

Det Kgl. Danske Videnskabernes Selskab.

Biologiske Meddelelser. **VIII**, 2.

DE MENNESKELIGE
ISOAGGLUTININERS OG TILSVARENDE
BLODLEGEMERECEPTORERS STYRKE I
FORSKELLIGE LEVEALDRE

AF

OLUF THOMSEN OG KARSTEN KETTEL

MED 1 TAVLE



KØBENHAVN

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

1929

Pris: Kr. 1.60.

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

Historisk-filologiske 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 **VIII**, 2.

DE MENNESKELIGE
ISOAGGLUTININERS OG TILSVARENDE
BLODLEGEMERECEPTORERS STYRKE I
FORSKELLIGE LEVEALDRE

AF

OLUF THOMSEN OG KARSTEN KETTEL

MED 1 TAVLE



KØBENHAVN

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

1929

FRA UNIVERSITETETS INSTITUT FOR ALMINDELIG
PATOLOGI

Som bekendt er de fire LANDSTEINER'ske Blodtyper (Blodgrupper) hos Mennesker karakteriseret dels ved Blodlegemernes Udstyrelse med resp. Mangel paa de to Receptorer kaldet A og B, dels ved Serums (Plasmas) Indhold af Agglutinin, der specifikt er rettet mod de nævnte Receptorer. Agglutininerne benævnes »Anti-A« (eller α) og »Anti-B« (eller β).

Fordelingen af Receptorer og Agglutininer indenfor de fire Typer er følgende:

| Type | Blodlegemereceptor | Agglutinin |
|------|--------------------|---|
| O | O | »Anti-A« (α) og »Anti-B« (β) |
| A | A | »Anti-B« (β) |
| B | B | »Anti-A« (α) |
| AB | A og B | 0. |

Ifølge talrige Undersøgelser, blandt hvilke særlig skal fremhæves de af KIRIHARA¹ og senere af MORVILLE² udførte, danner Fosteret endnu ikke Agglutinin, og naar der findes Agglutinin i det nyfødte Barns Blod skulde dette altsaa stamme fra Moderen og have passeret Placenta. Det udskilles i Løbet af de første ekstrauterine Levemaaneder, og der findes da ofte et Tidsrum paa nogle Maaneder, hvor Barnet, uanset hvilken Type det tilhører, mangler Agglu-

¹ KIRIHARA: Zeitschr. f. klin. Med. 1924. 99. 522.

² MORVILLE: Undersøgelser over Isoagglutininer hos Mødre og Nyfødte. Dr.-afhandl. Kbhvn. 1928.

tinin i Serum. Ifølge MORVILLE's Undersøgelser begynder Agglutininet at dannes i 3.—6. Maaned af Barnets ekstra-føtale Liv for saa efterhaanden at tiltage i Styrke.

Hvornaar det naar til sit Maximum, foreligger der til Dato ikke systematiske Undersøgelser over.

I nyeste Tid har N. LIEBERG¹ vist, at ogsaa Fosteret af og til kan danne Agglutinin, idet det nu og da hænder, at man i det nyfødte Barns Blod finder et Agglutinin »Anti-A« eller »Anti-B«, som Moderen ikke er i Besiddelse af, og som derfor maa være dannet af Fosteret i Overensstemmelse med dettes Type. Er dette Tilfældet, maa man naturligvis ogsaa gaa ud fra, at Fosteret selv har dannet Agglutinin i en større eller mindre Del af de Tilfælde, hvor Agglutininet i Barnets Blod er af samme Art som det i Moderens Blod. Hvor der hos Barnet findes et Tidsrum, hvor dets Serum er uden Agglutinin, kan man naturligvis slutte, at det først paaviste ikke var dannet i Barnets Organisme.

Iøvrigt findes ogsaa i MORVILLE's Materiale Eksempler, hvor der intet saadant frit Mellemliv er paavist trods jævnlig gentagne Undersøgelser, og i disse Tilfælde kan man da ikke vide, om Fosteret muligvis har produceret Agglutinin.

Med Hensyn til Blodlegemereceptorerne A og B da dannes de regelmæssigt allerede i Fosterlivet, saaledes som de efter Individets Anlæg (Tilstedeværelse af de dominerende Gener A og B) maatte ventes at fremkomme. Flere Undersøgere har paavist, at Blodlegemernes Receptorudstyrelse allerede begynder i Fosterlivet. Udvikling af Receptorer er saaledes set hos Fostre i 4. Maaned eller senere (v. DUNGERN-HIRSCHFELD, SCHIFF, HAPP, OHNESORGE, DÖLTER, KLAFTEN m. fl.). De mest systematisk gennemførte Undersøgelser

¹ N. LIEBERG: Acta patholog. scandinav. 1929, 6. 1.

skyldes T. KEMP¹, der her i Laboratoriet paa Grundlag af et større Materiale fandt Blodlegemereceptorer allerede i 3. Fostermaaned og regelmæssig Udvikling efter dette Tidspunkt. Den fulde (kvantitative) Udvikling er dog endnu ikke naaet ved det fuldbaarne Barns Fødsel.

I Literaturen findes spredte Angivelser vedrørende Agglutininets Styrke (Titer) i forskellige Aldre, saaledes anfører f. Eks. L. HIRZFELD og i Overensstemmelse hermed H. SACHS & A. KLOPSTOCK, m. fl., at Agglutinintitren er højest i den kraftigste Manddomsalder og aftager mod Livets to Poler, den spæde Barndom og den høje Alder. Disse Udtalelser synes dog nærmest at være Udtryk for et Skøn. De eneste, os bekendt foreliggende, mere systematiske Undersøgelser skyldes vi SCHIFF & MENDLOWICZ², der har bestemt Agglutinintitren hos ialt 118 Personer af Type O, 68 af Type A og 34 af Type B. Paa visse Punkter bekræfter vort Materiale de af de nævnte Forf. formodningsvis fremsatte Antagelser, paa andre Punkter har vore Undersøgelser ikke givet ganske samme Resultater. Enkeltheder vil fremgaa af det efterfølgende.

Vi har ment, det vilde være af Betydning at undersøge et forholdsvis betydeligt Materiale med en Teknik, der virkelig tillader Sammenligning af de fundne Resultater. Vore Undersøgelser omfatter da dels Koncentrationen af de fire Slags Agglutininers, nemlig O_{α} , O_{β} , A_{β} og B_{α} , dels den kvantitative Udvikling af Blodlegemereceptorerne A og B i forskellige Levealdrer, strækkende sig fra Fødslen til den højeste Alder (100 Aar eller derover). Indenfor kortere Tidsrum — Uger, Maaneder indtil 1 Aar — findes der hos den fuldt udviklede saa godt som ingen Svingning, hverken i

¹ T. KEMP: Compt. rend. soc. biol. 1928. 99. 5. 417 og 419.

² Zeitschr. f. Immun. 1926. 48. S. 1.

Agglutininets Styrke eller Blodlegemernes Følsomhedsgrad. For Agglutininets Vedkommende foreligger her fra Laboratoriet systematiske Undersøgelser af LEHMANN¹, hvorefter det fremgaar, at Agglutininets Titer hos samme Person, undersøgt ved egentlige Prøver Maanedes igennem, praktisk taget er konstant. Dette gælder ikke blot for »sunde« Individuer men ogsaa for Personer lidende af de mest forskelligartede Sygdomme. Kun i 3 Tilfælde blandt 134 Patienter saas en ringe Stigning af Agglutinintitren i Sygdommens Forløb, iøvrigt holdt Titren sig uforandret fra Patientens Optagelse i Hospital til Udskrivelsen. Vi mener derfor at turde gaa ud fra, at interkurrente Sygdomme ikke umiddelbart forandrer Agglutinintitren. Vi skal iøvrigt ved Diskussionen af det fundne vende tilbage til Spørgsmaalet.

Med Hensyn til Maaling af Agglutinintitren er følgende Antal Individuer undersøgt:

| fra ½ til | 1 Aar | 114 Individuer |
|-----------|-------|----------------|
| - 1 - | 2 — | 106 — |
| - 2 - | 5 — | 103 — |
| - 5 - | 10 — | 102 — |
| - 10 - | 20 — | 118 — |
| - 20 - | 30 — | 173 — |
| - 30 - | 40 — | 132 — |
| - 40 - | 50 — | 114 — |
| - 50 - | 60 — | 101 — |
| - 60 - | 70 — | 101 — |
| - 70 - | 80 — | 103 — |
| - 80 - | 90 — | 116 — |
| - 90 - | 100 — | 93 — |
| over 100 | — | 5 — |

Individer, hvis Alder er opgivet for os som f. Eks. 10 Aar, er opført under Aldersklassen 5—10 Aar, Individuer, der er opgivet som 20 Aar, under Aldersklassen 10—20 Aar o. s. v.

¹ K. LEHMANN: Acta patholog. scandinav. 1928. 5. 155.

Naar vi for Bestemmelse af Agglutinintitren er begyndt ved $\frac{1}{2}$ Aars Alderen, skyldes det, at man før den Tid ikke kan være sikker paa, at Agglutininet er Barnets eget.

Kun friske Blodprøver, d. v. s. saadanne, der ikke har været over 24 Timer gamle, er benyttet til Undersøgelsen¹. Indenfor dette Tidsrum sker der, selv ved en Temperatur af c. 20° C., ingen maalelig Forandring af Agglutinintitren eller af Blodlegemernes Følsomhedsgrad. Denne sidste kan derimod formindskes kendeligt, dersom Blodet har hestaet flere Døgn, særlig ved højere Temperatur (systematiske Undersøgelser af LILY SANDSTRØM²).

Agglutinintitren.

For Individder af O-Typen er saavel »Anti-A« (α) som »Anti-B« (β)-Agglutininets Styrke maalt. For A-Typen drejer det sig jo kun om »Anti-B« og for B-Typen om »Anti-A«. For AB-Typen forekommer som bekendt intet Agglutinin.

Teknik. Udmaaling af Serums Agglutininindhold er foretaget med Blodlegemer af konstant Følsomhedsgrad, altid taget paa Undersøgelssdagen. Værdierne kan derfor udtrykkes som absolute Værdier, der direkte lader sig sammenligne ogsaa med andre Undersøgers Resultater, hvor den samme Teknik er anvendt, eftersom Blodlegemernes Følsomhedsgrad hos 80—90 pCt. af fuldt udvoksne Individder — som det senere nærmere skal vises — er paa det nærmeste ens. Man har derved een Konstant. Yderligere er som anført til Udmaalingen bestandig benyttet samme Personers Blodlegemer eller — i enkelte Tilfælde — Blodlegemer af andre, der havde nøjagtig samme Følsomhedsgrad.

¹ Enkelte Prøver fra Aldersklassen 90—100 Aar er bleven mig tilsendt fra Provinsen og kan saaledes have været indtil 36 Timer gamle paa Undersøgelsetidspunktet. Nogen Forandring af Resultatet har dette dog sikkert ikke medført, da Agglutininet er forholdsvist resistent, og Blodlegemernes Følsomhed ikke er fundet ringere end ganske frisktagne Blodlegemers fra Individder af samme Aldersklasse.

² L. SANDSTRØM: Acta patholog. scand. 1927. 4. 260.

Selve Udmaalingen er foretaget saaledes: I en Række Dværgreagensglas (c. 8 mm. Diameter), som Regel 6—10, er af hvert Serum tilsat 0,1 cc., begyndende med ufortyndet Serum ($\frac{1}{1}$), derpaa i Koncentration $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{16}$, $\frac{1}{32}$ o. s. v. Som Regel har man dog i første Glas begyndt med $\frac{1}{8}$ (hvor det var sandsynligt, at Titren var betydeligt højere), i næste Glas $\frac{1}{16}$ o. s. v., faldende med hvert Glas til den halve Koncentration af den i det foregaaende Glas indeholdte. Udtitreringen er fortsat, indtil Agglutination ikke mere var iagttagelig sammenlignet med Kontrolglas (Blodlegemesuspension 0,1 + fysiolog. Kogsaltopløsn. 0,1 cc.). Til alle Glas er sat 0,1 cc. af en 1,5 pCt.'s Opslemning af Blodlegemer (A resp. B). Totalvolumen i alle Glas saaledes 0,2 cc.

Efter Rystning er Glassene hensat ved 20—22° C. i 4 Timer, derpaa Aflæsning. De sidste Glas i Rækken med svagest Serumkoncentration er aflæst ved Sammenligning med Kontrolglas (se foran). Aflæsningen er foretaget med Loup i gennemfaldende kraftigt Lys fra en Lampe. Man kan paa denne Maade med tilstrækkelig Nøjagtighed fastsætte Grænsen for Agglutination. Efter 4 Timer har Agglutinationen naaet sit Maksimum. Aflæses først næste Dag, kan det hændes, at Agglutinationen har tabt sig noget, antagelig paa Grund af tilfældig Bakterievækst i Glassene. Det er derfor af Betydning nogenlunde at overholde de 4 Timer, selv om en mindre Afvigelse herfra er lige gyldig.

Som Titer er opført den reciprokke Værdi af den svageste Serumkoncentration, hvormed Agglutination endnu kan paavises. I og for sig havde det været mere korrekt at opføre Titren med 2 Gange den anførte Værdi, da Serumkoncentrationen jo ned sættes til det halve ved Tilføjelsen af Blodlegemesuspensionen, men da Vægten ligger paa de relative Værdier, turde dette være uden Betydning.

Udmaalingen er paa en Maade ret grov, og navnlig er der jo (for de stærke Seras Vedkommende) en betydelig absolut Forskel mellem en Titer paa 1024 og en paa 2048, selv om den relative Forskel paa to Prøvedoser overalt er den samme (Koncentrationen i hvert Glas halv saa stor som i det umiddelbart foregaaende Glas). At foretage Udmaalingen med flere Trin i Rækken er dog unyttigt, det vilde forøge Arbejdet betydeligt uden at give tilsvarende Fordele. Smaa Fejl ved Afmaalingen, Blandingen etc. nødvendiggør i Virkeligheden en Afstand som den valgte.

Paa de efterfølgende Skemaer er de fire Agglutininers (O_α , O_β , A_β , B_α) Titer opført for hver af de anførte Aldersklasser, og i den sammenfattende Tabel (Tab. I) og den dertil hørende Kurve er opført Middelværdien for hvert af de fire Agglutininere i hver af de undersøgte Aldersklasser.

Skemaerne og Tabellerne behøver antagelig ikke yderligere Forklaring.

Følgende Hovedpunkter kan formentlig udledes af Materialet.

Tabel I. Oversigt over Middelværdierne for de fire Agglutininere i de anførte Aldersklasser.

| Alders-klasse . . | $\frac{1}{2}$ —1 | 1—2 | 2—5 | 5—10 | 10—20 | 20—30 | 30—40 | 40—50 | 50—60 | 60—70 | 70—80 | 80—90 | 90—100 |
|-------------------|------------------|-----|-----|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| O_α | 27 | 130 | 287 | 386 | 332 | 291 | 246 | 179 | 174 | 118 | 149 | 81 | 38 |
| O_β | 17 | 69 | 124 | 162 | 139 | 105 | 76 | 53 | 46 | 37 | 42 | 28 | 38 |
| A_β | 18 | 55 | 99 | 214 | 176 | 156 | 81 | 56 | 66 | 44 | 51 | 33 | 40 |
| B_α | 31 | 142 | 295 | 350 | 269 | 224 | 234 | 245 | 127 | 124 | 131 | 116 | 35 |

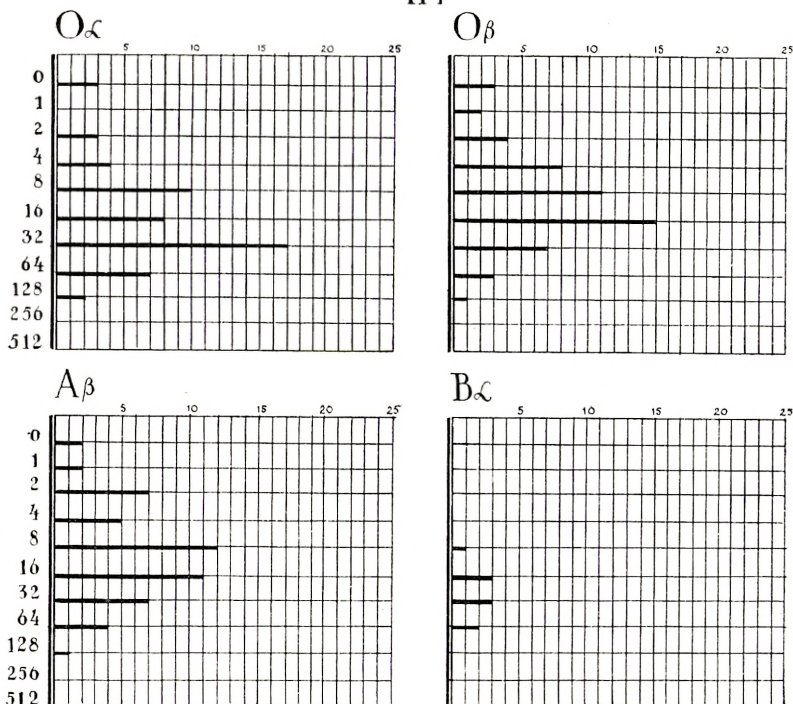
Hertil kan føjes 5 Individder over 100 Aar, nemlig

| Type | Køn | Alder | α | β |
|------|-----|-------|----------|---------|
| O | ♀ | 100 | 32 | 1 |
| O | ♀ | 102 | 4 | 4 |
| O | ♀ | 101 | 8 | 8 |
| O | ♂ | 100 | 4 | 1 |
| A | ♀ | 102 | | 32 |

1). I Alderdomsklassen $\frac{1}{2}$ —1 Aar er Agglutinet overalt endnu i Udvikling og Titren er relativ lav. Allerede her ses tydelige individuelle Forskelligheder, idet man ikke helt sjælden finder ganske lav Titer eller endog fuldstændig Agglutininmangel hos et Individ, medens et andet af samme Alder har en relativ høj Titer. Højeste Titre, der i denne

Aldersklasse er fundet er 128 for »Anti-A«- og »Anti-B«-Agglutininet i O-Typen samt for »Anti-B« i A-Typen. Som højeste Titer for »Anti-A« i B-Typen er fundet 64, hvad der dog sikkert er en Tilfældighed, da denne Ty-

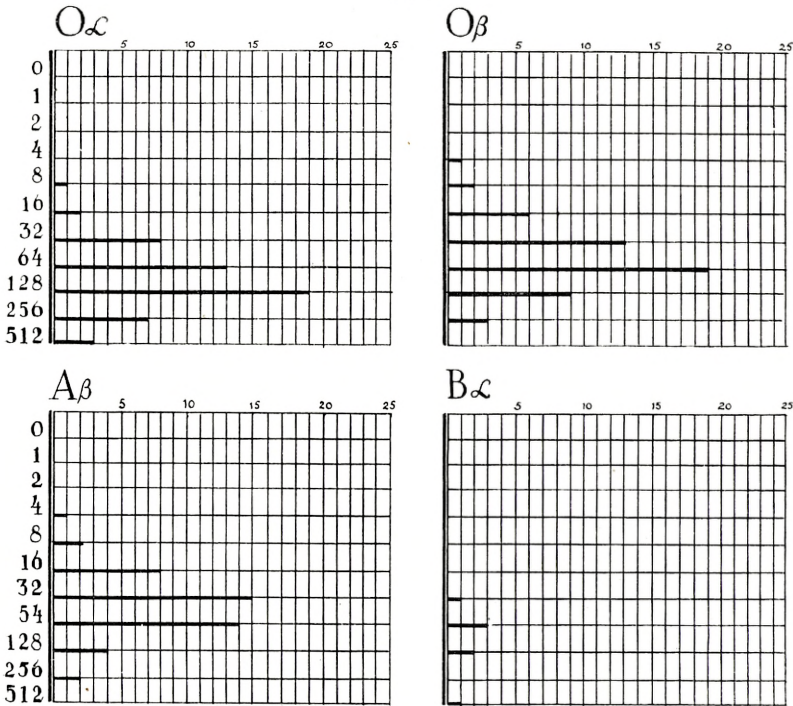
$\frac{1}{2}$ -1 AAR
114



pes Agglutinin ellers udmærker sig ved relativ stor Højde. Ikke helt sjælden er fundet Udvikling kun af det ene Agglutinin i O-Typen, og da altid »Anti-A«, medens »Anti-B« endnu ikke er naaet til Udvikling. Saadanne Individier repræsenterer da tilsyneladende en abnorm Type, idet Blodlegemerne viser Individet hørende til O-Typen, medens Agglutinet tilsyneladende viser B-Type. Efter kort Tids Forløb vil det andet Agglutinin jo imidlertid

være udviklet. Om enkelte Individder i denne Aldersklasse ($\frac{1}{2}$ —1 Aar) kan have en Summering af moderligt og eget Agglutinin kan vel ikke ganske udelukkes, men man tør dog efter alt at dømme betragte det som værende en ren

1-2 AAR
100

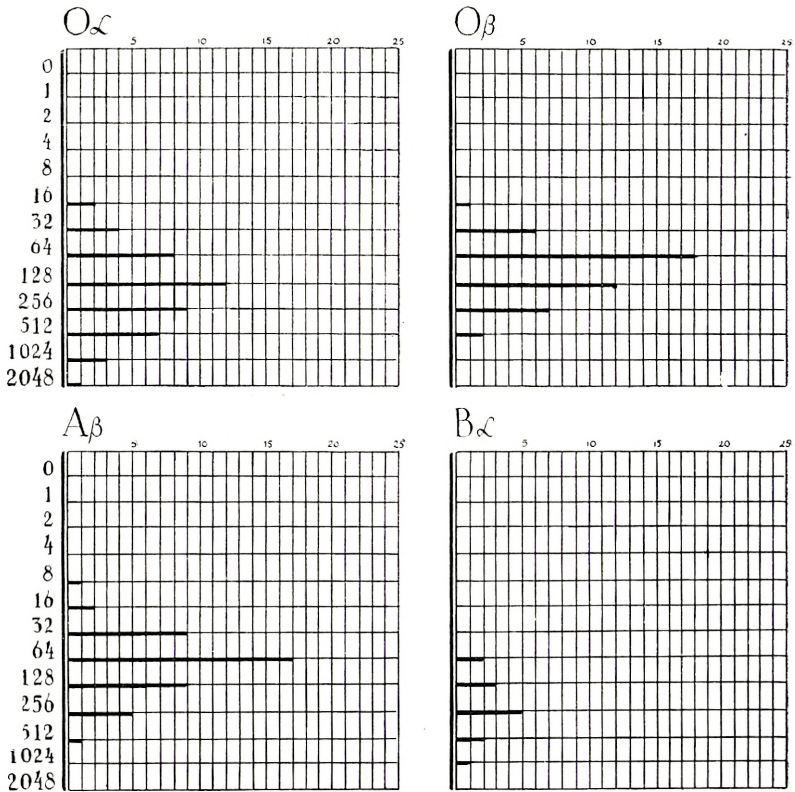


Undtagelse, at det fra Moderen stammende, »passive« Agglutinin endnu persisterer efter $\frac{1}{2}$ Aars Alderen.

2). Af Tabel I fremgaar, at Agglutinet derefter stiger, saaledes at det i Aldersklassen 1—2 Aar har naaet en relativ stor Højde. Maksimum naaes i Aldersklassen 5—10 Aar, hvilket er særlig bemærkelsesværdigt, da det ikke stemmer med den almindelig anførte Antagelse, der ganske vist ogsaa kun beror paa et Skøn, at den højeste

Titer tilhører »den kraftige Manddomsalder«. SCHIFF & MENDLOWICZ¹ udtrykker deres Opfattelse saaledes: »— die höchsten Agglutininwerte sind vorzugsweise bei den

2-5 AAR
103



jüngeren, die niedrigsten Endtiter bei den älteren Personen verzeichnet«, en Anskuelse, hvortil vi kan slutte os, idet vi dog særlig ønsker at fremhæve, at Kulminationen i vort Materiale er fundet paa et tidligere Tidspunkt, end man vel paa Forhaand vilde have ventet.

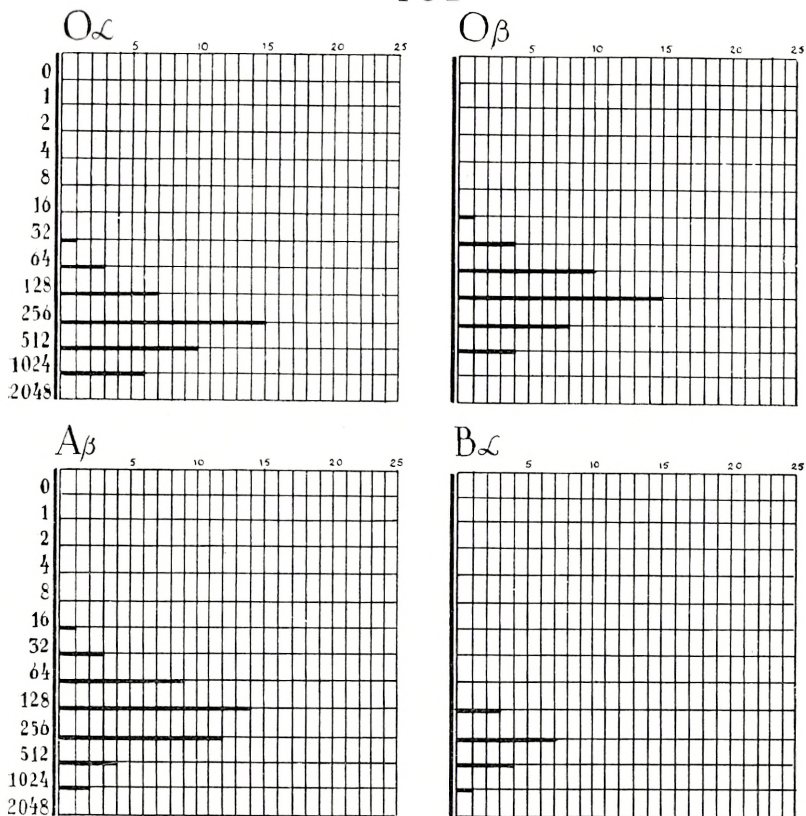
3). Fra Aldersklassen 5—10 Aar ses en jævn Aftagen

¹ l. c.

af Agglutinet, indtil vi i Aldersklassen 90—100 Aar finder Titre, der meget nær svarer til de i Aldersklassen $\frac{1}{2}$ —1 Aar fundne. De faa (5) Tilfælde vort Materiale har af Individider

5-10 AAR

102



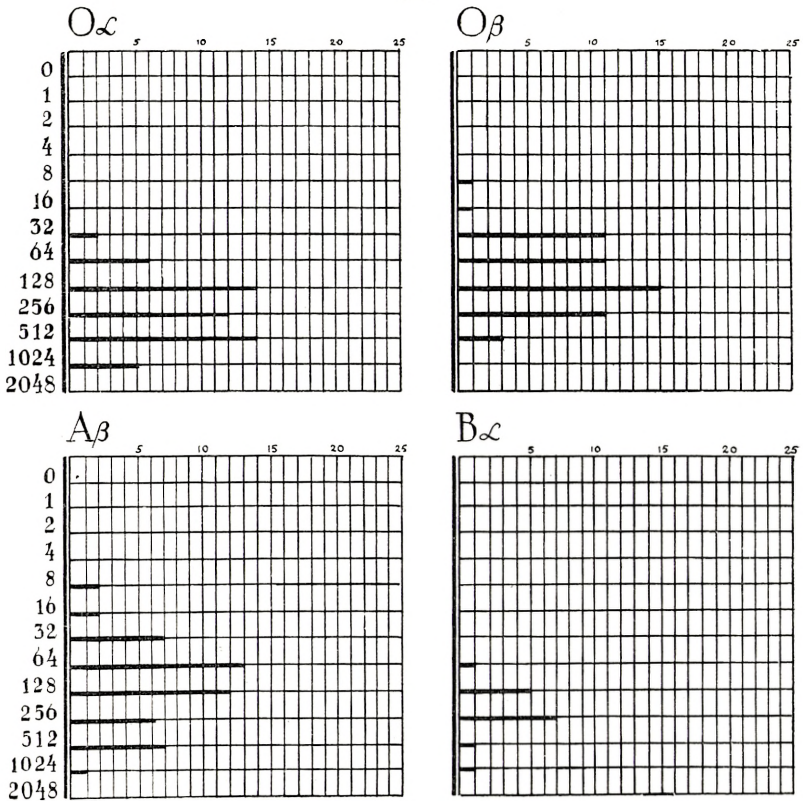
over 100 Aar viser til Dels meget lave Titerværdier (Tabel I).

4). »Anti-A« i B-Typen synes dog at vise en større Resistens mod Alderens Indflydelse, idet en sikker Nedgang først konstateres efter 50-Aars Alderen. Det bør dog anføres, at i Betragtning af, at det absolute Tal netop af den forholdsvis sjældne B-Gruppe er lavt, kan der her være Tale om Tilfældighed.

5). I Aldersklassen 70—80 Aar ses for alle fire Agglutininier en Stigning, der ganske vist ikke er stor, størst for »Anti-A« i O-Typen. Den kan muligvis være tilfældig,

10-20 AAR

118



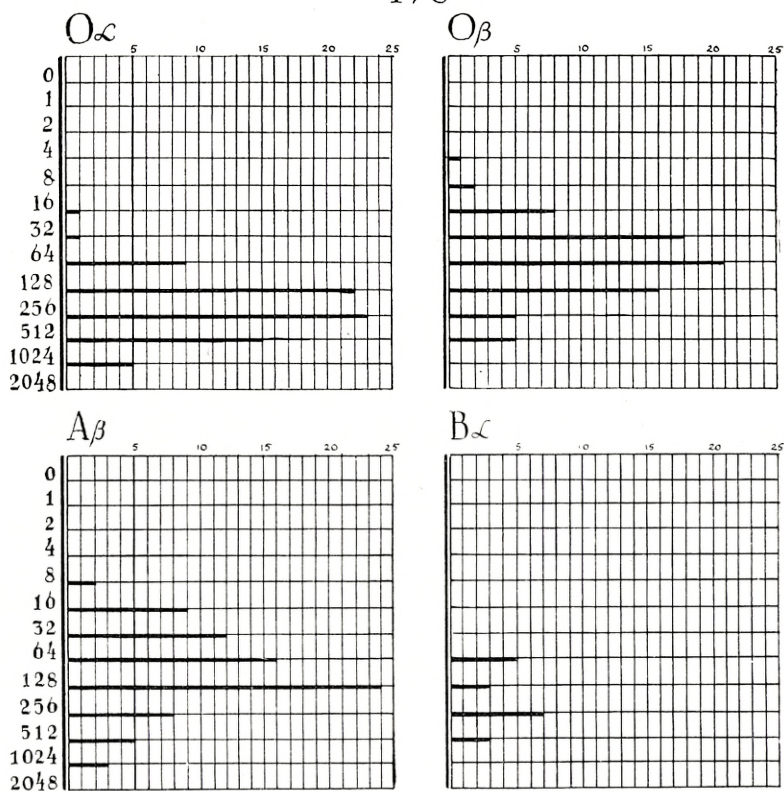
idet den intet Sted blot tilnærmelsesvis naar en Højde, der kan berettigge til at antage en reel Stigning fra Aldersgruppen 60—70, men bemærkelsesværdigt er det i hvert Fald, at der i denne Aldersklasse (70—80) ikke konstateres en fortsat Nedgang, der først bliver øjensynlig i de to efterfølgende Klasser (80—90 og 90—100).

6). Ligesom i Aldersklassen $\frac{1}{2}$ —1 Aar er ogsaa i de

høje Aldersklasser fundet Individder, men kun ganske enkelte, med total Mangel af et efter Gruppen venteligt Agglutinin eller med ganske lav Titer (1—2). Den ene af Forfatterne

20-30 AAR.

173



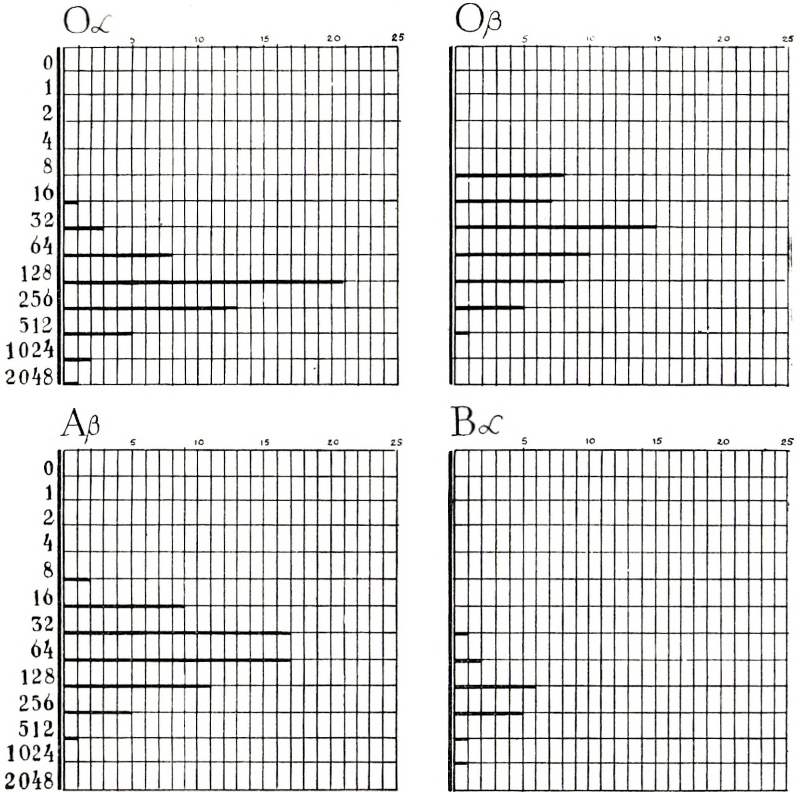
(THOMSEN¹) har dog i et tidligere offentliggjort Arbejde meddelt om lejlighedsvis Fund af Individder ogsaa i de relativt unge Aldersklasser med »defekt Blodtype«, f. Eks. Blodlegemereceptor O, Agglutinin »Anti-A«, Mangel af »Anti-B«. I saadanne Tilfælde kan der paa Forhaand være Tvivl om, hvorvidt den Paagældende er af O-Type med

¹ O. THOMSEN: Zeitschr. f. Immun. 1928. 57. 301.

Defekt af »Anti-B« eller af B-Typen med Defekt af Receptor B. I de tidligere omtalte Tilfælde blev den Defektes Slægt undersøgt i saa vidt Omfang som muligt, og Resultatet viste, at det bestandig, hvor Forholdene overhovedet tillod en Afgørelse, drejede sig om Agglutininmangel og ikke om Receptormangel. Saadanne »defekte Typer« er relativt sjældne bortset fra Livets to Ydergrænser og er som anført ikke forekommet i det her samlede Materiale.

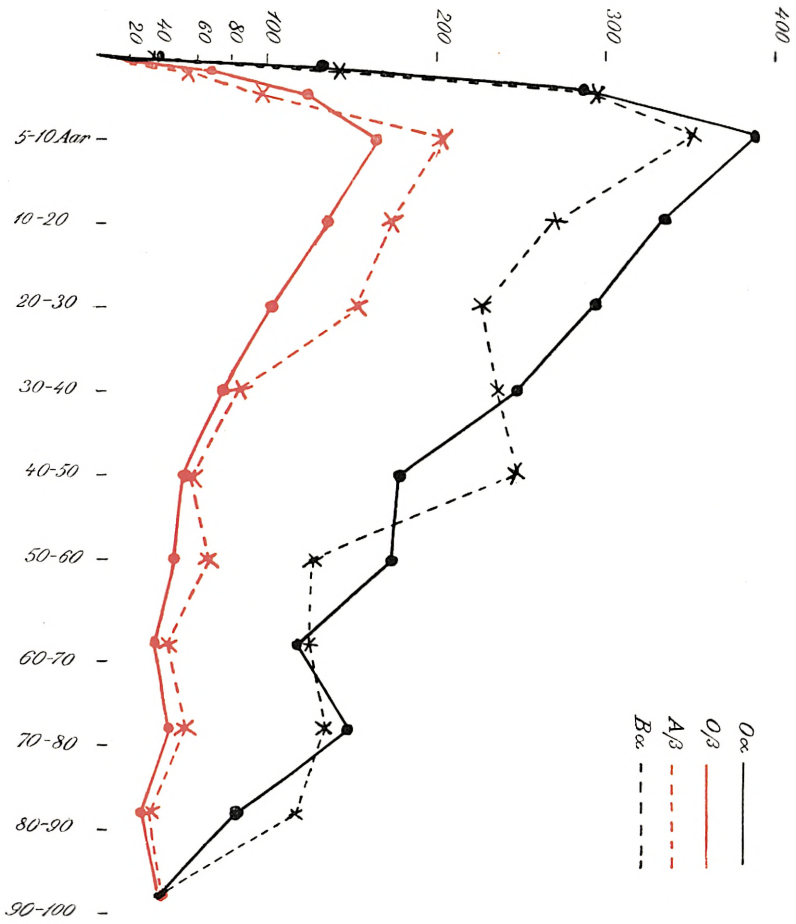
30-40 AAR.

132



tatet viste, at det bestandig, hvor Forholdene overhovedet tillod en Afgørelse, drejede sig om Agglutininmangel og ikke om Receptormangel. Saadanne »defekte Typer« er relativt sjældne bortset fra Livets to Ydergrænser og er som anført ikke forekommet i det her samlede Materiale.

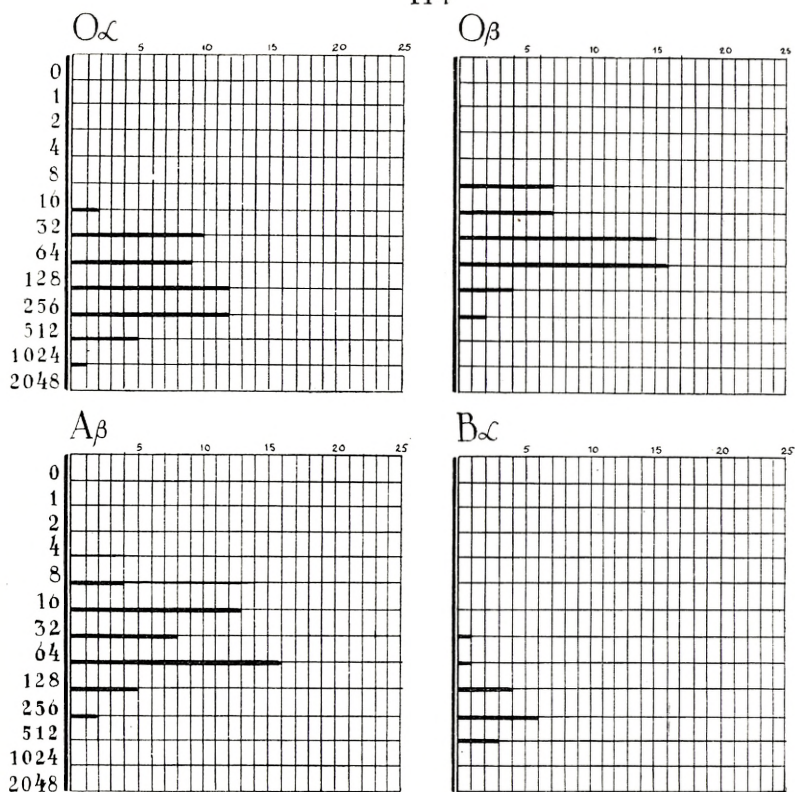
7). Gennemgaaende ses, at »Anti-B« er noget, om end ikke meget højere i A-Typen end i O-Typen, medens



det omvendte snarere er Tilfældet ved Sammenligning af »Anti-A« i O-Gruppen og i B-Gruppen, om end Forskellen ikke er saa stor, at den ikke muligvis kunde være tilfældig.

40-50 AAR

114



Det skal dog fremhæves, at ganske samme Forhold fandt ogsaa SCHIFF & MENDLOWICZ¹ i deres Materiale.

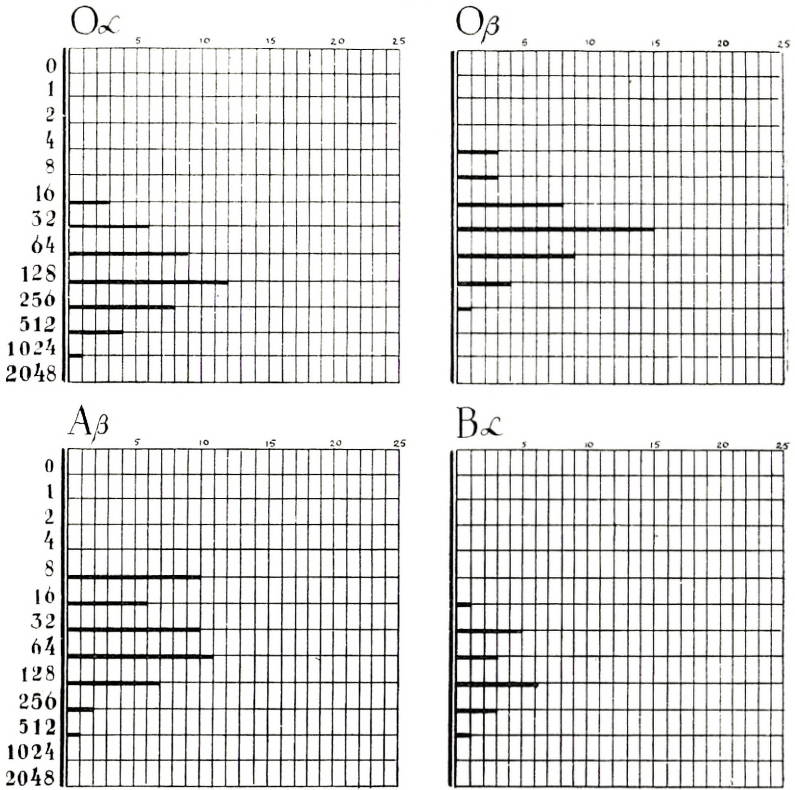
At de to Kurver for »Anti-A« (i O- og i B-Gruppen) ligger ikke saa lidt højere end Kurverne for »Anti-B« (se Kurve 1) maa vi — i Modsætning til SCHIFF & MENDLOWICZ betragte som Udtryk for konstante Forhold. Naar de nævnte

¹ l. c.

Forfattere skriver: »Angaben, wie man sie in der Literatur findet, dass das Agglutinin α im allgemeinen kräftiger wirke als das Agglutinin β mögen zufällige Versuchsbefunde aus-

50-60 AAR

101

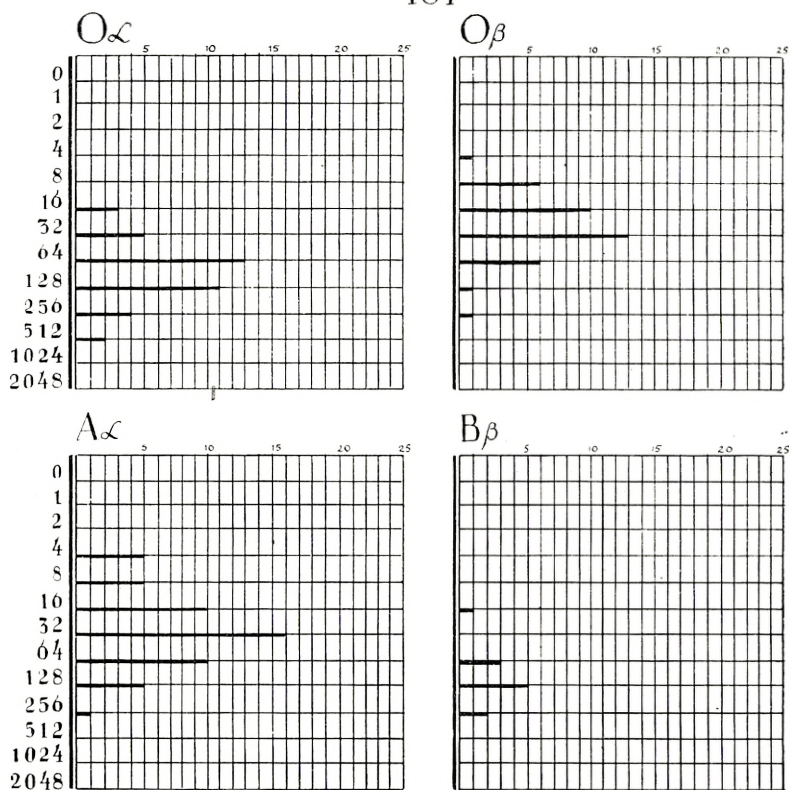


drücken, haben aber keine allgemeine Gültigkeit und streng genommen überhaupt keinen Sinn«, kan vi ikke ganske være enige med dem. Da Følsomhedsgraden af de allerfleste (c. 85 pCt.) Individens Blodlegemer er meget nær ens indenfor henholdsvis A- og B-Gruppen, kan man meget vel tale om, at α -Agglutinet i Almindelighed virker kraftigere end β -Agglutinet, hvad der altsaa ogsaa giver sig

Udtryk i Kurverne, der kun vilde have ligget i samme Niveau, dersom man særlig havde udvalgt A-Blodlegemer af usædvanlig lav Følsomhedsgrad og B-Blodlegemer af

60-70 AAR

101



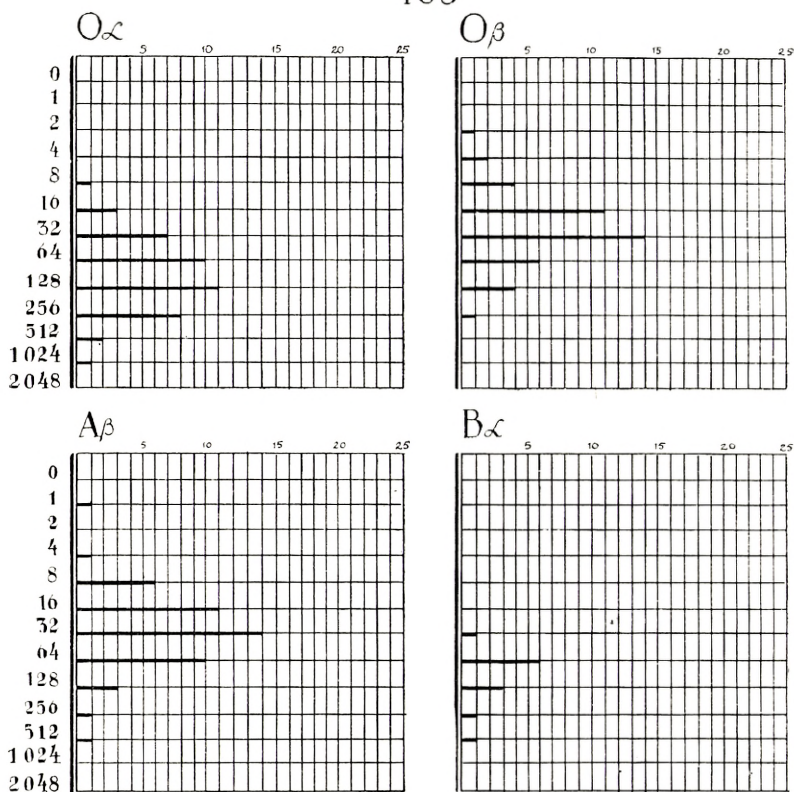
usædvanlig høj Følsomhedsgrad (altsaa indenfor de ca. 15 pCt., der efter vore Undersøgelser afviger væsentlig fra Gennemsnitsfølsomheden).

En anden Ting er, at det naturligtvis er umuligt at afgøre, om den gennemgaende ringere Virkning af β -Sera end af α -Sera skal søges i Ejendommelighed ved Serum eller ved Blodlegemerne, men dette er uden Betydning for

hvad man netop »in allgemeinen« vil finde. Ligesom SCHIFF & MENDLOWICZ har vi iøvrigt fundet en Korrelation mellem α - og β -Agglutininets Titre i O-Serum. Det er sjældent at

70-80 AAR

103



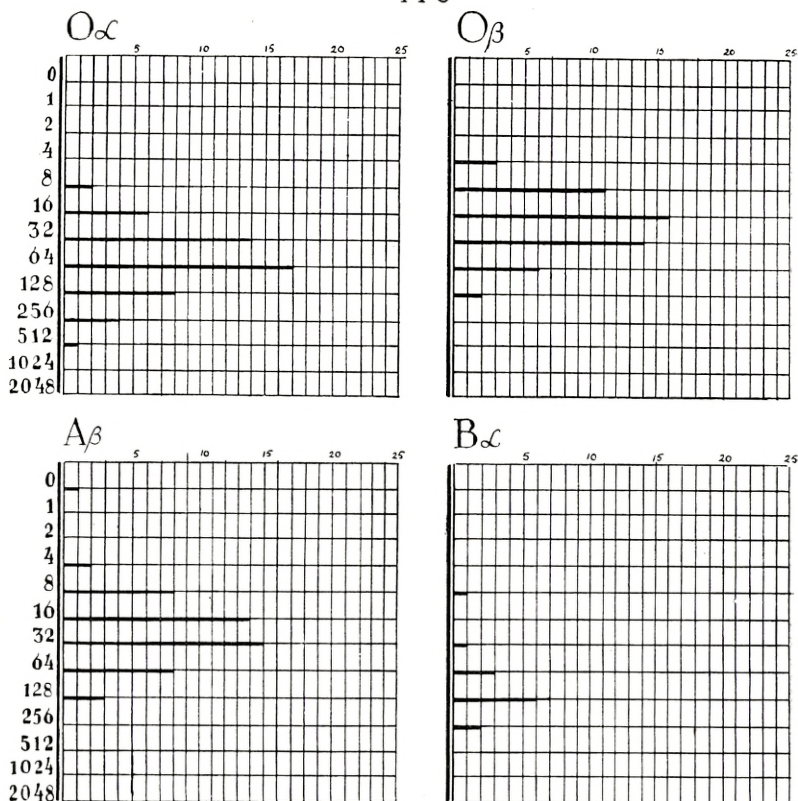
træffe det ene stærkt og det andet svagt, om end Eksempler herpaa forekommer. Ligeledes findes, om end ret sjældent Eksempler paa højere Titer af β - end af α -Agglutininet i O-Serum.

Fordelingen af Titrene indenfor hver Aldersgruppe følger, som Skemaerne umiddelbart giver Indtryk af, den sædvanlige eksponentielle Fejlkurve, men Toppunktet viser sig

naturligvis, svarende til de fundne Middelværdier, forskelligt beliggende i de forskellige Aldersklasser og for de forskellige Agglutininere. Det er af Betydning at bemærke,

80-90 AAR

116

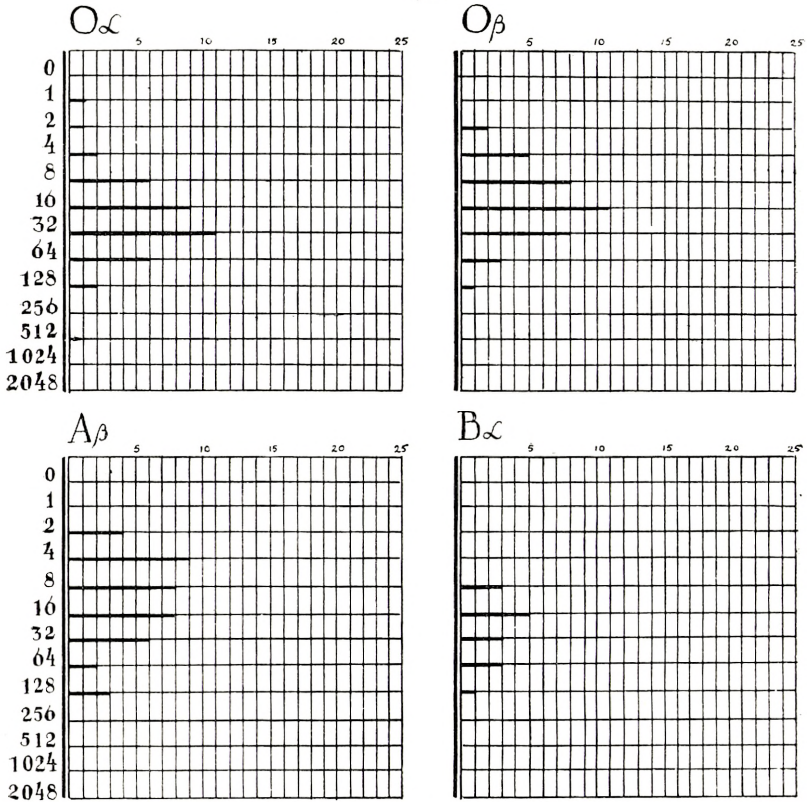


at en lav Titer hos et enkelt Individ kan være Udtryk dels for en originær svag Agglutininproduktion dels for en Svækkelse af Agglutininproduktionen under Alderens Indflydelse. Selv i de unge Aldersklasser med gennemsnitlig høje Titertal findes dog enkelte Individier med lave Titre (4, 8, 16). Den nærmere Fordeling fremgaar af Skemaerne. Om de [forholdsvis faa

Individer med høj Titer (256 eller derover) i de høje Aldersklasser muligvis i yngre Aar har haft en endnu højere Titer eller har vist sig særlig refraktære mod Alderens Ind-

90-100 AAR

93



flydelse, er der ingen Mulighed for at afgøre. Den teoretiske Mulighed, at den med Alderen tiltagende Hyppighed af lave Titre skulde skyldes, at Individer med originær lav Titer er mere levedygtige og derfor saa at sige filtreres fra og bliver tilbage i Livets Løb, medens Individer med høj Titer relativt tidlig skulde dø, maa paa Forhaand synes alt for

usandsynlig og bliver det yderligere ved, at Nedgangen begynder allerede efter 10 Aars-Alderen.

Det ligger nær at spørge, hvilke Faktorer der med den stigende Alder virker formindskende paa Organismens Agglutininproduktion. I denne Forbindelse har vi særlig haft Opmærksomheden rettet mod Arteriosklerosen, der efter nyere Undersøgelser (ARNE FABER, S. SALTYKOW m. fl.) allerede begynder i de unge Aar, omkring 10—12 Aars Alderen, altsaa omtrent paa samme Tidspunkt, hvor Agglutinintitren begynder at synke. Fra dansk Side (C. LUNDSGAARD & E. RUD¹) foreligger et interessant Bidrag til Belysning af Arteriosklerosens Optræden i de perifere Arterier. Undersøgelserne er foretaget ved Røntgenfotografering af Ekstremiteterne, hvorved kalkinkrusterede Arterievægge tydelig giver sig til Kende, og som Materiale er fortrinsvis valgt Patienter med saadanne Sygdomsgrupper, hvor Arteriosklerosen hyppigst træffes. Det viste sig, at en ved Røntgenfotografering paaviselig Arteriosklerose forekommer langt hyppigere hos Mænd (c. 50 % af de undersøgte Tilfælde) end hos Kvinder (c. 10 %) og findes ikke sjælden hos Individuer, der kun er i Aldersklassen 40—50 Aar.

Vi har i den Anledning undersøgt c. 100 Individuer med mer eller mindre udpræget Arteriosklerose eller deraf følgende Sygdomssymptomer, men har dog hos et saadant udvalgt Materiale ikke fundet Titre, der afveg væsentlig fra det ifølge deres Aldersklasse ventelige. Specielt har der blandt det undersøgte Materiale været Patienter med udpræget Arteriosklerose men med relativt høje Titre (128—256). Nogen sikker Afgørelse af, om der findes nogen Korrelation mellem Arteriosklerose og Agglutinintitren vilde dog kræve et meget betydelig større Materiale end det, vi

¹ C. LUNDSGAARD & E. RUD: Zeitschr. f. klin. Med. 1928 Bd. 109, S. 502.

har raadet over. Nogen umiddelbart iøjnefaldende Forbindelse mellem de to Fænomener tør man dog sige findes der ikke.

Ogsaa Spørgsmaalet, om Titren forholder sig ens eller forskellig hos Mænd og Kvinder har vi undersøgt nærmere, men kun fundet saa ringe Forskellighed, at vi ikke har fundet Grund til at dele Materialet efter Køn. Dette stemmer ogsaa overens med SCHIFF & MENDLOWICZ's Fund.

Vi mener saaledes, at den med Alderen faldende Titer næppe er nogen direkte Følge af Arteriosklerosen, men vil naturligvis ikke derfor udelukke Muligheden af, at de samme Faktorer kan bidrage baade til Udvikling af Arteriosklerose og til Agglutinintitrens Nedgang. En nærmere Analyse af disse Forhold vilde kræve et langt større Materiale, delt op i talrige Undergrupper¹.

I Forbindelse med dette maa drøftes Spørgsmaalet, om det er tænkeligt eller endog sandsynligt, at tilstedeværende Sygdom kan have nogen Indflydelse paa Agglutinintitren. Største Delen af vort Materiale stammer jo fra hospitalsbehandlede Patienter med meget forskelligartede Sygdomme. Vi mener i LEHMANN's foran omtalte Undersøgelser at have et godt Støttepunkt for den Antagelse, at en tilstedeværende Sygdom ikke som saadan medfører nogen umiddelbar Forandring i Agglutininets Titer, eftersom LEHMANN ikke fandt nogen Forskel fra Sygdommens Begyndelse indtil dens Slutning eller ved Patientens Udskrivelse i relativ helbredet Tilstand. En helt anden Sag er naturligvis om »overstaaet« Sygdom af en eller anden Art kan medføre i det lange Løb en tidligere »Aldren« af Organismen og saaledes in-

¹ Prof. V. HENRIQUES har henledt vor Opmærksomhed paa, at Stofskiftet i store Træk viser den samme Alderskurve, som vi har fundet for Agglutininkoncentrationen.

direkte faa Indflydelse paa Titren, men i saa Tilfælde gaar formentlig Sygdommen ind i den Række af mangeartede Faktorer, der i det hele i Aarens Løb ælder Organismen. SCHIFF & MENDLOWICZ vil hos Patienter med Leukæmi (31 undersøgte) have fundet paafaldende lave Agglutinin-værdier. Da Alderen dog kun for enkeltes Vedkommende er angivet, er det vanskeligt at afgøre, om de lave Værdier virkelig skyldes Sygdommen. Under alle Omstændigheder indgaar næppe nogen Patient med Leukæmi i vort Materiale.

I det hele vil det naturligvis være umuligt at fremskaffe i egentlig Forstand »sunde« Mennesker, naar vi er naaet et Stykke op i Aldersklasserne. Vort Materiale maa derfor betragtes som et Gennemsnitsmateriale af Mennesker, men det vilde naturligvis have været af ikke ringe Interesse at have haft til Sammenligning et lige saa stort Materiale af Individuer, der som det hedder »aldrig har fejlet noget« i deres Livs Løb. Ifølge Sagens Natur vil det være forbundet med næsten uovervindelige Vanskeligheder at fremskaffe et saadant Materiale.

Ser man paa den sammenfattende Oversigtstabel (I), kan man ikke være i Tvivl om, at Agglutinin-titren synker fra 5—10 Aars Alderen; tager man derimod to til hinanden grænsende Aldersklasser for sig, finder man ingen Steder en Forskel, der naar op til 3 Gange Middelfejlen undtagen ved Agglutinin-dannelsens Begyndelse, hvor Stigningen jo er meget brat. Tilsvarende ses i den sidste Del af Tabellen, særlig fra Aldersklassen 70—80 Aar til Aldersklassen 90—100 Aar et meget betydeligt Fald.

Blodlegemernes Følsomhedsgrad (Receptorudvikling).

Som omtalt er det Reglen, at Blodlegemernes A- resp. B-Receptor — i Modsætning til Agglutininet — er udviklet allerede i Fosterlivets første Maaneder. Det er dog almindelig kendt, at Blodlegemerne hos det nyfødte Barn ofte har en betydelig ringere Følsomhedsgrad end senere i Livet, men hvornaar Udviklingen gennemsnitlig har naaet sit Maksimum foreligger der ingen Undersøgelser over udover temmelig vilkaarlige Angivelser (UNGER: c. 4 Aar, HAPP: 1 Aar, HESS: første Leveaar, HARA & WAKAO: 2—3 Aars Alderen). MORVILLE¹ angiver, at »som Helhed er Agglutinabiliteten i 3 Maaneders Alderen (ekstraføtalt) halv saa stor som hos Voksne«, og at »i 4 Maaneders Alderen synes Receptor (Følsomhedsgraden) i de fleste Tilfælde at have naaet den fulde Styrke«.

Disse forskellige Angivelser viser sig ikke at svare til de Resultater, som en mere systematisk Undersøgelse giver, som det vil fremgaa af det følgende.

Den anvendte Teknik har i det væsentlige svaret til den for Bestemmelse af Agglutinintitren benyttede, idet der til Bestemmelse af Receptorudviklingen (Følsomhedsgraden) er bleven anvendt Testsera af betydelig Styrke. Disse Testsera (α og β), der er taget sterilt, er bleven opbevaret i smaa afdelte Portioner ved en Temperatur af c. $\div 5^{\circ}$ C. og har under Opbevaringen holdt sig ganske uforandret i Styrke.

Maalingen er foretaget som foran beskrevet, idet man ved den beskrevne Fremgangsmaade har bestemt den mindste Mængde Serum, der endnu giver Agglutination. Da Serum under hele den Tid, Undersøgelserne har varet, har holdt sig uforandret, kan Resultaterne direkte sammen-

¹ MORVILLE l. c. S. 139.

lignes, idet enhver funden Forskel maa bero paa Forskel i Følsomhedsgrad.

Vi har i den sammenfattende Oversigt (Tabel II) over Resultaterne ikke opført de absolute Tal, der kun har ringe Betydning, da disse jo i høj Grad vil afhænge af det anvendte Testserums Styrke, eftersom det, der aflæses, er Resultatet af, hvad man kunde kalde Blodlegemernes absolute Følsomhedsgrad og det anvendte Testserums Agglutininrigdom. Er denne stor, faar man — under iøvrigt lige Forhold for Blodlegemernes Vedkommende — et højt Tal, er den lille, et tilsvarende lavt Tal, og da — som det fremgaar af de foranstaaende Undersøgelser — Serums Agglutininrigdom er meget varierende hos forskellige Personer, vil de absolute Tal, som forskellige Undersøgere, der anvender forskellige Testsera, faar, kunne variere meget betydelig, selv om samme Teknik iøvrigt anvendes. Dette er altsaa en væsentlig Forskel fra Udmaalingen af Serums Agglutininindhold, hvor Resultaterne umiddelbart lader sig sammenligne, fordi — som omtalt — fuldt udvoksne Personers Blodlegemefølsomhed paa det nærmeste er ens hos c. 80—90 pCt.

Vi har derfor valgt at udtrykke Følsomhedsgraden i de forskellige Aldersklasser saaledes, at den fuldt udviklede Følsomhedsgrad er sat som Enhed, i Forhold til hvilken de øvrige Aldersklassers Følsomhedsgrad er udtrykt. Paa denne Maade faar man Tal som ogsaa Undersøgere, der benytter andre Testsera, kan benytte til Sammenligning med deres egne Resultater.

Af Tabel II fremgaar da, at Følsomhedsgraden hos det nyfødte fuldbaarne Barn gennemsnitlig ligger ved $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{7}$ af den fuldt udviklede. T. KEMP, der har udført Bestemmelserne for de første Leveaars Vedkommende indtil Pu-

bertetsalderen, vil andetsteds nærmere gøre Rede for Resultaterne. Her skal kun anføres, at Følsomhedsgraden fra Fødslen stiger jævnt og langsomt, og at den fulde Følsomhed først er indtraadt i Aarene omkring Puberteten. Der synes ikke at være nogen større Forskel paa A- og B-Receptorens Udvikling.

Tabel II. Oversigt over A- og B-Receptorens Udvikling, udtrykt ved Følsomhedsgraden i forskellige Aldersklasser.

| Aldersklasse | A-Receptor i A-Typen | B-Receptor i B-Typen |
|---|-------------------------|-------------------------|
| Nyfødte fuldbaarne og til Dels 2—4 Uger f. t. fødte.. | 0,14 | 0,20 |
| 0— $\frac{1}{2}$ Aar | 0,19 | 0,21 |
| $\frac{1}{2}$ —1 Aar | 0,28 | 0,23 |
| 1—2 Aar | 0,33 | 0,31 |
| 2—7 Aar | 0,43 | 0,47 |
| 7—16 Aar | 0,70 | 0,56 |
| 16—30 Aar | 1,00 | 1,00 |
| 30—100 Aar | 1,00 | 1,00 |

Tallene er som anført Gennemsnitstal og den individuelle Variation kan være ret betydelig, før den fulde Udvikling er naaet (nærmere Enkeltheder vil fremgaa af KEMP's senere Publikation).

Af megen Interesse er det, at naar Alderen for den fulde Udvikling er naaet (omkring 16—20 Aars Alderen), bevares Værdien uforandret til den højeste Levealder (100 Aar eller derover) i Mod sætning til de omtalte Forhold ved Agglutininets Styrke.

En nærmere Undersøgelse for Individier (c. 200) i Alderen 30—40 Aar har vist følgende: c. 85 pCt. havde med de anvendte Testsera (α — resp. β) Følsomhedsgraden 256 (d. v. s.

agglutinerede som Grænse i Serumkoncentrationen $1/_{256}$); c. 5 pCt. viste Følsomhedsgrad 512, c. 5 pCt. 128, og endelig fandtes enkelte (ialt 5 pCt.), der var relativt meget lidt følsomme (lavest iagttagne Følsomhedsgrad med det anvendte Sera 16—32, højeste 1024).

Selv hos Individder omkring 100-Aars Alderen har vi ikke iagttaget nogen Nedgang i Følsomhedsgraden.

Naar adskillige Undersøgere, der har beskæftiget sig med Spørgsmaalet om Følsomhedsgraden, finder en hel Skala med forskellige Grader, turde dette for en væsentlig Grad bero paa, dels at nogle af de anvendte Blodlegemepøver har været undersøgt kort efter Blodets Udtagning (indsendte Prøver til Wassermann's eller andre Reaktioner, Blod opbevaret i Kølerum flere Døgn etc.), dels at man ikke har taget tilstrækkeligt Hensyn til Alderen, men f. Eks. sammenlignet Blod af Børn med Blod af Voksne. Det skal altsaa ingeniunde bestrides, at endog meget betydelige Forskelligheder kan forekomme (fra 16—32 til 1024), men langt den største Del (c. 85 pCt.) af fuldt udvoksne Personer er fundet i Besiddelse af paa det nærmeste samme Følsomhedsgrad, naar Blodet undersøges i frisk Tilstand.

Den ene af os (THOMSEN¹) har andetsteds fremsat den Opfattelse, at Produktionen af de to Agglutinerer »Anti-A« (α) og »Anti-B« (β) er en fysiologisk Proces, der ikke kræver særlig Arveanlægs Tilstedeværelse. Virkningen af Anlæggene A resp. B er derimod — efter denne Anskuelse — en dobbelt, nemlig 1) Udvikling af Blodlegemereceptoren A resp. B og 2) Undertrykkelse af Produktion af det homologe Agglutinin, der jo vilde blive skæbnesvangert for Individet.

Det forekommer os, at de her fundne Forskelligheder:

¹ THOMSEN, O.: Münch. med. Wochenschr. 1928. S. 1921 og Die med. Welt. 1929, 3. 149.

Agglutininets Aftagen indtil fuldstændig Forsvinden med Alderen, Blodlegemefølsomhedens Konstans kunde tale for Rigtigheden af denne Opfattelse. Den egentlige »arvelige Egenskab« er Blodlegemernes Receptorudstyrelse og denne forbliver konstant Livet igennem. Derimod er Agglutininproduktion ikke en paa bestemte Anlæg beroende Funktion, men en Følge af Organismens hele komplekse Bygning (der tilsidst naturligvis ogsaa beror paa Arveanlæg, men paa et Samspil mellem en Mængde forskellige Anlæg, hvor et enkelts særlige Betydning ikke kan udpeges). Den anden Side af Blodtypegenets formodede Virkning, Undertrykkelse af det homologe Agglutinin, kan da antages at forblive lige saa konstant. Dersom Agglutininets Tilstedeværelse skyldes særlige, i Relation til A og B værende Anlæg (saaledes som FURUHATA¹ har ment, idet han vil lade Mangel af A = a resp. af B = b være Genet for den recessive Egenskab, homolog Agglutininproduktion), vilde det derimod være mærkeligt, om disse med Aarene tabte deres Virkning, medens de tilsvarende dominerende Anlæg for Blodlegemernes Receptorudstyrelse holdt sig uforandret. Foruden adskillige andre Omstændigheder, der ikke nærmere her skal omtales, synes selve det omtalte Forhold at tale afgjort mod Rigtigheden af FURUHATA's Arvehypotese og hele Betragtning af Agglutininets Udvikling.

En særlig Undersøgelse af Udviklingen af AB-Gruppens to Receptorer vilde være af betydelig Interesse, da det har vist sig gennem tidligere Arbejder af O. THOMSEN, at A-Receptoren ikke sjælden er mangelfuldt udviklet i kvantitativ Henseende. Vort Materiale har imidlertid ikke været egnet hertil.

¹ FURUHATA: Japan. med. world. 1927. S. 7.

Resumé.

1. Paa et forholdsvis betydeligt Materiale af Individider omfattende mindst 100 Individider af hver af følgende Aldersklasser: $\frac{1}{2}$ —1, 1—2, 2—5, 5—10, 10—20, 20—30, 30—40, 40—50, 50—60, 60—70, 70—80, 80—90, 90—100 Aar er bestemt Titren af Agglutininerne O_{α} , O_{β} , A_{β} og B_{α} . Det har herved vist sig, at Titren stiger stærkt i de første af de anførte Aldersklasser. Kulminationen naas for alle fire Agglutininere i Aldersklassen 5—10 Aar. Derefter begynder en Nedgang, saaledes at Titrene i den højeste Aldersklasse 90—100 Aar (ligesom hos nogle faa undersøgte Individider over 100 Aar) paa det nærmeste svarer til Forholdene hos spæde Børn.

Muligvis er Nedgangen i Titer for B_{α} -Agglutininet noget retarderet. Paa Grund af denne Types relative Sjældenhed kan Tilfældighed dog have gjort sig gældende.

2. Anti-A-Titren (saavel i O- som i B-Typen) ligger i det Hele over Anti-B-Titren (i O- og A-Typen).

Kurven for Anti-A synes i O-Typen gennemgaaende at ligge noget højere end i B-Typen, medens det modsatte snarest er Tilfældet for Kurven for Anti-B. Forskellighederne er dog ikke saa store, at de tør regnes for absolut sikre, men det fundne stemmer med tidligere Angivelser af SCHIFF & MENDLOWICZ.

3. Diskussion om Aarsagerne til den med Alderen fra 10 Aar faldende Kurve.

4. Blodlegermernes Receptorudvikling kan paavises allerede tidlig i Fosterlivet (fra 3. Fötalmaned), men Følsomhedsgraden (Receptorudviklingen) naar først sit Maksimum omkring 15—20 Aars Alderen. Herefter holder Følsomhedsgraden sig uforandret til den højeste Alder.

Hovedparten (c. 85 pCt.) af fuldt udviklede Mennesker har Blodlegemer (A og B) med paa det nærmeste ens Følsomhedsgrad (andre Forhold gælder derimod for AB-Typens Individuer, hvor Følsomheden af A-Receptoren ofte er relativt lav); hos de resterende c. 15 pCt. kan træffes større Afvigelser til begge Sider, navnlig nedad. Materiale til disse Undersøgelser maa være Blod taget paa Undersøgelsesdagen, ligesom Hensyn maa tages til om Individerne har naaet den fulde Udvikling (er nær 15—20 Aar).



