

9-48

E 161/30

Dr. Bodnár János

## KÜLÖNLENYOMAT

NÉKÁM LAJOS PROF. negyedszázados tanári működésének évfordulójára  
írt dolgozatok közül.

55

(A debreczeni kir. magy. gróf Tisza István-tudományegyetem  
bőr- és nemikórtani klinikájának közleménye.)

## Az antisyphilitikumok aspecificitásáról.

Irta: *Neuber Ede dr.*, egyetemi tanár.

Ma már átment a köztudatba, hogy a szervezetbe parenteralisan bevitt bacteriumok, fehérjék, colloidfémek és sok egyéb más anyag a szervezet reakcióképességét lényegesen megváltoztatja. Az utóbbi anyagok megfelelő adagolás mellett a szervezet természetes ellenállóképességét emelhetik a legkülönbözőbb védőanyag túltermelése útján. Ismeretes, hogy a normális — nem beteg és nem kezelt — szervezetben mindenkor feltalálhatók az ú. n. normal immun- vagy védőanyagok, amelyek megfelelő parenteralis aspecificus gyógybeavatkozásra túltermelődnek. Ebben a biológiai reakcióban tehát nem képződik új anyag, hanem a meglévők gyarapodnak és pedig nem egy bizonyos immunanyagféleség expansiv túltermeléseképpen, hanem valamennyi többé-kevésbé fokoztatik.

Az aspecificus therapia hatásának az értelmezése ma nagyobbára ezen az alapon történik.

Még néhány évvel ezelőtt az előbb felsorolt anyagok közül nem egyet absolut specifikusnak tartottak egyik-másik fertőző-megbetegedés therápiájában. Azt hitték ugyanis, hogy ezeknek az anyagoknak különös affinitásuk van egy bizonyos kórokozóval szemben (parasitotropia), úgyhogy ezek a bizonyos kórokozók a velük szemben affinitást mutató anyagot megkötni, fixálni tudják, s ennek következtében maguk a kórokozók is tönkremennek. A „*corpora non agunt nisi fixata*” elv alapján igen sok anyagnak bizonyos kórokozóval szemben supponált affinitása következtében absolut specifikus hatást tulajdonítottak; ennek az elvnek nagy jelentőségét ma sem lehet kétségbevonni, azonban a legtöbb esetben a szervezetbe vitt anyag megkötését ma már nem a kórokozóval, hanem a szervezet sejtjeivel vagy esetleg csak bizonyos

sejtcomplexumokkal (a gyuladósos góccok sejtjeivel) szemben gondoljuk.

A chemotherapiás gyógyszerek közül csak igen kevés tudja a kórokozót „in vitro“ abban a concentrációban előlni, amelyben különben a beteg szervezetből a lehető leggyorsabban és legbiztosabban eliminálja (pl. az ezüstcolloid-therapia a pyaemiás septikus folyamatokban stb., stb.)

Miután azt hiszem, hogy a syphilistherapiában hasonló jelenségekkel állunk szemben, ezért ezekkel részletesebben foglalkozom az alábbiakban.

### *1. Régebbi vizsgálatok az antilueticumok aspecificitásának magyarázásáról.*

Még 1908—1909-ben foglalkoztam a berlini bőr- és nemikórtani klinikán (Charité) a kénesőkezelésnek a szervezet védőanyagaira gyakorolt hatásával. Már ebben a munkámban kifejtetem azt a felfogásomat, hogy a higanynak a szervezetben nem lehet egyszerű desinficiens hatása a szokványos higanyadagokra egy rendes antiluetikus kúra keretében. Hivatkozással erre a munkámra (Beeinflusst das Quecksilber die Schutzstoffe des Organismus? Archiv für Dermatologie und Syphilis, 1910), nem bocsátkozom a részletkérdések tárgyalásába, azonban fontosabb eredményesorozataimról meg kell e helyen emlékezni, mert az utóbbi időben számos, hasonló tárgyú közlemény jelent meg, amely a fentebb említett közleményemről nem vett tudomást.

1908-ban a nem specifikus therapia fogalma úgyszólván ismeretlen volt, legalább is annak tudományos alapon való magyarázása és értelmezése. Nemcsak az antitoxinok, vaccináknak specificitására esküdtek a szakkörök ebben az időben, hanem az egyes colloidfémek specificus hatására is.

Ebben az időben a higanytherapia magyarázásában a syphilidologusok *Thalman*n, továbbá *Marcus* és *Weland*er felfogásának hatása alatt állottak, akik a higanyt a szervezetben is kiváló bactericid gyógyszernek tartották.

Az 1908—1909-ben végzett kísérletekben typhussal immunisált nyulak védőanyagainak (agglutinatio, complement-kötés, leucocytosis, stb.) magatartását figyeltem meg különböző minőségű és dosisu higanykészítményekkel szemben. Ugyancsak vizsgálat alá vettem a nem immunisált vérbajos emberi szervezet normalvédőanyagainak a magatartását hasonló higanykezelések alatt. Mindenesetre sokkal egyszerűbb és bizonyítóbb lett volna a normális és typhusvédőanyagok helyett a syphilises serum spe-

cifikus antitesteknek a viselkedését megfigyelni a kénesekezelés alatt, azonban sajnos, ismert okokból ez nem volt lehetséges.

Amidőn tehát a normális és a specifikus antitestek magatartását vizsgáltam meg a kénesekezelés alatt, egyszermind feleletet vártam kísérleteim eredményéből arra, vajjon a különböző kénesekeztítmények befolyásolják-e a szervezet immunanyagairól gondoskodó sejtek működését és ha igen, milyen irányban?

Az 1908—1909-ben végzett kísérleti sorozataimat áttekintve, látjuk, hogy a *kénesekeztítmények a szervezet védőanyagainak a képződését kedvezően befolyásolják. A complement, a különböző immunanyagok, a phagocyták bizonyos időre a kénesekeztítmények a szervezetbe való jutása után fokozottabb mértékben termelődnek.*

Ezekből a kísérletekből a következő szó szerinti conclusiót vontam le: „*A kénesekeztítményeket bármilyen alakban és módon a szervezetbe vezetve, ezek az organismus mechanizmusát nagy mértékben befolyásolják (Umstimmung des Organismus).*

*Igen valószínű, a mai experimentalis eljárásainkkal azonban még nem bizonyíthatjuk, hogy a kénesekeztítmények hatása complexhatás.*

*Alig tételezhető fel az, hogy a kénesekeztítmények a fentemlített hypothesisek értelmében kizárólagosan kénesealbuminat, vagy csupán hyperleucocytosis, vagy fokozott specifikus immunanyagtermelés útján hatna; sokkal valószínűbbnek látszik, hogy adagolása után a szervezet védőanyagai felszabadulnak s a fokozott természetes ellenállóképesség a szervezet gyógyulását elősegíti. A kénesekeztítmények hatásának magyarázata ilyen megvilágításban odavezet, hogy a kénesekeztítmények stimulans szerepet tulajdonítunk, más szóval, hogy a kénesekeztítmények a nyugvó szervezetet védekezésre ingerli az általa felszabadított védőanyagok útján“.*

1910-ben a párisi Pasteur-intézetben Metschnikoff laboratóriumában az előbbi kísérleti sorozatokat kiegészítettem a szervezet opsoninos erejének, szóval az opsoninindex magatartásának megvizsgálásával higany- és salvarsankezelésre. Azt találtam, hogy a kísérletekhez használt antilueticumok igen nagy adagban a phagocytosisra gátló hatással vannak, míg közepes és kisebb adagban a phagocytosist kedvezően befolyásolják.

1908—1909-ben tudvalevőleg még nem volt szó: gyógyláz, gyógygyulladás- (Bier), organo- (Hugo Schultz), protoplasma activáló-, teljesítőképességet fokozó- (Weichardt), kolloidklastikus- (Widal), ellenállóképességet emelő- (Bessau), ingerküszöb- (Zimmer), protein- és egyéb, a nem specificus therapiát értel-

mezni kívánó therapiáról. A megértést mindenesetre megnehezíti ugyanazt a folyamatot kifejezni akaró nagyszámú elnevezés, ebben a kérdésben a kevésbé járatos tévútra vezetheti, úgyhogy ajánlatosnak tartom a legközelebbi internationalis congressuson a nomenclatura tisztázását.

Ebben az időben a specifikus vaccinák, antitoxinok specifikus hatásának dogmaszerűen elismert tanában nem igen mertek kételkedni, ennek az abszolút biztosnak látszó épületnek oszlopait senki sem tudta és merte megingatni.

Mindenesetre már ebben az időben, sőt jóval előttem (Pasteur és Joubert kísérletei) többen foglalkoztak a szervezet természetes ellenállóképességének megfigyelésével, a legkülönbözőbb külső behatások alatt. Így *Wagner, Loda, Petruschky* és mások megváltozott körülmények között a védőanyag emelkedését, vagy csökkenését látták, majd *Nocard* és *Roux, Trommsdorff, Leva, Friedberger* és mások különböző anyag hatása alatt némely antitestnek szembetűnő titerelváltozását figyelte meg. *Kreibich* 1907-ben kénesőkészítményeknek a serum bactericid anyagaira gyakorolt hatásával foglalkozik. Ezek a kísérletek tehát már tudományos alapon kezdik értelmezni a szervezet természetes ellenállóképességének a megváltozását a szervezetbe vezetett különböző anyagok, gyógyszerek hatása alatt.

Munkáimban (1908—1909) a higanyt a syphilis-therapiában *nem specifikus* gyógyszernek minősítettem s ezt a felfogásomat kísérleti adatokkal bizonyítottam. Ezek a vizsgálatok kiterjednek a complementfixációs anyagok, agglutininek, a complement, az opsoninek, a fehérvérsejtek, a vörösvérsejtek megfigyelésére, tehát igyekeznek az úgynevezett védőanyagokból minél nagyobb mennyiséget megfigyelés alá vonni; ezekben a munkákban is érvényesül az „omnicellularis“ hatás eszméje, mindenesetre más — stimulans — nomenclaturával.

## II. Újabb vizsgálatok a bismutkészítményeknek a szervezet védőanyagaira gyakorolt hatásáról.

A bismutkészítményekkel végzett kísérletek (1923) tulajdonképpen ugyanazzal a felfogással és technikával történtek, mint az előbb említettek. A debreceni bőr- és nemikórtani klinikának a vérbajos beteganyagából megfelelő egyénetet staphylovaccinával immunisáltam, majd kb. egyenlő súlyú (2—2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> kgr.) nyulakat typhusszal fertőztem és pedig 18—24 óras agartáptalajon tenyésztő typhus-cultúrából 1—2 normal kacsnyit (2—4 mgm.)

1 ccm. 0·85<sup>o</sup>/<sub>o</sub> konyhasóoldattal emulsióvá kevertém s ezt állatimnak intravénásan befecskendeztem. A befecskendezés 8 napos időközben, összesen háromszor történt; néhány hétre az utolsó befecskendezés után az immuntiter néhány hétig kilengést nem szokott mutatni (állandó ellenőrzés controll-nyulakkal); ezt az időszakot használtam fel a bismutkészítményeknek intramuscularis befecskendezésére.

A technikai eljárás az előbbi két munkában részletesen feltehető, ismétlések elkerülése végett ezekre utalok.

E kísérletek a trepol, a neotropol, a bismogenol, a bismoluol hatását tették tanulmány tárgyává a staphylovaccinával (ember) és typhusantigennel (nyúl) immunisált szervezet védőanyagainak (agglutininek, opsoninok, complementum, fehér- és vörösvérsejtek) magatartására.

Agglutinációs kísérleteimben következőképen jártam el: az illető immunsavó bizonyos mennyiségét 0·85<sup>o</sup>/<sub>o</sub>-os konyhasóoldatban 1 cm<sup>3</sup>-re felhígítottam, majd 1 cm<sup>3</sup> typhusbacillus-emulsiót öntöttem hozzá. Az egész kísérleti sorozatot thermostatba helyeztem és 2 óra letelte után leolvastam az értékeket.

Nagyszámú betegen és nyúlon végzett agglutinációs kísérletekből csak néhányat mutatok be, mert igen kevés kivétellel ugyanazokat az eredményeket szolgáltatatták.

Agglutinációs kísérleteim jegyzőkönyve a következő:

0·2 cm<sup>3</sup> bismoluollal kezelt házinyúl.

A savó hígítása	1:400	1:800	1:1600	1:3200	1:6400
Vérvétel 1923. április 12. a bismoluol előtt	+++	+++	+	—	—
„ 1923. „ 13. a Bi. inj. után 3 óra	+++	+(+)	—	—	—
„ 1923. „ 13. „ „ „ „ 7 óra	+++	+++	+(+)	+	—
„ 1923. „ 14. „ „ „ „ (1 nap)	+++	+++	+(+)	+	—
„ 1923. „ 15. „ „ „ „ (2 nap)	+++	+++	+(+)	+	—
„ 1923. „ 16. „ „ „ „ (3 nap)	+++	+++	++	+	—
„ 1923. „ 18. „ „ „ „ (5 nap)	+++	+++	+(+)	+	—
„ 1923. „ 20. „ „ „ „ (7 nap)	+++	+++	+(+)	+	—

0·1 cm<sup>3</sup> bismogenollal kezelt házinyúl.

A savó hígítása	1:400	1:800	1:1600	1:3200	1:6400
Vérvétel 1923. április 12. Bismogenol előtt	+++	+++	+	—	—
” 1923. ” 13. injectio után 3 óra	+++	+(+)	—	—	—
” 1923. ” 13. ” ” 7 óra	+++	++	+(+)	±	—
” 1923. ” 14. ” ” (1 nap)	+++	+++	+(+)	+	—
” 1923. ” 15. ” ” (2 nap)	+++	+++	++	+	—
” 1923. ” 16. ” ” (3 nap)	+++	+++	+(+)	+	—
” 1923. ” 18. ” ” (5 nap)	+++	+++	++	+	—
” 1923. ” 20. ” ” (7 nap)	+++	+++	++	+	—

0·2 cm<sup>3</sup> trepollal kezelt házinyúl.

A savó hígítása	1:800	1:1600	1:3200	1:6400	1:12.800
Vérvétel 1923. április 12. a trepol-injectio előtt	+++	+++	+(+)	—	—
” 1923. ” 13. injectio után 3 óra	+++	++	±	—	—
” 1923. ” 13. ” ” 7 óra	+++	+++	+(+)	±	—
” 1923. ” 14. ” ” (1 nap)	+++	+++	++	+	—
” 1923. ” 15. ” ” (2 nap)	+++	+++	++	±	—
” 1923. ” 16. ” ” (4 nap)	+++	+++	++	±	—
” 1923. ” 18. ” ” (5 nap)	+++	+++	++	+	+
” 1923. ” 20. ” ” (7 nap)	+++	+++	++	+	+

0.2 cm<sup>3</sup> neotrepollal oltott házinyúl.

A savó hígítása	1:400	1:800	1:1600	1:3200	1:6400	1:12.800
Vérvétel 1923. május 11. neotrepol előtt	+++	+++	+(+)	—	—	—
” 1923. ” 12. injectio után 3 óra	+++	+(+)	±	—	—	—
” 1923. ” 12. ” ” 7 óra	+++	+++	++	±	±	—
” 1923. ” 13. ” ” (1 nap)	+++	+++	++	±	+	—
” 1923. ” 14. ” ” (2 nap)	+++	+++	+++	+(+)	+	—
” 1923. ” 16. ” ” (4 nap)	+++	+++	+++	+(+)	+	—
” 1923. ” 18. ” ” (5 nap)	+++	+++	+++	++	+	—
” 1923. ” 20. ” ” (7 nap)	+++	+++	+++	++	+	—

1. phiola neotrepollal oltott beteg (staphylovaccinával immunisálva).

A savó higitása	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560
Vérvétel 1923. május 29. neotrepol előtt	+++	+++	+	—	—
” 1923. ” 29. injectio után 3 óra	+++	+(+)	—	—	—
” 1923. ” 29. ” ” 7 óra	+++	+++	+	—	—
” 1923. ” 30. ” ” (1 nap)	+++	+++	++	+	—
” 1923. ” 31. ” ” (2 nap)	+++	+++	++	+	±
” 1923. június 1. ” ” (3 nap)	+++	+++	+(+)	±	—
” 1923. ” 3. ” ” (5 nap)	+++	+++	+(+)	±	—
” 1923. ” 5. ” ” (7 nap)	+++	+++	+(+)	+(+)	±

Az utóbbi táblázatokból látható, hogy az agglutinációs titer bismutvegyületek intramuscularis adagolására befolyásoltatik és pedig a higanyvegyületekhez hasonlóan; itt is találkozunk egy negatív és egy pozitív phasissal, azzal a különbséggel, hogy a bismutvegyületek hatása alatt már órák mulva lép fel a negatív phasis, azonban csak igen rövid ideig észlelhető, 24 óra mulva (legkésőbbben 48 óra mulva) a normális titer felé emelkedik s a 7—20-ik nap között mutatja a legmagasabb értéket (a táblázatban helyszűke miatt csak a 7-ik napig vannak feltüntetve a titeringadozások), mert a 7-ik nap után az agglutininek gyarapodást már nem mutatnak, sőt az injectiót követő 3 hét után az eredeti értékekhez közelednek, azonban ezek alá sohasem szállnak, azaz a pozitív phasist negatív phasis nem követi a feltüntetett bismutadagokra.

A bismogenolnak, bismoluolnak, trepolnak és neotrepolnak az agglutinintermelésre gyakorolt hatása között eltérő viselkedést nem tudtam feljegyezni, úgy látszik, hogy valamennyinél a fémbismut hatása a mértékadó és jellegzetes, noha a négy bismutkészítmény különböző mennyiségű fémbismutot tartalmaz egy  $\text{cm}^3$ -re vonatkoztatva.

\* \* \*

A phagocytosis kísérletekben szintén trepol-, neotrepol-, bismogenol- és bismoluol-készítmények szerepeltek; ismétlések elkerülése céljából a technikai részre a párisi Pasteur-intézetben végzett hasonló irányú higany- és arsenkísérletekre utalok (Influence exercée par quelques produits antisiphilitiques Sublimé,

Calomel, „606“ sur la phagocytose. Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie 1911.).

A kísérletekhez szükséges leucocytaikat controllnyúl véréből vettem, a Wright-féle opsonintechnika segélyével igen könnyen sikerült 100—150 leucocytaikat egy készítményben megszámlálni. A technikai részben *Wright* kitünően kidolgozott eljárását alkalmaztam; az opsoninindex meghatározása a staphylococcus szolgált, amellyel *Wright* már néhány évtized óta végzi közismert és kitünően bevált kísérleteit.

Számos ilyen irányú kísérletből csak néhányat mutatok be, erre a célra főleg azokat választottam, amelyek az opsoninindex magatartását illetőleg középtypust képviselnek és a leggyakrabban, úgyszólván rendszeren előfordulnak.

Az alábbi tabelláris kimutatásban 8 bismutnyúl szerepel; ezek közül 2 bismoluolt, 2 bismogenolt, 2 trepolt, 2 neotrepolt kapott és pedig a páratlan számúak 0·2 ccm., a páros számúak 0·1 ccm. anyagot.

A bismutkezelés előtt a controll- és inoculálandó állat phagocytálási számát, illetve opsoninindexét határoztam meg, majd az injectio után bizonyos időközökben figyelemmel kísértem ennek az indexnek a magatartását, illetve kilengéseit.

Az alábbi jegyzőkönyvben az egyes próbák opsoninindexe van feltüntetve.

Vérvétel ideje	Opsonin index							
	0·2 cm <sup>3</sup> bismoluollal oltott nyúl	0·1 cm <sup>3</sup> bismoluol	0·2 cm <sup>3</sup> bismogenol	0·1 cm <sup>3</sup> bismogenol	0·2 cm <sup>3</sup> trepol	0·1 cm <sup>3</sup> trepol	0·2 cm <sup>3</sup> neotrepol	0·1 cm <sup>3</sup> neotrepol
1923. június 12. d. e. 8 órákor közvetlenül az injectio előtt	1·2	1·8	1·8	1·8	1·7	1·2	1·1	1·0
1923. június 12. d. e. 11 órákor az injectio után (3 órával az injectio után)	0·8	1·0	1·2	1·2	1·0	0·7	0·6	0·6
1923. június 12. d. u. 3 órákor (7 óra)	1·1	1·8	1·7	1·7	1·6	1·2	1·1	1·1
1923. június 13. d. e. 8 órákor (1 nap)	1·3	1·9	1·8	1·9	1·4	1·3	1·1	1·1
1923. június 14. d. e. 8 órákor (2 nap)	1·2	1·9	1·8	1·9	1·6	1·3	1·1	1·1
1923. június 15. d. e. 8 órákor (3 nap)	1·3	1·9	1·7	2·0	1·6	1·3	1·2	1·2
1923. június 17. d. e. 8 órákor (5 nap)	1·3	1·9	1·8	1·9	1·7	1·2	1·1	1·1
1923. június 19. d. e. 8 órákor (7 nap)	1·2	1·8	1·8	1·8	1·7	1·3	1·0	1·2

	index- emelkedést	index- súlyedést	kísérlet előtti értéket
0·2 cm <sup>3</sup> bismoluollal oltott nyulakon láttam	3 esetben	2 esetben	2 esetben
0·1 cm <sup>3</sup> „ „ „ „	4 „	1 „	2 „
0·2 cm <sup>3</sup> bismogenollal „ „ „	2 „	3 „	2 „
0·1 cm <sup>3</sup> „ „ „ „	4 „	2 „	1 „
0·2 cm <sup>3</sup> trepollal „ „ „	0 „	5 „	2 „
0·1 cm <sup>3</sup> „ „ „ „	4 „	2 „	1 „
0·2 cm <sup>3</sup> neotrepollal „ „ „	1 „	2 „	4 „
0·1 cm <sup>3</sup> „ „ „ „	6 „	1 „	0 „

Ezekből a phagocytálási kísérleti sorozatokból kitűnik, hogy valamennyi bismutkészítménynek kifejezetten befolyása van a phagocytosisra és így az opsoninindex is változik a bismutkészítmények kisebb vagy nagyobb adagolására.

Tabelláinkban a négy készítmény dosisának megválasztásában azokat a határértékeket vettem, amelyekkel a legnagyobb opsoninkilengést tudtam elérni, míg ennek a dosisnak a kétszerese már alig, vagy egyáltalában nem tudja az opsoninindexet emelni.

A 0·2 cm<sup>3</sup> bismoluol, bismogenol, trepol és neotrepol tehát már nem tudja kedvezően befolyásolni a phagocytosist, főleg nem tudja ezt a jóval több fémbismutot tartalmazó trepol és neotrepol; ebből a szempontból a 0·1 cm<sup>3</sup>-es dosisok a leghatásosabbak, a kisebbek azonban az adagok csökkenésével veszítenek ilyen irányú hatásukból.

Tehát a phagocytálási kísérletekben sem tudtam a bismogenol, bismoluol, trepol és neotrepol hatása között jelentősebb különbséget leszögezni; valamennyi egy bizonyos dosisig a phagocytosist kedvezően befolyásolja s így emeli az opsoninindexet, de egy bizonyos adagon túl a phagocytosisra már nem hat olyan kedvezően, sőt bénítja.

A bismutkészítményekkel kimutatott opsoninindexkilengések az arsen- és higanyéhoz igen hasonlóak, azzal a különbséggel, hogy bismuthatásra a negatív phasis gyorsabban következik be, rövidebb ideig tart és a kilengések jóval kisebbek. Ez a tünetmenny különösen a bismutkészítmények okozta agglutinintiter kilengéseihez igen hasonlít.

\* \* \*

Tehát a bismuttherapia a higanyhoz és az arsenhez hasonló módon kedvezően befolyásolja (1908—1909-ben végzett kísérletek) a szervezet védőanyagainak (agglutininek, opsoninok) termelését s ezáltal emeli a szervezet természetes ellenállóképességét.

### III. Az *antisyphiliticumok* hatását magyarázó theoriák munkáim megjelenése előtt.

Már előbb említettem, hogy a mult század végén, de még ennek a századnak az elején is a megfelelő szakkörök *Thalmann*, *Marcus* és *Welander* felfogását támogatták és magukévá tették a higanytherapia hatásának a magyarázásában. Főleg *Marcus* és *Welander* a higanynak a spirochaetára in vivo delectaer hatást tulajdonított s csak secundaer hatásnak a kóros syphilises képlet visszafejlődését.

*Nagelschmidt* már nem ragaszkodik annyira a higany sterilisáló hatásának a magyarázásához; plausibilisnek gondolja ugyan, hogy a higany közvetlenül a spirochaetára hat, de lehetségesnek, hogy higanyalbuminat, dissociatio, vagy ionképződés folytán jön létre a higany ismert antisyphilises hatása. Ez a szerző ugyancsak arra gondol, hogy a hosszasan tartó higanykúra az embert, mint táptalajt olyan módon befolyásolja, hogy a spirochaeták életfeltételei rosszabbodnak s így elhalnak, vagy legalább is fejlődésükben gátoltatnak.

*Levaditi* szerint igen valószínű, hogy az arsenkészítmények hatásukat inkább a szervezetben képződő mérges reductiós productumaik által fejtik ki; kizártnak tartja, hogy a szervezetet bármilyen biológiai reactióra izgatják, felfogásának támogatására Ehrlich chemotherapiás kísérleteire támaszkodik.

*Voit* felfogása közismert a higanytherapia hatásának magyarázásában; azt hiszi ugyanis, hogy a szervezetben a kénesőkészítmények konyhasó jelenlétében oxydálódnak s sublimáltá alakulnak, majd a szervezet fehérjével kénesőalbuminatot alkotnak.

*Liebreich* szerint ez a folyamat in vitro sikerülhet, de nehezen képzelhető el in vivo való megtörténe, mert a különböző higanyvegyületek hatása igen különböző.

*Schade* a higanynak antisyphilitikus hatását katalytikus alapon magyarázza; alapvető kísérleteit ennek a fémnek különböző vegyületeivel végezte. A higanyvegyületek fertőtlenítő hatását a szervezetben tagadja, ezek ugyanis 1,000.000 concentratióban, vagy még nagyobb hígításban találhatók a szervezetben még a legenergikusabb higanykúra alatt is; ebben a concentratióban a spirochaetákat nem ölhetik el (Az V. pontban az antisyphiliticumoknak in vitro való hatásával bővebben foglalkozom). Szerinte igen nagy hígításban az egyedüli eddig ismert chemiai, illetve chemiai-physikai hatáslehetőség a katalysis; a higany maga mint katalysator szerepelhet, vagy már egy szereplő katalysator (fer-

mentum) hatását mint activator támogatja. A katalysis hatása fokozódik a higanynak minél nagyobb dispersiójával (hasonlóan a kenőkúrához); ezt a felfogást a guajak-terpentinreactio a legjobban igazolja.

A Kjeldahl f. nitrogen meghatározásokban a higany szintén mint katalysator szerepel, az organikus anyagok elégését sietteti; továbbá a már folyamatban levő fémkatalysiseket activálja. Mindenesetre érdekes jelenség, hogy ilyen irányú hatás csak igen kicsi higany mennyiség jelenléte mellett mutatkozik, nagy higany mennyiség hatástalan, sőt gátolhat is.

*Strassano* a higanynak a fermenthatásra vonatkozó kísérletei ismeretesekek; a guajakolnak és a tyrosinnak oxydatiója fermentumokkal kisebb concentratiójú higany mennyiség jelenlétében gyorsabban történik, nagyobb concentratióban jóval lassabban.

Az élesztő sejtekre gyakorolt hatásával előbbi dolgozatomban részletesen foglalkoztam.

*Izar* a higany intravénás adagolására a szervezet fehérje anyagforgalmának a fokozását tapasztalta, *Ascoli* és *Izar* szerint a nucleinek hasadását is fokozza.

A salvarsantherapiában is néhány szerző katalysises hatást lát, így *Weisbach* szerint igen híg salvarsanoldat jelenlétében a vörösvérsejtek sokkal gyorsabban telítettnek amboceptorral; a salvarsantherapia kitűnő eredményeit ilyen értelemben magyarázza.

A Linser-féle kezelés a higanyt colloidalis alakban juttatja a szervezetbe s a hatalmas felületképződés folytán itt kitűnően érvényesül a katalytikus hatás (*Schade*).

A jó *Schade* szerint szintén katalytikus tulajdonságokat mutat.

Régebben in vitro végzett kísérleteimben (agglutinatio, haemolysis, complementkötés, stb.) a higanynak katalytikus hatását nem tudtam feltalálni; azt tapasztaltam, hogy 1:10.000-es hígításig kicsapja a vérsavó fehérjéit, azonfelüli hígításban azonban nem befolyásolja a fentebb említett reactiókat.

Igen természetes, hogy ezek az „in vitro“ való kísérletek egyáltalában nem akarják és nem is tudják a katalytikus hatásnak a lehetőségét a szervezetben kétségbevonni, illetve lerontani.

*Kreibich* már 1907-ben a szervezet természetes ellenállóképességének a fokozásában látta a higanyhatást; ő ugyanis azt tapasztalta, hogy a sublimáttal kezelt szervezet savója bizonyos idő múlva fokozott bactericid tulajdonságokat árul el a cholera vibrióval szemben.

Kreibichtől teljesen függetlenül végeztem az I. pontban is-

mertetett kísérleteimet, más technikával, azonban többé-kevésbbé ugyanazon eredménnyel. Utánunk még számos hasonló kísérletek láttak napvilágot, ezekre azonban nagy számuk miatt nem térek ki s tulajdonképen Kreibich és az én kísérleteim valódiságát igazolják.

#### IV. Nem vérbajos eredetű megbetegedések gyógyítása antisiphiliticumokkal.

A szervezet tehát higany-, bismut-, arsenhatás alatt (megfelelő adagok és feltételek mellett) védőanyagtúltermést produkál s ilyen módon a szervezet természetes ellenállóképességét is növeli; ebből önként következik, hogy ilyen megfontolás mellett a fentemlített gyógyszerek nemcsak a vérbajt gyógyítják, illetve gyógyulását szorgalmazzák, hanem egyéb fertőző megbetegedésekre is jól hatnak.

1908—1909-ben végzett kísérleteim kiegészítéseképen már régen foglalkozom ezzel a kérdéssel s gyűjtöm az olyan nem vérbajos eredetű megbetegedéseket, melyekre a közhasználatban levő antilueticumok általános kúra alakjában kifejezetten gyógyító hatással vannak. Az egyéb spirochaetás és spirillumos eredetű megbetegedésekben mindenütt kifejezett a gyógyhatás, ezekre tehát itt nem térek ki.

*Buschke* és *Sklarz* közleménye (Deutsche med. Wochenschr., 1922, No. 46.) a higany aspecificus hatása mellett tör pácát; a szemészet és ideggyógyászat köréből több olyan *nem vérbajos* kóralakot ragad ki, amelyek a szokásos higanykezelés alatt javulást, vagy gyógyulást mutattak.

A higany aspecificus hatását vizsgálva, a dermatológiában is láttunk erre példát. A különböző szemölcsök (verrucae vulgares et planae, condyloma acuminatum) általános higanytherapia alatt jól gyógyulnak, néhány refractaer eset kivételével.

1915-ben *Charles White* hydrargyrum jodatum flavummal kezelt verrukákat igen jó eredménnyel, majd *Jadassohn* és *Ziegler* hasonló eredményről számol be. A hatás nincsen kizárólagosan a hydrargyrum jodatum flavumhoz kötve, mert később *White* sublimáttal, *Ziegler* hydrargyrum oxydulatum tannicummal hasonló gyógyeredményt kapott. A higany tehát többféle vegyületében gyógyítja a különböző szemölcsöket s így a hatásért magát a higanyt kell felelőssé tennünk.

Bizonyos körülmények között a condyloma acuminatum és latum között a differentialis diagnosis igen nehéz, ilyen esetekben nem ritkán fordul elő, hogy az orvos ex juvantibus higany-, de

főleg arsen- (salvarsan-) kezelés alá veszi a beteget; a condylomás képlet eltűnése a syphilis diagnózisát látszólag biztosította s így a beteg antisyphilitikus kúrában részesült. Minden syphilidologus tudja azt, hogy milyen súlyos következményekkel járhat ez a nem vérbajos betegre; egyszerre és mindenkorra syphilises betegnek bélyegezzük meg, s az első kúra lezajlása után már lehetetlen ezt a hibát jóvátenni, mert a leggyakorlottabb szakember sem tudja már ilyenkor a vérbajos fertőzést kizárni, még teljes tünetmentesség és negatív liquor- és seroreactiók mellett sem. A jövőben feltétlenül át kell menni a köztudatba, hogy nemcsak a condyloma latum, de az acuminatum is reagál a higanytherapiára, sőt teljesen meg is gyógyulhat. Ugyancsak *White* pityriasis roseában szenvedő betegein higanykezelés alatt Herxheimer reactiót látott az efflorescentiák helyén (*Buschke* és *Sklarz* közleményéből).

Nem tudom *Ziegler*nek azt a felfogását osztani, hogy a verukáknak higanykezelésre való eltűnése feltétlenül fertőző voltuk mellett bizonyítana; az alábbiakból majd kitűnik, hogy a higany sok, nem fertőző megbetegedésben is kiváló therapiás hatást fejt ki.

Az utóbbi felfogásomat főleg a szemészetben talált aspecifikus higanyhatások igazolják.

*Peters* különösen kiemeli a kéneső therapiai értékét a nem vérbajos eredetű szembetegségek körében; a higanyt elsősorban kenőkúra alakjában ajánlja; per os vagy injectióban korántsem tartja olyan hatásosnak.

*Schirmer* acut sympathiás ophthalmia esetében 6—8 grm. unguentum cinereumbedörzsölést ajánl calomelnek egyidejű belső adagolásával, az acut jelenségek eltűnése után megelégszik napi 3 grm. szürkekenőcs bedörzsölésével 4 hétig. *Schirmer* és *Peters* a higanykúra megszakítása után a gyulladási folyamat rosszabbodását látta s ebből méltán következtetheti, hogy ezekben a kóralakokban a higany tényleg excellens gyógyhatást fejt ki.

A higanytherapia kitűnő hatásáról tesznek tanúságot a sympathiás ophthalmia eseteiben régebbi közlések *Krause* és *Hirschberg* tollából; később *Mellinger*, *Ramsay*, *Graf*, *Gumper*, *Bourgeois* és *Friebis* is ehhez a felfogáshoz csatlakozott; főleg *Uthhoff* esete érdemel megemlítést, akinek higanytherapiával már folyamatban levő sympathiás ophthalmiát sikerült visszafejleszteni.

*Grósz E.* a már kitört sympathiás ophthalmia gyógyítására ma is a legheroikusabb gyógyszernek a higanyt tartja bedörzsölés alakjában, 3 grm.-os szürkekenőccsel 2—3 hónapig.

*Abadie* és *Grasset* hasonló értelemben nyilatkoznak.

A sympathiás ophthalmián kívül még sikerrel alkalmazták a higanyt a szemorvosok nemvérbajos eredetű iritis (plastica) chorioiditis, sclerochorioiditis eseteiben.

*Goldzieher* nemcsak az iritis syphilitica, hanem a nem vérbajos eredetű iritis plastica eseteiben is látott gyors hatást a higanytól, főleg a consecutiv synechia-képződést tudta elkerülni; a higanyhatást tehát az exsudatiós folyamat megakasztásában és az izzadmány felszívódásában látja. A higanyt per os, vagy szürkekenőcs alakjában adja.

*Scholtz* a retrobulbaris neuritisek gyógyításában a hydrargyrum bijodatum rubrum és kalium jodatum együttes adását javalja az izzadmány felszívódásának a siettetésére.

*Schmidt Rimpler* a látóideg nem vérbajos eredetű megbetegedése ellen is elsősorban higanyt, csak másodsorban a jodot ajánlja. Higanyinjekciókra a nem syphilitises eredetű neuritisek is jól reagáltak; könnyebb esetekben az izzasztó kúrát is elegendőnek tartja, de súlyosabb esetekben a higany-gyógymód a legmegbízhatóbb.

*Nonne* szerint a látóideg nem vérbajos eredetű megbetegedését a higanykezelés feltartóztathatja, esetleg gyógyíthatja.

*Schirmer* ezenkívül szemgolyósérüléseknél is dicséri a higanyhatást, míg *Penzen* és *Schröder* higanykezeléssel praeventiv secundaer infectiót akart meggátolni.

*Reymond* panophthalmitis, sympathiás ophthalmia és genyes keratitis eseteiben 1—2‰, sőt 1—2% sublimátoldatnak a befecskendezését ajánlja a kötőhártyába  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Pravazzal. Később *Darier* a hydrargyrum cyanatumot és oxycyanatumot ajánlotta ilyen célra. *Hoór* konyhasós injekciókkal hasonló eredményt tapasztalt s ezért a sublimátnak a befecskendezését a kötőhártyába mellőzni kívánja, vagy legalább is konyhasóoldattal hígítani. Ezt a felfogását még azzal is támogatja, hogy a sublimátnak és konyhasónak hasonló gyógyhatása mellett a higany hatalmas gyulladást és secundaer összetapadást okoz.

Az ideggyógyászok hasonló kénese-gyógyhatásról számolnak be *nem venereás* eredetű idegbántalmak eseteiben. Így a pseudotumor cerebri kezelése higany-kenőkúrával ma már közhasználatnak örvend. Igaz, hogy sok esetben ennek a daganatnak fájdalmassága tetemesen csökken (*Oppenheim*); a folyamat gyógyulásában az objectív tünetek azonban nem tartanak lépést a subjectív tünetekkel. *Oppenheim* még egyéb gerincvelődaganatot is látott higanytherapiára eltűnni, amely esetekben a syphilitis kizárható volt; sőt szerinte aneurysma, glioma, sarkoma és cystás képletek javulása sem tartozik a ritkaságok közé.

*Nonne* észleletei az utóbbiakkal teljesen megegyeznek; ő azonkívül a meningitis serosa teljes gyógyulását észlelte higany-inunctió kúrára.

Meningitis cerebrospinalis epidemica eseteiben is szoktak adni higanykezelést; *Strümpell* eredményes kezeléstről nincsen meggyőződve.

*Adams, Douglas, Levandovszky* sclerosis polyinsularisnál láttak tetemes javulást, ritkábban gyógyulást.

*Gernert* 10 poliomyelitisben szenvedő gyereket higany-kenőkúrával kezelt igen jó eredménnyel; úgyszólván teljesen felgyógyultak súlyos és kiterjedt bénulásaikból.

*Strümpell* acut gyulladáshozos bulbaerparalysis korai eseteiben szürkekenőcs alkalmazását ajánlja részben localisan (a nyakon) mint derivanst, részben általános kenőkúra alakjában, ugyanígy a Landry-féle paralysis eseteiben.

*Edlawitsch* spastikus spinalparalysis esetekben intraduralisan salvarsant adott jó eredménnyel; a liquor összetétele és a beteg járása kifejezetten javult.

A fentiekből látjuk, hogy a higanyt egyéb, különböző aetiologiájú megbetegedésekben is alkalmazták, noha évszázadokon keresztül a legheroikusabb specifikus antilueticumnak tekintették; a legutóbbi időkig is az a vélemény volt kikristályosodva, hogy a syphilistherapia úgyszólván a maga számára foglalja le a higanyt és alkalmazása egyéb kóresetek gyógyításában tulajdonképpen nagyobb népszerűsége sohasem tudott szert tenni.

Az arsen mint antilueticum már évtizedek óta ismeretes, specificitása azonban korántsem volt annyira elismerve, a higany uralmát nem tudta csorbítani, sőt a higany még a salvarsan feltűnése után is szilárdan tudta megvédeni a positióját.

Az arsen nemcsak a dermatológiában, de a többi szakmában is széles körben alkalmazták, ma is számos, nem vérbajos eredetű megbetegedés specifikus gyógyszereinek tekintik.

A lichen ruber-re tényleg specifikusan hat, minden egyéb külső kezelés nélkül is meggyógyíthatja, sőt egyéb kezelés arsen nélkül rendesen hatástalan. Hatása a psoriasisra is hasonló, azonban korántsem olyan biztos és energikus. Igen sok dermatosis gyógyításában az arsen tulajdonképpen csak a külső kezelést támogatja. Így különböző eredetű pruritus arsenre megcsillapodik. Azonkívül alkalmazást nyer a cancroid (*Lassar*) sarkomatosis (*Köbner*), mycosis fungoides, dermatitis herpetiformis (*Klingmüller*), pemphigus vulgaris chronicus (*Wolff*), erősen hámló chronicus ekzema eseteiben.

Egyéb szakmában való alkalmazására, hatalmas elterjedt-

ségénél fogva, részletesen nem térhetek ki, csak néhány specifikusnak elismert hatásáról akarok megemlékezni.

Az arsen (de főleg salvarsanalakban) a febris recurrens, a trypanosomiasis, leishmania tropica, angina Vincenti, a ló-influenza gyógyításában (salvarsan) ezidáig pótolhatatlan, menthetetlennek tartott anthrax-esetek gyógyulását is említik az irodalomban, legújabban pedig a tetanus gyógyításában a salvarsan + antitoxin együttes alkalmazását sokkal hatásosabbnak tartják, mint az antitoxin egyedüli adagolását.

A malaria intermittens gyógyításában, de főleg az utóbajaiban az arsen sokszor vetekedik a chininnel.

Az ideggyógyászatban a chorea, ideges asthma, neurasthenia, ideges dyspepsia, neuralgiák, stb. képezik az arsenkezelés tárgyát; belgyógyászatban dyskrasiák, consecutiv cachexiás állapotok, különböző eredetű anaemiák, leukaemia, pseudoleukaemia, rachitis, diabetes eseteiben, továbbá a tüdőtuberculosis korai szakának gyógyításában eredménnyel adják.

A szemészetben az arsenkezelés a higanykezeléshez hasonlóan, szintén tért hódított. *Gifford* már 1908-ban alkalmazta az atoxylt a sympathiás ophthalmia ellen; később *Siegrist*, *Quint*, *Chaillons*, *Stephenson* a salvarsant alkalmazta jó eredménnyel, főleg *Waldeck* nyilatkozik elismerőleg, úgyhogy specificumnak tartja a sympathiás ophthalmia gyógyításában.

*Challons* az első szem enucleatiója után prophylacticus salvarsankezelést ajánl, sőt ezt szükségesnek tartja minden szemműtét előtt.

A higanynak fentebb említett ilyen irányú gyógyhatása mindenestre nagyobb, úgyszólván egyhangú elismerést váltott ki a megfelelő szakkörökben, az arsen hatását azonban több szerző kétségbevonja.

A belső arsenkezelés még sok egyéb folyamatban nyer alkalmazást, sőt igen sokszor a jodhoz hasonlóan komolyabb indicatio nélkül is használják, igen sokszor nem előnyére a betegnek.

Az arsen külső kezelés alakjában szintén nagyobb népszerűsége tett szert.

A bismutvegyületek ezidáig belsőleg mint localis adstringensek (ulcus ventriculi, diarrhoea), mint bevonó, diagnosztikai szerek voltak ismeretesek; külsőleg basicus csersavasbismut és tribromphenolbismut alakjában nyertek alkalmazást a dermatológiában. Csak újabban 1920 óta vezette be *Sazerac* és *Levaditi* a bismutvegyületeket az általános, az egész szervezetet áthangoló terapiába, ahol a bismutvegyületek hivatva vannak a szerve-

zetet egy chronikus fertőző betegségtől, a syphilitől megszabadítani.

A jodnak komolyabb szakkörök sohasem tulajdonítottak antisiphilitikus hatást, a felszívódás és kiválasztás fokozásában keresték az elért eredmények magyarázatát.

A fent felsorolt adatokból kiviláglik, hogy a higany és az arsen a syphilisen kívül a legkülönbözőbb aetiológiájú megbetegedések úgynevezett specificuma lehet. Amint a dermatologus nem tud lemondani a higanyról a syphilisgyógyításban, úgy a szemész is ragaszkodik a higanykenőkéhez pl. az iritis plastica, vagy sympathiás ophthalmia kórképében; mindkettőre nézve a higany *mint specificum* pótolhatatlan. Látjuk továbbá, hogy a nemvérbajos eredetű megbetegedések nagy többségében a higany mint derivans és resorbens szerepel és pedig nemcsak helyi, hanem általános hatásában is (pl. iritis plastica). Az antilueticumok hatásának magyarázásával később kívánok foglalkozni, ezen a helyen csak azt akarom kiemelni, hogy még ma is található az irodalomban adatok, amelyek a higanykezelést teljesen symptomatikus értékűnek tartják. Véleményem szerint ez a felfogás egyáltalában nem helytálló, mert a higany nemcsak a tüneteket gyógyítja meg, nemcsak a sero- és liquorreactiót viszi át a negatív phasisba, hanem a szervezetet — kellő kezelés mellett — megóvja a recidivától. A kizárólagos symptomatikus hatás ellen mindenesetre a legmeggyőzőbb érv, hogy objectív tüneteket mutató acut secundaer syphilisben szenvedő anya higanyhatás alatt egészséges magzatot hozhat a világra.

A higany mint resorbens a syphilises eredetű infiltrációkat, vagy granulatiókat (más eredetűeket is) helyi, vagy általános kezelés mellett felszívódásra bírja, szóval a kóros efflorescentiákat eltünteti. Igen valószínűnek látszik, hogy a papula, condyloma, gümma, vagy egyéb vérbajos képletnek az involutiójával, összeesésével a spirochaeta is tönkremegy ebben a képletben. *Találónak vélem azt a hasonlatot: ha a ház összeesik, a lakót is agyonüti.* Górcsövileg könnyen ellenőrizhető, hogy bármilyen vérbajos képlet felszívódása alatt, de főleg utána (pl. jodhatás után is: pedig a jodnak sohasem tulajdonított senki spirochaetocid hatást) a spirochaeták eltűnnek. A felszívódás után normális, atrophias, vagy hegszövet lép a vérbajos képlet helyére, ezek egyikében sem tud a spirochaeta megélni. Esetleges visszamaradt spirochaeták recidivát ugyanezen a helyen alig okozhatnak, mert a resorptio alatt és után a syphilisre annyira jellemző localis immunitás a szervezetet ettől megóvja. Tehát a resorbens hatást sem lehet kizárólagosan symptomatikusnak nyilvánítani; igaz, hogy ez

a hatás elsősorban a vérbajos képlet felszívódását okozza, azonban a spirochaeták eltűnése is neki köszönhető. A resorbens hatás mindenesetre nehezen tudná magyarázni a vér-, nyirokerekben keringő spirochaeták elhalását, itt egyéb hatásnak is kell érvényesülni az antilueticumok részéről.

#### V. Az *antisymphiliticumok* (*desinficiens*) hatása *in vitro* a *spirochaetákra*.

Ismeretes, hogy az arsen, de főleg a higany különböző vegyületeiben a legenergikusabb fertőtlenítő hatást fejt ki. A syphilit már évszázadokkal ezelőtt, közvetlenül Európába való hurcolása után, empyrikus alapon, higannyal gyógyították. Látták ugyanis, hogy a sublimat a bőr desinficiálására kitűnően alkalmas (*scabies*, *pediculosis* s egyéb fertőző dermatosisok) — I. bővebben *Nékám* „A Magyar Bőrgyógyászat emlékeiből“, 1908 — tehát megkísérlették a szervezet belső fertőtlenítését is. Ez a hit évszázadokon keresztül sziklaszilárdan tartotta magát, úgyhogy a múlt század végén még nagyszámú híve volt. Ha ez a theoretikus felfogás (a *spirochaeta* desinficiálása *in vivo*) a legutóbbi időben, a laboratoriumi élet fellendülésével meg is bukott, de a higanytherapiában gyakorlatilag kitűnően bevált.

Az alábbiakban ennek a kérdésnek a megvilágítására az igen nagyszámú ilyen irányú kísérlet közül néhány alapvető munkára hivatkozom.

C. *Siebert* higany-, arsen- és jodvegyületek *desinficiens* hatását tette megfigyelés tárgyává a *spirochaetákra*. Lemért mennyiségű syphilites majomszervpépet kevert össze különböző koncentrációjú *antisymphilitikus* oldatokkal s ezt bizonyos idő múlva majmokra átoltotta. A sublimát 1 : 10.000-es hígítása a *spirochaetákat* nem öli el, a sublimát-konyhasóoldat ugyanilyen hígításban azonban biztosan és gyorsan (15 perc) öli el őket. A sublimát-konyhasóoldatnak ez a főlénye csekély fokú reakcióképességében keresendő a fehérjékkel szemben. A kalomelt *Siebert* a sublimáthoz hasonló hatásúnak találta.

*Uhlenhut* és *Mulzer* szerint 1% sublimát a *spirochaetákat* erősen megtámadja s rövid időn belül feloldja; *Lipschütz* az 1‰ sublimátoldatot hatástalannak tartja.

Metschnikoff osztályán, a párisi Pasteur-intézetben végeztem hasonló irányú kísérleteket sötét látótérben. A *spirochaeták* mozgását, illetve megmerevedését figyeltem meg különböző sublimát- és altsalvarian-oldatok hatása alatt. 1 : 1000-es sublimátoldat csak ritkán ölte el a *spirochaetákat*, biztos *desinficiens* hatást mutatott 1 : 500—1 : 200-as oldat.

A pharmakologia azt tanítja, hogy a legtöbb organismus fejlődésében 1 : 30.000—20.000 sublimátoldat hatása alatt gátlást szenved el, azonban csak 1 : 2000—1000 öli el. A sublimáttal szemben a Koch-féle tuberculosis-bacillus jóval resistensebb (Poulsson), ugyanis a sublimát  $\frac{1}{10}\%$ -os oldata 24 óra alatt nem tudja előlni; már sokkal kevésbé ellenálló a cholera-bacillus, amelynek fejlődését 1 : 1.000.000 hígítás gátolja, 1 : 300.000 hígítás biztosan és gyorsan előli.

Az arsenvegyületek közül *C. Siebert* az atoxylyt  $2\%$ -os oldatban már erősen spirochaetocidnek találta, a Löffler-arsenoldat. valamint a liquor kalii arsenicosi már 1 : 1000-es hígításban negatív oltási eredményt adott. Az arsacetin azonban még egész concentrált oldatban is hatástalannak bizonyult.

*Hoffmann* és *Beer* szerint  $1\%$  atoxylyldat a spirochaeta mozgási képességét nem befolyásolja, ugyancsak *Hoffmann*, majd *Herxheimer* a salvarsannak ilyen irányú hatását energikusabbnak és gyorsabbnak találta.

A különböző salvarsan-készítményeknek a spirochaetákra in vitro gyakorolt hatásával sok szerző foglalkozott, ezekre a közleményekre nem térek ki részletesen, mert körülbelül ugyanazokkal az eredményekkel szolgálnak. Csekély ingadozástól eltekintve, a dioxyldiamidoarsenobensoi spirochaetocid hatását 1 : 1000 hígításban látják. A különböző salvarsan-készítmény ilyen irányú hatása körülbelül egyforma, általában véve a neosalvarsané a leggyöngébb, az altsalvarsané a legerősebb, a többi salvarsan-készítmény spirochaetocid hatása a kettő között foglal helyet.

Legújabban *Simič* vizsgálta in vitro a neosalvarsan hatását a spirochaetára; azt találta, hogy a változatlan neosalvarsan hatása a concentrációval és a behatási idővel egyenes arányban áll; oxydált salvarsannal elvben ugyanazt az eredményt kapta, azonban az oxydált neosalvarsan már 1 : 10.000 hígításban ölt, míg a változatlan neosalvarsan ugyanezt a hatást csak 1 : 5000 hígításban tudta kifejteni.

A sublimát-kísérletekhez hasonlóan, 1910-ben megfigyeltem a sötét látótérben a spirochaeták biológiai viselkedését altsalvarsannal szemben, körülbelül 1 : 1000—500 hígításban láttam a spirochaeták mozgását megszűnni, illetve megmerevedni, 1 : 1500 hígítás azonban már kétségtelenül gátló hatással volt mozgásukra. Az arsen-, de főleg salvarsankísérleteimben mindenesetre feltűnt az a körülmény, hogy bizonyos esetekben az arsenvegyületeknek a spirochaeták életjelenségeire egyáltalában nem volt befolyásuk, még 1 : 100 hígításban is teljes aktivitásukat megtartották. Ezt a tüneményt nem tudtam magyarázni; amennyiben talán mégis

vannak ú. n. salvarsanresistens spirochaeták, úgy talán ilyenekkel állottam szemben, annál is inkább, mert az összes ilyen eseteimben már régebben salvarsannal kezelt betegeknek a spirochaetáról volt szó, akik már néhány salvarsankúrát, de legalább is több salvarsan-infúziót kaptak.

A salvarsan-készítmények bactericid hatását különböző szervek (máj) extractumának, de főleg a vérnek hozzáadása fokozza; e tekintetben az irodalmi adatok teljesen megegyezők.

A bismutkészítményeknek a spirochaetákra in vitro gyakorolt hatásáról *Levaditi* és *Nicolau* emlékezik meg. Kimutatták, hogy bismutkészítmények a spirochaetákat csak akkor ölik el nagyobb hígításban, ha a bismut-oldathoz egészséges szervek kivonatát adjuk. Megfigyelték ezenkívül, hogy ha normális szervemulsiót bismutvegyülettel kevertek s azt bizonyos idő múlva dyalisálták, akkor a nem dyalisált, még nyomokban bismutot tartalmazó rész igen erős parasitocid hatást fejt ki. Ezek szerint *Nicolau* és *Levaditi* a bismuthatást complexhatásnak tekinti, melyben a szervemulsióknak és kivonatoknak nem kis szerepe van.

*Fraenkel* a spirobismol felnyitott phioláját napokig hagyta szabadon s ez teljesen csiramentesnek bizonyult. Majd syphilitikus szervpépet spirobismollal kevert s ezt a keveréket bizonyos idő múlva táptalajra oltotta s azt találta, hogy a spirobismol meg lehetős nagy hígításban (pontos adatokat nem közöl) előli a spirochaetákat. A proteus, staphylococcus, dysenteriabacillus culturáit csak igen nagy koncentrációban ölték el. *Levaditi* még egyéb spirillosisoknál hasonló megfigyelést tett; in vitro alig észlelt bactericid hatást.

*Giemsa* a bismutyl-vegyületek híg oldatait nem találta spirochaetocidnak; 0·035% fémbismutot tartalmazó bismutyl-oldat nem tudta a spirochaetákat előlni, illetve mozgási képességüket csökkenteni, még fél óráig való thermostatba (37°) elhelyezés után sem. A 0·07 fémbismutot tartalmazó oldat azonban ugyanennyi idő alatt teljes parasitocid hatást fejtett ki.

Vizsgálataim hasonló eredményt adtak, így különböző staphylococcus-törzset 24 óra alatt a neotropol ötszörös hígításban sem tudta előlni.

A különböző jódvegyületeknek és jódkészítményeknek spirochaetocid hatása in vitro olyan csekély és bizonytalan, hogy a jódvegyületeknek ilyen értelemben magyarázható hatása szóba sem kerülhet.

A fentemlített szerzők és saját kísérleteim áttekintése után nem szenved kétséget, hogy a ma közhasználatban levő anti-syphiliticumaink semmiesetre sem *desinficiáló* hatásuk következ-

tében ölik el a spirochaetákat s gyógyítják meg a syphilit; az *in vitro* végzett kísérletekben az antilueticumok hatása fokozható ugyan szervemulsiók, extractumok, vér- vagy serum hozzáadásával, de a szervezetben történő nagy hígításuk következtében még az ilyen módon sensibilált spirochaetocid hatás sem találhat teljes megértésre.

#### VI. Az *antisyphiliticumok* és a nem specifikus anyagok (protein- és egyéb anyagok) therapiás hatása közötti összefüggés.

Még néhány évvel ezelőtt a fertőző megbetegedések leküzdésében, illetve gyógyításában kétféle therapiás eljárás állott méreven egymással szemben. Az egyik eljárással a kórokozót vaccinnával, antitoxinnal, specifikus chemiai anyagokkal igyekeztek a szervezetből eliminálni, míg a másik eljárással a szervezet természetes ellenállóképességét igyekeztek emelni s így a kórokozót indirect úton ártalmatlanná tenni. Ennek a két látszólag ellentétes felfogásnak a multban és ma is vannak fanatikus harcosai, azonban a legutóbbi irodalmi fejtegetések ezt a hasadékot mindinkább áthidalni igyekeznek, úgyhogy ma már olyan hangok is hallatszanak, hogy a specifikus therapia elsősorban az aspecifikus hatásnak köszönheti gyógyeredményeit.

Aspecifikus therápiát már a régi orvosok is előszeretettel alkalmaztak. Étetés, égetés; műfekély, hólyaghúzó tapasz, gyulladást okozó szerek, majd vértransfusiók, fehérjenemű-anyagok, ensymák, újabban polyvalens vaccinák, colloidfémek, physikális eljárások és sok egyéb aspecifikus beavatkozás mind ezt a célt szolgálta. Igaz, hogy ebben az időben az *indicatio* felállítása tisztán empyrikus alapon történt s *nem tudva* végeztek aspecifikus therápiát.

Kétségkívül *Weichardt*-nak köszönhető, hogy ezeknek a legkülönbözőbb anyagoknak a szervezetre gyakorolt, úgyszólván azonos hatását theoretikus fejtegetésekkel meg tudta magyarázni s számos munkái révén a köztudatba átvinni. Az előbb említett és még sok más anyag parenteralis alkalmazása *Weichardt* szerint a szervezetben a legkülönbözőbb jelenségeket váltja ki, azonban semmiesetre sem korlátozódik bizonyos szervre, vagy szervekre, hanem hatással van az egész szervezet sejtjeinek a plasmájára, azaz a szervezet összes sejtjeit (omnicellularis hatás, *Weichardt*) aktiválja s ezáltal a szervezet teljesítőképességét fokozza. Ez a felfogás nem volt új s már ismeretes volt *Weichardt* előtt is (*Bier* és mások), azonban *Weichardt*-nak az a felfogása, hogy egymástól igen eltérő anyagok (fehérjék, zsírok, cukrok, kolloid-,

kristalloid anyagok) ugyanabban a kórfolyamatban ugyanazt, vagy legalább is hasonló gyógyhatást fejtik ki, ez a betegségek, de főleg a fertőző megbetegedések therápiájában teljesen új helyzetet teremtett és új irányt mutatott.

Már a protein-, illetve nem specifikus therápia aerája előtt is lehetett hangokat hallani, amelyek a szervezet ellenállóképességét parenterális úton adott anyagok hatása útján vélték emelni.

*Bier* különben már régen tanítja, hogy a szervezetbe vitt minden olyan gyógyszer, amely szövetelbontást okoz, consecutiv lázzal és szövetgyulladásal jár s esetleg gyógyulást eredményez. Kifejezően jellemzi a nem specifikus therapiát, amikor azt mondja: „fecskenedezünk a szervezetbe bármilyen lázt és gyulladást okozó anyagot — és melyik nem hat ilyen módon kellő mennyiségben és concentratióban — a betegségek a legtöbbször kedvezően befolyásoltatnak.“ Mások hasonló értelemben nyilatkoztak.

*Így már 1908—1909-ben a syphilis-therapiában a higanynak és arsennek én is „omnicellularis“ hatást tulajdonítottam, amikor kísérletileg bebizonyítottam, hogy a higany- és az arsenhatás alatt a szervezet védőanyagai felszabadulnak, az immunanyagok, a complement, a phagocyták fokozottabb mértékben termelődnek, maga a phagocytosis kifejezettebb lesz.*

Kiemeltem egyúttal, hogy a higany- és arsenvegyületek hatása complexhatás, hangsúlyoztam, hogy alig hihető, hogy a kénesező csupán hyperleucocytosis, vagy kizárólagosan immunanyag-túltermelés útján hasson, hanem amellet foglaltam állást, hogy a szervezet összes védőanyagai felszabadulnak s így a szervezet természetes ellenállóképességét emelik s egyúttal kifejezettebb hangsúlyoztam, hogy a higany- és arsen a szervezet sejtjeire *stimuláló* hatást fejti ki. Az „activáló“ szó helyett „stimulans“ szót használtam.

Az omnicelluláris hatás magyarázására a fokozott mértékben termelt immunanyagokat, a megsaporodott phagocytákat, complementet, a phagocytosist választottam. Szóval felhasználtam mindazokat a mérő eljárásokat, amelyek 15 évvel ezelőtt rendelkezésemre állottak, ma a szervezet sejtjei teljesítőképességének a fokozását kétségkívül pontosabb s fejlettebb laboratoriumi technikával lehet eszközölni. Azóta számos ilyen titráló-, illetve mérő eljárás látott napvilágot, a legutolsók között mindenesetre megemlékezést érdemel *Wollmer* munkája, akinek sikerült kimutatni, hogy a proteintherápia hatása alatt a vizeletben a savmennyiség csökken, az intermediaer anyagforgalomban ilyen eltolódás azonban anyagforgalomfokozással jár, a proteinhatás alatt tehát az oxydatiós sejttevékenység s így a sejt vitalitása fokozott.

*Kramár* és *Tomcsik* a colloidfém-therapiában hasonló jelenségekkel találkozott.

Ezzel az új eljárással tehát a protein- s egyéb anyagok hatása alatt a sejtek fokozott teljesítőképességét ki lehet mutatni, mindenesetre érdemes lesz az antisiphiliticumok hatását is ilyen értelemben vizsgálat alá venni.

Már előttem is többen igyekeztek aetiologiaiilag egymástól teljesen eltérő betegségekben a szervezet ellenállóképességét emelni a legkülönbözőbb beavatkozások segélyével s ezt az akkor rendelkezésükre álló laboratoriumi eljárásokkal meg is mérték. Ezekre a kísérletekre az előbb említett két dolgozatomban részletesen kitérek, ismétlések elkerülése végett ezekre utalok.

Mielőtt az antisiphiliticumok és a nem specifikus anyagok therapiás hatásának egymás közötti összefüggésének, illetve hasonlóságának magyarázására áttérnék, röviden foglalkozni akarok azokkal az új irányelvekkel, amelyek ennek a felfogásnak komoly alapot nyújtanak.

Az antisiphiliticumok és a nem specifikus anyagok parenteralis therapiájára a szervezet egyaránt reactióval felel, amely a lehető legkülönbözőbb lehet. Mindkét csoport az alig kimutatható láztól, vagy leucocytosistól a legsúlyosabb shokkig válthat ki tünetet, vagy tünetcsoportot. A szervezet reactiója már ugyanazon anyag, vagy gyógyszer adagolása mellett is igen eltérő lehet aszerint, hogy milyen alakban, vagy adagban került a szervezetbe; ezenkívül nem lehet figyelmen kívül hagyni a megbetegedés typusát, a beteg pillanatnyi állapotát, constitutióját, nemét, korát, stb. Kétségtelen tehát, hogy különböző anyagok által kiváltott reactiók összehasonlítása bizonyos nehézségekkel jár, ennél fogva az antisiphiliticumok és a nem specifikus anyagok reactiójának összehasonlítása csak essentialis és állandóan előforduló reactiós jelenségek alapján történhetik. Mindakettő hőemelkedést, rázóhideget okozhat, befolyással lehet az érverésre, vérnyomásra, mirigyek functiójára, mensesre, testsúlyra, diuresisra, fejfájás, hányás, neurastheniás tünetek, herpes, urticaria, albuminuria, lymphagoghatás s számos egyéb jelenség szerepelhet ezenkívül mindakét csoportban. Nagyon messzire vezetne, ha e két csoport fentemlített reactióinak részletes összehasonlításába bocsájtkoznánk, kisebb eltérés egyes tünetben, vagy tünetcsoportban nem bir fontossággal, azonban nagyjelentőségűnek tartom, hogy a fentemlített tünetek, úgy az antisiphiliticumok, mint a nem specifikus anyagok therapiájában, ha nem is állandóan, de legalább is szokványosan előfordulnak.

A fehérvérsejtek, de főleg a phagocyták számbeli viselke-

dését, illetve falóképességét vizsgálva, szintén nagy hasonlóságot állapíthatok meg az antisiphiliticumok és a nem specifikus anyagok hatása között.

*Metschnikoff*, *Wright* tanai ismereteseek a phagocytosis terén. A leucocytosist és a fokozott phagocytosist a szervezet reactiója gyanánt fogják fel, fontos szerepet tulajdonítottak nekik a szervezet természetes ellenállóképességében és egyúttal annak a mérésére használták fel.

Ezek a tanok a legszélesebb orvosi körökben találtak visszhangra és így érthető, hogy a szervezet reactióját a legkülönbözőbb beavatkozásra figyelték meg a leucocytosis, vagy a phagocytosis mérésével.

Az antisiphiliticumok közül a higanynak a leucocytosisra gyakorolt hatását szintén még 1908—1909-ben figyeltem meg parallel az antitestek (agglutininek, complementköötőanyagok, haemolysinek) viselkedésével együtt. Sublimát, hydrargyrum atoxylicum, hydrargyrum salicylicum megfelelő adagainak hatása alatt 2—3 nap múlva igen erős leucocytosis mutatkozott, ez a positiv phasis körülbelül 7—10 napon érte el a tetőfokát, majd a kúra vége felé a normális vérképre sülyedt vissza, de legtöbbszörre ú. n. magas normális értéket mutatott. Arsen- (salvar-san-) hatásra az 1—2. injectio után szintén erős leucocytosis mutatkozik, úgyszintén a bismutkezelés alatt is. Kísérleteim továbbá azt bizonyítják, hogy mind a három antilueticum megfelelő adagolás mellett a phagocyták falóképességét is fokozza; az opsonin-index emelkedése úgyszólván minden esetben kimutatható volt. Noha e helyen csak a fehérvérsejtek számbeli viselkedésével foglalkozom, a fokozott eosinophiliát (18%-ig) a higany, arsen és bismut parenteráliskezelés alatt mégis meg kell említenem.

A haemoglobintartalom, valamint a vörösvérsejtek száma az első antisiphilitikus injectiók alatt csökkent, majd a későbbiek után a normális fölé emelkedett.

A parenterálisan adott nem specifikus anyagok hatását a leucocytosisra igen sokan vizsgálták, ennek a kérdésnek az irodalma annyira kibővült, hogy teljes áttekintése úgyszólván lehetetlen, ezért csak az ismertebb és alapvető munkák eredményeit ismertetem.

Így *Schittenhelm*, *Weichardt* és *Grieshammer* nativprotein, pepton és bakteriális protein parenteralis kezelésre rövid idő múlva fellépő leukopeniát, majd consecutiv, 3—6 napig tartó leucocytosist, *Holler* és *Weiss* szintén emelkedett fehérvérsejtszámot talált tejinjectio után. *Schmidt* és *Kaznelson* hasonló lelet mellett eosinophiliát, *Cowie* és *Calhoun* intravénás typhusvaccina

adagolására eleinte leukopeniát, később igen erős leucocytosis tudott kimutatni. *Lüdke* és *Holler* parenterálisan adott albumosekezelésre mérsékelt eosinophiliát látott. A polyarthritiis chronica deformans és a polyarthritiis acuta kezelésében *Delehaye* és *Piót* által ajánlott és jól bevált kénolajtherápia *Molnár E.* szerint szintén a heteroproteintherápia körébe tartozik; egyéb reakciók tünetek mellett a fehérvérsejtek számát sokszor megkétszereződve látta. Ugyanilyen és más nem specifikus anyaggal számos szerző teljesen hasonló eredményt kapott, úgyhogy ezen adatokból kétségkívül kitűnik, hogy az antisiphiliticumok és a nem specifikus anyagok e tekintetben teljesen megegyezően viselkednek. Mindenesetre megszívlelendő az 1909-ben írt dolgozatomban az a felfogás (úgyszintén *Weichardt*-nak a proteintherápiában), hogy a leucocytosis a felszabadult, illetve a túltermelt védőanyagok között csak részletjelenség; kisebb vagy nagyobb fokából csak bizonyos, részleges következtetést vonhatunk a szervezet természetes ellenállóképességének a megváltozott voltára.

Az I. és II. fejezetben foglaltakból következik, hogy az antisiphiliticumok parenterális adagolása kellő dosisban és intervallumban az antitestek túltermelését vonja maga után. Összehasonlítás szempontjából néhány protein-, illetve nem specifikus anyag hatásának magyarázatával foglalkozó fontosabb munkát ragadok ki az irodalomból, mely az elért gyógyeredményt szintén a különböző antitest-túltermelésben látja.

*Weichardt* és *Schrader* typhussal immunisált nyulaknak deuteroalbumoset és natrium nucleinicumot, majd tejet adott intravénásan. A deuteroalbumoseval parenterálisan kezelt nyulaknál az agglutinatio a natrium nucleinnal és nativ tejjel kezelttekkel szemben sokkal magasabb értéket mutatott. Különböző proteinanyagokkal kezelt, azonban nem immunisált nyulaknak a viselkedése az előbbiektől teljesen eltérő, az utóbbiakban tekintet nélkül a proteinanyag minéműségére, mérsékelt agglutinációs titeremelkedést állapított meg, amely azonban igen gyorsan a normális értékre visszasülyedt.

*Flechseder* pyrogen anyagoknak (deuteroalbumose, nucleinsav) subcutan való adagolására szintén magasabb agglutinációs értékeket talál. *Borchardt* szervkivonatokra (adrenalin, spermin, thyreoid) agglutinációs titeremelkedést látott. *Dieudonné* typhussal régebben immunisált és már agglutinációs títersülyedést mutató állatokon 10<sup>0</sup>/o hetololdat néhány cm<sup>3</sup>-ének adagolására a régebben elért legmagasabb agglutinációs értékeket visszanyerte. *Hektoen* lóserummal régebben kezelt nyulak sülyedésben

levő agglutinációs titerét más állatsavónak injectiója után ismét az eredeti legmagasabb értékre tudta emelni. *Conradi* és *Bieling* vizsgálatai ugyancsak ilyen irányban mozognak, typhusszal immunisáltak nyulakat, meghatározták az agglutinációs titert, majd coli-, dysenteria- és diphtheriabacillusok injiciálására fokozott typhusagglutinineket találtak. *Obermeier* és *Pick* szerint sensibillált állatok 5—10% peptonoldatra praecipitin-túltermelést mutattak.

Az utóbbi években még számos, hasonló irányú munka látott napvilágot, melyek nagyobbára védőanyag-túltermelést tüntetnek fel nem specifikus kezelésre. A védőanyagok túltermelésében tehát az antisiphiliticumok és a nem specifikus anyagok feltűnő hasonlatosságot mutatnak.

Megemlítést érdemel még az a körülmény, hogy túlnagy antisiphiliticum-adagra az antitestek productiója a normális alá süllyed (lásd az I. és II. alatti kísérletekből), ez a jelenség a protein-s egyéb nem specifikus anyagok adagolásában klinikailag és antitest-méréssel szintén kimutatható. Az *Arndt—Schultz*-féle törvény itt is teljes mértékben érvényesül, ezeknek a viszonyoknak a tárgyalására későbbi fejezetben (adagolás) még visszatérek.

Nem hagyható figyelmen kívül az a körülmény sem, hogy a per os, percutan és intravénásan adott antisiphiliticumok a parenteralisan adagoltakhoz hasonló hatást fejtenek ki; kivétel nélkül csak quantitativ hatásdifferenciák mutatkoznak, qualitativak sohasem. A percutankezelésben az illető gyógyszer által kiváltott bőrizzalom, illetve bőrgyulladás + bőrmassage bontja el a szövetfehérjéket s hatása ilyen értelemben szintén parenteralisnak vehető. E téren *Hübner*-nek *sapo viridissel* végzett kísérletei érdemelnek figyelmet, azt találta ugyanis, hogy a *salvarsan*-kezelést a percután *sapo viridises* kenőkúra hathatósan támogatja. *Hesse* fénnel, *Bruck*, *Kaznelson* és *Lorant* Röntgen-besugárzással tudott bőrgyulladást, majd immunanyag-túltermelést kiváltani, ennél fogva ez a hatásmód is az előbbi csoportba tartozik.

*E. Hoffmann* esophylaxiás tana értelmében, melyet az elmélet és gyakorlat egyaránt igazolni látszik, a szervezet védőanyagainak a bölcsője elsősorban és főleg a bőrszervben keresendő és található, ennél fogva a percutan-kezelés a bőrszervben szunnyadó energiák mobilizálását eredményezné. A per os kezelésben nehéz eldönteni, hogy a gyomor, vagy bél nyálkahártyájának gyulladása hozzájárul-e a kapott gyógyhatáshoz, vagy a felszívott anyag közvetlenül izgatja a védőanyagtermelésre hivatott sejteket, esetleg sejtcomplexumokat (gyulladásos góc, stb.).

*Bier* nem tartja kizártnak, hogy az intravénásan adott anyagok a vérben is gyulladást okoznak, izgatják a vörösvérsejteket, esetleg megváltozott, vagy fokozott légzési munkára serkentik.

### VII. Irányelvek az antisymphiliticumok és a nem specifikus anyagok adagolásában. Gócreactiók.

A nem specifikus anyagok adagolása még ma is teljesen empyrikus alapon történik. Az adag nagyságának megválasztása, továbbá az injectiók közötti intervallumok betartása az orvos subjectiv érzésétől függ s ennél fogva nem tartozik a ritkaságok közé, hogy a sejtstimulálás (aktiválás) helyett sejtbenulás jön létre. A nem specifikus anyagok therapiája ilyen irányban kidolgozott methodikát mindenestre örömmel fogadna. A klinikánkon történnek jelenleg (*Dr. Röhhlich*) ilyen kísérletek, *Wright* opsonintherapiájához hasonlóan, nálunk is a parenteralisan bevitt anyagnak (tej, casein és terpentinelaj) a szervezet védőanyagaira gyakorolt hatását figyeljük meg s a következő oltás a positiv phasis culminatiója után történik közvetlenül, de sohasem a negativ phasisban, vagy a positiv phasis kezdetén. Az ilyen methodikával kezelt betegek klinikai javulását, továbbá védőanyagainak a magatartását a szokványosan kezelt betegekével (3—5 naponkénti parenteriális injectio) hasonlítottuk össze; ilyen célra lehetőleg hasonló korú és betegségben szenvedő egyéneket választottunk. Kísérleteink még nincsenek befejezve, biztatóknak ígérkeznek s rövidesen megjelennek.

*Bier* és *Zimmern* foglalkozott elsősorban a nem specifikus anyagok adagolásának a kérdésével. *Bier* hivatkozik az *Arndt—Schultz*-féle törvényre, amely szerint bizonyos szerek kis mennyiségben izgatólag, nagy mennyiségben bénítólag hatnak a sejtre; szóval teljesen ellentétes hatást vált ki ugyanaz az anyag különböző dosisaiban. Ez a törvény nemcsak a proteintherapiára vonatkozik, hanem általános értékű; láthatjuk a helio-, Röntgen-, organotherapiában s egyébütt is.

Az antisymphiliticumok teljesen hasonlóan viselkednek; egy bizonyos adagig fokozható a hatás, azaz a szervezet, illetve a sejtek teljesítőképessége stimuláltatik (aktiváltatik), azonban ez a felfogás a teljesítőképességben nem határtalan, mert elkövetkezik a dosis fokozásával egy bizonyos állapot, amidőn a sejtre már nem izgatólag, hanem indifferensen, esetleg bénítólag hat. A dosisban lehetőleg azt a mennyiséget kell választani, amely a sejt teljesítőképességének az optimumát eredményezi. A proteinogen cachexiához (túl magas s rosszul választott intervallumokban adott

fehérjeanyagokra), igen hasonló ez az állapot, amely főleg a higany túladagolása után szokott bekövetkezni. Felejthetetlen marad előttem az a primaer syphilisben szenvedő román házaspár, amellyel a klinikán nem tudtuk magunkat megértetni s két hónap helyett két esztendeig egyhuzamban végzett higanykenőkúrát. Két esztendő mint pásztorok, a hegyek tetején töltöttek (a kúra alatt) s mindketten a két év leteltével súlyos cachexiás állapotban, hatalmas tertiaer képletekkel (2 évvel a primaer affectus után) jelentek meg. Egyhuzamban legalább is 600 kenést végeztek, 3 gr.-os szürke kenőccsel. Ha az egyes adag ebben az esetben nem is volt nagy, de állandó alkalmazása (cumulativ hatása) a megfelelő sejtcomplexumokat bénította s a betegség erős propagálását vonta maga után.

*Bier* már 1891-ben igyekezett lázt, gyulladást különböző anyagoknak a szervezetbe való vitele után kiváltani. Már akkor hangoztatta, hogy a fajidegen vérnek a szétesése váltja ki a kívánt hatást, a szervezet összes sejtjeire izgatólag hat, de elsősorban a gyulladós góc sejtjeire, mert ezeknek az irritabilitása tetemesen nagyobb, mint az egészségeseké.

Véleményem szerint *Bier*-nek ez a felfogása igen nagy fontosságú. Szerinte ugyanis az egészséges és a beteg sejt reactiója teljesen eltérő egymástól s ez igen fontos az indicatio felállításánál, hogy az egészséges sejtre kívánunk-e hatni (emelni a szervezet természetes ellenállóképességét), vagy pedig a betegre.

A parenteralisan adott proteinek hatását úgy magyarázták (*Weichardt*), hogy a szervezetbe vitt fajidegen fehérje hasadási termékei a szervezet összes sejtjeit izgatják (omnicellularis protoplasmaactiválás, *Weichardt*), amidőn kiderült, hogy proteinanyagokon kívül olajok, phenolok, colloidok s egyéb anyagok is létrehozzák ugyanezt a hatást; akkor a szervezet normális szövetének elbontási termékeit tették ezért felelőssé. *Bier* szerint ezenkívül a szervezetben levő gyulladós góc a nyirokmirigyek, a lép és a csontvelő szerepét átveszi, a vérkeringésbe jutott anyagokat felfogja, fixálja s ilyen módon a gyulladós gócban a kérdéses anyagok sokkal nagyobb koncentrációban fejtik ki a hatásukat, mint egyébütt a szervezetben. A gyulladós góc sejtjei tehát nemcsak érzékenyebbek ingerekkel szemben, de a szervezetbe került (protein-) anyagból, vagy gyógyszerekből nagyobb mennyiséget kötnek le s így a beteg területet, a gyulladós gócot fokozott anyag-, vagy gyógyszerhatásban részesítik.

*Biondi* és *Jakoby*, *Löb* és *Michaud* kimutatta, hogy gyógyszerek (salicylsav és jód) az egyes szervekben igen különböző mennyiségben fixáltnak, de főleg a szervezet beteg gócai teszik

ezt fokozottabb mértékben. Ha a vérbajos szervezet beteg gócai az antisiphiliticumokat hasonlóképen fixálják, akkor az antisiphiliticumok hatásának a megértésében nagy lépéssel haladtunk előre, mert ilyen módon érthetővé lesz, hogy a beteg gócban accumulálódott higany-, arsen-, vagy bismutvegyület energikusabban léphet fel a spirochaetával szemben s ha kis koncentrációjánál fogva még mindig nem tudja a spirochaetát előlni, de a beteg gócok intensív ingerlékenysége következtében itten is a védőanyagok hatalmas túlproductiója fog bekövetkezni, amely anyagok a véráramba löketnek s a szervezet többi nyugvó sejtjeire ugyancsak ingerként, stimulansként hatnak.

Valószínűnek tartom, hogy a parenteralisan adott antisiphiliticumok a szervezet fehérjéit localisan elbontják s ezek ingerként hatnak a beteg gócra, azonban igen valószínű, hogy az antisiphiliticumok a véráramba kerülve, maguk is képesek a beteg gócokat izgatni s azokat fokozott munkára serkenteni; igen valószínű továbbá, hogy a jelenleg antisiphiliticumoknak elismert gyógyszerek egyéb gyógyszerekkel szemben inkább képesek a beteg gócsejtek izgatására (a többi is, de kisebb mértékben) s ezáltal hatásuk a spirochaetával szemben sokkal energikusabb. Az utóbbi 3—4 évben több antisiphiliticum látott napvilágot, amelyek többé-kevésbé hatásosnak bizonyultak s igen valószínű, hogy a közeljövőben ezen a téren nagyobb meglepetéseknek leszünk kitéve, ha az antisiphiliticumokat nem specifikus, desinficiáló (parasitotrop) gyógyszernek fogjuk fel, hanem gyógyszerkincsünkből experimentálisan kiválasztjuk azokat az anyagokat, vagy gyógyszereket, amelyek a fentebb ismertetett módon a szervezet összes, vagy bizonyos sejtjeit fokozottabb mértékben izgatni (stimulálni, aktiválni) tudják, egyúttal fokozottabb anyagtúltermelésre szorítják.

A klinikámon jelenleg syphilises képletekből sublimát-injectiók után quantitativ higanymeghatározásokat végzünk — főleg condyloma latumból — s ugyanannak a betegnek objectív tünetet nem mutató bőrének ugyanolyan mennyiségében talált higany mennyiségével összehasonlítjuk (hasonlóan *Biondi* és *Jakoby*, *Löb* és *Michaud* salicylsav- és jódkísérleteihez). Ezekből a kísérletekből arra a kérdésre várunk feleletet, hogy a vérbajos gócok tudnak-e nagyobb mennyiségű higanyt fixálni. A kísérletek még folyamatban vannak, befejezésük után beszámolok róluk.

Látjuk továbbá, hogy az antisiphiliticumok igen kis adagai egészséges szervezetben reactiót (legalább is észrevehető reactiót) egyáltalában nem váltanak ki, azonban az objectív tüneteket mutató vérbajos szervezet már igen kicsiny higany-, arsen-, vagy

bismutadagra gócreactionnal felelhet (*Jarisch—Herxheimer-féle reactio*). Tehát a beteg sejtek fokozottabb ingerlékenységet tüntetnek fel.

### Összefoglalás.

Az I. és II. pontban foglaltakból következik, hogy 1908—1909-ben végzett kísérleteim alapján tagadtam a higanynak, arsennak specifikus, illetve spirochaetocid hatását a szervezetben. Az antisiphiliticumokat már ekkor „*nem specifikus*“ anyagoknak tekintetem, hatásukat complexhatásnak tulajdonítottam.

Már ekkor hangsúlyoztam, hogy az antilueticumok, de főleg a kéneső nemcsak hyperleucocytosis, vagy fokozott specifikus immunanyagtermelés útján hat, hanem a szervezet védőanyagai felszabadulnak (omnicellularis hatás, *Weichardt*) s a fokozott természetes ellenállóképesség a szervezet gyógyulását elősegíti. A kénesővegyületek hatásának a magyarázata ilyen megvilágításban odavezet, hogy a kénesőnek stimulans (protoplasma activáló, *Weichardt*) hatást tulajdonítunk, más szóval, hogy a kéneső a nyugvó szervezetet védekezésre ingerli az általa felszabadított védőanyagok útján.

*R. Schmidt és Weichardt* a protein-therapiában ugyanezt a felfogást hirdeti sokkal szélesebb alapokra fektetve. Elvitathatatlan érdeme *Weichardt*-nak, hogy a legkülönbözőbb eredetű parenterálisan adott anyagnak (a fehérjeanyagoktól a kristalloid anyagokig) a szervezetre gyakorolt hatásában nem látott lényeges eltérést, valamennyinek a hatását ugyanazon látószög alatt értelmezte. Ezek szerint a jövőben proteintherapiáról nem is beszélhetünk, ez az elnevezés ma már csak zavarra adhat alkalmat. Ismét *Weichardt* érdeme, hogy ezt a felfogást számos munkájában kifejtette, sokoldalú és értelmes theoretikus magyarázataival a proteintherapia megszületése óta a köztudatba átvitte s ezáltal hasonló irányú munkásság számára biztos basist teremtett.

A fentiekből kitűnik, hogy a nem specifikus anyagok és az antisiphiliticumok hatása között nagy hasonlatosság van. Kellő adagban és concentrációban — s egyéb körülmények figyelembevétele mellett — mindakét csoport a szervezet természetes ellenállóképességét emeli s úgyszólván ugyanazon reactiók jelenségekkel jár (befolyás a hőmérsékre, vérnyomásra, mirigyműködésre, testsúlyra, diuresisre, hyperleucocytosisra, a legkülönbözőbb immunanyagtermelésre és igen sok egyéb jelenségre). Mindkét csoportban található reactiók jelenségek a szervezetet áthangolják s bizonyos körülmények között meg is gyógyíthatják.

Látjuk továbbá, hogy a nem vérbajos megbetegedések körében is lehetnek gyógyító hatással használatban levő antisyphiliticumaink (elsősorban a higany) általános kúra alakjában. Nem vérbajos, sőt legtöbb esetben nem fertőző megbetegedések körében, főleg a szemészetben és ideggyógyászatban nyernek a higany- és arsenpraeparatumok alkalmazást.

Az antisyphiliticumnak a spirochaetára in vitro gyakorolt hatása nem tudja megmagyarázni a klinikailag jól bevált antisyphilitikus gyógyeredményeket. Csak igen koncentrált oldatban ölik el a spirochaetát (még szervek, vagy serum-hozzáadással való sensibilálás után is), úgyhogy desinficiáló hatásuk lehetőségét in vivo el kell ejtenünk.

Az antisyphiliticumok által in vivo kiváltott katalytikus hatást sem tagadni, sem bizonyítani nem tudom; az in vitro végzett seroreakcióban a higany katalytikus hatását kimutatni nem sikerült.

Az antisyphiliticumok és a nem specifikus anyagok adagolásában szintén hasonló irányelvek érvényesülnek, kisebb adagok gyógyítanak, nagyobb adagok bénítanak (*Arndt—Schultz*-féle biológiai törvény). Ezek szerint úgy a „nem specifikus“, mint az antisyphilitikus therapiában a gyógyszer adagjának helyes megválasztása igen fontos, s nem mindig könnyű. A kicsiny és nagy ebben a kérdésben teljesen relativ fogalom, az adag nagysága elsősorban függ a befolyásolandó sejt, vagy sejtcomplexum jelenlegi állapotától. Az adag nagysága lehetőleg úgy választandó, hogy vele a sejt legnagyobb teljesítőképessége váltassék ki. Az antisyphiliticumok és a nem specifikus anyagok adagolása ezidáig tulajdonképpen empyriás alapon történik; gyakorlatilag olyan adagokat kap a beteg, amely a klinikai képet legkedvezőbben befolyásolja, ami tulajdonképpen megegyezik azzal a theoretikus felfogással, hogy olyan dosis választandó, amely a sejt teljesítőképességére az optimumot jelenti.

Úgy a nem specifikus anyagok, mint az antisyphiliticumok (*Jarisch—Herxheimer*-féle tünet) gócreakciókat váltanak ki. Nyílt kérdés marad egyelőre, hogy az antisyphiliticumok milyen mértékben fixáltnak a beteg területekben, s hogy ott milyen reakciót képesek kifejteni, ilyen irányú vizsgálatok folyamatban vannak a klinikámon.

Mindezekből látható, hogy az ú. n. nem specifikus anyagok és antisyphiliticumok a szervezetre gyakorolt hatás tekintetében igen hasonlítanak egymáshoz, olyannyira, hogy a syphilistherapiában az eddig ismert antisyphiliticumokat hajlandó vagyok az ú. n. nem specifikus anyagok csoportjába sorozni.

## IRODALOM:

- Betz: Veränderungen des Blutbildes bei der Wismutbehandlung der Syphilis, Münch. med. Wochenschr., 1923, No. 28.
- Biedl: Innere Sekretion, 1922.
- Bier: Heilentzündung und Heilfieber mit besonderer Berücksichtigung der parenteralen Proteinkörpertherapie, Münch. med. Wochenschr., 1921, No. 6.
- Bier: Reiz und Reizbarkeit. Ihre Bedeutung für die praktische Medizin, Münch. med. Wochenschr., 1921.
- Bier: Die Transfusion von Blut, insbesondere vom fremdartigen Blut und ihre Verwendbarkeit zu Heilzwecken von neuen Gesichtspunkten betrachtet, Deutsche med. Wochenschr., 1901, No. 15.
- Buschke und Sklarz: Zur Kenntnis der unspezifischen Heilwirkung des Quecksilbers, Deutsche med. Wochenschr., 1922, No. 46.
- Citron: Die Wismutbehandlung der Syphilis, Med. Kl., 1923, No. 38—39.
- Fränkel: Experimentelle Beiträge zur Wismutbehandlung der Syphilis mit „Spirobismol“, Med. Kl., 1923, No. 46.
- Giemsa: Die Chemotherapie der Syphilis durch Wismutverbindungen Münch. med. Wochenschr., 1921, No. 46.
- Goldzieher: Therapie der Augenkrankheiten, 1900.
- Grósz és Hoór: A szemészet kézikönyve.
- Hasse: Über Transfusion, Virchow's Archiv, Bd. 64.
- Hübner: Schmierseifenreibung als Mittel zur Verbesserung der Syphilisbehandlung, Deutsche med. Wochenschr., 1922, No. 5.
- Jessner: Über salvarsanresistente Lues, Med. Kl., 1923, No. 46.
- Kaznelson und Lorant: Allgemeine Leistungssteigerung als Fernwirkung therapeutischer Röntgenbestrahlungen, Münch. med. Wochenschr., 1921, No. 5.
- Klingmüller: Zur Behandlung der Haut- und Geschlechtskrankheiten mit Einführung unspezifischer Stoffe, Archiv f. Dermat. u. Syphilis, 1922, Bd. 138.
- Kramář und Tomcsik: Zur Frage der therapeutischen Kolloidmetallwirkung, Deutsche med. Wochenschr., 1923, No. 42.
- Kreibich: Zur Wirkung des Quecksilbers, Arch. für Dermat. u. Syphilis, 1907, Bd. XXXVI., Heft 4.
- Kyrle: Die Bedeutung des unspezifischen Heilfaktors in der Syphilistherapie, Dermatol. Zeitschrift, Bd. XXXV., Heft 1—2..
- Luithlen: Vorlesungen über Pharmakologie der Haut.
- Löb und Michaud: Über die Verteilung des Jods bei tuberculösen Tieren, Biochem. Zeitschrift, Bd. 3.
- Löwenfeld: Über salvarsanresistente Lues, Med. Kl., 1923, No. 35.
- Lüdke: Untersuchungen über Reizkörpertherapie und über die kritische Entfieberung, Deutsche med. Wochenschr., 1922, No. 46.
- Marcus und Welander: Zur Frage der Behandlung der Syphilis, Archiv f. Dermat. u. Syphilis, 1906.
- Mathes: Über die Wirkung einiger subkutan einverleibter Albumosen etc., D. Arch. f. kl. Med., 1895, Bd. 54.
- E. Molnár: Die Behandlung der Gelenkerkrankungen mit Schwefel, Berliner klin. W., 1921, No. 43.
- Müller: Über Behandlung der Haut- und Geschlechtskrankheiten mit Milchinjektionen, Archiv f. Dermat. und Syphilis, 1910, Bd. 18.

- Neuber: Beeinflusst die Quecksilberbehandlung die Schutzstoffe des Organismus? Archiv f. Dermatol. u. Syphilis, 1910, Bd. CV.
- Neuber: Die Beeinflussung der Phagozytose nach Darreichung einiger Antiluetika (Sublimat, Kalomel, „606“), Archiv f. Dermat. u. Syphilis, 1911, Bd. CVII.
- Neuber: Über die Wirkung der Wismutpräparate auf den syphilitischen Organismus, Dermatol. Wochenschrift, 1924
- Nékám: Modern elvek a syphilis kezelésében, Orvosképzés, 1911, 9—10. füzet.
- Nékám: A magyar börgyógyászati emlékeiből, 1908, Budapest, Eggenberger.
- Peters: Die sympathische Augenerkrankung, Berlin, 1919.
- Poullsson: Lehrbuch der Pharmakologie, 1922.
- Rosner: Die Behandlung der Syphilis mit Trepol.
- H. Schade: Die physikalische Chemie in der inneren Medizin, 1923.
- Schittenhelm: Zur Proteinkörpertherapie, Münch. med. Wochenschr., 1919, No. 49.
- Schittenhelm: Zur Frage der Proteinkörpertherapie, Münch. med. Wochenschrift, 1921, No. 46.
- Scholtz: Gyakorlati szemészet, 1918.
- Schulz: Zur Lehre von der Arzneiwirkung, Virchow's Archiv No. 108, Bd. 32.
- Seiffert: Gibt es eine allgemeine Protoplasmaaktivierung mit allgemeiner Leistungssteigerung? Deutsche med. Wochenschr., 1922, No. 33.
- Simič: Untersuchungen über die Wirkungsweise des Neosalvarsans, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., 1923, Bd. 99.
- Starkenstein: Proteinkörpertherapie und Entzündungshemmung, Münch. med. Wochenschr., 1920, No. 4.
- Uhlenhut: Sitzung des ärztlichen Vereins f. Mikrobiologie in Marburg, 1922, 17. Mai, Münch. med. Wochenschr., 1922.
- von der Velden: Biochem. Zeitschr., Bd. 3.
- Virchow: Über Reizung und Reizbarkeit, Virchow's Archiv, Bd. 14.
- Weichardt: Über Proteinkörpertherapie, Münch. med. Wochenschr., 1918, No. 22.
- Weichardt und Schrader: Über unspezifische Leistungssteigerung (Protoplasmaaktivierung), Münch. med. Wochenschr., 1919, No. 11.
- Weichardt: Über unspezifische Leistungssteigerung (Protoplasmaaktivierung), Münch. med. Wochenschr., 1920, No. 4.
- Weichardt: Über die Aktivierung durch unspezifische Therapie, Münch. med. Wochenschr., 1921, No. 12.
- Ziegler: Über die Quecksilberbehandlung von Warzen (und spitzen Kondylomen), Münch. med. Wochenschr., 1921, No. 11.
- Zimmer: Schwellenreiztherapie, Münch. med. Wochenschr., 1921, No. 18.

DEBRECENI EGYETEM KÖNYVTÁRA  
Lelt. 7955 871