

## Om Difterigiftens Konstitution.

Af

Thorvald Madsen.

(Fra Universitetets Laboratorium for medicinsk Bakteriologi.)

---

I to Afhandlinger («Die Werthbemessung des Diphtherieheilserums» Klin. Jahrb. VI 1897 og «Ueber die Constitution des Diphtheriegiftes» i Deutsche Med. Wochenschr. Nr. 38. 1898)<sup>1)</sup> er Ehrlich fremkommet med en ganske ny Opfattelse af Difterigiftens Bygning. Disse Arbejder have vakt stor Opmærksomhed og givet Stødet til en rig Literatur, der imidlertid hidtil udelukkende har beskæftiget sig med Ehrlichs Fortolkning af Antitoxindannelsens Væsen (den saakaldte «Sidekædetheori»), som han skizzerer paa et Par Sider i den førstnævnte Afhandling; Hovedemnet, hans omfattende Studier over Difterigiftens Bygning, har — saavidt mig bekendt — hidtil ikke affødt nogen Publikation.

---

<sup>1)</sup> En sammenfattende Oversigt over disse to Afhandlinger har jeg givet i «Biologisk Selskabs Forhandlinger» 1898—99 under Titlen: «Om Toxiner og Toxinmodificationer».

Sandsynligvis ligger Aarsagen hertil for en stor Del i, at der til Undersøgelser af denne Art foruden et meget stort Forsøgsmateriale kræves, at Arbejdet fortsættes gennem et længere Tidsrum. Dette er nødvendigt for at det kan lykkes at følge de Forandringer, som Giftene vise i Styrke og Binding under den fremadskridende Svækkelse.

De Laboratorier, som allerede gennem flere Aar have beskæftiget sig med nøjagtige Bestemmelser af Difterigifte, ville derfor i Øjeblikket have størst Udsigt til med Held at tage disse Spørgsmaal op. Dette har været Tilfældet med «Den serumtherapeutiske Afdeling af Universitetets Laboratorium for medicinsk Bakteriologi»; og det er hovedsagelig om fortsatte Undersøgelser af 2 i en tidligere Afhandling<sup>1)</sup> omtalte Gifte, de følgende Meddelelser dreje sig.

I alt er anstillet Forsøg med 4 Difterigifte. Disse ere fremstillede ved Udsæd af en Difterikultur i almindelig Kalvebouillon; efter *c.* 3 Ugers Henstand ved 37° er Vædsken filtreret (Gift *A* og *B* gennem Chamberlands Filter, *C* og *D* kun gennem Papir), rystet med Toluol og derefter opbevaret under et Lag af samme Stof i Mørke og ved almindelig Stuetemperatur.

Forsøgene ere foretagne efter Ehrlichs Metoder og saavidt muligt indordnede under de af ham angivne Skemata. Særlig har jeg ved Bestemmelsen af Konstanterne stedse stræbt efter at bringe deres Talværdi i saa nøje Overensstemmelse med Tallet 200, som Forsøgenes Fejlgrænse har tilladt.

Derefter har jeg søgt at give en kritisk Vurdering af hele Ehrlichs System paa Grundlag af det foreliggende Materiale med de Ændringer og Tilføjelser, dette har givet Anledning til.

Under disse Arbejder er der ydet mig en særdeles værdifuld Hjælp af Geh.-Med.-Rath Prof. Dr. P. Ehrlich, som stedse

---

<sup>1)</sup> Experimentelle Studier over Difterigiften. Disp. Kbh. 1896.

med største Elskværdighed har staaet mig bi, dels ved Vejledning paa forskellig Maade, dels ved i stor Udstrækning at stille Testserum til Laboratoriets Disposition.

### Gift B.

I Foraaret 1896 var ( $T$ ) c.  $0,020 \text{ cm.}^3$  <sup>1)</sup>;  $0,1 (I)$  neutraliserede netop  $0,26 \text{ cm.}^3$  af Giften <sup>2)</sup>. Dette Forhold mellem Gift og Antitoxin holdt sig uforandret i de følgende 2 Aar:

Tabel I <sup>3)</sup>.

Dato.	$0,1 (I)$ + $x \text{ cm.}^3$ Gift $x$	Udfald.
$16/10$ 97	0,26	Lille Infiltration.
—	0,28	Stor —
$8/3$ 98	0,24	○
—	0,26	○
—	0,28	*

<sup>1)</sup> l. c. S. 103.

<sup>2)</sup> l. c. S. 108.

<sup>3)</sup> Til alle følgende Forsøg er udelukkende anvendt Marsvin af nøjagtig 250 Grams Vægt.

De under Rubrikken «Udfald» benyttede Tegn betyde:

○ Dyret overlever Prøven uden Infiltration.

\* — — — med — , som endnu var tydelig 4. Dag.

† — er død efter ... Dages Forløb.

Da det ved Bestemmelsen af  $L_0$  er af største Vigtighed at finde det nøjagtige Neutralisationspunkt, har jeg i en Del Tilfælde efter den sædvanlige Observationstid paa 4 Dage dræbt Dyrene for nærmere at

Samtidig viste det sig, at Toxiciteten var betydelig svækket.  
I Foraaret 1898 fandtes:

Tabel II.

Dosis i cm. <sup>3</sup>	Udfald.	Dosis i cm. <sup>3</sup>	Udfald.
0,020	*	0,050	† 10
0,024	*	—	† 4
0,035	*	—	† 4
0,040	*	—	† 3½
—	† 6	—	† 3½
—	† 5		
—	† 4	0,055	† 3½
—	† 4		
0,045	† 6	0,060	† 3
—	† 5	—	† 3
—	† 2½	—	† 3
—	† 2		
—	† 2	0,070	† 4

(*T*) er herefter c. 0,040 cm.<sup>3</sup>, dobbelt saa stor som tidligere. Toxiciteten er altsaa i de forløbne 2 Aar svækket til det halve.

Undersøgelsen af Giftens Forhold til (*I*) — *L*<sub>o</sub> og *L*<sub>+</sub> — gav følgende Resultat:

kunne undersøge Indsprøjtningstedet. Adskillige Gange fandtes her ved Sektionen Reaktion (Exsudat, Hyperæmi), som ikke kunde erkendes ved Følelsen. Dette er betegnet ⊗.

Angaaende de øvrige Forkortelser se vedføjede Fortegnelse.

Tabel III.

(I) + x cm. <sup>3</sup> Gift	Udfald.	Parese.		Antitoxin- mættede Ækvivalenter <sup>1)</sup> sv. t. L <sub>0</sub>	Frie Toxon- ækviva- lenter.
		Inkubations- tid. Dage.	Forløb.		
2,3	○	dræbt <sup>2)</sup>			
2,4	○	—			
—	○	—			
2,5	○	—			

<sup>1)</sup> De i denne Rubrik opførte Tal skulle give en Forestilling om de vexlende Forhold, i hvilke de forskellige Giftdoser ere mættede med Antitoxin. For at angive Mætningsgraden paa en overskuelig Maade er Forholdet overalt henført til L<sub>0</sub>; der er da anført, hvor mange af L<sub>0</sub>s 200 Ækvivalenter, som vilde være mættede, hvis L<sub>0</sub> blandedes med Antitoxin i de paa Tabellen opgivne Forhold. Blandes f. Ex. L<sub>0</sub> (2,6 cm.<sup>3</sup>) med Antitoxin i et Forhold, svarende til 2,9 cm.<sup>3</sup> Gift + (I), vilde L<sub>0</sub>s Indhold af bundne Ækvivalenter være  $179 \left( \frac{2,9}{200} = \frac{2,6}{x}; x = 179 \right)$ .

I næste Rubrik er med Henblik paa Pareserne (se S. 125) angivet den efter Konstanterne beregnede Mængde af frie Toxonækv. for de Forsøgs Vedkommende, hvor der findes overlevende Dyr. Beregningen er f. Ex. for ovennævnte Forhold 2,9 cm.<sup>3</sup> Gift + (I) foretagen saaledes: 2,6 cm.<sup>3</sup> Gift plus  $\frac{179}{200}$  (I) indeholder 21 frie Ækvivalenter, som alle maa være Toxonækv. (da der i L<sub>0</sub> findes i alt 33,33). 2,9 cm.<sup>3</sup> Gift +  $\frac{200}{200}$  (I) indeholder da 23 frie Toxonækv.

<sup>2)</sup> En stor Del af de Dyr, der overlevede Forsøgene, ere dræbte, for at man ved Sektion kunde undersøge Injektionsstedet. Nogle af Forsøgsdyrene døde 2—3 Uger efter Injektionen under kakektiske Symptomer uden at frembyde noget særlig karakteristisk hverken i Sygdomsbilledet eller ved Sektionen.

(I) + x cm. <sup>3</sup> Gift	Udfald.	Parese.		Antitoxin- mættede Ækvivalenter sv. t L <sub>o</sub>	Frie Toxon- ækviva- lenter.
		Inkubations- tid. Dage.	Forløb.		
2,6	○	dræbt		200	
—	○	—			
—	○	—			
—	○	—			
2,7	○	—		193	
—	*	—			
—	*	—			
—	*	—			
2,8	⊗	—		186	
—	*	—			
—	*	—			
2,9	*			179	23
—	*	27	død		
—	† 2				
3,0	*	25	død	173	31
—	*	20	død		
—	*				
—	† 2				
3,1	*	† kakekt.		168	38
—	*	19	død		
—	† 6				
—	† 5½				
—	† 3				
3,2	† 6			162,5	
—	† 4½				
—	† 3				
—	† 3				
—	† 2				

(T) + x cm. <sup>3</sup> Gift	Udfald.	Parese.		Antitoxin- mættede Ækvivalenter sv. t. L <sub>o</sub>	Frie Toxon- ækviva- lenter.
		Inkubations- tid. Dage.	Førløb.		
3,3	+ 4				
—	+ 3				
—	+ 3				
—	+ 3				
3,4	+ 2				

Af Forsøgene fremgaar, at  $L_o$  ligger mellem 2,6 og 2,7 cm.<sup>3</sup>;  
 $L_{\dagger}$  omtrent ved 3,2 cm.<sup>3</sup>.

Giftens Skema kan nu opstilles saaledes:

$$\begin{aligned} (T) &= 0,040 \text{ cm.}^3 \\ L_{\dagger} &3,2 \text{ cm.}^3 \quad \text{v: } 80 (T) \\ L_o &2,6 \text{ — — v: } 65 \text{ —} \\ \hline D &0,6 \text{ cm.}^3 \quad \text{v: } 15 (T) \end{aligned}$$

Toxonmængden beregnes efter Formlen  $z = \frac{200 \cdot \beta}{\alpha + \beta}$  som 35.

En Betragtning af de fundne Resultater viser, at Antallet af Toxinækvivalenter i  $L_o$  uden Tvang kan henføres til Tallet 66,67. Bestemmelsen af  $L_o$  er overhovedet meget vanskelig, og en skarpere Afgrænsning end den her angivne (2,6—2,7 cm.<sup>3</sup>) lader sig næppe foretage. Sandsynligvis ligger  $L_o$  mellem disse 2 Tal; er den f. Ex. 2,67, vil den netop indeholde 66,67 Toxinækvivalenter, naar (T) er 0,040 cm.<sup>3</sup>.

Paa tilsvarende Maade kan Antallet af Toxonækv. erstattes med 33,33.

$(I) + L_o$  kan udtrykkes saaledes:

$$(I) + L_o = 100 \text{ Toxoid-Antitoxin} + 66,67 \text{ Toxin-Antitoxin} \\ + 33,33 \text{ Toxon-Antitoxin.}$$

Enkelte Forsøg med partiel Mætning af  $L_o$  bekræfte Rigtigheden af det for Toxonækv. fundne Tal.

Tabel IV.

$2,6 \text{ cm.}^3$ $+ \frac{x}{200} (I)$ $x$	Udfald.	Parese.	
		Inkubations- tid. Dage.	Forløb.
170	*	27	Ingen Nekrose. — Haarauffald. Død.
160	† 3		

Ved Betragtning af Tab. III vil man se, at i  $(I) + L_{\dagger}$  er Forholdet mellem Gift og Antitoxin et saadant, at der af 200 Ækvivalenter vilde være bunden 162,5. Dette stemmer med, at man ved  $L_{\dagger}$  maa være under den formodede Toxongrænse 166,67. Paa den anden Side vise Forsøgene med  $3,1 \text{ cm.}^3$ , svarende til 168 af hver 200 Ækvivalenter mættede, at skønt der her kun skulde være Toxonækv. frie, ere dog en Del af Dyrene døde. Lignende Forhold findes ogsaa ved de andre undersøgte Gifte og kunne mulig tyde paa, at Grænsen mellem Toxin og Toxon ikke er skarp, men at der findes en jævn Overgang mellem de to Zoner. Her paa Grænsen ville smaa Forandringer i Forsøgsmodus kunne virke meget fremtrædende paa Bindingen; jfr. Ehrlichs Angivelse af, at denne indtræder langt hurtigere i koncentrerede end i fortyndede Opløsninger,



endvidere, at den fremskyndes af Varme og forsinkes af Kulde. Mulig spiller ogsaa den kemiske Massevirkning en Rolle.

### Gift A.

(*T*) var i Foraaret 1896 c. 0,040 — 0,044 cm.<sup>3</sup> <sup>1)</sup>; 0,1 (*I*) neutraliserede 0,26 cm.<sup>3</sup> <sup>2)</sup>. Dette Forhold mellem Gift og Antitoxin har holdt sig uforandret siden. Af Maalingerne anføres de i det sidste Aar foretagne:

Tabel V.

Dato.	0,1 ( <i>I</i> ) + <i>x</i> cm. <sup>3</sup> Gift  <i>x</i>	Udfald.	Parese.		Frie Toxon- ækviva- lenter.
			Inkubations- tid. Dage.	Forløb.	
12/10 97	0,26	○			c. 4
	0,26	*			
	0,28	*			
	0,28	*			
	0,30	*			
27/12 97	0,26	○			
	0,26	○			
	0,28	*	27	Helbr.	
	0,28	*	27	Helbr.	
6/6 98	0,26	○	† Kakekt.		
	0,28	*	† Kakekt.		
12/9 98	0,26	○			
	0,28	*	14	Død.	
	0,28	*	14	Død.	
	0,30	*	† Kakekt.		

<sup>1)</sup> l. c. S. 103.

<sup>2)</sup> l. c. S. 105.

Samtidig kunde man følge en fremadskridende Svækkelse af Toxiciteten, og ved en Række Forsøg, foretagne fra d.  $\frac{9}{10}$  97 til d.  $\frac{24}{1}$  98 fandtes:

Tabel VI.

Dosis i cm. <sup>3</sup>	Udfald.	Parese.		Dosis i cm. <sup>3</sup>	Udfald.
		Inkubations- tid. Dage.	Forløb.		
0,030	*			0,080	† 5½
				—	† 5
0,040	*			—	† 5
—	*			—	† 4½
—	*			—	† 4
				—	† 3½
0,050	*				
—	*	23	Helbr.	0,084	† 7
—	*	19	Helbr.	—	† 6
—	† 4½			—	† 4½
—	† 4			—	† 4
				—	† 4
				—	† 4
0,060	*			—	† 3
—	† 8				
—	† 7			0,090	† 4
—	† 5			—	† 3
—	† 4			—	† 3
				—	† 2½
0,070	*				
—	† 6			0,100	† 4
—	† 4				† 3

(T) ligger, som det ses, mellem 0,08 og 0,09 cm.<sup>3</sup> — den er foreløbig anslaaet til c. 0,084 cm.<sup>3</sup>.

Ved senere foretagne Prøver viste (*T'*) sig uforandret:

Tabel VII.

Dato.	Dosis i cm. <sup>3</sup>	Udfald.
18/4 98	0,084	+ 6
11/5 98	0,084	+ 6
	—	+ 6
	—	+ 6
	—	+ 4
	—	+ 4
	—	+ 3

Som ved Gift B er Toxiciteten svækket til det halve samtidig med, at Giftens Evne til at binde Antitoxin har holdt sig ganske uforandret.

Ved Undersøgelsen af, hvor meget Gift der bandtes til (*I*), fandtes:

Tabel VIII.

(I) + <i>x</i> cm. <sup>3</sup> Gift	Udfald.	Parese.		Antitoxin- mættede Ækvival. sv. t. <i>L</i> <sub>0</sub>	Frie Toxon- ækvival.
		Inkuba- tionstid. Dage.	Førløb.		
2,0	○	27	Ingen Nekrose — Haarråfald Helbredet		
—	○				
—	○				
—	○				

(I) + $x$ cm. <sup>3</sup> Gift	Udfald.	Parese.		Antitoxin- mættede Ækvival. sv. t. $L_o$	Frie Toxon- ækvival.
		Inkuba- tionstid. Dage.	Forløb.		
2,1	○			200	
—	Minimal Infiltr.	19	Ingen Nekrose — Haaraffald Helbredet		
—	—	22	—		
—	—	33	—		
—	—	33	—		
—	⊗	}	dræbte		
—	⊗				
—	⊗				
—	⊗				
—	⊗				
—	⊗				
2,2	*	13	Ingen Nekrose — Haaraffald Død	191	10
—	*	15	—		
—	*	17	—		
—	*	20	—		
—	*	20	—		
—	*	22	—		
2,3	*	17	Ingen Nekrose — Haaraffald Død	183	19
—	*	18	—		
2,4	*	25	Nekrose Haaraffald Død	175	29
—	† 6				

(I) + $x$ cm. <sup>3</sup> Gift	Udfald.	Parese.		Antitoxin- mættede Ækvival. sv. t. $L_o$	Frie Toxon- ækvival.
		Inkuba- tionstid. Dage.	Forløb.		
2,5	*	19	Nekrose Haaraffald Død	168	38
—	† 12				
—	† 8				
—	† 6				
—	† 3½				
—	† 3½				
2,6	† 4			161,5	41
—	† 4				
—	† 4				
—	† 3½				
—	† 3½				
—	† 3				

$L_o$ , hvis nøjagtige Afgrænsning ogsaa her er vanskelig, ligger mellem 2,0 og 2,1 cm.<sup>3</sup>.  $L_+$  er c. 2,6 cm.<sup>3</sup>.

Disse Tal genfandtes omtrentlig ved senere, d. 11/5 98, foretagne Forsøg:

Tabel IX.

(I) + $x$ cm. <sup>3</sup> Gift	Udfald.	Parese.		Frie Toxon- ækviva- lenter.
		Inkubations- tid. Dage.	Forløb.	
2,1	○	20	Død	
—	Minimal Infiltration	30	Død	
—	*	25	Død	

(I) + $x$ cm. <sup>3</sup> Gift	Udfald.	Parese.		Frie Toxon- ækviva- lenter.
		Inkubations- tid. Dage.	Førløb.	
2,2	○	Dræbt		10
—	○	23	Død	
—	*			
2,5	*	21	Død	28
—	† 5			
—	† 3			
2,6	*			
—	† 4			
—	† 4			

Som Giftens Konstanter kan herefter opføres:

$$(T) = 0,084 \text{ cm.}^3$$

$$L_{\dagger} 2,6 \text{ cm.}^3 \text{ } \varnothing: 31 (T)$$

$$L_{\circ} 2,1 \text{ — } \varnothing: 25 \text{ —}$$

$$D 0,5 \text{ cm.}^3 \text{ } \varnothing: 6 (T)$$

Mulig ere disse Tal dog for høje<sup>1)</sup>.  $L_{\circ}$  er i hvert Fald mindre end 2,1 cm.<sup>3</sup>. Efter Injektion af Blandingen (I) + 2,1 cm.<sup>3</sup>

<sup>1)</sup> Mulig vilde følgende være et korrektere Udtryk for Konstanterne:

$$(T) = 0,082 \text{ cm.}^3$$

$$L_{\dagger} 2,55 \text{ cm.}^3 \text{ } \varnothing: 31 (T)$$

$$L_{\circ} 2,05 \text{ — } \varnothing: 25 \text{ —}$$

$$D 0,5 \text{ cm.}^3 \text{ } \varnothing: 6 (T)$$

At Konstanterne i det i Teksten anførte Skema ere for højt anslaaede, blev først senere klart ved Sammenstilling af Forsøg fra forskellige Perioder. For Sammenligningens Skyld er der dog stadig anvendt de i Teksten opførte Konstanter uden Korrektion. Der er i det følgende gjort opmærksom paa de enkelte Punkter, hvor en saadan vilde ændre Resultaterne.

kom der nemlig paa Indsprøjtningssstedet stedse en ubetydelig Infiltration, som for Følelsen var svunden 4. Dag; dog kunde der i de Tilfælde, hvor der foretoges Sektion, i Reglen paavises nogen Hyperæmi. Næsten alle Dyr, der overlevede Injektionen af denne Blanding, fik senere Parse, hvilket ligeledes tyder paa, at den maa indeholde frie Giftbestanddele (Toxoner).

Herefter findes Toxonmængden:  $z = \frac{200 \cdot 5}{25 + 5} = 33,33$ .

$L_o$  indeholder altsaa paa det nærmeste 25 ( $T$ ). I Betragtning af, at der er foregaaet en Svækkelse af Toxiciteten til det halve, samtidig med, at Bindingsevnen har holdt sig ganske uforandret, maa  $L_o$  for et Par Aar siden have indeholdt 50 ( $T$ ). Allerede den Gang var der imidlertid konstateret en betydelig Svækkelse af Giftens Styrke, uden at de første Maalinger dog vare tilstrækkelige til at angive, hvor stor.

( $I$ ) +  $L_o$  kan nu udtrykkes saaledes:

$$(I) + L_o = 141,67 \text{ Toxoid-Ant.} + 25 \text{ Toxin-Ant.} \\ + 33,33 \text{ Toxon-Ant.}$$

For heraf at frigøre de 33,33 Toxonækvivalenter kræves  $\frac{33,33}{166,67}$   $\frac{1}{5} L_o$ ; for at faa et frit Toxinækvivalent maa yderligere tilføres  $\frac{1}{16,67} \cdot L_o$  <sup>1)</sup>.

1) Dette Tal kunde først nærmere bestemmes, da man kendte Fordelingen af Toxin og Toxoid i Tritotoxoidzonen (se senere). Naar alle Toxonækvivalenterne ved Tilførelsen af  $\frac{33,33}{166,67} \cdot L_o$  ere frigjorte, ville alle Immuniseringsenhedens 200 Ækvivalenter være mættede alene af Toxin og Toxoidækv. Da de svagest bindende af disse bestaa af Tritotoxoider med 1 Del Toxin til 9 Dele Toxoid, bliver der først ved Tilførelsen af 10 frie Ækvivalenter 1 Toxinækv. (og 9 Toxoidækv.) frie. Tritotoxoidzonens øvre Grænse, som nu ligger ved Abscisse 200, maa altsaa forskydes til Abscisse 210. De 10 Toxoid-Toxinækv., som ere nødvendige hertil, udgøre  $\frac{1}{16,67}$  af de 166,67 Toxoid-Toxinækv., som i alt findes i  $L_o$ . For at frigøre  $L_o$ 's Toxonækv. fordres altsaa  $\frac{1}{5} \left( \frac{33,33}{166,67} \right) \cdot L_o$ ; for yderligere at faa 1 Toxinækv. frit  $\frac{1}{16,67} \cdot L_o$ .

I ( $I$ ) +  $L_{\dagger}$  findes altsaa:

$$(I) + L_{\dagger} = 170 \text{ Toxoid-Ant.} + 30 \text{ Toxin-Ant.} + 9 \text{ Toxoid fri} \\ + 1 \text{ Toxin fri} + 42 \text{ Toxon fri.}$$

Som ved Gift B er der ogsaa ved Gift A udført en Række Forsøg med partiel Mætning af Giften med Antitoxin, dels for yderligere at konstatere Rigtigheden af den formodede Toxongrænse, dels for at undersøge de øvrige Toxoider.

Ogsaa her kan man benytte Bestemmelserne af  $L_{\circ}$  og  $L_{\dagger}$  som Forsøg med partiel Mætning af Giften med Antitoxin. Af Tabel VIII vil det ses, at i Blandingen ( $I$ ) + 2,5 cm.<sup>3</sup> ligger Antallet af mættede Ækvivalenter — 168 — lige over den formodede Toxongrænse — 166,67<sup>1)</sup>; medens  $L_{\dagger}$  med 161,5 mættede Ækvivalenter ligger noget lavere end denne. Her gjenfindes samme Forhold som ved Gift B, idet det baade af denne og efterfølgende Tabel fremgaar, at den nævnte Grænse ikke viser sig ganske skarp; Døden er nemlig indtraadt hos en Del af de Dyr, som have faaet injiceret Blandinger, der efter Beregning kun skulde indeholde Toxonækvivalenter.

Efterfølgende Forsøg ere udførte fra d. 13/4 — 9/6 1898:

---

Jeg skal her gøre opmærksom paa, at den af Ehrlich (Die Werthbemessung o. s. v. S. 26) angivne Formel for  $L_{\dagger}$

$$(I) + L_{\dagger} = x \text{ Toxoid-Ant.} + (y + z) \text{ Toxin-Ant.} + 1 \text{ Toxin fri} \\ + z \text{ Epitoxoid (o: Toxon) fri}$$

ikke er korrekt.

For af

$$(I) + L_{\circ} = x \text{ Toxoid-Ant.} + y \text{ Toxin-Ant.} + z \text{ Toxon-Ant.}$$

at frigøre de  $z$  Toxonækv. kræves  $z$  Ækvivalenter med stærkere Affinitet end Toxonækv. Da man ikke kan arbejde med rent Toxin, maa de  $z$  Ækvivalenter indbefatte baade Toxoid- og Toxinækv. Med de  $z$  Toxoid-Toxinækv. følges et vist Antal Toxonækv. ( $z_1$ ), og med den sidste frie Toxinækv. følger baade frie Toxoidækv. ( $x_1$ ) og frie Toxonækv. ( $z_2$ ).

Den korrekte Formel bliver da

$$(I) + L_{\dagger} = (x + y + z) \text{ (Toxoid-Toxin)-Ant.} + x_1 \text{ Toxoid fri} + 1 \text{ Toxin fri} \\ + (z + z_1 + z_2) \text{ Toxon fri.}$$

<sup>1)</sup> Anslaaer man (se ovenfor)  $L_{\circ}$  til f. Ex. 2,05 cm.<sup>3</sup>, bliver i Blandingen ( $I$ ) + 2,5 cm.<sup>3</sup> kun 164 bundne Ækvivalenter af hver 200.



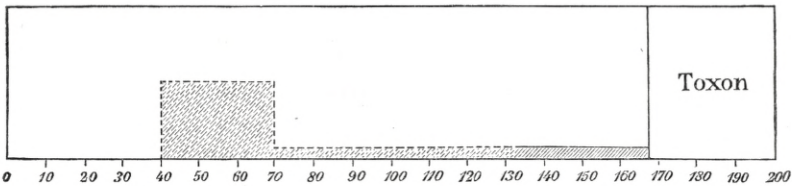
Tabel X.

2,1 cm. <sup>3</sup> + $\frac{x}{200}$ (I)	: med	Udfald.	Parese.		Frie Toxon- ækviva- lenter.
			Inkubations- tid. Dage.	Forløb.	
180		*			20
170		*	14	Intet Haaraffald Død	30
—		*	† Kakekt.		
—		*	† Kakekt.		
—		† 4			
168		† 4			32
166		*			33,33
—		† 8			
—		† 3			
164		*			33,33
162		*	14	Død	33,33
—		† 5			
160		*			33,33
—		† 8			
—		† 4			
158	2	*	29	Haaraffald] Død	16,67
154	2	*	19	Død	16,67
150	2	† 3			
146	2	† 5			
142	2	† 3			
138	3	† 3			
—	4	*			8,33

2,1 cm. <sup>3</sup> + $\frac{x}{200}$ (I)  x	: med	Udfald.	Parese.		Frie Toxon- ækviva- lenter.
			Inkubations- tid.  Dage.	Forløb.	
134	4	† 8			
126	5	*	† Kakekt.		
—	—	*	—		
100	10	*	† Kakekt.		
—	12,5	*	† Kakekt.		
—	—	† 12			
—	15	*			2,2
—	15,5	† 5			
—	—	† 4			
75	15	*	† Kakekt.		
50	20	*	17	Død	1,67
—	—	† 5			
—	23	*	25	Død	1,45
—	26	*	28	Helbredet	1,33
—	—	*			
40	25	*	† Kakekt.		
30	25	○	† Kakekt.		
—	—	*	† Kakekt.		
—	—	† 9			
25	25	○			1,33
—	—	† 9			
—	—	† 4			
10	30	† 6			

Om Konstitutionen af den stærkest bindende Del af Giften give Forsøgene intet overskueligt Billede; dertil ere de for faa og famlende; derimod synes det at fremgaa, at der i den Del, som paa den grafiske Fremstilling er betegnet ved Strækningen 167—137, findes 1 Toxinækv. for hver Gruppe af 10 Ækvivalenter. Grafisk vil dette med Ehrlich kunne fremstilles saaledes (de fuldt optrukne Linier angive, hvad der maa anses for experimentelt godtgjort ved de allerede anførte Forsøg; de punkterede, hvorledes man efter de senere Forsøg mulig kunde forestille sig Konstitutionen af den øvrige Del af Giften):

Fig. 1.



Medens der i den Del af  $L_o$ , som har svagest Affinitet (svarende til Abscisserne over 170), ikke findes nogen Bestanddel med dræbende Egenskaber, er dette derimod Tilfældet med den nærmest liggende Zone; i de Forsøg, der ere foretagne med Blandinger af  $L_o$  med  $\frac{160}{200} - \frac{170}{200}$  ( $I$ ), er der død et saa stort Antal Dyr, at der her maa findes frit Toxin; ved 150 er der 2, ved 138 3 Toxinækv. frie. Tabel X viser tydeligt, hvilke store Vanskeligheder disse Undersøgelser frembyde; særlig gjorde det da ukendte Forhold mellem Toxin og Toxoid (1—9) Forsøgene famlende og usikre. Efter Ehrlichs Terminologi drejer det sig om en Zone, hvori findes 1 Del Toxin paa 9 Dele Tritotoxoid.

I de 9 Maaneder, hvori de hidtil omtalte Forsøg med Toxin A blev foretagne, kunde der næppe paavises nogen Forandring af Giften, men da Forsøgene efter et Par Maaneders Afbrydelse atter optoges i Slutningen af August 1898, fandtes der en tydelig Svækkelse af Toxiciteten:

Tabel XI.

Dosis i cm. <sup>3</sup>	Udfald.	Dosis i cm. <sup>3</sup>	Udfald.
0,084	*	0,100	† 4
—	*	—	† 3
—	*	—	—
—	*	0,110	† 16
—	*	—	† 9
—	† 8	—	† 8
—	† 3½	—	† 6
—	† 3	0,126	† 5
—	—	—	† 4
0,090	† 7	—	† 3
—	† 7	—	† 3
—	—	—	—
0,100	† 6	0,140	† 3
—	† 6	—	† 3

I Stedet for som tidligere at være 0,084 cm.<sup>3</sup> var (*T*) nu steget til c. 0,120—0,130 cm.<sup>3</sup>. Da det blev klart, at Giften var svækket med omtrent  $\frac{1}{3}$ , forsøgte det, om (*T*) skulde være 0,126 cm.<sup>3</sup> ( $\frac{3}{2} \cdot 0,084$ ). I 2,1 cm.<sup>3</sup> indeholdes nu kun c. 17 (16,67?) Toxinækvivalenter mod tidligere 25.

For  $L_o$  og  $L_+$  fandtes ( $\frac{27}{8}$ — $\frac{13}{9}$  98):

Tabel XII.

(I) + $x$ cm. <sup>3</sup> Gift	Udfald.	Parese.		Antitoxin- mættede Ækvival. sv. t. $L_o$	Frie Toxon- ækviva- lenter.
		Inkubations- tid. Dage.	Forløb.		
2,1	○				
—	○	14	Død		
—	○	24	Død		
—	○	† Kakekt.			
—	○	† Kakekt.			
2,2	○			191	10
—	*	Dræbt			
—	*	—			
—	*	17	Død		
—	*	24	Død		
2,3	⊗	Dræbt			
—	*	—			
2,5	*	† Kakekt.		168	38
—	*	14	Død		
2,6	*	† Kakekt.		161,5	41
—	*	20	Død		
2,8	† 4½			150	44
3,0	† 7			140	
—	† 8				
3,2	† 4			128	
—	† 5				
3,4	† 3				

(se endvidere Prøven d. 12/9 98 med 0,1 (I). S. 9).

Medens  $L_o$  stadig holder sig omtrent uforandret, er nu  $L_{\dagger}$  forøget betydeligt; den er ikke længere 2,6 cm.<sup>3</sup>, men synes at ligge mellem 3,0 og 3,2 cm.<sup>3</sup>.

Forsøg med fraktioneret Mætning af  $L_o$  gav følgende Resultat:

Tabel XIII.

2,1 cm. <sup>3</sup> Gift + $\frac{x}{200}$ (I) $x$	: med	Udfald.	Parese.		Frie Toxon- ækviva- lenter.
			Inkubations- tid. Dage.	Førløb.	
166		*	23	Død	33,33
156		*	† Kakekt.		
—	2	*	18	Død	16,67
146		† 7	18		
—	2	*	27	Død	16,67
—	3	*		Død	11,11
140		† 4½			
136	2	*	† Kakekt.		
—	3	*	† Kakekt.		
—	4	*	18	Død	8,33
130	2	† 4			
126	3	† 13			
—	4	*	27	Død	8,33
—	5	*	23	Død	6,67
120	3	† 6			
—	4	† 13			
116	4	† 4½			
—	5	*	27	Død	6,67
—	6	*	23	Død	5,55

2,1 cm. <sup>3</sup> Gift + $\frac{x}{200}$ (I) $x$	: med	Udfald.	Parese		Frie Toxon- ækviva- lenter.
			Inkubations- tid. Dage.	Forløb.	
106	6	*	14	Død	5,55
—	7	*	26	Død	4,76
100	4	† 3			
—	5	† 4			
—	—	† 4			
—	—	† 4½			
—	6	† 8			
—	—	† 25			
—	—	*	14	Død	5,55
—	—	*	14	Død	—
—	7	*			4,76
—	9	*	23	Død	3,7
—	—	*	23	Død	—
—	12	*	23	Død	2,77
—	—	*	26	Død	—
—	15	*	23	Død	2,22
—	—	*	26	Død	
90	5	† 3½			
—	6	† 5			
—	7	† 3½			
80	6	† 3½			
—	7	† 6			
—	8	† 16			
70	6	† 3			
—	7	† 3½			
—	—	† 6			
—	8	† 3			

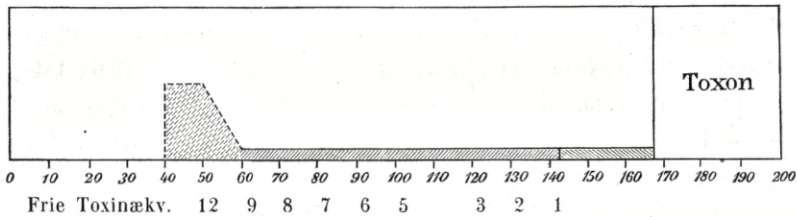
2,1 cm. <sup>3</sup> Gift + $\frac{x}{200}$ (I) x	: med	Udfald.	Parese.		Frie Toxon- ækviva- lenter.
			Inkubations- tid. Dage.	Forløb.	
60	8	† 3			
—	9	† 3½			
—	10	† 12			
50	10	† 4			
—	—	† 4			
—	—	† 4½			
—	12	† 4			
—	—	† 7			
—	—	† 7			
—	14	† 7½			
—	15	*	20	Død	2,22
—	—	† 3½			
—	20	*			
—	—	† 6	20	Død	1,67
40	15	† 6½			
—	20	† 12			
—	—	† 7			
30	10	† 3			
—	—	† 3			
—	12	† 7			
—	—	† 3			
—	14	† 4			
—	—	† 7			
—	20	† 6½			
—	25	*	23	Død	1,33
—	—	*	26	Død	—
25	12	† 6			
—	15	† 16			
—	—	† 7			



2,1 cm. <sup>3</sup> Gift + $\frac{x}{200}(I)$ $x$	: med	Udfald.	Parese.		Frie Toxon- ækviva- lenter.
			Inkubations- tid. Dage.	Førløb.	
25	20	*	23	Død	1,67
—	—	†16			
—	25	*	23	Død	1,33
—	—	*	27	Død	—
20	25	*	26	Død	1,33
—	—	*	26	Død	—
10	25	*	† Kakekt.		1,33
—	—	*			

Eller grafisk fremstillet:

Fig. 2.



Man ser, at der af de Toxinækvivalenter, hvori Affinitet er svagest, maa være bortfaldet c. 2 Ækvivalenter, idet der nu først ved 140 synes at blive 1 Toxinækvivalent frit, ved 130 2 o. s. v. I god Overensstemmelse hermed er  $L_+$  forøget. De paa Tab. XII anførte Forsøg ere ikke tilstrækkelige til nøjagtig at fastslaa  $L_+$ , men der kan ikke være nogen Tvivl om, at den i Stedet for at være 2,6 cm.<sup>3</sup> er rykket op til at ligge mellem 3,0 og 3,2 cm.<sup>3</sup>. Sættes den f. Ex. til 3,1 cm.<sup>3</sup>, ville Konstanterne kunne udtrykkes saaledes:

$$\begin{array}{rcl}
 (T) & = & 0,126 \text{ cm.}^3 \\
 L_+ & 3,1 \text{ cm.}^3 & \text{: } 24,6 (T) \\
 L_o & 2,1 \text{ —} & \text{: } 16,6 \text{ —} \qquad Z = \text{c. } 59. \\
 \hline
 D & 1,0 \text{ cm.}^3 & \text{: } \text{c. } 8 (T)
 \end{array}$$

Tilsyneladende er der altsaa fundet en Forøgelse af Toxonernes Mængde (fra c. 33 til c. 50—60). Dette staar i skarp Modsætning til Ehrlichs Anskuelse, at Toxonerne ligesom Toxinerne vel kunne svinde, men aldrig forøges i Antal, saaledes som de egentlige Toxoider. Det er netop herpaa, han støtter den Paastand, at Toxonerne ikke ere Omdannelsesprodukter af Toxin, men dannes samtidig med dette.

Denne Forøgelse er imidlertid kun tilsyneladende; da der tidligere er paavist c. 2 Toxinækvivalenter paa Strækningen c. 146—167, maa det, at der her nu ikke længere findes dræbende Bestanddele, nærmest opfattes, som om de to Ækvivalenter Toxin ere omdannede til Toxoid. Ved Siden af den c. 33 Ækvivalenter brede Toxonzone findes altsaa nu en Zone, bestaaende af c. 20 Ækvivalenter Toxoid, som man ikke kunde adskille fra Toxonzonen, hvis man ikke havde fulgt dens Udvikling. Praktisk set — m. H. t. Konstanterne — virker den naturligvis som en Forøgelse af Toxonmængden, hvilket giver sig Udslag i Forstørrelsen af  $L_+$ .

De øvrige Undersøgelser vise, at Forholdet 1 Toxinækvivalent—9 Toxoidækvivalenter genfindes over betydelige Dele af Giften. Med stor Regelmæssighed bliver der paa Strækningen fra 140—60 et nyt Toxinækv. frit for hver  $\frac{10}{200} (I)$ , der tages fra Blandingen  $(I) + L_o$ . Ved 60 er der i alt 9 Toxinækv. frie, men i den derpaa følgende Del af Giften synes der at være et andet Forhold mellem Toxoid- og Toxinækv., saa at der nu findes relativt flere af de sidste. Forsøgene ere ikke tilstrækkelige til nøjagtig at fastslaa Konstitutionen af Giftens stærkest

bindende Del (Ækv. 60—0)<sup>1)</sup>. Det synes dog utvivlsomt, at der ved 50 er c. 12 Toxinækv. frie, og at der under 40—30 ikke frigøres nye Toxinækvivalenter, hvilket lader formode en Proto-toxoidzone.

Den omtalte Svækkelse af Giften fortsattes stadig, som de følgende Forsøg vise (<sup>16/9—21/10 98</sup>):

Tabel XIV.

Gift dosis i cm <sup>3</sup>	Udfald.
0,126	*
—	† 20
—	† 6
—	† 6
0,140	† 6
—	† 3
0,150	† 4½
—	† 3

Tabel XV.

(I) + x cm. <sup>3</sup> Gift	Udfald.	Parese.	Antitoxin- mættede Ækvival. sv. t. <i>L</i> <sub>0</sub>
<i>x</i>			
2,6	*	† Kakekt	161,5
2,7	† 13		155
—	† 7		
—	† 4		
2,8	† 5		150
—	† 6		

<sup>1)</sup> Som det ses, ere Forsøgene her i Begyndelsen udførte under den Forudsætning, at (*T*) endnu er = 0,084 cm.<sup>3</sup> (*L*<sub>0</sub> = 25 (*T*)) — i Stedet for (*T*) = 0,126 cm.<sup>3</sup> (*L*<sub>0</sub> = c. 17 (*T*)).

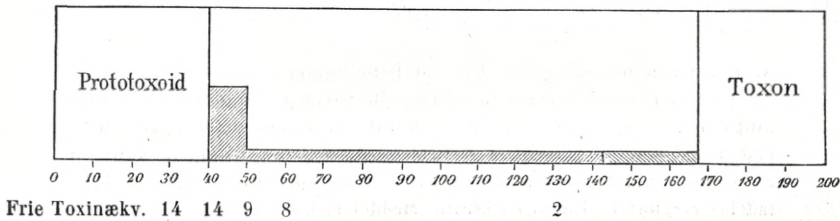
(I) + $x$ cm. <sup>3</sup> Gift	Udfald.	Parese.	Antitoxin- mættede Ækvival. sv. t. $L_o$
$x$			
2,9	*	† Kakekt	144
—	† 5		
3,0	† 10		140
—	† 8		
3,2	† 2½		131
—	† 2½		

Tabel XVI.

2,1 cm. <sup>3</sup> Gift + $\frac{x}{200}$ (I) $x$	: med	Udfald.	Parese.		Frie Toxon- ækviva- lenter.
			Inkubations- tid. Dage.	Forløb.	
130	2	† 4½			
—	—	† 4½			
60	8	† 3			
—	—	† 3			
—	9	† 17			
—	—	† 9			
—	—	† 7			
—	10	*	† Kakekt		
—	—	*	22	Død	3
50	9	† 6			
—	—	† 3			
—	10	† 6½			
—	—	† 6½	† Kakekt		

2,1 cm. <sup>3</sup> Gift + $\frac{x}{200}$ (I)  x	: med	Udfald.	Parese.		Frie Toxon- ækviva- lenter.
			Inkubations- tid. Dage.	Førløb.	
50	12	*			
—	—	† 3			
—	14	*	† Kakekt		
—	—	† 6			
—	16	*	† Kakekt		
—	—	*	17	Død.	2
—	20	*	† Kakekt		
—	—	*	† Kakekt		
40	14	† 7			
—	—	† 3½			
—	16	*	† Kakekt		
—	—	*	† Kakekt		
30	14	† 4			
—	—	† 3			
—	16	*	† Kakekt		
—	—	*			
20	16	† 6			
—	—	† 7			
10	14	† 6			
—	—	† 2½			
—	16	† 7			
—	—	*			

Fig. 3.



Man ser, at der er en betydelig Formindskelse af Toxiciteten. ( $T$ ) er nu c. 0,15 cm.<sup>3</sup>;  $L_0$  indeholder kun 14 ( $T$ ). Derimod kan der ikke paavises nogen kendelig yderligere Forøgelse af  $L_+$ . Dette er i god Overensstemmelse med, at den tidligere omtalte Toxoiddannelse paa Strækningen c. 167—147 ikke er skredet videre frem, idet der ved 130 stadig er 2 Toxinækvivalenter frie. Derimod kan man følge Svækkelsen i den øvrige Del af Giften. Ved 60 er der nu kun 8 i Stedet for tidligere 9 Toxinækv. frie; ved 50 9 i Stedet for 12 og ved 40 14. Nedenfor 40 frigøres næppe flere Toxinækv. (da der i hele  $L_0$  kun findes 40 ( $T$ )).

I denne Gift findes saaledes paa Strækningen 0—40 en Prototoxoidzone, fra 40—50 en Zone bestaaende af lige Dele Toxoid og Toxin (Hemitoxoid og Hemitoxin); derefter kommer fra 50 til c. 140—150 en saadan Fordeling af Giftbestanddelene, at der findes 1 Del Toxin paa 9 Dele Toxoid; dette svarer til, hvad Ehrlich beskriver som typisk for Tritotoxoidzonen. Paa Strækningen fra 147—67, hvor tidligere det samme Forhold mellem Toxin og Toxoid (1—9) fandtes, er nu alt Toxinet omdannet til Toxoid. Endelig udgøres de resterende 33 Ækvivalenter af Toxon.

Paafaldende er Giftens Svækkelse efter Sommeren 1898, hvilket staar i stærk Modsætning til dens tidligere Stabilitet gennem næsten 9 Maaneder<sup>1)</sup>. Efter Ehrlich vil Svækkelsen af en Gift standse før eller senere, hvorefter den bevarer sin Toxicitet uforandret lang Tid igennem. Dette finder Sted, naar alle de lidet resistente Giftdele ere omdannede til Toxoid; da vil der kun være Deuterotoxinet og en lille Del af Tritotoxinet

<sup>1)</sup> Aarsagen kan maaske søges deri, at Beholdningen af denne Gift under det stadige Forbrug svandt betydelig. De toxinspaltende Agentia kunne mulig lettere gøre sig gældende i en lille Væskemængde (c. 100 cm.<sup>3</sup>), end i en stor (3—4 Liter). Tilsidst, da Giftens Volumen kun var c. 50 cm.<sup>3</sup>, gik Destruktionen særlig rask for sig. En tilsvarende Iagttagelse er gjort af Ehrlich (skriftlig Meddelelse).

tilbage. Den Svækkelse af Gift A, man her har kunnet følge, viser, at ogsaa Deuterotoxinets  $\beta$  Modifikation er sammensat, idet den ligesom Tritotoxinets  $\beta$  Modifikation bestaar af en mindre og en mere resistent Del, som man maaske foreløbig kunde kalde  $\beta_1$  og  $\beta_2$  Modifikationen. Den sidste er — som det ses — i denne Gift ligelig fordelt over hele Deutero- og Tritotoxinzonen i Forholdet 1 Del til 9 andre Dele af Giften. Heller ikke denne Modifikation er fuldstændig stabil, men kan ogsaa gaa over til Toxoid. Denne Omdannelse begynder, hvor Affiniteten er svagest, ved de Ækvivalenter, der ere Toxonzonen nærmest. Man ser, at det samme gjælder  $\beta_1$  Modifikationen af Deuterotoxinet, hvor man ogsaa har kunnet konstatere, at Overgangen til Toxoid begynder med de svagest bindende Ækvivalenter.

Nogen skarp Grænse mellem Deutero- og Tritotoxinzonen har der ikke kunnet paavises ved Gift A, som først blev nøjagtig undersøgt i en stærkt svækket Tilstand.

Det er tidligere omtalt, at  $L_+$  er tiltaget samtidig med Giftens Svækkelse. At Ehrlich ikke har konstateret noget tilsvarende, har formentlig sin Aarsag deri, at han ikke har fulgt Destruktionen af sine Gifte saa vidt, som det her er sket med Gift A. Ogsaa  $L_0$  kunde synes at have forandret sig noget samtidig. Af Tabel VIII fremgaar, at største Delen af de Dyr, paa hvilke ( $I$ ) + 2,1 cm.<sup>3</sup> injiceredes, fik en lille Infiltration, som i Reglen endnu kunde spores ved Forsøgets Afslutning paa 4. Dag. Ved de efter Giftens Svækkelse (Tab. XII) foretagne Forsøg kunde der ikke en eneste Gang konstateres Infiltration. Imidlertid ere Giftens Eftervirkninger (Parese, Kakeksi) de samme i begge Tilfælde, saa at der ikke er nogen Grund til at tro, at der virkelig bindes mindre Mængder Giftopløsning til ( $I$ ) (Bortfald af haptofore Grupper); langt nærmere ligger den Tydning, at Toxonernes toxofore (infiltrationsfrembringende) Grupper ere svækkede paa samme Maade og af samme Aarsag som Toxinernes.

I det store og hele har under alle Omstændigheder Giftens Bindingssevne holdt sig uforandret til Trods for den stærke Svækkelse, Giftens toxiske Egenskaber har lidt.

### Gift C.

Undersøgelsen af dræbende Minimaldosis umiddelbart efter Udtagelsen af Thermostat gav følgende Resultat (<sup>19</sup>/<sub>10</sub>—<sup>31</sup>/<sub>10</sub> 98):

Tabel XVII.

Dosis i cm. <sup>3</sup>	Udfald.	Dosis i cm. <sup>3</sup>	Udfald.
0,003	*	0,006	† 5
		—	† 2½
0,004	*	—	† 1½
0,005	*	0,007	† 8½
—	*	—	† 5
—	† 4½	—	† 5
0,006	*	—	† 5
—	† 9	—	† 4
—	† 8	—	† 3
—	† 7½	—	† 2½

Ved senere Undersøgelser fandtes:

Tabel XVIII.

Dato.	Dosis i cm. <sup>3</sup>	Udfald.	Dato.	Dosis i cm. <sup>3</sup>	Udfald.
<sup>16</sup> / <sub>11</sub> 98	0,007	† 5½	<sup>13</sup> / <sub>1</sub> 99	0,007	*
—	—	† 5	—	—	† 4
—	—	† 5	0,008	—	*
—	—	† 5	—	—	† 4
<sup>23</sup> / <sub>11</sub> 98	0,0075	*	0,009	—	† 3
—	—	† 4	—	—	† 3
—	0,008	*	—	—	† 3
—	—	† 3	0,01	—	† 4



Oprindelig synes dræbende Minimaldosis at have ligget mellem 0,006 og 0,007 cm.<sup>3</sup>. I de følgende Maaneder er Giften svækket, og (*T*) steget henimod 0,009 cm.<sup>3</sup>.

$L_0$  og  $L_{\dagger}$  fandtes efter følgende Tabel:

Tabel XIX.

(I) + $x$ cm. <sup>3</sup> Gift	Udfald.	Parese.		Antitoxin- mættede Ækvival. sv. t. $L_0$	Frie Toxon- ækvival.
		Inkubations- tid. Dage.	Forløb.		
0,5	○				
0,6	○				
—	○	Dræbt			
—	○	—			
—	⊗	—			
0,7	○	Dræbt		171	
—	⊗	—			
—	⊗	—			
—	*	—			
—	*	—			
0,78	*	22	Ingen Nekrose — Haaraffald Død	154	60
—	*	23	—		
0,80	*	23	—	150	67
—	*	Dræbt			
—	*	—			
—	*	—			
—	*	† Kakekt			
—	† 9½				
—	† 5½				
0,81	*	23	Ingen Nekrose — Haaraffald Død	148	70
—	*	20	—		

(T) + x cm. <sup>3</sup> Gift	Udfald.	Parese.		Antitoxin- mættede Ækvival. sv. t. L <sub>o</sub>	Frie Toxon- ækvival.
		Inkubations- tid. Dage.	Forløb.		
0,81	*	20	Ingen Nekrose — Haaraffald Død	146	
—	† 8				
—	† 2				
—	† 2				
0,82	† 2				
—	† 2				
—	† 3				
—	† 4½				
—	*	Dræbt			
—	*	—			
0,83	† 6½				
—	† 4				
0,84	† 6				
—	† 4				
—	† 3				
0,85	† 6				
—	† 3				
—	† 3				
—	† 1½				
0,86	† 3½				
—	† 2½				
—	† 2½				

Herefter kan man som Giftens Konstanter opføre:

$$\begin{array}{l}
 (T) = 0,006 \text{ cm.}^3 \\
 L_{\dagger} 0,82 \text{ cm.}^3 \quad \sigma: 136,67 (T) \\
 L_o 0,6 \quad \text{—} \quad \sigma: 100 \quad \text{—} \\
 D 0,22 \text{ cm.}^3 \quad \sigma: 36,67 (T)
 \end{array}
 \quad Z = 52,6.$$

Umiddelbart efter Giftens Udtagelse af Thermostat findes i  $L_0$  omtrent 100 ( $T$ ). Antallet af Toxonækvivalenter kan sandsynligvis angives som 50.

Forsøg med partiel Mætning af  $L_0$  med Antitoxin gav følgende Resultat:

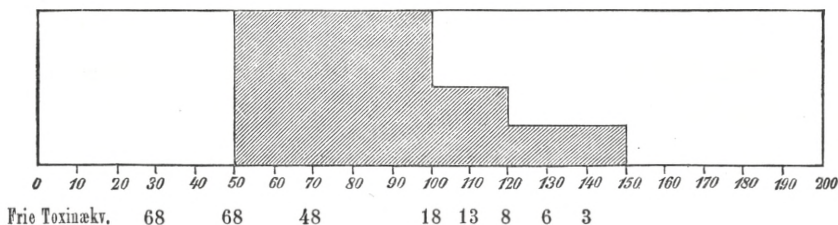
Tabel XX.

0,6 cm. <sup>3</sup> Gift + $\frac{x}{200}$ ( $I$ ) $x$	: med	Udfald.	Parese.		Frie Toxon- ækvival.
			Inkubations- tid. Dage.	Forløb.	
190		○	32	Ingen Nekrose — Haaraff. Spor	10
180		○	30	Ingen Nekrose — Haaraff. meget let.	20
170		*	død tilfældigt		30
160		*	21	Ingen Nekrose — Haaraff. Helbredelse.	40
150		*	21	Ingen Nekrose — Haaraff. Død.	50
149		*	23	—	50
—		*	24	—	—
146		*	21	Haaraffald Ingen Nekrose Død.	50
145		† 3			
143		† 6½			
140		*	16	Ingen Nekrose — Haaraff. Død.	50
—		† 5			

0,6 cm. <sup>3</sup> Gift + $\frac{x}{200}$ (I) x	: med	Udfald.	Parese.		Frie Toxon- ækvival.
			Inkubations- tid. Dage.	Forløb.	
140		† 3			
—		† 2			
—	2	† 7			
—	—	† 4			
—	—	† 2			
—	3	† 3			
—	4	*	Dræbt		
130		† 3			
—		† 2½			
—	2	† 5½			
—	—	† 2			
—	3	*	Dræbt		
—	—	† 7			
—	—	† 2			
—	4	† 3			
—	—	† 4			
—	5	† 3½			
—	—	† 4			
—	6	† 4			
120	4	† 2½			
—	—	† 2½			
—	5	† 2			
—	6	*	20 Dræbt	Nekrose Haaraff. Død	8,33
—	—	*			
—	—	† 2			
—	8	*	† Kakekt		
—	—	† 2½			
—	10	*	Dræbt		
110	10	† 2			
—	13	† 2½			
—	15	*			

0,6 cm. <sup>3</sup> Gift + $\frac{x}{200}$ (I) x	: med	Udfald.	0,6 cm. <sup>3</sup> Gift + $\frac{x}{200}$ (I) x	: med	Udfald.
106	15	† 2	50	40	† 2
100	15	† 5½	—	45	† 2
—	17	† 6½	—	50	† 4½
—	18	† 5½	—	—	† 4
—	20	† 4½	—	60	† 4½
—	—	*	—	—	† 7
—	25	*	—	70	† 7
70	35	*	30	50	† 2½
—	40	† 6	—	60	† 4
—	—	† 4½	—	70	*
—	50	† 6	—	—	† 6
—	—	† 4½	—	—	—
—	60	*	—	—	—
—	—	† 3	—	—	—

Fig. 4.



De 50 svagest bindende Ækvivalenter ere sikkert Toxon. Derefter følger fra 150 til 120 en Zone med ialt omtrent 8 Toxinækv. Mellem 120 og 100 synes der at være lige Dele Toxin og Toxoid. Under 100 findes en stærk Forøgelse af Toxinækvivalenternes Antal, en Forøgelse, som synes at standse omtrent ved 50.

Forsøgene have vel paa mange Steder givet altfor usikre Resultater til, at man med Sikkerhed kan fastslaa Konstitu-

tionen; dog turde maaske den Fordeling af Giftbestanddelene, som er antydet i ovenstaaende Diagram, i Grundtrækkene være rigtig.

Man kunde da tænke sig, at de 100 Toxinækv., som oprindelig indeholdtes i  $L_o$ , have ligget paa Strækningen mellem 0 og 150, saaledes at der mellem 0 og 50 oprindelig var lige Dele Prototoxin og Prototoxoid, mellem 50 og 100 rent Deuterotoxin og mellem 100 og 150 lige Dele Hemitritotoxin og Hemitritotoxoid. Svarende til den Svækkelse af Giften, som senere er indtraadt (se Tab. XVIII), er der begyndt en Omdannelse til Toxoid, dels af alt Prototoxinet, dels af Toxinækvivalenterne med den svageste Affinitet, Tritotoxinet. Mellem 150 og 120 kunne vi da formode en videregaaende Toxoiddannelse (Halvdeling af Hemitritotoxinet —  $2^{1/2}$  Del Toxin til  $7^{1/2}$  Del Toxoid?), mellem 120 og 100 lige Dele Hemitritotoxin og Hemitritotoxoid, og omtrent fra 100—50 en Zone af rent (Deutero-)Toxin. Ved 50 synes alle de nu i  $L_o$  indeholdte c. 67  $\left(\frac{0,6}{0,009}\right)$  Toxinækvivalenter at være frie — der er næppe frigjort flere ved 30 —, saa at de første 50 Ækvivalenter maa formodes at bestaa af Prototoxoid.

### Gift D.

Umiddelbart efter Udtagelsen af Thermostat gav Undersøgelsen af dræbende Minimaldosis følgende Resultat:

Tabel XXI.

Dosis i cm. <sup>3</sup>	Udfald.	Dosis i cm. <sup>3</sup>	Udfald.
0,003	*	0,004	† 1½
—	*	—	† 3
—	† 6	—	† 3
0,0035	† 1½	—	† 4
—	† 3½		

Allerede 14 Dage senere viste Giften sig tydelig svækket:

Tabel XXII.

Dosis i cm. <sup>3</sup>	Udfald.	Parese.	
		Inkubations- tid. Dage.	Forløb.
0,0035	*	26	Nekrose Haaraffald Helbredelse
—	*	26	—
0,004	† 4½		
—	† 4½		

Af de øvrige Forsøg anføres følgende:

Tabel XXIII.

(I) + x cm. <sup>3</sup> Gift	Udfald.	Parese.	
		Inkubations- tid. Dage.	Forløb.
x			
0,40	○	Dræbt	
0,41	○	—	
0,42	○	—	
—	○	—	
0,43	⊗	—	
0,44	○	—	
—	⊗	—	
—	○	—	
0,45	*	—	
—	*	—	
0,46	*	—	
0,47	*	26	Ingen Nekrose — Haaraff. Helbred.

(T) + Giftosis i cm. <sup>3</sup>	Udfald.	Parese.	
		Inkubations- tid. Dage.	Forløb.
0,48	*	23	Ingen Nekrose — Haaraff. Død
0,49	*	26	Nekrose Haaraff. Død
0,50	*	23	—
0,51	*	Dræbt	
—	*	—	
0,52	† 3		
0,53	† 2		
—	† 3		

En nærmere Bestemmelse af denne Gifts Konstanter blev opgivet, da det viste sig, at den trods Toluoltilsætning var blevet inficeret med stavformede Bakterier. Ovenstaaende Forsøgere nærmest anførte, fordi de vise, at  $L_0$  kan indeholde mere end 100 (T), et Forhold, som vil blive nærmere omtalt i det følgende. Før Giftens Svækkelse laa (T) mellem 0,003 cm.<sup>3</sup> og 0,0035 cm.<sup>3</sup>, nærmest ved den sidste Værdi.  $L_0$  synes omtrent at være 0,44 cm.<sup>3</sup>, og vil, hvis (T) anslaaes til 0,0033 cm.<sup>3</sup>, indeholde 133,33 (T).



Efter de anførte Undersøgelser kan der næppe være nogen Tvivl om, at Ehrlichs Opfattelse af Difterigiftens Konstitution er rigtig i Grundtrækkene. At den antitoxinbindende, haptofore, Bestanddel af Giften er en ganske anden end den giftige toxofore, kan ikke bestrides, naar man ser hen til den Iagttagelse, at baade Gift A og Gift B lede en Svækkelse af deres Toxicitet til det halve, samtidig med, at deres Bindingsevne bevaredes ganske uforandret. Yderligere kunde man konstatere, at Svækkelsen af Gift A fortsattes, stadig uden at Bindingsevnen forandredes. Efter al Sandsynlighed vilde man tilsidst have fundet en Tilstand af Giften, hvor de toxiske Bestanddele helt og holdent vare modificerede, uden at de bindende Dele havde undergaaet en tilsvarende Omdannelse. Følgende Observation peger i denne Retning.

Gift A fremstilledes for 3 Aar siden ved Fortynding af en gennem Porcellæn filtreret Difterikultur med lige Dele destilleret Vand. Af den ikke fortyndede Gift, der var opbevaret uden Tilsætning i helt fyldte Flasker à 100 cm.<sup>3</sup>, sammenhældtes i Foraaret 1898 1000 cm.<sup>3</sup>, og der tilsattes Toluol. Undersøgelsen af Konstanterne viste:

Tabel XXIV.

Dosis i cm. <sup>3</sup>	Udfald.
0,050	† 19
0,060	† 13
0,070	† 15
0,080	† 7
0,100	*
0,120	† 4½

Tabel XXV.

(I) + $x$ cm. <sup>3</sup> Gift $x$	Udfald.	Parese.
1,0	○	† Kakekt
1,2	○	† Kakekt
—	○	
1,3	*	
1,4	*	
1,6	*	† Kakekt
1,8	† 4½	
2,0	† 4	

Man ser, at Toxiciteten er svækket endnu stærkere end ved den fortyndede Gift, medens Forskellen i  $L_o$  (∴ Bindingsevnen) mellem de to Gifte er forholdsvis lille (1,2 cm.<sup>3</sup> af den opr. mod 2,1 cm.<sup>3</sup> fort.). De anstillede Forsøg ere ganske vist altfor faa-tallige til med Sikkerhed at angive Konstanterne — med Tilnærmelse kunne disse muligvis ansættes saaledes:

$$\begin{array}{l}
 (T) = 0,120 \text{ cm.}^3 \\
 L_{\dagger} 1,8 \text{ cm.}^3 \quad \therefore 15 (T) \\
 L_o 1,2 \text{ — — — } \quad \therefore 10 \text{ — — — } \quad Z = c. 57. \\
 \hline
 D 0,6 \text{ cm.}^3 \quad \therefore 5 (T)
 \end{array}$$

Man ser altsaa, at  $L_o$  nu kun indeholder 10 ( $T$ ), men ikke selv er videre forandret<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> At der i  $L_o$  nu kun findes 10 ( $T$ ), kan mulig opfattes, som om ogsaa  $\beta_1$  Modifikationen af den i den fortyndede Gift paaviste sidste Rest af Hemitoxin nu er omdannet til Toxoid. Man vil da paa den toxinholdige Strækning 40—140 kun finde den resistente  $\beta_2$  Modifikation i Forholdet 1—9 ∴ netop 10 ( $T$ ). Det synes derimod ikke, at den omtalte Omdannelse til Toxoid af Toxingrupperne med mindst Affinitet er skredet videre frem, idet den af Konstanterne beregnede Toxonmængde er den samme som ved den fortyndede Gift.

Det er altsaa karakteristisk for de haptofore Grupper, at de ere meget stabile, selv under en dybtgaaende Omdannelse af de toxofore Grupper. For at faa en Forestilling om Udstrækningen af denne Resistens, foretoges følgende Forsøg:

100 cm.<sup>3</sup> af Gift A henstilledes i en vel tillukket Flaske under Toluol i et Vindue mod Syd fra d.  $30/3 - 14/4$  1898.

Konstanterne vare da:

Tabel XXVI.

Dosis i cm. <sup>3</sup>	Udfald.	Parese.	
		Inkubations- tid. Dage	Forløb.
0,084	*	26	Nekrose Haaraffald Helbredelse
0,10	*	26	—
0,20	† 5		
—	† 6		
0,25	† 5½		
0,30	† 4		
0,50	† 3		
1,00	† 1½		

Tabel XXVII.

(I) + x cm. <sup>3</sup> Gift	Udfald.	Parese.	
		Inkubations- tid. Dage.	Forløb.
x			
2,0	○		
2,1	○		
2,2	○		
2,3	○		
—	○		

(I) + $x$ cm. <sup>3</sup> Gift	Udfald.	Parese.	
		Inkubations- tid. Dage.	Forløb.
2,4	○	† Kakekt	
—	*		
2,5	○	† Kakekt	
—	*	32	Helbredelse
2,6	*	21	Nekrose
			Haaraffald
			Død
2,7	*	† Kakekt	
2,8	*	† Kakekt	
3,2	† 5½		
3,3	† 9		
3,4	† 9		
3,5	† 4		

Som det kunde ventes, sank Toxiciteten betydeligt, samtidig forøgedes baade  $L_{\dagger}$  og  $L_{\circ}$ . Det sidste er Tegn paa, at ved den stærke Indvirkning af (Sol) Lyset ere ikke alene de toxofore, men ogsaa de haptofore Grupper omdannede.

Baade i denne og i forrige Forsøgsrække ses, at Dyr, som have overstaaet Injektionen af en svækket Difterigift med en ringe eller ingen Reaktion, dog dø senere — 2—3 Uger efter Indsprøjtningen — kakektisk, uden at der hverken i Sygdomsbilledet eller ved Sektionen kan findes noget karakteristisk. Det er den samme lagttagelse, som gøres for de fleste svækkede Giftes Vedkommende, og som viser, at Omdannelsesprodukterne stadig have toksiske Egenskaber, kun af en anden Art end det egentlige Toxin.

Et andet fundamentalt Punkt findes ogsaa bekræftet ved disse Undersøgelser: at Giftens Omdannelse sker efter bestemte Love, saa at de herved fremkomne Tal staa i et simpelt Forhold til Tallet 200.

Baade for Gift A's og for Gift B's Vedkommende fandtes en Formindskelse af Toxiciteten til det halve; da Gift A yderligere svækkedes, var det med c.  $\frac{1}{3}$ , saa at  $L_o$  i Stedet for at indeholde 25 kom til at omfatte 17 (16,67?) ( $T$ ). Ogsaa ved Gift C synes man at kunne spore en Lovmæssighed i Svækkelsen af ( $T$ ) fra 0,006 cm.<sup>3</sup> til 0,009 cm.<sup>3</sup>, saa at  $L_o$  i Stedet for 100 kom til at indeholde 66,67 ( $T$ ).

Mængden af Toxonækv. bestemtes i Gift A og B som 33,33, i Gift C som 50.

I  $L_o$  fandtes følgende Antal Toxinækv.:

	Gift A.	Gift A.	Gift B og C.	Gift C.	Gift D.
c. 17 (16,67)	25	65 (66,67)	100	133,33	

Af disse Tal kræve 65 (66,67) og 133,33 nærmere Omtale. Da Gift B under Observationstiden er svækket til det halve samtidig med, at Bindingsevnen har holdt sig ganske uforandret, maa  $L_o$  af denne Gift oprindeligt have indeholdt 133,33 ( $T$ ), men dette Tal, som saaledes er fundet ved 2 af de undersøgte 4 Gifte, viser, at et af Ehrlichs Fundamenter ikke er almengyldigt. Han har antaget, at der i  $L_o$  oprindeligt findes 100 ( $T$ ), og med dette Udgangspunkt opstillet Lovene for Spaltningen. Men rokkes da hele Systemet ved Paavisningen af, at  $L_o$  kan indeholde flere end 100 ( $T$ )? Nej! For det første har Antagelsen af  $L_o$ 's Indhold af netop 100 ( $T$ ) kun været Gennemgangsleddet til den langt vigtigere Paavisning af Tallet 200 som Udtryk for den absolute Bindingsevne af 1 Immuniseringsenhed, en Antagelse, som er blevet i højeste Grad støttet ved de Oplysninger, der findes i Ehrlichs sidste Arbejde (den partielle Mætning af  $L_o$ ). For det andet ser man, at hvis Ehrlich har Ret i, at Giften ved sin Dannelse kun bestaar af Toxiner og Toxoner, følger heraf, at  $L_o$  af en hel Række Gifte maa indeholde mere end 100 ( $T$ ). Dette vil blive Tilfældet, naar Toxonmængden er mindre end 100 — altsaa 25, 33,33, 50 og 66,67. I saa Fald maa den resterende Del udgøres af resp. 175, 166,67, 150 og 133,33 Ækvivalenter Toxin. Dette Forhold er

endnu ikke fundet ved nogen af de ganske vist meget faa Gifte, der hidtil ere undersøgte; ved de to nylig omtalte, hvor  $L_0$  indeholdt 133,33 ( $T$ ), fandtes kun 33,33 (Gift B) og sandsynligvis 25 (Gift D) Toxonækvivalenter. Dette skyldes sandsynligvis, at Spaltningen af en Del af Toxinækv. allerede er gaaet for sig i Thermostat.

Absolut Sikkerhed for, at ( $I$ ) altid binder 200 Ækvivalenter (altid har 200 haptofore Grupper), kan først faas, naar der foreligger Bestemmelser af et meget stort Antal Gifte, men alle hidtidige Undersøgelser pege paa denne Antagelses Rigtighed. Særlig talende ere Resultaterne af den partielle Mætning; ved denne Fremgangsmaade har man for de 3 her undersøgte Giftes Vedkommende kunnet verificere Principet for den Formel, der ligger til Grund for Toxonberegningen  $\left( Z = \frac{200\beta}{\alpha + \beta} \right)$ .

Ved Fundet af Immuniseringsenhedens absolute Bindingsevne er man ganske vist theoretisk set værget mod den Eventualitet, at Immuniseringsenheden kunde gaa tabt og vore Undersøgelser derved miste Kontinuiteten med de tidligere. Det vilde praktisk set være let at genfinde Immuniseringsenheden, hvis ( $I$ ) af friske Gifte konstant bandt 100 ( $T$ ); som ovenfor omtalt, er dette ikke altid Tilfældet; der kan bindes over 100 ( $T$ ), hvilket kunde volde betydelige praktiske Vanskeligheder, hvis man paany skulde bestemme Immuniseringsenheden uden Antitoxinopløsninger af kendt Styrke.

---

Det maa anses for utvivlsomt, at der i alle de undersøgte Gifte findes Toxoner, Giftbestanddele med svagere Affinitet end det egentlige Toxin.

En Del af de anførte Undersøgelser yder et brugbart Materiale til Studiet af deres Egenskaber. Injektion af frie Toxonækvivalenter uden andre frie Giftbestanddele er foretaget i en stor Del af Forsøgene med partiel Mætning af Giften med Antitoxin. Dette gælder baade de Forsøg, hvor den hertil anvendte Giftdosis har været  $L_0$ , og særlig Bestemmelserne af  $L_0$  og  $L_+$ . Naar man fra  $L_0$  søger at finde  $L_+$ , bliver der flere og flere Toxonækvivalenter frie, indtil alle ere frigjorte i Blandingen ( $I$ ) +  $L_+$ . Paa Tabellerne findes det efter Konstanterne beregnede Antal af frie Toxonækvivalenter angivet i en særlig Rubrik.

Naar det gælder om at bestemme Toxonernes Egenskaber, maa man selvfølgelig sørge for at anvende et saadant Blandingsforhold af Gift og Modgift, at der af frie Giftbestanddele kun injiceres Toxon. Ved Betragtning af Tab. X vil det ses, at man ikke kunde anvende en Blanding som f. Ex.  $170/200$  ( $I$ ) plus 2,1 cm.<sup>3</sup> Gift A; til Trods for, at Toxonberegningen for denne Gift har givet 33,33, saa at der i nævnte Blanding ikke skulde findes frit Toxin, er et Dyr dog død efter Injektion deraf. Mulig skyldes dette en Forsøgsfejl, som er vanskelig at undgaa, maaske den tidligere antydede Omstændighed, at Grænsen mellem de to Zoner næppe er ganske skarp. Under alle Omstændigheder maa man stedse anvende en stærkere mættet Gift, saa at Tilstedeværelsen af frie Toxinækvivalenter sikkert er udelukket.

Af overvejende Interesse er Toxonernes Forhold til de difteriske Pareser, om hvilket Ehrlich (die Werthbestimmung o. s. v. S. 25) udtaler: «Es scheint mithin, als ob die Epitoxoide (Toxonerne) neurotroper Funktionen nicht entbehren und daher gelegentlich auch Störungen im Bereiche des Nervensystems hervorrufen können».

Af de anførte Forsøg — se særlig Tab. VIII og IX, samt Tab. XX — fremgaar, at der uden Tvivl kan fremkaldes Parese ved Injektion af frit Toxon, selv i smaa

Mængder. Af de nævnte Tabeller ses, at med en enkelt Undtagelse ere alle de Forsøg, hvor der er indsprøjtet frie Toxoner, efterfulgte af Parese. Som ovenfor omtalt maa man for Gift A antage, at  $L_0$  lig  $2,1 \text{ cm.}^3$  er noget for høj, idet der hos de fleste af Dyrene ved Sektionen kunde paavises en ganske vist ubetydelig Reaktion; desuden fik alle de overlevende Parese, hvilket tydelig angiver, at der maa være Giftbestanddele frie, selvfølgelig Toxonækvivalenter. Antages den virkelige  $L_0$  at være f. Ex.  $2,05 \text{ cm.}^3$ , bliver Mængden af frie Toxonækvivalenter i  $(I) + 2,1 \text{ cm.}^3$  ca. 5, og Antallet af de ved de øvrige Forsøg angivne frie Toxonækvivalenter maa i tilsvarende Grad forhøjes. Af Forsøgene med  $(I) + 2,1 \text{ cm.}^3$  Gift A fremgaar det med Sikkerhed, at Pareserne kunne frembringes udelukkende med frie Toxoner. I den nævnte Blanding, som er tæt ved Neutralisationspunktet, kan ikke findes frit Toxin; dette ses deraf, at den ubetydelige Infiltration svandt meget hurtigt uden i et eneste Tilfælde at efterlade Nekrose eller Haaraffald. De øvrige Tabeller vise, at der er kommet Parese i det overvejende Antal Tilfælde, hvor der er injiceret frie Toxonækvivalenter, og hvor Forsøgsdyrene ikke ere døde akut, dræbte lige efter Forsøget eller senere ere gaaede kakektisk til Grunde.

Det egentlige Toxin synes ikke at have Evnen til at fremkalde Parese; i modsat Fald maatte man hyppigt finde disse i Forsøgsrækker som de paa Tab. II og VI anførte, men dette er yderlig sjældent Tilfældet, og der findes da altid saa meget frit Toxon, at Pareserne kunne tænkes fremkomne herved. Da Toxoiderne nærmest maa opfattes som omdannede Toxiner, vil man paa Forhaand ikke vente, at de kunne virke paralyserende; sikkert kan dette imidlertid ikke afgøres, saalænge vi mangle Midlerne til at isolere dem.

Evnen til at fremkalde Parese fandtes hos alle 4 undersøgte Gifte; mulig er der i denne Henseende nogen Forskel



mellem dem (det synes f. Ex., som om der hertil kræves flere Toxonækvivalenter af Gift C end af Gift A).

Gaar man foreløbig ud fra, at Toxonerne alene have Evnen til at fremkalde Pareser, ses, at der hertil udfordres meget smaa Mængder. Af Tab. XIII fremgaar, at der i adskillige Tilfælde fulgte Parese med letalt Udfald efter Injektion af lidt over 1 Toxonækv., og lignende Exempler findes blandt de øvrige Forsøg. Paa den anden Side vil man se, at der ret hyppig ikke er fulgt nogen Lammelse efter selv 30 eller flere Ækvivalenter Toxon. At det her drejer sig om forskellig Disposition, fremgaar deraf, at af flere Dyr, som ere behandlede paa ganske samme Maade, er der nogle, som have faaet Parese, og andre, som ere undslupne. Heri er der intet mærkeligt, naar man tager i Betragtning, hvor store individuelle Forskelligheder Marsvin vise overfor Toxin<sup>1</sup>).

Maaske ere nogle ganske lette Tilfælde af Parese dog undgaaede Opmærksomheden. I hvert Fald viste en Del af de Forsøgsdyr, hos hvilke man 2—3 Uger efter Injektionen kunde vente at finde Parese, meget ofte en vis Slingren og Usikkerhed i Bagkroppens og Baglemmernes Bevægelser, som svandt efter nogle Dages Forløb. Denne Tilstand bør sandsynligvis opfattes som rudimentær Parese (se følgende Tabel).

Ved et flygtigt Gennemsyn af Forsøgene synes der maaske ikke at være noget Forhold mellem Toxonmængden og Paresens Intensitet; dog vil man se, at alle Tilfælde af helbredede Pareser findes blandt de Forsøg, hvor der kun er injiceret smaa Toxonmængder, hvorimod Parese efter store Mængder Toxon altid har haft Døden til Følge. Mellem samtidig udførte Forsøg træder Forholdet tydeligere frem. Som Exempel anføres følgende Brudstykke af Tab. XX (Gift C), omfattende alle d. <sup>6</sup>/<sub>12</sub> 1898 udførte Forsøg.

<sup>1</sup>) Se Disp. S. 81.

Tabel XXVIII.

0,6 cm. <sup>3</sup> + $\frac{x}{200}$ (I) x	Udfald.	Parese.		Frie Toxon- ækv.
		Inkuba- tionstid. Dage.	Forløb.	
190	Ingen Infiltration	32	7/1 99. Vægt 340 gr. Ingen Nekrose eller Haaraffald. Lidt Slingren i Bagkroppen under raske Bevægelser. Dyret bevæger sig fuldstændig frit og livligt, men med smaa lidt usikre Sæt, som ikke ligne Marsvinenes sædvanlige Bevægelser.	10
180	Ingen Infiltration	30	9/1 99. Vægt 350 gr. Intet abnormt. 5/1 99. Vægt 320 gr. Ingen Nekrose eller Haaraffald. Lidt Slingren i Bagkroppens Bevægelser. 7/1 99. Vægt 320 gr. Tilst. uforandret. Naar Dyret lægges paa Ryggen, vender det sig om uden Vanskelighed, men Bagkroppen bliver noget tilbage. 9/1 99. Vægt 320 gr. Let, men tydelig Parese af Baglemmerne. 11/1 99. Vægt 320 gr. Let, men tydelig Parese af Baglemmerne. 13/1 99. Vægt 350 gr. Bedring. 16/1 99. — 360 — Rask.	20
170	Lille Infiltration, som var svunden 4. Dag efter Injekt.		Død tilfældigt.	
160	Lille Infiltration, som var svunden 6. Dag efter Injekt.	21	27/12 98. Vægt 330 gr. Ingen Nekrose eller Haaraffald. Lidt Slingren af Bagkroppen. 28/12 98. Vægt 310 gr. Let Parese af Baglemmerne. 30/12 98. Vægt 280 gr. Forlemmerne let, Baglemmerne middelstærkt paretiske. 2/1 99. Vægt 250 gr. Tilst. uforandret. 4/1 99. — 250 — — 6/1 99. — 280 — Bedring. 9/1 99. — 290 — Nu kun let Parese af Baglemmerne. 13/1 99. Vægt 330 gr. Ubetydelig Slingren af Bagkroppen. 16/1 99. Vægt 360 gr. Rask.	40

0,6 cm. <sup>3</sup> + $\frac{x}{200}$ (I) x	Udfald.	Parese.		Frie Toxon- ækv.
		Inkuba- tionstid. Dage.	Forløb.	
150	Lille Infiltration, som var svunden 8. Dag.	21	<p>27/12 98. Vægt 220 gr Ingen Nekrose eller Haaraffald. Let Slingren af Bagkroppen.</p> <p>29/12 98. Vægt 220 gr. Let Parese af Forlemmerne, stærk Parese af Baglemmerne.</p> <p>31/12 98. Universel Parese.</p> <p>1/1 99. Død.</p>	50

Det overvejende Antal Lammelser har haft Døden til Følge, hvilket sandsynligvis for en Del skyldes de paretiske Dyrs Mangel paa Evne til at klare sig i Samlivet med de øvrige Dyr og i det hele taget deres ringe Modstandskraft overfor tilfældige ydre skadelige Indvirkninger, f. Ex. Afkøling<sup>1)</sup>. Er der samtidig med Toxonerne injiceret frit Toxin, selv i meget ringe Mængde, synes dette at forøge Dispositionen til Parese og give denne et alvorligere Forløb.

Der kan heller ikke opstilles noget fast Forhold mellem Toxonmængden og Paresens Inkubationstid (13—33 Dage), om end denne i det store og hele har været kortest efter de store og længst efter de smaa Mængder Toxon.

Angaaende Beskrivelsen af Paresernes Forløb kan jeg hen- vise til Disp. S. 115.

Ved Paavisningen af, at Pareserne skyldes Toxoner, faar man en Forklaring af det tidligere uforstaaelige Fænomen, at der saa godt som aldrig kommer Parese efter Injektion af en ikke dræbende Dosis Diftergift, men særdeles hyppigt i Til- slutning til en efter Ehrlichs ældre Methode foretagen Serum- prøve, naar en Infiltration har angivet Tilstedeværelsen af ikke

<sup>1)</sup> l. c. S. 66.

mættede Giftdele<sup>1)</sup>. I første Tilfælde injicerer man altid mindre end 1 Toxinækvivalent, men sammen med denne findes der i ikke svækkede Gifte som Maximum 1 Toxonækvivalent, som oftest ringere Mængder Toxon. Man vil da i Reglen injicere et Kvantum Toxon, der er for lille til at fremkalde Parese; en saadan vil kun af og til kunne træffes i Forsøg, hvor den anvendte Dosis er nær den dræbende, se f. Ex. Tab. VI, hvor Injektion af c. 0,8 Ækvivalent Toxon efterfølges af en let Parese.

Svækkes en Gift derimod stærkt, saa at ( $T$ ) bliver betydelig større end tidligere, vil denne derved kunne komme til at indeholde et eller flere Toxonækvivalenter og saaledes faa Muligheden for at fremkalde Parese (se Tab. XXII og XXVI).

Det er let forklarligt, at der hyppigt kommer Lammelser ved Serummaaling efter Ehrlichs ældre Methode. Denne arbejder med 10 ( $T$ ), og der maales ved at finde som Grænse: Udebliven af Infiltration — Infiltration  $\circ$ : Frigørelse af Toxonækvivalenter, hvorved Muligheden for paafølgende Parese er givet.

Hvad angaar den ved Toxonerne frembragte Infiltration, kan jeg ganske bekræfte Ehrlichs Angivelse, at den svinder meget hurtigt og aldrig giver Anledning til Nekrose af Huden eller Affald af Haarene over Injektionsstedet, hvorved den adskiller sig fra den, som følger efter Toxinerne. Den Forandring af Toxon-Infiltrationens Karakter, som bevirkes ved, at der efterhaanden tilblendes Toxin, ses tydeligt i de Forsøg, hvor man fra  $L_{\circ}$  søger at finde  $L_{+}$  (f. Ex. Tab. VIII).

At der findes Toxoner med forskellige Egenskaber, fremgaar af følgende:

Sammenligner man for Giftene A og B's Vedkommende det Kvantum, som neutraliseres af henholdsvis 0,1 ( $I$ ) og ( $I$ ), faas følgende Tal:

<sup>1)</sup> l. c. S. 119.

A.	B.
0,1 ( <i>I</i> ) . . . . . 0,26 cm. <sup>3</sup>	0,1 ( <i>I</i> ) . . . . . 0,26 cm. <sup>3</sup>
<i>L</i> <sub>o</sub> 1,0 — . . . . . 2,1 —	1,0 — . . . . . 2,6 —
( <i>L</i> <sub>†</sub> 1,0 — . . . . . 2,6 —)	(1,0 — . . . . . 3,2 —)

Gift B viser god Overensstemmelse, idet 0,1 (*I*) neutraliserer netop  $\frac{1}{10}$  af *L*<sub>o</sub>, men ved Gift A er det netop  $\frac{1}{10}$  af *L*<sub>†</sub>, der neutraliseres. Heraf fremgaar, at der i Blandingen 0,1 (*I*) + 0,26 cm.<sup>3</sup> Gift A maa findes frie Giftbestanddele.

1 (*I*) + *L*<sub>†</sub> af Gift A (se S. 94) findes

$$(I) + L_{\dagger} = 170 \text{ Toxoid-Ant.} + 30 \text{ Toxin-Ant.} + 9 \text{ Toxoid} \\ + 1 \text{ Toxin} + 42 \text{ Toxon.}$$

I den omtalte Blanding (0,1 (*I*) + 0,26 cm.<sup>3</sup> Gift A) findes altsaa

$$0,9 \text{ Toxoidækv.} + 0,1 \text{ Toxinækv.} + 4,2 \text{ Toxonækv.}$$

frie uden at kunne fremkalde nogen Reaktion ved subkutan Injektion paa et Forsøgsdyr. En tydelig og konstant Infiltration fremkom der ved begge Gifte først ved en Blanding af 0,28 cm.<sup>3</sup> Gift til 0,1 (*I*) — (se Tab. I og V). Heri findes for Gift A's Vedkommende lidt over 4, for Gift B's c. 1,5 frie Toxonækv., saa at der maa være betydelig Forskel paa de to Toxoners Evne til at fremkalde Infiltration. Gift B's maa nemlig besidde denne Evne i langt højere Grad end Gift A's. Forskellen er sandsynligvis endnu større, end de anførte Tal lade formode. I Blandingen 0,1 (*I*) plus 0,26 cm.<sup>3</sup> Gift A findes der nemlig foruden frit Toxoid 0,1 Ækivalent Toxin, og naar man forøger disse 0,26 cm.<sup>3</sup>, maa denne Forøgelse af Toxinmængden efterhaanden blive kendelig, naturligvis først som Infiltration, der vil lægge et Plus til den ved Toxonerne fremkaldte. Mulig er dette Aarsagen til, at Serummaalingerne med Gift A have givet saa overordentlig gode og ensartede Resultater <sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> l. c.

Virksomheden af de omtalte frie Giftbestanddele kan følges i denne Forsøgsrække.

## Gift A.

Brøkdelen af (I)	Giftdosis i cm. <sup>3</sup>	Udfald.	Parese.	
			Inkubationstid. Dage.	Forløb.
1,0	2,6	† 4		
0,5	1,3	*		
0,4	1,04	† 6		
0,3	0,78	*	15	Død
0,2	0,52	*	16	Død
0,1	0,26	○		

Den ovenfor paaviste Forskel mellem Toxonernes infiltrationsvækkende Evne kan medføre Vanskeligheder ved Serummaalinger efter Ehrlichs ældre Methode; man maa nemlig anvende et betydelig større Antal Toxonækvivalenter af én Gift end af den anden.

Dette undgaas ved Ehrlichs sidste Maalemethode, hvor Testdosis er  $L_{\dagger}^1$ ), og hvor Forsøgsdyrets Død bruges som

<sup>1)</sup> Ved Angivelsen af den nye Methodes Testdosis findes der en Unøjagtighed i den tyske Instrux. Man burde ved Hjælp af en nøje kendt Immuniseringsenhed bestemme  $L_{\dagger}$  og med denne finde (I) af det antidifteriske Serum, hvis Styrke man vil maale. Fandt man f. Ex. følgende:

$\frac{1}{205}$	cm. <sup>3</sup> Serum	+ $L_{\dagger}$	.....	Dyret dør
$\frac{1}{200}$	—	—	.....	— —
$\frac{1}{195}$	—	—	.....	— lever
$\frac{1}{190}$	—	—	.....	— —

burde dette Serums Styrke betegnes som 200, idet  $\frac{1}{200}$  cm.<sup>3</sup> indeholder I 2; den Mængde Antitoxin, som blandet med  $L_{\dagger}$  netop er i Stand til at dræbe et Marsvin af 250 Grams Vægt. Efter den tyske Instrux vilde

Kriterium. Efter de Forsøg, der ere anstillede her i Laboratoriet, er den ny Methode endnu skarpere og nøjagtigere end den ældre, saa at den ubetinget bør foretrækkes for denne.

---

dette Serum kun indeholde 195  $I$  i en Cm.<sup>3</sup>, idet der stilles den Fordring til den søgte Immuniseringsenhed, at den, blandet med  $L_{\dagger}$ , netop skal beskytte Forsøgsdyret mod Døden. Den søgte Immuniseringsenhed bliver saaledes lidt større end den oprindelige, men Differensen er saa ringe, at den ingen praktisk Rolle spiller.

---

### Forkortelser.

- $T$  ∞: Toxinenheden (1 Toxinækvivalent); den mindste Mængde Difteritoxin, som dræber et Marsvin af 250 Grams Vægt paa c. 4 Dage.
- ( $T$ ) - Dræbende Minimaldosis, det Kvantum Vædske, hvori  $T$  er opløst.
- $I$  - Immuniseringsenheden. Oprindeligt defineret som den Mængde Antitoxin, der neutraliserer 100 ( $T$ ). Senere defineret som den Mængde Antitoxin, der neutraliserer 200 Giftækvivalenter.
- ( $I$ ) - Det Kvantum Vædske, hvori  $I$  er opløst.
- $L_{\circ}$  - Det Kvantum Gift, der neutraliseres af ( $I$ ).
- $L_{\dagger}$  - Det Kvantum Gift, der — blandet med ( $I$ ) — har  $T$  fri.
- - Dyret lever uden Infiltration.
- \* - — — — med —
- ⊗ - — faar en Infiltration, som for Følelsen er svunden 4. Dag, men som kan paavises ved Autopsi.
- † - Dyret dør efter ... Dages Forløb.