

E 161/14

Méltóságos  
Dr. Jendrassik Lajos e. n. r. kamarai orvos  
Jiváló birtokos  
AZ  
Neuber

# ORVOSI HETILAP TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEI.

— KÜLÖNLENYOMAT. —

1914. LVIII. ÉVFOLYAM.

Közlés az egyetemi bőr- és bujakórtani klinikából.  
(Igazgató: Nékám Lajos dr., ny. r. tanár).

## A staphylococcus agglutininjeinek és opsoninjainak képződése helyéről a szervezetben.

Irta :

**Neuber Ede dr.**

klinikai tanársegéd.

A DEBRECENI M. E. TUD. EGYETEM  
KÖNYVTÁRA

Dr. Jendrassik

BUDAPEST

ápai Ernő műintézete, VI., Szerecsen-utca 65 (Liszt Ferencz-tér sarok).

1914

1914, 58. évf. 15. n. 147-292. l.

AZ  
ORVOSI HETILAP  
TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEI.

— KÜLÖNLENYOMAT. —

1914. LVIII. ÉVFOLYAM.

Közlés az egyetemi bőr- és bujakórtani klinikából.  
(Igazgató: Nékám Lajos dr., ny. r. tanár).

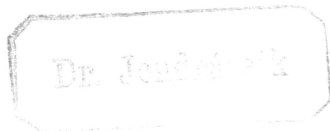
A staphylococcus agglutininjeinek és opsoninjainak  
képződése helyéről a szervezetben.

Írta :

**Neuber Ede dr.**

klinikai tanársegéd.

A BUDAPESTI M. EGYETEM  
ORVOSI HETILAP  
KÖZLEMÉNYEI



BUDAPEST

Pápai Ernő műintézete, VI., Szerecsen-utca 65 (Liszt Ferencz-tér sarok).

1914

Még a legutóbbi időben sem tudtak az illetékes szakörökben egységes véleményt alkotni az iránt, hogy a különböző immuntestek honnan származnak és milyen anyagból képződnek. A fertőző betegségek gyógyulásának magyarázata is igen sokáig csak hypothesiseken épült fel, s noha ekkor már ismerték a kórokozókat, a melyek a szervezetet beteggé tették, azonban még korántsem azokat az anyagokat, melyek a szervezetet e káros tényezőktől megszabadítani tudják. Nagy és korszakalkotó munkát végeztek a bakteriologusok akkor, a midőn az egyes bacteriumfélések különböző immunanyagait kimutatták a vérsavóban. Ma már általánosan ismert és elfogadott bakteriologiai dogma, hogy ha a szervezet specifikus infectionnak vagy intoxicationnak esik áldozatul, oly anyagokat produkál, a melyek a behatolt kórokozókat tönkre teszik (*Pfeiffer*-féle bactericid anyagok), vagy a szervezetre mérges anyagaikat közömbösítik (*Behring* antitoxinjai).

Ha nagyobbára ismerjük is már ezeket a védőanyagokat s megértjük fontos szerepüket a szervezet háztartásában, még mindig nyílt kérdés marad, hogy az organismus milyen szervei vannak hivatva az utóbbi anyagok produkálására.

Még ma is az állatkísérletes seroreactionok végzésekor majdnem kizárólag a vérsavót használjuk. Kérdés, vajjon egyes szervek kivonata bizonyos időben nem tartalmaz-e több védőanyagot, mint a vérsavó? Az utóbbi kérdés beható tanulmányozása és tisztázása nézetünk szerint igen nagy fontosságú s igen sok esetben kitűnően értékesíthető volna; igen jól tudjuk ugyanis, hogy az általánosságban használt seroreactionok nagy része csak durva eredményeket ad, más szóval csak nagyobb mennyiségű ilyen védőanyagot tud érzékíteni. A kísérleti állatok szervezetébe került kevés kórokozó (szövetrészeknek, nedveknek a beoltása) nem válthat ki talán olyan ingert, hogy a vérsavóban a specifikus antitesteket megtaláljuk, s talán némely szerv kivonata a seroreactionban pontosabb eredménnyel szolgálhatna.

Hogy ez a felfogás a gyakorlatban értékesíthető legyen, meg kell találni azokat a helyeket a szervezetben, a melyekre ezeknek az anyagoknak a termelése bízva van.

Minthogy igen különböző, növényi, állati és bacterium-eredetű antigenek jutnak a szervezetbe és tudnak antitesteket kiváltani, ennél fogva igen valószínű, hogy az antigenek és az antitestek között bizonyos genetikai vonatkozások vannak, más szóval, hogy a szervezet bizonyos sejtjei az antigen ingerlő hatása alatt átalakulást szenvednek.

Ez az átalakulás minden esetre az alapköve az összes immun folyamatoknak. Modern serologiai búvárlatok azonban arra engednek következtetni, hogy ez az átalakulás semmi esetre sem képzelhető el olyan módon, hogy a bizonyos szervek sejtjei által megkötött antigen egyszerűen antitestté alakul át, más szóval, hogy a szervezetbe jutott antigen és a hatása alatt képződött antitest között bizonyos quantitativ vonatkozások volnának. Ismeretes, hogy elölt cholera- vagy typhusculturából  $\frac{1}{100}$ — $\frac{1}{1000}$  kacsnyi mennyiség az állati szervezetbe vive már kimutatható mennyiségben tud specifikus immunanyagokat produkálni. Ezen egyszerű átalakulás ellen szól az a tény is, hogy typhusban és choleraiban megbetegedett emberek vérsavója még évek múlva is tartalmaz specifikus agglutinineket és bacteriolysineket annak ellenére, hogy a vizelet és a szervezet egyéb váladékai az utóbbiakat állandóan kiválasztják.

Az utóbbi időben ezt a felfogást nagyobbára el is vették, s nem tartják az immuntesteket egyszerűen az antigenből átalakult anyagoknak, hanem sejtermékeknek vagy váladékoknak, melyek a szervezetre nézve idegen anyagok ingerhatása alatt képződtek. Az antigenbehatás alatt kiváltott inger még igen sokáig fennállhat, a mikor már az antigen maga különböző befolyások alatt régen tönkrement. Ez a felfogás igen fontos a modern serológiában, s igen fontos therapiás eljárások alapköve, melyekkel alább még szándékozunk foglalkozni.

Az immuntestek keletkezésének a módját *Ehrlich* genialis hypothesis sok tekintetben közelebb hozza a megértéshez. *Ehrlich* teoriájában azt mondja, hogy a specifikus antitestek a szervezet normalis sejtjeinek bizonyos alkotórészei, oldallánczoknak (Seitenketten) pedig a sejtek azon részeit nevezi, a melyek az antigennel contactusba kerülnek. Ezek sejtjeiktől bizonyos idő múlva leválnak, illetve leöketnek, a véráramba kerülnek, s mint szabad receptorok fejtik ki antitest hatásukat. *Ehrlich* teoriája azonban nem felel arra a kérdésre, hogy milyen részei a szervezetnek gondoskodnak ezen védelmi intézkedésekről, s vajjon egy szervcsoportozatra van-e bízva állandóan ez a funkció?! Valamely infectio esetén tehát keresni kell a szervezetben azokat a sejteket, melyek

az antigent kötni tudják; ha ez a kötőképesség csak bizonyos szervekre vonatkozik, akkor mindenesetre ezek tekintendők a szóban forgó immuntestek bölcsőjének, ha azonban az egész szervezetben elszórva található ilyen sejtcomplexumok, akkor ezekben is képződnek immunanyagok, s ilyenkor legfeljebb mennyiségbeli különbségekről lehet szó.

Ezek előrebocsájtása után látható, hogy milyen nehéz az immuntestek képződésének a helyét megállapítani. Az illető szervezetben képződött s azután lelokkott immuntestek a vérbe és a nedvkeringésbe jutnak, a honnan az egész szervezetet elárasztják.

Az ilyen irányú vizsgálatokkor nem is lehet beszélni egyszer s mindenkorra megállapított adatokról, hanem csak bizonyos quantitativ differentiás eredmények engednek következtetni arra, hogy egyes szervek milyen intenzív munkát fejtenek ki az immunanyagok termelésében.

Mindenesetre a legnehezebb megállapítani azt, hogy a vér milyen szerepet játszik a szervezetnek ezen életfontosságú munkájában. Még eldöntésre vár, hogy a vérben magában is képződnek-e immunanyagok (a hol pedig rendszeren keressük és meghatározzuk őket), avagy kizárólag más szervezetben kell keresnünk a bölcsőjüket, s a vérben való megtalálásuk tisztán secundaer jellegű.

Annak az eldöntése, hogy milyen szervezetben képződnek a specifikus immuntestek, kétféle módon történhetik: direct és indirect úton. Sokkal egyszerűbb és bizonyítóbb az indirect módszer. Az utóbbi esetben egy szervet sebészeti úton eltávolítunk, majd fertőzzük a kísérleti állatot a kérdéses bacteriumfajjal. Bizonyos idő múlva megállapítjuk az antitesttiteret. Ha ilyenkor csökkent a titer a kontrollállatával szemben, akkor az illető szerv minden körülmények között érdekelve volt az immunanyag-termelésben. Ennek az eljárásnak mindenesetre vannak hátrányos oldalai; bizonyos körülmények között ugyanis igen nehéz némelyik szerv eltávolítása operatív úton. Ez főleg életfontosságú szervekre vonatkoztak (csontvelő, mirigyek), a hol az állat e szervek eltávolítását legfeljebb néhány órával éli túl. Ezt az akadályt a rendelkezésünkre álló technikai módszerekkel ma még, sajnos, nem tudjuk leküzdeni, s az ilyen irányú kísérletek a jövőben mindenesetre még kiegészítésre várnak.

*Wassermann*-nak sikerült legelőször kimutatni azt, hogy egyszeri intravenás és subcutan injectio esetén meghatározott időben a csontvelőben, a lépben és a nyirokmirigy-rendszerben nagyobb az antitesttiter vagy legalább is akkora, mint a vérsavóban.

*Deutsch (Detre) Wassermann-nak* ezt a megfigyelését olyan módon értékesítette, hogy lépüktől megfosztott állatokon a typhus-antitesteket különböző körülmények között vizsgálta. Ő azt találta, hogy ha a lépjétől megfosztott állatot typhussal inficiálta, ez az állat bizonyos idő múlva hasonló typhus-antitestmennyiséggel rendelkezik, mint a kontroll állat. Ezekből a kísérletekből az a következtetés vonható, hogy a lép typhus eseteiben semmiesetre sincs egyedül érdekelve ebben a kérdésben. Hogy a lép mégis kiveszi a részét a typhusantitest-termelő munkából, ez *Detré*-nek egy másik kísérletéből világlik ki. Ha a lépexstirpációt 4—5 nappal az inficiálás után végezte, akkor a titer rohamosan csökkent. Igen érdekes továbbá, hogy az inficiálás után exstirpált lép egészséges nyúl hasüregébe vite, körülbelül hét nap múlva a nyúl seruma szintén kifejezett agglutináló hatást mutatott, a mi minden körülmények között a mellett szól, hogy a lépben kifejezett antigenkötés történt.

Indirect úton főleg a kötőszövet magatartását vizsgáltuk meg staphylococcusos antigennel szemben, a mely kísérletekről alább részletesen megemlékezünk.

A direct módszerrel — az előbbivel ellentétben — az egyes szervek relativ, illetve comparativ immuntesttermelő képessége határozható meg.

Alapvető kísérletekből tudjuk, hogy bizonyos bacterium-fajtáknak a szervezetbe való beoltása után a szervezet lysinek, agglutininek, opsoninok stb. termelésével felel. Az utóbbiak az infectio bekövetkezése után olyan vehemensen jelennek meg a vérsavóban, hogy alig 2—3-szor 24 óra alatt már könnyen érzékíthetők.

A beoltást követő első napokban kétségkívül igen intenzív módon képződnek ezek az immunanyagok a kérdéses szervekben, illetve sejtcsoportokban. Ha a sejtek rögtön leadnák a nedveknek a bennük képződött védőanyagokat, akkor experimentalis úton nem lehetne ezeket kimutatni, sehol sem volnának felraktározott állapotban találhatóak.

Az immunanyagok ilyen gyors termelése mindenesetre arra enged következtetni, hogy az immuntesteknek a véráramba való bejutása azoknak a képződésével nem tud lépést tartani. Ha ez a feltevés igaznak bizonyul, akkor mindenesetre találhatunk egy időpontot, a mikor valamelyik szerv több vagy legalább is annyi immunanyagot tartalmaz, mint maga a vérsavó.

Ilyen irányban végezték *Pfeiffer* és *Marx* kísérleteiket, a midőn a kísérleti állataikon systemásan meghatározták az immuntestek eloszlását.

Arra az eredményre jutottak, hogy a cholérával inficiált nyulakon 5 nap múlva az agyban, a medulla oblongatában, a thymusban, az ovariumokban, az izmokban, a nyálmirigyekben, a vesékben és a májban jóval kisebb mennyiségű immunanyag található, mint a carotisból vett vér serumában; ebből azt következtethetik, hogy a felsorolt szervek parenchymájában egyáltalában hiányzanak a védőanyagok vagy csak igen kis mennyiségben találhatók meg, a melyek talán az illető szervek véreireiben foglaltatnak.

A lépben talált immuntestek titere négyszer nagyobbnak bizonyult, mint a serumé és nyolczszor nagyobbnak, mint a vére. Körülbelül ugyanakkora volt a csövescsontok, a mesenterialis mirigyek, továbbá a tüdők titere.

*M. Wassermann* a pneumococcus védőanyagainak termelő helyeit kereste. *Klemperer G.* és *Klemperer F.* kísérleteire támaszkodott, a kik nyulakon systemás immunizálással pneumococcus-immuntesteket mutattak ki a serumben, valamint pneumoniában megbetegedett emberek vérsavójában. Pneumococcus-kulturának halálos adagával oltotta be állatait s egyidejűleg ugyanilyen kulturákkal immunizált tengeri malaczkok különböző szerveinek kivonatát vitte a szervezetbe. Úgy találta, hogy főleg a csontvelő, majd kisebb fokban a lép, a thymus és a nyirokmirigyek kivonata az állat halálát meg tudta akadályozni. Kísérleteiből azt a conclusiót vonta, hogy a szervek parenchymája minden kétséget kizárólag tartalmaz immun-anyagokat.

Megemlékezhetünk még *Rath* kísérleteiről, a ki a typhus agglutinjeinek termelő szerveit kereste. Splenectomizált nyulakon általában kisebb volt a titer normalis állatokéval szemben hasonló kezelés és hasonló viszonyok mellett. A különböző szervek kivonatainak agglutináló képességét általában kicsinynek találta s az egyes szervek között sem talált kifejezett különbséget.

\* \* \*

Kísérleteinkben a staphylococcus aureussal foglalkoztunk, még pedig az agglutinációs és az opsoninos védőanyagok képződése helyeit kerestük, más és más oltási módszerek mellett. Eleinte különböző staphylococcustörzsekkel dolgoztunk, azonban kísérleteink alatt arra a meggyőződésre jutottunk, hogy a saprophyta staphylococussal beoltott nyulakban csak igen renyhén képződtek specifikus agglutininek. Ugyanez áll a többszörösen átoltott pathogen staphylococcusra. Furunculusból vagy carbunculusból nyert staphylococcus az agglutinintermelődést sokkal erélyesebben váltja ki. Az opso-

ninos kísérletekben a staphylococcusnak saprophyta vagy pathogen volta teljesen másodrendű szerepet játszik.

A bacteriolysises eljárások közül sem a Pfeiffer-féle eljárást, sem a lemezöntési bactericid reactiót nem vettük igénybe, mert tudvalevőleg a staphylococcusok e tekintetben azon bacterium-fajhoz tartoznak (streptococcus, pneumococcus), a melyben a specifikus immunserum bactericid, illetve bacteriolysises hatása nem érvényesülhet. A complementkötési eljárás sem kecsegtetett eredménynyel, mert evvel a seroreactióval csak fölös, nagyobb mennyiségű immuntestek mutathatók ki, csekély titerkülönbségek nehezen érzékelhetőek vele, pedig kísérleteinkben csak a pontos quantitativ titrálás biztosíthatta némiképpen eredményeink helyességét.

Kísérleti sorozatainkat több csoportra osztottuk, a melyekkel az alábbiakban külön-külön részletesen foglalkozunk. Az első csoportba tartoznak azok a kísérletek, a hol állatainknak subcutan vagy intravenásan kisebb-nagyobb mennyiségű előlt bakteriumemulsiót fecskendeztünk be, majd meghatározott időben az egyes szervek agglutinációs titerét, illetve opsoninindexét határoztuk meg.

Körülbelül egyenlő nagyságú és súlyú nyulakkal végeztük kísérleteinket, melyek az egész kísérlet tartalma alatt hasonló gondozásban részesültek. Ebbe a csoportba tartozó állatainkat bizonyos idő múlva megöltük s a különböző szervek agglutininjait s opsoninjait kivitráltuk.

Technikánk a következő volt. Az elvéreztetett állat megvizsgálandó szerveit eltávolítottuk, analtikai mérlegen pontosan lemértük, majd porcellánmozsárban összemorzsoltuk, a mechanice szétroncsolt sejtekből steril bouillonnal kivonatot készítettünk. 10 cgr. szervanyagot 1 cm<sup>3</sup> bouillonnal kevertünk, s 24 órára jégszekrénybe helyeztük, hogy az immunanyagok a bouillonba való jutását elősegítsük, a kísérlet előtt pedig a szokásos módon hígítottuk. Az ilyen irányú kísérleteinkben mindenütt alapegységként szerepel a 10 cgr. szervanyag 1 cm<sup>3</sup> steril bouillonnal keverve.

Kísérleteinkben minden állat agar-agon tenyésztett, 24 órás, 1 óráig 60 C<sup>0</sup>-on melegített staphylococcus aureuskulturából emulsió alakjában bizonyos mennyiséget kapott. Az eredmények leolvasásakor, illetve értelmezésekor a következő felfogás vezetett bennünket: ha a szervkivonatok titere nagyobb vagy legalább is akkora, mint a serumé, akkor ez a szerv maga is tartalmaz bizonyos mennyiséget a kérdéses immunanyagokból. Minden szerv ugyanis szövetparenchymából s a benne futó vérerekből áll. A vérerek a szervnek pedig csak egy kis részét alkotják (kivételek a tüdő, a

mely szervnek antitest-termelő tulajdonságaival e miatt nem is foglalkoztunk) s így tulajdonképpen a megítéléskor a kérdéses szerv sejtextractuma érvényesül.

Ha azonban a szervextractum titere jóval alacsonyabb a serum titerénél, akkor már kérdéses, hogy a szerv sejtjeiben foglaltatnak-e immuntestek, vagy csak a szervekben futó vérerek tartalmazzák-e azokat?!

Az első csoportba tartozó állataink közül kettőnek három cső staphylococcus-kulturát adtunk subcutan s 24 óra múlva elvéreztettük. Ezekben, valamint az alábbi opsoninos kísérleteinkben az index meghatározására egészséges, be nem oltott nyulak szervkivonataival dolgozunk. Ugyanebbe a csoportba tartozó kísérletekhez két nyulat 2-szer 24 óra múlva véreztettünk el, majd 2 nyulat 5-ször 24 óra múlva.

Agglutinációs kísérletek titere	1-szer 24 óra mulva elvé- reztetve		2-szer 24 óra mulva elvé- reztetve		5-ször 24 óra mulva elvé- reztetve	
	1. sz. nyúl	1a sz. nyúl	2. sz. nyúl	2a sz. nyúl	3. sz. nyúl	3a sz. nyúl
Lép	1:40	1:30	1:160	1:670	1:80	1:160
Izom	—	—	—	1:40	—	1:20
Agy	—	1:20	—	1:20	—	—
Máj	1:20	1:30	1:40	1:40	1:40	1:40
Vese	—	—	—	—	—	—
Mesenterialis mirigy	—	1:20	1:80	1:80	1:80	1:80
Csontvelő	—	1:30	1:80	1:80	—	1:40
Serum	—	—	—	1:40	1:24	1:160
Vér	—	—	—	1:20	1:120	1:80
<b>Opsonin-index.</b>						
Lép	1·46	1·32	1·38	1·48	1·22	1·36
Izom	1·15	0·98	1·20	1·02	0·98	1·09
Agy	0·98	0·86	—	1·09	1·04	1·14
Máj	1·03	1·02	1·18	1·30	1·15	1·03
Vese	0·97	1·06	1·03	0·98	1·08	1·09
Mesenterialis mirigy	1·22	1·09	1·44	1·51	1·17	1·17
Csontvelő	1·30	1·05	1·38	1·42	1·01	1·07
Serum	1·20	1·13	1·47	1·60	1·70	1·42
Vér	—	—	—	—	—	—

Ha áttekinjük agglutinációs kísérleteinket, látjuk, hogy az első és második 24 órában a lép titere legmagasabb, minden kétséget kizárólag túlszárnyalja a többi szerv titerét; agglutininképződést látunk még a mesenterialis mi-

rigyekben, a csontvelőben és a májban. A vérsavóban ilyenkor csak egy esetben tudunk csekély agglutináló tulajdonságot érzékíteni.

Ez a kép ötször 24 óra múlva teljesen megváltozik, a mennyiben a vérsavó veszi át a vezetést, s a vérsavó titere ezen időtől kezdve mindinkább emelkedik a léptiter rovására.

A többi szerv is relative igen csekély agglutinin-mennyiséget mutathat fel a vérsavóhoz hasonlítva.

Az opsoninos kísérletek teljesen analog magatartást mutatnak, csak a titerkülönbségek nem olyan kifejezettek.

E kísérletek minden kétséget kizárólag bizonyítják, hogy van egy bizonyos időpont, a mikor néhány szerv jóval több immunanyagot tartalmaz, mint a vérsavó. Bizonyos tehát, hogy ez az immun-anyagtöbblet magához a szervhez, illetve ennek a sejtjeihez kötött. Még csak az a kérdés merülhet fel, hogy ezek az anyagok valóban ezekben a szervekben képződtek-e, vagy pedig máshol termeltettek s csak később raktározattak ide le a szerveknek nagyobb affinitása következtében. Ez a kérdés igen könnyen tisztázható, ha magas titerű staphylococcusimmunserumot viszünk a szervezetbe; az egyes szervek titere között ilyenkor számbavehető differentia nem található, a vérsavó és a szervek titere között nincs kifejezetebb eltérés. A passiv immunizálás alkalmával tehát a védőanyagok inkább egyöntetűen árasztják el a szervezetet.

Nem tagadható tehát, hogy ezekben a szervekben történik immunanyagproductio, a mely néhány nap múlva éri el a tetőfokát. Ugy látszik, hogy ezek az anyagok nem kerülnek be rögtön a véráramba, mert különben nem lehetne a szervekben kisebb vagy nagyobb többletet találni, hanem inkább azt hisszük, hogy az immunanyagok képződése a kérdéses szervekben olyan gyors és gazdag, hogy a szervek nedveibe való jutás a termeléssel nem tud lépést tartani. Vannak időpontok, a mikor a szervekben mintegy beraktározva található az immunanyagok s a vérsavóban ezek még egyáltalában nem mutathatók ki, a mi arra engedhet következtetni, hogy a szerveknek bizonyos fokig saturálva kell lenni ezekkel az anyagokkal, hogy a véráramba lökessenek.

Most még csak az a kérdés merülhet fel, hogy kizárólag az említett szervek végzik-e ezt a fontos feladatot?! Ha tekintbe vesszük, hogy az állatok beoltása subcutan történt, akkor érthető, hogy a szervezetbe vitt bacteriumok elsősorban egy bizonyos szervcsoporttal, a haematopoëtikus rendszer szerveivel jutnak érintkezésbe. Lehetséges, hogy

ezek a szervek bizonyos fokú affinitásuk folytán a bacteriumokat magukhoz ragadták s a többi szerv kénytelen passiv magatartást tanúsítani. Gyakorlati szempontból ugyan nagyobbára ez a fertőzési lehetőség kerül szóba s a fent végzett kísérletek is erre vonatkoznak.

Az irodalomban azonban olyan kísérletekkel is találkozhatunk, a melyek arra engednek következtetni, hogy más szervek, illetve szövettfeleségek is résztvehetnek ebben a munkában.

*Römer* kísérletei par excellence támogatják ezt a felfogást; abrinoldatot csepegtetett naponta nyulaknak az egyik szem conjunctivalis zsákjába, majd a midőn az állat az abrin nagy dosisával szemben immun lett, leölte s a különböző szervek, valamint a két szem conjunctívájának antitoxinhatását tette vizsgálat tárgyává.

Kiderült, hogy az a szem kötőhártyája, a melybe az abrin csepegtetés történt, összedörzsölve húszszoros halálos abrin dosissal, az állatot nem öli meg, míg a többi szerv, valamint a másik szem conjunctívája csak igen csekély antitoxikus hatást tudott kifejteni. *Römer* kísérleteiből arra a conclusióra jut, hogy az abrinnal naponta contactusba kerülő conjunctiva localisan termelte az antitoxint s a szervezet, valamint a másik conjunctiva teljesen passive viselkedett.

Hasonló s igen értékes *Dungern* kísérlete is, a ki egy rákfajnak, a maja squinadónak a vérsavóját a jobb szemcsarnokba fecskendezte. Nyolcz nap mulva a jobb szemcsarnokvizet lecsapolta s különböző hígítású maja squinado vérsavójával hozva össze, kifejezett praecipitációs reactiót látott. A bal szemcsarnokvíz ezt a reactiót nem adta. A kísérleti állat vérsavójának szintén nem voltak praecipitáló tulajdonságai.

*Wassermann* és *Citron* concedálják ugyan a lymphoid szervek affinitását a szervezetbe került typhusos antigennel, azonban igen nagy súlyt helyeznek az anatómiai viszonyokra, más szóval nézetük szerint igen fontos, hogy milyen úton kénytelen az antigen a fertőzési kaputól haladni s milyen szerveknek, illetve szövettfeleségeknek van alkalmuk vele közvetlenül érintkezni. Ennek a kérdésnek a tisztázására állataiknak egyik csoportját subcutan, a másodikat intrapleuralisan, a harmadikat intraperitonealisan oltották be typhusos antigennel. Az intravenásan beoltott állatokon a legnagyobb titer a vérsavóban mutatkozott, az intrapleuralisan kezeltéken a pleuralis exsudatumban s az intraperitonealis beoltások alkalmával a hasüri izzadmányban.

*Wassermann* és *Citron* érdekes kísérletei nyomán mi is

foglalkoztunk ezzel a kérdéssel. Nyulaink következő csoportjának egy részét intravenásan, második részét intrapleurálisán, harmadik részét intraperitoneálisán fertőztük staphylococcus-sal, megtudandó, hogy vajjon a staphylococcusban is képződnek localisan agglutininek és opsoninok?!

Mindegyik állat 1 cső 24 órás, agar-agaron tenyésztett staphylococcusemulsiót kapott, melyet 2. óráig 80 C<sup>0</sup>-on melegítettünk. Bizonyos idő múlva mindegyik állat 5 cm<sup>3</sup> aleuronatpépet kapott intrapleurálisán s 10 cm<sup>3</sup> 0.9%-os konyhasóoldatot intraperitoneálisán; a pleurális és a peritoneális exsudatumot megcentrifugálva, a tiszta savót használtuk fel kísérleteinkben.

Az opsoninos kísérletekben minden egyes csoportban staphylococcussal be nem oltott kontrollállatokat használtunk. (Aleuronatot és 0.9% konyhasóoldatot kaptak.)

A VII. sz. nyúl 1912 szeptember. 15.-én kapott 1 agar-culturát subcutan, a VIII. sz. 1 agar-culturát intrapleurálisán, a IX. számú ugyanennyit intraperitoneálisán, valamennyien november 24.-én 5 cm<sup>3</sup> aleuronatpépet a pleurális üregbe s 10 cm<sup>3</sup> 0.9% oldatot a hasüregbe.

*VII. számú nyúl. 1 agar-cultura subcutan.*

	Aggl. titer	Opsonin-index
Serum .....	1 : 320	1.34
Pleurális exsudatum .....	1 : 40	1.09
Peritoneális exsudatum .....	1 : 80	1.07

*VIII. számú nyúl. 1 agar-cultura intrapleurálisán.*

Serum .....	1 : 160	1.35
Pleurális exsudatum .....	1 : 160	1.28
Peritoneális exsudatum .....	1 : 40	1.04

*IX. számú nyúl. 1 agar-cultura intraperitoneálisán.*

Serum .....	1 : 320	1.25
Pleurális exsudatum .....	1 : 80	1.10
Peritoneális exsudatum .....	1 : 160	1.28

A következő 3 állat közül 1912 november 27.-én a X. sz. nyúl 1 agar-culturát kapott subcutan, a XI. sz. ugyanennyit intrapleurálisán, a XII. sz. intraperitoneálisán, majd valamennyien aleuronatpépet és konyhasóoldatot. Mind a három állatot október 25.-én véreztettük el.

*X. sz. nyúl. 1 agarcultura subcutan.*

	Aggl. titer	Opsonin-index
Serum .....	1 : 640	1·25
Pleuralis exsudatum .....	1 : 160	1·16
Peritonealis exsudatum .....	1 : 80	1 09

*XI. sz. nyúl. 1 agarcultura intrapleuráisan.*

	Aggl. titer	Opsonin-index
Serum .....	1 : 160	1·17
Pleuralis exsudatum .....	1 : 240	1·32
Peritonealis exsudatum .....	1 : 80	1·25

*XII. sz. nyúl. 1 agarcultura intraperitoneáisan.*

	Aggl. titer	Opsonin-index
Serum .....	1 : 160	0·98
Pleuralis exsudatum .....	1 : 40	1·02
Peritonealis exsudatum .....	1 : 240	1·15

Ismét 3 állat közül 1912 december 4.-én az egyiknek, a XIII. számúnak 1 agarculturát adtunk subcutan, a XIV.-nek intrapleuráisan, a XV.-nek intraperitoneáisan. Aleuronatpépet intrapleuráisan és 0·9% konyhasóoldatot december 6.-án kaptak. December 7.-én elvégeztettük mind a hármat.

*XIII. sz. nyúl. 1 agarcultura subcutan.*

	Aggl. titer	Opsonin-index
Serum .....	1 : 160	1·15
Pleuralis exsudatum .....	1 : 40	0·98
Peritonealis exsudatum .....	—	0 96

*XIV. sz. nyúl. 1 agarcultura intrapleuráisan.*

	Aggl. titer	Opsonin-index
Serum .....	1 : 90	1·12
Pleuralis exsudatum .....	1 : 160	1·33
Peritonealis exsudatum .....	—	0·89

*XV. sz. nyúl. 1 agarcultura intraperitoneáisan.*

	Aggl. titer	Opsonin-index
Serum .....	1 : 160	1·22
Pleuralis exsudatum .....	1 : 40	1·19
Peritonealis exsudatum .....	1 : 240	1·30

Ebbe a csoportba tartozó állataink közül tehát az első

hármát a beoltás után 10 napra, a következő hármát 5 napra, az utolsó hármát pedig 3 napra véreztettük el. A staphylococcusos antigennek tehát 10-szer, 5-ször és 3-szor 24 órát engedtünk az immuntestek kiváltására.

Az első három állat (10 nappal a beoltás után elvéreztetve) kísérleti tábláját áttekintve, látjuk, hogy a serum opsonin-indexe, valamint az agglutinációs titere aránytalanul magasabb, mint a pleuralis exsudatum és a peritonealis exsudatum titere.

Az intrapleuralisan beoltott állatban a serum és pleuralis exsudatum titere egy niveaun áll, az intrapleuralisan beoltottban a serum titere még egyszer akkora, mint a peritonealis exsudatumé.

A következő három állat közül (5 nappal a beoltás után elvéreztetve) a subcutan beoltottban a serum titere 4—5-ször nagyobb, mint a pleuralis és peritonealis exsudatumé. Az intrapleuralisan fertőzöttön a titer még egyszer akkora, mint a serumé, valamint a 2 intraperitonealisan beoltotton is a titer kifejezetten nagyobb, mint a serumé.

Az utolsó három állatban (4 nappal a beoltás után elvéreztetve) az opsoninindex és agglutinációs titer általában még aránylag alacsony a beoltást követő rövid időtartam miatt, azonban az eredmények lényegükben teljesen meg-egyeznek az előbbi csoportéival.

Az utóbbi kísérleti táblák a mellett bizonyítanak, hogy a subcutan beoltott állatokban a legmagasabb titer és index a serumban mutatkozott, az intrapleuralisan beoltottakban a pleuralis exsudatumban, az intraperitonealisan fertőzöttekben pedig az intraperitonealis exsudatumban.

Ezekből a vizsgálatokból következtethető, hogy azok a szövettfésések, melyek elsősorban érintkeznek a staphylococcusos antigennel s ezt megkötni tudják, az immunanyagok készítésekor is igen tevékeny munkát fejtenek ki.

Ezek a titerdifferentiák bizonyos idő mulva kiegyenlítődnek s idővel a védőanyagok a véráramba kerülnek, úgy hogy ilyenkor a serum titere az intrapleuralisan és intraperitonealisan beoltott állatokban a legmagasabb lesz. Ez különösen már az első tábla eredményeiből is leolvasható, a hol az intrapleuralisan beoltott állat pleuralis exsudatumának a titere még ugyanazon a niveaun van a seruméval, az intraperitonealisan fertőzött állat hasüri izzadmányos titere azonban már jóval kisebb, mint a serumé.

Ezt a felfogásunkat még egyéb kísérletekkel is igazolhatjuk, a melyekben a beoltás után csak 15 napra véreztettük el az állatainkat. E kísérletekben, teljesen függetlenül az in-  
ficiálás helyétől, a serum titere dominált.

*Bordet* s a *Metschnikoff*-iskola számos tagja a leukocyta-kban találta azt a helyet, a mely a védőanyagok készítésére van hivatva.

*Pfeiffer* és *Marx* kísérletei ebben az irányban teljesen negatívnak bizonyultak.

Mi is foglalkoztunk evvel a kérdéssel és subcutan immunizáltuk a nyulainkat, majd meghatározott időkből a fehér vérszövetek antitestmennyiségét meghatároztuk. Főleg *Buchner* eljárását alkalmaztuk, steril aleuronatpépet fecskendeztünk állataink mellüregébe, majd az exsudatumot megcentrifugáltuk s a centrifugatumot használtuk fel kísérleteinkben. Ez az eljárás sokkal egyszerűbb és bizonyítóbb, mint a vérből centrifugált fehér vérszövetekkel végzett kísérletek. Itt a vérhez ugyanis néhány csepp 2%-os oxalsavas ammoniumot csepegtettünk meg-alvadásának meggátlására, centrifugáltuk, majd a plasma és a vörös vérszövetek között helyet foglaló leukocyta-dús fehér réteget használtuk fel kísérleteinkhez.

Az utóbbi eljárást azonban csak kísérleteink első időszakában alkalmaztuk, mert igen körülményes s mert több hibaforrás csúszhatik be a nélkül, hogy a technikai részben valamilyen mulasztás történt volna. Így pl. a fehér leukocyta-dús réteg még sok erythrocytát és *Bizzozero*-féle vérlemezet tartalmaz, esetleg a 2%-os oxalsavas ammonium kedvezőtlen hatással van a leukocyta-kra vagy az immuntestekre.

Az index- és titerniveaukat oly alacsonynak és változónak találtuk, hogy táblázatba nem foglaltuk. A leukocyta-kban még *Buchner* eljárásával sem sikerült bizonyos pluszt a védőanyagokból kimutatni, pedig az aleuronatos pépnek a mellüregbe való befecskendezése után tömeges leukocyta-vándorlás történt a mellüregbe s várható volt, hogy ha a leukocyta-k egyáltalában hivatottak a védőanyagok készítésére, akkor itt mindenesetre, tekintettel az összesereglett leukocyta-k nagy tömegére, kifejezett titeremelkedést találunk. *A legkülönbözőbb időpontokban vizsgálva a leukocyta-k immunanyag-tartalmát, sohasem tudtunk kifejezett antitest-többletet feljegyezni.*

A localis antitestképződéskor még a kötőszövet magatartására akartunk tekintettel lenni.

Ismeretes, hogy a staphylococcusos megbetegedések majdnem kizárólag a bőrre szorítkoznak. Gyakorlatilag nagyfontosságú kérdés megfejtését vártuk kísérleteink eredményétől, a mikor a kötőszövetet mintegy izoláltuk a szervezettől s immunanyagtermelő munkára kényszerítettük. Hosszas kísérletezés után a nyúl fülét találtuk a legalkalmasabbnak ilyen irányú kísérletek végzésére. Ezeket kétféleképpen végeztük.

Az első részbe azok a kísérletek tartoznak, melyekben állataink egyik fülébe 2 cső agarkulturát fecskendeztünk, vigyáztunk arra, hogy lehetőleg szövetbe, s ne a vérerekbe fecskendezzük az emulsiót; e célból igen sok szűrást végeztünk a fülön, úgy hogy a fül mintegy maga tartalmazta a 2 cső staphylococcusos kulturát. Közvetlenül a beoltás után a fertőzött fülét erősen stranguláltuk s csak két óra múlva oldottuk fel a köteléket. 8 nap múlva meghatároztuk az állat serumából az agglutinációs titert s az opsonin-indexet, majd az inficiált fület levágtuk, s 10 nap múlva újból meghatároztuk a titert s az indexet annak a megállapítására, hogy a fül levágása következtében nem változott-e meg a titer és az index? Controllállatoknak a fülükön hasonlóan beoltott, de nem strangulált nyulakat használtunk. Az utóbbi állatokon az antigen minden kétséget kizárólag rögtön a véráramba kerülhetett, s ezeket a kísérleteket általában úgy tekinthettük, mintha állatainkat subcutan inficiáltuk volna.

Nyolcz ilyen kísérletet végeztünk, melyek közül azonban háromban az erős strangulálás következtében nekrotizált a beoltott fül, kettőben pedig gyöngye volt a lekötés, úgy hogy az antigen rögtön átment a véráramba, a mit részben a jóval magasabb titerből láthattunk, részben pedig abból, hogy a beoltott fül levágása egyáltalában nem tudta a serum titerét befolyásolni.

A részletes jegyzőkönyv a következő: A XVIII., XIX., XX., XXI., XXII., XXIII., XXIV., XXV. számú nyulaink 1912 december 8.-án kaptak 2 agar cső staphylococcusos antigent az egyik fül kötőszövetébe, az injectio után a fül rögtöni lekötése következett, a lekötest 2 óra múlva oldottuk fel, majd 16.-án meghatároztuk a serumból a kérdéses immuntestet, a beoltott füleket amputáltuk s 11 nap múlva újból meghatároztuk a titereket.

A XVIII., XX. és XXV. sz. nyúl füle nekrotizált, tehát nem voltak használhatók, a XXII. és XXIV. sz. kísérletben pedig a beoltott fül amputálása nem befolyásolta az immunanyag termelését.

	A beoltás után 8 napra		Az amputálás után 11 napra	
	Aggl.-titer	opsonin-index	aggl.-titer	opsonin-index
XIX. sz. nyúl	1 : 240	1:36	1 : 80	1:14
XXI. sz. nyúl	1 : 160	1:24	1 : 80	1:20
XXIII. sz. nyúl	1 : 320	1:32	1 : 120	1:13

Mindkét controllállatban 8 nappal a beoltás után a serum titere 200—300 között volt, a mely titer-niveau igen csekély ingadozás leszámításával a kísérletek végeig nem változott, hasonlóképpen az opsinindex a controllállatokban meglehetősen állandónak mutatkozott.

E kísérleti sorozatokat áttekintve látjuk, hogy ezekben az esetekben a kötőszövet vette át a védőanyagok termelésének a munkáját. Az amputatio után beálló agglutinációs titeresések, valamint opsoninindex-csökkenések a legkifejettebben utalnak arra, hogy itt a kötőszöveti sejtekbe kell az antigennek megkötését, valamint az immunanyagok képződését helyezni.

Végül egy újabb kísérleti sorozatban 3 nyúlnek jobb fülébe hasonló módon fecskendeztünk be staphylococcusos antigent, majd stranguláltuk 2 órára a fület. 10 nap múlva elvégeztettük az állatokat, a jobb és bal fület megfosztottuk a szőröktől s az epidermistől, majd a lehetőségig összedaraboltuk s porcellanmozsárban addig dörzsöltük, míg a szöveti structura teljesen eltűnt. Majd rövig ideig itatós papiroson keresztül physiologiai konyhasó-oldattal mostuk, hogy a szövetben maradt kevés nedvet és vért eltávolítsuk. Mind-egyik állatnak a jobb és bal fül kötőszöveti anyagából külön-külön 20 cgr.-ot pontosan lemértünk, s külön-külön 1 cm<sup>3</sup> 0·9%-os konyhasóoldattal összekevertük. Kísérleteinkben a beoltott jobb fül kötőszöveti anyagának titerét és indexét hasonlítottuk össze a be nem oltott fülével.

A jobb és bal fül agglutinációs titerét összehasonlítva, kifejezett titerkülönbséget nem lehetett találni; két kísérletben ugyan csekély emelkedés mutatkozik a beoltott fül javára, azonban az emelkedés olyan csekély, hogy csak jóval több kísérletben talált hasonló eredmény biztosíthatna ennek a helyességéről. Az opsoninos index kifejezett emelkedést mutat a beoltott fülek anyagával végezett kísérletekben.

1912 december 10.-én beoltás, strangulálás, december 20.-án elvégeztetés.

**Opsonin-index.**

	Bal fül	Jobb fül
XXVII. sz. nyúl	1·05	1·36
XXVIII. sz. nyúl	1·12	1·27
XXIX. sz. nyúl	0·98	1·19

Noha az utóbbi kísérletekben az agglutinációs titer nem mutat a beoltott fül javára határozott titeremelkedést, az opsonin-index magasabb volta a beoltott fülben kifejezetten mutatkozik.

E kísérletek is tehát úgy foghatók fel, hogy az opsoninok a jobb fül kötőszövetében képződtek.

Klinikai, illetve therapiás szempontból az utóbbi két kísérleti sorozat igen érdekes, mert a vaccinás therapiában a beoltási hely megválasztása nagy nehézségekkel jár.

*Wright*, a ki igen sokat foglalkozott a vaccinatiós therapiával, s par excellence a staphylococcusos megbetegedésekkel, mint első hangsúlyozza munkáiban, hogy igen fontos annak a helynek a megválasztása, a hol a bacteriumokat be akarjuk vinni. Súlyt helyez továbbá arra, hogy az inoculatiót lehetőleg a beteg terület szomszédságában adjuk, kiemeli továbbá azt, hogy ha a localisan képződött védőanyagok olyan úton kerülnek a véráramba, a mely nem vezet közvetlenül a beteg területeken keresztül, akkor az antibacteriumos anyagok csak olyan módon kerülhetnek a beteg területtel érintkezésbe, ha már az összes vérmennyiséggel keverődtek s így hatásukban tetemesen gyengültek.

*A két utolsó kísérleti csoport eredményei azt a meggyőződést keltették bennünk, hogy a kötőszövet is megkötheti a staphylococcusos antigent, továbbá, hogy a kötőszövet maga is tud némely körülmények között staphylococcusos immunanyagokat termelni.* Lehetséges, sőt igen valószínű, hogy a subcutan beoltások alkalmával az antigen nagy része a véráramba kerül s a kötőszövet ilyen körülmények között kénytelen többé-kevésbé passiv módon viselkedni, azonban localisan mégis történik antigen-kötés, a mely helybeli immunanyag-termeléssel jár.

Az utóbbi körülmény a beoltás helyének megválasztásában mindenesetre kiváló fontossággal bír, mert tudván, hogy a bőr, illetve a kötőszövet maga is tud staphylococcusos védőanyagokat termelni, a vaccinát a beteg terület közvetlen szomszédságába vihetjük, a hol a helybeli védőanyagok képződésének a kiváltásával a kórokozókat közvetlenül megtámadhatjuk.

Igen kívánatos volna, hogy a kötőszövet immunanyag-termelőképességét más bacteriumfajok okozta megbetegedésekben is megismerjük; fejlődő technikával sikerülne talán a vaccinatiós therapiában az életfontosságú szerveket megkímélni ettől a munkától s azt az indifferens kötőszövetre mintegy rákényszeríteni.

**Irodalom.** *A. Wassermann und I. Citron: Über die Bildungsstätten der Typhusimmunkörper. Zeitschrift für Hygiene und Infektions-*

krankheiten, 1905, 1. köt. — *Wassermann* und *Takaki*: Über tetanus-toxische Eigenschaften des normalen Centralnervensystems. Berliner klin. Wochenschrift, 1898, 1. sz. — *Wassermann* und *Takaki*: Weitere Mitteilungen über Seitenkettenimmunität. Berliner klin. Wochenschrift, 1898, 10. sz. — *Pfeiffer* und *Marx*: Die Bildungsstätte der Cholera-schutzstoffe. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, 1898, XXVII. köt. — *L. Deutsch*: Annales de l'Institut Pasteur. 1899, T. XIII. — *Paul Römer*: Experim. Untersuchungen über Abrin- (Jequiritol) Immunität. Graefe's Archiv für Ophthalmologie. — *v. Dungern*: Die Antikörper. — *Paul Th. Müller*: Vorlesungen über Infektionskrankheiten. — *M. Wassermann*: Deutsche med. Wochenschrift, 1899, 9. sz. — *Rath*: Centralblatt f. Bakteriologie, 1899, 15/16.

---

DEBRECENI EGYETEM KÖNYVTÁR

3709 / 11959