

Prof. dr. FRANTIŠEK PATOČKA

SOUČASNÉ NÁZORY NA RHEUMATICKÉ VIRY.

Zvláštní otisk

z „ČASOPISU LÉKAŘŮ ČESKÝCH“,

čís. 9, roč. 1940.



V PRAZE 1940.

NÁKLADEM VLASTNÍM. - TISKEM DR. ED. GRÉGRA A SYNA V PRAZE.

Současné názory na rheumatické viry.*)

Prof. dr. FRANTIŠEK PATOČKA.

Vážené shromáždění,

mám za úkol informovati vás krátce o současném stavu názorů na rheumatické viry, pokud jsou tyto doménou mikrobiologa. Můj přehled bude stručný a snad se některým z vás, kteří toužíte po zevrubném poučení, může zdátí příliš stručný a proto neúplný. Nemá to býti omluvou, ale ze skutečně rozsáhlé literatury za přibližně posledních 5 let jsem nabyl dojmu, že naprosto přesné, i účelně urovnáné vyličení výtěžku z příslušné literatury nejen nevede k vyjasnění problému rheumatismu, výbrž spíše naopak: zvyšuje zmatek až o groteskně neoprávněně hypothesy, mezi nimiž je jen velmi těžko nalézti zrnko pravdy.

Můj souborný dojem o našem vědění z oboru rheumatismu je asi takový: není snad problému v mikrobiologii, v němž by tvůrčí fantasie nejrůznějších »objevitelů« měla volnější pole působnosti, v němž by bylo více protichůdných hypothes, ale za to méně jistého, nežli je rheumatismus. Bakteriologovi, který neměl dosud příležitosti v tomto oboru experimentálně pracovati, nezbývá nic jiného, nežli aby ty názory sebral, poněkud uspěrádal a roztrídil a předložil odbornému publiku bez vlastního přesvědčivého kreda k prostudování. Smí si dovoliti nejvýše jednu věc, t. j. označiti některé z těchto hypothes za pravděpodobné a na takové, které vlastně jsou pouze mikrobiologickým

*) Přednáška na schůzi sdružených společností: Ligy proti rheum., kardiologické a otorhinolaryngologické společnosti 25. I. 1940.

kuriosem. Této cesty jsem se držel i já ve své přednášce. To vám také vysvětluje, proč budu mluvit o virech rheumatických a nikoliv o viru rheumatickém. Koncem úvodu však musím přiznati, že můj osobní zájem a závažné důvody věcné mne nutí přece jen k tomu, přiznati jednomu z virů rheumatických větší právo na skutečnou existenci. Je to filtrovatelný virus akutního kloubního rheumatismu, zatím ještě spíše tušený, nežli známý, který však dle mého názoru má největší naději na to, býti prokázán jeko specifický činitel akutní polyarthritidy. Snad jsem také pod dojmem této velmi pravděpodobné možnosti svůj přehled poněkud adaptoval, což bych rád, aby mi nebylo vyčítáno. Prosím, neočekávejte ode mne nějakou přesnou klasifikaci rheumatismů podle pathologicko-anatomických, nebo klinických kriterií, jak je uvádí na příklad ve své knize profesor Pelnář, jehož rozdelení je jedním z nejlepších a nejpřehlednějších, jež znám, a to, že bych ke každé té formě rheumatismu uvedl, co jest jejím pravděpodobným etiologickým vyvolavatelem. Není to prostě vůbec možno. A jelikož naše vědění z důvodů níže uvedených pokračuje a bude pokračovati jenom velmi pomalu, nevěřím, že by se to v dohledné době mohlo podařiti. Nechávám proto nejrůznější formy ostatních rheumatismů, na něž jste z klinické praxe zvyklí, bez etiologického doplňku, abyh se vyhnul určitým nejasnostem, na něž ostatně i Pelnář naráží, jako na příklad, že dle něho dvě naprosto různé choroby, t. j. akutní a primárně chronický rheumatismus by přece jen mohly býti vyvolány týmž etiologickým agens (dle některých hypothes).

Myslím, že již tento beznadějný úvod vás zbavil naděje, že bych vám mohl pomocí objasnití četné fundamentální otázky, na které buď vůbec nenačázíte jednoznačné odpovědi, nebo odpovědi několik, každou úplně jinou. Jedno však můžete po-

važovati za prokázáno, že nejtypičtější a co do rozsahu i dosahu daleko nejvýznamnější ze všech rheumatismů, to jest akutní kloubní polyarthritida jest chorobou, jejíž etiologické probádání zůstane již naprosto jistě v rukou mikrobiologů, a je otázkou dalších let pilných pokusů, podaří-li se prokázati za specifické agens buď filtrovatelný virus, nebo přímý účinek jiného činitele mikrobielního, nebo konečně alergický stav některým z těchto činitelů vyvolaný. Tím jsem vám současně naznačil tři hlavní možnosti, jichž se hodlám přidržet v dalším průběhu své přednášky. Jako dodatek maznačím, co si může bakteriolog troufat soudit o primárně chronických rheumatismech nebo chronických rheumatismech, vzniklých na basi kdysi akutního rheumatismu, kteréžto poslední Pevnář — na rozdíl od jiných — neuznává. Poslední ovšem přičiním jen velmi opatrně a mohu říci se značným sebezapřením, neboť co může říci bakteriolog jistého o těchto tak záhadně vznikajících a probíhajících formách rheumatické choroby, v níž se prolíná tolik složek a faktorů mikrobiologických i jiných, když se vymyká jeho exaktnímu poznání agens choroby klinicky tak jasné i vyhnaněné, jako je choroba Bouillaudova?

Dříve nežli přikročím k pokusu o výčet etiologických agens dle svrchu naznačeného schematu, pokusím se v několika větách obhájiti mikrobiologii, to jest v prvé řadě bakteriologii a serologii humánní před výtkou, že nevěnovala dostatek píle a námahy smaze o konečné probádání etiologického problému rheumatismu. Bylo vykonáno velmi mnoho pokusů, jak o tom nejlépe svědčí rozlehlá literatura, ba snad až příliš mnoho, často od lidí k tomu nekvalifikovaných, kteří jen zvýšili zmatek v této otázce a při tom někdy podávali důkazy na první pohled tak přesvědčující, že ovládli na řadu let celý vědecký názor a svedli řadu epigonů k neplodnému badání na neprospěch pravého poznání.

Jedním z nejnápadnějších příkladů tohoto secestí je nauka hájená Loewensteinem a jeho spolupracovníky o tuberkulóze v etiologii rheumatismu. V nedostatku píle nebo zájmu tedy příčina bakteriologických neúspěchů nemí. Tkví daleko hlouběji, v podstatě samé choroby a v obtížích, spojených se získáváním pathologických produktů vhodných ke studiu. Přesto, že jsou statisíce lidí, kteří ročně onemocnění akutním rheumatismem, umírají jich jen nepatrný zlomek procenta v akutní fázi choroby. Odebíratí pak materiál punkcí kloubů na výši onemocnění jen za účelem experimentálního studia, jest zřejmě methoda, kterou se z pochopitelných důvodů neodváží mnoho kliniků provésti. Je zde vlastně jediná možnost, jak získati pathologický materiál v dostatečném kvantu, to jest studium punktátů z komplikací rheumatických, a to perikarditidy, eventuálně pleuritidy. Tyto komplikace však nejsou ani zdaleka tak časté, jako akutní onemocnění samo, a přesto, že většina novodobých prací vychází právě ze studia těchto, bude nutno na konec přece jen dokázati, že jsou absolutně určitě výrazem též infekce a nikoli vyvolány nějakým infektem sdruženým. Je možno ovšem velmi důkladně studovati rheumatické změny, které přivodily smrt zasažením aparátu kardiovaskulárního, ale zde opět zbývá dokázati, že tyto změny určitě jsou vyvolány persistujícím samotným virem (zde myslím virus v nejširším slova smyslu, t. j. jako francouzští autoři jakékoli infekční agens, a nejen pouze viry filtrovatelné), nikoli infekcí přidruženou. Pokud se průkaz tohoto infekčního činitele nedáří, je to možno vysvětliti tím, že ho zbývá v těchto pathologických lesích po dlouhé době trvání choroby mizivé kvantum, a že i tento nepatrný zbytek rychle po smrti zachází. Dokladů, že je to možné, máme v mikrobiologii nesčetně. Každý, kdo se obírá experimentální chřípkou, ví velmi dobře, jak je poměrně snadno

dokázati na citlivém zvířeti chřipkový virus z lidského nosohltanu druhý nebo třetí den od počátku nemoci, to jest v nejakutnější fázi choroby, a jak je prakticky téměř nemožno jej prokázati post mortem z lidských bronchopneumonických ložisek, ačkoliv nikdo nepochybuje o tom, že právě rozbujení viru v plicích je jejich vlastní příčinou a že jsou tedy projevem jeho maximální virulence. Pátrání po viru (opět virus v nejširším slova smyslu) v suponovaném místě vzniku infekce do lidského těla, když příkladu na tonsilách, je sice cesta na první pohled schůdná, ale při bližším rozvážení opět jenom nepřímá. Ostatně, jak víme opět od jinud z mikrobiologie, v okamžiku, kdy dojde k projevu ve vlastním citlivém orgánu, může být agens na místě vzniku v kvantu již prakticky nedokazatelném. Ještě mnohem těžší je úkol, hledati agens při chronických formách, kde je zpracovatelného pathologického produktu naprostý nedostatek, nebo prokazovati jej i u akutní formy v krvi, kde jistě rovněž cirkuluje. Poslední metoda zvláště často vede k omylům, neboť všechno to, co se do krve při tomto nesporně celkovém onemocnění druhotně dostane a dostati musí, bývá nesprávně považováno za agens primární. Spočívá tedy prvá základní nesnáz bakteriologů v nedostatku pathologického substrátu, vhodného ke studiu. Druhou, stejně důležitou příčinou našich dosavadních neúspěchů je okolnost, že se nepodařilo dosud nalézti experimentální zvíře, které by bylo specificky citlivé na lidské rheumatické viry tak, aby se u něho dalo reprodukovati příslušné lidské onemocnění ve svých nejrůznějších formách a projevech, odpovídajících zejména jak klinicky, tak pathologicko-anatomicky chorobě lidské. Nemí vyloučeno, že tato druhá nesnáz bude překlenuta, jako se stalo poslední dobou u chřipky, ale je i možno, že se ukáže prakticky neřešitelnou, jažko je tomu dosud u letargické encefalitidy typu Econ-

nomova. Vždyť my neznáme dříve s jistotou ani přirozené onemocnění laboratorních zvířat, které by bylo analogické lidské akutní polyarthritidě, s výjimkou nálezu Collierova z r. 1939, jenž našel u krys přirozenou infekční polyarthritidu, vyvolanou přenosným agens, sice neviditelným, ale také neprocházejícím filtry, o které tvrdí, že její poměr k lidskému rheumatismu je asi takový, jako poměr krysí lepy k lepře lidské. Jeho nález však, pokud jsem mohl zjistiti, zůstává ojedinělým a jsou tedy naše naděje na brzké vypátrání etlivého zvířete velmi malé.

V předeslaném jsem uvedl, že názory o etiologii akutního kloubního rheumatismu je možno rozdělit do tří hlavních skupin. Prvá skupina názorů předpokládá, že vyvolavatelem jest nějaké bakterium v nejširším slova smyslu, které svým přímým pathogenním účinkem vyvolává chorobné příznaky se všemi důsledky. Při studiu etiologie celkem již nezáleží na tom, zdali je primární ložisko onemocnění v tonsilách a z něho sekundárně jsou zachváceny klouby a systém kardiovaskulární, nebo zda tonsily jsou jenom vstupní branou infekce, jako kdy příkladu u poliomyletitidy. Z nich by pak okamžitě nastala infekce celková, patrná hlavně v zachvácení srdece a cév, při čemž onemocnění kloubů a zachvácení jiných serosních blan, zejména perikardu, pohrudnice nebo peritonea je symptomem souřadným, jak usuzují francouští autoři a Pelnář. V každém případě jde nesporně o onemocnění generalisované, vyvolané určitým bakteriálním agens, usídleným přímo v místě pathologických změn, cirkulujícím určitou dobu v krvi nebo vyvolávajícím tyto změny ze vzdálenějších ložisek jedovatými produkty. Tento etiologický názor o rheumatismu je právě dokládán nepestřejšími nálezy kultivačními, serologickými i experimentálními, mezi nimiž jsou ora záhadná bakteriologická kuriosa, svědčící někdy jak o slá-

bém bakteriologickém vzdělání, tak i o sebevědomí autorů. Všechna tato agens bývají kultivována v největším kvantu z krve intra vitam oděbrané rheumatikům na výši choroby, ve druhé řadě z předpokládané porta invasionis, to jest z tonsil. Menší množství případů bylo ověřeno postmortálně kultivací z nitroblány srdeční a nejmenší počet z průvodních exsudátů pleuritických i perikardiálních, eventuelně ze zachvácené kloubní synovie. Z bakterií takto nalezených, jež byly postupně přijímány a zase odvolávány jako vyvolavatelé akutního rheumatismu, má spíše jen historickou zajímavost bacil Anchalmův, nověji určitě identifikovaný jako bacil plynové flegmony, o kterém samozřejmě bylo velmi brzo prokázáno, že nemůže být agens tohoto onemocnění, ačkoliv se dosti často v krvi rheumatiků nachází, jak můžeme i my podle svých zkušeností potvrditi. Záhadným agens zůstává Levaditiho *streptobacillus moniliformis*, velmi pravděpodobně actinomyceta parasitující v ústech krys (*actinomyces muris*), která bývá pokládána za jednoho ze dvou možných vyvolavatelů horečky z kryšího kousnutí. Zde právě nacházíme • odezvu těžké methodické závady, to jest nedostatek vhodného pathologického produktu ke studiu kultivačnímu i experimentálnímu. Kdyby byl dostatečně často vyšetřován obsah čerstvě zachvácených kloubů a ve větší míře vyšetřování přístupny naprostě rané lése srdeční, bylo by se asi záhy přišlo na to, že jsou v převážné většině případů sterilní, to jest prosty jakýchkoliv běžných bakterií, a směr experimentování by byl již dávno asi obrácen jiným směrem. Jelikož však z nedostatku pathologických produktů nezbylo, než vyšetřovati krev z hemokultur a dále výtěry z předpokládané porta invasionis, muselo se nutně přijíti na streptokoka jako jednoho z nejčastějších mikrobů, sídlícího na tonsilách i relativně zdravých, a přicházejícího při nejrůznějších příležitostech ať z hořeních nebo

nejdolejších částí zažívacího traktu do krve. V této pak dle našeho dnešního názoru jeho přítomnost sama o sobě neznamená nic jiného, nežli náhodnou bakteriemii, již lze etiologicky hodnotiti jenom při příslušném klinickém podezření a opětované zdařené kultivaci přesně téhož zárodku. Ze streptokoků nejčastěji tímto způsobem, to jest z anginy nebo z krvi rheumatiků získaných, rozhodovalo se dlouho mezi dvěma druhy, jakožto možnými etiologickými činiteli, a to mezi streptokokem hemolytickým a tak zvaným streptokokem viridujičím. Nemá smyslu uváděti celou řadu autorů, prokazujících streptokoky ať už jedny nebo druhé za etiologické činitele akutního rheumatismu, stačí, když ze starších upomenu na Rosenowa, jenž aby přemohl různé nejasnosti, předpokládá u streptokoků tak zvanou organotropii, při čemž akutní rheumatismus je vyvoláván zvláštní odrůdou streptokoků arthrotropních. Než přísná arthrotropie streptoková, kterou dokazoval i experimentálně, nebyla v témže rozsahu prokázána již nikým jiným. Václav circa nejenže nevyvolal experimentálně streptokoky kloubních změn, podobných lidské polyarthritidě, nýbrž nemohl je ani po dlouhé řadě pasáží na klouby rádně adaptovati. Přesto však i v novější době nacházíme badatele všech národností, kteří mají odvahu uváděti streptokoky, a to nejčastěji hemolytické, v přímý etiologický vztah k akutnímu rheumatismu. Někteří tak činí zejména s úmysly therapeutickými jako Waren Crowe, jehož diferenciace streptokoků na přibližně asi 200 druhů nemá v celé mikrobiologii analoga. Ve skutečnosti ovšem tento autor neurčuje druhy, nýbrž typy a dokonce i vzrůstové fáze. Přes to, že jeho rozdelení neodpovídá dobré moderní klasifikaci, tvrdí se, že s vakcinami ze svých streptokoků má značné therapeutické úspěchy. Z novějších autorů bych uvedl Mc. Evena, který tvrdí, že z hemokultur u akutního rheumatismu lze vypěstovati ve

vysokém procentu hemolytického streptokoka, ale obvykle po době velmi dlouhé, až 14 dnech, přesto však nedoporučuje dělati z těchto nálezů striktní dedukce na etiologii rheumatismu. Rinehart a Stimson spojovali infekci streptokokem savitaminosou C a docílili prý tvorbu uzlíků, velmi blízce podobných uzlíkům Aschoffovým. Rovněž Haffter 1938 považuje streptokokovou teorii rheumatismu za nejlépe prokázanou. A konečně Sharp, podobně jako již dávno před ním Coburn, uvažují o paralelním vzniku čísla nosičů hemolytických streptokoků a akutního rheumatismu za různých poměrů sociálních nebo klimatických a z toho činí dedukce na etiologické vztahy obou činitelů. Z toho všeho je viděti že tyto kultivační nálezy, doplněné experimenty na zvířatech, kterými, jak znovu zdůrazňuji, nikdy se nepodařilo vyvolati nic podobného lidské akutní polyarthritidě, mají cenu jen značně problematickou. Abych věc ještě více ozrejmlil, pokusím se zeela krátce objasnití nejmodernější klasifikaci streptokoků podle prací amerických, podanou Shermanem, kterou jsme nuceni považovat za nejdokonalejší dosud systém streptokoků a která má i pro klinika velký praktický význam při hodnocení bakteriologických nálezů. Ze svého schématu Sherman eliminuje především všechny pneumokoky a streptokoky anaerobní. Všechny ostatní streptokoky zařazuje do čtyř skupin. První je skupina streptokoků pyogenních, odpovídajících zhružba streptokoku hemolytikému dle Schottmüllera. Druhá je skupina streptokoků viridujičích, do níž, jak ihned uslyšíte, patří známý Schottmüllerův viridans. Třetí je skupina streptokoků mléčných bez jakéhokoliv pathogenního významu a konečně čtvrtá je skupina streptokoků střevních neboli enterokoků. Skupina streptokoků pyogenních a skupina enterokoků má výrazné antigenní vlastnosti, probádané Lancefieldovou, spočívající v přítomnosti skupinově specifického polysacharidu, t. zv.

C substance. Kdežto však enterokoky mají společný skupinový antigen D, má třída streptokoků, dříve označovaných souborně jako *streptococcus haemolyticus* a zcela nesprávně považovaná za jediný druh, sedm různých skupinových antigenů označených od A až do H. Z těchto sedmi druhů hemolytických streptokoků pouze jedený může být považován za obligátně pathogenní zárodek lidský; je to vlastní *streptococcus pyogenes* s antigenem A, který jest také jediným možným vyvolavatelem erysipelu, angin, sepsí a nejrůznějšího streptokokového hnisání a snad i scarlatiny. Streptokoky hemolytické B až H (s výjimkou streptokoka F), jsou kultivačně od předchozího k nerozeznání, mohou snad příležitostně vyvolati některá onemocnění a de norma zhusta bývají nalezeny jako saprofyte v lidském nosohltanu, na tonsilách, na sliznicích urogenitálního traktu, eventuelně ve střevě a jest samozřejmo, že při nejrůznějších příležitostech mohou vniknouti i do oběhu krevního a při náhodné bakteriemii být z krve vypěstovány. A aby byl náš starý názor na emeritního hemolytického streptokoka, jakožto mikroba vždy velmi nebezpečného, úplně rozlomen, bylo s naprostou jistotou seznámo, že další dva kdysi hemolytické streptokoky mají antigen D a následkem toho nejsou ničím jiným, nežli hemolytickou variantou enterokoka a jejich pathogenní vlastnosti jsou tedy pouze stejně příležitostné. Jest to tak zvaný *streptococcus durans* a *zymogenes*. Nesmírný praktický dosah této nauky nám vysvitne okamžitě, když si uvědomíme, že diagnostikuje-li bakteriologická laboratoř přítomnost hemolytického streptokoka a nedoplň diagnosu jinými průkazními reakcemi, charakteristickými pro skupinu pyogenní A, jako je ku příkladu fibrinolysa, možno jej považovati za pathogenní agens jen tehdy, byl-li vypěstován ze skutečně pathologického produktu. Byl-li však vypěstován z nátrů nosohltanových, vaginálních,

ze střeva nebo z krve bez dostatečně markantních klinických symptomů, tu je na místě veliká opatrnost v hodnocení výsledku, neboť velmi často jde o typ hemolytika, jehož nález nemusí mít o mnoho větší cenu, nežli ku příkladu diagnosa pseudodifterické tyčinky nebo katarálního mikrokoka. Stejně velké překvapení nám připravily nálezy amerických autorů v nazírání na viridujícího streptokoka, Schotmüllerem považovaného za specifické agens endocarditis lenta. Tento specifický mikrob totiž vůbec neexistuje a všechny viridantes isolované z hemokultur jsou buď streptokoky z dutiny ústní, tak zv. salivarius, nebo enterokoky, jež, pokud jsou od typických salivariů nebo enterokoků odlišné (pomalý a jemný vzrůst, slabá životaschopnost, serofilie atd.), nutno považovat podle našeho názoru za minus varianty, vzniklé jednak vnuce-nou adaptací na nezvyklý jim pobyt v nitrobláně srdeční, jednak nepříznivým působením krevních protilátek, ustavičně na ně ve značném kvantu působících. O pravdivosti tohoto názoru na streptokoky se přesvědčujeme v naší laboratoři denně. Je nyní, doufám, každému samozřejmé, jak ve světle těchto novodobých fakt vypadají všechny starší nálezy streptokoků u rheum. na tonsilách i v krvi, kde za etiologické agens tak výrazné choroby, jako je nemoc Bouillaudova, byl považován asi dosti často mikrob, který nemá a nemůže mít specificky patogenních schopností pro člověka.

Poněkud odlišnou kapitolou jsou serologické nálezy autorů z posledních dob, jež prokazují etiologickou účast streptokoka převážnou většinou hemolytického na akutním rheumatismu. Tyto již namnoze obстоjí ve světle nových bakteriologic-kých výzkumů, a proto je uvádím zvlášť. Jedním z prvních autorů, zkoumajících etiologii rheumatismu po této stránce, byl Schlessinger. Se svými spolupracovníky dělal ze streptokoků specifické nukleoproteinové extrakty a zkoušel jejich precipi-

taci se serem rheumatiků. Nenašel prakticky rozdílu mezi serem lidí, stižených pouhou anginou a akutním rheumatismem. Coburn a Alvin našli při rheumatických chorobách zvýšený titr antistreptokových bakteriolysinů, který normálně kolísá kolem 50 jednotek. Mc Ewen prokázal zvýšený anti-streptolysin a zvýšený titr antifibrinolysinový (oba specifické proti streptokoku A), ale pouze asi v 50% u rheumatiků, častěji chronických, nežli akutních. Dawson a Olmstead dělali aglutinace a precipitace se serem rheumatiků a kulturami, eventuelně extrakty streptokoka A; reakce nalezeny specifickými. U rheumatiků akutních v pozdější práci našli vysoký titr antistreptolysinový, kdežto u chronických byl titr prakticky normální. Swift našel v serech akutních rheumatiků precipitin proti M substanci, typově specifickému proteinu hemolytických streptokoků antigenního typu A. To jsou asi hlavní údaje z poslední doby, svědčící skutečně pro to, že v seru akutních a snad ještě častěji chronických rheumatiků, v době bezprostředně po onemocnění, lze prokázati nejrůznější protilátky proti jedinému streptokoku, obližně pathogennímu pro člověka a z nich usuzovati, že tento má ne-li specifickou, tedy přece jen velmi důležitou etiologickou roli u akutního kloubního rheumatismu. Údaje serologické bychom mohli doplniti zajímavým, ale nepřesným pozorováním dle Celliny, který u akutního kloubního rheumatismu pozoroval v průběhu nebo těsně při skončení záхватu positivní intrakutální reakci na vstříknutí streptokokového toxinu, kdežto po záхватu nebo u jiných chorob tato reakce, mající snad vzdálenou podobnost v reakci Schickově, byla negativní. Ke kapitole streptokokové etiologie se ještě vrátíme. Jako resumé lze snad říci, že experimenty se streptokoky na nejrůznějších zvířatech nás vůbec nepřesvědčily o streptokokové etiologii, starší nálezy kultivační jsou z vylíčených důvodů

velmi pochybné, novější pak neúplné. Rozhodně si však zaslouží naší pozornosti výsledky serologického zkoumání, zejména nejnovější, které však nemohou odpověděti na jednu věc, zda totiž prokazují svou přítomností skutečně primární agens rheumatické, či jenom mikroba toto agens doprovázejícího (v našem případě streptokoka), anebo konečně, zda nevyjadřují dokonce nespecifické zvýšení imunitních titrů streptokokových, již dřívější streptokokovou chorobou vzniklých a rheumatickým onemocněním nespecificky zesílených na prokazatelnou výši.

Je-li streptoková hypotéza akutního rheumatismu domněnkou alespoň pravděpodobnou a ověřenou namnoze badatel, o jejichž vzdělání a seriosnosti nelze pochybovat, jsou další etiologické hypotézy oměmi bakteriologickými kuriosy, jichž se mohou dotknouti jenom řetmo k vůli úplnosti. Sem patří dnes již celkem odbytá these Loewensteinova a jeho epigonů, která vzbudila svého času velikou pozornost a jež tvrdí, že akutní kloubový rheumatismus jakožto celkové onemocnění je jakousi formou tuberkulosní bacilemie. Jeho kultivační metodice z krve nemočných, jakož i jím zavedené půdě nelze nic vytýkat. Patří obě mezi nejlepší toho druhu. Nesrozumitelné nám zůstává dnes ohromné množství pozitivních výsledků, kterých dosáhl pouze autor sám a pak adepti vědy, pokud pracovali v jeho vlastní laboratoři. Je to také jediná teorie ze všech, jejíž oprávnění měl u nás příležitost na rozsáhlém materiálu vyzkoušeti Málek, který přišel nadšen po bytem u Loewensteinina a výsledky tam získanými a dožil se spolu s námi úplného zklamání při použití naprostě stejné metodiky. Nemá smyslu dnes s Loewensteinem polemizovat a myslím, že je možno vysvětliti ohromné množství jeho pozitivních málezů pouze řadou těžkých omylů. Abych byl spravedlivý i k naši odborné literatuře, cituji na těchto místech dále práci

Karpovu a Renčovu, kteří tvrdí, že prokázali i experimentem na zvířatech, že specifickým vyvolavatelem akutního rheumatismu je bacillus pyocyanus, pronikající z tonsil do kapilár krevních. Jeho proteolytické fermenty a toxiny poškozují cévy, činí je propustnými, čímž vzniká exsudace do kloubů, perikardu, pleury, to vede k otokům a fibrinolysou k rozpadu vaziva, při čemž konečný charakteristickým produktem je Aschoffův uzlík. Propustnost cév umožňuje sekundární infekci zejména streptokoky a pneumokoky, které lze z toho důvodu tak zhusta v krvi prokázati, které však jsou pouze sekundárními, byť i důležitými, infekčními činiteli. Pravdivost svého tvrzení dokazují pyocyanovou vakcinou, jež prý má lepší efekt, než therapie salicylem. Pro zkušenějšího bakteriologa zůstává naprosto nepochopitelným, jak v patologických produktech relativně tak řídký mikrob jako pyocyanus, může být zevšeobecňován jako etiologický činitel značně rozšířeného onemocnění. Není známa pyocyanová fibrinolysa in vivo a pyocyanové fermenty proteolytické působí hlavně na neživý substrát. Jakousi čestnou výjimkou je pět případů, popsaných Moltkem, kde akutní polyarthritida poněkud odlišného charakteru a průběhu, byla vyvolána pravděpodobně katarální florou z nespecifických urethritid. Autor se ani nesnaží tvrditi, že tyto akutní polyarthritidy, ačkoliv značně podobné, byly identické se specifickým akutním, kloubním hoesteem. — Schiek našel v krvi rheumatiků zvláštního mikroha, jenž byl jím samým prokázán v kořenovém kanálu gangrenosních zubů, v tonsilách a v zubních granulomech. Přisuzuje mu významné místo v etiologii rheumatismu. — Schwartzová našla při polyarthritidě v tonsilách, ve faryngu a punkční tekutině kloubů polymorfní enterodiplokoky, které pokládá za vyvolavatele rheumatismu. Radí jich používat therapeuticky. A konečně Lewkowicz pokládá za

jediného vyvolavatele akutní polyarthritidy tak zv. tuberkulokokoid. Tohoto hypothetického mikroba prokázal ovšem pouze mikroskopicky, našel, že je částečně acidoresistentní, uložen intracelulárně v buňkách ku příkladu Aschoffových uzlíků. K posledním podivným nálezům je možno říci pouze jedno. Mikrobiolog, obeznámený s moderní klasifikací bakterií, nemá práva mluviti o nějakém zvláštním mikrokoku, enterodiplokoku a tím méně o kokoidech. Má možnost a povinnost nalezeného mikroba rádně zařaditi a bez dalšího namáhání by se shledalo, že jde o dobře známé bakterium, osvědčené od počátku mikrobiologie, jako úplně nevinné. Poslední tři nekritické práce uvádím spíše pro výstrahu všem těm, kteří by bez dostatečné odborné průpravy a skutečně seriosní práce chtěli se odvážiti dobývati snadné vavřiny tak zv. proniknutím tajemství infekčního rheumatismu.

Druhá skupina názorů souvisí dosti těsně se skupinou první, zejména v tom, že uvažuje hlavně také o streptokocích jakožto etiologickém agens. Rozhodujícím však pro vznik nemoci není kvalita tohoto infekčního činitele, tedy jeho specificky pathogenní účinek, nýbrž povaha terénu, na nějž toto agens působí. Nejlépe to vyjadřují slova Kimlova: Infekční idiopatický rheumatismus je onemocnění, v němž kausální agens, dosud vědecky přesně neprokázané, působí nejprve lokální záněty, jakožto primární afekt; tento pak je identickým s normergickou sensibilisační fází vlastního rheumatického onemocnění, jehož klinický projev je charakterisován reakcemi, majícími všechny základní znaky reakcí alergických. Již z této definice lze viděti, že u druhé skupiny dominěnek o vzniku rheumatismu etiologické agens ustupuje na svém významu částečně do pozadí a za hlavní faktor tohoto onemocnění je pokládáno alergické přeladění organismu. Normergický organismus

by dle toho nemohl onemocněti typickým rheumatismem. Jelikož při řešení těch otázek jde spíše o pathogenesu onemocnění nežli o stanovisko striktně etiologické, nebudu se jím příliš podrobně zabývati a podám výčet jen několika novějších prací. Jak se zdá, byly to arthritidy vznikající v průběhu serové choroby, které přivedly na myšlenku považovati rheumatismus za reakci sensibilisovaného organismu. Pokud byly nejrůznější mikroorganismy považovány za sensibilisující činitele, souviselo toto učení ještě velmi úzce s bakteriologií. Někteří autoři však, jako ku příkladu Klinge, přivedli celou nauku na nebezpečné cesty tvrzením, že se jím experimentálně podařilo prokázati, že změny analogické rheumatickým mohou být vyvolány sensibilisací králičího organismu koňským serum cestou podkožní, při čemž reinjekce nastávala do kloubu. Dokonce se mu podařilo vyvolati arthritidy jen za použití podkožních injekcí sera. A konečně prokázal touž metodou i změny na systému kardiovaskulárném. Jeho pokusy jsou z velké části důsledkem nesprávné generalisace některých dosti exaktních pozorování a jeho experimentální podmínky, ku příkladu ohromná kvanta sera, injikovaná malým zvířatům, naprostě neodpovídají přirozeným podmínek při vzniku onemocnění. — Swift byl snad z prvních, který vyvolal sensibilisací králíků streptokoky změny podobné rheumatickým. Magrassi sensibilisoval králíky subkutánně živou kulturou streptokoků, dle jeho názoru artrofilních, a po několika týdnech vakcinou téhož streptokoka aplikovanou intravenosně, vyvolal změny v kloubech, v srdeci, ve svalstvu s uzlíčky, podobnými uzlíkům Asehoffovým. Primoinkulaci i artrofilních streptokoků nelze vyvolati než banální septické změny s metastasami; u zvířat sensibilisovaných, tedy v alergickém terénu dochází ke granulomatose, alespoň pathologicky podobné rheumatismu. Již jednou ci-

tovaný Vacirec nedosáhl však podobných změn v žádném případě ani u králíků sensibilisovaných streptokoky, proslými zvířecími klouby. Theoretickým a klinickým pozorováním odůvodňuje oprávněnost alergické teorie dětských akutních arthritid Duken a nezávisle od něho Traut, který alergeny, získanými z hemolytických streptokoků (ale i jiných mikrobů), vyvolává reakce silnější u akutní polyarthritidy, nežli u jiných nemocí; usuzuje však střízlivě, že alergická teorie akutního rheumatismu je tím jen do jisté míry podpořena. Hässler mluví na základě klinických pozorování také nejspíše ve prospěch alergické teorie při sensibilisaci streptokokem, ale nevyslovuje se určitě, zda tím myslí etiologii a pathogenesu jen akutního nebo i eventuálně chronického rheumatismu dětského. Pro nás je velmi cenným experimentálním příspěvkem práce Čechova, který streptokokovou vakcinou sensibilisoval králiky a intraartikulárním vstřikováním téže vakciny působil reakce kloubní, které kolísaly dle způsobu sensibilisace mezi nekrotickým zánětem hnisavým až zánětem produktivním. Nikdy se mu však nepodařilo vyvolati obraz blíže podobný akutnímu hostci lidskému, přes to, že i v myokardu našel uzlíky, které však neodpovídají uzlíkům Aschoffovým. Otevřeně přiznává, že alergie proti streptokokům, jako příčina rheumatismu se nedala jeho pokusy prokázati a upozorňuje správně na to, že přecitlivělost může být jen stadiem a nikoli přičinou rheumatického onemocnění, podobně jako je tomu u tuberkulosy. K vůli úplnosti bych se snad ještě mohl zmíniti o hypothetických alergeninech dle Gudzenta, které však odvádějí, podobně jako pokusy Klingeovy, zřetel z etiologie infekční na rozsáhlé pole přecitlivělosti alimentární. Jeho názory zůstaly ojedinělé a vesměs nebyly potvrzeny. Tím končím přehled názorů, které suponují sice rovněž z největší části bakterielní, a to hlavně streptoko-

kovou etiologii rheumatismu, ale podtrhují dispozici těla, na nějž infekce působí. Přes to, že tato teorie o vzniku akutního rheumatismu se zdá být namnoze přijatelnější nežli předešlá a leccos mnohem lépe vysvětuje nežli přímé působení mikroba v normergickém organismu, nepřinesla konečného rozhodnutí rheumatického problému, naopak, jak na to důrazně Stotzer upozorňuje, vedly všechny tyto pokusy a pozorování namnoze k tomu, že otázka studia etiologického agens byla zanedbána na prospěch terénu.

Přicházím k poslednímu názoru na etiologické agens rheumatismu, a to tomu, který suponuje, že jde o dosud neznámý filtrovatelný virus nebo činitele jemu blízké. Po mé soudě jsme zde pravdě nejblíže, ale, bohužel, všechny pokusy, které byly na tomto poli vykonány, mají jednu společnou vadu: virus, který byl mikroskopicky prokázán a jehož souvislost s rheumatismem byla do jisté míry serologicky učiněna pravděpodobnou, nemohl být dosud použit k reprodukci týchž symptomů u experimentálních zvířat z toho důvodu, že nebylo dosud nalezeno zvíře na něj citlivé. Pátrání po mikroorganismu, blízkém filtrovatelným virům u rheumatismu, je modernímu bakteriologovi samozřejmostí z těchto důvodů: Především novější bakteriologická zkoumání, na příklad Leslieho ukázala u všech vyšetřovaných pacientů s akutní polyarthritidou krev. úplně sterilní. Příležitostné nálezy streptokoků lze vyložiti dle tohoto autora buď sekundární bakteriemí nebo nečistou manipulací. Za druhé: hypótesa o alergickém vzniku rheumatismu vysvětuje sice horečku a kloubní bolesti, ale nemůže dobře vyložiti verukosní endokarditidu a tvorbu Aschoffových uzlíků v zachvácených orgánech. Nesmíme totiž zapomínati, že Aschoff sám nevěří, že by uzlík byl vyvolán alergickou reakcí v organismu, nýbrž tvrdí, že přítomnost samotného viru stačí k tvorbě těchto specifických uzlíků.

kých granulomů, jakožto reakčních produktů. První z autorů, který zastával názor o filtrovatelném agens, byl De Vichi (1912), jenž u králíků injikovaných sterilní krví z rheumatiků nalezl změny v myokardu, které ho upomínaly na rheumatismus. Natali (1923) to potvrdil. Miller (1924) a později (1935) Andrei a Ravenna, vstříkovali králíkům a morčatům pleurální exsudát, kloubní tekutinu a sterilní krev, výplachy z tonsil a nosohltanu (sterilisované filtrace) rheumatiků v prvním akutním stadiu. Injekce byly vykonávány intravenosně, intraperitoneálně nebo subkutáně a téměř u $\frac{2}{3}$ zvířat docházelo k arthritidě, někdy dokonce i k myokarditidě s tvorbou zvláštních uzlíků. Myokarditické změny však později nalezeny i u normálních zvířat, takže je pochybné, zda se jednalo o změny specifické pro polyarthritidu (Gross a Loewe 1929, Piola a Cellina, Swift 1936). Schlesinger (1935) c. s. centrifugoval perikardiální exsudát akutních rheumatiků nejdříve při malých obrátkách, zbylou tekutinu pak při 14.000 obrátkách, při čemž se vytvořil drobný sediment z tělisek, podobných těliskům elementárnímu u vakeiny. Mimo tato elementární těliska se našla těliska nejrůznějších velikostí, jež autoři pokládají za drf protoplasmatickou. Těliska jsou menší, nežli virus varioly, a jsou aglutinována sery pacientů do dosi specifických titrů (asi 1:64). Normálním serem anebo serem z klidových fází srdečního rheumatismu tato těliska aglutinována nebyla. Autoři jsou toho názoru, že tato elementární těliska, tak nápadně podobná těliskům vakcinálního viru, která dodatečně nalezli také v rheumatických pleuritidách, by mohla být vírem akutního rheumatismu. Virus snad prý žije v těle saprofyicky a vyvolává onemocnění, až když streptokoky sníží resistenci organismu. S nálezy těchto autorů naprostoto souhlasí Aschoff. Stejněho názoru o souhrnu virů a streptokoků jest i Swift, později Danielopolu a na základě

klinických nálezů Debré a Marie, kteří tvrdí, že existují dokonce i lidské pneumonie, vyvolané čistým virem rheumatickým, bez bakteriálních komplikací. Těhož roku jako Schlesinger, našel i Coles v kloubech a perikardu u akutního rheumatismu elementární tělíska velikosti přibližně kolem 170 mikrometrů. Eagles, Hardy, Evans potvrzují 1937 předcházející nálezy. Elementární tělíska prokázali také v rozdrobené synovii ze zachvácených kloubů a dokonce i v likvoru při chorei. Serologicky se tělíska z likvorů i ze synovie ukázala být nápadně blízká. Bohužel, podobné útvary prokázali i z exsudátů, jichž rheumatický původ nebyl evidentní. Eagles sám i se spolupracovníky jednak pokračoval ve studiu antigenních vlastností získaných tělísek, jednak jimi infikoval opice, a to buď virem samotným nebo smíšeným se streptokoky, či jejich toxinem. Zvířata sledována klinicky i elektrokardiograficky, při čemž opravdu nalezeny změny, které však sekčně nebyly potvrzeny. Rovněž typické Aschoffovy uzlíky nenalezeny. Autor je přesvědčen, že jím použité opice nejsou dostačeně citlivými zvířaty na rheumatické onemocnění. Fahr na základě histologických nálezů staví se přísně proti bakteriální i alergické theorii akutní polyarthritidy, jež by byla jen potvrzením prvé. Suponuje s určitostí virus, který dělá organismus citlivým na infekci streptokokovou, která dodatečně může i obraz ovládnouti. Zajímavý experimentální důvod opravňuje Dysona k tomu, že může pomýšleti na možnost rheumatického filtrovatelného viru. Kloubní puntát z akutní arthritidy, vstříknut morčeti intraperitoneálně, vyvolá u tohoto po 3 měsících náhlou smrt za příznaků perikarditidy, jež je zcela sterilní. Tekutina z této perikarditidy, vstříknuta dalšímu zvířeti, vyvolala opět smrt s perikarditidou po 2 měsících. Tento experiment by ukazoval, že kloubní tekutina u rheumatiků obsahuje skutečné agens neviditelný.

né, přenosné i na zvíře, kde ovšem vyvolává jiné změny, nežli u člověka. Za pozoruhodný příspěvek k řešení otázky, zda původce akutního hostce je virem, a to podobným svými vlastnostmi jiným filtrovatelným virům dobré známým, považuji krásnou práci Gordonovu, jenž intravenosním vstřikováním velmi silného viru vakcinálního vyvolal až i polyarthritidu, při čemž v silně prošáklém podkožním vazivu kloubů se objevil serofibrinosní sterilní exsudát, chovající virus ve značném kvantu. Současně lze tento nalézti i v krvi zvířete. I když se mu nepodařilo vyvolati tímto způsobem endokarditidu, ukazuje vakcinálním virem vyvolaná periartikulární fibrosis, jakožto jeden z nejdůležitějších průvodních zjevů při rheumatismu, že viry lze vyvolati onemocnění, lidské polyarthritidě velmi blízká. Streptokoky nikdy podobný zjev nevyvolal, rovněž tak nikoliv velkými dávkami sera. Málo účinný virus vakcinální, v dávce nedostačující k vyvolání fibrosis, smíšen se streptokokem vyvolá však tytéž změny jako virus silný. Konečně poslední práce toho směru mně přistupná pochází rovněž od Swifta a Mc Phersona. Tito pracovali technikou potud odlišnou od všech předchozích experimentátorů, že neprokazovali virová těliska ani ultramikroskopicky, ani se nepokušeli přenést virus přímo na zvíře, nýbrž rozhodli se nejprve virus pomnožiti a snad částečně i adaptovati umělou kultivaci, což, jak je známo, u skutečných filtrovatelných virů je možno realizovati pouze na tkáňových kulturách. Ke kultuře použili allantochoriové membrány vyvíjejícího se zárodku kuřecího, na níž byl nakapán exsudát z rheumatických pacientů. Po třetí nebo čtvrté pasáži, při čemž zárodeční terčík se musí roztírat fysiologickým roztokem s 10% lidského sera, vytváří se na terčíku makroskopicky viditelné změny, vypadající jako perlitolité útvary, sestávající z epithelového věnce s hojnými eosinofily, které

vykazují mesodermální zánětlivou reakci. Tyto charakteristické změny vydržely ve vaječných kulturách do 24. pasáže. Myši, jimž rozetřené kultury viru byly nakapány do nosu, zašly na pneumonii. Pneumonie byla přenosná ze zvířete na zvíře. Virus obsažený v kulturách i v myších plicích, prochází nejhustšími filtry, u králíka vyvolával iritidu a průjmy, ale, jak se dodatečně ukázalo, nemůže přece jen být počítán mezi pravé viry filtrabilní, neboť podařilo se jej později pomnožit i v glukosovém bouillonu se serem, což bez živých buněk pravé viry dělati nemohou. Snad jde o filtrovatelný mikroorganismus, příbuzný mikroorganismu pleuropneumonie hovězího dobytka, který až do nedávna byl počítán mezi skutečné viry filtrovatelné. Autor velmi kriticky nechává nedotknuto definitivní rozhodnutí o vztahu tohoto viru k lidskému akutnímu hostci.

Vážené shromáždění, tím končím výčet současných názorů na nejrůznější suponované rheumatické viry. Nejsem si ani zcela jist, že obraz, jež vám podávám, je tak přehledný, jak bych si byl sám přál a jak je v zájmu každého z vás, kteří na základě svých vlastních představ o věci a toho, co jsem o ní řekl, se máte přikloniti k tomu, co se vám zdá být nejpravděpodobnější. Vidíte, že problém akutního rheumatismu je velmi daleko svému ukončení. Nemohu tedy ani já z tohoto místa vás přiměti k víře v jednu z mnoha domněnek, a proto vám je líčím tak, jak jsem je našel. Snad vás může zajímati můj osobní názor, i když není tentokrát opodstatněn, jak jsem si vytkl za povinnost, vlastními experimenty. Přiznal jsem se k němu ostatně hned s počátku své přednášky. Věřím na rheumatický virus, který patří do kategorie tak zvaných virů filtrovatelných. Jsem přesvědčen, že tuto víru se mnou sdílí veliká většina našich patologických anatomů a přímo prorocky jej tušil již dávno Kimla. Aschoffovy uzlíky jsou reakčními

produkty v organismu na vniknutí viru. Do jisté míry mohou býti srovnávány s podobnými útvary u Rousova sarkomu, nebo některých encefalitid. V nich může býti virus v latentní fázi živ po léta. Vzpomeňme jen, že jedna z nejdůmyslnějších teorií o imunitě při viru variolo-vakeinálním, počítá s dlouholetou persistencí živého viru v lidských orgánech. Z této latence se virus občas může probudit k novému životu. Chtějí-li viděti někteří v rheumatismu projev alergické přecitlivělosti organismu, není nejmenší pochybnosti o tom, že tuto alergickou disposici může vyvolati sám rheumatický virus, stejně jako ji vyvolává virus variolo-vakeinální a snad i chřipkový. Streptokoky, jichž veliký význam pro rheumatismus, tlumočený zejména serologickými reakcemi, nelze popříti, jsou v tomto případě ovšem pouze vyvolavateli sekundární infekce, usazují se na místech virem primárně poškozených, t. j. zejména v aparátu kardiovaskulárním a modifikují celý obraz tak, jako modifikuje týž streptokok obraz varioly nebo bacil Pfeifferův obraz chřipky. Z kombinace obou činitelů, při čemž složka mikrobielní nabývá stále vrchu, až úplně převládá, můžeme dojít i k obrazům, jaké známe z kliniky rheumatismů chronických. Ale zde již zacházím na pole, které je čistě hypothetické, a proto právem mnohými z vás tak, jak to líčím, zamítáno. Jelikož pak nebylo mým úkolem vypravovati vám ze zcela nepodepřené hypotézy, nýbrž rozvinouti před vámi dosud poznaná fakta, končím.

Literatura.

- Karp Maxim. a V. Renč:** Brat. lék. listy, XIV. Október 1934. —
- Bravetti:** Polyclinico Sez. prat. 1935, 1383. —
- François et Vague:** Presse Med. 1935, 1226. —
- Weisz:** Wien. Arch. inn. Med. 26, 121 (1935). —
- Jandouet:** Presse Med. 1935, 1388. —
- Vacirea:** Boll. Soc. Inter. Micr. Sez. Ital. 7, 266. 1935. —
- Schlesinger, Bernard, Signy,**

Gordon: Lancet 1935, I. 1090. — 8. Schlesinger, Amies,
Russel: Lancet 1935, I. 1145. — 9. Aschoff: Münch. Med.
 Woch. 1935, 1597. — 10. Coburn, Alvin, Ruth: J. exper.
 Med. 62, 137, 1935. — 11. Andrei, Ravenna: Boll. Ist. Sie-
 roter. Milan. 14, 713 (1935). — 12. Kimla: Pathergie a jej-
 jich význam v patologii. Sbor. lék. 1936. — 13. Swift: J.
 Labor. a Clin. Med. 21, 551, (1936). — 14. Mc. Ewen, Ale-
 xander: J. Labor. a Clin. Med. 21, 453, (1936). — 15. Daw-
 son, Olmstead: Proc. Soc. exper. Biol. a Med. 34, 80, (1936).
 — 16. Akerblom: Münch. Med. Woch. 1936, 771. — 17.
Moltke: Acta Med. Scand. 89, 606, 1936. — 18. Goldie-
 Griffiths: Brit. Med. J. 1936, II., 755. — 19. Swift, Homer:
 Proc. Soc. Exper. Biol. a Med. 34, 849, (1936). — 20. Gud-
 zent: Med. Klin. 1937, 395. — 21. Gatzweiler, Pfeiffer:
 Dtsch. Med. Wschr. 1937, 677. — 22. Traut: J. of Allergy
 8, 501, 1937. — 23. Debré, Marie, Bernard: Presse Méd.
 1937, 273. — 24. Čech: Čas. lék. čes. 1937, 583. — 25. Piola-
 Cellina: Bull. Soc. Int. Mier. Sez. Ital. 9, 188 (1937). —
 26. Fahr: Dtch. Med. Wschr. 1937, 1645. — 27. Danielopolu:
 Off. inter. Hyg. publ. 29, 1503, 1937. — 28. Eagles, Hardy,
 Evans: Lancet 1937, II., 421. — 29. Cellina, Guzzi: Bol.
 Soc. Int. Mier. Sez. Ital. 9, 183, 1937. — 30. Duken: J. Z.
 Kinderheilk. 59, 583, 1938. — 31. Pelnář: Pathol. a the-
 rapie nemocí vnitřních IV., Praha, 1938. — 32. Eagles,
G. Hardy Ewans, P. R. Keith, J. D. and Fisher, A. G.
 Timbrell: J. of Path. 46, 481, 1938. — 33. Tancre, Erich:
 Münch. med. Wschr. 1938, 899. — 34. Fahr Th.: Erg. inn.
 Med. 54, 357, 1938. — 35. Leslie, C. J. and Spence M.:
 Amer. J. Dis. Childr. 55, 472, 1938. — 36. Haffter C.:
 Schweiz. med. Wschr. 1938, 1134. — 37. Schreus Th. u.
Hüllstrung H.: Dtsch. med. Wschr. 1938, 1861. — 38.
Gordon: Rheumat. Dis. 1, 1939, 5. — 39. Dyson: Rheumat.
 Dis. 1, 1939, 15. — 40. Eagles: Rheumat. Dis. 1, 1939, 18. —
 41. Sabin: Science 89, 228, 1939. — 42. Géronne A. u. Mor-
 gan J.: Dtsch. med. Wschr. 1939, 497. — 43. Collier W.
 A.: Z. Immun. Forschg. 95, 132, 1939. — 44. Hässler E.:
 Dtsch. med. Wschr. 1939, 785. — 45. Coburn, Alvin F. and
 Pauli, Ruth H.: J. exper. Med. 69, 143, 1939. — 46. Lew-
 kowicz, Ksawery: Beitr. Klin. Tbkr. 92, 680, 1939. — 47.
 Swift H. F. and Mc. Pherson Brown Th.: Science 89,
 271, 1939. — 48. E. Haagen und G. Mauer: V. Handbuch
 der Viruskrankheiten II. Band 1939, S. 730.
