ustroju.

Idea, która przyświecała Ehrlichowi od zarania jego badań, myśl o wielkiem wyjałowieniu zakażonego ustroju, niestety nie doczekała się urzeczywistnienia. Jednem wstrzyknięciem środka chemoleczniczego nie można zniszczyć wszystkich chorobotwórczych pasorzytów w chorym ustroju.

W połowie XIX wieku, w cierpieniach wywoływanych zakaże-

niami świdrowcami (*Nagana, Trypanosoma Brucei*) stosowano w celach leczniczych połączenia nieorganiczne i organiczne arsenu. Doświadczalnie stwierdzono, że trójwartościowe połączenia arsenu, posiadają w tych przypadkach wybitne własności lecznicze. Jednak arsen zastosowany w kile w postaci *acidum arsenicosum* okazał się w działaniu leczniczym bezskuteczny.

W r. 1904 Ehrlich i Shiga stwierdzili korzystne działanie tak zapobiegawcze, jak i lecznicze, pewnych barwików z szeregu benzopurpuryny w chorobach białej myszy, wywołanych zakażeniem świdrowcami; szczególnie dobrze działającą okazała się czerwień trypanowa, jednak w ściśle określonej dawce, 0,3 cm³ 10%-go roztworu, w postaci podskórnego wstrzyknięcia, mniejsze bowiem dawki nie sprowadzały wyjąłwiającego działania. Stosując połączenia czerwieni trypanowej z kwasem arsenawym, można było wzmocnić jego działanie pasorzytobójcze. Podobnie dobrze działały i inne barwiki, jak błękit trypanowy, zieleń malachitowa i brylantowa, jednakże w zakażeniu kiłowym barwiki te okazały się bezskutecznymi w działaniu.

Doświadczenia te zapoczątkowały nowy etap badań nad nowoczesnym chemolecznictwem, stwierdzono bowiem, że można uzyskać działanie pasorzytobójcze bez wywołania szkód w leczonym ustroju.

Związki nieorganiczne arsenu okazały się zbyt trującymi, praktyczne wyniki lecznicze poczęto osiągać dopiero wówczas, kiedy zastosowano organiczne połączenia arsenu, bowiem toksyczność tych przetworów była mniejsza.

Jako środek przeciwkiłowy polecano początkowo kakodylan sodu, jednak to połączenie arsenu szeregu alifatycznego, wywierało zbyt słaby wpływ hamujący na rozmnażanie się pasorzytów. Dopiero połączenia aromatyczne zapoczątkowały nowy, i to już skutecznymi wynikami leczniczymi uwieńczony, szereg przetworów arsenowych. Takim przetworem arsenowym był atoxyl (w mianownictwie angielskim soamin, arsamin, we francuskim anilarsinate de soude) otrzymany w r. 1863 przez Béchamp'a, po ogrzaniu aniliny z arsenianem sodu.

Wprowadzony z początkiem XX w. do leczenia kiły atoxyl okazał się środkiem skutecznym i przewyższającym dotychczas stosowane połączenia arsenowo-barwikowe. Sprawozdania o wy-

nikach leczniczych w przypadkach zakażeń kiłowych brzmiały bardzo optymistycznie. Liczni klinicyści, jak Salmon, Lassar, Hallopeau, E. Lesser, E. Hoffmann potwierdzali skuteczność leczniczego działania atoxyłu w kile wczesnej u ludzi, a A. Neisser i Uhlenhuth w kile doświadczalnej małp i królików, przyczem zgodnie ze zdaniem wszystkich badaczy przewyższał on działanie rtęci. Atoxyl stosowano w postaci wstrzykiwań podskórnych, domięśniowych, dożylnych, dołędźwiowych, jak również jako wcierania maści; stosowany drogą doustną, powodował zatrucia.

Entuzjazm z wyników działania atoxyłu nie był jednakże trwały, osłabł on znacznie, zwłaszcza kiedy zaczęto coraz częściej ogłaszać wzmianki o toksycznym jego działaniu i to nawet po zastosowaniu dawek małych. Bardzo czułym na działanie atoxyłu okazał się nerw wzrokowy i to nie tylko u ludzi, ale także u zwierząt, tak że, w przypadkach występowania zaburzeń w widzeniu, jeżeli natychmiast nie przerwano stosowania atoxyłu, występowały bardzo poważne zaburzenia chorobowe, nawet ślepota. Stwierdzono również u zwierząt procesy zwyrodnienia w obrębie tkanki nerwowej układu ośrodkowego. W następstwie tych alarmujących doniesień wykreślono atoxyl z szeregu środków przeciwkiłowych.

Pomimo tego przykrego leczniczego zawodu atoxyl zasłużył się dla rozwoju arsenolecznictwa w sposób niezwykły. Ehrlich, odkrywając błąd we wzorze konstytucyjnym atoxyłu i ustalając wzór właściwy (sól sodowa kwasu paraaminofenylarsinowego), zrozumiał również mechanizm jego działania na krętki blade. Atoxyl nie działa na krętki poza obrębem ustroju zwierzęcego, ale działanie jego zaznacza się dopiero w zakażonym ustroju, być może po odpowiedniej przemianie. Praktycznym wynikiem tych badań było stwierdzenie faktu, że pochodne trójwartościowego arsenu wywierają działanie bezpośrednie na pasorzyty, podczas gdy połączenia 5-wartościowego arsenu posiadają działanie pośrednie; jednakże, jak się później okazało, spostrzeżenie to nie było w zupełności pewne.

Poznawszy własności farmakologiczne atoxyłu i jego stosunki wydzielania się z ustroju, zrozumiano, że zarówno jego własności pasorzytobójcze, jak i toksyczne są wynikiem działania nieroz-

łożonej drobiny arsenu, związanego z pierścieniem benzolowym. Zastosowany w celach leczniczych atoxyl ulega zmianie w ustroju, zachowując jednakże swój charakter aromatycznego połączenia arsenu; przemiana ta jest powodem jego działania farmakodynamicznego i pasorzytobójczego.

Ehrlich wspólnie z Wertheimem podjął dalszą żmudną pracę nad udoskonaleniem leczniczego działania atoxylu i owocem tych badań, wynikiem redukcji atoxylu był przetwór dwuaminoarsenobenzol.

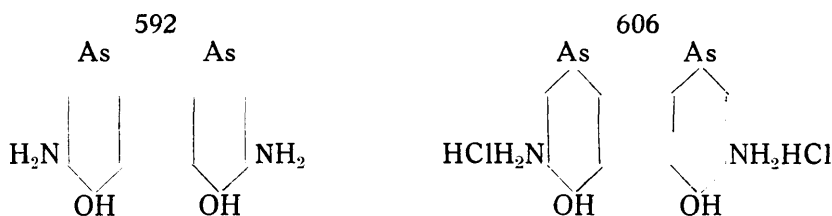
Wynikiem dalszych badań nad atoxylem było otrzymanie nowej pochodnej arsacetyny; pochodna ta na świdrowice i na krętki blade również nie działała *in vitro*, a tylko po wprowadzeniu jej do zakażonego ustroju. W dalszych etapach pracy nad atoxylem otrzymano nowe połączenia ¹⁾, wykazujące już zmniejszoną toksyczność wobec ustroju zwierzęcego, ale też zbyt nikłe i przejściowe działanie pasorzytobójcze.

Jedno z dalszych połączeń arsenu oznaczone przez Ehrlicha kolejnym numerem badań 418, arsenofenylglicyna, zwana również spirarsenem lub spirarsylem, miała już duże znaczenie dla leczenia chorób wywołanych zakażeniem świdrowcami. Działanie toksyczne arsenofenylglicyny na ustrój ludzki i zwierzęcy było stosunkowo małe, jednakże przy dostępie powietrza przetwór ulegał rozkładowi i jako taki działał już toksycznie. Arsenofenylglicyna wydzielala się z ustroju powoli, co było znaczną przeszkodą w częstym stosowaniu leku. Gromadziła się przede wszystkim w śledzionie, nerkach i wątrobie. Dalszą przeszkodą w stosowaniu tych nowootrzymanyh połączeń arsenowych było szkodliwe działanie na nerw wzrokowy. Young i Loevenhart wykazali, że wszystkie organiczne pochodne arsenu, zawierające grupę NH_2 w pozycji para w stosunku do As, mają toksyczne działanie na nerw wzrokowy; działanie to nie występuje, jeżeli grupa aminowa znajduje się w pozycji ortho lub meta.

W dalszych, następnych badaniach nad chemiczną konstytucją i działaniem leczniczym tych pochodnych arsenowych doszedł

¹⁾ Jednym z tych połączeń była wprowadzona przez Mouneyr'a do handlu, Hektyna.

Ehrlich w r. 1909 do przetworu oznaczonego numerem 592 do tak zwanej zasady salvarsanowej (Salvarsanbase) i jej pochodnej w wodzie nierozpuszczalnej chlorowoderek, oznaczonego przez niego kolejnym numerem 606, w którym to połączeniu działanie lecznicze trójwartościowego arsenu wzmocnione zostało wprowadzeniem grupy aminowej w pozycji ortho do drobiny grup hydroxylowych, będących w pozycji para.



Dwuchlorowoderek zasady salvarsanu znalazł się wkrótce w handlu pod chronioną nazwą salvarsanu, dziś określany jest jako stary salvarsan, $C_{12}H_{14}O_2N_2Cl_2As_2$. Salvarsan początkowo wytwarzany był wyłącznie przez niemieckie zakłady chemiczne Meister Lucius et Brüning Höchst, a od czasu wojny światowej wytwarzany jest w różnych państwach pod różnymi nazwami. W Polsce mamy novarsenobenzol Spiessa i Neosalutan.

Pierwsze doświadczalne próby lecznicze przeprowadzał Alit u porażenińców, poczem już od r. 1910 stosowano arsenobenzol we wszystkich ośrodkach leczniczych świata. Wyniki lecznicze potwierdziły jego niezwykle korzystne działanie, z którym żaden z dotychczas stosowanych środków leczniczych nie mógłby się równać. Salvarsan okazał się również skuteczny także w innych cierpieniach zakaźnych, jak np. w durze powrotnym, we framboezji, w chorobie wywołanej ukąszeniem szczurów, w zakażeniach świdrowcami (szczególnie przez Trypanosoma Gambiense i Rhodeniense), w zakażeniu wąglikiem i t. p.

Stwierdzono, że po zastosowaniu salvarsanu we wczesnych okresach zmiany pierwotnej można było uzyskać zupełne wyliczenie i to po jednym lub dwóch wstrzyknięciach, czego dotychczas pod wpływem leczenia rtęcią nie zdołano osiągnąć.

Jednakże salvarsan nie był we wszystkich przypadkach obo-

jętnym dla ustroju ludzkiego przetworem, zdarzały się bowiem szkodliwe objawy uboczne, stąd też wynikała potrzeba dalszych badań nad wykryciem nowych, mniej toksycznych, względnie prostszych w zastosowaniu połączeń. Przez wprowadzenie reszty sodowej sulfoxylatu formaldehydu do jednej z dwóch grup aminowych salvarsanowej zasady, otrzymano nową pochodną oznaczoną kolejnym numerem 914, dwuoksydzuamino arsenobenzol jednometylenosulfoxylat sodowy, zwany neosalvarsanem, rozpuszczający się łatwo w wodzie, oddziaływujący obojętnie i posiadający zmniejszoną toksyczność.

Przetworem arsenobenzolowym gotowym do bezpośredniego użycia po rozpuszczeniu go w wodzie był salvarsan sodowy, oznaczony kolejnym numerem 1206 (Salvarsan-natrium), jednak jak badania kliniczne wykazały, słabszy w działaniu i dlatego na szerszą skalę nie stosowany. Małe zastosowanie znalazł w lecznictwie tak zw. sulfoxylat-salvarsan Nr. 1495, właściwie ze względu na swe własności chemiczne nie należący do pochodnych arsenobenzolowych; przetwór ten trudno ulegający utlenieniu, stosowany bywa w gotowych do wstrzyknięcia 5% wyjałowionych roztworach.

Po śmierci Ehrlicha, pod kierunkiem Kollego poczęto wytwarzać połączenia arsenobenzolu z ciężkimi metalami, jak np. ze srebrem. Ehrlich, wychodząc z założenia, że odpowiednie połączenia dwu lub więcej swoich działających środków, zwiększać muszą pasorzytobójcze działanie zasadniczego środka leczniczego, próbował łączyć miedź z arsenobenzolem, jednak połączenia te nie spełniły pokładanych w nich nadziei. Wzmocnione działanie lecznicze otrzymano dopiero po połączeniu arsenobenzolu ze srebrem.

W r. 1913 równocześnie z Ehrlichem łączył arsenobenzol ze srebrnym (azotanem srebrnym, chlorkiem srebrnym, bromkiem, jodkiem srebrnym) i antymonem Danysz, przyczem najkorzystniejszy w działaniu okazał się przetwór Nr. 102, zwany luargolem.

Wytwarzany w zakładach przemysłowych w Niemczech salvarsan-srebrny, silbersalvarsan, dotychczas nie posiada jeszcze ściśle określonej formuły chemicznej. Nie ulega on szybkiemu

rozkładowi i szczególnie korzystnie działa w kile doświadczalnej królików. Neosalvarsan srebrowy, Neosilbersalvarsan jest produktem działania neosalvarsanu na salvarsan srebrowy.

Połączenie ze złotem lub platyną nie wykazywały zwiększonej siły pasorzytobójczej a poza tem, jak np. arsenobenzol złotowy, okazały się toksycznymi w działaniu.

Wyprodukowane przez M o u n e y r a t a we Francji pochodne arsenobenzolu, zawierające fosfor, jak galył lub ludył, stosowane przez pewien czas w leczeniu kiły nie okazały również wyższej działalności leczniczej nad zwykłymi pochodnymi arsenobenzolu. Również nie utrzymały się w lecznictwie połączenia arsenobenzolu z halogenami, jak np. dwuchloro, dwujodo-salvarsan. Jedynie znalazły zastosowanie połączenia cukrowe arsenobenzolu, okazujące mniejszą toksyczność, jak np. połączenie rozczynu zasady arsenobenzolu z cukrem gronowym; nr. 132 P o m a r e t'a, zwany eparseno (glukarsen) jest połączeniem zasady arsenobenzolu z glukozą i fenolem i stosowany bywa w postaci do mięszowych wstrzykiwań. Wyprodukowany we Francji i stosowany w leczeniu kiły sulfarsenol składa się z zasady arsenobenzolu i drobiny kwaśnego siarczynu sodu o zawartości 21⁰/o arsenu i stosowany bywa w sposób analogiczny, jak rozczynty novarsenobenzolu.

Połączenia pięciowartościowego arsenu. W toku swych badań zauważył E h r l i c h, że pochodne pięciowartościowego arsenu, jak np. kwas paraoxyaminofenylarsenawy, są mało trujące, jednak działanie lecznicze występuje dopiero po zastosowaniu wysokich dawek, znajdujących się tuż na granicy ich tolerancji przez ustrój. Myszy leczone temi pochodnymi arsenu, wykazywały charakterystyczny zespół objawów nerwowych, jak drgawki i niezborność motoryczną, wskutek czego otrzymały nazwę myszy płasających. Objawy te przypisywano następstwom procesu zwyrodnienia, występującego w jądrach nerwu wzrokowego i słuchowego. Dlatego też E. h r l i c h zaniechał dalszych doświadczeń, a dopiero F o u r n e a u w r. 1924 ponowił badania nad temi związkami. Doświadczenia jego, jak również doświadczenia wykonane w Instytucie R o c k f e l l e r a, pozwoliły na wyrażenie przypuszczenia, że przyczyną tych szkodliwych objawów jest zanieczyszczenie przetworu, a nie samo

połączenie arsenowe. W następstwie tych badań wyodrębniono szereg połączeń posiadających już słabe powinowactwo do narządów, a wybitne własności pasorzytobójcze, a to opierając się na spostrzeżeniach, że czynności grupy aminowej i fenolowej mają duże działanie w akcji niszczącej świdrowce; grupa aminowa w pozycji meta lub para, posiada własności odtruwające, nie wpływając niekorzystnie na akcję pasorzytobójczą.

FournEAU zauważył następnie, że najsilniejszym w działaniu niszczącym krętki jest kwas aminofenylarsinowy, jednak bardzo łatwo ulegający przemianie i nabywający wskutek tego własności toksycznych. Następnymi pochodnymi, które znalazły zastosowanie lecznicze, były stovarsol (kwas acetylo-amino-oksyfenylo-arsinowy) i treparsol. Skolei przez połączenie kwasu acetyloaminooxyfenyloarsinowego (stovarsolu) z dwuetylo dwuaminem otrzymano przetwór rozpuszczalny w wodzie, nadający się do wstrzykiwań podskórnych lub domięśniowych, t. zw. acetylarzan; w Belgii nosi on nazwę golarsylu, w Ameryce stosowany bywa jako tryparsamid (sól sodowa kwasu N-fenylo-glicynaamido-p-arsinowego) również w postaci wstrzykiwań. Prócz tych przetworów stosunkowo rzadko znajdują się w użyciu pochodne pięciowartościowego arsenu, wytwarzane we Francji jak arsaminol, będący w bliskim powinowactwie z acetylarzanem.

Rozwiązanie zagadnienia chemolecznictwa udało się dzięki podaniu przez Ehrlicha metod chemoleczniczych, mających na celu bezpośrednie działanie na pasorzyty, a nie wywierające równoczesnego szkodliwego wpływu na ustroj. Istnieć więc musi pasorzytochwytność (parasitotropizm) przy braku narządochwytności (organotropizm). Ideałem tych zabiegów chemoleczniczych miało być owo wielkie wyjąłowanie ustroju *therapia sterilisans magna*. Chemolecznictwo Ehrlichowskie skierowane było przeciw zakażeniom pasorzytniczym, a nie bakteryjnym i mimo, że dziś krętków białych właściwie nie zaliczamy do zwykłych pasorzytów, ale raczej do grupy pośredniej, to jednak wyniki lecznicze w zakażeniu kiłowym są podobne, jak w przypadkach zakażeń pasorzytami. Punktem wyjścia tej metody był jak wiadomo atoxyl.

Stosunek działania pasorzytochwytnego do narządochwytnego

go ma zasadnicze znaczenie dla celów chemolecznictwa. Ehrlich stworzył odpowiedni termin techniczny, t. zw. wskaźnik chemoleczniczy (*index chemotherapeuticus*), t. j. stosunek najwyższej dawki leczniczej, *dosis maxima curativa*, do dawki, którą ustroj znosi jeszcze bez szkody, *dosis maxima tolerata* = $I (index) = \frac{C (curativa)}{T (tolerata)}$. Im mniejszą jest wartość ułamka, tem skuteczność leku chemicznego jest większa. Ehrlich rozróżnia w tym względzie trzy możliwości: 1. wskaźnik wynosi więcej niż 1, przetwór jest toksyczny dla ustroju, 2. wskaźnik chemoleczniczy znajduje się tuż na granicy liczby 1, dawka toksyczna pokrywa się prawie z dawką leczniczą. 3. wskaźnik jest znacznie mniejszy niż 1, działanie toksyczne przetworu jest bardzo nieznaczne. Chemoleczniczy wskaźnik dla arsenobenzolu wynosi 1:10—1:30.

Farmakologia odróżnia jeszcze pojęcie szerokości działania leków, t. j. stosunek dawki wywołującej pewien określony efekt leczniczy do dawki sprowadzającej już śmierć zwierzęcia. Tę ostatnią dawkę śmiertelną, *dosis minima letalis*, w świecie zwierzęcym trudno jest ustalić, osobnicze bowiem oddziaływanie zwierzęcia na przetwory chemiczne jest różne. Badania Ehrlicha nad działaniem chemoleczniczem pochodnych arsenu opierały się na idei wzmacniania pasorzytobójczego działania w grupie aminowej, a odtruwania w pierścieniu benzolowym i uskutecznione były w zakażeniu kiłowym królików, a także i w przypadkach zakażenia myszy i szczurów krętkami O b e r m a y e r a i D u t t o n a.

(Dalszy ciąg nastąpi).

ZNACZENIE DYNAMIKI KRWI I HEMOLIZY DLA TRANSFUZJI

podał

Doc. Dr. M. GEDROYĆ.

(Dokończenie).

Wstrzykiwanie homologicznych czerwonych ciałek krwi, impregnowanych wyciągami z tkanki płucnej.

Nr. 65. Królik, wagi 1860 g, otrzymuje dożylnie 2,6 cm³ krwinek zhemolizowanych, impregnowanych przez 18 godzin w lodowni wyciągiem z płuc królika dojrzałego.

Ciśnienie krwi ze 140 mm Hg wzrasta stopniowo w ciągu kilkudziesięciu minut, osiągając swe maksimum 182 mm Hg, po czym przy nagłym spadku ciśnienia zwierzę ginie wśród objawów wstrząsu.

Nr. 67. Królik, wagi 1850 g, otrzymuje dożylnie 2 cm³ homologicznych czerwonych ciałek krwi, impregnowanych przez 6 godzin w lodowni wyciągiem z płuc królika dojrzałego. Czerwone ciała krwi po przemyciu zostały zhemolizowane.

Charakter spadku ciśnienia krwi identyczny z poprzednimi. Zwierzę po kilkudziesięciu minutach ginie.

Nr. 68. Królik, wagi 1700 g, otrzymuje dożylnie zrab z 8 cm³ zhemolizowanych czerwonych ciałek krwi, impregnowanych przez 12 godzin na lodzie wyciągiem z płuc królika dojrzałego. Śmierć zwierzęcia następuje po kilku minutach wśród objawów wstrząsu.

Nr. 69. Królik, wagi 1700 g, otrzymuje dożylnie 2,5 cm³ czerwonych ciałek krwi, impregnowanych przez 3 godziny w temperaturze 37° C wyciągiem z płuc królika dojrzałego.

Ciałka krwi wstrzyknięto *in toto*.

Krzywa ciśnienia krwi wykazuje przez kilkadziesiąt minut tendencję zwykłą. Zwierzę nie ginie. Prawdopodobnie krwinki nie uległy w ustroju hemolizie i stąd ciała wstrząsowe w nich zawarte nie ujawniły swego wpływu.

Z powyższych doświadczeń wynika, że:

1) Czerwone ciała krwi posiadają zdolność absorpcji z tkanek i komórek zwierzęcych ciał czynnych,

2) Czerwone ciała krwi z wyciągów płucnych absorbują ciała natury hipertenzyjnej (dla królika).

3) Śmierć zwierzęcia wśród objawów wstrząsu anafilaktycznego następuje najprawdopodobniej wskutek zmiany, jakiej ulegają czerwone ciała krwi poddane impregnacji i wskutek powstania ciał wstrząsowych.

4) Flokulatory ze zhemolizowanej krwi autogenicznej, homologicznej, względnie nawet heterogenetycznej w ilości 1 cm³ na 1 kg zwierzęcia, nie są niebezpieczne. Mieszaniny natomiast hemolizatów, nawet po usunięciu przez odwirowanie flokulatów, przy tem samem dawkowaniu są przyczyną bardzo silnych odczynów, względnie nawet śmierci zwierzęcia wśród objawów wstrząsowych.

5) Czynniki głodzenia zwierząt, od których bierzemy krew do impregnacji, ewentualnie dostarczających nam wyciągów z tkanek do impregnacji, jest rozstrzygającym dla toksyczności odczynów przebiegających w ustroju w tym sensie, że głodzenie wyjaławia tkanki z ciał czynnych.

To znikanie ciał czynnych z elementów morfotycznych krwi odnosi się nie tylko do ciał odżywczych, jak stwierdził Koskowski, ale również, jak wynikałoby z naszych doświadczeń, do ciał hormonalnych, wstrząsowych, grupowych i in. Tkanki zwierzęcia przy głodzeniu zachowują się podobnie, jak elementy morfotyczne krwi. Głodzenie, względnie naodwrot krążące w ustroju w nadmiarze niektóre produkty przemiany materji rozstrzygają o sile odczynu.

6) Mieszaniny hemolizatów z czerwonych ciałek krwi zwierząt karmionych prawidłowo dają podobnie, jak hemolizaty z czerwonych ciałek krwi, impregnowanych hemolizatami

z krwinek zwierząt niegłodzonych, bardzo silny i długotrwały spadek ciśnienia krwi i jej niekrzepliwość.

W wypadkach jednak, kiedy uwzględnimy czynnik głodzenia, niekrzepliwość krwi pozostaje bez zmian, inne odczyny są bardzo słabe.

7) Pewne objawy wstrząsowe, występujące po wstrzyknięciu niektórych ciał białkowych, ich produktów odbudowy i innych, moglibyśmy sprowadzić do zmian w czerwonych ciałkach krwi, wskutek czego występują odczyny między autogeniczną surowicą, a elementami morfotycznymi krwi. Rezultatem takich odczynów byłyby objawy wstrząsowe.

Jeżeli przy przetaczaniu krwi musimy zważać na to, by krew zarówno dawcy, jak i niekiedy biorcy nie uległa hemolizie, gdyż hemoliza którejkolwiek krwi jest niebezpieczną dla ustroju, powoduje bowiem w pewnych wypadkach objawy wstrząsowe, to widzieliśmy wyżej, że charakter krwinek autogenicznych możemy przez impregnację tak dalece zmienić, iż krwinki takie ulegają działaniu surowicy własnej. Objawy wstrząsowe występujące po iniekcjach takiej zmienionej krwi będą spowodowane, bądź przez jadowitość zrębów rozpadających się krwinek, bądź przez ciała toksyczne płynne uwolnione z krwinek.

Zręby homologiczne, jak widzieliśmy wyżej, nie zawsze są przyczyną (koty) objawów wstrząsowych *in vivo* mimo to w obydwu wypadkach *in vitro* mogą zachodzić odczyny aglutynacji, przy których zręby tego samego gatunku krwinek zlepiają się spontanicznie. Ten odczyn aglutynacji zrębów moglibyśmy sobie tłumaczyć tem, że ciała zawarte w krwinkach w zależności od wieku krwinek, ich zdolności absorbcyjnych i innych, są różne. Uwolnienie ciał czynnych z krwinek może prowadzić do zlepiania się zrębów. Zlepianie takie nie miałyby miejsca, gdyby ciała związane ze zrębami nie przedstawiały różnic fizyko-chemicznych.

Objaw zlepianie się zrębów tych samych krwinek przypomina poniekąd odczyn aglutynacji występujący wtedy, gdy zhemolizujemy krwinki kilku osobników embrjonalnych tej samej matki (doświadczenia wykonane na kotach).

Widzieliśmy, że wyciągi i rozciery z tkanek i narządów (zarówno jak hemolizaty z czerwonych ciałek krwi) wprowadzone

zwierzęciu drogą parenteralną, wywołują po krótszym lub dłuższym czasie objawy wstrząsowe typu anafilaktycznego lub anafilaktoidalnego, względnie zmiany w narządach wewnętrznych lityczne, hemoragiczne i inne. Rezultatem takich wstrzykiwań jest najczęściej śmierć zwierzęcia (zob. Kosmos z. 3. 1931).

Fakty tego rodzaju świadczyłyby o tem, że niektóre tkanki zwierzęce, a świeże w szczególności, zawierają w sobie ciała trujące.

L u m i é r e uważa, iż przypuszczenie, że pewne tkanki zwierzęce w stanie świeżym są jadowite same przez się, za paradoksalne i sądzi, że jadowitość ta powstaje następczo dzięki temu, że komórki tkanek i płyn humoralny, otaczający te tkanki, składają się z różnych koloidów, że zatem koloidy, które normalnie są jedne od drugich oddzielone osłonami komórkowymi, przez takie zabiegi, jak miażdżenie, maceracja, wyciąganie, zostają ze sobą zmieszane, a mieszanie to prowadzi do tworzenia się flokulatów (precipitatów), i te właśnie mają być przyczyną obserwowanych na zwierzętach objawów wstrząsowych.

Według L u m i é r e'a ²⁾ jedyną przyczyną powstawania wszelkich objawów wstrząsowych byłoby działanie mechaniczne flokulatów na naczynia krwionośne.

Niezawodnie możemy często zaobserwować śmierć zwierzęcia pozornie wskutek wytworzenia się we krwi precipitatów. Użyłem wyrażenia „pozornie“ dlatego, gdyż śmierć zwierzęcia może nie nastąpić, mimo wytworzenia się precipitatów i flokulatów, jeżeli te precipitaty nie będą posiadały równocześnie własności jadowitych, względnie jeżeli te flokulaty nie będą natury nieorganicznej w rodzaju zawiesin barowych. Właśnie flokulaty mogą być przenosicielami jadów, na podobieństwo ciałek krwi, impregnowanych jadami, które to elementy jady oddają dopiero odpowiednim tkankom, względnie ośrodkom nerwowym wywołując bezpośrednio objawy wstrząsowe.

Bezpośrednią przyczyną objawów wstrząsowych w wielu wypadkach nie są zmiany, związane z tworzeniem się flokulatów.

²⁾ L u m i é r e — C o u t u r i e: J.de Physiol. et Pathol. gen. t. 21, 1923

Fakt ten, że przemyte flokulaty tracą swoją jadowitość (Sacharoff³⁾) i nie wywołują objawów wstrząsowych świadczy najlepiej o tem (Kusama).

W całym szeregu prac wykazuje Roffo⁴⁾,⁵⁾, że hodowane tkanki izolowane, tak patologiczne jak i normalne, o ile są starsze wiekiem, są bardziej jadowite, aniżeli tkanki młode, względnie tkanki embrjonalne.

Doświadczenia przeprowadzone przeze mnie, nad jadami tkanki nerwowej i jadami tkanki płucnej⁶⁾ wykazały, że tkanka embrjonalna w jakiegokolwiek formie zastrzykiwana zwierzęciu dojrzałemu, nie wywoła śmierci zwierzęcia, flokulaty bowiem, powstające z niektórych narządów embrjonalnych nie są jadowite. Wykazałem dalej, że jadowitość tkanki nerwowej rośnie w kierunku nie tylko ontogenetycznie wstępującym, ale i filogenetycznie wstępującym. Okazało się również, że wstrząs śmiertelny u zwierzęcia uczulonego materiałem nerwowym embrjonalnym możemy tylko wtedy uzyskać, jeżeli jako dawki wywołującej, użyjemy materiału o pełnych własnościach anafilaktoidalnych (naturalnie przy stosowaniu dawki wywołującej w dosis subletalis), śmiertelnego bowiem wstrząsu nie wywołamy, ani antygenem embrjonalnym, ani antygenem pochodzącym od zwierzęcia w systemie zoologicznym należącego do klasy niższej.

Zatem nie same flokulaty są przyczyną zjawisk wstrząsowych, lecz przedewszystkiem ich jadowitość.

Z pracy nad jadami tkanki płucnej tak niniejszej, jak i poprzednich, wynika, że tkanka płucna badanych zwierząt zimnokrwistych nie posiada własności jadowitych. Jadowitość tkanki płucnej zwierząt ssących jest natomiast wybitna. Jeżeli np. wstrzykniemy dożylnie królikowi dojrzałemu nawet 1 g materiału rozartego z płuc żaby na 5—10 cm³ płynu fizjologicznego, to nie wywołamy wstrząsu anafilaktoidalnego śmiertelnego, tymczasem kilka cm³ tak samo przygotowa-

3) Sacharoff: *Virch. Arch.* 1926.

4) Roffo-Ramirez: *Biol. Med. exper.* II, 1926.

5) Roffo-Villonueva: *ibidem* II, 1926.

6) Gedroyć: *Pol. G. Lek.* Nr. 26, 1930.

nego materiału z tkanki płucnej królika dojrzałego, w rozcieńczeniu 1 : 100 w płynie fizjologicznym, wywoła zawsze wstrząs anafilaktoidalny śmiertelny.

Przemywanie flokulatów tkanki płucnej ssaków powoduje zniesienie ich jadowitości, a co zatem idzie, własności wstrząsowych i porażennych. Fakty te sprzeciwiają się zatem ekskluzywności teorii flokulatów L u m i é r e 'a. Podobnie świadczą przeciw niej zjawiska anafilaksji obserwowane na narządach izolowanych. Jeżeli weźmiemy macicę izolowaną świnki morskiej, serce żaby lub królika, to sam wstrząs nie będzie najprawdopodobniej następstwem działania flokulatów, lecz tylko odczynem, jaki zachodzi między antygenem, jako czynnikiem wywołującym, a przeciwciałem danego narządu.

Pod wpływem pewnych jądów węzowych i innych otrzymujemy typowy wstrząs anafilaktoidalny (nie mówiąc o wstrząsie anafilaktycznym), kończący się śmiercią zwierzęcia, mimo że niektóre z nich nie wytwarzają precipitatów, a działają właśnie litycznie.

A w takich zatem wypadkach mamy do czynienia z działaniem wstrząsowem jadu, atakującego bądź układ nerwowy, bądź bezpośrednio narządy odgrywające przy wstrząsach decydującą rolę, jak ściany naczyń krwionośnych, drogi oddechowe, wątroba i przede wszystkim czerwone ciała krwi.

Nie jest wykluczone, że niejednokrotnie wyniki doświadczalne otrzymane przez cały szereg autorów, przy wprowadzaniu do ustroju rozmaitemi metodami otrzymanych wyciągów z tkanek i narządów, możnaby odnieść do zmian w elementach morfotycznych krwi powstających.

Wiemy, że cechy grupowe i ciała odpornościowe, różniące między sobą organizmy, są zawarte również w niektórych tkankach, że więc wprowadzanie do ustroju wyciągów, może być przyczyną odczynów hemolitycznych, precypitynowych i wstrząsowych.

VII. MECHANIZM HEMOLITYCZNEGO WSTRZĄSU.

Jeżeli chodzi o istotę wstrząsu, który jest następstwem transfuzji krwi, to poszczególne sądy i opinie badaczy stosunkowo

dość wybitnie różnią się. Z chwilą rozbudowania zasad podziału grupowego i izogrupowego krwi, który został oparty przede wszystkim na procesach zachodzących poza ustrojem, więc na szkiełkach przedmiotowych i w probówkach, w szczególności na procesach aglutynacji i dodatkowo na hemolizie, sądzono przede wszystkim, że przyczyną, występujących po transfuzji krwi zaburzeń, jest zlepianie się krwinek i powstawanie tromboz i embolji, jednym słowem, że zaburzenia i śmierć powstają na skutek zablokowania naczyń krwionośnych a przede wszystkim naczyń włoskowatych.

Takie przypuszczenie choć nie znajduje potwierdzenia sekcyjnego możnaby przyjąć w najlepszym wypadku dla zaburzeń, występujących bezpośrednio po transfuzji krwi nieodpowiedniej. Jeżeli jednak chodzi o zaburzenia protrahowane i przypadki z zejściem śmiertelnym po kilku dopiero dniach, to nie znaleziono ani tromboz, ani embolji (L e m k e ¹⁾ L a n d a u ²⁾) i in.) i mechaniczny moment w takich wypadkach zupełnie odpada, odpada również najprawdopodobniej i we wstrząsie występującym bezpośrednio po transfuzji. Stwierdzić natomiast można toksyczne uszkodzenie nabłonka kanalików nerkowych, toksyczne zmiany w komórkach wątrobowych, wylewy krwawe w tkankach i t. d.

Słusznie też może należałoby wogóle odrzucić jako sprawdzian wartości reakcyj mogących zajść w ustroju aglutynację, a natomiast należy podkreślić znaczenie hemolizy krwi, która jest jedynym czynnikiem, jaki powinien być przy transfuzji krwi respektowany. Technika rozpoznawcza reakcyj grupowych powinna właśnie w tym kierunku być nastawiona.

Eksperyment potwierdza również znaczenie hemolizy, jeżeli bierzemy pod uwagę krew świeżą i surowicę świeżą. Jeżeli zmieszamy ze sobą krew bezpośrednio wziętą od biorcy z krwią nieodpowiednią dawcy, to albo natychmiast, albo po kilku minutach następuje hemoliza. Zjawisko to przebiega jeszcze dokładniej i szybciej w temperaturze ciała zwierzęcia ssącego. Jeżeli natomiast używamy surowic i krwinek starszych do reakcji,

1) L e m k e: Virch. Arch. 257, 415, 1925.

2) L a n d a u: Acta Path. Scand. 5, 382, 1928.

zamiast hemolizy występują zjawiska aglutynacji. To samo przy osłabieniu lub zniszczeniu komplementu.

In vivo procesy hemolizy odbywają się jeszcze szybciej. Byłaby hemoliza jedynym więc i najważniejszym czynnikiem występowania wstrząsów. Przeprowadzone przeze mnie doświadczenia wykazują jednak, że nie sama hemoliza jest przyczyną występowania wstrząsów i gdy nawet występuje hemoliza, objawy wstrząsowe mogą nie wystąpić. O tych doświadczeniach będę mówił niżej obszerniej, tymczasem chodzi o zastanowienie się jaka frakcja krwi lub krwinek powoduje objawy wstrząsowe. Stroma czy płynna zawartość krwinek?

Według danych literatury B o r c h a r d t i T r o p p ³⁾ przy pomocy stromy uwolnionej od hemoglobiny wywoływali stale gorączkę. Zobaczymy jednak, że te same objawy i wstrząs śmiertelny wywołamy przy pomocy płynnej zawartości czerwonych ciałek krwi po odwirowaniu stromy. Wspominaliśmy już, że przemyta wielokrotnie stroma nie posiada żadnych jadowitych własności, a zatem jady są tylko luźnie związane ze stromą. Aglutynacja stromy, podobnie jak aglutynacja krwinek in toto niema żadnego znaczenia dla występowania objawów wstrząsowych.

Pozostawałaby więc hemoglobina jako frakcja wywołująca ciężkie objawy wstrząsowe. Naturalnie, że stosunki ilościowe odgrywają pewną rolę, że, jak wspomniałem, pewne hemolizaty mogą być szkodliwe o tyle tylko, że gromadząca się hemoglobina w narządach unieszkodliwiających hemoglobinę (wątroba, jelito, nerka) powoduje tam pewne zaburzenie funkcjonalne, ale nie z powodu zawartości specjalnych jądów. Inne natomiast hemolizaty już w małych ilościach podane powodują ciężkie objawy wstrząsowe. Zatem jadowitość hemolizatów będzie wahała się w dużych bardzo granicach.

B o r c h a r d t i T r o p p badają oddzielnie hematynę i globinę i okazuje się, że tylko frakcja białkowa jest trującą.

Przy zatruciach chemicznymi i organicznymi jadami występująca hemoliza krwinek prowadzi również do zaburzeń z tego

³⁾ B o r c h a r d t - T r o p p : Klin. Wschr. 1136, 1928.

powodu, że w wielu krwinkach nawet w swoich własnych znajdują się często silnie działające ciała wstrząsowe.

Najprawdopodobniejszą jednak przyczyną zaburzeń wstrząsowych będzie rozpatrywanie sprawy wstrząsów z punktu widzenia objawów alergicznych lub specyficznych jądów. Podobnie jak możemy przy pomocy krwinek wywołać stany uczulenia czynnego i biernego, podobnie istnieje stan uczulenia wrodzony na wprowadzenie pewnych krwinek lub właściwiej jądów wstrząsowych w nich zawartych.

Czy jednak istnieje tylko jeden typ tych jądów i reakcji wstrząsowych, czy więcej (przynajmniej odpowiadających liczbie reakcji aglutyninowych) to kwestja, którą rozpatrzemy w ostatnim ustępie.

Niezawodnie byłoby korzystne wykonanie doświadczeń z izolowanymi narządami człowieka i zwierząt, czy narządy takie reagują na jady zawarte w krwinkach innych izo-grup ludzkich lub grup zwierzęcych. W ten sposób możnaby rzucić pewne światło na charakter wstrząsów. Trudnoby jednak było rozstrzygnąć, gdzie się kończy działanie ciał odpornościowych, a gdzie zaczyna ciał histaminowych i in.

Czy w tych reakcjach odpornościowych odgrywają rolę ciała grupowe i tylko ciała grupowe, jak chce Schiff, to pytanie.

Jeżeli bierzemy pod uwagę zjawisko aglutynacji, to bezsprzecznie tak, jeżeli bierzemy pod uwagę zjawisko hemolizy, to objaw ten już jest bardziej skomplikowany z powodu udziału w nim komplementu. Jeżeli zaś zważymy na fakt, że hemoliza niekoniecznie idzie w parze z objawami wstrząsowymi, że możemy zmieniać grupowość krwinek, niwelować obrazy wstrząsowe i t. d., to zagadnienie, czy ciała grupowe biorą istotny udział w wystąpieniu wstrząsu, poza naturalnie ułatwianiem go poniekąd przez wywoływanie hemolizy krwi jest jeszcze nierozstrzygnięte.

Wprawdzie Brahn, Schiff i Weinmann⁴⁾ wykonywują doświadczenia uczulając biernie świnki morskie wysokowartościową surowicą skierowaną przeciwko grupie A i wywołują śmiertelny i typowy wstrząs anafilaktyczny przy pomocy

⁴⁾ Brahn - Schiff - Weinmann: Klin. Wsch. 1592, 1932.

oczyszczonej (?) A substancji i pepsyny, ale czy tylko ta substancja A była czystą i czy ślady ciał białkowych lub innych nie odegrały w tem roli, to pytanie, które pytaniem jeszcze pozostaje.

Przed ostatecznem zaokrągleniem wchodzących tutaj w grę pytań przedstawię nieco obszerniej doświadczenia wykonane już dawniej⁵⁾ na zwierzętach, mające podkreślić znaczenie hemolizy krwi dla objawów wstrząsowych występujących po transfuzji krwi.

II. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA.

Czerwone ciała krwi, z krwi zawsze świeżej, odwłóknionej, przemywano kilkakrotnie (5 — 8 razy) celem usunięcia śladów surowicy. Krew hemolizowano wodą przekroploną w stosunku 1:5 lub 1:10. Hemolizat następnie izotonizowano i oczyszczano od zębłu przez odwirowanie. Do tak przygotowanego hemolizatu dodawano krwinek osobnika dającego krew do transfuzji. Czerwone ciała krwi impregnowano, bądź w ciepłocie pokojowej, bądź w t. 37 — 38° C. Celem podkreślenia zmian, zachodzących w ciśnieniu krwi po wprowadzeniu do krwiobiegu zmienionych krwinek, dodawano niejednokrotnie do hemolizatu, którym impregnowano, adrenaliny jako wskaźnika, mogących ewentualnie zajść w ustroju procesów hemolitycznych. Na podstawie bowiem już dawniej wykonanych doświadczeń, przekonaaliśmy się⁶⁾, że czerwone ciała krwi autogenetyczne, względnie krwinki nie ulegające po wprowadzeniu śródżylnem hemolizie, nie uwalniają zabsorbowanej adrenaliny i tem samem iniekcja takich krwinek nie daje zmian w ciśnieniu krwi. Po impregnacji krwinki przemywano wielokrotnie, oraz mieszano z płynem fizjologicznym w stosunku 1:2 i wprowadzano dożylnie w ilościach od 0,5 — 5 cm³ na 1 kg wagi zwierzęcia.

⁵⁾ Gedroyć; Pol. G. Lek. Nr. 19, 1932. C. R. Soc. Biol. t. 109, 295, 1931, t. 109, 298, 1931, t. 107, 873, 1931.

⁶⁾ Ostatnio doświadczenia te w całej rozciągłości potwierdził K u c z a r o w. Pol. G. Lek. Nr. 42, 1933 i Klin. Wschr. 13, Nr. 20, 1934.

AUTOGENETYZACJA KRWINEK „GRUPOWO“ OBCYCH.

Wstrzymanie objawów wstrząsowych przez impregnację krwi grupowo obcej autogenicznym hemolizatem.

Pies Nr. 3-a, wagi 7 kg. Uśpiony chloralożą. Otrzymuje dożylnie 3,5 cm³ czerwonych ciałek krwi kota, impregnowanych przez 1 godzinę hemolizatem autogenicznym tego psa, z dodatkiem adrenaliny w rozcieńczeniu 1:25.000. Impregnacja odbywała się w ciepłocie pokojowej.

Ciśnienie krwi po iniekcji podnosi się ze 172 mm Hg do 204 mm Hg, po kilku minutach opada do 183 mm Hg. ⁷⁾

Ten sam pies po 30' otrzymuje dożylnie 3 cm³ krwinek tego samego kota, impregnowanych przez 1 godzinę w ciepłocie pokojowej tylko adrenaliną w rozcieńczeniu 1 : 25000.

Ciśnienie krwi ze 183 mm Hg spada na 140 mm Hg (po kilku minutach podnosi się do 194 mm Hg II kontrola doświadczenia Nr. 3a. Pies wagi 4 kg. uśpiony chloralożą. Otrzymuje dożylnie 3 cm³ czerwonych ciałek krwi kota, impregnowanych przez jedną godzinę w ciepłocie pokojowej adrenaliną w rozcieńczeniu 1 : 25000.

Ciśnienie krwi ze 182 mm Hg spada do 92 mm Hg, poczem po kilku minutach wraca do normy.

Pies Nr. 21-a, wagi 7,05 kg. Uśpiony chloralożą. Otrzymuje dożylnie 10 cm³ czerwonych ciałek krwi kota.

Ciśnienie krwi z 210 mm Hg spada do 46 mm Hg, poczem powoli wraca do normy.

Ten sam pies po upływie 1 godziny i 30' otrzymuje dożylnie 10 cm³ krwinek z tego samego kota, impregnowanych przez 1 godzinę przy 37° C hemolizatem z krwinek własnych.

Ciśnienie krwi pozostaje bez zmian przez czas jednogodzinnej obserwacji.

Kot Nr. 19-a, wagi 3,5 kg. Uśpiony chloralożą. Otrzymuje dożylnie 3 cm³ czerwonych ciałek krwi grupy ludzkiej „A“.

Ciśnienie krwi z 72 Hg podnosi się do 134 mm Hg.

⁷⁾ Krzywe zamieszczone są w pracy cytowanej wyżej.

Ten sam kot po upływie jednej godziny otrzymuje 3 cm³ krwinek grupy „A” impregnowanych przez 1 godzinę przy 37° C hemolizatem z krwinek własnych kota.

Ciśnienie krwi pozostaje bez zmian.

Z doświadczeń tej serii wynika, że charakter grupowy krwinek heterogenetycznych, które wprowadzone dożylnie wywołują objawy wstrząsowe, połączone ze spadkiem ciśnienia krwi, jej niekrzepliwością, leukopenją i in., po impregnacji hemolizatem z przemytych dokładnie krwinek własnych biorcy (autogenetycznych), zostaje w ten sposób zmieniony, iż wprowadzenie tak zmienionych krwinek nie wywołuje objawów wstrząsowych, przyczem ciśnienie krwi nie ulega spadkowi.

Hemoliza mogąca wystąpić wskutek wprowadzenia do ustroju zautogenetyzowanych przez impregnację krwinek obcych, nie będzie przyczyną wystąpienia objawów wstrząsowych, gdyż ciała czynne, powodujące wstrząs, zostały przez impregnację unieczynnione. Nie jest więc hemoliza jak to ogólnie przyjmuje się, istotną przyczyną wystąpienia objawów wstrząsowych. Krew obca dająca normalnie objawy wstrząsowe została w ten sposób zautogenetyzowana.

Impregnacja adrenaliną krwinek grupowo obcych nie jest w stanie wstrzymać wystąpienia objawów wstrząsowych, połączonych z silnym spadkiem ciśnienia krwi. Dopiero zniesienie i zniwelowanie różnic wstrząsowych i grupowych (?) przez równoczesną impregnację autogenetycznym hemolizatem biorcy pozwala ujawnić się działaniu adrenaliny.

HETEROGENETYZACJA KRWINEK I ZMIANA CIAŁ WSTRZĄSOWYCH.

Zmiana objawów wstrząsowych występujących po infuzji czerwonych ciałek krwi izo- i heterogenetycznych, wywołana przez impregnację krwinek autogenetycznym hemolizatem.

W wypadkach, kiedy wlewania krwinek izo- i heterogenetycznych po wprowadzeniu dożylnem nie dają objawów wstrząsowych, impregnacja takich krwinek hemolizatem własnym biorcy prowadzi do wystąpienia wybitnych objawów wstrząsowych. Za-

bieg ten bowiem, jak wskazują poniższe doświadczenia, zmienia charakter krwinek, względnie jadów wstrząsowych.

Pies Nr. 10-a, wagi 6 kg. Uśpiony chloralożą. Otrzymuje dożylnie 3 cm³ czerwonych ciałek krwi królika, impregnowanych hemolizatem własnym z dodatkiem adrenaliny 1:40000. Krwinki impregnowano przez 1 godzinę w ciepłocie 37° C.

Ciśnienie krwi po iniekcji spada ze 166 mm Hg do 36 mm Hg.

Ten sam pies po upływie 30' i po powrocie ciśnienia krwi do normy, otrzymuje dożylnie 3 cm³ czerwonych ciałek krwi z tego samego królika, impregnowanych tylko adrenaliną w stosunku 1:40000, przez 1 godzinę w ciepłocie 38° C.

Ciśnienie krwi ze 176 mm Hg wznosi się do 212 mm Hg. Krzywa ciśnienia wykazuje wyraźny i charakterystyczny dla działania adrenaliny wpływ na ciśnienie krwi.

Przeprowadzone wtórne kontrole w tych samych warunkach doświadczalnych dają identyczne rezultaty.

Kot Nr. 15-a, wagi 3,4 kg. Uśpiony chloralożą. Otrzymuje dożylnie 4 cm³ krwinek świni domowej, impregnowanych przez 1 godzinę w ciepłocie 37° C hemolizatem z czerwonych ciałek krwi kota lecz innego osobnika.

Krzywa ciśnienia krwi wykazuje bardzo silny odczyn; przy czym ciśnienie krwi ze 126 mm Hg spada do 2 mm Hg. Po kilku minutach wskutek działania adrenaliny własnej ciśnienie krwi wraca do poziomu prawidłowego.

Ten sam kot po upływie jednej godziny otrzymuje dożylnie 4 cm³ krwinek normalnych tej samej świni.

Krzywa ciśnienia krwi wykazuje raczej tendencję zwyżkową.

Iniekcja kontrolna krwinek świni domowej, impregnowanych autogenicznym hemolizatem. (Kot Nr. 2-a, wagi 3,8 kg), w ilości 4 cm³ wstrzykniętych dożylnie, jako I-a iniekcja wykazuje w działaniu na ciśnienie krwi wpływ hipertensyjny.

Ciśnienie krwi ze 140 mm Hg podnosi się do 160 Hg i przez dłuższy czas obserwacji utrzymuje się na poziomie normy.

Kot Nr. 17-a, wagi 4,4 kg. Uśpiony chloralożą. Otrzymuje dożylnie 3,5 cm³ krwinek grupy ludzkiej „B” impregnowanych przez 1 godzinę w ciepłocie 37° C adrenaliną 1:40000.

Ciśnienie krwi wskutek działania uwolnionej przez hemolizę adrenaliny podnosi się ze 136 mm Hg na 310 mm Hg, po kilku

minutach opada do 146 mm Hg. Po upływie 1 godziny ustala się na poziomie 240 mm Hg.

Ten sam kot po upływie jednej godziny otrzymuje dożylnie 3 cm³ krwinek grupy „B” impregnowanych przez 1 godzinę w ciepłocie 37° C hemolizatem swoim własnym, z dodatkiem adrenaliny 1:40000.

Ciśnienie krwi (manometr obniżono o kilkadziesiąt mm Hg) ze 154 mm Hg podnosi się bardzo powoli do 222 mm Hg, po czym zaczyna się powolny, ale stały spadek ciśnienia krwi, trwający około jednej godziny. Zwierzę ginie wśród objawów wstrząsowych przy zupełnym spadku ciśnienia krwi.

Kot Nr. 23-a, wagi 4,25 kg. Uśpiony chloralożą, otrzymuje dożylnie 3 cm³ krwinek grupy ludzkiej „O”, impregnowanych przez 1 godzinę w ciepłocie 38° C swoim własnym hemolizatem z dodatkiem adrenaliny 1:40000.

Ciśnienie krwi z 207 mm Hg opada do 52 mm Hg. Po upływie 1 godziny ciśnienie krwi ustala się na 154 mm Hg.

Ten sam kot po upływie 1 godziny otrzymuje dożylnie 3 cm³ krwinek grupy „O” impregnowanych tylko adrenaliną.

Ciśnienie krwi ze 154 mm Hg podnosi się do 270 mm Hg. Po upływie jednej godziny ustala się ciśnienie krwi na poziomie 144 mm Hg.

Ocena doświadczeń drugiej serji.

Jeżeli impregnujemy czerwone ciała krwi, które normalnie nie dają przy transfuzji objawów wstrząsowych, hemolizatem izogenetycznym lecz grupowo obcym, to, po wprowadzeniu do krwiobiegu tak zmienionych krwinek, otrzymujemy wybitne objawy wstrząsowe.

Krwinki heterogenetyczne, które normalnie nie dają w określonych ilościach (np. 1 — 5 cm³/kg) objawów wstrząsowych, po impregnacji autogenetycznym hemolizatem zmieniają swój charakter w ten sposób, iż wprowadzone dożylnie, nawet w bardzo małych ilościach, dają silne czoazy wstrząsowe, które przy dawkach większych kończą się śmiercią zwierzęcia.

Biorąc więc pod uwagę wnioski wysnute również z pierwszej serji, doświadczeń, możemy powiedzieć, że ciała „grupowe” (?)

autogenetycznych hemolizatów mogą zmieniać charakter ciał czynnych, zawartych w czerwonych ciałkach krwi, w ten sposób, iż albo wstrzymują objawy wstrząsowe, występujące po transfuzji krwi grupowo obcej, bądź też objawy takie mogą wywoływać w tych wypadkach, gdy krew przetaczana normalnie tych objawów nie daje.

Naturalnie w eksperymencie musimy odrzucić wypadki tego typu, w których zarówno hemolizaty, służące do impregnacji jak i czerwone ciała krwi impregnowane mają identyczne ciała czynne.

Doświadczenia z przetaczaniem czerwonych ciałek ludzkiej grupy „B” w porównaniu z działaniem krwinek grupy „A” świadczyłyby o tem, że krwinki grupy „B”, zmienione przez impregnację wywołują, w przeciwstawieństwie do zmienionych krwinek grupy „A”, bardzo silne objawy wstrząsowe.

Krwinki grupy „O” ulegają po impregnacji analogicznej zmianie, jak czerwone ciała krwi grupy „B”. Grupa więc „O” uważana jako obojętna (uniwersalny dawca) zdaje się nie być taką. Widzieliśmy wyżej, że tak istotnie jest.

W przeniesieniu różnic izogrupowych ludzkich na ciśnienie krwi w eksperymencie zwierzęcym, grupa „A” nie daje objawów wstrząsowych o charakterze hipotenzyjnym. Jeżelibyśmy jednak podniesienie ciśnienia krwi po iniekcji krwinek normalnych grupy „A” ocenili jako objaw wstrząsowy o charakterze hipertenzyjnym, to impregnacja i w wypadku wstrząsu hipertenzyjnego nie pozostaje bez wpływu na obraz ciśnienia krwi, niwelując poziom krzywej do normy⁸⁾.

Nie jest wykluczone, że czerwone ciała krwi zwierzęce, lub raczej zawarte w nich ciała czynne mają zdolności analogiczne-

⁸⁾ Mimo, że spadek ciśnienia krwi zasadniczo należy we wstrząsach do cech charakterystycznych, to jednak poza spadkiem ciśnienia krwi inne objawy wstrząsu, nie mniej jednak czułe, jak leukopenja, zmniejszona krzepliwość krwi, limfocytoza, zmiana wskaźnika refraktometrycznego i in. mogą wystąpić i przy podniesieniu się ciśnienia krwi, co K m i e t o w i c z i K o s k o w s k i wykazali dla wstrząsów koloidoklasyzycznych w pewnych warunkach eksperymentalnych. (Cpt. rend. d. l. Soc. d. Biol. XC, 710, 1924). Nie możemy więc wykluczyć możliwości wystąpienia wstrząsów o charakterze hipertenzyjnym.

go wiązania (względnie unieczynniania) cech, jak w izogencji ludzkiej np. grupa „AB”. Stąd już na podstawie iniekcji czerwonych ciałek krwi grupy „A” i „B” normalnych, w porównaniu z ich działaniem po impregnacji, można było a priori przypuszczać, że iniekcja normalnych krwinek grupy „AB” da objawy wstrząsowe.

I rzeczywiście po iniekcji normalnych krwinek grupy „AB” otrzymaliśmy u kota ⁹⁾ wystąpienie objawów wstrząsowych

Możnaby nam zarzucić, że w naszych doświadczeniach iniekcja pierwsza daje uodpornienie dla iniekcji następnej. Doświadczenia nasze były jednak, jak z krzywych ciśnienia i protokołów widać, wykonywane w ten sposób, że albo wstrzykiwano nasamprzód materiał zmienionych krwinek przez impregnację, następnie zaś elementy krwi normalne, kontrolne, albo też odwracano kolejność iniekcji. Rezultaty otrzymywano w obydwu wypadkach jednakowe. Dalej iniekcje następne były czynione po upływie pewnego czasu, który nawet dla peptonu dającego najsilniejsze uodpornienie czasowe, we wstrząsach anafilaktycznych, okres uodpornienia znosi. Z drugiej strony wiadomo, że i u ludzi, gdy materiał jest obcy grupowo, druga infuzja wywołuje w bardzo szybkim czasie 1 — 2' te same objawy jak infuzja pierwsza (próba biologiczna Oehlckera).

Zastosowanie dodatkowej impregnacji adrenaliną, jako sprawdzianu dla zachodzących po transfuzji krwi procesów hemolitycznych, wykazało dużą jej wartość wskaźnikową. Adrenalina bowiem zawarta w elementach morfotycznych krwi przejawiała swoje działanie na ciśnienie zarówno po iniekcjach pierwszych, jak i wtórnych, nie wpływając sama przez się na wystąpienie objawów wstrząsowych. Tam, gdzie zaistniały warunki dla wystąpienia wstrząsu, czy to przez zmianę charakteru krwinek przez impregnację, czy już pod wpływem infuzji krwinek normalnie jadowitych, adrenalina okazywała się ciałem nieczynnym, względnie ciała wstrząsowe przemagały działanie adrenaliny. I naodwrot w wypadkach, gdy w elementach krwi nie było ciała wstrząsowych, adrenalina przejawiała swój wpływ hipertenzyj-

⁹⁾ Analiza izogrup ludzkich była ze względów porównawczych stale czyniona na tym samym gatunku zwierzęcia, więc na kotach.

ny, zdradzając przez to występującą hemolizę, nie pociągającą za sobą objawów wstrząsowych.

Zastosowanie własności absorbcyjnych elementów morfotycznych krwi wobec adrenaliny i, jak wspomnieliśmy wyżej zasady, że zabsorbowana adrenalina przejawia swoje działanie tylko w wypadku następującej hemolizy, pozwoliło nam oddzielić dwa procesy, zachodzące w ustroju po transfuzji krwi „obcej grupowo”: proces hemolizy i objawy wstrząsowe. Procesy hemolityczne po transfuzji krwi mogą mieć miejsce zarówno po iniekcji pierwszej, jak i wtórnej, a impregnacja może niezależnie od nich, bądź wstrzymać, bądź też w zależności od doboru elementów wywołać wystąpienie objawów wstrząsowych.

Zatem wystąpienie objawów wstrząsowych po transfuzji krwi jest niezależne od procesów hemolitycznych jako takich w przeciwstawieniu do ogólnie przyjętego dzisiaj mniemania.

Natomiast wystąpienie objawów wstrząsowych jest zależne od ciał czynnych, bądź zawartych w krwinkach, bądź też w nich powstających wskutek impregnacji. Hemoliza sama przez się, jeżeli ciał jadowitych w elementach krwi niema, nie wywoła objawów wstrząsowych.

Można w takim razie wnosić, że skoro niema hemolizy, niema warunków dla powstania wstrząsu. Sądzymy jednak że procesy hemolityczne, zachodzące po przetaczaniu krwi mają miejsce o wiele częściej aniżeli przypuszczamy, bez pojawienia się objawów wstrząsowych i naodwrot, tam, gdzie spodziewamy się ich braku, jak niejednokrotnie przy przetaczaniu krwi grupy „O”, mogą one wystąpić.

Zastosowanie przez nas adrenaliny wskazuje na to, że procesy hemolityczne po transfuzji krwi występują nader często. Jeżeli dodamy, że odczyny wstrząsowe są nader czułe, to nawet rozpad części krwinek krwiodawcy wskutek odpowiedniego wieku tychże (starości) może spowodować wcale znaczne zaburzenia.

Dyke traktuje objawy wstrząsowe występujące po transfuzji krwi jako odczyny typu: antygen — przeciwciało. Nawet tak bezwzględny zwolennik klinicznego stosowania i podziału grupowego jakim jest L a t t e s, uważa że, zanim nastąpi aglutynacja i hemoliza, powstają ciała toksyczne (?), dające obja-

wy zatruc przy transfuzjach krwi. Behme zaś i Lieber zwracają uwagę na to, że nie wszystkie zwierzęta jednakowo reagują na silną nawet hemolizę krwinek.

Na podstawie wyników własnych uważamy, że momentem rozstrzygającym w występowaniu objawów wstrząsowych nie byłaby ani aglutynacja elementów morfotycznych krwi, ani flokulaty, powstające naskutek hemolizy krwi przetaczonej, lecz toksyny zawarte w krwinkach, które bądź z surowicą otrzymującego, bądź z jego hemolizatem dają ciała będące przyczyną objawów wstrząsowych.

Stwierdziliśmy już wyżej, że „mieszaniny hemolizatów autogenicznych i heterogenetycznych po usunięciu flokulatów przez odwirowanie dają bardzo silne objawy wstrząsowe, a nawet śmiertelne”.

Jeżeli iniekcje krwinek z psa na kota i naodwrot dają często bardzo nieznaczne objawy wstrząsowe, to zadziwić może, że mimo to *in vitro* hemolizaty ich krwinek posiadają bardzo wysokie miano aglutynacyjne i aglutynują bardzo silnie swoje krwinki nawzajem. Z drugiej strony, kiedy aglutyniny zawarte w krwinkach są słabe, mimo to po iniekcjach krwinek impregnowanych takimi hemolizatami występują silne objawy wstrząsowe.

Powyższe fakty świadczyłyby również za tem, że nie aglutynacja i hemoliza jest przyczyną wstrząsów, lecz specyficzne jady, znajdujące się bądź w gotowym stanie w krwinkach, bądź też powstające wtórnie wskutek łączenia się składników, samych przez się niejadowitych, zawartych w obu rodzajach krwinek. Z drugiej znowu strony składniki jadowite mogą w innej kombinacji zostać unieczynnione przez substancje unieczynnające, zawarte w innych krwinkach.

W konkluzji zatem możemy powiedzieć, że przez odpowiedni dobór i odpowiednią impregnację elementów morfotycznych krwi osobnika dającego krew do transfuzji, można zgóry przewidzieć wystąpienie, względnie wstrzymanie wstrząsu i jego charakter. Istnieje dalsza możliwość jeszcze, że i u ludzi po niebezpiecznej transfuzji obcogrupowej, można uratować pacjenta, przez transfuzję, choćby nawet obcogrupowego hemolizatu lub krwi zwierzęcej, znoszącej objawy wstrząsowe. O ta-

kim wypadku już wspominaliśmy, chodziłoby jednak o to, by znaleźć typ krwi takiego zwierzęcia, którego krew lub hemolizat podany dożylnie znosiłby objawy wstrząsowe. Do celu prowadzące można przeprowadzić eksperymenty z krwią i hemolizatami izogrup ludzkich.

VIII. ISTOTA OBJAWÓW WSTRZĄSOWYCH WYSTĘPUJĄCYCH PO TRANSFUZJI KRWI.

Jeżeli hemolizę elementów morfotycznych krwi większość badaczy uważa dzisiaj za istotną przyczynę występujących w ustroju objawów wstrząsowych, i szczególnie fakt hemolizy podkreślają i ostrzegają przed nim praktyków (Thomson, O'Leckery in.), to, jak udało się nam wykazać w ostatnim ustępie, występująca hemoliza elementów morfotycznych krwi nie zawsze jest przyczyną objawów wstrząsowych, nie jest zatem istotą tych objawów.

W niektórych elementach morfotycznych krwi zawarte są rzeczywiście ciała wstrząsowe, o mniejszej lub większej aktywności, w innych natomiast ciał tych brak, względnie nawet istnieją niweczniki dla ciał wstrząsowych innych krwinek. W innych jeszcze wypadkach połączenie frakcyj wstrząsowych zawartych w elementach morfotycznych krwi dawcy lub biorcy samych przez się nieczynnych, daje dopiero silny i ostry odczyn wstrząsowy. Zastosowanie przez nas adrenaliny do impregnacji krwinek wykazało, że mimo zachodzącej hemolizy krwi niejednokrotnie najmniejszych objawów wstrząsowych zauważyć nie można, jeżeli w krwinkach ciał wstrząsowych niema. W tych zaś wypadkach gdy czerwone ciała krwi, czy normalne, czy następstwo uprzedniej impregnacji hemolizatami obcych krwinek zawierają jady wstrząsowe, po hemolizie krwi występują typowe objawy wstrząsowe, związane ze spadkiem ciśnienia krwi, oddaniem kału i moczu, drgawkami i zmianami w krzepliwości krwi. Wstrząs taki prowadzi najczęściej do śmierci ustroju.

Jeżeli dokładniej przebadamy istotę i siłę jadów wstrząsowych zawartych w poszczególnych izogrupach krwi, niezawodnie, jak wspomniałem, będziemy w stanie przewidzieć, jaki i o jak wielkiem natężeniu powstanie wstrząs, względnie, czy

przez injekcję odpowiednio dobranej krwi ludzkiej lub zwierzęcej, nie uda się zniwelować objawów wstrząsów, które już wystąpiły, lub też nawet, czy nie uda się profilaktycznie zapobiec wystąpieniu zatrucia.

Przystępujemy z kolei do odpowiedzi na pytanie, co jest zatem istotą objawów wstrząsowych występujących po transfuzji krwi w ogólności. Abstrahować bowiem musimy od takich faktów, że i krew tej samej grupy może dać objawy wstrząsowe, dalej od rozróżnienia w tym wypadku i podziału krwi na odpowiednią i nieodpowiednią w granicach izogrup, jak również podziału na zwierzęcą i ludzką. Każda bowiem przetaczana krew, zarówno ludzka jak i zwierzęca, jednc i obcogrupowa, może zasadniczo w pewnych warunkach, które niezawsze jesteśmy w stanie ująć, dać objawy wstrząsowe jak inna, izo lub heterogenetyczna, zwierzęca i ludzka, może te objawy znieść.

Co do wartości i znaczenia odczynu aglutynacji nie ma żadnych wątpliwości i dzisiaj aglutynacja krwinek *in vivo*, jako ewentualna przyczyna wstrząsów *in vivo* z powodu prowadzenia przez zlepione krwinki do embolji i trombów, więc do blokady naczyń krwionośnych, przede wszystkim naczyń włoskowatych, odpada. Większość serologów odrzuca ją, odrzuca nawet z lekceważeniem, jakkolwiek cały podział izogrupowy został rozbudowany przede wszystkim na odczynach aglutynacji krwinek.

Dalsze i najważniejsze pytanie, czy hemoliza krwi jest istotą objawów wstrząsowych? Na to pytanie, jak widzieliśmy, możemy odpowiedzieć i tak i nie!

Występująca w ustroju hemoliza krwi może doprowadzić do objawów wstrząsowych i z drugiej strony hemoliza krwi, czy to będzie krew dawcy, czy biorcy, nie daje często również żadnych objawów wstrząsowych *in vivo*.

Hemoliza otwiera tylko „klatkę”, czasem zupełnie nieszkodliwą, niewinną i „pustą”, czasem wypełnioną jadami nawet śmiertelnymi.

W stanach normalnych ustroju możemy z pewnem prawdopodobieństwem przewidzieć wytrzymałość klatek, w stanach patologicznych zachodzą procesy, zmieniające zarówno ścianę klatek, jak również „prześlakają” pewne ciała do wnętrza, zmienia-

jąc istotę ich zawartości. Infuzja takiej krwi może prowadzić do zaburzeń, nie dających się przewidzieć, tak jak reakcje grupowe aglutynacji i hemolizy takiej krwi są zupełnie inne.

Dla wyjaśnienia wypadków wstrząsowych przeprowadzają niektórzy również analogię ze zjawiskami anafilaksji. Niektórzy sądzą, że w objawach wstrząsowych mamy do czynienia z reakcją jaka zachodzi między przeciwciałem a antygenem.

Przeciwciałem znajdującym się w surowicy biorcy i antygenem (chwytnikami krwinek) dawcy (reakcje zresztą w stanach patologicznych mogą być obustronne). Reakcja jednak grupowa jest tylko podobna do reakcji anafilaktycznej. Raczej trzeba objawy wstrząsowe, występujące po transfuzji krwi traktować jako wstrząsy typu anafilaktoidalnego. Anafilaksję, jak wiadomo, wywołuje się przez kilkakrotne (czasem jednokrotną) iniekcje antygeny (t. zw. uczulanie). Po pewnym czasie, jeżeli stan uczulenia nie przejdzie w uodpornienie, ustrój odpowiada wstrząsem na iniekcję wywołującą antygen, przedsięwziętą po upływie pewnego czasu od ostatniej iniekcji. Wstrząs anafilaktoidalny jest właściwy dla rozmaitych jądów, ciał białkowych, lipidów, wielocukrów i in., jest raczej stanem alergji wrodzonej i ustrój na wprowadzenie takich ciał drogą parenteralną reaguje wstrząsem, który jest podobny do wstrząsu anafilaktycznego. Uważamy zatem, że przy transfuzji krwi właśnie z typem wstrząsu anafilaktoidalnego mamy do czynienia. Po wielorazowych dopiero transfuzjach stan uczulenia anafilaktoidalnego może przejść w stan uczulenia anafilaktycznego. Co jeszcze bardziej istotne, to, że przy uczulaniu anafilaktycznym uczula się prawie wszystkie narządy, amboceptor zatem plasuje się we wszystkich tkankach.

Jeżeli biorcą jest grupa O, dawcą A, B, AB, to raczej biorca znajduje się w stanie idiosynkrazji względem grup A, B i AB, w stanie dziedzicznego, alergicznego i anafilaktoidalnego uczulenia, a nie anafilaktycznego. Że w grupie O grupa A i inne natrafiają na przeciwciała jest zupełnie jasnym, jak zrozumiałe są objawy idiosynkrazji, alergji wrodzonej, a przecież i tutaj mamy do czynienia z przeciwciałami i antygenem. Ze względów jednak formalnych i faktycznych takie rozróżnienie należy wprowadzić. S c h i f f zaś i inni niezupełnie słusznie reakcje grupowe

in vivo identyfikują ze wstrząsem anafilaktycznym, zresztą dopiero w ostatnich czasach.

Prawda, że możemy u zwierząt przy pomocy krwinek (Thomson, Manwaring i Azevedo, i inni) i przez wielokrotne transfuzje u ludzi wywołać objawy wstrząsu anafilaktycznego, ale dopiero przez odpowiednie „preparowanie” ustroju, przez uczulanie go, a więc przez uprzednie iniekcje antygeny.

Co dla nas jednak najważniejsze i najciekawsze, że izolowane narządy reagują dopiero po zhemolizowaniu antygeny, więc w tym wypadku elementów morfotycznych krwi (Friedli — Homma¹⁾). Ten ostatni fakt potwierdza z jednej strony nasze twierdzenie, że ciała wstrząsowe, są zawarte w elementach morfotycznych i z drugiej, że hemoliza nie jest istotną przyczyną wstrząsów. Hemoliza tylko, jak powiedzieliśmy, uwalnia ciała wstrząsowe.

Jeżeli Schiff, względnie Brahn, Schiff i Weinmann twierdzą, że przy anafilaksji erytrocytarnej odczyn jest grupowy — to jeszcze kwestja. Wspomniani autorzy uczulają biernie świnki morskie wysokowartościową surowicą, skierowaną przeciwko krwinkom grupy A i przez reiniekcję „oczyszczoną” (?) substancji A wywołują śmierć wśród objawów typowego i ostrego wstrząsu anafilaktycznego. Substancja grupowa A była otrzymana z pepsyny i podawana dożylnie w ilościach 0,1 mg. Wprawdzie, jak podają, substancja ta nie zawierała białka w ilości dającej się stwierdzić, zawierała natomiast węglowodany (po hydrolizie przez HCl), a jakkolwiek działa hamująco na hemolizę w bardzo małych ilościach, ułamkach nawet mg, to jednak uważają, że substancja nadaje się do dalszego oczyszczania.

Z naszego punktu widzenia możemy zaznaczyć i zgodzić się tylko z tem, że substancja grupowa A ułatwiła wstrząs.

Nie substancje grupowe dają wstrząsy tylko ciała wstrząsowe zawarte w krwinkach, a przecież ciała wstrząsowe są zawarte prawie we wszystkich krwinkach. Nie sądzymy, ażeby przy pomocy substancji „oczyszczonej” grupowej A, Brahn—Schiff—

¹⁾ Friedli — Homma: Z. Hyg. 104, 67, 1925.

W e i n m a n n wywołali wstrząs np. u grupy O, która jest przeciw „uczulona” specyficznie dla grupy A. Jeżeli nawet przy transfuzji krwi tej samej grupy występują objawy wstrząsowe, to jest to dalszym dowodem, że nie ciała grupowe są przyczyną wstrząsów, lecz ciała wstrząsowe zawarte w krwinkach. Autorowie wymienieni nie podają nawet, czy w ich doświadczeniu mieli do czynienia ze wstrząsem hemolitycznym (gdyż ten dla nas jest w tej chwili najważniejszy), czy też ze wstrząsem zwyczajnym anafilaktycznym bez hemolizy. Nie jest zaś wykluczony w tym wypadku, mimo daleko posuniętego oczyszczania pepsyny i wstrząs o typie antygeny Forsmanna. Minimalne zanieczyszczenie, minimalne ilości białka, wielocukrów lub lipidów są wystarczające, by sprowokować przy reiniekcji u świnki morskiej wystąpienie ostrego wstrząsu.

Anafilaksja erytrocytarna w tym wypadku nie wyjaśnia nam charakteru wstrząsów grupowych podobnie, jak nie wyjaśni nam tego wogóle anafilaksja. Cały szereg objawów anafilaktycznych (wstrząs peptonowy, histaminowy i in.), cały szereg wstrząsów anafilaktycznych przy pomocy białka, peptonu, jadów węzowych i innych, zarówno biernie, jak i czynnie sprowokowanych, to jeszcze nie zawsze są wstrząsy o charakterze hemolitycznym, a szczególnie we wstrząsach grupowych hemoliza jest równie ważnym czynnikiem, jak istnienie w elementach morfotycznych krwi ciał wstrząsowych.

W najlepszym jeszcze wypadku, gdyby wymienieni autorowie rzeczywiście operowali czystym antygenem, więc czystą substancją grupową i tą samą substancją uczulali zwierzęta czynnie i biernie i tem samym ciałem wywołali wstrząs, byłby wniosek S c h i f f a, że przyczyną wstrząsu w ich doświadczeniach były ciała grupowe, jeszcze niesłuszny. Uczulając bowiem ustrój całami krwinkami, wytworzyli ciała, względnie przeciwciała wstrząsowe, nie mające nic wspólnego ze wstrząsem hemolitycznym. Reiniekcja w doświadczeniu B r a h n a, S c h i f f a i W e i n m a n n a mogła być nawet niespecyficzna. Może raczej biernie uczulenie krwinkami, względnie hemolizatami z krwinek świnki morskiej uczulonej według recepty stosowanej przez B. S. i W. wyjaśniłoby nam, gdzie właściwie ciała wstrząsowe krwinkowe uplasowały się.

Jednym słowem przy pomocy „oczyszczonej” substancji grupowej można sprowokować wystąpienie wstrząsu przy anafilaksii biernej i czynnej, jak można tego dokonać przy pomocy innych antygenów (Forsmann) nawet niespecyficznych, ale wstrząs tego typu nie jest jeszcze wstrząsem hemolitycznym i grupowym.

Badania mające w założeniu zmianę grupowego charakteru czerwonych ciałek krwi przez ich impregnację zhemolizowanymi krwinkami auto i heterogenetycznymi, dalej wyciągami z tkanek zwierząt grupowo obcych i występującymi w związku z tym zjawiskami wstrząsowymi, nasunęły również przypuszczenie, czy niema pewnej przynajmniej równoległości między temi zjawiskami a działaniem wyciągów z krwi.

Popielski³⁾ i Studziński⁴⁾ sądzą, że objawy zatrucia występujące po transfuzji krwi są powodowane przez wazodilatantę znajdującą się rzekomo „w gotowym stanie” w elementach morfotycznych krwi (jak zresztą i w innych tkankach). Objawami zatrucia byłby spadek ciśnienia krwi, przedłużony czas jej krzepliwości, zwiększone wydzielanie gruczołowe (?) i inne charakterystyczne objawy dla wstrząsu typu anafilaktoidalnego.

Biorąc więc pod uwagę zdolności resorbcyjne i absorbcyjne czerwonych ciałek krwi również in vivo, wobec pewnych ciał czynnych zawartych w narządach i tkankach ustroju zwierzęcego zachodzić może podejrzenie, że zmiany zachodzące w ustroju pod wpływem śródżylnych iniekcji wyciągów z tkanek i narządów mogą mieć za przyczynę zmiany w elementach morfotycznych krwi, jakkolwiek i zmiany w plazmie krwi mogące równolegle zachodzić, prawdopodobnie nie pozostają bez wpływu na całość obrazu fizjologicznego. Zmiany w dynamice krwi i zmiany zachodzące w elementach morfotycznych pod wpływem wprowadzonych do ustroju wyciągów, mogłyby prowadzić do zjawisk wstrząsowych, które zazwyczaj łączono z bezpośrednim wpływem wyciągów wprowadzonych do ustroju na naczynia krwi, centra nerwowe i inne punkty uczepu.

³⁾ Popielski L.: *Russkij Wracz* Nr. 42, 1902; *Pflügers Arch.* f. d. *ger. Phys.* t. 128, 1909.

⁴⁾ Studziński: O zagadnieniu jadowitych własności krwi — Kijów 1913.

Takiem ciałem czynnym w wyciągach miałyby być według P o p i e l s k i e g o wazodilatyna, takim „ciałem wstrząsowem“ miałyby być histamina, która przez pewnych eksperymentatorów jest uważana za przyczynę wszystkich wstrząsów występujących w ustroju i której, jak się zdaje, zbyt rozległe i ważne funkcje w ustroju przypisują. Takimi ciałami wstrząsowymi miałyby być przynajmniej ciała podobne do histaminy (przez Niemców ogólnie jako H - Substanzen podawane).

Prowadzimy więc do tego, ażeby z największym prawdopodobieństwem określić, jakie to ciała mogą być przyczyną wstrząsów anafilaktycznych, względnie anafilaktoidalnych wogóle, a w szczególności jakiej przyczynie należy przypisać występowanie wstrząsów po transfuzji krwi.

Z tego powodu musimy rozpatrzyć wzajemny stosunek „ciał wstrząsowych“ podejrzewanych o wywoływanie zatruć i zaburzeń w ustroju, przy wprowadzaniu dożylnem krwi i wyciągów z narządów i tkanek ustroju obcego.

Jako przyczynę wtrząsu po transfuzji krwi odrzuciliśmy przede wszystkim odczyn i moment zlepiania się krwinek i ewentualnej blokady naczyń krwionośnych, odrzuciliśmy również przynajmniej z dużymi zastrzeżeniami odczyn hemolizy krwi. Stwierdziliśmy bowiem, że hemoliza krwi obcej (w pewnych wypadkach i własnej) nie jest przyczyną bezpośrednią wstrząsów. Ażeby objawy wstrząsowe mogły wystąpić, hemolizat musi posiadać właściwości trujące, wstrząsowe!

Jaki jest więc charakter tych ciał znajdujących się w elementach morfotycznych krwi, w narządach i tkankach dających objawy wstrząsowe?

Jeżeli chodzi o charakter ciał otrzymywanych w formie wyciągów z tkanek i narządów zwierzęcych, czy to hipotetycznej wazodilatyny, czy przypuszczalnych ciał histaminowych, to przede wszystkim narzuca się porównanie między temi ciałami a peptonem Witte'go. Wszystkie te ciała dają obniżenie ciśnienia krwi, przedłużają czas krzepliwości krwi (tylko nie histamina czysta) i dają czasowe uodpornienie. Istniejące z drugiej strony dość wyraźne różnice fizykochemiczne i farmakologiczne między wyciągami (z wyjątkiem wazodilatyny otrzymywanej ze śluzówki jelita), wskazują np. na to, że temperatura wyższa,

bądź wybitnie osłabia, bądź też w zupełności działanie wyciągów znosi, gdy pepton wytrzymuje wyższą temperaturę. Pepton zwiększa niekrzepliwość krwi również *in vitro*, gdy wyciągi tej własności nie posiadają. Wazodilatyna posiada zdolności czasowego uodpornienia przeciwko wtórnej iniekcji w dawce już śmiertelnej wazodilatyny (i wyciągów z krwi), nie potrafi jednak zwierzęcia uodpornić przeciwko następczej iniekcji peptonu, jak miałem sposobność wykazać to dla wyciągów z tkanki nerwowej⁵⁾, Czubałski⁶⁾ zaś dla wyciągów z tkanki płucnej. Pepton jednak uodpornia ustrój zwierzęcy zawsze przeciwko wtórnej iniekcji wazodilatyny i wyciągom z krwi.

Co ciekawsze, wazodilatyna otrzymana z narządów embrjonalnych homologicznych uodpornia przejściowo w stopniu o wiele słabszym, aniżeli wazodilatyna otrzymana z tkanek dojrzałych, gdyż po iniekcji dożylniej materiału otrzymanego ze zwierząt dojrzałych występują objawy wstrząsowe.

Możnaby więc do pewnego stopnia przypuszczać, że zdolność uodporniająca wazodilatyny rośnie wstępująco osiągając maksimum działania uodporniającego w peptonie. Denaturacja zatem białka idąca w kierunku zwiększającej się peptonizacji będzie dawała objawy wstrząsowe charakteryzujące się obniżeniem ciśnienia krwi, przedłużonym czasem jej krzepnięcia i in. Ciała te będą dawały również czasowe uodpornienie. To samo naturalnie odnosi się do wyciągów z krwi.

Popielski w jednej z ostatnich prac stwierdza, że podskórne iniekcje wyciągów z narządów powodują wydzielanie soku żołądkowego. To samo stwierdza Studzinski dla krwi. Wyciągi te jednak poddane wpływowi soku żołądkowego zostają w swoim działaniu wydzielniczym osłabione, powodując zmniejszoną sekrecję gruczołową. Wzrost siły uodporniającej idzie równolegle z utratą funkcji pobudzającej wydzielanie gruczołowe (soku żołądkowego). Pełnię tej utraty osiągamy w peptonie.

Popielski uważa za ciała czynne, znajdujące się w wazo-

⁵⁾ Gedroyć: Pol. Gaz. Lek. Nr. 38, 1928; C. R. d. l. Soc. Biol. t. 100, 1929, Rozpr. Biol. Akad. Med. Wet. t. VII, 1930.

⁶⁾ Czubałski; Przegląd lekarski Nr. 35, 1913 r.

dilatynie, a będące przyczyną wzmożonego wydzielania gruczołowego, histaminę. Zaznaczę narazie mimochodem, że ostatnio *Burchard* kwestjonuje wogóle istnienie histaminy w narządach ciała. Co ciekawsze, że nawet dodatek czystej histaminy do wyciągów z narządów znika w nich i daje się restytuować zaledwie w 50%. Ponieważ były czynione usiłowania, ażeby wszelkie objawy wstrząsowe występujące w ustroju przypisać dynamicznym wyładowaniom histaminy, z tego względu do sprawy stosunku histaminy do transfuzji krwi będziemy zmuszeni powrócić.

Zagadnienie, czy histamina w wyciągach jest jedynym ciałem obniżającym ciśnienie krwi, rozstrzyga *Popielski* (1918) na drodze fizjologicznej w ten sposób, że dobiera takie ilości wyciągu krwinkowego i czystej histaminy, które po podskórnym wprowadzeniu psu z przetoką żołądkową powodowały wydzielanie różnych ilości soku żołądkowego. Po wprowadzeniu dożylnem takich równoważących się dawek przekonał się, że obniżenie ciśnienia krwi po wprowadzeniu wyciągu było dwa razy większe, aniżeli po histaminie.

Stąd wyprowadził *Popielski* wniosek, że w wyciągu krwinkowym znajduje się oprócz histaminy jeszcze inne ciało, od którego zależy obniżenie ciśnienia krwi, przedłużenie czasu jej krzepliwości i czasowe uodpornienie.

Aktywny węgiel drzewny niszczy działanie wyciągów (z wyjątkiem wyciągu ze śluzówki jelita i naturalnie peptonu), tak samo wyższa temperatura niszczy wszystkie własności wazodilatyny i wyciągów otrzymanych z narządów, tkanek i krwi. Co ciekawsze, że takie wyciągi wstrzyknięte podskórnie nie prowokują wydzielania soku żołądkowego. Jak wyżej zaznaczyliśmy zdolność ta zależy od histaminy, znajdującej się w wyciągach.

Słusznie więc nasuwa się pytanie co do losów histaminy, która przecież wytrzymuje działanie wyższej temperatury. Z doświadczeń jednak *Bes'ta*, *Dal'e'a*, *Duddle'y'a* i *Thorp'e'a* ⁷⁾ wynika, że roztwory chemicznie czystej histaminy posiadają zupełnie inne własności fizykochemiczne, aniżeli histamina „rodzima“, względnie ciała podobne do histaminy, znajdu-

⁷⁾ J. of Physiol. 62, 1927.

jące się normalnie w tkankach, lub w pewnym okresie ich obróbki powstające.

Burchard⁸⁾ krytykuje i kwestjonuje wogóle istnienie histaminy w ustroju, uważając, że dowodów chemicznych na to nie ma. Według Burcharda istnieje tylko możliwość jej powstania w jelicie, przy procesach gnilnych. Według zaś Meakinsa i Harringtona⁹⁾ histamina wytworzona nawet w jelicie, przy pasażu ścian jelita zostaje dalej odbudowana (niektórzy przyjmują nawet specyficzny ferment histaminazę). Stanowisko wymienionych badaczy niezawodnie przesadne, gdyż skądinąd i dane kliniczne i farmakologiczne, i chemiczne każą nam przypuszczać istnienie ciał histaminowych w ustroju, o czym zresztą była mowa w pierwszym ustępie.

Przy parenteralnym wprowadzeniu histaminy do ustroju występuje system objawów w całości dających obraz wstrząsu anafilaktycznego, podobnie jak przy wyzwalaniu się histaminy z tkanek, szczególnie płuc i wątroby. Küpper¹⁰⁾ i inni (zob. Feldberg i Schilf — Histamin) uważają wstrząs anafilaktyczny za zatrucie histaminowe (krew!...).

Wstrząs anafilaktyczny ma ściśle określony charakter z całym szeregiem symptomów różnych w rozmaitych grupach zwierzęcych. Co ciekawsze, że przy parenteralnym wprowadzeniu histaminy objawy wstrząsowe charakterystyczne dla wstrząsu anafilaktycznego są prawie identyczne. U świnki morskiej organem wstrząsowym są płuca, gdyż najbardziej charakterystycznym objawem jest występujący spazm mięśni oskrzelowych, u królika zaburzenia w naczyniach płucnych, u psa wyładowania i zaburzenia wątrobowe (wyładowania histaminowe).

Schilf i Feldberg¹¹⁾ znajdują normalnie u świnki morskiej 22 mg β -i/na kg wagi. W stanie uczulonym po iniekcji białka zawartość histaminy określono na 80 mg/kg, po iniekcji wywołującej opada ilość β -i do 3 mg/kg. Doświadczenia te miałyby

⁸⁾ Burchard: Klin. Wschr. 13, 1073, 1934.

⁹⁾ Meakins — Harrington: J. of. Pharmacol. 18, 455, 1921.

¹⁰⁾ Küpper: Klin. Wschr. 1930.

¹¹⁾ Schilf — Feldberg: — Klin. Wschr. 1930 i wspomniana wyżej monografia tych autorów, omawiająca wątrobę jako narząd wstrząsowy u psów.

swiadczyć o tem, że w czasie wstrząsu anafilaktycznego (czy anafilaktoidalnego też?) zapasy histaminowe tkanek, względnie pewnych tylko narządów zostają uwolnione i prowadzą do wstrząsu.

Według tej teorii każdy zatem wstrząs byłby wstrząsem histaminowym, względnie wstrząsem spowodowanym przez ciała podobne do histaminy

Z faktów przemawiających za mechanizmem wstrząsu histaminowego byłaby zaobserwowana równoległość między wrażliwością pewnych zwierząt na histaminę i siłą objawów wstrząsowych przy anafilaksji. Świnka morska reaguje bardzo silnie zarówno na reiniekcję przy anafilaksji, jak również na iniekcję histaminy. Szczury natomiast, które nie dają się uczulić, ani czynnie, ani biernie, są na histaminę prawie niewrażliwe. Schmidt i Stähelin¹²⁾ zwracają jednak uwagę, że myszy tej zasady nie potwierdzają. Na histaminę są niewrażliwe, dają się jednak uczulać.

Dzsinich i Sarudy¹³⁾ stwierdzają jednakową zmianę obrazu krwi u człowieka w czasie anafilaktycznego i histaminowego wstrząsu.

Ciekawe, że histamina miałaby dawać uodpornienie czasowe przeciwko wstrząsowi wywołanemu siarczanem baru w dawkach śmiertelnych (Lumière i Malspina Kgrzbl. 60) i naodwrot — to samo ewentualnie miałyby się odnosić do histaminy i wstrząsu anafilaktycznego. Rozpatrywaliśmy już wyżej kwestję uodpornienia czasowego, więc nie będziemy do niej wracali. Według nas histamina czysta nie daje czasowego uodpornienia, nie daje również uodpornienia dla histaminy nawet pepton.

Innym z kolei zarzutem, który można postawić teorii histaminowej wstrząsu, chcącej w wazodilatynie lub raczej w rozmaitym stopniu szeptonizowanych ciałach białkowych widzieć tylko działanie histaminy, czy też jakichś ciał podobnych do histaminy (Dale¹⁴⁾, Feldberg i Schilf i inni), jest fakt, że histamina i „ciała podobne do histaminy”, jeżeli nawet wywołują

12) Schmidt — Stähelin: Kgrzbl. 55.

13) Dzsinich i Sarudy; Oorvsi Hetilap 1931.

14) Dale: J. of Physiol t. 43, 1911.

wstrząs przy jednorazowej iniekcji, więc wstrząs typu anafilakoidalnego, nie przedłużają czasu krzepnięcia krwi, jak to występuje wyraźnie przy wstrząsie peptonowym, lub też przy wstrząsie anafilaktycznym. Wiadomo jednak, że ciała peptonowe, wyciągi z narządów i krew przedłużają czas krzepliwości krwi tylko w tym wypadku, kiedy przejdą przez naczynia krwionośne przewodu pokarmowego i wątroby. Ominięcie tych narządów, jak wykazał eksperyment (P o p i e l s k i), po iniekcjach wazodilatyny i nawet peptonu wywołuje wprawdzie spadek ciśnienia krwi, nie sprowadza jednak jej niekrzepliwości.

W ostatnim więc wypadku ciała peptonowe (i wazodilatyna) zachowują się w zupełności tak, jak histamina. Histamina czysta, jak wspomniałem, w żadnym wypadku nie przedłuża czasu krzepliwości krwi, często ją nawet przyspiesza, tak samo wyciągi świeżo przygotowane, jak również krew po raz pierwszy przetaczana. Wazodilatyna przedłuża czas krzepliwości krwi *in vivo* i to w tym większym stopniu, im większa jest jej peptonizacja. Doświadczenia zaś D z s i n i c h a i P e l y¹⁵⁾, jakoby histamina przedłużała czas krzepliwości krwi w maksymalnym punkcie swojego działania nie są przekonywujące. 1—2 minutowe przedłużenie krzepliwości krwi, jeżeli takie nawet rzeczywiście występuje nie może być nawet porównywane z działaniem ciał peptonowych. Ciała peptonowe dają przedłużenie czasu krzepliwości krwi trwające od kilkudziesięciu minut do kilku, lub kilkunastu nawet godzin.

Jeżeli bierzemy pod uwagę opisane wyżej działanie peptonu z ominięciem przewodu pokarmowego i wątroby, można przypuścić, że ciało powodujące w peptonie niekrzepliwość krwi *in vitro*, nie jest, być może identyczne z tem, które powstaje *in vivo* wskutek dopiero pasażu przez jelito i wątrobę. W każdym razie eksperyment pozwala wyciągnąć wniosek, że ciała powodujące w ustroju niekrzepliwość krwi i spadek ciśnienia krwi są ciałami różnemi. Czy więc należy wykluczyć ciała histaminowane ze wstrząsów?

Na razie możemy tylko tyle powiedzieć, że peptonizacja wyciągów z narządów prowadzi do zniszczenia, względnie związa-

¹⁵⁾ D z s i n i c h i P e l y: Arch. Path. Pharm. 175, 1934.

nia histaminy. Ciałem czynnym w wyciągach uzyskanych z narządów zawierających histaminę, byłaby histamina tylko dodatkowo i przejściowo, w końcowym zaś efekcie pepton albo produkty denaturacji białka.

Jeżeli chodzi o wyciągi z tkanki krwionośnej, w których Popielski i Studziński chcą widzieć również działanie wazodilatyny, to zagadnienie ciał wstrząsowych, działających pod wpływem takich wyciągów i po transfuzjach krwi przedstawia się bardziej złożonym.

Popielski jeszcze w roku 1902 zauważył, że wyciągi z krwi wprowadzone psu dożylnie wywołują wydzielanie soku trzustkowego i żołądkowego, śliny i żółci. Później wypowiada przypuszczenie, że szkodliwe następstwa transfuzji krwi są wynikiem działania wazodilatyny (substancji zresztą bliżej nieokreślonej, jak nieokreślone są „H-Substanzen“ niemieckich autorów), jako ewentualnej przyczyny powstających w ustroju zaburzeń wstrząsowych.

Do tego samego wniosku, jak i Popielski w swoich obszernych badaniach nad wazodilatyną we krwi, dochodzi i Studziński, podejmując badania Popielskiego. Doświadczenia jednak Popielskiego i Studzińskiego można sprowadzić do transfuzji krwi homo i heterogenetycznej. W wypadku pierwszym ciśnienie krwi najczęściej pozostaje bez zmian, w wypadku drugim zwykle (wyjątek stanowi świnia domowa) następuje bardzo silny spadek ciśnienia krwi, jej niekrzepliwość (?) i zwiększone wydzielanie gruczołowe.

Wszystkie objawy, następujące przy przetaczaniu krwi heterogenetycznej lub, jak dzisiaj mówimy, obcej grupowo, mają według Studzińskiego za przyczynę, uwolnioną wskutek rozpadu czerwonych ciałek krwi, wazodilatynę, znajdującą się „w gotowym stanie“ w elementach morfotycznych krwi.

Jeżeli odrzucimy z doświadczeń Studzińskiego, jako jedną z właściwości wazodilatyny, jej pobudzające działanie na wydzielanie gruczołowe, a przypiszemy je wpływowi histaminy, lub innym aminokwasom znajdującym się w elementach krwi, to pozostanie tylko jej wpływ na ciśnienie krwi.

Przedłużające czas krzepliwości krwi działanie wazodilatyny stwierdzić możemy tylko w razie jej obróbki lub peptonizacji

(denaturacji). Iniekcje bowiem wyciągów świeżych nie dają zmian w czasie krzepliwości krwi. To samo odnieść można do wazodilatyny „w stanie gotowym“ zawartej w krwinkach. Co ciekawsze, że ta rodzima wazodilatyna zawarta w krwinkach nie daje czasowego uodpornienia, jak to wynika z transfuzji krwi obcogrupowej przeprowadzonej przez O e h l e c k e r a i in. Mimo więc, że ciała krwi dawcy ulegają hemolizie i hypotetyczna wazodilatyna zostaje z krwinek uwolniona, uodpornienie czasowe niema miejsca.

Widzimy zatem, że wazodilatynę jako ciało czynne można pozabawić prawie wszystkich atrybutów wstrząsowych. Nawet jedynego, który jej pozostaje t. j. obniżającego działania na ciśnienie krwi. Zasadniczo bowiem wazodilatyna powinna być zawarta nawet w krwinkach autogenetycznych. Hemoliza jednak autogenetycznych elementów komórkowych krwi niezawsze daje zaburzenia. Iniekcje nawet heterogenetycznej krwi ulegającej w ustroju hemolizie również niezawsze dają kompleks objawów wstrząsowych, nie dają często żadnych objawów klinicznych, a infuzje hemolizatów z krwinek świni domowej, naodwrot, zamiast spodziewanego obniżenia ciśnienia krwi, dają niekiedy hipertenzyjne objawy.

Co jednak ciekawsze i co podkreślaliśmy w ostatnim ustępie, że hemolizaty obce, będące przyczyną objawów wstrząsowych mogą zostać unieczynnione przez hemolizat biorcy, a hemolizaty nie dające objawów wstrząsowych przez dodanie hemolizatu biorcy (autogenetycznego) nabierają własności jadowitych — wstrząsowych. Stawiając zaś zagadnienie według P o p i e i s k i e g o i S t u d z i ń s k i e g o, wyciągnęlibyśmy wniosek, że wazodilatyna + wazodilatyna dają ciało, które niema żadnych własności wazodilatyny. Takiego zaś rozumowania do ciał ściśle określonych, o określonych atrybutach nie można zastosować. Zatem objawy wstrząsowe, występujące po transfuzji krwi są bardziej skomplikowane, aniżeli niektórzy sądzą.

Istotą objawów wstrząsowych, występujących po transfuzji krwi, jak widzieliśmy, nie jest ani aglutynacja, ani hemoliza krwi, gdyż nawet po zupełnej hemolizie krwi objawów wstrząsowych, w pewnych wypadkach, u biorcy nie możemy stwierdzić. Zauważyliśmy dalej, że ciała wstrząsowe, zawarte w elementach

morfotycznych krwi, mogą być unieczynnione przez ciała wstrząsowe zawarte w innych krwinkach, lub powstawanie tych ciał może być prowokowane przez elementy krwi nie mające zgoła charakteru wstrząsowego.

Na podstawie tego rodzaju faktów, jak ostatnio przez nas cytowane, możnaby wyciągnąć wniosek, że ciała wstrząsowe, plasujące się w elementach morfotycznych krwi, to ciała o charakterze i reakcjach przeciwciało-antygen. Ciała te jednak nie mają nic wspólnego z odczynami tego samego typu między ciałami grupowymi, a aglutyninami, między hemolizynami i receptorami hemolitycznymi.

Niezawodnie istnieje jakaś paralela między temi trzema parami ciał czynnych i reaktywów krwinkowych, może nawet w pewnych wypadkach wymiana części składowych. Na podstawie jednak naszych doświadczeń musimy jady wstrząsowe, zawarte w elementach krwi uznać jako ciała specyficzne. Ciała wstrząsowe są równie dziedziczne, jak ciała grupowe, aglutyniny i hemolizyny, mają też swoje niweczniki, gdyż frakcje ciał wstrząsowych niejadowite przez działanie „dopełniacza“ stać się mogą jadami wstrząsowemi, jadami często śmiertelnymi.

Nasuwałoby się nakoniec jeszcze jedno zagadnienie, czy w elementach morfotycznych krwi różnych grup zwierzęcych i ludzkich istnieją ciała wstrząsowe jednego typu, czy też ciał wstrząsowych jest więcej. Na podstawie naszych dotychczasowych doświadczeń sądzimy jednak, że ciała wstrząsowe w krwinkach istnieją tylko jednego typu, jak również, że mechanizm ich niweczenia jest we wszystkich grupach jednakowy. Ciała wstrząsowe zawarte w elementach morfotycznych krwi dają wstrząs o charakterze wstrząsu anafilaktoidalnego, o charakterze alergji dziedzicznej, zależnej jednak w dużej mierze i od dynamiki krwi i stanów patologicznych ustroju.

RESUME.

Dans son présent travail l'auteur examine la valeur des éléments morphotiques du sang et son dynamisme en vue de la transfusion indirecte du sang. Dans ce dernier cas on peut compléter *in vitro* le sang dépouvu des certains éléments.

utiles pour l'organisme par les corps actifs appropriés qui peuvent être obsorbés en quantités importantes par les éléments morphotiques du sang et éliminés ensuite dans le plasma et les tissus.

On peut changer et compléter cette mode de traitement par le réglément du dynamisme du sang *in vitro*, avant son transfusion.

L'auteur s'oppose à la transfusion intraveineuse trop souvent appliquée à tort, et préconise plutôt la voie intramusculaire, ou même buccale, après complètement précédent du dynamisme du sang, et, dans certains cas, après son irradiation par les rayons ultra-violetes ou les rayons X.

Dans la suite de son travail l'auteur s'occupe de la question de l'hémolyse du sang provoquée dans certains cas par la transfusion et des crises dues à la libération brusque des certains corps actifs contenus dans les globules rouges du sang du donneur ou de l'accepteur. En se basant sur les expérimentations précédentes, l'auteur conclut, que l'hémolyse comme telle n'est pas dangereuse pour l'accepteur, sauf les cas, où les globules rouges du sang peuvent contenir des toxines anaphylactiques ou anaphylactoïdales très actives.

Par le choix des hémolysats et des hématies on peut neutraliser les toxines allergiques, ou bien obtenir des hémolysats inactifs en partant des toxines très actives. En prenant en considération la propriété de dissolution des lipoides (et d'autres corps) dans les lipoides des éléments morphotiques du sang on peut modifier passagèrement le caractère du groupe des globules rouges en provoquant l'autogénétilisation des globules étrangères. On peut obtenir aussi l'hétérogénétilisation des éléments propres en imprégnant d'une façon [spéciale ces éléments morphotiques par les extraits des tissus et les liquides humoraux. L'auteur a appliqué l'imprégnation des globules rouges par l'adrénaline *)

*) Les expériences concernant l'absorption de l'adrénaline et de plusieurs autres corps actifs dont il a été question plus haut, ont été publiées dans les C. R. d. 1. Soc. d. Biol. en 1930, t. 105, p. 409; t. 107, p. 873. 871, 1931; t. 109, p. 295, 1931; t. 109, p. 298, 1931; t. III, p. 306, 1932 et suite. Dernièrement Kutcharow a complètement confirmé les expériences de l'auteur et il a publié les résultats obtenus dans KI'n. Woch Nr. 20, 1934.

comme l'indice des processus hémolytiques, observés après la transfusion. Il a démontré la valeur expérimentale et pratique de cette méthode. La présence de l'adrénaline contenue dans les éléments morphotiques du sang s'oppose à l'hypertension à condition que les hématies ne soient pas hémolysées. Egalement, si les toxines groupées dans les hématies provoquent un choc anaphylactoïdale, on ne peut pas observer de l'hypertension.

En se servant de l'adrénaline, l'auteur a pu séparer les deux processus observés dans la transfusion du sang c'est-à-dire le processus de l'hémolyse sans choc et le choc lui même, ainsi que l'hémolyse avec des symptômes anaphylactoïdales. Dans le premier cas la tension du sang s'élève sous l'influence de l'adrénaline libérée des globules rouges. Dans le second — la tension du sang peut baisser jusqu'à 0 mm Hg, malgré la présence de l'adrénaline, lorsque les globules rouges renferment les toxines anaphylactiques.

Contrairement à l'opinion de Lattes, Thomsen, Schiff et autres, l'auteur préconise que l'hémolyse facilite l'élimination des corps anaphylactiques contenus dans les globules rouges. Il y a une différence entre les corps hémolytiques et les agglutinines d'une part et les corps anaphylactiques de l'autre. Les crises anaphylactiques et anaphylactoïdales sont indépendantes des corps groupés, ce qui est contraire à l'opinion de Schiff, Weinmann et autres, qui trouvent une telle dépendance réciproque.

L'examen des toxines anaphylactiques contenues dans les isogroupes spéciaux du sang et dans certains groupes animaux permet de prévoir l'intensité de la crise anaphylactique et d'inactiver les toxines par une transfusion immédiate du sang (hémolysat) humain ou animal spécialement choisi ou préparé. On peut même prévenir l'apparition de la crise anaphylactique provoquée par la transfusion. En principe tout sang de même groupe peut donner dans certaines conditions l'hémolyse et les crises anaphylactiques. L'expérience a démontré que ces symptômes peuvent être supprimés par l'emploi des hémolysats iso-et hétéro-génétiques.

Dans des conditions normales on peut prévoir avec une

certaine probabilité la marche de la transfusion. Dans les états pathologiques le dynamisme et les propriétés physico-chimiques des éléments morphotiques du sang subissent des changements importants et dans ces cas la transfusion est dangereuse.

L'auteur conclut que dans les crises anaphylactiques ou anaphylactoïdales provoquées par la transfusion, il existe un seul type des corps anaphylactiques de caractère des anticorps — antigènes et respectivement des corps de caractère de l'allergie héréditaire. L'intensité de la crise anaphylactique dépend du dynamisme du sang, et, en particulier, de ses états pathologiques. Le dynamisme du sang, sa valeur défensive et ses propriétés physico-chimiques ne sont jamais identiques, même chez les individus sains et de même groupe sanguin.

REDAKTOR Dr. S. OTOLSKI

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