

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN—POLONIA

VOL. V, 13.

· SECTIO D

1950.

Z Kliniki Chorób Nerwowych Akademii Medycznej w Lublinie
Dyrektor: prof. dr W. Stein
i
z Zakładu Mikrobiologii Wydz. Lek. Akademii Medycznej w Lublinie
Dyrektor: prof. dr L. Fleck

Wiktor STEIN i Ludwik FLECK

**Leukergia a zagadnienie ośrodkowej regulacji leukocytozy
i leukopoezy**

**Лейкергия и вопрос центрального нервного регули-
рования лейкоцитоза и лейкопоза**

**Leukergy and the problem of the central-nervous regulation
of leukocytosis and leukopoiesis**

**Zagadnienie ośrodkowej regulacji morfologicznego składu krwi
w piśmiennictwie**

Sprawa wpływu mózgowych ośrodków wegetatywnych na skład morfologiczny krwi jest zagadnieniem dotychczas otwartym. Podczas gdy istnienie i umiejscowienie w międzymózgowiu ośrodków regulacji różnych czynności wegetatywnych, jak regulacji ciepłoty ciała, przemiany węglowodanowej, gospodarki wodno-solnej itp. uchodzi za udowodnione, sprawa analogicznego ośrodka regulacji obrazu krwi, mimo bardzo liczne dotychczasowe badania, nie została bezspornie rozwiązana. S. P. B o t k i n pisał już w r. 1875 o możliwości istnienia w mózgu ośrodka wpływającego na skład krwi, a F. H o f f (1928) przyjmował, że obraz krwi podlega centralno-wegetatywnej regulacji, ponieważ po wprowadzeniu parenteralnym obcego białka, lub po wysiłkach fizycznych, zabiegach operacyjnych itp., pojawiają się wspólnie z gorączką i innymi odchyleniami wegetatywnymi także charakterystyczne i wyraźną prawidłowość okazujące zmiany we krwi: w pierwszej, sympatikotonicznej, fazie występuje -- wespół z gorączką, kwasicą, przyspieszeniem przemiany spoczynkowej i rozpadu białek, spadkiem poziomu cholesterolu we krwi, wzrostem poziomu cukru itd. — leukocytoza obojętno-

chłonna z przesunięciem na lewo, spadkiem ilości eozynochłonnych i wzrostem ilości retikulocytów. Natomiast w drugiej fazie, wago-tonicznej, występuje spadek ciepłoty, alkalozą, obniżenie przemiany spoczynkowej i rozpadu białek, wzrost poziomu cholesterolu, spadek poziomu cukru we krwi itp. — oraz spadek leukocytozy i przesunięcia na lewo, wzrost ilości limfocytów i eozynofików, spadek ilości relikulocytów.

Ten sam autor stwierdził, że odma czaszkowa wywołuje leukocytozę odpowiadającą przebiegiem wyżej podanemu schematowi fazowemu; odnosi on ją do bezpośredniego podrażnienia mózgowych ośrodków wegetatywnych. Spostrzeżenie to potwierdzili następnie Castex, Ginzberg i Heilmeyer, Boeters, Behr, Minz i Fuchs, Alpern, Astachow i Bezugłow, Dowżenko i inni. Porta spostrzegł identyczną reakcję po samym nakłuciu łędźwiowym lub karkowym, a Kolodny podał, że po operacjach czaszkowych leukocytoza wzrasta nieznacznie jeśli nie naruszono opon, silniej po otwarciu ich, a bardzo znacznie jeśli otworzono komory.

Zmiany liczby leukocytów uzyskiwano też przez uszkodzenie lub drażnienie pewnych części mózgu. Rosenow (1928) stwierdził znaczną leukocytozę po nakłuciu prądkowia, wzgórze i podwzgórze; to samo, niezależnie od Rosenowa opisał Borchardt. Także Urra i Baena wywoływali leukocytozę z przesunięciem na lewo nakłuwając psom między-mózgowie. Później Rosenow opisał leukocytozę występującą u królików po wprowadzeniu glinki do układu komorowego.

Dalsze badania w tym kierunku zawdzięczamy szkole japońskiej: Hayashida potwierdził wyniki badań Rosenowa i Schulhoffa, a Sakurai uzyskał podobne objawy drażniąc podwzgórze; to samo stwierdzili też Shinosaki ze współpracownikami i Aburaya. Do podobnych wyników doszli również autorzy włoscy Riccители ze współpracownikami i inni.

W analogii do doświadczeń Freunda i Grafego, którzy dla udowodnienia centralnej regulacji ciepłoty badali następstwa przecięcia szyjnego rdzenia kręgowego, Hoff i v. Lindhardt wykazali, że podczas gdy u normalnego królika zastrzyk pyrifery (szczepionki z zabitych bakterii) wywołuje leukocytozę z przesunięciem w lewo, po przecięciu rdzenia kręgowego szyjnego taki zastrzyk leukocytozy nie daje. Doświadczenia te potwierdzili Rosenow, Gotoh, Hayashida, Muto, Riccители i inni. Wszyscy oni widzą w wyniku doświadczeń dowód słuszności zapatrywań Hoffa, Borchardta i i. o wpływie ośrodków mózgowych na morfologiczny skład krwi. Na podkreślenie zasługują zapodania Hayashidy, jakoby po przecięciu rdzenia szyjnego zastrzyk

szczepionki nietylko nie wywoływał leukocytozy w krwi obwodowej, ale też nie powodował zwiększenia ilości młodych form w szpiku kostnym; autor ten uważa to za dowód wpływania ośrodków mózgowych na czynność szpiku.

Rosenow podaje, że można zahamować powstawanie leukocytozy po zastrzykach bakteryjnych przez podawanie środków narkotycznych, działających na pień mózgu. Do podobnego wyniku doszedł B a g d a n i k: u królików w narkozie eterowej ani adrenalina, ani kwas nukleinowy nie wywoływały leukocytozy. Głębokość narkozy wpływała na stopień hamowania odczynu. Działania luminalu było słabsze. Natomiast G o t t s e g e n nie widział takiego działania środków narkotycznych u ludzi.

Ponadto istnieją też prace wskazujące na zależność monocytozy, eozynofilii i basofilii (N a s u, S u e k i) od mózgowej regulacji; nawet zdolność układu siateczkowo-śródbłonkowego do magazynowania czerwieni Kongo ma zmniejszać się po przecięciu rdzenia powyżej D3 (S a k a m o t o).

B. I. B a j a n d u r o w badał krew obwodową i szpik u odmóżdżonych zwierząt. Stwierdził on w szpiku zwiększenie ilości neutrofilów, hemocytoblastów i megakariocytów, a w krwi obwodowej neutrofilną leukocytozę przy spadku ilości czerwonych krwinek. Mniejsze uszkodzenia półkul powodowały mniej znaczne zmiany, ale zawsze wzrost liczby obojętnochłonnych i zmniejszenie ilości czerwonych ciałek i hemoglobiny. Zdaniem tego autora zmiany obrazu krwi w następstwie usunięcia lub znacznego uszkodzenia półkul mózgu są wynikiem wypadnięcia troficznych wpływów układu nerwowego.

Znane są liczne obserwacje przesunięć w obrazie krwi, które wystąpiły w przebiegu zmian chorobowych mózgu, zwłaszcza okolicy trzeciej komory. H ö g n e r, S k o u g e, R i c c i t e l l i, H o f f opisali leukocytozę z przesunięciem w lewo w przypadkach krwotoków dokomorowych; w przypadku Hoffa wynosiła 36.000, a w przypadku spostrzeganym przez jednego z nas (W. S t e i n) 19.000. R i g h t i L i v i n g s t o n e uważają, że znaczna leukocytoza występująca natychmiast po urazie czaszki świadczy o krwotoku podoponowym, lub złamaniu podstawy, a brak leukocytozy przemawia przeciw krwawieniu oponowemu. Dwa przypadki zmian we krwi po urazie czaszki opisał A. M y ć k a. W jednym z nich odłamek granatu utkwiał w okolicy skrzyżowania nerwów wzrokowych; czternaście godzin po postrzale stwierdzono znaczną leukocytozę z przesunięciem w lewo, utrzymującą się przez osiem dni, tj. tak długo, jak długo trwała gorączka i tarcza zastoinowa. W drugim wypadku postrzał spowodował wytworzenie się rzekomej torbieli w bocznej komorze mózgu i chory zmarł w stanie padaczkowym. We krwi było 46.000 ciałek białych z przesunięciem w lewo aż do myelocytów i 32% retikulocytów.

G. A. R i a ż k i n stwierdził, że w 30 min. do 2 g. po zamkniętym urazie czaszki pojawia się w obwodowej krwi leukocytoza, a w szpiku objawy podrażnienia. B e j e r uważa, że na podstawie nauki P a w ł o w a i B y k o w a można tłumaczyć leukocytozę w krwi obwodowej i podrażnienie szpiku po zranieniach i zamkniętych urazach czaszki pobudzeniem kory mózgowej; podczas urazu zostają podrażnione receptory obwodowe, od nich idą bodźce od kory mózgu, a stąd impulsy do szpiku. Podkreśla też, iż badania wojenne i prace B y k o w a wskazują na ścisły związek hemopoezy z ośrodkowym układem nerwowym.

Krótkotrwałe leukocytozy po wstrząsie mózgu widział V a l k e n b u r g i odnosił je do przemijającego wodogłowa. Opisano też zmiany we krwi w przebiegu schorzeń jąder podstawowych (S a t o, Y o s h i m a t s u i S a j i). L e h m k u h l, S i m m e l podali, że w przebiegu płaswicy i zapalenia mózgu znika odczyn oksydazowy leukocytów, jednak inni autorzy nie potwierdzili tego.

Znane są wahania morfologicznego składu krwi w przebiegu padaczki. Często leukopenia poprzedza napad, a po napadzie stwierdza się leukocytozę (czasem z przesunięciem w lewo), a niekiedy limfocytozę. H o f f, w uwzględnieniu zapytań L. R. M ü l l e r a, który towarzyszące napadowi objawy wegetatywne odnosił do podrażnienia okolicy trzeciej komory, przypisywał występowanie leukocytozy zaburzeniu centralnej regulacji. Za tym przemawiałby wzrost ilości komórek białych także po małych napadach, po krótkotrwałych zamroczeniach i zaburzeniach afektywnych bez podniecenia ruchowego (v. L e u p o l d, I t t e n i F u c h s i i.). Jest to ważne, ponieważ leukocytoza po napadach drgawkowych mogłaby być tłumaczona jako skutek kwasicy po wyładowaniu ruchowym.

Także wstrząsy elektryczne wywołujące wyładowania ruchowe analogiczne do napadów padaczkowych wpływają na obraz krwi. F e l i c i zauważył krótko trwający wzrost ilości białych ciałek, głównie limfocytów; ilość czerwonych krwinek nie wykazywała zmian, co przemawia przeciw zagęszczeniu krwi, którym próbowano tłumaczyć tę leukocytozę. Natomiast D e l a y i S o u l a i r a c, którzy potwierdzają brak zmian w ilości erytrocytów, nie stwierdzili limfocytozę, ale znaczniejszą neutrofilię, a w szpiku po wstrząsach drgawkowych znaleźli wzrost odsetka meta i promyelocytów. Po wstrząsach poronnych widywali oni nieznaczną monocytozę. Obserwacje D o w ż e n k i i K r o k o w s k i e j potwierdzają dane F e l i c i e g o.

L e i t n e r wykonał nakłucie mostka u 12 epileptyków; u trzech po napadzie stwierdził w szpiku przesunięcie na lewo w obrazie granulocytów.

Także w chorobach umysłowych stwierdzano zmiany obrazu krwi, np. po atakach paralitycznych lub w delirium tremens. W ostrych stanach schi-

zofrenii opisano występowanie znacznej leukocytozy z przesunięciem w lewo. *Diethelm, Milhorat i Small* widzieli w przebiegu stanów lękowych wyraźną leukocytozę, która opadała po małych dawkach amytału. Odmienne są spostrzeżenia, które podali *Aleksandrowicz i Spiess*; nie znaleźli oni zmian w szpiku u podnieconych schizofreników w przeciwieństwie do endogennych stanów maniakałnych. Na podstawie danych z piśmiennictwa i własnych spostrzeżeń wypowiadają się oni za istnieniem nadrzędnego nerwowego ośrodka regulującego skład krwi.

Hipotezę centralnej regulacji ilości komórek czerwonych wysunęli *Schulhof i Mathies* (1927), którzy wywołali wzrost ilości ciałek czerwonych przez nakłucie podwzgórza lub dokomorowy zastrzyk zawiesiny glinki. Wpływ odmy na odsetek retikulocytów opisali *Ginzberg i Heilmeyer*. Później *Heilmeyer* podał, że przecięcie rdzenia szyjnego wstrzymuje wystąpienie retikulocytoty po upuście krwi. Taki sam wynik, po zastrzyku toksyny tyfusowej opisał *Uno*. Wpływ odmy na erytropoezę badali *Poltronieri, Dowżenko*. *Poltronieri* stwierdził wzrost ilości erytroblastów w szpiku; natomiast *Dowżenko* podał, że odma powoduje wzmożone wypływanie bardziej dojrzałych form retikulocytów, a nie znalazł zmian w jądrzastych formach ciałek czerwonych. Opisano szereg przypadków czerwienicy połączonej z narkolepsią (*Güntner, Salus, Hermitte i Peyre i i.*), którą jak wiadomo, zalicza się do diencefaloz.

Guillain, Lechelle i Garcin opisali pięć przypadków poliglobulii w różnych sprawach uszkadzających okolicę lejkowo-przysadkową. Szczególnie ważny wydaje się przypadek, w którym po operacji guza przysadki obraz krwi wrócił do normy. Autorzy wyciągnęli stąd wniosek, że uszkodzenie okolicy przysadkowo-lejkowej było przyczyną poliglobulii i że przypuszczalnie istnieje na podstawie mózgowia ośrodek regulujący równowagę krwiotwórczą. *Szmidt* z Inst. Neurochirurgii w Moskwie opisał pięć przypadków czerwienicy towarzyszącej guzom tylnej jamy czaszkowej. Zaznacza on, że występowanie czerwienicy przy umiejscowieniu guzów w okolicy przysadkowo-lejkowej nie należy do wyjątków, natomiast zdarza się rzadko przy guzach odległych. Poza pięć swoich przypadkami znalazł on jeszcze dziewięć w piśmiennictwie światowym. W dziesięciu z tych czternastu przypadków guz był umiejscowiony w tylnej jamie czaszkowej i powodował wodogłowie. U czterech chorych *Szmidta* zmiany we krwi ustąpiły po operacji, piąty zmarł. U wszystkich swoich chorych *Szmidt* stwierdził objawy międzymózgowe, jak otyłość, nadciśnienie, zaburzenia przemiany cukrowej, solnej itp. Dlatego zalicza on także czerwienicę do objawów podwzgorzowych.

Poza tym opisywano czerwienicę w przebiegu zapalenia mózgu, płasawicy, urazów i krwotoków mózgowych. Dwa przypadki przemijającej poliglobulii w przebiegu choriomeningitis lymphocytaria spostrzegane w klinice lubelskiej opisał A. Zieliński. Nie można też pominąć tak często spotykanego w chorobie Cushinga wzrostu ilości czerwonych krwinek. Autor radziecki W. A. Bejer pisze, że „badania Astachowa, Awrutis, Bezugłowa, Pawłowskiego, Fesenko, Czernikowa i Ermisza, A. J. Gubergica, Stepanowa, Istamanowej, Kryłowa i i. świadczą o znaczeniu bezpośredniej regulacji składu krwi przez ośrodki mózgu rozmieszczone dookoła trzeciej i czwartej komory“. A. G. Beer, który też przyjmuje istnienie centralnej regulacji obrazu krwi, lokalizuje ośrodek, podobnie jak niektórzy inni autorowie, w okolicy jądra przykomorowego (n. paraventricularis).

Ostatnio S. G. Bielenski z Instytutu D. M. Bykowa doniósł o wykształceniu odruchów warunkowych leukocytarnych na przyjmowanie pokarmu, wysiłek mięśniowy i emocję; wpływ hamowania zewnętrznego, wewnętrznego i różnicowania był na te odruchy taki, jak na inne odruchy warunkowe. Szybkość występowania i znikania zmian obrazu krwi przemawia jego zdaniem za pochodzeniem tej leukocytozy z przemieszczenia ciałek. Potwierdza on dawniejsze doniesienia Miedwiediewa, Czystowicza, Demiancewicz i Podwysockiej, którzy odnosili tzw. fizjologiczne leukocytozy (jak trawienną, po wysiłku mięśniowym, emocjonalną) do przemieszczenia białych krwinek, i uważa, że zależą od nerwowej regulacji układu naczyniowego. Wykształcenie odruchów warunkowych świadczy, że leukocytozy te, a więc i kontrola rozmieszczenia krwinek, podlegają korze mózgowej; zdaniem tego autora jest możliwe, że kora mózgowa ma też wpływ na hemopoezę.

Zebrane dane z literatury wykazują, że większość autorów przyjmuje istnienie mózgowych ośrodków regulacji obrazu krwi oraz hemopoezy. Musi się jednak zaznaczyć, iż są także odmienne zdania. Schaeber np. uważa, że leukocytoza po odmie jest następstwem aseptycznego zapalenia opon wywołanego przez powietrze, jako obcą substancję i że nie może być uważana za skutek bezpośredniego podrażnienia rzekomego ośrodka.

Na podstawie krytycznej oceny obecnego stanu badań Leitner wyowiada się, że leukocytoza i leukopenia zależą od wielu różnych czynników; że wydaje się jakoby badania Hoffa, Beera i innych autorów, zwłaszcza japońskich, wykazały istnienie w tuber cinereum mechanizmu regulującego. Torem przewodzącym byłby układ wegetatywny, może przy współudziale czynnika humoralnego. Brock wyraża się ostrożniej, prawie sceptycznie: „istnieją pewne dane na przyjęcie centralnej międzymózgowej kontroli hemopoezy i na przyjęcie, że zwiększona produkcja czerwonych ciałek zależy

od pierwotnego zaburzenia tej nerwowej kontroli. Cała ta sprawa jest jednak mniej lub więcej spekulatywna". W. R. Hess, który wypowiada się przeciw przypisywaniu pojedynczym jądom międzymózgowia specjalnych i odrębnych funkcji, w sprawie ośrodka hemopoetyzy uważa, że istnienie takiego ośrodka w międzymózgowiu nie jest ani udowodnione ani wykluczone. Wintrobe pisze wprost, że nie ma ani doświadczalnego, ani klinicznego przekonywującego dowodu na istnienie ośrodka hemopoetyzy.

Autorzy niemieccy i japońscy umiejscowiają ośrodek regulacji obrazu krwi w międzymózgowiu, Beer lokalizuje go w okolicy jądra przykomorowego. Badacze radzieccy uznają wpływ ośrodków mózgowych położonych dookoła trzeciej i czwartej komory, a ostatnio przypisują nadrzędne znaczenie korze mózgowej.

Jakie są drogi przewodzenia ośrodkowych wpływów?

Opierając się na doświadczeniu Hoffa i Lindhardta, Beer uważa, iż tory nerwowe muszą zstępować w rdzeniu szyjnym. Jednak z badań Filińskiego, Czubalskiego, Własowskiego, Gubergrica i Zakrzewskiego i innych wynika, że i w nerwach błędnych biegną włókna przewodzące bodźce regulujące obraz krwi — jakkolwiek zapodania o ich działalności są rozbieżne. Włókna sympatyczne opuszczają rdzeń w gałązkach łączących białych między D1 i L2, idą częściowo wprost do nerwów trzewiowych, częściowo przez zwoje pnia współczulnego do szpiku. Wpływ obu tych grup włókien na szpik ma być odmienny. Zdaje się, że włókna współczulne biegnące w nerwach trzewiowych i dochodzące do wątroby przez splot trzewny mają działanie pobudzające (pośrednio), a niektóre dane przemawiają za hamującym działaniem włókien idących do szpiku. Wpływ włókien przywspółczulnych nerwów błędnych jest wedle Filińskiego, Własowskiego, Gubergrica i Zakrzewskiego hamujący, antagonistyczny do działania nerwów trzewiowych. Włóknom przywspółczulnym rdzeniowym wychodzącym w tylnych korzonkach przypisuje się pobudzające działanie na szpik. Ponieważ w tylnych korzonkach opuszczają rdzeń włókna wazodilatatoryczne można sobie wyobrazić, że pobudzenie czynności szpiku wynika ze zwiększonego ukrwienia. Istnieją więc dwa połączenia ośrodkowego układu nerwowego z narządami krwiotwórczymi bezpośrednio i pośrednio. Bezpośrednie współczulne przez gałązki łączące białe i zwoje pnia współczulnego, oraz przywspółczulne przez tylne korzonki; oba rodzaje włókien dochodzą do szpiku w nerwach obwodowych i splotach okołonaczyniowych. Drugie połączenie, pośrednie, neurohumoralne, to nerwy trzewiowe i sploty trzewiowe oraz nerwy błędne dochodzące do narządów wewnętrznych. Już

Hoff i inni wyobrażali sobie, że w tych narządach powstają czynniki chemiczne działające z kolei na narządy krwiotwórcze.

Wyjaśnieniem tego ostatniego mechanizmu zajął się Beer i udowodnił istnienie czynnika humoralnego. Wykazał on, że wykonanie odmy czaszkowej u jednego z obu parabiotycznie zespolonych królików (coelioanastomoza), wywołuje także u drugiego znaczną leukocytozę z przesunięciem na lewo i retikulocytozę. Beer uważa odnę za bodziec drażniący wprost ośrodki międzymózgowia; zmiany we krwi drugiego królika mogą zaś powstać tylko wskutek przedostania się jakichś ciał chemicznych, które powstały u pierwszego przez pobudzenie ośrodków nerwowych. Dalsze badania Beer'a przemawiają za obecnością w wątrobie czynnika lub czynników, na których mobilizację wpływają nerwy trzewiowe. Także Baumann podał, iż znalazł w wątrobie, szpiku i śluzówce przewodu pokarmowego substancję wywołującą leukocytozę, tzw. leukopoetynę.

Rozważając zagadnienie centralnej regulacji obrazu krwi należy przede wszystkim odróżnić leukocytozę, tj. zwiększoną ilość leukocytów w jednostce objętości krwi obwodowej, od leukopoezy. Leukocytoza obwodowa jest oczywiście wypadkową wielu czynników: może wynikać a) ze zwiększonej leukopoezy, b) ze zmniejszonego rozpadu, względnie eliminacji ciałek, lub c) ze zmienionego rozmieszczenia ciałek w organach. Czy wpływom nerwowym podlegają wszystkie te czynniki, czy niektóre, lub może sam aktualny wypadkowy poziom leukocytów we krwi? Z dotychczasowych doświadczeń na królikach z przeciętym rdzeniem wynikałoby, że przede wszystkim leukopoeza podlega wpływom ośrodkowym. Natomiast badania autorów radzieckich, zwłaszcza Bielenkieg o wpływie kory mózgowej i zwojów podkorowych na rozmieszczenie leukocytów; sprawa ta łączy się z zagadnieniem wpływu układu naczynioruchowego na obraz krwi i rzekomego (zależnego od układu wegetatywnego) antagonizmu między obszarem trzewiowym a obwodowo-skrórnym. Oczywiście także eliminacja lub rozpad mogłyby być ośrodkowo regulowane, lecz sprawa ta nie jest bliżej zbadana.

Nie było dotąd dość czułego i łatwo wykonanego testu na leukopoezę: przesunięcie w lewo jest wskaźnikiem mało czułym, wielokrotne badanie szpiku w królikich odstępach czasu jest prawie niewykonalne. Ponieważ okazało się, że leukergia jest bardzo czułym wskaźnikiem leukopoezy¹⁾, zastosowanie jej do badania wpływów ośrodkowych na obraz krwi wydawało się nam celowe i stało się punktem wyjścia dla naszych badań.

1) Fleck—Stein: Leukergia a leukopoeza (w druku) Annales UMCS, 1950.

Badania własne

Leukergia polega na zwiększonej lepkości białych ciałek pojawiających się w krążeniu obwodowym podczas różnych spraw zapalnych, np. w chorobach zakaźnych i gorączkowych. Ponadto występuje ona w drugiej połowie ciąży, po krwotokach, po atakach padaczkowych. Świeżo z organów krwiotwórczych wyzwolone ciała białe zwłaszcza granulocyty mają tendencję do sklejania się w krwi cytrynianowej w grudki składające się z kilku do kilkudziesięciu komórek, połączonych mostkami protoplazmatycznymi. Charakterystyczne jest, że grudki cytologicznie jednorodne (leukocytarne, limfocytarne) zdarzają się częściej niżby należało oczekiwać na podstawie rachunku statystycznego. Istnieje więc tendencja do zlepiania się granulocyta z granulocytem, limfocyta z limfocytem itd. Inne cechy zasadnicze leukergii i technika badań podane są w poprzednich pracach. Znajdują się tam też dane, z których wynika, że zlepianie się ciałek może mieć miejsce już w organizmie.

Nasilenie leukergii oznacza się w odsetkach zlepionych ciałek w stosunku do ilości ciałek danej kategorii. W obecnej pracy oznaczano tylko tzw. leukergię ogólną, tj. odsetek zlepionych ciałek białych, bez względu na to, czy były to limfocyty, czy granulocyty, lub inne formy.

Podczas badań nad leukergią znalazł *Stein*, że odma czaszkowa należy do bodźców wywołujących z reguły leukergię, a mianowicie na czternaście przypadków odmy w jednaśtu wystąpiła leukergia, w 5—6 godzin po zabiegu i utrzymywała się przez 2—3 dni. Późniejsze obserwacje w lubelskiej klinice neurologicznej (*Rymkiewicz*) potwierdziły to spostrzeżenie. W większości przypadków występowały równocześnie z leukergią zwyżki ciepłoty. W analogii do przyjętej przez *Hoffa* ośrodkowej regulacji leukocytozy nasuwało się więc przypuszczenie, że także leukergia podlega ośrodkowej kontroli.

A. Króliki z przeciętym rdzeniem szyjnym

W celu wyjaśnienia sprawy postanowiliśmy powtórzyć doświadczenie *Freunda* i *Grafego*, którzy stosowali u królików przecięcie rdzenia szyjnego dla zbadania mechanizmu i torów centralnej regulacji temperatury. Jak wiadomo *Hoff* i *Lindhart* posłużyli się tym samym doświadczeniem w celu wykazania centralnej regulacji leukocytozy.

Nasze doświadczenia wykonaliśmy²⁾ na królikach wagi około 2 kg, obserwowanych uprzednio przez kilka dni w kierunku prawidłowej leukocytozy i braku leukergii.

²⁾ Dziękujemy serdecznie Kierownikowi Kliniki Położniczej Wydziału Weterynaryjnego UMCS D-rowsi Antoniemu Zebrackiemu za chirurgiczne opracowanie metody zabiegu.

W narkozie eterowej, po przecięciu skóry w linii środkowej, odsłaniano na tępo wyrostki kolczaste od C4 do D2.

Następnie elektrokauterem przepalano więzadła, a potem rdzeń między siódmym szyjnym kręgiem, a pierwszym piersiowym. Ranę zaszywano. Stosowanie pętli drutu rozżarzonej prądem z pantostatu zamiast noża okazało się bardzo korzystne, ponieważ unika się ciężkich, nie rzadko śmiertelnych krwawień ze splotów żylnych epiduralnych. Po przebudzeniu zawsze stwierdzano porażenie odsiebnych części przednich kończyn, zupełne porażenie tylnych kończyn, zatrzymanie moczu, przeponowy oddech. Zaburzeń w zakresie nerwów mózgowych i górnych szyjnych odcinków nie stwierdzano, króliki ruszały głową, uszami, wargami, polykały i niektóre z nich poruszały kończynami przednimi w stawach barkowych. Temperatura ciała spadała, bardzo szybko osiągając poziom poniżej 34°C.

Za wyborem miejsca przecięcia przemawiały następujące względy: Gałązki łączące białe opuszczają korzonki przednie rdzenia piersiowego i górnego lędźwiowego (czyli od D1 do L2 wzgl. L3). Przecinając rdzeń powyżej D1 przerywamy połączenie wyższych ośrodków z ośrodkami sympatycznymi rdzenia w zupełności, a parasympatycznymi w znacznej części. Przecięcie to powoduje też porażenie mięśni międzyżebrowych, aby uniknąć porażenia przepony należy oszczędzać segmenty C4 i C5. Można więc do naszych celów przecinać rdzeń wyłącznie między C6 i D1.

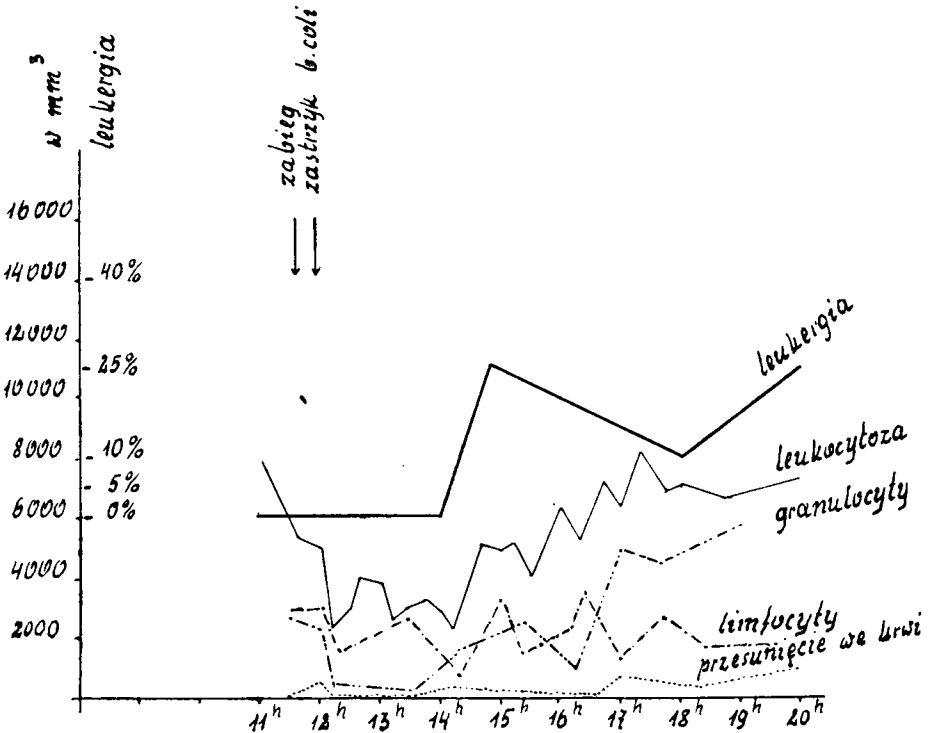
U zwierząt operowanych badano bezpośrednio przed zabiegiem i w regularnych odstępach czasu po zabiegu krew cytologicznie i na leukergię, oraz mierzono ciepłotę. W krótki czas po zabiegu podawano królikom śródżylnie zawiesinę zabitych przez ogrzewanie pałeczek okrężnicy (około 100 milionów). Obserwacje i systematyczne badania prowadzono aż do śmierci królika, tj. 10—48 godzin. Niektóre króliki trzymano w cieplarkach w temperaturze 39°C lub 36°C, ażeby wykluczyć ewentualny wpływ niskiej ciepłoty. Przy dłuższym trwaniu doświadczenia zastrzykiwano królikom dożylnie izotoniczny roztwór glukozy, względnie podawano doustnie pipetą mleko lub wodę. W każdym wypadku wykonano badania sekcyjne i stwierdzano w preparatach formalinowych, że rdzeń był zupełnie przecięty.

Udanych doświadczeń tj. takich, w których zwierzę żyło co najmniej dziewięć godzin po zabiegu i zastrzyku bakterii, było pięć, patrz tabl. I do tabl. V i dla porównania tabl. VI (królik Nr 116 nieoperowany).

1) Królik 101, 24.IX.1949 (tabl. I)

Przed zabiegiem leukocytoza 8.000, próba na leukergię ujemna. Bezpośrednio po przecięciu rdzenia (w narkozie eterowej) ilość leukocytów 5.300, leukergia nadal ujemna. Zastrzyknięto śródżylnie 100 milionów zabitych pałeczek okrężnicy. Leukocytoza spada, osiąga minimum po trzech

Królik 101 z 24.IX 1949r.
rdzeń przecięty między C VII a D I. Bez cieplarki.
Temp ciała o godz 14 i 15 poniżej 34°



Tablica I. Patrz tekst.

Table I. Rabbit Nr 101 with spinal cord cut through between C 7 and D. 1. Body - temperature three hours after intervention below 34° C. The first arrow indicates the moment of the intervention, the second one the injection of coli bacilli suspension. The sequence of drawn curves from top: leukerya, leukocytoza, granulocyty, limfocyty, shift to the left.

godzinach, potem podnosi się wolno i osiąga maximum (około 8 000) między szóstą a dziewiątą godziną po zabiegu. Zgon nastąpił w dziewiątej godzinie, sekcja wykazała, że rdzeń był zupełnie przerwany między kręgiem C7 a D1.

Krzywa bezwzględnej ilości granulocytów wskazuje, że zarówno początkowy spadek, jak i następowy przyrost ilości ciałek białych dotyczą prawie wyłącznie granulocytów. Limfocyty wahają się między 1000 a 3000 w 1 mm^3 i nie wykazują tendencji do przyrostu, a raczej do spadku. Przesunięcie na lewo na ogół mało wyraźne: maximum między szóstą a dziewiątą

godziną wynosi 8% do 11% ciałek pałeczkowatych, tj. 680 do 800 tych ciałek w 1 mm³. Leukergia zjawiała się w trzeciej godzinie po zastrzyku bakterii, osiągając poziom 25% (tj. czwarta część ciałek białych zlepiła się) i wśród wahań ilościowych utrzymywała się aż do zgonu. Temperatura ciała mimo zastrzyku bakterii spadła poniżej 34°C.

Więc odczyn po zastrzyku bakterii, jak wynika z porównania z tabl. VI (królik nieoperowany) rozpoczął się spadkiem ilości leukocytów, po którym między trzecią a czwartą godziną po zastrzyku rozpoczyna się wzrost leukocytozy. Nie przekracza on jednak granic normy. Przypadek kontrolny (tabl. VI) wykazuje leukocytozę 46.000 w mm³, co odpowiada zwykłym stosunkom w licznych innych naszych doświadczeniach z zastrzykami bakterii.

Równocześnie ze wzrostem ilości leukocytów pojawiła się leukergia i utrzymywała się aż do zgonu. Przesunięcie w lewo rośnie wśród wahań, pierwszy szczyt w okresie przyrostu leukocytów i wystąpienia leukergii.

Królik 1, 31.X.1949 (tabl. II)

Przed zabiegiem temperatura ciała 38,5°C. Leukocytoza 9.800, leukergia 5%. Po przecięciu rdzenia w narkozie eterowej leukocytoza waha się w ciągu 75 minut w granicach 10.000 do 14.000, temperatura spada do 35,5°C, leukergia jest ujemna. Po śródżylnym zastrzyku 50 mln. zabitych pałeczek okrężnicy ilość leukocytów waha się w ciągu 10 godzin obserwacji między 3.600 a 13.400, przy czym nie widać istotnej różnicy między ilością wyjściową (9.800), a końcową (8.600). Krzywe ilości granulocytów i limfocytów wykazują — wśród wahań — rosnącą rozbieżność: ilość granulocytów od godziny szóstej po zastrzyku wzrasta, ilość zaś limfocytów maleje. Przesunięcie na lewo jest najwyraźniejsze w siódmej godzinie po zastrzyku, tj. równocześnie z pojawieniem się leukergii, która dochodzi w tym wypadku do 47%. Temperatura ciała spada po zabiegu i utrzymuje się później na poziomie poniżej 34°C. Zgon nastąpił po 17 godzinach od zabiegu, sekcja wykazała zupełne poprzeczne przecięcie rdzenia pomiędzy kręgami C7 i D1 z ubytkiem kilkumilimetrym rdzenia.

W przypadku tym nie widać fazy leukopenicznej po zastrzyku, z krzywej ogólnej leukocytozy nie można też wywnioskować o przyroście ilości granulocytów. Dopiero krzywe zróżnicowanych ciałek (granulocytów i limfocytów) wskazują, że przyrost taki miał miejsce, przykryty przez spadek ilości limfocytów. Zwiększenie przesunięcia na lewo, granulocytoza i leukergia pojawiają się mniej więcej (tj. w granicach błędu) równocześnie. Najwyraźniejsza jest leukergia: dochodzi prawie do 50% ciałek, podczas kiedy największe przesunięcie (godz. 19.30) wynosiło zaledwie 15% ciałek.

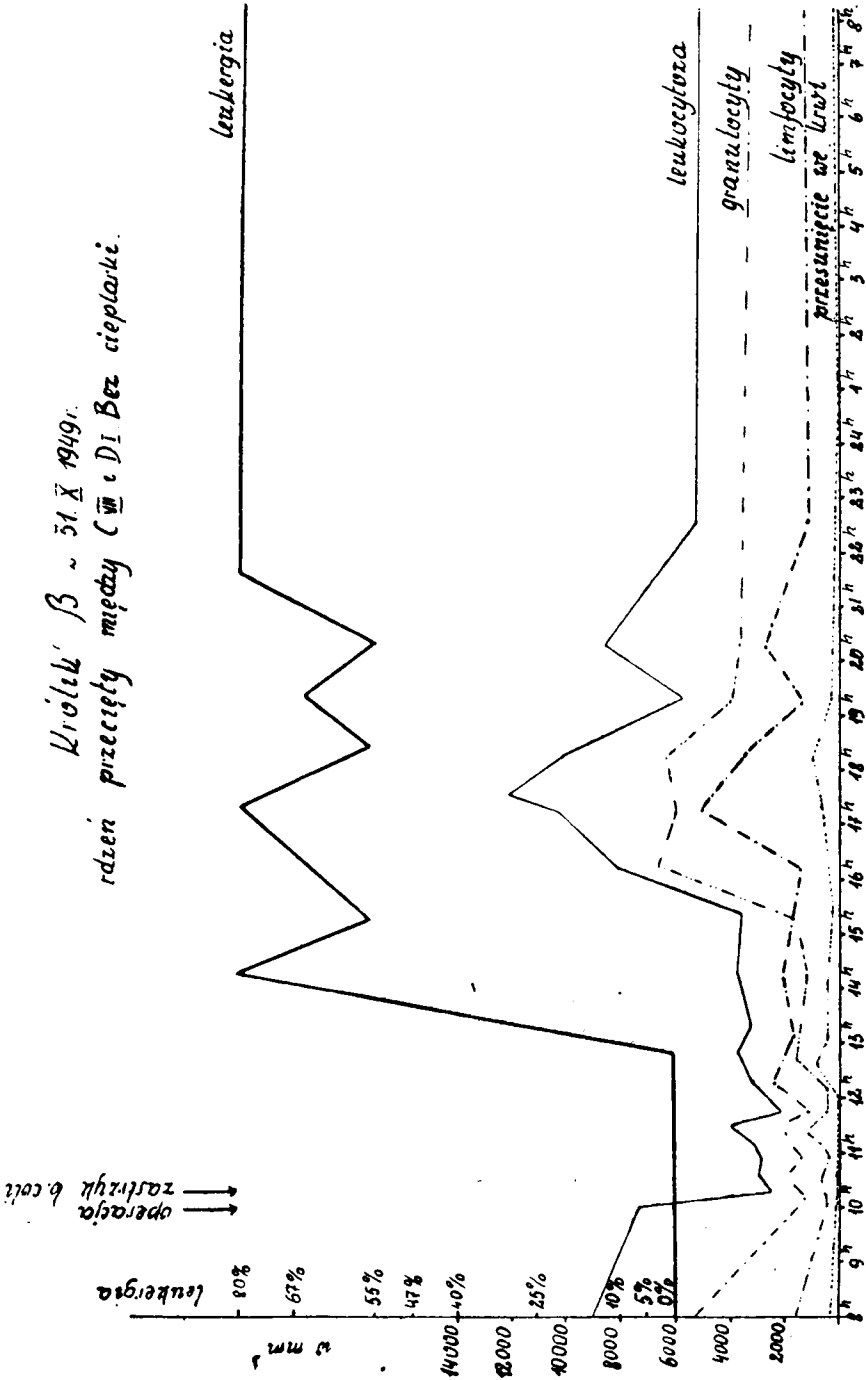
3) Królik B, 31.X.1949 (tabl. III)

Przed zabiegiem temperatura ciała 38,2°C, leukocytoza 8.400, leukergia (—). Po przecięciu rdzenia w narkozie eterowej leukocytoza 6.000, temperatura 35,3°C, leukergia (—). Po śródżylnym zastrzyku 100 mln. zabitych pałeczek okrężnicy ilość leukocytów spada do 2 000 (minimum po dwóch godzinach), potem podnosi się i w szóstej godzinie osiąga 8.000, w siódmej nawet 12.000. Spada następnie do 5.000, który to poziom trwa aż do zgonu, w 23 godziny po operacji. Temperatura ciała w 2 godz. po zabiegu wynosiła 35°C, potem spada poniżej 34°C i utrzymywała się na tym poziomie do końca. W spadku ilości ciałek białych i w późniejszej zwyżce biorą udział zarówno granulocyty jak i limfocyty. Przesunięcie na lewo na ogół małe, jeden szczyt (14% pałeczek) po przekroczeniu minimum leukocytozy, drugi szczyt (10% pałeczkowatych) wypada mniej więcej na okres maximum leukocytozy. Leukergia pojawiła się trzy godziny po zastrzyku bakterii i waha się w granicach 55% do 80% aż do zgonu. Sekcja wykazała zupełne przecięcie rdzenia między kręgami C7 i D1 z zięjącym ubytkiem kilkumilimetrym.

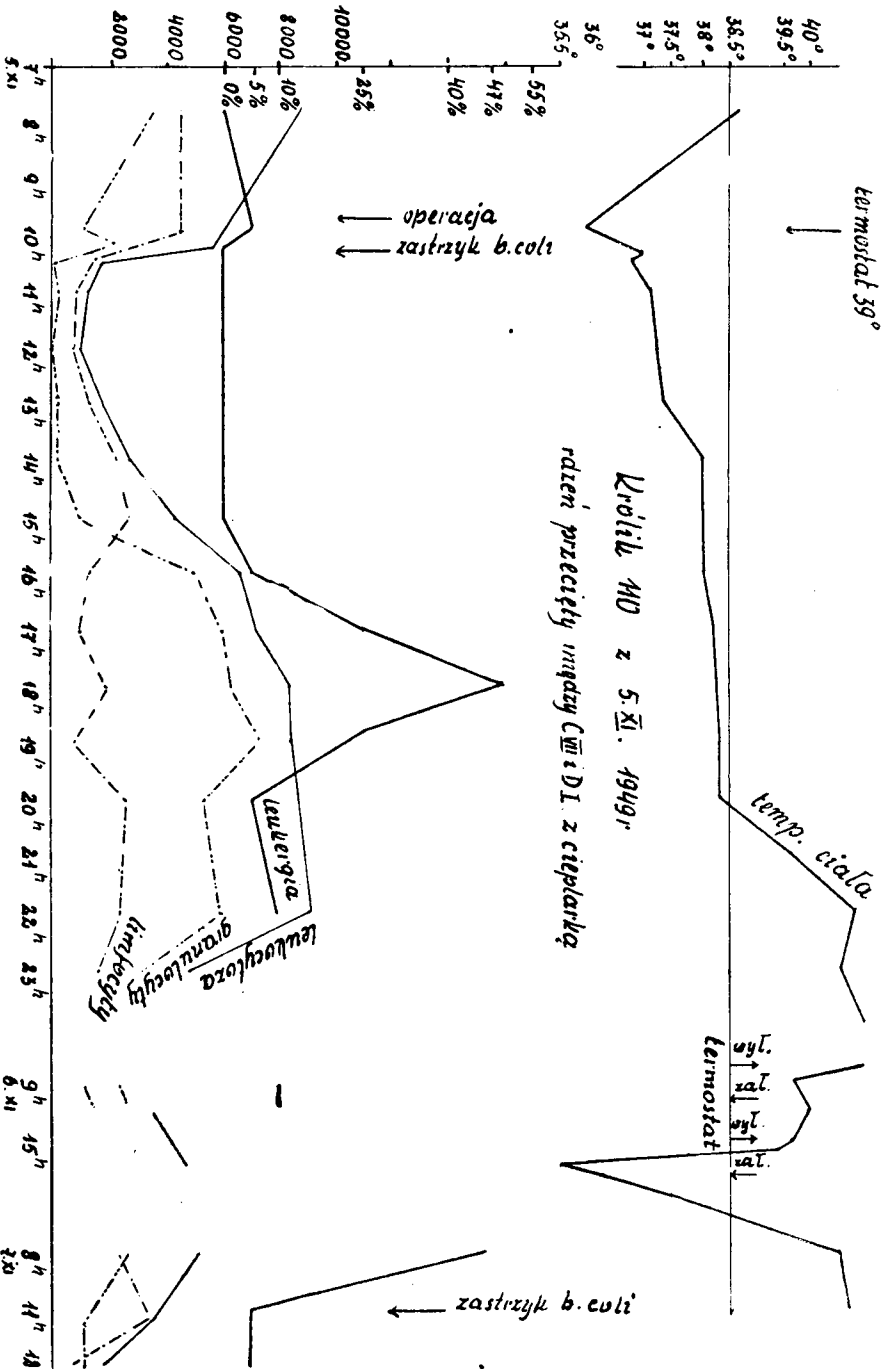
W przypadku tym leukergia wystąpiła w okresie rozpoczynającej się (po minimum) zwyżki ilości leukocytów i osiągnęła bardzo wysoki poziom (80%), znacznie wyższy niż w obu uprzednio omawianych. Leukocytoza podniosła się wyraźnie (co najmniej o 50%) ponad wyjściową wartość.

4) Królik 110, 5.XI.1949 (tabl. IV)

Przed zabiegiem temperatura ciała 38,8°C, leukocytoza 8.800, leukergia (—). Po przecięciu rdzenia, w narkozie eterowej, temperatura 36°C, leukocytoza 6.000, leukergia 5%. Następuje śródżylny zastrzyk 100 mln. zabitych pałeczek okrężnicy. Ilość leukocytów spada do 1.200, w piątej godzinie zaczyna się podnosić, osiąga 9.000 w dwunastej godzinie, potem spada. Początkowy spadek spowodowany jest zmniejszeniem się ilości zarówno granulocytów jak limfocytów, następny wzrost leukocytów spowodowany jest prawie wyłącznie pojawieniem się w krążeniu obwodowym większej ilości granulocytów. Przesunięcie na lewo nieznaczne: siedem godzin po zastrzyku bakterii było 8% pałeczkowatych, 10 godzin po zastrzyku 10%, poza tym około 3—4%. Leukergia pojawia się w szóstej godzinie po zastrzyku, więc równocześnie z przesunięciem i wzrostem ilości granulocytów. Ilość limfocytów w tym momencie spada. Leukergia po ośmiu godzinach dochodzi do 50%. Królik ten był trzymany w cieplarni (39°C) i na tablicy IV są uwidocznione momenty załączenia (strzałka w dół) i wyłączenia (strzałka w górę) grzejników cieplarki. Widać zależność ciepłoty ciała królika od



Tablica III. Patrz tekst.
Table III. Rabbit B. Description like table I.



Tablica IV. Patrz tekst.

Table IV. Rabbit Nr 110, with spinal cord cut through, kept in an incubator at 39 C. The top-curve indicates the body-temperature. Other markings like table I.

temperatury cieplarki, z tym jednak, że możliwe jest czasowe przekroczenie ciepłoty otoczenia, jeśli zwierzę przebywa dłuższy czas w cieplarni. Spadek temperatury otoczenia powodował rychły spadek ciepłoty ciała poniżej normy. Królika utrzymano przy życiu przez 50 godz. od zabiegu. Zginął po powtórny dożylnym podaniu zawiesiny pałeczek okrężnicy, przy leukopenii 1.800 ciałek. Sekcja wykazała: olbrzymi pełny pęcherz moczowy, zastój żylny w wątrobie i śledzionie. Kręgosłup: ubytek rdzenia od trzonu C7 do górnej części D2.

W doświadczeniu tym przebieg zmian we krwi był zasadniczo analogiczny do poprzednich, mimo że ciepłota ciała była przeważnie na poziomie normy króliczej, a przez pewien czas nawet odpowiadała gorączce: leukergia była, leukocytozy zwiększonej nie było.

Królik 110 A, 11.I.1950 (tabl. V)

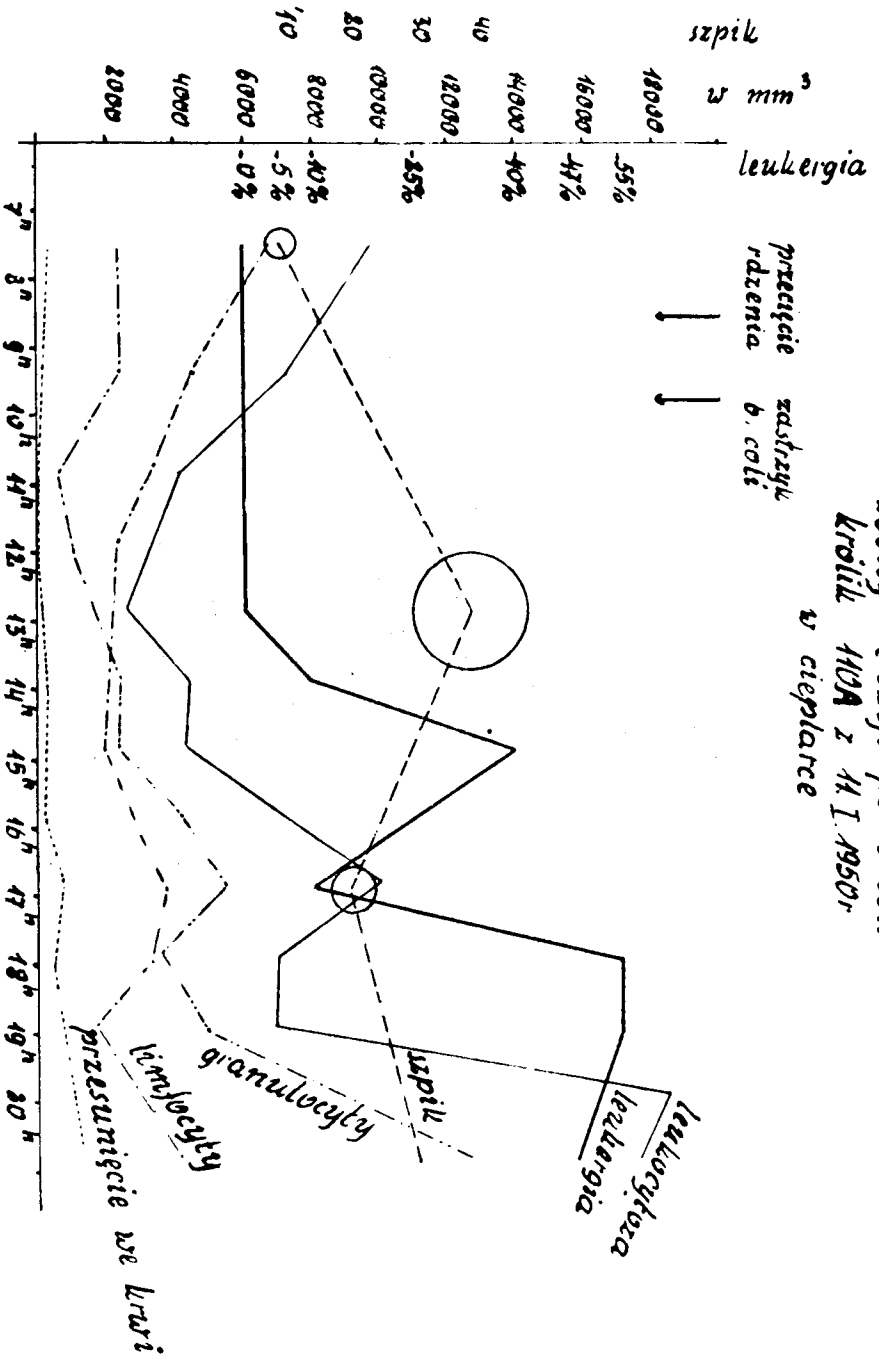
Przed zabiegiem ciepłota ciała 38,2°C, leukocytoza 9.800, leukergia (—). Po przecięciu rdzenia w narkozie eterowej, leukocytoza 7.400, temperatura ciała 35,2°C, leukergia (—). Królika umieszczono w cieplarni o temperaturze 36°C. Zastryk dożylny zawiesiny 100 mln. zabitych pałeczek okrężnicy. Nastąpił spadek ilości leukocytów (granulocytów i limfocytów), minimum po trzech godzinach wynosiło 2.600, następnie tj. w czwartej godzinie powolny wzrost leukocytozy, która wśród wahań osiąga w siódmej godzinie po zastrzyku 10.000, a w dziewiątej i dziesiątej nawet 18.000 w 1 mm³. Przyrost odnosi się głównie do granulocytów i wynosi ponad 100% ogólnej ilości leukocytów, a około 250% granulocytów. Przesunięcie w lewo wymaga się od godziny czwartej po zastrzyku (2¹/₂% pałeczkowatych + młodocianych), o siódmej po zastrzyku wynosi 4¹/₂%, a o dziesiątej 8%. Leukergia rozpoczyna się w czwartej godzinie, tj. prawie równocześnie z wzrostem przesunięcia i granulocytozy, i obejmuje na szczycie 55% ciałek.

W doświadczeniu tym badaliśmy cztery razy szpik królika, pobrany małym trokarem kolejno z kości udowej i goleniowej, lewej i prawej tylnej kończyny, raz przed zabiegiem, a potem w trzeciej, siódmej i jedenastej godzinie po zabiegu. Sumę każdorazowych odsetków myeloblastów, promyelocytów i myelocytów przyjęliśmy za miarę pobudzenia szpiku. Sumy te wynosiły:

godz. 7 min.	25	12,5 ± 2
„ 12 „	48	36,6 ± 9
„ 16 „	48	23,0 ± 3,5
„ 20 „	48	31,0 (zbyt mało materiału, błąd nie obliczony).

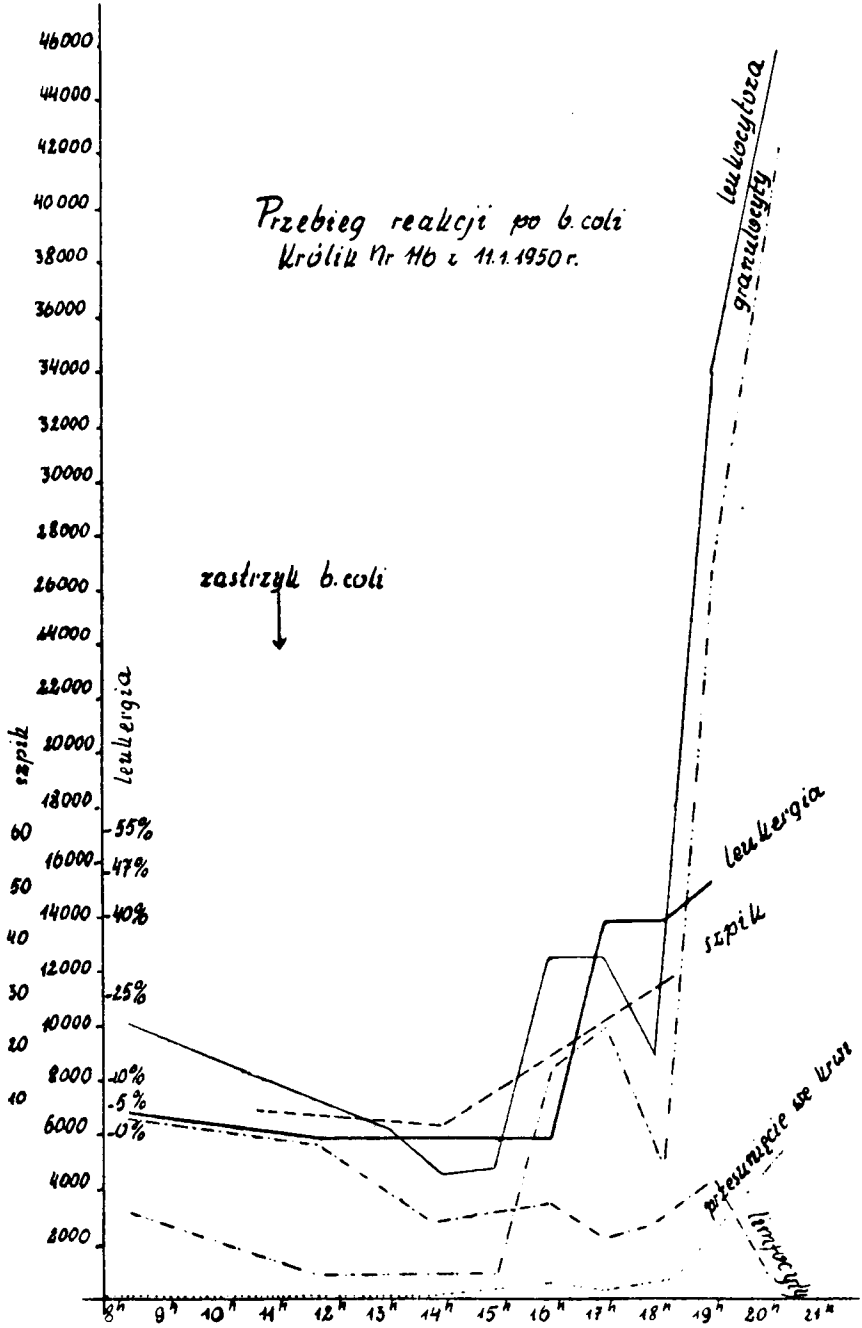
W tablicy piątej jest narysowana krzywa tych wartości wraz z obszarem błędów. Maximum jej wyprzedza moment pojawienia się granulocytozy, prze-

*Freiburg reakcji po b. coli
krońki 410A z 4. I. 1950r
w ciepłarnie*



Tablica V.
Table V.

Patrz tekst
Rabbit Nr 110 A, with spinal cord cut through, kept in an incubator at 36° C. Besides the formerly used markings, a curve (denoted „szpik“) indicates the shift to left in the bone-marrow. The circles design the respective standard-error values.



Tablica VI. Królik kontrolny, patrz tekst.

Table VI. Rabbit Nr 116, one of the controls. Designations like in previous tables. (szpik=shift to left in the bone-marrow).

sunięcia i leukergii o około dwie godziny. Temperatura ciała badanego królika wahała się w cieplarni między 35,8°C a 38°C. Zgon nastąpił po jedenaście godzinie po zastrzyku bakterii. Sekcja wykazała zupełne zniszczenie rdzenia między C7 a D2.

To doświadczenie różni się od poprzednich tym, że otrzymaliśmy u królika zupełnie wyraźną, kilkakrotnie stwierdzoną leukocytozę (około 18 000) i że stwierdziliśmy bezpośrednio pobudzenie szpiku, analogiczne do pobudzenia u królików kontrolnych.

B. Króliki w narkozie amytalowej

Następna seria badań dotyczy zachowania się leukocytozy i leukergii po zastrzyku bakterii królikom uśpionym. Szło nam o wpływ środków narkotycznych działających na międzymózgowie, jak pochodne barbiturowe (E. P. P i c k). Po próbach różnych środków wybraliśmy 10% roztwór amytału sodowego (izoamyloetylobarbituran sodu), który podawany dożylnie mniej więcej w godzinnych odstępach (pierwsza dawka 0,6 do 1 ml, późniejsze 0,2 do 0,5 ml) pozwalał utrzymać królika w stanie narkozy dowolnie długiej. Króliki nie reagowały na bodźce bólowe, ale odruchy rogówkowe były zachowane; czynność serca i oddychanie nie były zaburzone. Ciepłota ciała spadła do około 36°C.

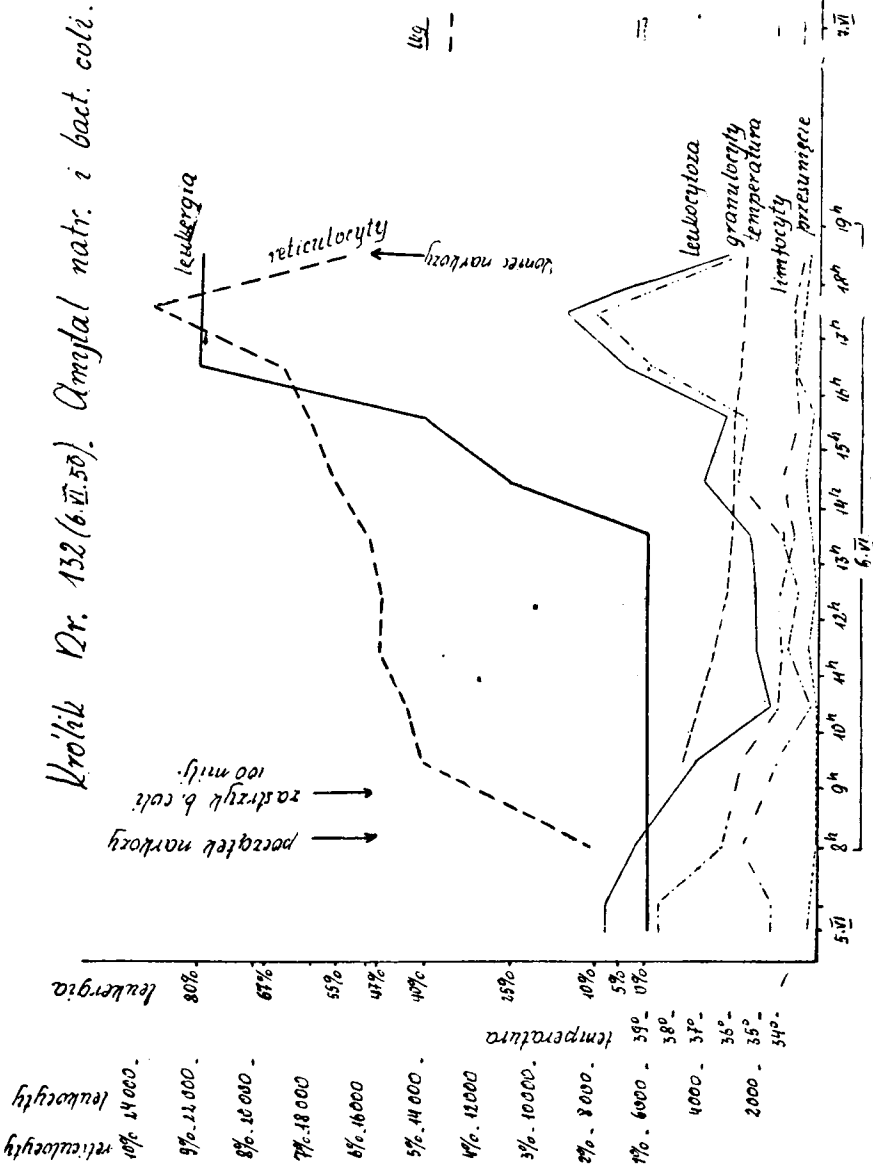
Przykład:

Królik 132, 6 VI.1950 (tabl. VII)

Przed zabiegiem temperatura ciała 38,6°C, leukocytoza 5.600, leukergia (—). Otrzymuje dożylnie 1 ml roztworu (10%) amytału sodowego. W godzinę później w głębokiej narkozie podano dożylnie 100 mln. zabitych pałeczek okrężnicy. Narkozę utrzymano dożylnymi zastrzykami przez 10 godzin. Temperatura ciała spada wolno do 35,7°C, nazajutrz jednak u przytomnego królika ciepłota wynosiła 39°C.

Krzywa leukocytozy bezpośrednio po zastrzyku spada (ubywa zarówno granulocytów jak limfocytów), minimum wynosi 1.800 ciałek (po 1½ godz.). W szóstej godzinie zaczyna leukocytoza wyraźnie podnosić się, przy czym przybywa wyłącznie granulocytów. W dziewiątej godzinie leukocytoza dochodzi do 9.000, a potem spada. Nazajutrz i następnego dnia wzrasta ilość limfocytów. Przesunięcie w lewo staje się wyraźne dopiero w ósmej godzinie po zastrzyku bakterii (młodych form 10%). Leukergia pojawiła się w szóstej godzinie równocześnie ze wzrostem ilości leukocytów i doszła do 80% ciałek, nazajutrz spadła do 40%.

Podobnie zareagowały także inne króliki trzymane w narkozie, którym podano dożylnie bakterium coli. Czasem pojawia się krótkotrwała leukocy-



Tablica VII. Patrz tekst.

Table VII. Rabbit Nr 132, killed coli bacilli intravenous injection in an animal narcotized with sodium amytal. First arrow indicates beginning of the narcosis, the second arrow marks the bacterial injection. The curves in the order from top downwards represent: leukergy, reticulocytes, leukocytosis, granulocytes, temperature, lymphocytes, shift to the left.

toza dochodząca do kilkunastu tysięcy ciałek, podobnie jak u królika z przeciętym rdzeniem Nr 110 A.

Ta seria doświadczeń z królikami w narkozie dała więc wyniki zasadniczo analogiczne do wyników u królików o przeciętym rdzeniu.

W jednym wypadku (królik 122) podaliśmy królikowi uśpionemu amytalem dożylnie zamiast zawiesiny bakterii, 2,5 ml płynu wysiękowego (surowiczko krwawego) z opłucnej, królika 136, któremu 48 godzin przed tym wstrzyknięto doopłucnowo $\frac{1}{2}$ ml terpentyny. Szło nam o zastosowanie zawartego w wysiękach Menkina czynnika leukocytozy (L. P. F.). Płyn wydobyty był jałowy. Królik 136 miał w chwili pobierania wysięku leukocytozę wynoszącą 17.000. Królik uśpiony (Nr 122, 11.VII.1950. Tabl. VIII) miał przed zastrzykiem 4.900 ciałek białych w 1 mm³. Godzinę po uśpieniu, a pół godziny po zastrzyku wysięku spadła leukocytoza do 2.900, a po dalszych 30 min. nawet do 2.300. W tym momencie największej leukopenii pojawia się znaczna leukergia. Godzinę później stwierdziliśmy leukocytozę (13 000). Dalszy przebieg leukocytozy i leukergii patrz tabl. VIII.

Pierwsza faza leukopeniczna obejmuje także u tego królika równomierne limfocyty i granulocyty. Następny okres przyrostu dotyczy wyłącznie granulocytów. Ilość limfocytów podnosi się dopiero po 24 godzinach. Najwyższy poziom leukocytozy utrzymuje się krótko, podobnie jak w innych naszych doświadczeniach z L. P. F. Fazy leukopenicznej w tych rozmiarach z reguły nie spostrzegaliśmy po podaniu L. P. F. i odnosimy ją w tym wypadku raczej do działania amytału. Jeśli porównamy krzywą królika 132 (zastrzyk bacterium coli w uśpieniu) z krzywą królika 122 (zastrzyk L. P. F., tj. Menkina leukocytosis promoting factor w uśpieniu), uderza rychlejsza reakcja szpikowa i wyższy jej poziom po L. P. F. Z jednego tego doświadczenia nie możemy wywnioskować, czy po L. P. F. z reguły występuje leukocytoza nawet w narkozie. Byłoby to niezmiernie ważne dla zrozumienia mechanizmu leukopoezy pod wpływem działania L. P. F.

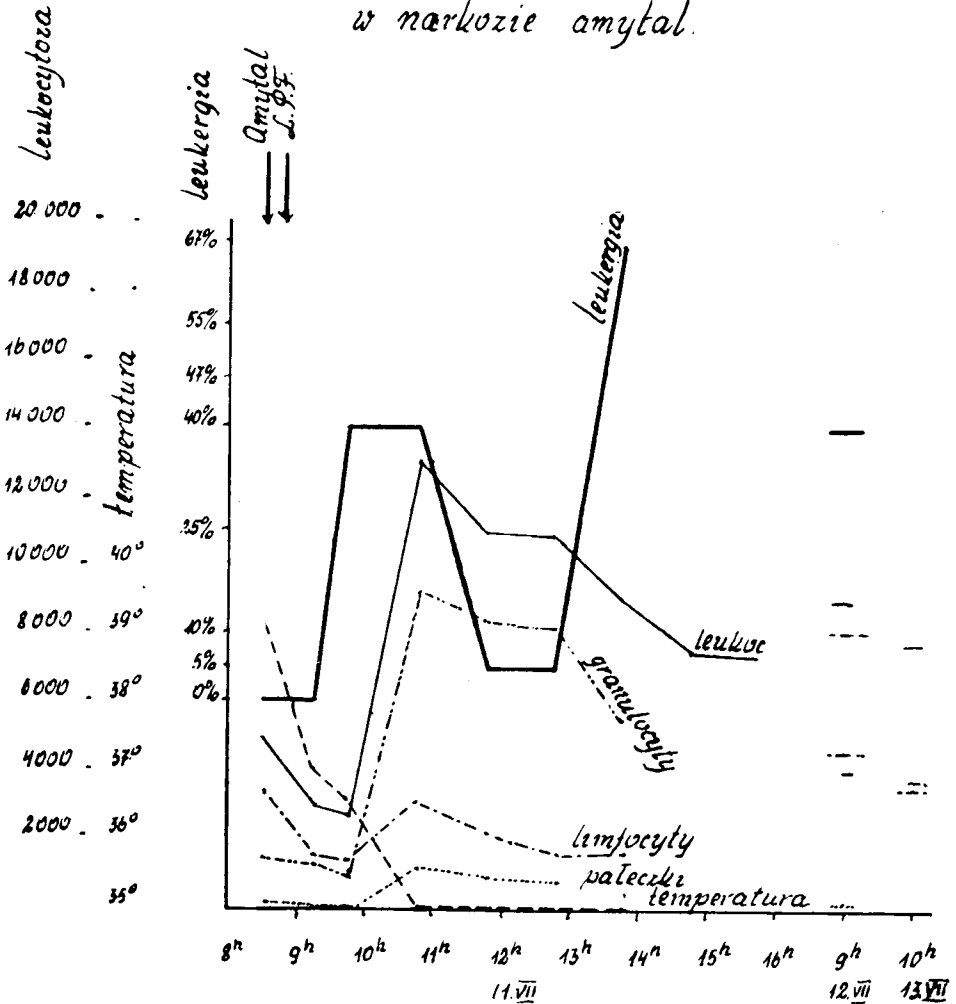
III.

Wyniki i wnioski

Porównanie odczynów występujących po śródżylnym zastrzyku bakterii u królików z przeciętym rdzeniem szynym, u królików uśpionych amytalem sodowym, i u kontrolnych prowadzi do następujących wniosków:

1) Reakcja leukopeniczna występująca u królików prawidłowych wkrótce po dożylnym podaniu bakterii daje się z reguły stwierdzić także u królików z przeciętym rdzeniem i u zwierząt uśpionych. Dotyczy ona prawie równomiernie granulocytów i limfocytów. Wydaje się prawdopodobne, że reakcja ta jest niezależna od bezpośrednich wpływów centralno-nerwowych.

Królik Nr 122 L.P.F.
w narkozie amytał.



Tablica VIII. Królik 122, zastrzyk Menkina czynnika leukocytozy w narkozie amytałowej. Patrz tekst.

Table VIII. Rabbit Nr 122 Intravenous injection of Menkin's leukocytosis promoting factor in an animal narcotized with sodium amytał. Designations like in previous tables.

2) Po okresie leukopenii (około 5 godzin po zastrzyku) zmienia się obraz krwi. Z normalnej u królików limfocytozy względnej (około 60%) przechodzi we względną granulocytozę (60—70—95%). Bezwzględna ilość granulocytów rośnie ponad poziom wyjściowy. U królików prawidłowych

przyrost ten wynosi 500 do 1000%. U królików z przeciętym rdzeniem przyrost ten wynosił w naszych doświadczeniach zaledwie 70–350%, średnio 250%, a ogólna liczba ciałek białych tylko w jednym przypadku (królik 110 A) na pewno przekroczyła górną granicę normy, osiągając 18.000 w 1 mm³. U królików uśpionych przyrost granulocytów dochodził do 300% wyjściowej wartości (z 2.600 na 8.000), mimo że przyrost ogólnej leukocytozy wynosił w danym momencie tylko około 30% (z 6.500 na 9.000) ponieważ ilość limfocytów w tej drugiej fazie nadal opadała. Nie ma więc zasadniczej różnicy między trzema badanymi grupami zwierząt (prawidłowe, z przeciętym rdzeniem i uśpione): u wszystkich pojawiają się we krwi obwodowej świeże granulocyty, tj. u wszystkich odbywa się leukopoeza. Można to wywnioskować też z rosnącego przesunięcia na lewo, co prawda mało wyraźnego. Wreszcie przemawiają zatem także wyniki bezpośredniego badania szpiku u królików z przeciętym rdzeniem, okazujące pobudzenie leukopoezy. Jakkolwiek nie ma zasadniczej różnicy, różnica ilościowa jest wyraźna: u królików prawidłowych leukocytoza osiąga z reguły poziom znacznie wyższy niż u królików z przeciętym rdzeniem lub uśpionych.

3) W tym samym okresie, mniej więcej 4–5 godzin po zabiegu, to jest równocześnie ze wzrostem liczby granulocytów, zwiększeniem się przesunięcia w lewo i pobudzeniem szpiku pojawia się u wszystkich trzech grup zwierząt leukergia w stopniu jednakowo wysokim, świadcząc ze swej strony o wzmożonej leukopoezie. Odczyn leukergiczny jest bardzo wyraźny, dużo wyraźniejszy aniżeli przesunięcie, lub wynik badania szpiku. Leukergia dotyczy prawie wyłącznie granulocytów, zgodnie z tym, że przybywa prawie wyłącznie tych ciałek.

Podczas kiedy form morfologicznie niedojrzałych (myelocytów, metamyelocytów i pałeczkowatych) pojawia się zaledwie kilkanaście procent, leukergia obejmuje 50–80% granulocytów. Należy przyjąć, że większość granulocytów świeżo wyrzuconych do krwi obwodowej znajduje się w stadium wielosegmentowym i daje się rozpoznać wyłącznie po zwiększonej przylepności. Na tym właśnie polega większa czułość odczynu leukergicznego w porównaniu z przesunięciem na lewo.

4) Ciepłota ciała u królików z przeciętym rdzeniem i u królików uśpionych spada bardzo znacznie i zależy od ciepłoty otoczenia. Zastryk bakterii nie wywołuje gorączki. Jeśli jednak utrata ciepła jest zahamowana, np. przez umieszczenie królika z przeciętym rdzeniem w cieplarni, może zdarzyć się podwyżka temperatury powyżej normy i powyżej temperatury otoczenia.

5) Menkina czynnik leukocytozy zastosowaliśmy w narkozie tylko raz. Wystąpiła rychła i krótkotrwała leukocytoza i leukergia. Nie wiemy czy zjawisko takie występuje zawsze. Gdyby tak było, dowodziłoby to, że czynnik

Menkina działa wprost na szpik i działanie jego nie zahacza o regulację centralno-nerwową.

Stwierdziliśmy więc wbrew danym z literatury, że u królików z przeciętym rdzeniem szyjnym występuje po zastrzyku bakterii leukopoeza, podobnie jak u królików prawidłowych. Wynika to w pierwszym rzędzie z pojawienia się wybitnej leukergii, dalej ze zmian obrazu krwi (granulocytoza, przesunięcie w lewo) i z bezpośrednio stwierdzonego pobudzenia szpiku. U królików tych jednak z reguły nie przychodzi do leukocytozy we krwi obwodowej.

Jakie wnioski wypływają z tych wyników dla zagadnienia wpływu ośrodków mózgowych na morfologiczny skład krwi?

Za istnieniem takiego wpływu przemawiają niewątpliwie także nasze doświadczenia, gdyż inaczej reagowały na zastrzyk bakterii zwierzęta normalne, niż króliki z przeciętym rdzeniem szyjnym, lub króliki w uśpieniu barbiturowym. Te ostatnie uważamy za szczególnie ważne, gdyż nie są to zwierzęta zmaltretowane ciężkim zabiegiem, który sam przez się mógłby zmienić sposób reakcji. Nie wystąpiła u nich leukocytoza we krwi obwodowej. Jednak szczegółowe badania przemian obrazu krwi, stwierdzenie zmian w szpiku i pojawienie się leukergii świadczą, że odhyla się u nich leukopoeza, podobnie jak u królików normalnych, a nawet pewna ilość młodych komórek dostaje się do krwi obwodowej. Różnica między królikami normalnymi a operowanymi polega jedynie na tym, że ilość ciałek białych we krwi obwodowej królików operowanych nie osiąga tego wysokiego poziomu, który jest charakterystyczny dla reakcji po zastrzyku bakterii. Można więc w tym sensie mówić o zaburzeniu centralnej regulacji poziomu leukocytozy.

Możnaby na pierwszy rzut oka łączyć brak leukocytozy z niską temperaturą ciała operowanych i uśpionych królików (poniżej 34°C). Przy tak niskiej temperaturze mogłaby leukopoeza odbywać się wolno i nie doprowadzać do leukocytozy. W celu ominięcia tego zarzutu trzymaliśmy część królików w termostacie. Nie zmieniło to zasadniczo wyników. Możliwe jest też odnieść brak leukocytozy do zaburzenia regulacji naczynioruchowej. Szczególnie przecięcie rdzenia powyżej odejścia gałązek współczulnych powoduje (co najmniej na pewien czas) wypadnięcie funkcji wazokonstriktorów i znaczny spadek ciśnienia krwi, z czym możnaby łączyć zaburzenia mobilizacji krwi ze zbiorników, a może i ze szpiku. Jeśliby tak było, należałoby przyjąć, że układ naczynioruchowy wchodzi w skład mechanizmów, przy pomocy których ośrodki mózgowie regulują skład krwi. Czyli zarzut ten nie przemawia przeciw naszej tezie.

Bezpośrednio po zastrzyku bakterii występuje leukopenia, na którą składa się spadek tak granulocytów, jak limfocytów. Autorowie odnoszą

go do przemieszczenia leukocytów do płuc i do trzewiów. U zwierząt z przeciętym rdzeniem szyjnym i u zwierząt uśpionych obserwowaliśmy z reguły identyczne zjawisko i wspomnieliśmy, że uważamy je za prawdopodobnie niezależne bezpośrednio od wpływów mózgowych.

Jeśli mówimy o centralnej regulacji poziomu leukocytozy, to trzeba dodać, że nie ma ona bezpośredniego wpływu na tę fazę leukopenii, gdyż leukopenia występuje w sposób identyczny u królików z przeciętym rdzeniem, jak u zwierząt prawidłowych.

Niezależność fazy leukopenicznej od wyłączenia gry wazokonstriktorów wydaje się nam zjawiskiem godnym uwagi i na razie niewytłumaczalnym. Zjawisko to obserwowaliśmy kilkakrotnie i uważamy je za stwierdzone na pewno.

Badania nasze nie dopuszczają wniosków co do bliższej lokalizacji wpływów mózgowych na poziom leukocytozy. Podczas gdy dawniej mówiono głównie o wpływie międzymózgowia, najnowsze badania Bieleńskiego z Instytutu Bykowa świadczą o wpływie kory mózgowej.

Jeśli natomiast idzie o zagadnienie centralnych wpływów na leukopoezę, to wyniki nasze, tj. stwierdzenie leukopoezy nawet po przejściu rdzenia pozwalają na rozważanie trzech teoretycznych możliwości:

1) Nie ma ośrodkowych wpływów nerwowych na leukopoezę. Ta ewentualność odpada wobec tego, że nie do pojęcia jest ośrodkowa regulacja poziomu leukocytozy bez żadnego bezpośredniego lub pośredniego wpływu na produkcję ciałek.

2) Bodźce regulujące odśrodkowe przechodzą innymi torami nerwowymi, niż drogi zawarte w rdzeniu szyjnym. Przecinając rdzeń na wysokości siódmego kręgu szyjnego przerwaliśmy połączenia ośrodków nadrzędnych mózgowych z ośrodkami rdzenia leżącymi poniżej miejsca przecięcia, tzn. ze wszystkimi współczulnymi (ponieważ ich włókna opuszczają rdzeń między D1 i L2 w przednich korzonkach), i z przywspółczulnymi, których drogi biegną w tylnych korzonkach (włókna odśrodkowe, wzgl. jak inni twierdzą dośrodkowe o przewodnictwie antidromowym) oraz z ośrodkami sakralnymi. Natomiast pozostała anatomiczna łączność między ośrodkami mózgowymi a nerwami błędnymi i przywspółczulnymi ośrodkami rdzenia szyjnego powyżej miejsca przecięcia. Wiadome jest, że tylne korzonki zawierają obok włókien hamujących pocenie włókna wazodilatatoryczne, a Beer uważa za pewne, że są tam także włókna do narządów krwiotwórczych, które mają pobudzający wpływ na hemopoezę i wypływanie krwinek z szpiku. Natomiast nerwom błędnym przypisuje Filiński, Własowski, Gubergric i Zakrzewski wpływ hamujący. Nerwy błędne nie dochodzą do narządów krwiotwórczych i przyjmuje się, że działają pośrednio. Włókna parasym-

patyczne tylnych korzonków biegną w nerwach obwodowych, a więc włókna z odcinka szyjnego dochodzą do kości kończyn górnych i kręgow szyjnych i częściowo do czaszki. Nie mamy podstaw do osądzenia, czy od działania tej części układu nerwowego zależała leukopoeza i wypływanie leukergicznych krwinek w naszych przypadkach. Nie można też wykluczyć pobudzającego wpływu nerwów błędnych, mimo przypisywany im wpływ hamujący.

Układ wegetatywny jest częścią układu korrelacyjnego, a jego struktura morfologiczna i funkcjonalna jest wielopiętrowa. Zasięg czynności ośrodków na różnych poziomach jest rozmaity, ale wszystkie biorą udział w utrzymywaniu równowagi środowiska wewnętrznego przy dostosowaniu się do zmienionych warunków zewnętrznych.

Przy wypadnięciu wyższego ośrodka działają niższe, nawet człon obwodowy może wystarczyć do utrzymania czynności narządu. Znana jest nadrzędność międzymózgowej regulacji ciepła, a z badań Popoffa, Thauera i Petersa, Antoszki wynika, że po przecięciu rdzenia szyjnego może regulacja ciepła wrócić po pewnym czasie. Także nowsze badania Braeuckera świadczą o tym, że układ wegetatywny reaguje jako całość, że niższe człony mogą zastąpić wyższe, a na obwodzie antagonistą może działać zastępczo. Antagonizm układu współczulnego i przywspółczulnego jest w dużej mierze pozorny. Sposób ich działania jest odmienny: odczyny sympatyczne są rozległe, a parasympatyczne ograniczone. Ale o wyniku odczynu decyduje w dużej mierze stan funkcjonalny narządu, jak głosi prawo wartości wyjściowej (Wildera, także Wogralik, C. i G. Tardieu).

Z powyższych wywodów wynika, że istnieją możliwości przechodzenia wpływów mózgowych do narządów krwiotwórczych, nawet po przecięciu rdzenia w miejscu podanym. Ponadto należy brać pod rozwagę możliwość zastępczego działania ośrodków niższych, jakkolwiek takie działanie występuje dopiero po pewnym czasie.

3) Trzecia możliwość teoretycznie dopuszczalna na podstawie naszych wyników:

Bodźce regulujące odśrodkowe osiągają swoje efekty w narządach krwiotwórczych co najmniej częściowo na drodze humoralnej. W pierwszej części wspomnieliśmy już o Beer'a doświadczeniach na parabiotycznie ze spolonych królikach. Na podstawie tych badań Beer przyjmuje istnienie także neurohumoralnej regulacji hemopoezy, obok czysto nerwowej. Z dalszych badań Beer'a wynika, że czynniki humoralne zależą prawdopodobnie od wątroby i kory nadnerczy. Nasze wyniki, tj. występowanie leukopoezy mimo przecięcia rdzenia, zgadzałyby się dobrze z takim ujmowaniem mechanizmu

działania centralnych wpływów. Podobne poglądy wypowiada Bielen-ski j.

Dużo światła na działanie czynnika humoralnego w powstawaniu leukocytozy rzucają badania Menkina. Wyodrębnił on z frakcji pseudoglobulinowej zapalnego wysięku czynnik, który wywołuje leukocytozę (leukocytosis promoting factor), a wedle naszych badań także leukergię. Czynnik ten dostawszy się do krwiobiegu pobudza szpik i powoduje wypływanie młodych ciałek. Działanie jego, jeśli wolno tak wnioskować z jednego naszego doświadczenia, na uśpionym króliku (patrz tabl. VIII), prawdopodobnie nie podlega bezpośrednio regulacji ośrodkowego układu nerwowego.

P I S M I E N N I C T W O

- Aleksandrowicz J. — Schorzenia narządów krwiotwórczych. Kraków, 1946.
 Aleksandrowicz J., Spiess M. — Pol. Tyg. Lek. 1946.
 Bajandurov B. J. — Troficzeskaja funkcja gołownogo mozga. Moskwa, Medgiz, 1949.
 Beer G. — Folia Haematologica. T. 66/3, 1942.
 Bejer W. A. — Kliniczeskaja Medicina, Nr 9, 1950.
 Behr C. H. — Der Nervenarzt, Nr 10 (ref. w. Revue Neurologique), 1939.
 Bielen-ski j. G. S. — Kliniczeskaja Medicina, Nr 9, 1950.
 Bogdanik T. — Przegląd Lekarski, Nr 12, 1949.
 Brock S. — The Basis of Clinical Neurology, II ed. Williams et Wilkins Co., Baltimore, 1946.
 Delay J. — L'electro- choc et la Psychophysiologie, Masson. Paris, 1946.
 Diethelm O., Milhorat A. T., Small S. U. — Revue mensuelle de Psychiatrie et de Neurologie (ref. w. Revue Neurologique). 1942.
 Dowżenko A. — Polski Tygodnik Lekarski, Nr 50, 51, 52, 1948.
 Dowżenko A., Krokowska — Polski Tygodnik Lekarski, 1949.
 Fleck L., Murczyńska Z. — Texas Reports on Biology and Medicine, Vol. V, Nr 2, 1947.
 Fleck L. — Archives of Pathology, Vol. 47, pp. 261—272, 1949.
 Fleck L. — Sang, Tome XX, No 1, 1949.
 Fleck L., Płatakis J., Borecka D. — Pol. Tyg. Lek., Nr 40, 1949.
 Fleck L., Stański F., Nicewiczowa N. — Annales U. M. C. S., Sectio D, Vol. IV, 12, 1949.
 Fleck L., Stein W. — Annales U. M. C. S. w druku.
 Feuchtinger O. — Wiener Archiv. für Klinische Medizin. T. 46, Nr 4, 5, 6, 1942.
 Gibiński U. — Przegląd Lekarski, Nr 8, 9, 10, 1949.
 Greving R. — Physiologie u. Pathologie der vegetativen Zentren im Zwischenhirn. W. L. R. Müller: Lebensnerven u. Lebenstrieb. Springer. Berlin, 1931.
 Guillaín G., Lechelle P., Garcin R. — Annales de Medicine XXXI (ref. w. Revue Neurologique), 1932.
 Hess W. R. — Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems, B. Schwabe. Basel, 1948.

- Hoff F. — Fortschritte der Neurologie. Psychiatrie u. d. Grenzgebiete, t. VIII, 1936.
- Hoff F. — Vegetatives Nervensystem und Blut, w L. R. Müller: Lebensn. u. Lebens.
- Kazmeier F. — Fortschritte d. Neur. Psych. u. d. Grenzgeb., t. XVIII? 1950.
- Kistelska H. — Neurologia Polska, XXIII, 1, 1949.
- Lhermitte J., Peyre E. — Revue Neurologique, 1930.
- Leitner S. J., Britton C. J. C., Neumarck E. — Bone Marrow Biopsy. London, 1949.
- Menkin V. — Dynamika wospalenija, Medgiz Moskwa, 1948.
- Menkin V. — Amer. Journ. of Pathology, XVI, Nr 1, 1940
- Menkin V., Kadish M. A., Lapouse I. — Arch. of Pathology, Vol. 30, 1940.
- Menkin V., Kadish M. A., Sommers S. C. — Arch. of Pathology, Vol. 33, 1942.
- Menkin V., Kadish H. — Arch. of Pathology, Vol. 33, 1942.
- Menkin V. — Science. t. 101, Nr 2026, 1945.
- Menkin V. — Arch. of Pathology, Vol. 41, 1946.
- Myćka A. — Polski Tygodnik Lekarski. 1948.
- Olitzki L. — Acta Medica Orientalia, t. VIII, Nr 7, 8, 1949.
- Salus F. — Deutsches Archiv für klin. Medizin. 175 (ref. Zentralblatt In. Med.), 1933.
- Stein W. — Annales U. M. C. S., Sectio D, t. IV, 32, 1949.
- Szmidt E. — Neuropatologia i Psychiatria, 5 (ref. w Neurol. Polsk.), 1948.
- Szwarcman E. L. — Kliniczeskaja Medicina XXVII, Nr 4, 1949.
- Tardieu G., Tardieu C. — Le systeme nerveux vegetatif, Masson et Cie. Paris, 1948.
- Telatin L. — Giornale di Psichiatria e di Neuropatologia, t. XIV, (ref. w Revue Neurologique), 1936.
- Tempka T. — Choroby układu krwiotwórczego. Warszawa, 1950.
- Wilder J. — Wiener Klin. Wochenschrift, II, 1931.
- Wintrobe M. M. — Clinical Hematology, Lea and Febiger, Philadelphia, 1949.
- Zieliński A. — Dysertacja (w rękopisie). Lublin, 1949
-

Р Е З Ю М Е

Настоящий труд является попыткой' изъяснения сложного вопроса центрального нервного регулирования морфологического образа крови при помощи лейкогической пробы.

Повторяя опыты Гоффа и Лингардта авторы нашли, что внутривенная инъекция бактерий у кроликов с пересеченным на уровне 7 шейного позвонка спинным мозгом не вызывает по правде лейкоцитоз в периферической крови, но вызывает лейкогию и возбуждение костного мозга. Итак мы констатировали лейкопоз, которому однако по неизвестным причинам не сопутствует периферический лейкоцитоз.

Точно такие же результаты принесли опыты проведенные на кроликах в амиталовом наркозе. Подробный анализ изменения образа крови исследуемых кроликов обнаруживает, что разница между правильными животными и оперированными является скорее количественной, чем качественной. У всех животных и оперированных и контрольных мы констатировали вскоре после инъекции бактерий фазу лейкопении касающуюся равно гранулоцитов и лимфоцитов.

Спустя четыре до пяти часов после инъекции бактерий начинается лейкопэтическая реакция, выражающаяся возбуждением костного мозга, лейкогией, сдвигом в лево и относительным гранулоцитозом. У оперированных или же наркотизированных животных такая реакция случается лишь как исключение.

В одном случае мы получили при помощи Менкина фактора лейкоцитоза отчетливое увеличение количества лейкоцитов у наркотизированного кролика.

Наши окончательные выводы следующие:

1. После пересечения спинного мозга на уровне С 8 остаются парасимпатические соединения между центральной системой и некоторыми частями гемопэтических органов, и возможное возбуждающее влияние этих соединений не может быть исключено.

В связи с этим нельзя утверждать, якобы такое пересечение исключало всякие центральные нервные влияния.

Существование таких влияний следует непосредственно с количественной разницы между кроликами нормальными и оперированными.

2. Наркоз вызывает последствия относительно регулирования образа крови подобные как при пересечении спинного мозга. Не допускает он к возникновению периферического лейкоцитоза после инъекции бактерий, но не задерживает лейкопоз.

3. Участие гуморального фактора неподчиненного непосредственным нервным влияниям в регулировании образа крови кажется правдоподобным.

4. Использование лейкергической пробы как критерия лейкопоза оказалось весьма полезным, так как ни сдвиг в лево ни мизлограмма не дают возможности получить такие отчетливые и ясные результаты.

S U M M A R Y

In the present paper we tried to elucidate the intricate question of the central nervous regulation of the blood-picture mainly by use of the leukergy-test. Making use of the experiments of Hoff and v. Lindhardt we have found that intravenous bacterial injections in rabbits with spinal-cord cut through at the level of C7 provokes leukergy and bone-marrow irritation, it does not, however, cause peripheral leukocytosis. So we found leukopoiesis which for unknown reasons had not been followed by peripheral leukocytosis. Experiments on rabbits in amytal-narcosis yielded identical results. A thorough analysis of the blood-picture changes of the examined rabbits shows that the difference between normal animals and those operated on or narcotised is rather of a quantitative than qualitative character. In all animals, operated, narcotised, as well as in controls, we found a leukopenic phase following closely the injection and concerning both granulocytes and lymphocytes. Four to five hours after the bacterial injection there starts a leukopoietic reaction consisting of bone-marrow irritation, leukergy, shift to the left in the blood-picture, and a relative granulocytosis. In control animals the relative granulocytosis leads to an absolute leukocytosis, whereas in operated on or narcotised animals such a reaction is exceptional. In one case we found Menkens leukocytosis promoting factor to provoke a marked leukocytosis in a narcotised rabbit.

Our final conclusions are:

1) After section of the spinal-cord at the level of C7 there remain parasympathetic connections of the central nervous system with some parts of hemopoietic organs. A stimulating influence by way of these connections can not be excluded. Thus such a section can not be said to eliminate all central nervous influences. The differing results of blood-counts in normal and operated on rabbits point to the existence of such an influence.

2) Narcosis causes changes in the blood-picture regulation similarly to cervical spinal-cord section, and it allows of no peripheric leukocytosis after bacterial injection. However it does not check leukopoiesis.

3) The participation of an additional humoral factor seems probable in so far as blood-picture regulation is concerned.

4) The leukergy-test has been found very useful as an indicator of leukopoiesis since neither the shift to the left in blood picture, nor the bone marrow biopsy give so distinct and clear results.