

## Undersøgelser over Immunitet og Prædisposition

ved

Carl Jul. Salomonsen og Thorvald Madsen.

---

### V. Om Gendannelse af antitoxisk Substans efter store Blodudtømmelser.<sup>1)</sup>

Hertil Tavle III og IV.

(Meddelt i Mødet den 15de April 1898.)

---

Roux og Vaillard meddele i deres «Contribution à l'étude du tétanos» (Ann. de l'Inst. Pasteur 1893. S. 82), at de hos Kaniner, som vare aktivt immuniserede mod Tetanus, i Løbet af nogle Dage ved gentagne Aareladninger kunde fjerne en Mængde Blod, der var lig hele Dyrets Blodmasse, uden at Blodserums antitoxiske Styrke derved kendelig nedsattes. De føje hertil følgende Bemærkning: «Nous ne retiendrons, pour le moment, de cette expérience que sa signification pratique. Chez un animal fournisseur de sérum, les saignées peuvent être fréquentes et copieuses sans que de ce fait le pouvoir antitoxique soit notablement diminué». Paa dette Punkt have de to udmærkede Forskere utvivlsomt set fejl; «for Praxis» har

---

<sup>1)</sup> Sml. IV: Om nogle Giftes Indvirkning paa Blodets antitoxiske Styrke, i Overs. over D. K. D. Vidensk. Selskabs Forhandlinger 1898. S. 159.

deres iagttagelse ikke faaet den Betydning, som de haabede: Erfaringen har lært, at det f. Ex. er ganske nødvendigt stadigt at tilføre de Heste, der anvendes til Fremstilling af antidifterisk Serum, nyt Toxin, hvis man ikke vil se deres antitoxiske Styrke falde hurtigt under de gentagne Aareladninger. Paa den anden Side er Spørgsmaalet om, hvorvidt en Gendannelse af antitoxisk Substans kan finde Sted uden ny Toxintilførsel, af saa vidt-rækkende Betydning for vor Opfattelse af den antitoxiske Funktions Tilblivelsesmaade, at Roux og Vaillards Meddelelse fortjener at underkastes en fornyet experimental Prøvelse under andre Forsøgsbetingelser.

Vi have i et Par af vore tidligere Arbejder berørt dette Spørgsmaal: For det første iagttog vi hos en af vore Serumheste i de nærmeste Dage efter en Aareladning en Synken af Blodets antitoxiske Styrke, der var langt stærkere, end den maatte antages at være efter Blodtabets Størrelse og den heraf følgende kompensatoriske Fortynding af Blodet; derefter steg atter den antitoxiske Styrke, indtil den naaede en Højde, som svarede til den efter Aareladningens Størrelse beregnede (se Overs. over D. K. D. Vid. Selskabs Forhandlinger 1896). I dette Tilfælde havde man Valget mellem at antage en spontan Gendannelse af Antitoxin eller en kompensatorisk Overfortynding af Blodet; en saadan lod sig ikke med Sikkerhed udelukke, da der ikke var foretaget Tælling af Blodlegemerne.

Senere havde vi derfor vor Opmærksomhed henvendt paa Spørgsmaalet om, hvorvidt de store Blodudtømmelser efterfulgtes af en Overfortynding af Blodet; det lykkedes imidlertid aldrig ved Blodlegemtælling at eftervise en saadan. Paa den anden Side have vi efter en større Aareladning hos en Hest en enkelt Gang set Blodets antitoxiske Styrke vende tilbage til samme Højde som før Blodtabet (Nord. Med. Arkiv. Festband 1897, Nr. 9). En saadan Regeneration have vi imidlertid kun iagttaget i ovennævnte Tilfælde. Hyppigst have vi set, at det bratte Antitoxinfald umiddelbart efter en Aareladning følges af



en jævn Dalen af Blodets antitoxiske Styrke. Dette have vi opfattet som et Udslag af den akute Anæmis skadelige Indvirkning paa Organismens antitoxindannende Evne.

Medens disse vore tidligere Iagttagelser vare gjorte under Forløbet af Arbejder, der tildels foretoges med andre Formaal for Øje og under mindre gunstige Forsøgsbetingelser, have vi senere anstillet nogle Undersøgelser med særligt Henblik paa Spørgsmaalet om Antitoxinets spontane Regeneration og raade nu over to herhen hørende Forsøg. I disse have vi søgt at undgaa eller formindske den akute Anæmis skadelige Indvirkning ved Transfusion — i Forsøg Nr. 1 af fysiologisk Chlornatriumopløsning, i Forsøg Nr. 2 af defibrineret Gedeblod.

1. Ved det ene Forsøg anvendtes Saltvandsinfusion efter Aareladningen. Det foretoges paa en Ged af c. 41,000 Grams Vægt, der fra 29. Jan. til 16. April — altsaa i Løbet af 78 Dage — fik i alt 189 Cc. Toxin; af disse 189 Cc. bleve de 100 indsprøjtede i Doser à 50 Cc. paa to paa hinanden følgende Dage (15. og 16. April). Dyret var herefter meget medtaget — saa medtaget, at vi foretrak at skride til Forsøgets Udførelse allerede femte Dag, efter at sidste Toxinindsprøjtning var foretagen, fremfor at udsætte det, indtil antitoxisk Ligevægt var opnaet. Dyrets Blodmængde maatte antages at være c. 3100 Cc. Ved Aareladning fra Vena jugularis toges først 1000 Cc. Blod af Dyret, og umiddelbart derefter injiceredes samme Mængde 0,7 % Kogsaltopløsning; 24 Timer senere foretoges en ny Aareladning, denne Gang dog kun paa 800 Cc., da Dyret gjorde Indtryk af ikke at kunne taale et større Blodtab; efter at der derpaa var indsprøjtet 800 Cc. Chlornatriumopløsning, rettede Dyret sig snart, og en Uge efter Aareladningen var det tiltaget lidt i Vægt. Resultatet af Styrkemaalingerne findes opført paa Tabel I, der tillige giver Oplysning om de røde Blodlegemers Regeneration efter Aareladningen.

Tabel I.

Dato.	Cc. Blod fjærnet, 0,7 % Nacl.-opløsning indsprøjtet.	Immuniserings-Enheder pr. Cc.	Antal af røde Blodlegemer, Millioner.	
9/4			1,0	"
18/4			0,6	"
19/4			1,0	"
21/4	1000	før VS.	2,2	9,6
		15 Min. efter VS.	1,6	6,8
22/4	800	før VS.	1,6	5,7
		15 Min. efter VS.	1,0	3,2
23/4			1,6	3,2
24/4			1,4	3,2
25/4			1,2	3,25
26/4			"	3,25
27/4			1,2	3,32
29/4			"	3,7
2/5			"	3,9
5/5			0,8	6,4
11/5			"	7,1
20/5			"	9,8

Den hosføjede grafiske Fremstilling (Tavle III) giver et let Overblik over Svingningerne i Blodets Antitoxinholdighed under Forsøgets Forløb. Det ses, at efter første Aareladning faldt Blodets antitoxiske Styrke fra 2,2 til 1,6. Dette Fald svarer nøje til den Fortynding af Blodet, som fremkom ved, at 1000 Cc. heraf erstattedes af 1000 Cc. fysiologisk Chlornatriumopløsning. Samtidig iagttoges en overensstemmende Føringelse af de røde Blodlegemers Antal. Blodets Styrke holdt sig nu uforandret i de næste 24 Timer og bragtes da ned til 1 IE pr. Cc. ved Fjærnelsen af 800 Cc. I det paafølgende Døgn hævede Blodets antitoxiske Styrke sig i kendelig Grad (til 1,6)



uden ny Toxintilførsel. Denne Stigning varede kun et Døgn og afløstes i de følgende Dage af en langsom Dalen; men endnu efter 4 Dages Forløb var den antitoxiske Styrke dog ikke naaet ned til det lave Punkt, paa hvilket den befandt sig efter 2den Aareladning. En ny Maaling, som foretoges 8 Dage senere, viste en fortsat Formindskelse af Blodets Antitoxinholdighed.

Man ser, at Regenerationen af de røde Blodlegemer ikke paa noget Punkt fulgtes med Forandringerne i Serumstyrken. Ved de hvide Blodlegemers Forhold fandtes intet abnormt.

At den i Dagene efter 2den Aareladning iagttagne Stigen af den antitoxiske Styrke skyldes en Nydannelse af antitoxisk Stof, lader sig næppe bestride. Hvad der maaske kunde gøres gældende derimod, er dette, at Aareladningen foretoges forholdsvis kort Tid — fem Dage — efter at der var tilført Dyret meget store Mængder Toxin. Det var jo utvivlsomt disse, der fremkaldte den rapide Stigning af den antitoxiske Styrke, som endnu var i Gang, da den afbrødes af den første Blodutømmelse. Man tør da ikke helt udelukke den Mulighed, at Stigningen efter 2den Aareladning kun er en umiddelbar Fortsættelse af denne hurtige Styrkeforøgelse og aldeles ikke havde fundet Sted, hvis Aareladningerne vare foretagne paa et Tidspunkt, da Dyret var i antitoxisk Ligevægt. Dog er dette næppe sandsynligt; i det mindste have vi aldrig ved vore Undersøgelser over Antitoxinkurvens Forløb hos Heste set en saa rapid Styrkestigning fortsætte sig gennem saa mange Dage, som her er Tale om; der er tværtimod snarere Grund til at antage, at det sekundære Antitoxinfald vilde være indtraadt paa dette Tidspunkt.

Under alle Omstændigheder er vort andet Forsøg ganske utvetydigt:

2. Det foretoges paa en Ged<sup>1)</sup>, der i Løbet af Maaneder

---

<sup>1)</sup> Vi havde planlagt en Forsøgsrække paa 4 Geder, som det var vor Hensigt at behandle paa en noget forskellig Maade, naar de vare blevne

havde faaet ialt 380 Cc. Difteritoxin i Doser stigende fra 0,2 til 200 Cc. Fjorten Dage efter den sidste Toxinindsprøjtning havde dens Serum naaet en antidifterisk Styrke af 5. I de følgende 2 Maaneder foretoges nu gentagne Gange **Prøve-aareladning** og **Maaling** af den antidifteriske Styrke, der efterhaanden faldt til lidt over 1 IE pr. Cc. Da den 14 Dage igennem ved 3 paa hinanden følgende Maalinger holdt sig uforandret paa samme Punkt, fastsattes Forsøgsdagen; det viste sig imidlertid, at den antitoxiske Ligevægt atter var bleven brudt, thi umiddelbart før første Aareladning var Styrken faldet til 0,8. At Aareladningerne foretoges i en Periode, da den antitoxiske Styrke var i Nedgang, gør imidlertid kun den senere iagttagne Stigning endnu mere talende.

Forsøget udførtes saaledes, at Halvdelen af den beregnede Blodmængde (1250 Cc.) fjærnedes ved Aareladning, hvorefter der strax foretoges en Transfusion af samme Kvantum defibrineret til 37° opvarmet Blod af en frisk Ged. Denne Operation gentoges 4 Timer senere samt de to følgende Dage; sidste

---

aktivt immuniserede og komne i antitoxisk Ligevægt: De to af dem agtede vi kun at aarelade gentagne Gange saa stærkt og med saa korte Mellemrum, som Omstændighederne tillod; paa de to andre var det Hensigten at foretage Aareladning med umiddelbart paa følgende Transfusion af normalt defibrineret Gedeblod. Denne sidste Fremgangsmaade havde den store Fordel, at den muliggjorde meget større og hurtigere paa hinanden følgende Blodudtømmelser end den første. Det lykkedes os imidlertid kun at gennemføre Forsøget paa ét af disse fire Dyr. Et af dem døde under Aareladningen. I Tillid til nogle Forforsøg, som vi havde anstillet paa 4 andre Geder, og som viste, at disse Dyr godt havde taalt at miste Halvdelen af deres beregnede Blodmængde, endog uden efterfølgende Transfusion, forsøgte vi at tage 1800 Cc. (3/4 Halvdelen) Blod af en gennem flere Maaneder immuniseret Ged, som vejede 47 Kilo; men inden vi vare naaede saa vidt, døde den af akut Anæmi. — To af de tilbageblevne tre Geder gik trods al Forsigtighed til Grunde under Immuniseringen: Det anvendte Toxins Styrke var en saadan, at det i en Dosis af 0,1 Cc. dræbte et 500 Grams Marsvin i Løbet af 48 Timer. Vi begyndte med Indsprøjtning af 0,1 Cc. og steg i Løbet af henholdsvis 5 og 8 Maaneder til 100 Cc. pro dosi, men begge Dyr ere døde under tiltagende Appetitløshed, Afmagring og Svækkelse af difterisk Toxinkakexi.



Gang turde vi dog kun tage 800 Cc. Blod fra Geden, som saaledes 50 Timer, efterat Forsøget var begyndt, kun havde en Tolvtedel af sit oprindelige Blod tilbage. — Dyret taalte Indgrebene godt.

Gennem en Række Forsøg havde vi i Forvejen overbevist os om, at der hos ingen af de fire friske Geder, hvis Blod benyttedes til de fire Transfusioner, fandtes efterviselig antidifterisk Evne. Forsøget havde følgende Udfald:

Tabel II.

Dato.	Cc. Blod fjærnet, defibrineret Gedeblod indsprøjet	Immuniserings-Enhed pr. Cc. Blod.
29/9		2,00
5/10		1,25
12/10		1,25
19/10		1,25
25/10	1250	Lige før 1. Aareladn.
-	1250	- - 2. —
26/10	1250	- - 3. —
27/10	800	- - 4. —
-		- efter 4. —
28/10		0,20
29/10		0,33
30/10		0,33
1/11		0,33
4/11		0,50

En grafisk Fremstilling af Forsøgsresultatet findes paa hosføjede Tavle IV, hvor den sorte Linie angiver Blodets antitoxiske Styrke, den røde Mængden af Forsøgsdyrets oprindelige Blod. Ordinaternes Tal angive Immuniseringsenheden pr. Cc. Blod (sorte Tal) og Mængden af Dyrets oprindelige Blodmasse (røde Tal); Abscisserne Forsøgsdagene.

Som man ser, indtraadte der efter de to første Aareladninger et Antitoxinfald, der stod i ligefrem Proportion til det lidte Blodtab; derimod var Forholdet et helt andet efter 3die og 4de Aareladning. Medens man skulde have ventet, at Blodets antitoxiske Evne efter 3die Aareladning — som efter de to foregaaende — vilde falde til omtrent det halve, viste den sig 24 Timer efter at have holdt sig uforandret. Dette er i Virkeligheden ensbetydende med, at en kraftig Stigning har fundet Sted. Derefter foretoges fjerde og sidste Aareladning og Transfusion. En Blodprøve, taget umiddelbart efter disse Operationers Fuldendelse, altsaa paa et Tidspunkt, da Dyret kun havde  $\frac{1}{12}$  af sit oprindelige Blod tilbage, viste en stærk Nedgang af Blodets Antitoxinindhold; derefter indtraadte der i Løbet af de to følgende Dage en kendelig Stigen af den antitoxiske Styrke; denne holdt sig nu i 3 Dage uforandret, hvorpaa den atter tiltog noget.

Paa dette Punkt var der en iøjnefaldende Forskel paa Forløbet af de to Forsøg, idet der jo hos den første Ged indtraadte et brat og langvarigt Antitoxinfald efter den kortvarige Regenerationsperiode. Hvoraf denne Forskellighed var betinget, er det umuligt med Bestemthed at sige; muligvis skyldes det den Omstændighed, at vi i vort sidste Forsøg havde at gøre med en Ged, som, da de første Blodudtømmelser foretoges, var i bedste Velgaaende, ikke frembød stærke antitoxiske Styrkesvingninger og strax fik det tabte Blod erstattet ved defibrineret Blod fra andre Geder. Det første Forsøg blev derimod anstillet paa et Dyr, som var stærkt akut difteriforgiftet, viste en forholdsvis rapid Stigning af den antitoxiske Styrke og kun fik Kogsaltopløsning injiceret. — Paa den anden Side findes der saa betydelige individuelle Forskelligheder mellem de enkelte Forsøgsdyrs Reaktionsmaade (smlgn. Overs. over D. K. D. Vid. Selskabs Forhandl. 1898, S. 151), at man maaske alene heri vil kunne finde Aarsagen til Kurvernes højst forskellige Form.

Med Hensyn til Spørgsmaalet om Antitoxinets Regeneration



lader vort andet Forsøg ingen Tvivl tilbage. Da det var to Maaneder siden, at der sidste Gang indsprøjtedes Toxin paa Dyret, og da Blodets antidifteriske Styrke i den Tid havde været i stadig Synken, kan den efter fjerde Aareladning indtraadte Forøgelse af den antidifteriske Styrke kun skyldes en Nydannelse af antitoxisk Substans. Dette er atter et Udtryk for, at visse af Organismens Celler under Indvirkning af Toxinet have erholdt en ny og blivende sekretorisk Evne.

---







