

Z Kliniki Chorób Nerwowych Akademii Medycznej w Lublinie

Kierownik: prof. dr Wiktor Stein

i

Z Zakładu Mikrobiologii Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej

Kierownik: prof. dr Józef Parnas

Wiktor STEIN i Maria TUSZKIEWICZOWA

**Badania nad występowaniem odczynu
hemaglutynacyjnego Middlebrooka i Dubosa
oraz odczynu Coombsa w przebiegu gruźliczego
zapalenia opon i mózgu**

**Исследования над выступанием гемагглютинационной
реанции Мильбрука-Дюбоса и реанции Кумбса
при туберкулезном менингите**

**The Middlebrook-Dubos-test and the Coombs-test
during Tuberculous Meningitis**

O występowaniu odczynu hemaglutynacyjnego Middlebrooka i Dubosa w gruźliczym płynie mózgowo-rdzeniowym (m. r.) donieśli Avezzu, Verstraeten, Stein i Tuszkiewiczowa. Dowodem swoistości tych przeciwciał, właściwie przeciwtuberkulinowych, jest wykazane w kilku naszych badaniach wyabsorbowanie ich przez zawiesinę prątków gruźlicy. Doniesienia o występowaniu odczynu hemaglutynacyjnego w surowicy krwi są liczne. Jakkolwiek ani czułość, ani swoistość metody nie jest zbyt wielka (m. in. zestawienie Kwapińskiego 1954), metoda ta znalazła zwolenników.

Posługując się oryginalną techniką Middlebrooka i Dubosa, Milgrom i Świerczyńska uzyskali z surowicą chorych na gruźlicę dodatni wynik (t.j. miano 1:8 lub większe) w 73,2%, a z surowicami wassermannowskimi (co nie wyłącza gruźlicy) wynik był dodatni w 14,1%. Te wyniki odpowiadają innym

doniesieniom. W dalszych badaniach Milgrom i Świerczyńska użyli uproszczonej metody szkiełkowej, która dała wyniki odmienne, dodatnie w 95% surowic gruźliczo chorych i 98% surowic zdrowych ludzi. Ta rozbieżność wyników nie przemawia za jednoznacznością obu metod, choć autorzy stwierdzili swoistość przeciwtuberkulinowych przeciwciał wykazanych ich szkiełkową metodą z surowicami nierozcieńczonymi.

Poprzednia nasza praca zawiera wyniki z pierwszej serii badań; ograniczyliśmy się do oddzielenia przypadków dodatnich i ujemnych. Obecnie przedstawiamy późniejsze badania nie uwzględniając poprzedniej serii. Technika badań i stosowane kontrole nie różnią się od opisu podanego w pierwszym doniesieniu. Wszyscy chorzy na gruźlicze zapalenie opon, jak i chorzy, u których rozpoznanie było przypuszczalne byli leczeni hydrazidem kwasu izonikotynowego i streptomycyną, niektórzy i P.A.S.-em wedle ogólnie przyjętych sposobów leczenia.

Badania obejmują we wszystkich przypadkach krótszy lub dłuższy odcinek czasu z przebiegu choroby, dotyczą różnych jej okresów. Z podanych przypadków jeden zakończył się źle po dwu tygodniach leczenia, wynik leczenia pozostałych chorych był pomyślny, choć jednego z nich zabrała rodzina w ciężkim stanie po 10 miesiącach leczenia.

ZESTAWIENIE BADAŃ WIELOKROTNYCH

I

Ż. W. (1 : 652/53 i 4/54) kobieta 30-letnia, leczona od marca 1953 streptomycyną, HKIN i PAS-em z powodu prosówkowej gruźlicy płuc. We wrześniu tego roku wystąpiły objawy oponowe, do kliniki neurologicznej została przyjęta 16.X. Była przytomna, stwierdzono wyraźne oponowe objawy bez objawów ogniskowych. Gorączka 38,4°, utrzymywała się do połowy listopada, a do końca grudnia trwał nieregularny stan podgorączkowy. Wtedy ustąpiły dolegliwości podmiotowe. Ślad oponowych objawów stwierdzono jeszcze w pierwszej połowie stycznia 1954 r.

Badania serologiczne wykonano między 4.XI. 53 a 14.II. 54 trzykrotnie. Hemaglutynację z płynem uzyskano cztery razy, w tym raz miano podniosło się do 1 : 10. Pierwsze wyniki były z powodu hemolizy niepewne, następne próby wypadły dodatnio, a jedna między nimi ujemnie. Od połowy grudnia odczyn hemaglutynacyjny

z płynem mózgowo-rdzeniowym był ujemny. Próbę z surowicą przeciwiglobulinową wykonano dziesięć razy. Wynik jej był trzy razy zbieżny z odczynem hemaglutynacyjnym; dwa razy oba odczyny były dodatnie, a raz ujemne. Natomiast raz przy wysokim mianie hemaglutynacji odczyn z surowicą antiglobulinową dał wynik wątpliwy, raz słabo dodatni przy wątpliwym wyniku próby hemaglutynacyjnej, a raz przy ujemnym wyniku hemaglutynacji surowica przeciwiglobulinowa dała silny odczyn, co świadczy o obecności niekompletnych przeciwciał. Wynik ten uzyskano w drugiej połowie grudnia, następne ujemne.

Wyniki były niestałe, jednak kilkakrotnie stwierdzono w płynie mózgowo-rdzeniowym obecność przeciwciał przeciw tuberkulinowych. Stwierdzono je w trzecim i czwartym (prawdopodobnie) miesiącu zapalenia opon. W późniejszym okresie odczyny serologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego stały się ujemne. Zestawienie wyników badania liczby komórek i poziomu białka w płynie mózgowo-rdzeniowym z wynikami prób serologicznych wykazuje, że odczyny serologiczne stały się ujemne kiedy liczba komórek spadła poniżej 100/3, ale poziom białka był jeszcze wysoki. Tu, zwiększone przechodzenie białka do płynu nie łączy się z przechodzeniem przeciwciał, które równocześnie stwierdzano w surowicy krwi. Można by to odnieść do niskiego miana przeciwciał surowicy w późniejszym okresie choroby. Wiadome jest, że przechodzenie do płynu m. r. różnych frakcji białkowych nie jest jednakowe; równoczesne elektroforetyczne badania białek surowicy i płynu może pozwolić lepiej poznać te stosunki.

Bardzo stałe były odczyny z surowicą krwi. Odczyn hemaglutynacyjny dał we wszystkich dziesięciu badaniach wynik dodatni. Początkowo miano było wysokie 1 : 160, później spadło do 1 : 20 i 1 : 10. Próba C o o m b s a wykonana dwa razy dała wynik dodatni. Wszystkie kontrole wypadły ujemnie. (Tabela I).

II

G. H. (1 : 682/53 i 8/54) kobieta lat 39. W sierpniu 1953 wycięto chorej woreczek żółciowy z powodu kamicy. Miesiąc później wystąpiły bóle głowy, wymioty, poty nocne i zwyczajnie ciepłoty. Chorą przyjęto do kliniki 11.X.53 i stwierdzono objawy oponowe bez objawów ogniskowych. Z płynu m. r. wyhodowano prątki gruźlicy; zdjęcie rtg. płuc wykazało zmiany włóknisto-wytwórcze. Zwyczajnie ciepłoty do 38° utrzy-

Tabela I — Ż. W.

Krew			Płyn m. r.			
Hemagl.	Kontr.	Coombs	Hemagl.	Kontr.	Coombs	Komórki Białko
4.XI	1:160	—	hemoliza	—	—	504/3 214 mg ^o /o
13.XI	1:160	—	„	—	—	1286/3 214 „
26.XI	1:20	—	1:1	—	—	402/3 128 „
4.XII	1:40	—	1:1	—	+	423/3 240 „
9.XII			—	—	—	180/3 214 „
11.XII			+	—	+	
13.XII	1:20	—	1:10	—	—	
16.XII	1:20	—	+/-	—	+	156/3 468 „
23.XII	1:10	—	—	—	++	100/3 297 „
30.XII	1:20	—	—	—	—	80/3 269 „
5.I	1:10	—				68/3 270 „
20.I			—	—	—	64/3 528 „
14.II	1:20	—	—	—	—	72/3 125 „

mywały się do końca grudnia, ale już w początku listopada samopoczucie chorej było zupełnie dobre.

Badania serologiczne wykonano 17 razy, ale odczyn hemaglutynacyjny z płynem m. r. wypadł tylko w pierwszym badaniu dodatnio. Z surowicą przecioglobulinową uzyskano pięć razy dodatni wynik. Trudno łączyć te dodatnie wyniki próby Coombsa, które wystąpiły w okresie rozpoczynającej się poprawy, z obrazem chorobowym. Pleocytoza cofała się wtedy, ale poziom białka długo był jeszcze wysoki. Może przeciwciała te pochodziły z krwi. W tym czasie próba Coombsa z surowicą krwi wypadła kilka razy dodatnio.

Znacznie bardziej stałe były dodatnie wyniki próby hemaglutynacyjnej z surowicą krwi; było ich 12 na 15 badań. Miano wahało się, ale wyższe wyniki przeważają we wcześniejszych badaniach. Wynik prób z surowicą przeciwtuberkulinową nie był zgodny z próbą hemaglutynacyjną. Dodatni wynik próby Coombsa przy braku hemaglutynacji z surowicą krwi świadczy o obecności niekompletnych przeciwciał z surowicy krwi. Raz wystąpiło wysokie miano próby Coombsa w surowicy i równocześnie dodatni wynik w płynie m. r. W późniejszych badaniach odczyn był w płynie jeszcze dodatni, a we krwi ujemny. K a f k a podkreśla, że przeciwciała utrzymują się w płynie dłużej. Dodatni wynik próby równocześnie w płynie i we krwi może przemawiać za przejściem przeciwciał tych z krwi do płynu, co łatwiej występuje jeśli miano przeciwciał w surowicy jest wysokie. (Tabela II).

Tabela II — G. H.

Krew			Płyn m. r.			
Hemagl.	Kontr.	Coombs	Hemagl.	Kontr.	Coombs	Komórki Białko
4.XI	1:8	—	1:2	—	—	237/3 105 mg%
13.XI	1:80	—	—	—	—	
26.XI	1:20	—	—	—	—	52/3
4.XII	1:80	—	—	—	—	
9.XII	1:40	—	—	—	+/-	46/3
16.XII	1:20	—	—	—	+	112/3
18.XII			—	—	—	
23.XII	1:20	—	—	—	+	
30.XII	1:20	—	—	—	+	46/3
5.I	—	—	—	—	+	
15.I	—	—	+/-	—	+/-	38/3 303 „
20.I	—	—	—	—	—	16/3 462 „
22.I			—	—	+	64/3 396 „
12.III	1:40	—	—	—	—	48/3 115 „
18.III	1:10	—	—	—	—	58/3 66 „
25.III	1:20	—	—	—	—	80/3 151 „
30.III	1:10	—	—	—	—	16/3 99 „

III

J. Z. (1 : 122/54) mężczyzna 18 lat, przebył wysiękowe zapalenie płucnej. Choroba zaczęła się ostro, silnym bólem głowy, następnego dnia dołączyły się wymioty i gorączka 39°. Przyjęty 19.IV.54 był przytomny; stwierdzono nasilone objawy oponowe, porażenie lewego n. VI i nieobecność lewego odruchu rzępkowego. W płucach rentgenologicznie zmian nie znaleziono. Posiew płynu m. r. wykazał *Mycobacterium tuberculosis*. Zwyżki ciepłoty utrzymywały się do końca marca. Wtedy poprawił się stan ogólny, a pleocytoza w płynie obniżyła się do około 200/3, zawartość białka w płynie była miernie podwyższona. W końcu marca wróciły dolegliwości i ślad objawów oponowych, równocześnie wzrosła pleocytoza w płynie.

Badania serologiczne płynu m. r. wykonano między 1.III. a 14.IV. siedem razy i tylko raz uzyskano dodatni wynik. Próba z surowicą przeciwiglobulinową wypadła ujemnie we wszystkich pięciu badaniach. W sześciu badaniach surowicy krwi uzyskane miano wynosiło pięć razy 1 : 20 do 1 : 40, a raz 1 : 5, jest to wynik ujemny.

Nie widać tu żadnego związku między odczynami przeciwtuberkulinowymi a przebiegiem choroby i zmianami płynu m.r. (Tabela III).

Tabela III — J. Z.

Krew			Płyn m. r.			
Hemagl.	Kontr.	Coombs	Hemagl.	Kontr.	Coombs	Komórki Białko
1.III	1:20	—	—	—	—	648/3 66 mg ⁰ / ₀
12.III	1:40	—	+	—	—	152/3 79 „
15.III	1:5	—	—	—	—	
18.III	1:20	—	—	—	—	
30.III			—	—	—	
8.IV	1:20	—	—	—	—	304/3 112 „
12.IV	1:20	—	—	—	—	192/3 105 „

IV

Z. K. (1 : 124/54) mężczyzna 23 lat, leczył się od czterech lat z powodu gruźlicy płuc. W początku lutego 1954 wystąpił nasilający się ból głowy, osłabienie i brak apetytu. Ciepłoty nie mierzono. Przyjęty 20.II.54, po trzech tygodniach choroby, był zamroczony, ciepłota wynosiła 38°. Stwierdzono znacznie nasilone objawy oponowe, a kilka dni później niedowład n. III. Radiografia płuc wykazała zmiany włókniasto-wytwórcze i małą jamę.

Próba hemaglutynacyjna z płynem m. r. wypadła silnie dodatnio już w tydzień po przyjęciu, po około czterech tygodniach choroby. Silnie dodatnie wyniki dały dwa badania w następnych tygodniach. Zawartość białka była u tego chorego wysoka od pierwszego nakłucia, a po miesiącu stwierdzono zaburzenie drożności worka oponowego i zastoinowy płyn. W tym czasie zastoinowy płyn spowodował w dwu badaniach hemolizę. Niestety z przyczyn technicznych nie wykonano prób z surowicą C o o m b s a. Miano odczynu hemaglutynacyjnego z surowicą krwi było we wszystkich pięciu badaniach wysokie, 1 : 160 (Tabela IV).

Tabela IV — Z. K.

Krew			Płyn m. r.			
Hemagl.	Kontr.	Coombs	Hemagl.	Kontr.	Coombs	Komórki Białko
1.III	1:160	—	++	—	—	376/3 528 mg ⁰ / ₀
12.III	1:160	—	1:4	—	—	104/3 1584 „
18.III	1:160	—	1:4	—	—	36/3 pł. zastoi- nowy Quecken- stedt pa- tologiczny
25.III	1:160	—	hemoliza	—	—	40/3 „
30.III			hemoliza			
8.IV	1:160	—				192/3 1982 mg ⁰ / ₀

V

M. J. (1 : 677/53 i 5/54), mężczyzna lat 18, leczony od X.953 do III.954. W roku 1952 przebył wysiękowe zapalenie opłucnej. W następnym roku wystąpił silny ból głowy; chorego leczono w powiatowym szpitalu i po trzech miesiącach skierowano do kliniki z powodu pogorszenia. Był zamroczony, miał wyraźne objawy oponowe bez ogniskowych i stan podgorączkowy. Posiew płynu wypadł ujemnie, obraz rentgenowski płuc wykazał induracje we wnękach. Pod wpływem leczenia stan chorego poprawiał się szybko, ciepłota spadła do normy w przeciągu dwu tygodni. Liczba komórek obniżała się szybko, w trzecim tygodniu pobytu w klinice płyn zawierał 60/3 komórek i 165 mg⁰/₀ białka i dał dodatni odczyn hemaglutynacyjny. Miano odczynu hemaglutynacyjnego z surowicą krwi wynosiło 1 : 40. Zmiany w płynie wahały się około podanych wartości do połowy stycznia, ale dolegliwości ustąpiły i wróciło dobre samopoczucie. Odczyn hemaglutynacyjny dawał zmienne wyniki, a surowica antyglobulinowa zaczęła powodować aglutynację dopiero około połowy grudnia, t.j. 4—5 miesiąca choroby, czasem równocześnie ze zwykłym odczynem zlepnym, czasem bez niego. Wysokie miano odczynu C o o m b s a nie łączyło się z wysokim poziomem białka w płynie m. r., Miano odczynu hemaglutynacyjnego z surowicą spadło szybko, jednak w okresie dużej poprawy i zbliżania się składu płynu do normy miano odczynu zlepnego z surowicą podniosło się znowu, natomiast wynik odczynów z płynem m. r. pozostał ujemny. (Tabela V).

VI

B. R. (1 : 601/53), mężczyzna 24 lat. Początkowo utrzymywała się wysoka gorączka i znacznie nasilone objawy oponowe. W obu górnych płatach płuc stwierdzono rozległe zmiany naciekowe. Poprawa postępowała bardzo wolno.

Badania serologiczne wykonano dwukrotnie w okresie zaostrzenia, w ósmym i dziewiątym miesiącu choroby. Ciepłota była wtedy prawidłowa, opad krwi niski, ale stwierdzano objawy oponowe i ogniskowe. Liczba komórek w płynie m. r. podniosła się wtedy do 62/3, a białko do 132 mg⁰/₀. W płynie nie znaleziono przeciwciał; próby M i d d l e b r o o k a, D u b o s a i C o o m b s a wypadły ujemnie. Odczyn hemaglutynacyjny z surowicą był ujemny, a próba C o o m b s a słabo dodatnia. Takie same wyniki uzyskano miesiąc

Tabela V — M. J.

Krew				Płyn m. r.			
Hemagl.	Kontr.	Coombs		Hemagl.	Kontr.	Coombs	Komórki Białko
13.XI	1:40	—		1:1	—	—	60/3 132 mg‰
26.XI	1:20	—	—	—	—	—	112/3 165 „
4.XII	1:40	—	—	1:1	—	—	68/3 165 „
9.XII				—	—	—	
11.XII	—	—		+	—	+	
16.XII	1:10	—	++	—	—	++	
18.XII				+-	—	+	
23.XII	1:10	—		+	—	+	74/3 178 „
5.I	—	—	—	+-	—	+-	
8.I				—	—	+-	
15.I				—	—	+-	
21.I	—	+	—	hemoliza	—		32/3 198 „
22.I				+	—		
27.I	1:40	—		—	—	+-	
2.III	1:40	—		—	—	—	30/3 105 „
12.III	1:40	—		hemoliza	—	—	16/3 92 „

później, kiedy zmiany w płynie utrzymywały się na poprzednim poziomie, a samopoczucie chorego było gorsze. (Tabela VI).

Tabela VI — B. R.

Krew				Płyn m. r.			
Hemagl.	Kontr.	Coombs		Hemagl.	Kontr.	Coombs	Komórki Białko
18.XII	—	—	+	—	—	—	82/3 132 mg‰
20.I	—	—	+	—	—	—	84/3 112 „

VII

L. J. (1:593/53), mężczyzna 45 lat. Z powodu bólu głowy trwającego od dwu miesięcy, objawów oponowych i przewlekłego zapalenia ucha, został przyjęty do kliniki chorób uszu, stamtąd po jednym dniu przeniesiony do kliniki neurologicznej. Przytomność była znacznie zaburzona, objawy oponowe nasilone. W płucach stwierdzono zmiany włóknisto-wytwórcze. Gorączka dochodząca do 38,5° spadała po tygodniu, a poprawa postępowała szybko. W czwartym miesiącu choroby zmiany w płynie m.r. nasiliły się przy dobrym samopoczuciu chorego. Odczyny serologiczne w płynie m. r. i krwi były ujemne w czwartym i piątym miesiącu choroby. Dopiero w szóstym miesiącu stwierdzono dodatni wynik próby hemaglutyny-

nacyjnej, której miano wynosiło w płynie m. r. 1 : 4 a w surowicy 1 : 40. Wtedy płyn m. r. zawierał 26/3 komórek i 204 mg⁰/o białka. (Tabela VII).

Tabela VII — L. J.

Krew				Płyn m. r.				
	Hemagl.	Kontr.	Coombs	Hemagl.	Kontr.	Coombs	Komórki	Białko
11.XII	—	—	—	—	—	—	124/3	283 mg %
15.I	—	—	—	—	—	—	498/3	
22.I	—	—	—				krwawy	
1.III	1:40	—	—	1:4	—	—	26/3	204 „

VIII

W. M. (1 : 309/53 i 44/54), mężczyzna 35 lat. Choroba zaczęła się nagłym wystąpieniem silnego bólu głowy, do którego dołączyły się po dwunastu dniach wymioty. Do kliniki przyjęty w piętnastym dniu choroby miał miernie nasilone objawy oponowe, drobne obustronne objawy ogniskowe i typowe zmiany w płynie m. r. Radiografia płuc wykazywała wysiew prosówkowy.

Badania serologiczne wykonano w ósmym i dziewiątym miesiącu leczenia; wtedy samopoczucie chorego było zupełnie dobre, ale istniały objawy uszkodzenia korzonków lędźwiowo-krzyżowych, a w płynie była jeszcze podwyższona liczba komórek i poziom białka. Trzykrotne badanie odczynów zlepných dało wyraźnie dodatnie wyniki. Próby z surowicą przecioglobulinową nie wykonano. W kolejnych badaniach odczynu zlepnego z surowicą krwi miano spadało szybko. (Tabela VIII).

Tabela VIII — W. M.

Krew				Płyn m. r.				
	Hemagl.	Kontr.	Coombs	Hemagl.	Kontr.	Coombs	Komórki	Białko
30.XII	1:80	—	—	1:4	—	—	102/3	158 mg ⁰ /o
20.I	1:40	—	—	1:4	—	—	178/3	528 „
27.I	1:8	—	—	1:4	—	—	80/3	310 „

IX

K. P. (1 : 59/54), mężczyzna 20 lat. Tydzień przed zgłoszeniem do kliniki wystąpiły: ból głowy, wymioty, dreszcze, oraz ból w lewej kończynie dolnej. Stwierdzono gorączkę, zamroczenie i wyraźne objawy oponowe, a w lewym płucu niewielkie zmiany włóknisto-

-wytwórcze. Z płynu m. r. wyhodowano prątki Kocha. Po pierwszym tygodniu leczenia, a dwa tygodnie po zachorowaniu odczyn hemaglutynacyjny i odczyn Coombsa dały z płynem m. r. ujemny wynik. Odczyn zlepnny z surowicą krwi wypadł dodatnio w dwudziestym dniu choroby. W dalszych jedenastu badaniach w przeciągu trzech miesięcy odczyn zlepnny z płynem był zawsze dodatni; najwyższe miano (1 : 16) odczytano w trzecim miesiącu choroby. Próbe Coombsa wykonano później tylko jeszcze jeden raz w czwartym miesiącu choroby z wynikiem dodatnim. Surowicę krwi badano osiem razy; wynik był zawsze dodatni, od 1 : 80 do 1 : 320, najczęściej 1 : 160. W późniejszym okresie kiedy nasilenie zmian zapalnych w płynie m. r. zmalało, a objawy podmiotowe i oponowe ustąpiły miano odczynu zlepnego z płynem m.r. obniżyło się. W czasie zakończenia badania odczynów zlepnnych płyn m.r. zawierał jeszcze 160/3 komórek i 95 mg% białka. (Tabela IX).

Tabela IX — K. P.

Krew			Płyn m. r.			
Hemagl.	Kontr.	Coombs	Hemagl.	Kontr.	Coombs	Komórki Białko
15.I			—	—	—	1800/3 128 mg%
20.I	1:80	—				1848/3 164 „
22.I			+	—		596/3 346 „
27.I.	1:160	—	+	—		184/3 229 „
1.III	1:160	—	1:8	—		304/3
12.III	1:320	—	1:8	—		208/3
18.III	1:160	—	1:16	—		284/3
24.III			1:8	—		224/3
25.III			1:8	—		
30.III	1:160	—	1:8	—		120/3
8.IV			1:4	—	1:8	176/3 132 mg%
14.IV	1:160	—	1:4	—		160/3 95 „
21.IV	1:160	—	+	—		128/3 99 „

X

J. Cz. (1 : 41/53), mężczyzna 21 letni. W roku 1952 wysiękowe zapalenie płucnej. W końcu grudnia wystąpiły objawy oponowe, z powodu których został przyjęty w początku stycznia 1953 do kliniki. Stwierdzono zamroczenie, nasilone objawy oponowe i drobne objawy ogniskowe. Rentgenologicznie stwierdzono tylko zrosty płucnowe w prawej zatoce przeponowo-żebrowej. Posiew płynu wypadł ujemnie. Osiągnięto remisję, a kilkakrotne kontrolne badania wykazały prawidłowy skład płynu. Gorączka i ból głowy wystąpiły ponownie w styczniu 1954. Chory był przytomny bez objawów

oponowych i ogniskowych, a gorączka dochodziła do 40°. W płynie było 544/3 komórek i 194 mg⁰/o białka. Pod wpływem leczenia stan chorego poprawiał się początkowo wolno, później szybko. Zmiany zapalne w płynie, po krótkim nasileniu wywołanym dooponowym wprowadzaniem leków, cofały się i w czwartym miesiącu ustąpiły prawie zupełnie.

Badania serologiczne wykonano w okresie nawrotu choroby siedem razy. Pierwsze badanie płynu m. r. w drugim tygodniu nawrotu wypadło ujemnie, surowica krwi dała odczyn zlepnny w rozcieńczeniu 1 : 20. W trzecim tygodniu nie stwierdzono hemaglutynacji z płynem m.r., ale odczyn C o o m b s a był dodatni. W trzecim miesiącu w jednym badaniu płynu wystąpiła hemoliza, a w trzech odczyn hemaglutynacyjny; próby z surowicą antyglobulinową nie wykonano. Ostatnie badanie płynu wypadło ujemnie. W surowicy krwi stwierdzono przeciw tuberkulinowe przeciwciała we wszystkich siedmiu badaniach. W początkowych próbach miano narastało, później było wysokie.

U tego chorego dodatni wynik próby C o o m b s a z płynem m. r. wyprzedził odczyn hemaglutynacyjny, a więc niekompletne przeciwciała pojawiły się wcześniej. Odczyn zlepnny z płynem był jeszcze dodatni w okresie daleko posuniętej poprawy i znacznego cofnięcia się zmian w płynie. (Tabela X).

Tabela X — J. Cz.

Krew			Płyn m. r.				
Hemagl.	Kontr.	Coombs	Hemagl.	Kontr.	Coombs	Komórki	Białko
20.I	1:20	—	+ / —	—	—	736/3	221 mg ⁰ /o
27.I	1:80	—	—	—	++	2480/3	323 „
1.III	1:160	—	++ (1:4)	—	—	256/3	120 „
12.III	1:160	—	+	—	—	36/3	108 „
18.III	1:40	—	hemoliza	—	—	26/3	125 „
14.IV	1:160	—	—	—	—		

XI

S. G. (1 : 734/54), kobieta 44 letnia. Choroba zaczęła się około siedem tygodni przed przyjęciem do kliniki. Do nasilającego się bólu głowy dołączyły się po trzech tygodniach wymioty i gorączka. Nieprzytomną oddano do szpitala powiatowego, skąd po miesiącu leczenia skierowano do kliniki. Stwierdzono wtedy znacznie nasilone objawy oponowe, zamroczenie, porażenie prawego n. VI, znaczne i typowe zmiany w płynie m. r., a w płucach rentgenologicznie wy-

XII

B. S. (L : 89/54), kobieta 23 letnia, leczona przez siedemnaście dni. Rozpoznanie potwierdzone sekcyjnie. Dwukrotne badanie odczynu hemaglutynacyjnego z płynem m.r i. raz z surowicą krwi wypadły ujemnie. (Tabela XII).

Tabela XII — B. S.

Krew			Płyn m. r.			
Hemagl.	Kontr.	Coombs	Hemagl.	Kontr.	Coombs	Komórki Białko
22.I	—	—	—	—	—	320/3 264 mg ⁰ / _o
27.I	—	—	—	—	—	800/3 396 „

PRZYPADKI NIEPEWNE

XIII

B. Z. (I : 188/54), kobieta 34 letnia. W czasie leczenia gruźliczej sprawy płucnej wystąpiły bóle głowy i nieznaczne objawy oponowe. Stwierdzono w płynie 80/3 komórek, 33 mg⁰/_o białka, 56 mg⁰/_o cukru; ciepłota dochodziła do 37,2°, a odczyn Biernackiego wynosił 5/16. W następnych badaniach zmiany w płynie m.r. nasiliły się, ale ustąpiły zupełnie w przeciągu dwu miesięcy, a już po miesiącu nie było dolegliwości ani objawów oponowych.

U tej chorej badano serologicznie płyn m.r. trzy razy, surowicę krwi cztery razy. Żadne z badań nie wykazało specyficznych przeciwciał w płynie, natomiast surowica krwi wywołała hemaglutynację we wszystkich czterech badaniach, aż do rozcieńczenia 1 : 160. Obraz kliniczny, skład płynu, przebieg nie przemawiają za rozpoznaniem rozlanego zapalenia opon, a raczej za przyjęciem t. zw. przemijającego odczynu oponowego w przebiegu zakażenia gruźliczego. Niestwierdzenie odczynów serologicznych w płynie można by uważać za wyraz szczególnego obrazu chorobowego, przemijającej, ograniczonej sprawy. Wiadomo nam, że w dalszym przebiegu zmiany płucne nasiliły się znacznie, nawrotu objawów oponowych nie było. (Tabela XIII).

Tabela XIII — B. Z.

Krew			Płyn m. r.			
Hemagl.	Kontr.	Coombs	Hemagl.	Kontr.	Coombs	Komórki Białko
18.III	1:160	—	—	—	—	80/3 33 mg ⁰ / _o
25.III	1:160	—	—	—	—	192/3 26 „
30.III	1:160	—	—	—	—	—
8.IV	—	—	—	—	—	268/3 237 „
14.IV	1:160	—	—	—	—	80/3 39 „

XIV

L. K. (l : 69/54), kobieta 17 letnia. Przyjęta z powodu bólów głowy, wymiotów i gorączki. Objawy oponowe, początkowo nieznaczne, nasiliły się później, a nieregularna gorączka utrzymywała się przez sześć tygodni. W pierwszym miesiącu leczenia wystąpiło opadnięcie prawej powieki górnej, w drugim rozpoczęła się postępująca poprawa, która w czwartym miesiącu doprowadziła do prawidłowego stanu. Zmiany w płynie m.r., znaczne w początku choroby, ustąpiły wśród wahań w przeciągu czterech miesięcy. Rentgenologicznie nie stwierdzono zmian w płucach, a tylko nieznaczne poszerzenie prawej wnęki; posiew płynu wypadł ujemnie.

Próby serologiczne wykonano dziesięć razy. W pierwszym tygodniu dwukrotne badanie nie wykazało przeciwciał w płynie m.r. Surowicę badano raz; miano wynosiło 1 : 5, wynik uważany za ujemny. W drugim tygodniu miano odczynu hemaglutynacyjnego z surowicą krwi wynosiło 1 : 80, odczyny z płynem były ujemne. Po sześciu tygodniach odczyn hemaglutynacyjny z płynem m.r. był we wszystkich badaniach dodatni, a miano jego wysokie; próby z surowicą antyglobulinową nie robiono. Surowica krwi dawała odczyn zlepekny w rozcieńczeniu 1 : 160. Dodatnie odczyny utrzymywały się do końca czwartego miesiąca, do ustąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów.

W tym wypadku, w którym nie stwierdzono gruźlicy, a posiew płynu wypadł ujemnie, swoiste przeciwciała stwierdzone wielokrotnie w płynie m.r. i w surowicy krwi przemawiają za rozpoznaniem gruźliczego zapalenia opon. Hemaglutynacja pojawiła się w czasie, kiedy zmiany w płynie cofały się już wyraźnie i poziom białka obniżył się znacznie; dodatni wynik odczynu utrzymywał się obok postępującej normalizacji płynu. Miano odczynu zlepekny z surowicą krwi narastało w pierwszych badaniach i utrzymywało się do końca badań na wysokim poziomie. (Tabela XIV).

XV

K. Cz. (l : 113/54), mężczyzna 32 letni. W wywiadzie ból głowy od dwu tygodni, ciepłota do 39° i zaburzenie przytomności. W klinice był przytomny, stwierdzono wyraźne objawy oponowe, objawów ogniskowych nie było. Rentgenologicznie stwierdzono włókniste zmiany w okolicy wnęk; posiew płynu m. r. dał wynik ujemny.

Tabela XIV — L. K.

Krew				Płyn m. r.			
Hemagl.	Kontr.	Coombs		Hemagl.	Kontr.	Coombs	Komórki Białko
20.I	1:5	—	—	—	—	—	400/3 478 mg ⁰ / ₀
22.I				—	—	—	288/3 363 „
27.I	1:80	—		—	—	—	
1.III	1:160	—		++++	—		266/3 108 „
12.III	1:160	—		1:8	—		240/3 95 „
18.III	1:160	—		1:16	—		72/3 112 „
25.III	1:160	—					32/3 79 „
30.III				1:8	—		96/3 85 „
8.IV	1:160	—		+	—		120/3 53 „
14.IV	1:160	—		1:8	—		40/3 72 „
21.IV	1:160	—		1:8	—		32/3 42 „

Po tygodniu ciepłota obniżyła się do stanu podgorączkowego, który trwał przez dwa miesiące. Objawy oponowe ustąpiły szybko, ale zmiany zapalne płynu utrzymywały się długo.

Badania serologiczne rozpoczęto około miesiąca po wystąpieniu pierwszych objawów. W siedmiu badaniach płynu nie uzyskano hemaglutynacji; próba z surowicą Coombsa raz dała niepewny wynik. Jednak surowica krwi wywołała hemaglutynację we wszystkich sześciu badaniach; miano wahało się od 1:160 do 1:20. Trudno dopatrzeć się związku między wynikami odczynów serologicznych a przebiegiem choroby. Podczas ksantochromii i wysokiego poziomu białka w płynie m.r. przeciwiał nie stwierdzono. Obecność przeciwiał swoistych w surowicy krwi przemawia za gruźliczą etiologią zapalenia opon. (Tabela XV).

Tabela XV — K. Cz.

Krew				Płyn m. r.			
Hemagl.	Kontr.	Coombs		Hemagl.	Kontr.	Coombs	Komórki Białko
1.III	1:160	—		—	—	—	600/3 108 mg ⁰ / ₀
12.III	1:80	—		—	—	—	264/3
18.III	1:40	—		—	—	—	180/3 135 „
25.III	1:20	—		—	—	—	72/3 111 „
30.III				—	—	—	
8.IV	1:20	—		—	—	—	88/3 132 „
14.IV	1:80	—		—	—	+-	144/3 125 „

WĄTPLIWY PRZYPADEK

XVI

S. M. (1:550/52, 1/53, 13/54, 205/54), 14 letnia dziewczynka, która przeżyła gruźliczy naciek płuca w drugim roku życia. Została

BADANIA POJEDYNCZE

XVII

C. J. (1:162/54), kobieta 20 letnia. Badanie kontrolne w rok po ukończeniu leczenia z powodu gruźliczego zapalenia opon, prosówkowej gruźlicy płuc, próchnicy kręgu L₁ i zimnych ropni żeber. Płyn m.r. o prawidłowym składzie nie zawierał przeciwciał, a miano odczynu hemaglutynacyjnego z surowicą krwi wynosiło 1:160.

XVIII

B. H. (1:97/54), kobieta 17 letnia. Po sześciu miesiącach leczenia z powodu zapalenia opon i prosówkowego wysiewu w płucach skład płynu był bliski prawidłowego stanu. Odczyn hemaglutynacyjny i odczyn Coombsa wypadły z płynem m.r. dodatnio.

XIX

J. M. (1:769/53), kobieta 24 letnia. Badanie kontrolne po leczeniu gruźliczego zapalenia opon (z płynu wyhodowano prątki Kocha). Przeciwciał w płynie nie stwierdzono.

XX

G. P. (1:167/53), kobieta 18 letnia. Badanie kontrolne trzynastu miesięcy po zachorowaniu na gruźlicze zapalenie opon (z płynu wyhodowano prątki Kocha). Odczyn hemaglutynacyjny wypadł z płynem m.r. ujemnie, z surowicą krwi dodatnio (1:20).

Badania kontrolne dotyczą różnych chorób z zajęciem opon, mózgu, rdzenia lub obwodowej części układu nerwowego. U 38 z nich wyniki były ujemne; płyn m.r. zbadano u wszystkich, surowicę krwi u większości z nich. Wśród tych ujemnych przypadków znajduje się jeden, u którego stwierdzono gruźlicze zmiany w stawie kolanowym, u innego włókniste zmiany w płucach. Wśród ujemnych są dwa wypadki ropnego zapalenia opon z ujemnym wynikiem bakteriologicznego badania płynu m.r.. Natomiast u jednego chorego na pneumokokowe zapalenie opon próba hemaglutynacyjna wypadła z płynem słabo dodatnio, a miano surowicy krwi wynosiło 1:40; u tego chorego nie znaleziono gruźliczych zmian ani klinicznie, ani rentgenologicznie. Nieswoiste dodatnie odczyny w surowicy krwi stwierdzono jeszcze u pięciu chorych; miano wynosiło 1:10,

1 : 20, 1 : 20, 1 : 40, 1 : 80, ale u trzech chorych, których surowica wywoływała hemaglutynację stwierdzono zmiany w płucach; u chorego z mianem 1 : 160 proces włóknisto-wytwórczy, u chorej z mianem 1 : 40 zrosty opłucnowe i indurację wnęk u chorego z mianem 1 : 10.

OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

Przedstawione badania obejmują szesnaście przypadków gruźliczego zapalenia opon uważanych za pewne, wedle dawniej podanych kryteriów, trzy przypadki niepewne, choć w jednym z nich był czynny proces gruźliczy w płucach i jeden przypadek wątpliwy.

Wśród tych dwudziestu chorych u jedenastu stwierdzono dodatni wynik odczynu hemaglutynacyjnego z płynem m.r., dodatni wynik próby C o o m b s a u siedmiu z piętnastu badanych i hemaglutynację z surowicą krwi u piętnastu na osiemnaście badanych.

Jeśli podzielimy przypadki na:

1) pewne (16): hemaglutynacja z płynem wystąpiła u 10 z 16, próba C o o m b s a u 7 z 14 badanych i hemaglutynacja z surowicą krwi u 12 z 14 badanych.

2) niepewne (3): hemaglutynacja z płynem dała wynik dodatni u 1 z 3, próba C o o m b s a dała raz wynik ujemny, u dwu nie badano; z surowicą krwi wynik próby hemaglutynacyjnej był dodatni u wszystkich trzech chorych.

3) wątpliwe (1): ujemny wynik wszystkich trzech prób.

Liczby te w zasadzie nie odbiegają od uzyskanych przez nas w dawniejszej serii badań i ogłoszonych w innej pracy. Jakkolwiek wykonano znaczną liczbę badań, wyodrębnienie jakichś typów nie wydaje się słuszne. Można jednak wysnuć pewne wnioski.

Surowica krwi powoduje częściej i regularniej hemaglutynację niż płyn mózgowo-rdzeniowy. Tak samo miana dodatniego odczynu z surowicą krwi przewyższają znacznie wyniki, które uzyskuje się z płynem m.r.. Wyniki odczynów są zmienne, a miano dodatnich waha się.

Trudno jest określić, jak wcześnie pojawiają się przeciwciała przeciw tuberkulinowe, ponieważ u jednych chorych nie można w przybliżeniu ustalić daty zachorowania, a inni zgłosili się po rozpoczęciu leczenia w szpitalach powiatowych. Jednak dość rzadko stwierdzano przeciwciała w pierwszych badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego. Natomiast w surowicy krwi występowały częściej od

początku badań. Stwierdzenie to można by tłumaczyć wzrostem przepuszczalności bariery krew-płyn po podrażnieniu, i tak chorobowo zmienionych, opon przez streptomycynę wprowadzaną do przestrzeni podpajęczynówkowych. Mniej przekonujące jest przyjęcie, że produkty rozpadu prątków, które wiążą przeciwciała, pojawiają się w większej ilości po pierwszych nakłuciach i zastrzykach antybiotyków. Nadmiar produktów rozpadu prątków mogłoby też tłumaczyć i niektóre późne ujemne wyniki odczynu hemaglutynacyjnego z płynem m.r.. Zagadnienie pochodzenia przeciwciał płynu omówimy później.

Podczas, gdy zwyczajnie w początku leczenia zmiany płynu narastają w związku z leczeniem, a później obniżają się dość regularnie, nie widać takiej prawidłowości w występowaniu przeciwciał. Jednak w okresie zdrowienia przeciwciała stwierdza się w płynie m.r. dość rzadko, a badania w okresie remisji są ujemne. Odmienne zachowują się przeciwciała w surowicy krwi; choć miano ich, jeśli badać wielokrotnie, wykazuje wahania, są obecne w czasie choroby, utrzymują się zwykle w okresie zdrowienia, a prawdopodobnie i remisji. Jest to zrozumiałe.

Miedzy przytoczonymi przypadkami były dwa pewne, w których odczyn hemaglutynacyjny wypadł zawsze ujemnie. W jednym, o niepomysłnym zejściu, leczonym przez siedemnaście dni, dwa badania nie wykazały przeciwciał w płynie m.r., ani w surowicy. W innym, bardzo ciężkim, przypadku prosówkowej gruźlicy płuc i zapalenia opon, który skończył się pomyślnie, w dwudziestu badaniach nie uzyskano hemaglutynacji ani z surowicą krwi, ani z płynem mózgowo-rdzeniowym, a tylko przy użyciu surowicy przeciwiglobulinowej stwierdzono niekompletne przeciwciała, raz równocześnie we krwi i w płynie m.r., a raz tylko w płynie.

Można by wysnuć wniosek, że istnieje związek przyczynowy między niepomysłnym lub ciężkim przebiegiem choroby, a nieobecnością przeciwciał aglutynujących. Podobnie u chorego B. R. w okresie zaostrzenia, opornie przebiegającego zapalenia opon, stwierdzono w ósmym i dziewiątym miesiącu choroby tylko niekompletne przeciwciała. Jakkolwiek uważa się, że przeciwciała wykrywane w próbach hemaglutynacyjnych nie odgrywają roli w odporności (wg. K w a p i ń s k i e g o), stwierdzenia takie mogą świadczyć o areaktywności lub o słabej odczynowości ustroju, które powodują brak przeciwciał lub występowanie ich w tak małej ilości, że

wiążą je w zupełności produkty rozpadu prątków. Liczba przypadków jest zbyt mała by poprzeć takie uogólnienie, tym bardziej, że nie przemawiają za tym niektóre inne nasze spostrzeżenia.

Na wyróżnienie zasługuje przypadek *B. Z.*, w którym nietypowy wynik badania płynu m.r. i bardzo szybka poprawa przemawiają raczej za przemijającym odczynem oponowym, lub ograniczoną sprawą, niż za rozlanym gruźliczym zapaleniem. U tej chorej trzykrotne badania nie wykazały przeciwciał w płynie m.r., podczas gdy miano ich we krwi było wysokie. Prawdopodobnie w tym wypadku przepuszczalność bariery krew-płyn, mimo zapalnego odczynu opon i wprowadzania streptomycyny, była mała. Przeciw przyjęciu nadmiaru antygeny w płynie przemawia szybkie cofnięcie się objawów chorobowych; prawdopodobniejsze jest, że nie było przeciwciał. Czasem jednak, jeśli miano surowicy jest wysokie przeciwciała mogą przejść do płynu m.r. nawet jeśli przepuszczalność bariery nie jest zwiększona. Z drugiej strony nieobecność przeciwciał w płynie m.r. świadczy także, że nie było produkcji ich w obrębie worka oponowego. Można by łączyć to stwierdzenie z przebiegiem choroby przemawiającym za przyjęciem przemijającego odczynu lub ograniczonej sprawy, która wygoiła się szybko.

W jednym z niepewnych przypadków (*L. K.*) o typowym obrazie klinicznym i składzie płynu nie stwierdzono ani prątków w płynie, ani zmian gruźliczych w ustroju; dlatego zaliczono go do niepewnych. Wielokrotne badania serologiczne dały dodatnie wyniki w znacznej większości badań, zarówno płynu m.r., jak surowicy krwi. Początkowo odczyny były ujemne. Surowica krwi nabrała właściwości zlepnych przed płynem m.r.. Dodatnie odczyny utrzymywały się jeszcze w okresie zdrowienia. W tym wypadku stałość odczynów zlepnych i wysokie ich miano przemawiają mocno za rozpoznaniem gruźliczego zapalenia. Ważne wydaje się stwierdzenie wysokiego miana przeciwciał przeciw tuberkulinowych w surowicy chorej, u której nie znaleziono gruźliczych zmian poza układem nerwowym. Także przypadek *K. Cz.* zaliczyliśmy do niepewnych ponieważ nie stwierdzono prątków w płynie, ani gruźliczych zmian, choć obraz chorobowy i zmiany płynu przemawiały za gruźliczą etiologią. Od zwykłego przebiegu odbiega tylko wczesność ustąpienia objawów oponowych t.j. po dwu tygodniach leczenia. U tego chorego w siedmiu badaniach, w drugim i trzecim miesiącu choroby, nie stwierdzono przeciwciał w płynie m.r., ale odczyn z surowicą

krwi był dodatni od pierwszego badania, które wykonano dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia, a przypuszczalnie miesiąc od zachorowania.

Tym przypadkom można przeciwstawić chorą S. M., u której początkowo skład płynu nie był całkiem typowy dla gruźliczego zapalenia, nie znaleziono gruźlicy narządowej i posiew płynu wypadł ujemnie. Z wywiadu wynikające przebycie naciekowej sprawy płucnej w dzieciństwie i długotrwała wysoka gorączka przemawiały za rozpoznaniem gruźliczego zapalenia opon i zadecydowały o kierunku leczenia. Nawrót choroby po roku nie przeczy temu rozpoznaniu. Jednak badania serologiczne wykonane w okresie nawrotu piętnaście razy nie potwierdzają rozpoznania. Odległe późniejsze badania kontrolne nie wykazały żadnych objawów chorobowych. Rozpoznanie uważamy za wątpliwe; nie można jednak wyłączyć gruźlicy na podstawie ujemnego wyniku badań serologicznych.

Mimo, że zagadnieniu występowania przeciwciał w płynie m.r. poświęcono dość dużo badań, sprawa nie jest dotychczas jasna. Najlepiej poznano występowanie reagin kilowych.

Kiła wywołuje, tak samo, jak gruźlica, odporność śródzakaźną jednak między obu sprawami zachodzi w tym względzie istotna różnica. Reaginy kilowe stwierdza się we krwi zwykle dopiero po generalizacji zakażenia, a proces gruźliczy powoduje produkcję przeciwciał głównie w otoczeniu ogniska i prowadzi szybko do alergizacji ustroju. Wedle Gernet-Rieux i Taquet odczyn hemaglutynacyjny nie zależy od stanu alergizacji. Po szczepieniu B. C. G. uzyskuje się niekiedy hemaglutynację, zanim odczyny skórne dają wynik dodatni.

Prawidłowy płyn m. r. nie zawiera antygeny ani przeciwciał, jak długo przepuszczalność bariery krew-płyn nie jest zwiększona. Weil i Kafka stwierdzili, że porażenie postępujące, zapalenia opon powodują przechodzenie prawidłowego amboceptora hemolitycznego do płynu, a wedle Singera i Woldricha zdarza się to i w uremii, cukrzycy, nefrozie. Herman i Halber i inni nie znaleźli w prawidłowym płynie zdrowych ludzi hemaglutynin ani izoaglutynin; przechodzenie ich powodują zapalenia opon, płasawica, guzy mózgu. Badając grupowe izoprzeciwciała w płynie Milgrom i Świerczyńska stwierdzili, że niekompletne przeciwciała przechodzą do płynu m. r. łatwiej od kompletnych, co można odnieść do mniejszej wielkości ich drobin. Z pośród 52 dodatnich płynów tyl-

ko 11 dawało odczyn P a n d y e g o, a w wielu płynach o zwiększonej zawartości białka nie było przeciwciał. Natomiast jeśli miano przeciwciał surowicy jest wysokie mogą one przejść do płynu; w takim wypadku K r a l (wedle K a f k i) metodą bromową nie stwierdził zmiany przepuszczalności bariery. W naszych badaniach okazało się, że przeciwciała przeciw tuberkulinowe pojawiają się częściej i wcześniej w surowicy krwi niż w płynie m. r., czasem równocześnie lub wyłącznie we krwi. W tej serii badań nie widzieliśmy by dodatni wynik odczynu zlepnego z płynem wyprzedził odczyn z surowicą krwi. Tak samo nie stwierdziliśmy zależności wyniku dodatniego odczynu zlepnego z płynem od poziomu białka.

Dotychczas nie uzyskaliśmy płynu mózgowo-rdzeniowego większej liczby gruzlików bez zajęcia opon. W kilku przypadkach, które badaliśmy, płyn m. r. nie zawierał przeciwciał przeciw tuberkulinowych. Podobnie u chorej B. Z., u której zmiany w płynie szybko ustąpiły, miano odczynu zlepnego z surowicą krwi było wysokie (1 : 160), a płyn m. r. trzykrotnie badany nie dał hemaglutynacji, ani odczynu z surowicą antyglobulinową.

W gruzliczym zapaleniu opon mózgu antygen znajduje się w tkance stykającej się bezpośrednio z płynem mózgowo-rdzeniowym, istnieją warunki powstawania przeciwciał w obrębie worka oponowego, w ośrodkowym układzie nerwowym. Ale proces gruzliczy w układzie nerwowym jest wtórny, z reguły istnieje choćby małe ognisko zakażenia poza układem nerwowym. Dlatego należy liczyć się z obecnością przeciwciał w surowicy bez względu na zajęcie układu nerwowego. Ponieważ zapalenie opon powoduje wzrost przepuszczalności bariery, przeciwciała płynu mogą być krwiopochodne.

Wiadome jest, że reaginy wassermanowskie mogą przejść do płynu wskutek zapalenia opon lub blokady dróg płynowych z zastoinowym płynem. Taki przypadek, w którym histologiczne badanie wyłączyło kiłę układu nerwowego opisali K a f k a i K i r s c h b a u m. Ale K a f k a opisał też przypadek gruzliczego zapalenia opon, w którym odczyn Wassermanna był dodatni we krwi, a ujemny w płynie. Nie ma reguły, możliwości są różne.

Wcześniej starano się wyjaśnić doświadczalnie miejsce powstawania przeciwciał płynu m. r., jednak wyniki tych badań nie są jednoznaczne. S a l i n i R e i l l y (wedle K a f k i) stwierdzili po wprowadzeniu zabitych pałeczek duru do worka oponowego wystąpienie przeciwciał najpierw w surowicy, później w płynie. Kiedy

jednak podali żywe prądkie gruźlicy, przeciwciała wiążące dopełniacz pojawiły się najpierw w płynie, a później w surowicy.

Ważne są próby krzyżowego uodparniania. M u t e r m i l c h wprowadzał dooponowo przecinkowce cholery, a dootrzewnowo pałeczki duru; w płynie znalazł przeciwciała tylko przeciw przecinkowcom cholery, a we krwi były przeciwciała przeciw obu zarazkom. W podobnych doświadczeniach I l l e r t stwierdził w płynie m. r. przeciwciała przeciw obu antygenom, ale przeważały skierowane przeciw antygenowi wprowadzanemu podpotylicznie. Duże znaczenie przypisuje się doświadczeniom P l a u t a i G r a b o w a. Z badań tych autorów wynika, że wprowadzenie do zbiornika mózdkowordzeniowego 0,5 ml. 0,1% roztworu cytrynianu sodowego nie powoduje przejścia normalnego amboceptora krwi do płynu, ale skutek taki ma wprowadzenie do zbiornika 0,6 ml 50% zawiesiny krwinek baranich. Po kilkakrotnym wprowadzeniu do zbiornika pałeczek duru pojawiają się w płynie swoiste przeciwciała, a miano ich rośnie. Zwierzętom uodpornionym dożylnie wprowadzano do zbiornika antygen homologiczny lub heterologiczny; w pierwszej grupie miano płynu było wyższe i przeciwciała utrzymywały się dłużej. Autorzy ci nie stwierdzili równoległości w występowaniu przeciwciał w surowicy i w płynie m. r. Nie było też widocznych zależności występowania ciał odpornościowych od pleocytozy płynu. Przeciwciała utrzymywały się w płynie dłużej aniżeli we krwi. E n d e r s z uodparniał chorych na porażenie postępujące i schizofrenię zastrzykami podskórnymi, domięśniowymi, śródżylnymi, i u wszystkich stwierdzał obecność swoistych przeciwciał w płynie m. r. Płyn był poza tym u chorych na schizofrenię niezmienny. Autor ten uważa, że przeciwciała płynu m.r. pochodziły z krwi (wedle K a f k i). K a f k a podaje także badania F r e u n d a, który uodparniał króliki przeciw durowi; oznaczając poziom przeciwciał surowicy jako 100, miano mózgu wynosiło 0,8, a płynu m. r. 0,3. Przeciwciała pojawiły się w mózgu wcześniej niż w płynie m. r.

Na podstawie analizy piśmiennictwa K a f k a przychyliła się do zdania tych autorów, którzy przyjmują powstawanie reagin wassermannowskich płynu wewnątrz bariery krew-płyn. Za powstawaniem miejscowym innych przeciwciał przemawiają wyżej podane doświadczenia badania M u t e r m i l c h a, I l l e r t a, przede wszystkim P l a u t a i G r a b o w a.

Niełatwo jest odpowiedzieć na pytanie gdzie w układzie nerwowym powstają przeciwciała. Freund stwierdzał je najpierw w mózgu później w płynie, a wiadome jest, że przechodzenie z mózgu do płynu m. r. nie natrafia na przeszkody. K a f k a przypuszcza, że w mózgu komórki glejowe i histiocyty mogłyby produkować przeciwciała; S e p p czynność tę przypisuje pajęczynówce.

W naszych badaniach wyniki dodatnie próby hemaglutynacyjnej były bardziej stałe i częstsze w surowicy krwi, aniżeli w płynie m. r. Miano surowicy było zawsze znacznie wyższe. To ostatnie stwierdzenie nie powinno jednak wpłynąć na wnioskowanie o miejscu powstawania przeciwciał, ponieważ znana jest mała zdolność układu nerwowego do wytwarzania tych ciał. Także K a f k a podkreśla, że przeciwciała powstają w obrębie układu nerwowego wolniej aniżeli we krwi i osiągają niższe miano, które spada nie tak szybko jak w surowicy. Mogą też istnieć różnice w zachowaniu się płynu pobranego na różnych wysokościach; np. znane są przypadki porażenia postępującego, w których odczyn Wassermanna wypadł dodatnio w płynie z kanału kręgowego, a ujemnie w płynie komorowym (wg. K a f k i).

Nie rozporządzamy seriowymi badaniami u dzieci, tylko małą liczbą pojedynczych badań, których nie włączyliśmy do niniejszej publikacji. U większości próba hemaglutynacyjna wypadła ujemnie we krwi i w płynie m. r., co można odnieść do mniejszej zdolności ustroju małego dziecka do produkcji przeciwciał. Dwa razy stwierdzono dodatni wynik odczynu C o o m b s a z surowicą krwi. U dwojga dzieci, u których odczyn hemaglutynacyjny z surowicą krwi osiągnął miano 1 : 160, także i płyn powodował hemaglutynację. Przepuszczalność bariery jest we wczesnym dzieciństwie większa niż w późniejszym wieku.

Zarówno proces zapalny opon, jak i regularne wprowadzanie do worka oponowego obcych substancji (leków) działających drażniąco, powodują wzrost przepuszczalności bariery krew-płyn. Sam proces zapalny powoduje przechodzenie białka do płynu i razem z innymi globulinami mogły by przejść do płynu przeciwciała. Ale zarówno Milgrom i Świerczyńska nie stwierdzili zależności obecności w płynie izoprzeciwciał grupowych od wyniku odczynu Pandeygo, ani w naszych badaniach nie widać związku między wynikiem badanych odczynów, a poziomem białka w płynie. Wydawało się nam, że ksantochromiczny płyn czasem wywołuje hemolizę. Nie zawsze wykonywaliśmy próbę C o o m b s a równocześnie we krwi

i w płynie m.r., kilkakrotnie jednak zauważyliśmy równoczesne występowanie dodatnich wyników w obu środowiskach.

Tym rozważaniom należy przeciwstawić te spostrzeżenia, które wykazują, że mimo zapalnego stanu opon i wysokiego miana odczynu hemaglutynacyjnego z surowicą krwi w płynie m. r. utrzymywał się stale ujemny wynik prób.

W tej serii badań nie widzieliśmy przypadku wielokrotnie badanego, w którym by płyn zawierał swoiste przeciwciała, których nie było w żadnym badaniu surowicy krwi. W dawniejszej pracy podane są przypadki zarówno dodatniego odczynu hemaglutynacyjnego płynu m. r., jak i dodatniego wyniku próby C o o m b s a przy ujemnym wyniku badania surowicy krwi. Nie były to jednak seriowe badania. Obecnie przedstawiony materiał wyraźnie wykazuje wahania w wynikach kolejnych badań, dlatego nie możemy oprzeć się w tym względzie na przypadkach podanych w poprzedniej pracy.

Jednak opierając się na przytoczonych doświadczeniach różnych autorów, na wiadomościach o powstaniu reagin kiłowych w obrębie układu nerwowego, na utrzymywaniu się w niektórych naszych przypadkach ujemnych wyników badania płynu mózgowo-rdzeniowego, podczas gdy próby z surowicą wypadały silnie dodatnio, możemy przyjąć, że wykazane w naszych badaniach przeciwciała przeciw-tuberkulinowe płynu m. r. są choćby w części miejscowego pochodzenia.

Do wyjaśnienia poruszonych wątpliwości co do czasu i miejsca powstawania tych przeciwciał mogły by przyczynić się badania zwierząt, u których uda się wywołać doświadczalnie gruźlicze zapalenie opon.

PIŚMIENNICTWO

Poza pracami podanymi w pracy: Stein W. i Tuszkiewiczowa M.: Neurol., Neurochirurg. i Psychiatria Polska 1954, 375—382. 1. Avezzug G.: Policlinico 58/8, 236—243, 1951 (Excerpta VIII). 2. Kafka V.: Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie und Ihrer Grenzgebiete XXI/7 311—341, 1953. 3. Kwapiński J.: Przegl. Lek. X/4, 121—131 1954. 4. Milgrom F. i Świerczyńska Z.: Pol. Tyg. Lek. V/25, 26, 818—821, 1951. 5. Milgrom F. i Świerczyńska Z.: Arch. Immunol. i Terapii Doświadczalnej, II, 71—88, 1954. 6. Stein W. i Tuszkiewiczowa M.: Neurol. Neurochirurg. i Psychiatria Polska. W druku. 7. Verstraeten J. M.: Belg. Tijdschr. Geneesk. 8/14, 648—54, 1952 (Excerpta VIII).

РЕЗЮМЕ

Исследования проводились на 12-и несомненных случаях, 3 правдоподобных и 1 сомнительном случае. Во всех этих случаях несколько раз были производимы реакции с цероброспинальной жидкостью и с сывороткой крови. Не установлена ясно выраженная связь результата реакций жидкости ни относительно количества клеток, ни относительно количества белков в жидкости. В некоторых положительных случаях титр жидкости снижался с исчезанием симптомов болезни. Титр сыворотки удерживался обычно на высоком уровне.

В нескольких случаях были обнаружены антитела прежде всего в сыворотке крови, но чаще всего одновременно и в крови и в церебро-спинальной жидкости. Титр сыворотки всегда был значительно выше титра жидкости. В некоторых несомнительных случаях пробы постоянно давали отрицательные результаты.

В правдоподобных случаях, когда у больных не обнаружено ни палочек Коха в жидкости, ни туберкулезных очагов, неоднократно полученные положительные результаты проб говорят в пользу туберкулезной этиологии.

Опираясь на известные из научной литературы экспериментальные исследования и на данные о происхождении сифилитических реакций жидкости, авторами выдвигается предположение, что обнаруживаемые ими антитела являются, быть может, частично местного происхождения.

SUMMARY

In a series of 12 cases of sure diagnosis and 3 probable cases tests were repeatedly performed in the cerebro-spinal fluid and in the blood serum. The results were inconstant and no clear relation with the cell-count and albumin content of the cerebro-spinal fluid could be found. In some positive cases the titer of cerebro-spinal fluid fell with the developing remission, that of the blood serum remained rather high.

The looked-for antibodies were in some cases found first in the blood, but oftener appeared simultaneously in both mediums. The serum-titer regularly surpassed that of the cerebro-spinal fluid. Some sure cases yielded negative results.

In probable cases, in which neither signs of tuberculous infection nor a positive liquor-culture supported the diagnosis, serially positive serologic tests plead for a tuberculous process.

In spite of the low titer and of its late turning into positive, the antibodies of the cerebro-spinal fluid are thought to be partly of local origin. This view is based on the experimental studies published in the literature of the subject, which concern various antigens and the nature of the luetic reagins of the cerebro-spinal fluid.