

E 161/5

Méltóságos
Dr. Jendrassik Ernő ny. r. tanácsosnak
Kiváló birtoklással
Pelleuer

AZ

ORVOSI HETILAP TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEI.

— KÜLÖNLENYOMAT. —

1909. LIII. ÉVFOLYAM, 27—28. sz.

Közlés a II. sz. kőbenedzolástani intézetből (Pertik Ottó ny. r. tanár, udvari tanácsos) és a bőrkórtani klinikáról (Nékám Lajos ny. rk. tanár).

Vizsgálatok a rhinoscleromáról

Irták:

Goldzieher Miksa dr.
I. tanársegéd.

Neuber Ede dr.
klinikai gyakornok.

□

Dr. Jendrassik

BUDAPEST,

A PESTI LLOYD-TÁRSULAT NYOMDÁJA.

1909.

AZ
ORVOSI HETILAP
TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEL.

— KÜLÖNLENYOMAT. —

1909. LIII. ÉVFOLYAM, 27—28. SZ.

Közlés a II. sz. kórboneczolástani intézetből (Pertik Ottó ny. r. tanár, udvari tanácsos) és a bőrkórtani klinikáról (Nékám Lajos ny. rk. tanár).

Vizsgálatok a rhinoscleromáról

Irták :

Goldzieher Miksa dr.
I. tanársegéd.

Neuber Ede dr.
klinikai gyakornok.



Dr. Jendrássik

BUDAPEST,

A PESTI LLOYD-TÁRSULAT NYOMDÁJA.

1909.

A rhinoscleroma kórokozójának bakteriologiai és serologiai vizsgálata kapcsán, melynek eredményéről a kir. orvosegyesület¹ ülésén már volt alkalmunk beszámolni, az ezen megbetegedésre vonatkozó egyéb pathologiai ismereteket is lehető pontosan igyekeztünk revideálni; e tekintetben első sorban a szövettani elváltozásokra, azután a scleromabacillussal rokon mikroorganizmusok lehető elkülönítésére vagy osztályozására irányultak további vizsgálataink.

A rhinoscleroma, mint az orr, de általában a felső légutak nyálkahártyájának megbetegedése, első leíróinak, *Hebra*-nak és *Kaposi*-nak munkáiból ismeretes. E szerzők az általuk észlelt kóros elváltozásokat ugyan nem tudták még értelmezni, a mennyiben *Hebra* syphilitikus elváltozásnak gondolta, *Kaposi* pedig a sarcomák csoportjába tartozó daganatok közé sorozta. A kóros szövet lassú, jóindulatú növekedése, valamint az antilueses kezelés hatástalansága rábirta idővel *Hebra*-t, hogy tekintettel a növedék rendkívüli keménységére, s az orron való — úgy látszott — specifikus előfordulására, külön kórképet állítson fel és ezt a *rhinoscleroma* elnevezéssel illesse.

E kórkép lényegének, tudniillik annak ismeretét, hogy lobos eredetű granulációs szövethépződés forog fenn, *Mikulicz* vizsgálatainak köszönhetjük, a ki már azokat a nagy, sajátságosan hólyagos sejteket is leírja, a melyek a scleromás sarjszövetre jellegzetesek (*Mikulicz*-féle sejtek).

Újabb fontos lépést jelentett a betegség megismerésében, hogy 1882-ben *Frisch* elsőnek észlelt a scleromás szövetben jellegző pálczikaalakú mikroorganizmusokat, a melyeket 12 esetben vizsgált és az akkori eljárások kezdetleges voltának ellenére sikerült ki is tenyésztenie.

Röviddel reá *Pellizari* és mások ezt megerősítették, megállapítván azt is, hogy a bacillusok főleg a *Mikulicz*-féle sejtekben találhatók nagyobb számmal.

A későbbi vizsgálok egyfelől a szöveti elváltozásokat, melyek már tisztázottaknak tekinthetők is, kutatták, másfelől aetiologiai irányban haladva, a kérdésnek főleg bakteriológiáját tanulmányozták.

¹ 1909. évi márczius hó 20.

Tekintsük át előbb a rhinoscleroma szövettanának lényegét.

A scleromás granulatiókat laphám szokta borítani, mely lehet nagyjából ép, normális, de határozott lobos természetű megvastagodást és szabálytalan csapok, kötegek alakjában a mélybe való burjánzást is mutathat. Ilyen Friedländer-féle atypusos hámburjánzást scleromán elég gyakran észlelhetünk. De találkozhatunk a granulatiókat fedő hám megvékonyodásával, olyannyira, hogy helyenként el is pusztul, azaz a hámfosztott sarjadzási szövet kifekélyesedik.

Maga a kórfolyamat úgy látszik a submucosában indul meg. Itt képződik lassú növekedéssel az a sajátságos lobos jellegű sejtszövet, melynek specifikus voltát már a régebbi szerzők a Mikulicz-féle sejtekben találták. *Unna* a scleromát az ő plasmonjai közé sorozza, mert plasmasejtekben igen gazdagnak találta, azon sejtféleségekben, melyet új festési eljárásaival előbb a lobos szövetekben ismert volt meg.

Ezek itt óriási tömegben fordulnak elő, néha szorosan egymás mellé sorakozva s főleg a vérerek mentén, ezeket mintegy köpenyszerűen körülvéve. A Mikulicz-féle sejteket *Unna* a plasmasejtek nyálkás elfajulásából származtatja, melyet a beléjük jutott scleromabacillusok okoznak. Ugyancsak e kórokozók hatásának tulajdonította a plasmasejtek között néha nagy számmal található homogen protoplasmájú hyalinsejtek képződését, melyeket elsőnek *Pellizari* említett.

Nem lehet e helyütt feladatunk a plasmasejtek származására, azok kötőszöveti vagy haematogen eredetére vonatkozó, általános histopathologiai vitás kérdésére kitérni. Reánk főleg a specifikus scleromás elemek, vagyis a Mikulicz-féle és a hyalin sejtek értelmezése tartozik.

E kérdéseket illetőleg első sorban *Marschalkó* vizsgálatai jönnek számba, melyek alapján a Mikulicz-féle sejtek a bántalmat előidéző mikroorganizmus okozta sejtd degeneratio eredményének tekintendők. Az e sejtekben tömegesen előforduló rhinoscleromabacillus nyálkát produkálva, a sejtet, melybe belé jutott, nyálkával telt hólyaggá alakítja, míg a sejt magja, többnyire zsugorodott, pyknotikus állapotban a sejtmembránához szorítva, excentrikusan fekszik. Kevésbé előrehaladott nyálkás degenerációkor a *Mikulicz*-sejtben még finom reczeszerű structura is felismerhető, a mely sajátságos módon gyakran metachromasiás festődést mutat.

Míg azonban *Marschalkó* és a dolgozatával egyidejű többi vizsgálat szerint e sejtek a fix kötőszöveti sejtek elváltozásának termékei, addig újabban, főleg *Schridde* vizsgálatai értelmében, leszámazásuk helyesebben a plasmasejtekre vezethető vissza. *Schridde* szerint hátaározottan észlelhetők átmeneti alakok a két oly különböző sejttypus között, a mi beigazolná genetikus összefüggésüket. Keletkezésük részben a bakteriumoknak plasmasejtekbe történő bevándorlása és ott, helyben eredményezett

nyálka-productiója által magyarázódnék, másrészt a scleromabacillus toxikus távolhatásának volna tulajdonítható. Ez tisztázná azon joggal fennakadást okozó leletet, hogy egészen bacillusmentes nagyobb területen is sűrűn egymás mellett álló *Mikulicz*-sejteket találhatunk.

Az összes szerzők megegyeznek abban, hogy a scleromabacillusok a Mikulicz-sejteken kívül, szabadon a szövethézagokban és nyirokpályákban is előfordulnak ugyan, de semmiféle más sejtben, nevezetesen leukocytákban ki nem mutathatók. A szabadon látható sejtek *Marschalkó* szerint naggyobbára a nyálkásan degenerált sejtek megpukkadása után kerülnek a szövetekbe.

A plasmasejtek tömegein és a specifikus jellegű Mikulicz-sejteken kívül még egy körülmény hívta fel már régebben a vizsgálók figyelmét, s ez a *hyalinsejtek és rögök előfordulása*. *Pellizzari* óta, a ki elsőnek irt le hyalin, illetve colloid degeneratiót a scleromás szövet sejtjeiben, ugyanezt a vizsgálók hosszú sora is észlelte és leírta, de míg eleinte szinte specifikus jelentőségűnek tartották, újabban főleg nyálkahártyáknak más természetű lobos bántalmaiban is észlelték.

Előfordulásuk szerint meg kell különböztetnünk a szabadon fekvő, többnyire kerek, golyószerű képleteket, melyek gyakran többed magukkal láthatók, azoktól a melyek intracellulárisan fekszenek, néha az illető sejt testének legnagyobb részét elfoglalva s a sejt-magvat excentrikus helyzetbe szorítva. Egyes sejtekben viszont számos apróbb rög, illetve szemcse látható. Mindezek homogének, szerkezet nélküliek s különböző festékekkel igen intenzíve festhetők, legcélszerűbben a Weigert-féle fibrin festési eljárással.

Schridde gondos vizsgálatai kimutatták, hogy e hyalin sejtek és golyók a plasmasejtekkel állanak genetikus összefüggésben. Bizonyítja ezt először is feltűnő perivascularis elhelyeződésük, valamint főleg azon átmeneti alakok, melyeket mint apró hyalinszemcséket, granulatiókat tartalmazó plasmasejteket észlelhetni. A plasmasejtek hyalinná lett granulatiói összefolynak egy nagyobb koronggá, elfoglalva idővel a sejt egész terjedelmét, míg végül a sejt elpusztulásával visszamarad a felszabadult hyalingolyó.

Saját szövettani vizsgálatainkban a sclerománál előforduló jellegzetes sejtes alakelemek tanulmányozása a Schridde-féle észlelések helyességéről győzött meg. Főleg a *Mikulicz*-féle sejtekre vonatkozólag volt alkalmunk nagy számmal látni olyan átmeneti alakokat, a melyek e sejteknek plasmasejtekből való keletkezését tanúsítják.

Figyelmünket nagyobb mértékben még a *scleromás sarjszövet stromájára* is fordítottuk, a melynek vizsgálatát a legtöbb szerző elhanyagolja, noha e stroma minősége adja vizsgálataink szerint éppen a sarjszövet gyakran porczkemény voltának magyarázatát s igazolja annak elnevezését is (scleroma).

Míg a friss sarjszövetrészetek inkább csak reczeszerű, vékony, finom kötőszöveti rostoktól áthatoltak, a melyek van Gieson szerint halványrózsás színnel festődnek, addig idősebb granulatiókban jóval szélesebb, durva rostokat és kötegeket láthatunk, melyek néha homogének, hyalinosak is és van Gieson-nal intenzív pirosra színeződnek. A collagen közti szövet keletkezése és jelentősége minden kétségen felül másodlagosnak tekinthető. Míg az egész friss granulatiók lágyak, szinte velősek s ennek megfelelően jóformán csak gömb- és plasmasejtekből állanak, addig az idősebb sarjadzásokban, a melyek tömegesebben tartalmazzák a Mikulicz-féle sejteket is, megtaláljuk a kötőszövet heges, callosus hypertrophiáját. Megjegyzendő azonban, hogy a legsűrűbb plasmasejtes infiltrátumban is van azért egy, habár ritka reczéfű, collagen hálózat.

Különösebb súlyt fektettünk *a scleromás szövetnek rugalmas rost tartalmára*, melyre vonatkozó irodalmi adatot egyedül *Marschalkó*-nál találunk, a ki röviden megjegyzi, hogy a rugalmas rostok általában erősen megszorodottak, főleg a heges részletekben, a plasmomatosus területeken azonban erősen megritkultak, esetleg el is tűntek. Leleteink ezen állítást mindenben megerősítik.

A rhinoscleroma szövettanának méltatása után áttérhetünk *aetiológiájának* tárgyalására. Miután a körkép első leirői, névszerint *Hebra* és *Kaposi*, az elváltozásokat tévesen értelmezték és *Mikulicz* sem szolgált erre felvilágosítással, aetiologiai ismereteink csak *Frisch*-sel kezdődnek, a ki 12 scleromás esetének vizsgálatakor a szövetben s főleg a Mikulicz-féle sejtekben megtalálta a jellegző scleromabacillust.

Későbbi vizsgálók, nevezetesen *Pallizari*, *Paltauf* és *Eiselsberg*, *Dittrich* és *Babes* kutatásai megerősítették *Frisch* bacilláris leletét; álláspontjuk azonban annak aetiologiai fontosságát és jelentőségét illetőleg lényegesen különbözött. Míg egyesek a *Frisch*-féle bacillus kórnemző voltát és különálló, specifikus természetét bebizonyítottak látták, addig mások az alak és cultura tekintetében majdnem teljesen megegyező *Friedländer*-féle pneumobacillussal azonosították, s végül egyesek, így nevezetesen újabb munkájában *Paltauf* is, hangoztatva a két bakteriumfaj elég közeli rokonságát, azokat korántsem azonosítják, sőt közöttük még bizonyos állandó culturális különbségeket is megállapítanak.

A bakterium rhinoscleromatis (Frisch) aetiologiai jelentősége és bakteriologiai hovatartozása tehát az a kérdés, a melyet e vizsgálók ellentmondó nézetei végeredményben felvetnek, s e kérdés második része egyszersmind összeesik azzal, a mely a nyálkát termelő és úgynevezett „tokos“ bakteriumok (Kapselbacillen) rendszerére vonatkozik.

A bacillus mucosus capsulatus elnevezés, mely *Fricke*-től azik, a bakteriumok egész csoportját illeti, a melyeknek

összetartozását számos állandó tulajdonság bizonyítja. Közös toknemzőképességükön kívül jellemzi azokat a vaskos, polymorph pálczaalak, a sporaképzés és a mozgásképeség teljes hiánya, a Gram-negatív festődés s végül a táptalajokon való jellegzetes növekedés, dús, nyálkás felrakódások alakjában; gelatinán tenyésztve, azt el nem folyósítják.

E csoport főképviseelője, a mely egyúttal a legelterjedtebb bakteriumok egyike, az úgynevezett *bacillus pneumoniae Friedländer*, a melyet gyakran ismerhetünk fel tüdőbeli gyuladással járó folyamatok előidézőjének, de a mely ugyancsak különböző genyedéssel járó folyamatok kórokozójaként is szerepelhet. Nem kevésbé gyakran fordul elő e mikroorganizmus ártatlan saprophyta szerepében.

További képviselői a csoportnak: a *bacillus aërogenes lactis Escherich*, mely főleg csecsemők bélsarából, vagy hólyaghurutosok vizeletéből tenyésztethető ki; az orr bűzös hurutjának váladékában előforduló *bacillus ozaenae Abel*; végül a *bacillus rhinoscleromatis Frisch*.

Ezen bakteriumok egymáshoz való viszonyának kérdését megoldani eleinte bakteriologiai alapon kísérelték meg, összehasonlítva a tokképző bakteriumok válfajait, nevezetesen a pneumonia, ozaena, rhinoscleroma és aërogenes lactis bacillusokat, táptalajokon való növekedésüket, biologiai megvegyi tulajdonságaikat és pathogenitásukat illetőleg. E viszonyokat *Wilde* és főleg *Clairmont* alapos munkái teljesen tisztázták.

A különböző összetételű agar- (serum, glicerin stb.) táptalajokon a csoport összes tagjai igen dúsán növekednek. A telepek ferde agaron áttetsző, szürkés vagy sárgásfehér színűek, tükrözők és többnyire éles, hullámos szélűek; a szúrtesatornában hasonló, szürkés egynemű szalag alakjában fejlődnek. Nem állandó tulajdonságuk az egyes törzseknek a felületről való kiemelkedés, mely igen különböző lehet s éppen ilyen változó a consistentiájuk is, a mennyiben néha majdnem szétfolyók (a ferde agaron csak vékony hárttyát alkotva, a condensvizbe folynak le), máskor pedig annyira tömött összeállásúak, hogy platinkaacsccsal is nehezen kaparhatók le.

Jellemzőbb a mikroszkopos viselkedésük. Egyes törzsek homogen, kissé barnás árnyalatú központot mutatnak, világosabb periferiával, melyen legkívül kifejezetten látható szemcsézettséget ismerünk fel, míg a kerek telep egészen éles széllel végződik. Egy másik típus középütt sötétebb barna színű, átlátszatlan, periferiáján azonban hirtelen átmenettel szintelenné és átlátszóvá lesz és szélén igen finoman fogazott. *Clairmont* szerint az első típus főleg az *aërogenes lactisra* jellemző.

A *gelatinaculturákon* való növekedése a csoport összes tagjainak megegyező. Jellegző a szúrtesatorna feletti felrakódás, mely a culturának szegre emlékeztető külsőt kölcsönöz (Nagel-kultur:

Friedländer). A gelatina el nem folyósodik, öreg culturákban azonban meg szokott barnulni.

A *bouillonculturák*, melyek általában nem szoktak különösekben jellemzők lenni, a szerzők adatai értelmében *egyformán* megzavarosodnak, a mi nem egyezik meg egészen saját észleleteinkkel. Mi ugyanis úgy láttuk, hogy a Friedländer-bacillus bouillonja hamarabb és intenzívebben zavarosodik, mint például a rhinoscleromáé s a Friedländer okozta zavarodás centrifugálással sem tüntethető el teljesen. Rendesen visszamarad egy enyhén opaleskáló fehéres zavarodás. Természetes, hogy az összehasonlításnak csak egyidős, legezélszerűbben 24 órás culturával szabad történnie. A bouillon tetejében már 24 óra alatt képződő és 48 óra alatt vas-kossá váló nyálkás hárttyát illetőleg a különböző törzsek egymással megegyeznek.

Semmiféle tekintetben sem jellemzők a *burgonyaculturák*, a melyekben valamennyi törzs dús, nyálkás felrakódások alakjában jelentkezik, idővel esetleg megbarnulva. Sem ebben, sem a néha észlelt gáztermelésben rendszerességet felismerni nem lehetett.

Differentialdiagnózisra alkalmasnak látszott egyideig a tokos bakteriumoknak a *tejalvasztásra* vonatkozólag észlelt különböző viselkedése, mint azt főleg *Paltauf*, *Löwenberg* és *Wilde* írta volt le. Későbbi vizsgálatok, így első sorban *Fricke*, *Denys* és *Martin*, végül *de Simoni*-éi, azt bizonyították, hogy a tejet alvasztó hatás a különböző törzseken igen változó mértékben, sőt módon van jelen és hogy, a mint azt főleg *Clairmont* kísérletei mutatták, egyedül a bacillus lactis aërogenes alvaszt állandóan.

Ugyancsak kétes értékű differentialdiagnostikai segédeszköznek bizonyult a *savképzés vizsgálata* lakmusos és különböző czukrot tartalmazó táptalajokon.

Az irodalmi adatok szerint bizonyos, ha nem is törvényszerű állandóságképpen azt látjuk, hogy a scleromabacillusok savképző hatása intenzívebb, mint a csoport többi tagjaié. A czukros táptalajok elbontása s az azzal egyértelmű gázképzés ellenben semmiféle állandóságot sem mutat.

Indolképzést a csoport egyikén vagy másikán csak kivételesen állapíthatunk meg.

Mint nagy fontosságú bakteriologiai módszert, a tokos bakteriumok tanulmányozásakor is igen sokat alkalmazták az *állatkísérletet*, annak megállapítására, hogy a kérdéses mikroorganizmusok különböző kísérleti állatokkal szemben milyen fokú pathogenitást tanúsítanak. E módszernél azonban két szempontot kell elkülönítenünk. Vannak ugyanis, mint ismeretes, bakteriumok, a melyek az állatban ugyanolyan specifikus elváltozást, megbetegedést idéznek elő, mint az emberben, például a tuberculosibacillus, az anthrax, vagy pedig egyszerűen septihaemia képében, esetleg fel-

szabaduló toxinok (intoxicatio) útján, gyorsan lezajló halálos megbetegedést létesítenek.

Ez utóbbi lehetőség szem előtt tartásával nagymennyiségű állatkísérletet végeztek, főleg egéren, tengerimalacson és házinyúlón, a nélkül, hogy ez úton határozott törvényszerűséget sikerült volna megállapítani. Egyedül annyi látszik biztosítotttnak, a mint azt *Clairmont* vizsgálatai is beigazolják, hogy a tokos baktériumok csoportjából legkifejezettebben és legállandóbban a bacillus Friedländer létesít septihaemiát az egéren és tengerimalacson, míg a házinyúllal szemben alig pathogen. Ezzel ellentétben a scleromabacillus pathogenitása állítólag sokkal csekélyebb, mert halálos beoltásai nem septihaemia útján, hanem mérges proteínok termelése által ölnek.

Törvényszerűnek azonban ezt a *Clairmont* által felállított különbséget semmiképpen sem mondhatjuk. Saját vizsgálataink értelmében főleg az utóbbi felfogás nem állhat meg, a mennyiben scleromabacillusnak házinyúlba való intravenosus oltásával sikerült annak septihaemiás elhullását előidézni s szívvéréből a scleromabacillust ismét tisztán kitenyészteni.

A mi az állatkísérletnek másik módját, vagyis azt illeti, hogy állaton specifikus helybeli elváltozást létesítsünk, a csoport tagjai közül egyedül a scleromabacillus jöhet tekintetbe. Idevágó kísérletek szintén nagy számmal végeztek, azonban legnagyobb részt teljes sikertelenséggel. *Kaposi*, *Wolkovitsch*, *Rydygier*, *Paltauf* hiába próbálkoztak tengerimalaczra, nyúlra, kutyára átvinni a scleromát, sőt *Pick* hiába kísérlete meg embernek fertőzését scleromabacillussal. Az első, a ki sikeres állatkísérletekről számolt be, *Stepanow* volt, a ki tengerimalaczok elülső szemcsarnokába végzett oltásokat és állítólag 64 oltott szem közül 7-ben tudta jellegzetes granuloma képződését kimutatni, egyúttal az illető szemekből kitenyészttve a scleromabacillust is. Későbbi két dolgozatában azonban *Stepanow* is némileg bizonytalanabban nyilatkozik a szembeli elváltozások specifikus természetéről. Éppenséggel értéknélkülieknek mondhatók *Pawlowsky* leletei, a kinek állítólag sikerült 48 órával a fertőzés után a vesékben és lépben specifikus elváltozásokat előidézni.

Saját vizsgálataink e téren szintén negatív eredményűek maradtak. Megkíséreltük a lokális jellegű folyamatok kiváltását a legkülönbözőbb módokon. Házinyulakon és tengerimalaczokon dolgoztunk; részben orrnyálkahártyájukat próbáltuk fertőzni, részben subcutan vagy intramusculárisan oltottuk őket, részben elülső szemcsarnokukat használtuk fel. A kísérleteket 24 órás agarculturával végeztük nagyrészt, e mellett azonban friss rhinoscleromás granulatiók implantálását is megkíséreltük, melyeket vagy az állatok hátán bőrük alá, illetve izomzatukba varrtunk, vagy pedig egyik orrnyílásukba helyezve, collodiummal rögzítettünk. Az elülső csarnokba technikai okokból csak cultura befecskendését végeztük.

Mindezen kísérletek, nagyobb számmal végezve, teljesen negatívok maradtak és nagy valószínűséggel a mellett szólnak, hogy rhinoscleromát, mint lokális megbetegedést, specifikus elváltozásaival állaton előidézni nem lehet. Az implantált scleromás szövetdarabkák sem tapadnak meg, hanem mint idegen testek, lobot előidézve, néhány hét alatt teljesen felszívódnak, esetlegesen körülírt heg hátrahagyásával.

Láttuk tehát, hogy a bakteriologiai methodika, a táptalajokon való tenyésztés és az állatkísérlet nem tudott olyan momentumokat megállapítani, a melyekkel a tokos bakteriumok egymástól biztosan elkülöníthetők volnának. A csekély culturális különbségek és főleg az állatkísérletek negatív eredménye e mellett bizonyos mértékben meg is ingatta a scleromabacillus specificitásába vetett hitet. Néhány újabb szerző, mint *Secchi*, *Mazza*, *Ducrey*, főleg azonban *de Simoni* a dolgok ezen állásánál, de meg azért is, mert a kérdéses bacillus normális s főleg hurutos orrváladékban állandóan jelen van, ártatlan saprophytának s a Friedländer-bacillus jelentéktelen varietásának vallja, megtagadva tőle minden aetiologiai fontosságot és okozati kapcsolatot a rhinoscleroma előidézésével.

Ezen kérdések eldöntésére, vagyis a tokos bakteriumok differenciálására és nevezetesen a scleromabacillus identificálására is, már régebben próbálkoztak a serologiai módszerek finomabb és érzékenyebb bizonyítékaival, a melyekkel *Gruber* és *Durham* felfedezése óta olyan morphologiailag és culturálisan megegyező bakteriumok elkülönítése is sikerült, a melyeken, mint például a vibrioféleségeken, szintén csődöt mondott a bakteriologiai methodika.

Az első idevágó kísérletek valamely tokos bakteriummal való *activ immunizálásból* és az illető tokos bakterium ellenében elérhető specifikus védőhatás vizsgálatából állottak. *Fasching* és később *Pfeiffer* ily irányú kísérletei meddők maradtak. *Löwenberg* vizsgálatai azonban, a melyek az *ozaenabacillusnak* a Friedländer-félettől való elkülönítését czélozták, bizonyos védőhatást mutattak ki az active immunizált egereken, a mely bizonyos mértékben specifikusnak látszott. Első kísérletének megismétlése azonban az állítólag immunizált állat elhullását eredményezte, a mi eredményeinek értékét legalább is kétséssé teszi.

Wilde scleromabacillussal kezelt hosszabb ideig házinyulakat, és savójukkal *passive* tudott védőhatást elérni halálos adagokkal fertőzött tengerimalaczokon.

Jelentőségben előbbrevalók azon vizsgálatok, a melyek tokos bakteriumokkal való immunizáláskor a savóban esetleg keletkező *agglutininek* kimutatását czélozták. *Kraus* és később *Landsteiner* számolt be ilyen irányú kísérletekről, a melyek főleg utóbbi szerint kimutatták, hogy immunállatok savója még concen-

tráltan sem létesít állandóan agglutinációt s ha létesít is, az kevésbé kifejezett szokott lenni.

Clairmont említett dolgozatában foglalkozik az agglutinatio és immunizálás kérdésével is, s míg a védőhatásra, valamint a *Pfeiffer*-féle kísérlet diagnostikai értékére vonatkozólag tagadólag felel, agglutinációs kísérleteiben arra concludál, hogy a tokos bakteriumoknak csak egy része képez agglutinineket, a melyek csak meglehetősen töményen hatnak, még pedig úgy a homolog mint a heterolog törzsekre. Későbbi vizsgálatok általában azon álláspont elfoglalására vezettek, hogy a tokos bakteriumoknál tulajdonképpen agglutinatio nincsen is, a minek oka az immunizált állatban elmaradó agglutininképződés volna.

Porges azonban bebizonyította e nézet téves voltát, kimutatva, hogy az agglutinatio elmaradását nem az immunsavónak agglutininokban való hiánya okozza, hanem a tokos bakteriumok inagglutinabilitása, a mire különben már *Paltauf* is következtetett. A tokos bakteriumok nucleoproteid természetű anyagból álló nyálkás tokja áll útjában az agglutininek hatásának és ennek elpusztításával sikerül tényleg agglutinálódást elérni. Savanyú közegben, 100⁰-ra való hevítésnek hosszabb behatására, *Porges* szerint, beáll a nyálkás tokok hydrolytikus bomlása s az így előkészített bakteriumemulziókban immunsavókkal magasabb hígításokon is beáll az agglutinatio.

A vizsgálandó bakteriumtörzsek hydrolytikus praeparálásának módszerével *Eisler* és *Porges* már most differenciáldiagnostikai vizsgálatokkal is próbálkozott, a melyek eredményeképpen kimutattak lényegesnek látszó különbségeket az egyes bakteriumfajok agglutinálására szükségelt immunsavóhígítások, azaz a titerek fokában. E vizsgálatok szerint az ozaena, scleroma és Friedländer-bacillusok a saját, homolog immunsavójukkal agglutinációt mutatnak nagy hígításnál is, heterologsavóval azonban gyenge hígítással is csak kisfokú csoportosulást kapunk. Hasonló eredményt kaptak e szerzők praecipitációs kísérleteiknél, a mikor immunsavóik a bakteriumszűrletekben praecipitációt, zavarodást okoztak, a melynek foka specifikusnak mutatkozott.

A mi ezen vizsgálatok értékét illeti, úgy ezt lényegesen alászállítja a vizsgált bakteriumok előzetes kezelésének módja, a melyet már „a priori“ sem mondhatunk közönségesnek. Tény az, hogy *Porges* és *Eisler* maguk is kénytelenek annak bevallására, hogy komplikált methodusukkal elért eredményeik nem állandóak és gyakran bizonyos ingadozásokat tüntetnek fel. Ezen ingadozások főleg az agglutináló immunsavó titerére vonatkozólag olyanok, hogy *Bertarelli* szerint differenciáldiagnosira az agglutinációs eljárást alkalmatlanná teszik. *Streit*, a ki igen alapos dolgozatában foglalkozik a kérdéssel, arra az eredményre jut, hogy a tokos bakteriumok

agglutinabilitását elérhetjük tenyésztési eljárásokkal is, nevezetesen agar-burgonya táptalajon alacsonyabb hőfokon való tenyésztéssel, a mikor a növekedő culturák nem nyálkásak, tokjuk kevésbé kifejezett vagy éppenséggel hiányzik. Az ily módon tenyésztett Friedländer- vagy scleroma-bacillus aránylag jól agglutinálódik, éppen úgy mint a *Porges* szerint kezeltek. Alkalmasabbnak azonban ezen eljárás utóbbinál azért volna mondható, mert míg a *Porges*-féle módszernél színté állandóan észlelhetünk pseudoagglutinációt, valamint normál savók általi agglutinációt is, *Streit* burgonyatörzseinél kellő controllal ez könnyebben volt kizárható. Tanulságul megállapítható végeredményben az, hogy míg a *Porges*-féle eljárás egészen megbízhatatlannak bizonyult, addig némi eredmény érhető el a specifikusan *Streit*-szerint tenyésztett culturákkal. A mi pedig a Friedländer- és scleroma-bacillus egymáshoz való viszonyát illeti, *Streit* a nélkül, hogy ebből döntő véleményt formálna, konstatálja, hogy Friedländer- és scleromaimmunsavók egész egyformán agglutinálják nemcsak a homolog, de a heterolog törzset is.

Új irányú vizsgálatokkal próbálkozott meg *Erben*, a ki *Bail* aggressintheoriájának alapján fogott a kérdés tanulmányozásához. Tengerimalacoknak igen virulens scleroma-, illetve Friedländer-törzsekkel való intraperitoneális fertőzése által előállított exsudatumok, a melyek lecentrifugálva és toluóllal kezelve sterileknek bizonyultak, a kérdéses bacillus nem letális adagával befecskendve, a kísérleti állatot elpusztították. Az exsudatumok ilyen „aggressin” természetűek azonban a heterolog törzsekre éppen úgy vonatkozott, a miből *Erben* a Friedländer- és scleroma-bacillus közeli rokonságára következtet. Ugyancsak kölcsönösnek bizonyult az antiaggressinek képződésén alapuló azon activ immunitás is, a melyet Friedländer-, illetve scleroma-„aggressin”-ekkel való kezelés után elérhetünk.

Erben, mindenestre igen érdekes vizsgálatainak méltatására bővebben ki nem térhetünk, tekintve azok alapjának, tudniillik az aggressin-elméletnek legalább is vitás voltát, a melynek tárgyalása meghaladná e dolgozat keretét. Így tehát csak leleteinek regisztrálására szorítkozunk.

Mindezen vizsgálatok sem vitték előbbre az abbeli törekvést, hogy a kérdéses bakteriumok differentiálását elérjük, s azért saját munkálkodásunknak az volt a célja, hogy alkalmasabb, egyszerűbb és megbízható eljárás segítségével jussunk eredményhez. Sikertelen agglutinációs kísérletekkel való próbálkozás után elhatároztuk, hogy a serologiai eljárások legfiatalabbikát, a complementfixációt, a melyet azonban egyszersmind talán a legérzékenyebbnek ismernek, alkalmazzuk vizsgálatainkra.

A *Bordet-Gengou*-féle tüneményt, mely legelterjedtebb alkalmazását gyakorlatilag a *Wassermann*-féle syphilisreactióban nyeri, tudvalevőleg már számos bakterium, nevezetesen typhus, dysenteria,

tuberculosis és mások identificálására használták, sőt legutóbb egy közlemény értelmében éppen a tokos bakteriumok differenciálására is.

Ballner és *Reibmayr* Friedländer-bacillus injectióival házi-nyúlból nyert immunsavóval végeztek complementfixatiós kísérleteket. Különböző tokos bakteriumokból előállított extractumokat a házi-nyúlra Friedländer-immunsavóval összehozva, csakugyan sikerült complementfixatiót elérni, mely azonban éppen úgy mutatkozott a Friedländer-extractum, mint más a csoportba tartozó bakteriumkivonatok alkalmazásakor. Egyedül abban mutatkozott különbség, hogy a serumnak nagyobb fokú hígításakor is lehetett Friedländer-törzsszel complementfixatiót elérni, míg a többi bakteriumkivonat alkalmazásakor ilyen hígításnál a complementkötés már nem volt teljes. Már ebből is az következne, hogy a szóban forgó módszer a tokos bakteriumok differenciálására alkalmatlan, a mit *Ballner* és *Reibmayr* további vizsgálatai még kifejezettebben tanúsítanak. E szerzők ugyanis heterolog (staphylococcus) immunsavókkal, illetve más bakteriumokból készült kivonatokkal is dolgoztak és ugyancsak kimutathattak complementfixatiót.

Hogy ezen eredmények, a melyek az egész *Bordet-Gengou*-féle reactio specifikus volta ellen szólnak, és ennek alkalmazását a jelen esetben is értéktelennek minősítik, mennyiben bírnak bizonyító erővel, azt teljesen ellentmondó és positiv eredményű vizsgálataink mutatják.

Saját kísérleteink mindenekelőtt más alapon indultak meg. Miután első scleromás törzsünket (N.) egy rhinoscleromás betegnek orrából, a ki *Nékám* tanár klinikumát kereste volt fel, kitenyészttük, ezen törzsből készült kivonat segítségével próbáltunk mindenekelőtt eredményt elérni. Két másik scleromatörzset (m és p) a *Preisz* tanár vezetése alatt álló bakteriologiai intézet volt szives nekünk átengedni.

Immunsavónak készítését megelőzőleg mi először betegünk vérsavóját használtuk fel, a mi lehetővé tévén a kísérletek azonnali, kényelmes elkezdését, egyuttal annak a fontos kérdésnek eldöntését ígérte, hogy vajjon lokális nyálkahártyamegbetegedés esetében, mint a milyen a rhinoscleroma, az illető beteg egyén vérében keletkeznek-e antianyagok kimutatható mennyiségben. Természetesnek látszik, hogy ezzel egyszermind a scleromabacillus aetiologiai szerepére is ígérkezett felvilágosítás.

Kiterjesztve a vizsgálatot a tokos bakteriumok főképvisezőjére is, gelatinosus pneumoniából kitenyésztt Friedländer-bacillus törzsét is vizsgáltuk.

A complementfixatiós kísérleteket ugyanazon technikával végeztük, mint a melylyel a berlini Institut für Infectiouskrankheiten-ben *Wassermann*-nál, az utána elnevezett lues-reactiót eszközlik.

A különböző vizsgálandó bakterium-törzsek mindegyikéből

két különböző készítményt használtunk. Egyrészt a 80^o-ra való egyórai hevítés által leölt bakteriumok konyhasó-oldattal készült emulsióját használtuk, az eredeti *Bordet-Gengou*-féle kísérlet értelmében, még pedig oly higitásban, hogy 0.1 cm³-je 1 mgm. bakterium-substantiát tartalmazott. Másrészt viszont *Wassermann* nézetei szerint, a ki a bakterium-emulsiók használatánál, a bakterium-extractumokét előnyösebbnek és finomabbnak mondja, mindegyik törzsünkől megfelelő kivonatot készítettünk. Az agarlemezekről nyert culturákat konyhasó-oldattal leöblítve, 80^o-nál egy óra hosszát hevítettük s az így leölt bakteriumokat szobahőmérsékletnél 48 óráig rázógéppel ráztattuk. Az így nyert emulsió centrifugálása gyengén homályos, kissé opaleskáló kivonatot szolgáltatott, a melyet éppen úgy, mint a bakterium-emulsiókat is pontosan kitértünk. Titernek azon legnagyobb mennyiségét vettük a vizsgált készítményeknek, a mely sem normális vérsavóval, sem más, heterolog immunsavókkal complementkötést nem eredményezett. A titernél felényivel kisebb mennyiség szolgált kísérleteinknél az antigen használati dosisául.

Egy ilyen titrálás jegyzőkönyve az alábbi:

	Extr. rhin.	Ser. rhin. 0.2	Norm. serum 0.2	Sine sero
1	0.8	complet gátlás	complet gátlás	complet gátlás
2	0.4	" "	gátlás	gátlás
3	0.2	" "	complet lysis	complet lysis
4	0.1	" "	" "	" "
5	0.05	gátlás	" "	" "
6	sine extr.	complet lysis	" "	" "

A beteg vérsavóját 56^o-nál fél óráig inactiválva használtuk antitestet tartalmazandó immunsavóképpen, még pedig 0.2 cm³ adagban.

Complementül friss tengerimalaczvérsavó szolgált 0.1 mennyiségben; az indicatornak szereplő haemolytikus rendszert birkavérsejtek, s az ezeknek nyúlba való ismételt injectiójával nyert haemolysin képezte, mely utóbbinak használata 400:1 való higitással történt.

A complementnek és a beteg vérsavójának állandó, a két-féleképpen készült antigen egyikének kitért használati mennyisége 1—1 cm³-re higitva, összesen tehát 3 cm³ mennyiségben fél óráig a thermostatba került 37^o hőmérsék mellett, hogy ottan végbemenjen a complementfixatio reakciója. Majd hozzáadva a haemolysinnek és egy 5^o/o-os birkavérsejtemulsiónak 1—1 cm³-ét, újból 2 órára thermostathőmérséknek lett kitéve, míg a reactio végleges ered-

ménye csak az ezután következő 20 órai jégsekrényben való ülepítés után lett meghatározva.

E kísérletek, melyeket több ízben megismételtünk, arról győztek meg bennünket, hogy a rhinoscleromás beteg vérsavója, scleromabacillusokból készült emulsió vagy extractum jelenlétében complementfixatiót eredményez, úgy hogy az indicatorul hozzáadott haemolysises systema vérsejtoldást nem mutatott.

A haemolysis gátlására, vagyis a complementkötésre vonatkozó hatást egyformán fejtette ki a beteg vérsavója a saját esetünkben kitenyészített scleromabacillussal szemben, mint a más, *Preisz* tanár féle scleromatörzsszel szemben is. Hasonló eredményt értünk el három más esetben is, a melyek egyike *Morelli*, a másik kettő *Irsay* tanár osztályáról került vizsgálatra. A serumreactio teljes összhangban volt az ugyancsak jellegzetes rhinoscleromásnak bizonyuló szöveti elváltozásokkal. Két scleromára gyanus esetben, ugyancsak *Morelli* tanár osztályáról, a serumreactio negativnak bizonyult s a szövettani vizsgálat is megerősítette, hogy nem scleromás megbetegedéssel van dolgunk. Mindkét esetben a Wassermann-féle syphilises reactio positiv volt.¹

Mint az alábbi kísérleti jegyzőkönyv is feltünteti, megfelelő kontrollkísérleteket végeztünk. Állandóan ellenőriztük az antigen saját esetleges haemolysisgátló befolyását, valamint azt, melyet netalán normal vérsavó jelenlétében kifejtene. Nemkülönbén parallel próbáltuk a complementfixatio megkísérlését a kérdéses vérsavó és bacillus Friedländer emulsiójának, illetve extractumának összehatására.

E kontrollkísérletek arra az eredményre vezettek, hogy először is kizárhattuk az antigen saját gátló hatását, majd ugyancsak megállapíthattuk az antigen-normal vérsavónál és az összes Friedländer-controlloknál beálló complet haemolysist.

Igen apró mennyiségű bakteriumfehérje elegendő volt tehát a reactio kiváltásához, a mi mindenestre annak finomsága, érzékenysége és specifikus volta mellett bizonyít.

Mielőtt ezen kísérleti eredményekből levontuk volna a tanul-

	Extractum	Serum rh. 0·2	Serum norm. 0·2	Sine sero
1	Rhin. N. 0·15	complet gátlás	complet lysis	complet lysis
2	Rhin. p. 0·15	" " "	" "	" "
3	Rhin. m. 0·15	" gátlás "	" "	" "
4	Friedl. 0·15	complet lysis	" "	" "
5	Sine extracto	" "	" "	" "

¹ Újabban *Morelli* és *Irsai* tanár urak osztályáról még egy-egy esetet volt alkalmunk vizsgálni, a melyek, összhangban a klinikai képpel, positiv reactiót adtak.

	Emulsio	Serum rh. 0·2	Serum norm. 0·2	Sine sero
1	Rhin. N. 0·05	complet gátlás	complet lysis	complet lysis
2	Rhin. p. 0·05	" " " "	" " " "	" " " "
3	Rhin. m. 0·05	" gátlás "	" " " "	" " " "
4	Friedl. 0·05	complet lysis	" " " "	" " " "
5	Sine emuls.	" " " "	" " " "	" " " "

ságot, szükségesnek véltük hasonló kísérletek megejtését mester-séges immunsavók viselkedésére vonatkozólag, miután az eddigi eredmények is már ellentmondottak volt *Ballner* és *Reibmayr* negatív kimenetelű vizsgálatainak.

Immunsavóinkat házinyulaknak élő culturák intravenosus befeckendésével állítottuk elő, a mennyiben mindegyik scleroma- és Friedländer-törzsszel több nyulat 3-szor kezeltünk 8—8 napi időközben. Az állatokat, melyeknek nagyobb része a 10 normalkacsbakterium 1 cm³-nyi konyhasós emulsiójának befecskendezését eltűrte, a 32. napon leöltük, s inaktivált savójukban négyféle immunsérumot birtunk, nevezetesen 3 scleromás és 1 Friedländer-savót.

Immunsavóinkkal megismételtük a beteg savójával végzett kísérleteinket, azonos vizsgálati methodikával. Eredményeink pedig teljesen megfelelők voltak. Scleromás savóink a scleroma-törzsekből készült antigennel teljes complementfixatiót adtak, úgy hogy az indicatorul szereplő haemolysin és birkavér hozzáadására oldás nem állott be, az összes controllok és a Friedländer-antigen pedig complet haemolysist mutatott. A Friedländer-savó ellenben a scleromás törzsekkel nem tudott complementfixatiót létesíteni, míg saját, homolog extractumával a complementet lekötötte.

Ezen szintén többször megismételt kísérleteinket illusztrálja például az alábbi vizsgálati jegyzőkönyv:

	Extraktum 0·1	Serum Rh. N. 7. sz. nyúl 0·2	Ser. Friedl. 16. sz. nyúl 0·2	Norm. ser.	Sine sero
1	Rhin. N.	compl. gátlás	compl. lysis	compl. lysis	compl. lysis
2	Rhin. p.	" " " "	" " " "	" " " "	" " " "
3	Rhin. m.	" gátlás "	" " " "	" " " "	" " " "
4	Friedl.	compl. lysis	compl. gátlás	" " " "	" " " "
	Emulsio 0·05				
5	Rhin. N.	compl. gátlás	compl. lysis	" " " "	" " " "
6	Rhin. p.	" " " "	" " " "	" " " "	" " " "
7	Rhin. m.	" " " "	" " " "	" " " "	" " " "
8	Friedl.	compl. lysis	compl. gátlás	" " " "	" " " "
9	Sine extr. ant. emuls.	" " " "	compl. lysis	" " " "	" " " "

Ezen kísérletek pontosan végzett biológiai reakciók bizonyító erejével bírnak, s a következő tanulságok levonását teszik lehetővé:

1. A bakterium Friedländer és scleromatis, vagyis a tokos bacillusok csoportjába tartozó bakteriumok differentiálására igen alkalmas és könnyen végezhető eljárás a complementfixációs reactio.

2. Saját eddigi vizsgálataink alapján már kimondhatjuk, hogy a bacillus rhinoscleromatis Frisch biológiaiilag különbözik a bacillus pneumoniae Friedländer-től.

3. Rhinoscleromás betegek vérsavójában antianyagok vannak jelen a scleromabacillussal szemben kimutatható mennyiségben, úgy hogy velük complementfixatio elérhető, mint a scleroma bacillusának specifikus reakciója.

4. Ezen antitestek Friedländer-féle bacillussal nem eredményeznek complementfixatiót.

5. Az utolsó két pont értelmében a scleromabacillusnak aetiologiai szerepe a rhinoscleroma keletkezésében bebizonyítottnak látszik és elesik azon feltevés is, hogy a scleromabacillus az ornyálkahártyának csak ártatlan saprophyta lakója.

Vizsgálataink bebizonyítják tehát a scleromabacillus aetiologiai szerepét, de bizonyítják továbbá azt is, hogy a rhinoscleromával, lokális nyálkahártyamegbetegedéssel bíró jellegének ellenére, mégis oly általános jelentőségű fertőzéssel állunk szemben, mely ellen a megtámadott szervezet antitestek productiójával védekezik.

Hogy a rhinoscleroma csakugyan ilyen természetű fertőzés, azt igazolja, szigorú nyálkahártyára való localisatiója ellenében, az a már régebben, igaz hogy kivételesen észlelt lelet is, hogy a megbetegedett nyálkahártyaterület regionaer nyirokmirigyei lobos reakcióval vesznek részt a kórfolyamatban. *Róna* volt az, a kinek sikerült a lobosan megduzzadt regionaer mirigyekből scleromabacillus tiszta culturáját is kitenyészteni.

Rá kell még térnünk röviden azon ellentmondó eredményekre is, a melyeket *Ballner* és *Reibmayr* complementfixációs vizsgálatai szolgáltatottak. Ez eltérés magyarázatául bizonyos technikai különbségekre utalhatunk mindenekelőtt, a melyek alkalmasak lehetnek ennyire aprólékos vizsgálatoknál arra, hogy némileg különböző eredmények alakuljanak. Ezeket illetőleg az eredeti cikkekre utalhatunk csak. Jellemzőnek kell mondanunk mindenesetre azt is, hogy az említett szerzők heterolog savókkal, illetve kivonatokkal dolgozva, ugyancsak kaptak complementfixatiót, a mi az egész s már sok kiváló vizsgálótól célszerűnek talált *Bordet-Wassermann*-féle eljárást teljelen hasznavehetetlennek minősítene.

Igen érdekesnek találtuk a vizsgálataink során szerzett azon tapasztalatot is, mely a vérsavóbeli antianyagok viselkedésére vonatkozik gyógykezelő behatásokra, nevezetesen Röntgen-sugarakkal való kezelésre.

Betegünket *Kollarits* dr., egyetemi tanársegéd több ízben vetette alá Röntgen-sugárral való kezelésnek, mely mindenekelőtt azon érdekes eredménnyel járt, hogy az orrbeli, igen kiterjedt kóros folyamat rohamos javulását s végül, úgy mondhatjuk, gyógyulását tapasztalhattuk. A lokális kórfolyamat javulásával, illetve gyógyulásával egyértelműen megállapíthattuk a vérsavóban foglalt specifikus s antitest jellegű anyagoknak megfogyatkozását, s végül teljes eltűnését. Az ekkortájt vett vérsavóval complementkötést már egyáltalán nem birtunk elérni.¹

Mikor ezen tapasztalatunk rövid megemlítésére szorítkozunk, az irodalomban található hasonló észleletekre is hivatkozhatunk, nevezetesen *Läwen* közleményére, a ki éppen arra vonatkozólag végzett állatkísérleteket, hogy vajjon milyen behatásúak a Röntgen-sugarak az immunanyagok képződésére. Vizsgálatai szerint a besugároztatás következtében a vérsavóban foglalt lysinek és agglutininek megfognak, vagy egészen el is tűnnek. Kellő időben eszközölt besugároztatás az antianyagok kifejlődését is meg tudja akadályozni.

Vizsgálataink végeredményeképpen arra a következtetésre juthatunk, hogy a rhinoscleromabacillus diagnosisának biztosítására, esetleg egy rhinoscleromás beteg vérsavójának identifikálására a *Wassermann*-féle reakcióval hasonló értékű eljárás itt is a *complementfixációs kísérlet*. Ugyancsak alkalmas ezen eljárás a többi tokos baktérium, nevezetesen a *bacillus pneumoniae Friedländer* identificálására, a mi annyival is fontosabb, minthogy a scleroma- és pneumonia-bacillusok kulturális, biológiai és pathogenitásos viselkedését illetőleg sem a többi szerző, sem saját beható vizsgálataink nem tudtak állandó különbségeket felfedni e nyilván közel rokon baktériumfajok között.

¹ Ujabban *Zwillinger* dr. egy laryngoscleromás betegénél, ki szintén Röntgen-kezelés alatt állott, ugyancsak negatív reakciót kaptunk.

