

Det Kgl. Danske Videnskabernes Selskab.
Biologiske Meddelelser. **V**, 9.

OM »AVIDITETEN« AF DIFTERISERUM

AF

TH. MADSEN & S. SCHMIDT



KØBENHAVN

HOVEDKOMMISSIONÆR: ANDR. FRED. HØST & SØN, KGL. HOF-BOGHANDELER.
BIANCO LUNOS BOGTRYKKERI

1926

Pris: Kr. 1,10.

Det Kgl. Danske Videnskabernes Selskabs videnskabelige Meddelelser udkommer fra 1917 indtil videre i følgende Rækker:

Historisk-flologiske Meddelelser,
Filosofiske Meddelelser,
Mathematisk-fysiske Meddelelser,
Biologiske Meddelelser.

Hele Bind af disse Rækker sælges 25 pCt. billigere end Summen af Bogladepriserne for de enkelte Hefter.

Selskabets Hovedkommissionær er *Andr. Fred. Høst & Søn*,
Kgl. Hof-Boghandel, København.

Det Kgl. Danske Videnskabernes Selskab.
Biologiske Meddelelser. **V**, 9.

OM »AVIDITETEN« AF DIFTERISERUM

AF

TH. MADSEN & S. SCHMIDT



KØBENHAVN

HOVEDKOMMISSIONÆR: ANDR. FRED. HØST & SØN, KGL. HOF-BOGHANDEL
BIANCO LUNOS BOGTRYKKERI

1926

Den af EHRLICH angivne Fremgangsmaade til Bestemmelse af Antitoxinindholdet i Difteriserum har indtil for faa Aar siden været den eneste Titreringsmetode. Mod den EHRLICH'ske Anskuelse, at Difteriserums helbredende Evne staar i direkte Forhold til Antitoxinmængden, har der nu i Tidens Løb rejst sig forskellige Stemmer. I 1900 hævdede ROUX, støttet paa Forsøg af MOMONT og DANYSZ, at svage Sera undertiden kunde vise en stærkere beskyttende og helbredende Virkning end mere antitoxinrige Sera.

Paa Grund af Spørgsmaalets store Betydning, haade i teoretisk og praktisk Henseende, blev det gjort til Genstand for en Række omhyggelige eksperimentelle Undersøgelser. Medens CRUVEILHIER (1904) støttede Roux's Opfattelse, kom MARX (1901) i Ehrlich's Institut og senere Amerikanerne STEINHARDT og BANZHOF (1907) til samme Resultat som Ehrlich.

I en stor Række Arbejder har R. KRAUS og hans Medarbejdere (DOERR, PRIBRAM, RUSS, SCHWONER, BÄCKER, AMIRADŽIĆI i Aarene 1903—13 hævdet, at forskellige Difteriserer havde forskellig »Aviditetsgrad«, og at de stærkt avidere Sera besad en større helbredende Evne end de svagt avidere, selv om deres Antitoxinindhold kun var ringe. Til samme Resultat kom BARIKINE (1912). Paa den anden Side er der af tyske Forskere offentliggjort en Række særdeles omhyggeligt udførte Undersøgelser (BERGHAUS 1908—09, NEUFELD

og HÄNDEL (1912), KOLLE, SCHLOSSBERGER og JOSEPH (1919 og 1921), der alle med stor Styrke hævder den strænge Parallelisme mellem terapeutisk Virkning og Antitoxinindhold. Spørgsmaalet har siden staaet uafgjort.

De senere Aars Undersøgelser har givet os et nyt Mid- del til Studiet af dette udviklede Spørgsmaal, nemlig den af G. RAMON angivne Udfældningsreaktion. Blandes en kon- stant Mængde Difteritoxin med varierende Mængder Difteri- antitoxin, kommer der en Udfældning, først i det Glas, hvor Toxin og Antitoxin neutraliserer hinanden, dernæst noget senere i Glassene paa begge Sider af dette. Bund- faldet indeholder den største Del af det i Vædsken tilstede- værende Toxin og Antitoxin. Det har nu vist sig, at den Tid, der kræves for at Udfældningen kommer i Stand, er overordentlig forskellig for Serum fra forskellige Heste. uanset disse Sera's antitoxiske Styrke. Dette betyder sand- synligvis, at Toxin og Antitoxin i nogle Tilfælde neutrali- serer hinanden betydelig hurtigere end i andre. Endvidere synes der at være nær Overensstemmelse mellem et Se- rums Udfældningshastighed in vitro og den Neutralisations- hastighed, man finder ved Anvendelsen af Dyr som Indi- kator; til denne Maaling kræves intravenøs Injektion (paa Kaniner).¹

Det laa nær at undersøge, om denne Forskel, som for- skellige Sera saa tydelig viste in vitro og in vivo, ogsaa kunde genfindes i disse Sera's helbredende Egenskaber.

Med Henblik paa de store Forsøgsfejl, en saadan Un- dersøgelse frembyder, er det af Betydning, at alle Maalinger foretages med et særlig stort Materiale, saaledes som det fremgaar af de følgende Tabeller.

Den Gift, der benyttedes til Forsøgene, er fremstillet

¹ SCHMIDT. Kgl. Danske Vidensk. Selskab Biol. Medd. V, 8. 1926.

med Difteribacil Park-Williams Nr. 8, der i 28 Aar har været anvendt her paa Institutet. Giften *g*, var 5 Aar gammel, dens Toxicitet svarede i frisk Tilstand til en dos. min. let. af ca. 0.001 cc. og var derefter, et Aar før disse Under-søgelses paabegyndtes, gaaet ned til omtrent den samme Styrke, som Tab. 1 viser. Paa denne findes Oplysning om

Tab. I. Bestemmelse af d. m. m. af Difterigift
Nr. 610 (Testgift).

Tegnet — betyder at Dyret overlever Forgiftningen.

Marsvin: Vægt ca. 250 gr (subcutan Injektion).

Inj. Gift- mængde i cc.	Observation		Inj. Gift- mængde i cc.	Observation	
	indtil 4. Døgn	efter 4. Døgn		indtil 4. Døgn	efter 4. Døgn
0.005	† 3		0.004	—	† 6
0.005	† 4		0.003	—	—
0.0045	† 2				

Kaniner: Vægt ca. 2000 gr (intravenøs Injektion).

0.03	† 1 ¹ / ₂		0.005	† 2 ¹ / ₂	
»	† 1 ¹ / ₂		»	—	† 4 ¹ / ₂
»	† 1 ¹ / ₂		»	—	—
0.015	† 1 ¹ / ₂		0.0045	† 4	
»	† 1 ¹ / ₂		»	—	† 23
»	† 1 ¹ / ₂		0.004	—	† 6
0.007	—	† 4 ¹ / ₂	»	—	† 12
»	† 3 ¹ / ₂		»	—	—
0.006	† 2 ¹ / ₂		0.003	—	—
»	1		»	—	—

d. m. m. sættes lig med 0.007 cc.

¹ Lam paa 9. Døgn.

Toxiciteten for Marsvin, bestemt ved subcutan Injektion, og for Kaniner ved intravenøs Injektion.

De anvendte antidifteriske Sera, alle fra Heste, titreredes dels ved den RAMON'ske Udfnugningsmetode, dels efter EHRLICH's Metode. Værdiansættelsen i det følgende er sket efter denne sidste. Der benyttedes Testgift 610, *L*₇ 0.2 cc. Marsvin af 250 grams Vægt.

Tab. II. Titrering af Serum Nr. 502
(aareladt $^{27/4}$ 25).

Udfnugningstid = $1^h 15$ min. Reaktionstid = $< 1/2^h$ v. 40° C.
Titer efter Ramon = 13 A. E.

Serum prøvet paa A. E.	Observation		Serum prøvet paa A. E.	Observation	
	indtil 4. Døgn	efter 4. Døgn		indtil 4. Døgn	efter 4. Døgn
25	† $1\frac{1}{2}$		»	—	† $4\frac{1}{2}$
22	† $1\frac{1}{2}$		»	—	† $5\frac{1}{2}$
20	† $1\frac{1}{2}$		12.5	—	—
18	† $1\frac{1}{2}$		»	—	—
15	† $2\frac{1}{2}$		10	—	—
»	† $2\frac{1}{2}$		»	—	—

1 cc. Serum indeholder 12.5 A. E. Ehrlich.

Tab. III. Serum Nr. 503 ($^{21/3}$ 25).

Udfnugningstiden = $1\frac{1}{2}^h$ v. 40° C. Reaktionstiden = 0^h v. 40° C.
Titer efter Ramon = 2.65 A. E.

5	† $1\frac{1}{2}$		»	—	—
3.3	† 2		»	—	—
»	† $3\frac{1}{2}$		2.5	—	—
»	—	† $4\frac{1}{2}$	»	—	—
2.8	† $2\frac{1}{2}$		»	—	—
»	† $2\frac{1}{2}$		2.0	—	—

1 cc. Serum indeholder 2.5 A. E. Ehrlich.

Tab. IV. Serum Nr. 503 ($^{27/4}$ 25).

Udfnugningstid = 45 min. v. 40° C. Reaktionstid = 0 v. 40° C.
Titer efter Ramon = 20 A. E.

25	† $1\frac{1}{2}$		»	—	† $4\frac{1}{2}$
»	† $2\frac{1}{2}$		»	—	† 5
»	† $2\frac{1}{2}$		»	—	—
»	† $2\frac{1}{2}$		»	—	—
»	† $2\frac{1}{2}$		18	† 2	—
»	† $3\frac{1}{2}$		»	÷	—
22.5	—		»	—	—
»	—		15	—	—
22	† 2		»	—	—
21	† 2		13	—	—
20	† 2		10	—	—

1 cc Serum indeholder 20 A. E. Ehrlich.

Tab. V. Serum Nr. 503 (³⁰/₇ 25).Udfnugningstid = 1^h 30 min. v. 40° C.

Titer efter Ramon 275 A. E.

Serum prøvet paa A. E.	Observation		Serum prøvet paa A. E.	Observation	
	indtil 4. Døgn	efter 4. Døgn		indtil 4. Døgn	efter 4. Døgn
300	† 2 ¹ / ₂		»	—	† 4 ¹ / ₂
»	† 2 ¹ / ₂		»	—	—
275	† 2 ¹ / ₂		230	—	—
»	† 2 ¹ / ₂		»	—	—
»	† 2 ¹ / ₂		225	—	—
»	—	—	220	—	—
260	—	—	»	—	—
»	—	—	»	—	—
250	† 2 ¹ / ₂		200	—	—
240	—	† 4 ¹ / ₂	»	—	—

1 cc. Serum indeholder 240 A. E. Ehrlich.

Tab. VI. Serum (Test) Mærke A 1924.

Udfnugningstid = 3^h v. 40° C.

Titer efter Ramon 200 A. E.

325	† 2 ¹ / ₂		»	—	—
»	† 2 ¹ / ₂		290	—	—
320	† 3 ¹ / ₂		280	—	—
300	† 4		275	—	—
»	—	† 4 ¹ / ₂	»	—	—
»	—	† 4 ¹ / ₂	250	—	—
»	—	—			

1 cc. Serum indeholder 290 A. E. Ehrlich.

Tab. VII. Serum Nr. B 24 (²/₁₀ 24).Udfnugningstid = 1^h 30 min. v. 40° C.

Titer efter Ramon 375 A. E.

425	† 2		»	—	—
400	† 2		370	—	—
»	† 2 ¹ / ₂		»	—	—
»	† 3 ¹ / ₂		»	—	—
»	† 3 ¹ / ₂		360	—	—
»	—	† 4 ¹ / ₂	350	—	—
375	† 2 ¹ / ₂		»	—	—
»	—	—			

1 cc. Serum indeholder 370 A. E. Ehrlich.

Tab. VIII. Serum Nr. 466 ($^{15/1}$ 24).Udfnugningstid = 2^h v. 40° C.

Titer efter Ramon 900 A. E.

Serum prøvet paa A. E.	Observation		Serum prøvet paa A. E.	Observation	
	indtil 4. Døgn	efter 4. Døgn		indtil 4. Døgn	efter 4. Døgn
1000	† $1\frac{1}{2}$		»	—	lever
900	—	lever	800	—	lever

1 cc. Serum indeholder 900 A. E. Ehrlich.

Tab. IX. Serum Nr. 486 ($^{13/11}$ 24).Udfnugningstid = 15^h v. 40° C.

Titer efter Ramon 175 A. E.

200	† $2\frac{1}{2}$		»	—	—
180	† 2		»	—	—
»	† $3\frac{1}{2}$		»	—	—
»	† $3\frac{1}{2}$		140	—	† 6
170	† $3\frac{1}{2}$		»	—	—
»	† 4		»	—	—
160	—	† 6	130	—	—
»	—	† $4\frac{1}{2}$	»	—	—
150	† 4		»	—	—
»	—	—	125	—	—

1 cc. Serum indeholder 150 A. E. Ehrlich.

Tab. X. Serum Nr. 486 ($^{5/1}$ 25).Udfnugningstid = 15^h Reaktionstid = 14^h (begge v. 40° C.).

Titer efter Ramon 57 A. E.

60	† $1\frac{1}{2}$		»	† 2	
»	† $1\frac{1}{2}$		»	† $2\frac{1}{2}$	
»	† $1\frac{1}{2}$		»	† $2\frac{1}{2}$	
»	† $3\frac{1}{2}$		»	† 4	
»	† $3\frac{1}{2}$		»	† 4	
»	† $3\frac{1}{2}$		»	—	—
55	† $1\frac{1}{2}$		»	—	—
»	† $1\frac{1}{2}$		»	—	—
»	† $1\frac{1}{2}$		45	† 2	
»	—	† $4\frac{1}{2}$	»	† 3	
»	—	—	»	† $3\frac{1}{2}$	
»	† $1\frac{1}{2}$		»	—	† $4\frac{1}{2}$
»	† 2		»	—	† 5
»	† 2		»	—	—

Serum prøvet paa A. E.	Observation		Serum prøvet paa A. E.	Observation	
	indtil 4. Døgn	efter 4. Døgn		indtil 4. Døgn	efter 4. Døgn
»	—	—	»	—	—
»	—	—	»	—	—
40	—	† 5	35	—	—
»	—	† 5	»	—	—
»	—	† 5 ¹ / ₂	»	—	—
»	—	—	33	—	—
»	—	—	30	—	—
»	—	—	25	—	—
»	—	—			

1 cc. Serum indeholder 40 A. E. Ehrlich.

Paa Tabellerne er endvidere angivet Udfnugningstiden (efter RAMON) ved 40° samt ved nogle Sera, 486 og 503 Neutralisationstiden, R_t , maalt ved intravenøs Injektion paa Kaniner, ligeledes ved 40°. Endvidere findes Antitoxinindholdet titreret efter Ramons Metode samt forneden paa hver Tabel Værdiansættelsen efter Ehrlichs Metode. Af Hest Nr. 503 undersøgtes Serum fra 3 forskellige Aareladninger [²¹/₃, ²⁷/₄ og ³⁰/₇ 1925], af Hest Nr. 486 fra to [¹³/₁₁ 1924 og ⁵/₁ 1925].

Den Ehrlich'ske og den Ramon'ske Titring viste gennemgaaende god Overensstemmelse. Kun for de meget langsomt reagerende Seras Vedkommende er der større Afvigelse, som mulig skyldes, at Neutralisationen mellem Toxin og Antitoxin ikke er forløbet fuldstændigt i den Tid, de 2 Komponenter holdes sammenblandede ved Stuetemperatur, før de injiceres i Marsvinets subcutane Væv. Nogle Forsøg viste nemlig, at der ved disse langsomt reagerende Sera fremkom en anden, højere Titer, hvis Blandingen af Toxin og Serum henstod 24^h ved 40°, end hvis den injiceredes straks efter Blandingen, saaledes som det er almindeligt ved Ehrlich's Metode.

Helbredelsesforsøgene er foretaget paa Kaniner af

2000 gr.s Vægt, der fik en intravenøs Injektion af 0.03 cc. Testgift 610, hvilket efter Tab. I svarer til ca. 4 Gange dræbende Dosis. Nøjagtig 1 Time senere blev der intravenøst i det andet Øre injiceret de i de følgende Tabeller XI—XIX angivne Mængder Antitoxin, beregnet i Ehrlich'ske Antitoxinenheder. En Sammenstilling af Resultaterne er givet paa Tab. XXII.

I Tabellerne er opført de forskellige Sera og Datoen for deres Aareladning, Fældnings- eller Udfnugningstiden,

Tab. XII.

Serum Nr.	Aareladningsdato	F _t	R _t	Styrke i A.E. maalt efter		Injiceret Mængde i		Observation	L _c i A. E.
				Ramon	Ehrlich	cc.	A. E.		
A 24	»	3 ^h	»	300	290	0,034	10	† 4 ¹ / ₂	14.5
»	»	»	»	»	»	0.04	11.6	† 2 ¹ / ₂	
»	»	»	»	»	»	»	»	† 1 ¹ / ₂	
»	»	»	»	»	»	0.05	14.5	—	
»	»	»	»	»	»	»	»	—	

Tab. XIII.

B 24	² / ₁₀ 24	1 ^h 30	»	375	370	0.024	9.0	† 4 ¹ / ₂	14.8
»	»	»	»	»	»	0.03	11.1	† 6 ¹ / ₂	
»	»	»	»	»	»	»	»	† 6 ¹ / ₂	
»	»	»	»	»	»	0.04	14.8	—	
»	»	»	»	»	»	»	»	—	

Tab. XIV.

466	¹⁵ / ₁ 24	2 ^h	»	900	900	0.008	7.2	† 2 ¹ / ₂	10.8
»	»	»	»	»	»	»	»	—	
»	»	»	»	»	»	0.01	9.0	—	
»	»	»	»	»	»	»	»	—	
»	»	»	»	»	»	»	»	† 2 ¹ / ₂	
»	»	»	»	»	»	0.012	10.8	—	

Tab. XVII (fortsat).

Serum Nr.	Aare- lad- nings- dato	Ft	Rt	Styrke i A. E. maalt efter		Injiceret Mængde i		Observation	Lc i A. E.
				Ramon	Ehrlich	cc.	A. E.		
»	»	»	»	»	»	»	»	—	
»	»	»	»	»	»	0.05	12.5	† 5	
»	»	»	»	»	»	»	»	—	
»	»	»	»	»	»	»	»	—	
»	»	»	»	»	»	»	»	—	
»	»	»	»	»	»	0.1	25	—	
»	»	»	»	»	»	»	»	—	
»	»	»	»	»	»	»	»	—	
»	»	»	»	»	»	»	»	—	12.5

Tab. XVIII.

503 ^{30/7} 25									
I. Pseudo- globulin fremst. v.	∞	»	»	500	»	20	† 3 ¹ / ₂		
Udfæld- ning med	»	»	»	»	»	»	—		
AmSO ₄	»	»	»	»	»	40	† 7		
»	»	»	»	»	»	»	—		
II. Pseudo- globulin fremst. v.	∞	»	»	400	»	20	† 7		
Udfæld- ning med	»	»	»	»	»	»	† 7		
Na ₂ SO ₄	»	»	»	»	»	40	—		
»	»	»	»	»	»	»	—		
Elektro- osmotisk renset	»	»	»	»	»	40	† 2 ¹ / ₂		
»	»	»	»	»	»	»	† 7 ¹ / ₂		
Pseudo- globulin	»	»	»	»	»	50	—		
»	»	»	»	»	»	»	—		

Tab. XIX.

486	^{5/1} 25	15 ^h	14 ^h	57.0	40	0.1	4.0	† 1 ¹ / ₂	
»	»	»	»	»	»	0.2	8.0	† lam 3 ¹ / ₂ ,	
»	»	»	»	»	»	0.25	10.0	† 4 ¹ / ₂	
»	»	»	»	»	»	»	»	† 3 ¹ / ₂	

Tab. XIX (fortsat).

Serum Nr.	Aare- lad- nings- dato	F_t	R_t	Styrke i A. E.		Injiceret Mængde i		Obser- vation	L_c i A. E.
				Ramon	Ehrlich	cc.	A. E.		
»	»	»	»	»	»	0.28	11.2	† $2\frac{1}{2}$	
»	»	»	»	»	»	»	»	† $4\frac{1}{2}$	
»	»	»	»	»	»	0.36	14.4	† 3	
»	»	»	»	»	»	»	»	† $1\frac{1}{2}$	
»	»	»	»	»	»	0.45	18.0	† $1\frac{1}{2}$	
»	»	»	»	»	»	»	»	† 2	
»	»	»	»	»	»	0.5	20.0	—	
»	»	»	»	»	»	»	»	—	
»	»	»	»	»	»	»	»	—	
»	»	»	»	»	»	»	»	—	

20

Tab. XX.

486	$13/_{11}24$	»	»	175	150	0.1	15	† $2\frac{1}{2}$	
»	»	»	»	»	»	»	»	† $2\frac{1}{2}$	
»	»	»	»	»	»	»	»	† $3\frac{1}{2}$	
»	»	»	»	»	»	0.13	20	† $12\frac{1}{2}$	
»	»	»	»	»	»	0.14	21	† $6\frac{1}{2}$	
»	»	»	»	»	»	»	»	† $6\frac{1}{2}$	
»	»	»	»	»	»	0.16	24	† $1\frac{1}{2}$	
»	»	»	»	»	»	»	»	† $1\frac{1}{2}$	
»	»	»	»	»	»	0.2	30	—	
»	»	»	»	»	»	»	»	—	
»	»	»	»	»	»	»	»	† 4	
»	»	»	»	»	»	0.25	37.5	† 1	
»	»	»	»	»	»	»	»	† $3\frac{1}{2}$	
»	»	»	»	»	»	»	»	† $3\frac{1}{2}$	
»	»	»	»	»	»	»	»	† $3\frac{1}{2}$	
»	»	»	»	»	»	0.5	75.0	† $9\frac{1}{2}$	
»	»	»	»	»	»	»	»	—	
»	»	»	»	»	»	0.66	100	† $\frac{3}{4}$	
»	»	»	»	»	»	»	»	† $1\frac{1}{2}$	
»	»	»	»	»	»	»	»	† $2\frac{1}{2}$	
»	»	»	»	»	»	»	»	† $3\frac{1}{2}$	
»	»	»	»	»	»	»	»	—	
»	»	»	»	»	»	»	»	—	
»	»	»	»	»	»	1.0	150	—	
»	»	»	»	»	»	»	»	—	

150

Tab. XXI.

Serum Nr.	Aareladningsdato	F_t	R_t	Styrke i A. E. maalt efter		Injiceret Mængde i		Observation	L_c i A. E.
				Ramon	Ehrlich	cc.	A. E.		
Blanding af 486 $\frac{5}{1}$ og 503 $\frac{27}{4}$ lige Dele		6 ^h	»	35.0	30.0	0.36	11.0	† 3	
		»	»	»	»	»	»	† 5	
		»	»	»	»	0.5	15.0	—	
		»	»	»	»	»	»	—	15.0

Tab. XXII. Oversigt over de forskellige Seras helbredende Effekt, Styrke og Reaktionshastighed.

Serum Nr.	Aareladningsdato	F_t	R_t	Styrke i A. E. efter		L_c i A. E.	L_c i cc.	Bemærkninger
				Ramon	Ehrlich			
502	$\frac{27}{4}$ 25	1 ^h 15	< $\frac{1}{2}$ ^h	13.0	12.5	8.75	0.7	
503	$\frac{21}{4}$ 25	1 ^h 15	0	2.65	2.5	7.5	3.0	
»	$\frac{27}{4}$ 25	0 ^h 45	0	20.0	20.0	6.0	0.3	
»	$\frac{30}{7}$ 25	1 ^h 15	»	275.0	250.0	12.5	0.05	
A	1924	3 ^h	»	300.0	290.0	14.5	0.05	
B	$\frac{2}{10}$ 24	1 ^h 30	»	375.0	370.0	14.8	0.04	
466	$\frac{15}{1}$ 24	2 ^h	»	900	900	10.8	0.012	
486	$\frac{13}{11}$ 24	15 ^h	»	175	150	150.0	1.0	
»	$\frac{5}{1}$ 25	15 ^h	14 ^h	57.0	40.0	20.0	0.5	
486	$\frac{5}{1}$ 25	6 ^h	»	35.0	30.0	15.0	0.5	Blanding af lige Dele af de to Sera.
503	$\frac{27}{4}$ 25							
503	$\frac{30}{7}$ 25	Pseudoglobulin I				c.40.0	»	Koncentr. med Am SO ₄ .
503	$\frac{30}{7}$ 25	Pseudoglobulin II				c.40.0	»	Koncentr. med Na ₂ SO ₄ (Metode Mc. Conkey.)
		Elektrosmotisk rensat Serum d. v. s. rent Pseudoglobulin				c.50.0	»	Serum Nr. 528.

betegnet som F_t , Reaktionstiden, R_t maalt ved intravenøs Injektion paa Kaniner, Mængden af det injicerede Serum, angivet i C_c , det samlede Antal af injicerede Antitoxinenheder, bestemt ved Ramon's resp. Ehrlich's Metode; endvidere den Mængde Antitoxinenheder, der betegner Grænsen for den curative Effekt (L_c).

Man ser, hvor overordentlig stor Forskel der er paa de undersøgte Sera. Som Typer paa hurtig reagerende Sera kan anføres Nr. 502 og 503. For 502's Vedkommende er Udfnugningstiden $1^h 15$. Neutralisationstiden (R_t) under $\frac{1}{2}$ Time; til at redde de forgiftede Dyr var 8.75 A. E. tilstrækkelig. Af Hest 503 er der undersøgt 3 Serumprøver fra d. $\frac{21}{4}$, $\frac{27}{4}$ og $\frac{30}{7}$ 25, Fældningstiden var her resp. $1^h 15$, $0^h 45$ og $1^h 15$, altsaa ret kort; hertil svarer, at Neutralisationstiden R_t var saa lille, at den ikke kunde maales. Af disse var den helbredende Dosis Antitoxin ogsaa ret lav, resp. 7.5, 6.0 og 12.5 Antitoxinenheder. Et andet Yderpunkt finder vi ved Hest Nr. 486. Dette Serum er yderst langsomt reagerende, idet F_t er 15 Timer og R_t 14 Timer. Der undersøgtes to Prøver, fra d. $\frac{13}{11}$ 1924, da Styrken var 150 A. E., og fra $\frac{15}{1}$ 1925, da den var gaaet ned til 40 A. E. I Mellemtiden havde Dyret ingen Toxininjektioner faaet. Den helbredende Dosis af Prøven $\frac{5}{1}$ 25 ligger ved omtrent 20 A. E. altsaa højere end ved de andre Sera. For Prøven af $\frac{13}{11}$ 24 er den meget vanskelig at fastsætte, den ligger langt højere, ganske vist er der 2 Dyr, som 30 A. E. har været i Stand til at redde, men først naar man kommer op over 100 A. E., lykkes det at redde et større Antal Dyr. Usikkerheden ved denne Bestemmelse er sandsynligvis blevet større derved, at Forsøgene strakte sig over 5 Maaneder, i hvilke Serums helbredende Egenskaber mulig kan være svækket i nogen Grad. Selve Antitoxinindholdet var i denne Tid ikke kendelig formindsket.

Kaster man et Blik paa disse Helbredelsesforsøg, er det iøjnefaldende, hvor store Svingninger der er mellem de forskellige Forsøgsdyr. Saaledes har 2.25 Antitoxinenhed af det hurtig reagerende Serum 502 formaaet at redde to Dyr af 3, medens selv 10 A. E. i ét Tilfælde af 4 ikke

kunde forhindre Forgiftningsdøden. Det er aabenbart, at disse Uregelmæssigheder ikke ligger i, at der er nogle Dyr, som ikke vilde dø af Forgiftningen selv; hertil er den benyttede Giftdosis, over 4 Gange den dræbende, altfor stor, men Toxinets Skæbne i den Time, der hengaar, før Antitoxinet indføres i Kredsløbet, er antagelig saa forskellig i de forskellige Organismer, at dette betinger de store Variationer i Resultaterne.

Resten af de undersøgte Sera, hvis Udfnugningshastighed laa mellem de ovennævnte Ydergrænser, dog nærmest de hurtig reagerende, havde i Overensstemmelse hermed en ret høj helbredende Evne.

Selv om man tager de betydelige Forsøgsfejl i Betragtning, som denne Forsøgsanordning medfører, kan der dog næppe være nogen Tvivl om, at Sera som 502 og 503 besidder er betydelig større helbredende Evne pr. Antitoxinenhed end de fra Hest 486 stammende Serumprøver. Der er altsaa ingen Parallelisme mellem et Difteriserums Antitoxinindhold og dets helbredende Egenskaber.

Denne varierende Reaktionsevne hos forskellige Difteriserasera har som omtalt R. KRAUS ment kunde skyldes, at deres Antitoxin havde en forskellig »Aviditet« til Difteritoxinet. Han mente endvidere, at svagt antitoxiske Sera havde en højere Aviditet end de mere antitoxinrige, saa at der af Sera paa f. Ex. 600 Antitoxinenheder fordredes langt flere Enheder end af Sera paa ca. 100 Enheder for at opnaa samme therapeutiske Effekt. En Antydning af det samme Fænomen vil man finde ved Serum fra Hest Nr. 503, hvor en Prøve, taget d. $21/4$ med en Antitoxinværdi af 2.5 A. E. pr. cc., viste en helbredende Dosis (L_c) paa 7.5 A. E., medens denne var gaaet op til 12.5 A. E. ved Prøven

taget d. $\frac{30}{7}$, da Antitoxinværdien var gaaet 100 Gange op, \varnothing : til 250 A. E. pr. cc. For Hest 486's Vedkommende var den helbredende Dosis d. $\frac{13}{11}$ 24, da Serums Antitoxinværdi var 150 A. E., mellem 100 og 150 A. E., medens den d. $\frac{5}{1}$ 25, da Antitoxinstyrken var sunket til 40 A. E., og saa var gaaet ned til ca. 20 A. E. Da Udfnugningstiden (*F_t*) i begge Tilfælde havde holdt sig uforandret, resp. 1^h 15 og 15^h , kunde man tænke sig at søge Forklaringen i, at der ved Siden af det egentlige Antitoxin findes et Stof, som bestemmer Affiniteten til Toxinet¹, og som stedse findes i omtrent samme Mængde hos det samme Individ, uafhængig af Antitoxinmængden, medens dets Mængde er højst varierende hos forskellige Individuer. Følger man denne Betragtningensmaade, vil man, naar det drejer sig om antitoxinfattigt Serum, for at injicere en bestemt Antitoxinmængde samtidig anvende et større Kvantum Serum, og dermed mere af det omtalte hypotetiske Stof, end det vilde være Tilfældet med et antitoxinrigt Serum. Imidlertid kræver dette Spørgsmaal selvfølgelig en langt mere indgaaende Undersøgelse, for at man kan komme ud over løse Formodninger.

En stor Del tidligere Undersøgelser har trods omhyggelige Experimenter ikke været i Stand til at paavise nogen Aviditetsforskel mellem forskellige Difterisera. Aarsagen er sandsynligvis for en stor Del, at de har arbejdet med en Blanding af en Række Sera, hvorved selvfølgelig mulig tilstedeværende Aviditetsforskelligheder i de enkelte Sera gaar tabt. Selv om man anvender individuelle Sera, vil det desuden ikke være let at paavise en tydelig Forskel i Aviditeten, hvis man ikke finder Sera med udpræget langsom og hurtig Reaktion og stiller dem op mod hinanden; da

¹ Se nærmere SCHMIDT l. c.

største Delen af de hidtil undersøgte Sera har en vis middel Reaktionshastighed og deraf følgende »Middelaviditet«, vil dette ogsaa blive Tilfældet med et Blandingsserum. En stor Lettelse for fremtidige Forskere paa dette Omraade er vort Kendskab til RAMON'S Reaktion, der paa en bekvem Maade tillader os at udsøge særlig hurtigt og særlig langsomt reagerende Sera.

I denne Forbindelse vilde det være interessant at undersøge, hvorledes to Sera af kendt Aviditet forholder sig efter Sammenblanding. Til Undersøgelsen valgtes Nr. 503 ($^{27/4}$) og 486 ($^{5/1}$), hvis Antitoxinstyrke var resp. 20 og 40 A. E. Ved Sammenblanding i lige Forhold fremkom et Serum paa 30 A. E. F_t var ca. 6 Timer og $L_c < 15$ A. E., begge svarede saaledes omtrentlig til Middeltallet for de 2 Seras Værdier.

Der melder sig bl. a. det Spørgsmaal, hvorledes Reaktionsevnen og Aviditeten forholder sig, naar man »renser« Antitoxinet ved en af de almindelige anvendte Metoder, m. a. O., i hvilken Æggehvidefraktion findes største Delen af det »avide« Stof? Ved Rensningen fjernes som bekendt Albumin og Euglobulin. Vore Forsøg herover er endnu ikke afsluttede; som Exempel anføres det paa Tab. XVIII opførte Forsøg. Af Serum Nr. 503 ($^{30/7}$) fremstilledes Pseudoglobulin, rensset paa 2 forskellige Maader, dels efter den HOMER'ske Metode ved fraktioneret Fældning med Am SO_4 i Varmen og dels ved Fældning med Na_2SO_4 efter Mc. CONKEY. Ved dette Forsøg lagdes ikke Vægt paa at opnaa nogen særlig høj Koncentration af Antitoxinet. De saaledes behandlede Sera har næsten helt tabt Udfnugningsfunktionen, som er knyttet til Euglobulinerne. Endvidere er prøvet et »elektro-osmotisk rensset« Serum, der ligeledes angives at bestaa af næsten rent Pseudoglobulin. Dette havde før Rens-

ningen en Styrke af 425 A. E., efter denne 975 A. E., men samtidig en betydelig Forøgelse af Totalprotein-indholdet. Af Tabel XVIII fremgaar, at man af disse rensede Globuliner skal anvende forholdsvis store Antitoxinmængder til at opnaa helbredende Virkning, betydelig mere end af det ikke rensede Serum.

Det synes altsaa, at man ved disse Koncentrationsmetoder udsætter sig for samtidig med at forøge Antitoxinmængden at miste en Del af Serums therapeutiske Virkning. Men omfattende Undersøgelser paa dette Omraade er imidlertid paakrævede.

Paa Grundlag af de her meddelte Forsøg ligger det nær at undersøge, om man ved svære Difteriforgiftninger hos Mennesker skulde kunne naa bedre Resultater end hidtil ved Anvendelsen af store Mængder antitoxinrigt Difteriserum med høj Aviditet.

LITTERATURFORTEGNELSE

- EHRlich: Klinisches Jahrbuch 1898, Bd. VI.
 DÖNITZ: Arch. intern. de Pharmacodyn. T. 5, 1899.
 ROUX: Berichte d. X internat. Hyg. Kongres, Paris 1900.
 MADSEN: Zeitschr. f. Hyg., Bd. 33, 1900.
 MARX: Zeitschr. f. Hyg., 1901, Bd. 38.
 TIZZONI: Riforma medica, 1901.
 MARTIN: Compt. rend. Soc. de Biol., 1903, Nr. 17.
 EHRlich: Berl. Klin. Wochenschr., 1903, Nr. 35—37.
 KRAUS: Centralbl. f. Bakt. 34, 1903.
 MORGENROTH: Zeitschr. f. Hyg., Bd. 48, 1904.
 CRUVEILHIER: Ann. d. l'Inst. Pasteur, 1904—05.
 KRAUS & DOERR: Wien. klin. Wochenschr., 1905.
 KRAUS & PRIBRAM: Centralbl. f. Bakt., 1906.
 KRAUS & DOERR: Zeitschr. f. Hyg., 1906.
 KRAUS & RUSS: Centralbl. f. Bakt., 1907.
 KRAUS: Schlussätze zum Ref. am XIV intern. h. Kongr. 1907 (über die Methode der Serumprüfung.)
 STEINHARDT & BANZHOF: Proc. of soc. f. exp. Biol. med. Vol. V, 1907, p. 24.
 STEINHARDT & BANZHOF: Journ. of inf. dis. Vol. V, 1908, p. 203.
 KRAUS & DOERR: Deutsche med. Wochenschr., 1808.
 KRAUS & SCHWONER: Centralbl. f. Bakt., 1908, Bd. 47, p. 124.
 BELFANTI: Centralbl. f. Bakt. 1908, Bd. 47, p. 248.
 BERGHAUS: — - — 1908, Bd. 48, p. 450.
 — — - — 1909, Bd. 49, p. 287.
 — — - — 1909, Bd. 50.
 BRÜSTLEIN: Arb. a. d. Inst. f. Erforsch. d. Inf. Krankh. Bern, Heft 3, 1909, p. 22.
 KRAUS: Wien. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 28.

- KRAUS & SCHWONER: Zeitschr. f. Imm., Bd. 2, 1909, p. 273.
MADSEN i KRAUS & LEVADITI'S Hdb., Bd. II, 1909.
EISLER: Zeitschr. f. Imm., Bd. I, 1909.
EISLER & TSURU: Zeitschr. f. Imm., Bd. 6, 1910.
KRAUS & AMIRADŽIBI: Zeitschr. f. Imm., Bd. 6, 1910.
ROSENBERG: Zeitschr. f. Imm., Bd. 8, 1910.
MARTIN, PREVOT & LOISEAU: C. R. Soc. Biol., Bd. 39, p. 56, 1910.
MORGENROTH & ASCHER: Centralbl. f. Bakt., Bd. 59, 1911.
KKAUS, GRAFF & MENSCHIKOFF: Centralbl. f. Bakt., Bd. 61, 1911.
SCHÜRMAN & SONNTAG: Zeitschr. f. Imm., Bd. 12, 1911.
MÜLLER i KRAUS & LEVADITI'S Hdb. Ergänzungsband 1911.
BARIKINE: Zeitschr. f. Imm., Bd. 15, 1912, 329.
NEUFELD & HÄNDEL: Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 38,
1912, p. 219.
KRAUS & BÄCHER: Deutsche med. Wochensch., 1913, Nr. 23, 1081.
KOLLE & SCHLOSSBERGER: Med. Klin., 1919, Nr. 1.
KOLLE, JOSEPH & SCHLOSSBERGER: Arb. a. d. Inst. f. exp. Therapie,
Heft 8, 1919, p. 16.
KOLLE: Arb. a. d. Inst. f. exp. Therapie, Heft 13, 1921.
BARIKIN, W. & FRIESE W.: Avidität der Antikörper I Mitteilung.
Zeitschr. f. Imm., Bd. 45, Heft 2, p. 97, 1925.
-

BIOLOGISKE MEDDELELSER

UDGIVNE AF

DET KGL. DANSKE VIDENSKABERNES SELSKAB

2. BIND (KR. 15,40):

	Kr. Ø.
1. BOAS, J. E. V.: Einige Bemerkungen über die Hand des Menschen. Med 10 Tavler. 1919	2,50
2. KRABBE, KNUD H.: Bidrag til Kundskaben om <i>Corpus Pineale</i> hos Pattedyrene. Med 7 Tavler. Avec un résumé en français. 1920	7,00
3. BARÐARSON, GUÐMUNDUR G.: Om den marine Molluskfauna ved Vestkysten af Island. Med 1 Kort. 1920.	5,25
4. RAUNKJÆR, C.: Egern, Mus og Grankogler. En naturhistorisk Studie. 1920	3,50
5. ROSENINGE, L. KOLDERUP: On the spiral arrangement of the branches in some Callithamnieæ. 1920.	2,25

3. BIND (KR. 19,95):

1. BOCK, JOHANNES, og POUL IVERSEN: The Phosphate Excretion in the Urine during water diuresis and purine diuresis. 1921	1,00
2. OSTENFELD, C. H.: Contributions to West Australian botany. Part III. C. H. Ostenfeld: Additions and notes to the flora of extra-tropical W. Australia. (With XII plates and 19 figures in the text). 1921	10,50
3. KROGH, AUGUST: Fortsatte Studier over Kapillærernes Fysiologi. 1921.	0,70
4. FIBIGER, JOHANNES, og FRIDTJOF BANG: Experimental production of Tar Cancer in white mice. With six plates. 1921	5,75
5. ELLERMANN, V.: Mesurage des angles des mitoses comme moyen de distinguer entre elles les diverses cellules lymphoïdes dans la moëlle osseuse. Avec une planche. 1921	1,00
6. WALBUM, L. E.: Manganoklorids og nogle andre Saltes Indvirkning paa Antitoxindannelsen. With a résumé in english. 1921	1,10
7. KRABBE, KNUD H.: Fortsatte Undersøgelser over <i>Corpus Pineale</i> hos Pattedyrene. Med 3 Tavler. Avec un résumé en français. 1921	2,50

	Kr. Ø.
8. PURDY, HELEN ALICE: Studies on the path of transmission of phototropic and geotropic stimuli in the coleoptile of <i>Avena</i> . 1921	1,00
9. PETERSEN, C. G. JOH.: Om Tidsbestemmelse og Ernæringsforhold i den ældre Stenalder i Danmark. En biologisk Studie. (Med en Kortskitse.) With a résumé in english. 1922	0,65
10. RAUNKJÆR, C.: Forskellige Vegetationstypers forskellige Indflydelse paa Jordbundens Surhedsgrad (Brintionkoncentration). 1922	2,40

4. BIND (KR. 18,55):

1. JENSEN, P. BOYSEN: Studien über den genetischen Zusammenhang zwischen der normalen und intramolekularen Atmung der Pflanzen. 1923	1,10
2. MÜLLER, P. E.: Bidrag til de jydskes Hedesletters Naturhistorie. Karup Hedeslette og beslægtede Dannelser. En pedologisk Undersøgelse. Med 1 Kort. Avec un résumé en français. 1924	8,25
3. LINDHARD, J.: On the Function of the Motor End-Plates in Skeletal Muscles. 1924	1,00
4. BOAS, J. E. V.: Die verwandtschaftliche Stellung der Gattung <i>Lithodes</i> . (Med 4 Tavler). 1924	2,35
5. BÁRÐARSON, GUÐMUNDUR G.: A Stratigraphical Survey of the Pliocene Deposits at Tjörnes, in Northern Iceland. With two maps. 1925	9,75
6. ANKER, JEAN: Die Vererbung der Haarfarbe beim Dachshunde nebst Bemerkungen über die Vererbung der Haarform. 1925	2,25

5. BIND (KR. 19,25):

1. RAUNKJÆR, C.: Eremitageslettens Tjørne. Isoreagentstudier. I. 1925	2,50
2. PETERSEN, C. G. JOH.: Hvorledes Hvalerne bærer sig ad med at svømme. 1925	0,50
3. BØRGESEN, F.: Marine Algæ from the Canary Islands, especially from Teneriffe and Gran Canaria. I. Chlorophyceæ. 1925	7,35
4. KRABBE, KNUD H.: L'organe sous-commissural du cerveau chez les mammifères. Avec XVII planches. 1925	5,70
5. RAUNKJÆR, C.: Nitratindholdet hos <i>Anemone nemerosa</i> paa forskellige Standpladser. 1926	1,80
6. BOAS, J. E. V.: Zur Kenntnis symmetrischer Paguriden. 1926	3,40
7. BOAS, J. E. V.: Zur Kenntnis des Einsiedlerkrebses <i>Paguropsis</i> . 1926	1,60
8. SCHMIDT, S.: Om reaktionen mellem toksin og antitoxin (difteri). 1926	1,75
9. MADSEN, TH. og SCHMIDT, S.: Om »Aviditeten« af Difteriserum. 1926	1,10