

(MEDDELELSE FRA FORSØGSLABORATORIETS BAKTERIOLOGISKE AFDELING OG
KGL. FREDERIKS HOSPITAL, AFDELING A)

EXPERIMENTEL LEUKÆMI HOS HØNS

II.

AF

Dr. V. ELLERMANN og O. BANG

1ste Del af dette Arbejde er offentliggjort i Videnskabernes Selskabs Oversigter for 1908. Vi har siden Affattelsen af 1ste Del stadig arbejdet videre med Spørgsmaalet, idet Opgaven i første Linie var at fortsætte med Overførelsesforsøgene for at bekræfte de tidligere Iagttagelser og for at kunne bedømme Sygdommens Klinik og patologiske Anatomi paa Grundlag af et større Materiale. Fremgangsmaaden ved den kliniske Undersøgelse var den samme som tidligere. Hæmoglobinmængden bestemtes ved Hjælp af SAHLI's Apparat. For sunde Dyr fandtes i Almindelighed 50—65; undertiden var Tallene højere: 65—75, undertiden lavere: 40—50. Tal under 40 maa i Reglen betragtes som patologiske. (Tallet 65 efter SAHLI viste sig at svare til 13 0/0 Hæmoglobin, bestemt ved FLEISCHL-MIESCHER). Der foretoges i Reglen Differentialtælling af Leukocyterne, idet vi dog paa Grund af Vanskeligheden ved at skælné mellem Lymfocytter og store mononukleære nøjedes med de to Grupper: polynukleære og mononukleære. Der taltes 300 Celler. Medens det i Begyndelsen var os meget magtpaaliggende at bestemme det absolute Leukocytstal for med Sikkerhed at kunne bevise Sygdommens Natur, har vi ikke senere foretaget disse Tællinger, da Arbejdet hermed paa Grund af det store

Antal af Forsøgsdyr var uoverkommeligt; derimod har vi i Reglen anført Forholdet mellem Leukocyter og Erythrocyter, bestemt ved Tælling i Tørpræparat. Det er indlysende, at dette Tal intet siger om Leukocyttallet, naar Erythrocyternes Antal er ubekendt; men naar man tager Hensyn til Hæmoglobintallet, der formindskes omtrent i samme Forhold som Antallet af Erythrocyter, vil man kunne danne sig en omtrentlig Forestilling om det absolute Leukocyttal. Sygdommen erkendes jo i Reglen med Lethed af de kvalitative Forandringer i Blodbilledet; afgørende er i hvert Fald den anatomiske Undersøgelse af Organerne.

Til Fixering af Organerne har vi udelukkende anvendt Formalin (1 Del koncentreret Formalin + 9 Dele Vand), da det ved de tidligere Undersøgelser viste sig, at Sublimat og Alkohol ingen væsentlige Fordele frembød. Der anvendtes Paraffinindsmeltning. Snittene var paa 5 μ ; i tykkere Snit kunde Strukturen ikke tydelig erkendes. Til Farvning anvendtes dels Hæmatoxylin-Eosin, dels LEISHMAN's Vædske¹.

Den anden Hovedopgave var at søge at komme til Klarhed over Sygdommens Natur. Man kunde paa Forhaand tænke sig mindst 3 Muligheder, nemlig: 1) Intoxikation, 2) Infektion, 3) Svulstdannelse. Af disse maatte den første, Intoxikationen, strax forkastes, da det var ganske usandsynligt, at man kunde overføre et uorganiseret Giftstof gennem en Række Dyr. Vi omtalte i 1ste Del kort nogle Forsøg, der tydede paa, at Podematerialets Virulens ikke var bundet til Tilstedeværelse af Celler, hvorfor Teorien om en Svulstdannelse vanskelig lod sig opretholde. Disse Forsøg, der maatte føre til Antagelsen af et organiseret Virus, har vi nu fortsat og dertil knyttet en Del Forsøg over Podematerialets Holdbarhed, Dyrenes Modtagelighed o. a.

¹ LEISHMAN's Vædske fremstilledes af det tørre Farvestof: 0,15 gr. til 100 gr. Metylalkohol. Fortynding med destilleret Vand 1 + 2. Farvning i 15—20 Minuter. Hurtig Afvanding med Aceton. Indlejring i Cederolie.

Vi vil ikke slutte disse indledende Bemærkninger uden kort at berøre nogle Vanskeligheder, der har bevirket, at Antallet af Forsøg er blevet noget mindre, end vi kunde have ønsket, og at vi idet hele ikke har faaet udrettet saa meget som oprindelig planlagt. En væsentlig Grund hertil er, at kun et vist Antal (ca. 40 %) af de podede Dyr bliver angrebet af Sygdommen. Medens Anslagsprocenten i Begyndelsen saa ud til at være ret høj, viste det sig senere, at vi selv med virulent Materiale kunde risikere at faa negativt Resultat i Forsøg med 5 Dyr. Som Følge heraf maatte vi anvende et større Antal Dyr for at hindre Virus Uddøen. Da Sygdomsforløbet desuden ofte var langvarigt, er det let at forstaa, at Burene hurtigt blev fyldte, saa at yderligere Forsøg maatte opsættes. Af den lave Anslagsprocent opstod der ogsaa Vanskeligheder med Hensyn til Bedømmelsen af de negative Forsøg, hvad vi senere skal komme nærmere ind paa. Udbyttet af Forsøgene var altsaa sparsomt, og Anslagene kom ofte med store Mellemrum. Heraf fulgte endvidere, at Udnyttelsen af Materialet blev mangelfuld, idet vi snart maatte vente længe paa et Anslag, snart fik altfor meget Materiale paa én Gang.

Det var som sagt uoverkommeligt at foretage systematiske Blodundersøgelser paa alle Forsøgsdyrene. De Dyr, der saa blege ud, blev naturligvis undersøgt, og herved fik vi ogsaa mange Gange fat i de angrebne; men Udseendet skuffede dog hyppigt, idet paa den ene Side Dyr med bleg Kam kunde vise normalt Hæmoglobintal, medens paa den anden Side de leukæmiske Dyr ofte døde ret uformodet uden tilsyneladende at have været syge.

Paa Tabel I har vi i Stamtræform opført Numrene paa samtlige podede Dyr, og for at give et Overblik over Anslagernes Fordeling, er de angrebne Dyr betegnede ved fede Typer. I Tabellen findes ikke blot de simple Overførelsesforsøg, men der er medtaget alle Forsøg med positivt Resultat.

Tabel I.
Stamme A (Hovedstammen).

	Je I	Je II	
I.	233	264	269 289 300
II.	103 . 105 . 130 . 144 .	161 . 162 . 165 . 176 . 185	
III.	113 . 117 . 139 . 163 . 171 . 173	227 . 236 . 240 . 241 . 244 . 251 . 253 . 256 . 257 . 259	
IV.	77 . 78 . 79 . 80 . 81 . 82 . 83 . 84 . 85	203 . 232 . 254 . 282 . 285	
V.	55 . 56 . 57 . 58 . 59 . 60 . 61 . 62 . 63 . 64 . 65 . 66 . 67 . 68 . 69	70 . 71 . 72 . 73 . 74 . 76	
VI.	37 . 38 . 40 . 42 . 50	49 . 51 . 52 . 53 . 54	

Man kunde maaske tro, at Anslaget var mindre ved for Exempel at anvende filtreret Materiale, ved intraperitoneal Indpodning o. s. v. end ved den „normale“, intravenøse Podemaade. Det synes imidlertid ikke at være Tilfældet; det er snarere Modtageligheden hos de sunde Dyr, der er forskellig.

Tabel II.

Generation	Podet	Anslag	Udbytte
I	5	2	40 0/0
II	9	7	78 0/0
III	16	9	56 0/0
IV	14	2	14 0/0
V	21	5	24 0/0
VI	10	4	40 0/0
Sum	75	29	

Ved Podning af 75 Dyr har vi altsaa faaet Anslag hos 29 d. v. s. i 39 0/0. I 14 af de 29 positive Tilfælde var Blodet mer eller mindre udtalt leukæmisk. I de øvrige 15 Tilfælde var der enten Anæmi alene, eller Anæmi i Forbindelse med lette Leukocyforandringer. En Del af disse aleukæmiske Tilfælde døde af Sygdommen; sidste Blodundersøgelse var foretaget umiddelbart før Døden hos Nr. 185, 2 Dage før Døden hos Nr. 130, 3 Dage før Døden hos Nr. 56, 8 Dage før Døden hos Nr. 42 og 144. I disse Tilfælde har den leukæmiske Blodforandring altsaa manglet. Andre af de aleukæmiske Tilfælde (Nr. 139, 232, 257) blev dræbt af Hensyn til Forsøgene, og i disse Tilfælde er det jo muligt, at den leukæmiske Blodforandring vilde være indtraadt, hvis Dyrene havde faaet Lov at leve længere. Endelig er der en Del Tilfælde, hvor Blodundersøgelser fra den sidste Levetid mangler, fordi Sygdommen ikke blev erkendt (Nr. 162, 70, 68, 51, 38)¹.

¹ Da man ikke altid faar Blodet undersøgt, medens Dyret lever, vilde det være af Betydning at have en Metode til at erkende den leukæmiske Blodforandring ved anatomisk Undersøgelse. Vi mener at have

I 2 Tilfælde indtraadte Helbredelse, nemlig hos den tidligere omtalte Nr. 300, hvor den var spontan, og hos Nr. 66, hvor den muligvis var en Virkning af Behandlingen. Det er desuden ikke usandsynligt, at der under de negative Tilfælde kan skjule sig helbredte Tilfælde, der har været saa lette, at de slet ingen kliniske Symptomer har givet.

Simple Overførelsesforsøg.

De to første experimentelle Generationer er udførlig omtalte i 1ste Del. Vi gaar derfor over til Omtalen af

3die Generation.

Række I. Nr. 113.

³⁰/₉ 1907 indpodet med Leveremulsion fra Nr. 144, 2 cm³ intravenøst, 4 cm³ subkutant.

²/₁₀ 1907. Hb 65. Blodpræparat normalt.

¹⁴/₁₀ 1907. Hb 50.

⁷/₁₁ 1907. Hb 50.

²¹/₁₁ 1907. Hb 45.

²⁸/₁₁ 1907. Hb 35. Let Forøgelse af de store mono. En Del Myelocyter.

⁵/₁₂ 1907. Hb 35. do. do.

¹²/₁₂ 1907. Hb 35. do. do.

²¹/₁₂ 1907. Hb 28. Tilvæxt af st. mono. Talrige Myelocyter.

²/₁ 1908. Hb 30. Blodbillede uforandret.

⁹/₁ 1908. Hb 15. Udtalt Leukæmi.

¹⁵/₁ 1908. Hb 25. Tydelig Leukæmi. Erythrocyterne i det hele normale. Der er mange Myelocyter og en Del Mitoser.

fundet en Metode, der giver ret gode Resultater: Hjærtet underbindes, fixeres uopskaaret; derefter undersøges Snit fra forskellige Steder af Ventriklér og Atrier. Der ses paa denne Maade en iøjnefaldende Forskel paa normalt og leukæmisk Blod. Ogsaa Hyperleukocytosen ved Tuberkulose erkendes med Lethed.

$$\frac{L}{E} = \frac{1}{11}. \quad \text{Differentialtælling: } \begin{cases} \text{Poly} \dots & 5\% \\ \text{Mono} \dots & 95\% \end{cases}$$

¹⁶/₁ 1908 (3¹/₂ Maaned efter Indpodningen): Dræbt.

Sektion: Levjeren stor og bleg. Farven graarød. Vægt 68 gr. Paa Snitfladen ses dels røde, dels hvide Punkter. Mikroskopi viser meget udtalte Forandringer. Kapillærerne stærkt udpilede af Leukocyter.¹ En Del Mitoser. Sparsomme Erythrocyter. I de større Kar overvejende Leukocyter. De periportale Infiltrater lidt forøgede i Størrelse, de indeholder væsentlig granulerede Celler. Milten lidt forstørret. Vægt 4,5 gr. Benmarv graarød. Mellem Knoglevævet og Marven ses i flere Knogler Blødninger. Mikroskopi: Cellebjælkerne indeholder de fleste Steder ret talrige granulerede Celler. I Kapillærerne er der i Reglen alene Leukocyter. Mange Mitoser. Pletvis større Ophobninger af Erythrocyter.

Det drejer sig her om et typisk Tilfælde af Leukæmi, der ikke paa nogen Maade adskiller sig fra de tidligere omtalte. Organerne anvendtes dels til et simpelt Overførelsesforsøg, dels til Filtratforsøg.

No. 117.

³⁰/₉ 1907. Indpodet med Leveremulsion 144, 1 cm³ intravenøst, 2 cm³ subkutan. ²/₁₀ 1907. Hb 55. Blodpræparat normalt. ²⁴/₁₀ 1907. Hb 60. ⁴/₁₁ 1907. Hb 60. Blodpræparat normalt. ³¹/₁₁ 1907. Hb 55. ⁵/₁₂ 1907. Hb 55. ²⁰/₁₀ 1908. Dræbt. Sektion: Ingen Tegn til Leukæmi.

No. 163.

³⁰/₉ 1907. Indpodet med Leveremulsion 144, 2 cm³ intravenøst, 4 cm³ subkutan.

²/₁₀ 1907. Hb 60. Blodpræparat normalt.

²⁴/₁₀ 1907. Hb 50.

⁷/₁₁ 1907. Hb 50.

¹ Naar vi bruger Udtrykket „Leukocyter“ uden nærmere Betegnelse, mener vi her som i det følgende altid mononukleære Leukocyter.

²¹/₁₁ 1907. Hb 50.

⁵/₁₂ 1907. Hb 42. Blodpræparat normalt.

⁶/₁₂ 1907. Fundet død, slæbt hen over et Rottehul.

Sektion: Hanen er i ret god Ernæringstilstand. Kroen fyldt med Foder. I Bugvæggen et Par store Huller; alle Tarmene mangler, ligesom der er gnavet en Del af det ene Ben. Leveren noget forstørret, ensfarvet brunlig. Vægt 51 gr. Mikroskopisk ses Kapillærerne stærkt blodfyldte, men det er saa godt som kun Erythrocyter, de indeholder. Ingen Infiltrater. Milten ligeledes lidt forstørret. Benmarven ikke bleg, men med et rødbrunt Skær, enkelte Steder helt gullig (Fedtmarv). Mikroskopi viser normale Forhold. Nyrerne makroskopisk noget blege og plettede, mikroskopisk ses intet abnormt.

Da der hverken klinisk eller anatomisk blev paavist leukæmiske Forandringer, har vi regnet dette Tilfælde for negativt. Forandringen i Lever og Milt skyldes sandsynligvis blot en Stase.

No. 171.

³⁰/₉ 1907. Indpodet med Leveremulsion 144, 1 cm³ intravenøst, 2 cm³ subkutant.

²/₁₀ 1907. Hb 50. Blodpræparat normalt.

²⁴/₁₀ 1907. Hb 40.

³¹/₁₀ 1907. Hb 50.

⁷/₁₁ 1907. Hb 50.

¹³/₁₁ 1907. Hb 40.

²¹/₁₁ 1907. Hb 25. Blodpræparat viser tydelig Leukæmi. De store mononukleære dominerer. Meget sparsomme polynukleære. Mange Myelocyter, ofte med grov Granulation. Erythrocyterne ikke degenererede. Der findes en enkelt Erythrocytmitose.

$$\frac{L}{E} = \frac{1}{14}. \quad \text{Differentialtælling: } \begin{cases} \text{Poly} \dots & 3\% \\ \text{Mono} \dots & 97\% \end{cases}$$

²⁶/₁₁ 1907 (2 Maaneder efter Indpodningen): Fundet død.

Sektion: Paa Perikardiet er der Petekkier. Leveren af normal Farve, maaske lidt forstørret. Mikroskopisk ses Kapillærerne udvidede og indeholdende talrige Leukocyter. I de store Kar ligeledes talrige Leukocyter. Milten næppe forstørret. Benmarv blaarød af Farve, noget blegere end normalt. Konsistens meget fast. Mikroskopi viser det typiske leukæmiske Billede. Leukocyterne er ganske dominerende. I Bjælkerne ses ret rigelig granulerede Celler.

Det drejer sig altsaa om et, saa vel klinisk som anatomisk, typisk Tilfælde af Leukæmi.

No. 173.

³⁰/₉ 1907. Indpodet med Leveremulsion 144, 2 cm³ intravenøst, 4 cm³ subkutant. ²/₁₀ 1907. Hb 65. Blodpræparat normalt. ²⁴/₁₀ 1907. Hb 60. ⁷/₁₁ 1907 Hb 65. Blodpræparat normalt. ²¹/₁₁ 1907. Hb 55. ⁵/₁₂ 1907. Hb 50. ²¹/₁₂ 1907. Hb 55. ¹⁰/₇ 1908. Dræbt. Sektion: Organerne normale. Ingen Tegn til Leukæmi.

Række II. No. 227.

³/₁₁ 1907. Indpodet med Lever-Milt-Marvemulsion 161, 2 cm³ intravenøst, 4 cm³ subkutant. ⁵/₁₁ 1907. Hb 45. Blodpræparat normalt. ²¹/₁₁ 1907. Hb 40. ⁵/₁₂ 1907. Hb 40. ²¹/₁₂ 1907. Hb 40. ²/₁ 1908. Hb 45. ²³/₁ 1908. Hb 50. ¹⁰/₇ 1908. Dræbt. Sektion: Organerne normale. Ingen Tegn til Leukæmi.

No. 236.

³/₁₁ 1907. Indpodet med Lever- Milt- Marvemulsion 161, 2 cm³ intravenøst, 4 cm³ subkutant.

⁵/₁₁ 1907. Hb 45. Blodpræparat normalt.

²¹/₁₁ 1907. Hb 40.

⁵/₁₂ 1907. Hb 35. Blodpræparat normalt.

²¹/₁₂ 1907. Hb 45.

⁹/₁ 1908. Hb 40.

¹⁵/₁ 1908. Hb 5. Blodpræparat viser en let men tydelig Leukæmi. Leukocyterne er overvejende store mononukleære. Der er enkelte Myelocyter. Ingen Mitoser.

$$\frac{L}{E} = \frac{1}{13}. \quad \text{Differentialtælling: } \begin{cases} \text{Poly} \dots 10\% \\ \text{Mono} \dots 90\% \end{cases}$$

¹⁶/₁ 1908. Døde til Morgen (²/₂ Maaned efter Indpodningen).

Sektion: Leveren noget forstørret, ikke særlig bleg. Vægt 55 gr. Mikroskopisk ses Kapillærerne udspilede af Leukocyter. Hist og her Mitoser. Ingen Infiltrater. I de smaa Vener næsten kun Leukocyter. I de større Kar udgør Erythrocyterne de to Trediedele, Leukocyterne en Trediedel. Milten meget stor. Vægt 8 gr. Mikroskopisk ses talrige mononukleære store Leukocyter. Talrige Mitoser. Benmarven noget bleg, geléagtig. Mikroskopisk ses Kapillærerne fulde af mononukleære Leukocyter. Talrige Mitoser. Pletvis er der Kar, som er fulde af Erythrocyter. Bjælkerne indeholder nogle Steder granulerede Celler som normalt, paa andre Steder er disse Celler sparsomme eller mangler helt. Nyre: I Kapillærerne ses enkelte Steder Ophobning af Leukocyter. De større Kar er meget leukocytrige.

Tilfældet er i alle Henseender en typisk Leukæmi.

No. 240.

³/₁₁ 1907. Indpodet med Lever-Milt-Marvemulsion 161, 2 cm³ intravenøst, 4 cm³ subkutant.

⁵/₁₁ 1907. Hb 40. Blodpræparat normalt.

²¹/₁₁ 1907. Hb 40.

¹²/₁₂ 1907. Hb 40. Blodpræparat normalt.

²⁷/₁₂ 1907. Hb 40.

²/₁ 1908. Hb 30. Blodpræparat viser ret rigelige polynukleære, næppe nogen Tilvæxt af de store mononukleære. Ingen Myelocyter, ingen Mitoser. Forandringen i det hele noget tvivlsom.

⁹/₁ 1908. Hb 10. Blodpræparat viser en tydelig Leukæmi.

De polynukleære sparsomme, talrige Myelocyter. Hist og her Mitoser. Et enkelt Sted en Erythrocytmitose.

$$\frac{L}{E} = \frac{1}{6}. \quad \text{Differentialtælling: } \begin{cases} \text{Poly} \dots & 8\% \\ \text{Mono} \dots & 92\% \end{cases}$$

¹²/₁ 1908. Død ca. Kl. 12 Middag (²/₃ Maaned efter Indpodningen).

Sektion: Kyllingen afmagret. Organerne blege. Petekkier paa Perikardiet. Leveren forstørret, Vægt 42 gr. Paa Snitfladen en hvidlig Tegning. Mikroskopisk ses Kapillærerne udvidede og fulde af Leukocyter. I de større Kar er der flest Leukocyter. Milten betydelig forstørret. Vægt 5,5 gr. Nyre: Mikroskopi viser, at Kapillærerne er tomme. Ingen Infiltrater. Lunge: Kapillærerne stærkt leukocytfyldte. I de større Kar lige mange Leuko- og Erythrocyter. Benmarven graarød, bleg. Kapillærerne fulde af Leukocyter. Mange Mitoser. Pletvis ses store Hobe af Erythrocyter. Bjælkerne ofte atrofiske. Granulerede Celler stærkt formindskede i Antal.

Det er et i alle Retninger typisk Tilfælde af Leukæmi. Organerne anvendtes til Forsøg med Duer.

No. 241.

³/₁₁ 1907. Indpodet med Lever-Milt-Marvemulsion 161, 2 cm³ intravenøst, 4 cm³ subkutant. ⁵/₁₁ 1907. Hb 40. Blodpræparat normalt. ²⁸/₁₁ 1907. Hb 40. ¹²/₁₂ 1907. Hb 42. ²/₁ 1908. Hb 42. ¹⁵/₁ 1908. Hb 40. ¹⁸/₇ 1908. Fundet død. (8 Maaneder efter Indpodningen). Den er hugget ihjel af de andre Høns. Ingen Tegn til Leukæmi.

No. 244.

³/₁₁ 1907. Indpodet med Lever-Milt-Marvemulsion 161, 2 cm³ intravenøst, 4 cm³ subkutant.
⁵/₁₁ 1907. Hb 40. Blodpræparat normalt.
²¹/₁₁ 1907. Hb 42.
⁵/₁₂ 1907. Hb 42.

¹²/₁₂ 1907. Hb 33. Blodpræparat normalt.

²¹/₁₂ 1907. Hb 15. Tilvæxt af st. mono. En Del Mitoser.

²³/₁₂ 1907. Blodpræparat viser tydelig Leukæmi. Der er mange store mono. Talrige Mitoser. Sparsomme Myelocyter.

$$\frac{L}{E} = \frac{1}{5}. \quad \text{Differentialtælling: } \begin{cases} \text{Poly} \dots & 4\% \\ \text{Mono} \dots & 96\% \end{cases}$$

Dræbt. (50 Dage efter Indpodningen).

Sektion: Der er Petekkier paa Perikardiet. Leveren en Del forstørret. Vægt 65 gr. Farven omtrent normal. Kapillæerne fulde af mononukleære Leukocyter, kun faa Erythrocyter. En Del Mitoser. I de større Kar overvejende Leukocyter. Milten er meget stor. Vægt 10 gr. Benmarven bleg, graarød. I Kapillæerne er der overvejende mononukleære Leukocyter, kun faa Erythrocyter. Talrige Leukocytmitoser. Bjælkerne indeholder mest smaa mørke Celler, kun faa af de granulerede. Nyrerne viser mikroskopisk intet abnormt, Kapillæerne tomme.

Det drejer sig om en typisk Leukæmi. Organerne anvendtes til Forsøg med subkutan Podning.

4de Generation.

Række I. No. 85, 84, 83.

¹⁶/₁ 1908. Podede intravenøst med 4 cm³ Lever-Milt-Marvemulsion 113 + 236.

³/₇ 1908. Hb-Tallene normale. Ny Indpodning (5¹/₂ Maaned efter 1ste Podning).

No. 82.

¹⁶/₁ 1908. Indpodet intravenøst med 4 cm³ Lever-Milt-Marvemulsion fra 113 + 236. ²³/₁ 1908. Hb 45. ²²/₇ 1908. Dræbt (6 Maaneder efter Indpodningen). Ingen Tegn til Leukæmi.

Række II. No. 203.

²³/₁₂ 1907. Hb 55. Indpodet intravenøst med 2 cm³ Blod

fra No. 244. $1/4$ 1908. Hb 42. $21/5$ 1908. Hb 35. Nogen polykrom Degeneration af Erythrocyterne. Maaske lidt Forøgelse af de mononukleære Leukocyter. Ingen Myelocyter eller Mitoser. $3/7$ 1908. ($7\frac{1}{2}$ Maaned efter Indpodningen). Dræbt. Sektion: Organerne normale. Ingen Tegn til Leukæmi.

Vi har opført dette Tilfælde som negativt, da Sektionen intet Holdepunkt gav for Antagelsen af en Leukæmi, og da Resultatet af den kliniske Undersøgelse var tvivlsomt. Det er dog muligt, at det har været et ganske let Tilfælde med spontan Helbredelse.

No. 232.

$23/12$ 1907. Hb 65. Indpodet intravenøst med 2 cm³ Blod fra No. 244.

$13/2$ 1908. Hb 27. Tydelig Tilvæxt af mono. Enkelte Myelocyter.

$20/2$ 1908. Hb 20. do. do. Polykrom Degeneration af Erythrocyterne.

$21/2$ 1908. Hb 25. Blodbillede uforandret. Leukocytforandringen ikke meget udtalt.

Dræbt. (2 Maaneder efter Indpodningen).

Sektion: Leveren lidt bleg, noget stor. Vægt 35 gr. Milten forstørret, Vægt 4,6 gr. Knoglemarv graarød, ret fast.

Mikroskopi af Organerne mangler, da Glasset er bortkommet. Organerne anvendtes til Filtrationsforsøg.

Det drejer sig her om et aleukæmisk Tilfælde. Diagnosen bekræftedes, dels af det anatomiske Fund, dels af Indpodningsforsøget, der gav positivt Resultat (Nr. 70).

No. 254.

$23/12$ 1907. Hb 35. Indpodet intravenøst med 2 cm³ Blod fra No. 244. $15/1$ 1908. Fundet død. Ingen Tegn til Leukæmi. Dødsårsagen viser sig at være et Tencellesarkom.

No. 282.

²³/₁₂ 1907. Hb 70. Indpodet intravenøst med 2 cm³ Blod fra No. 244. ³/₇ 1908. Hb 65. Ny Indpodning.

No. 285.

²³/₁₂ 1907. Hb 70. Indpodet med 2 cm³ Blod fra No. 244, intravenøst. ⁵/₂ 1908. (1¹/₂ Maaned efter Indpodningen). Død. Sektion: Organerne blege. Der har været Blødning fra Kammen. Leveren gullig, ikterisk. Galdeblæren stærkt udspilet af Galde, 3 ctm lang. Ingen Tegn til Leukæmi.

De 5 Dyr i denne Række blev alle podede intravenøst med Blod, der altsaa viste sig at være virulent, idet ét af de podede Dyr fik Sygdommen. Der anvendtes friskt, ukoaguleret Blod, som toges med Sprøjte fra den leukæmiske Hønes Armvene. Anvendelsen af Blod har jo den Fordel, at Dyret ikke behøver at dræbes. Ved eventuelle Forsøg med menneskelig Leukæmi vilde det være en meget praktisk Metode til at skaffe sig rigeligt, friskt Podemateriale.

Vi havde planlagt forskellige Forsøg, der gik ud paa at oplyse, om defibrineret Blod eller Serum lod sig anvende. Disse Forsøg strandede imidlertid paa Grund af tilfældige Uheld. Det vilde ogsaa være meget ønskeligt at vide, om Virulensen var knyttet til Blodlegemerne eller Plasmaet. Koagulationen kunde hindres ved Anvendelse af oxalsurt Natron eller lign.

5te Generation.*No. 60.*

³¹/₃ 1908. Hb 55. Intravenøst 4 cm³ Em 77. ³/₉ 1908. Hb 65. Blodpræparat normalt. ¹⁹/₉ 1908. Hb 55. ¹¹/₁ 1909. Dræbt (9 Maaneder efter Indpodningen). Sektion: God Ernæringstilstand. Ingen Tegn til Leukæmi.

No. 61.

³¹/₃ 1908. Hb 55. Intravenøst 4 cm³ Em 77.

^{18/4} 1908. Hb 48.

^{7/5} 1908. Hb 20. Blodpræparat: Tilvæxt af mono. Spar-
somme Myelocyter.

^{12/5} 1908. Hb 15. Blodpræparat viser en let Leukæmi.
Der ses 5—10 Leukocyter pr. Synsfelt. Meget faa poly. Ud-
bredt polykrom Degeneration af Erythrocyterne. En enkelt
Leukocytmittose. Tilvæxt af Myelocyterne.

$$\frac{L}{E} = \frac{1}{13} \quad \text{Differentialtælling: } \begin{cases} \text{Poly... } 6\% \\ \text{Mono... } 94\% \end{cases}$$

Injektion subkutant af Arsenofenyglycin 10 ctg.

^{18/5} 1908. Hb 10. Blodpræparat uforandret.

2den Injektion af Arsenofenyglycin 10 ctg.

^{19/5} 1908. (^{13/4} Maaned efter Indpodningen). Død.

Sektion: Leveren forstørret, bleg. Vægt 61 gr. Mikro-
skopisk ses Kapillærerne noget udvidede, indeholder kun
temmelig sparsomme Celler, mest Leukocyter. I de større
Kar er der flest Leukocyter, men ogsaa her er der ret spar-
somme Celler. Billedet er i det hele ikke meget tydeligt,
pletvis er det dog ganske som sædvanlig ved Leukæmi.

Milten af naturlig Størrelse. Vægt 3,2 gr. Benmarv
blegrød, noget henflydende. I Bjælkerne er de granulerede
Celler noget sparsomme. I Karrene nogle Steder kun Erytro-
cyter; men i Reglen er Indholdet abnormt, bestaar dels af
Leukocyter, dels af mindre Celler af Udseende som polykrome
Erythrocyter.

Der kan næppe være nogen Tvivl om, at Tilfældet er en
Leukæmi. Det noget atypiske mikroskopiske Billede hænger
maaske sammen med Behandlingen med Arsen. Arsenofeny-
glycinet er et Præparat, som Prof. EHRLICH i Frankfurt var
saa venlig at sende os, for at vi kunde gøre terapeutiske
Forsøg dermed ved Hønsleukæmien. Det havde vist sig
meget virksomt ved Trypanosominfektioner, derimod uvirk-
somt ved de experimentelle Tumorer. I det foreliggende Til-

fælde kom der en Forværrelse i Tilstanden efter 1ste Indsprøjtning, og Døden indtraadte snart efter den 2den. Da den anvendte Dosis (0,07 gr. pr. Kilo) er ret stor, er det sandsynligt, at Arsenet har haft en uheldig Indvirkning. Vi var ogsaa paa Forhaand betænkelige ved Forsøget, da Dyret var temmelig medtaget. Der var imidlertid intet Valg, da vi paa dette Tidspunkt overhovedet kun havde to Dyr, der kunde anvendes, skønt vi havde podet en Række paa 10 netop med dette Formaal for Øje.

Angaaende det andet arsenbehandlede Dyr (Nr. 66), se senere!

No. 63.

³¹/₃ 1908. Hb 55. Intravenøst 4 cm³ Em 77. ¹/₄ 1908. Udtømt 30 cm³ Blod. ⁴/₄ 1908. Hb 45. ¹¹/₄ 1908. Hb 60. ²²/₇ 1908. Hb 65. ³⁰/₁₀ 1908. Hb 65. Blodpræparat normalt. ¹³/₁₁ 1908. Fundet død (7¹/₂ Maaned efter Indpodningen). Sektion: Stærk Rakitis. Ingen Tegn til Leukæmi.

No. 64.

³¹/₃ 1908. Hb 50. Udtømt 10 cm³ Blod. Intravenøst 4 cm³ Em 77. ⁴/₄ 1908. Hb 45. ¹¹/₄ 1908. Hb 50. ¹⁰/₁ 1909. Død. (9 Maaneder efter Indpodningen). Sektion: Stærk Rakitis. Ingen Tegn til Leukæmi.

No. 66.

³¹/₃ 1908. Hb 60. Udtømt 25 cm³ Blod. Intravenøst 4 cm³ Em 77.

¹/₄ 1908. Hb 50.

⁴/₄ 1908. Hb 55.

¹¹/₄ 1908. Hb 35. Blodpræparat normalt.

¹⁸/₄ 1908. Hb 25. Poly. sparsomme.

⁷/₅ 1908. Hb 20. Let Forøgelse af mono. Sparsomme Myelocyter. Billedet som ved begyndende Leukæmi.

¹²/₅ 1908. Hb 30. En Del polykrome Erythrocyter. Ingen Leukocytforandring.

Indsprøjtning af Arsenofenylglycin 10,5 ctg.

¹⁸/₅ 1908. Hb 60.

²¹/₈ 1908. Hb 65. Blodpræparat normalt.

¹⁴/₁₂ 1908. Død. Sektion: Rakitis, ingen Leukæmi.

Der kan næppe være nogen Tvivl om, at dette Dyr har haft en Leukæmi. Der var en fremskridende Anæmi, og Leukocytforandringen var, omend svag, saa dog ganske tydelig. Det er endvidere utvivlsomt, at Dyret er kommet sig. Spørgsmaalet bliver nu, om det er Behandlingen, der har bevirket den pludselige Bedring. Hertil maa siges, at der paa det Tidspunkt, da Arsenpræparatet blev givet, allerede var en let Opgang i Tilstanden, saa at det ikke kan udelukkes, at Helbredelsen vilde være indtraadt af sig selv ligesom i det tidligere meddelte Tilfælde (No. 300). Selv om altsaa Præparatets Virkning maa staa hen, bliver Helbredelsen tilbage som en vigtig Kendsgerning, der til en vis Grad forandrer éns Syn paa Sygdommen. I Tilfælde, der staar paa Grændsen mellem Helbredelse og Forværrelse, maa man antage, at en passende Behandling kan blive det Plus, der bringer Organismen over det døde Punkt.

No. 68.

³¹/₃ 1908. Hb 60. Intravenøst 4 cm³ Em 77.

²⁰/₃ 1908. Fundet død (3¹/₄ Maaned efter Indpodningen).

Sektion: I Brystmuskulaturen en Blødning. Ingen Bakterier. Leveren af normal Størrelse og Farve. Kapillærerne noget udvidede, men i Almindelighed tomme eller indeholdende faa Erythrocyter, ingen Leukocyter. I de større Kar er der væsentlig Erythrocyter. Der er talrige store periportale Celleinfiltrater. Halvdelen af Cellerne er granulerede. Milten af normalt Udseende og Størrelse. Benmarven af nærmest naturligt Udseende. Mikroskopisk er Billedet noget tvivlsomt. Der ses i det hele talrige Erythrocyter; men der er dog Steder med stærkt leukocytfuldte Kar. I Bjælkerne er de granulerede Celler sparsomme.

Da den kliniske Undersøgelse mangler, og da det anatomiske Fund er atypisk, bliver Opfattelsen af dette Tilfælde en Skøns-sag. Tilstedeværelsen af Infiltrater i Leveren og den lette Knoglemarvsforandring forekommer os at tyde paa en Leukæmi, hvorfor vi har opført Tilfældet som positivt.

No. 62, 65, 67, 69.

³¹/₃ 1908. Normale Hb-Tal. Podning intravenøst med Em 77.

⁸/₈ 1908. (4¹/₄ Maaned senere). Ny Podning.

6te Generation.

Række I. No. 37.

³/₇ 1908. Hb 65. Intravenøst 4 cm³ Em 56.

²⁷/₈ 1908. Hb 40. Poly ses ikke. Erytro lidt degenererede.

¹⁹/₉ 1908. Hb 15. Blodpræparat viser ret udtalt Leukæmi. Udbredt polykrom Degeneration af Erythrocyterne som gør Tælling næsten umulig Der er temmelig mange polynukleære. Mange Mitoser. Sparsomme Myelocyter. Hønen afsendt til Prof. EHRLICH der om det senere Forløb gav følgende Meddelelse:

Hønen levede længe og frembød hele Tiden den typiske leukæmiske Blodforandring. Den var til Slut ogsaa meget anæmisk.

¹⁷/₁₁ Død (4¹/₂ Maaned efter Indpodningen).

No. 38.

³/₇ 1908. Hb 50. Intravenøst 4 cm³ Em 56.

¹³/₇ 1908. Død (10 Dage efter Indpodningen).

Sektion: Leveren af normal Størrelse, stærkt gul med Ekkymoser paa Overfladen Mikroskopisk ses Cellerne fulde af fine Vakuoler. Kapillærerne tomme; ingen Infiltrater. Milten lille, af naturligt Udseende. Benmarv meget bleg, ret fast. Bjælkerne indeholder kun store, blege Celler uden Granula. I Kapillærerne mononukleære Leukocyter. En Del Mitoser. Sparsomme Erythrocyter.

Forandringerne er i dette Tilfælde kun svagt udtalte, hvad

der formodentlig staar i Forbindelse med, at Dyret er død saa hurtigt efter Indpodningen. Da Knoglemarvsforandringen ligner den sædvanlige leukæmiske, har vi regnet Tilfældet som positivt Anslag.

No. 42.

³/₇ 1908. Hb 65. Intravenøst 2 cm³ Em 56.

²²/₇ 1908. Hb 18. Blodpræparat: Talrige polykrome Erythrocyter. Der er en Forøgelse af de mononukleære Leukocyter, temmelig faa polynukleære. I hvert Synsfelt ses 5—6 Leukocyter. Enkelte Myelocyter. Ingen Mitoser.

$$\frac{L}{E} = \frac{1}{19}.$$

Erythrocyter 1,235,000

Leukocyter	65,000	{ Poly..... 9 0/0 Mono..... 91 0/0
------------	--------	---------------------------------------

²⁸/₇ 1908. Hb 30. Blodpræparat som sidst, men der er talrige Myelocyter. En enkelt Mitose.

³/₈ 1908. Hb 38. Blodpræparat viser nærmest normale Forhold, der er dog enkelte Myelocyter.

¹¹/₈ 1908. Død (39 Dage efter Indpodningen).

Sektion: Leveren meget stor. Vægt 126 gr. Farven ret stærkt rød. Tegningen paa Overfladen marmorert med hvide Prikker og Streger, hist og her ogsaa større hvide Pletter. Paa Undersiden en Fibrinhinde. Kapillærerne stærkt udvidede, indeholder mange Steder kun Erythrocyter, andre Steder kun mononukleære Leukocyter. I de store Kar næsten kun Erythrocyter. Der er ret store Infiltrater med mange granulerede Celler. Milt forstørret. Vægt 6,7 gr. Benmarv dels ret fast, dels henflydende. Farven blegere end normalt. Mikroskopisk ses i Karrene talrige Leukocyter. En Del Mitoser. Adskillige Steder ret store Erythrocytmasser. Bjælkerne indeholder sparsomme granulerede Celler. Snit af Hjærteblodet viser næsten kun Erythrocyter.

Vi træffer i dette Tilfælde det ejendommelige vxlende Forløb, som vi tidligere i flere Tilfælde har iagttaget. Alle-rede 19 Dage efter Indpodningen er Billedet ved den kliniske Undersøgelse veludtalt; men herefter indtræder en Bedring: Hæmoglobinmængden stiger, og Blodpræparatet antager atter det normale Udseende. Bedringen er dog kun forbigaaende. Der kommer igen en Forværrelse, som medfører Døden. At dømme efter den mikroskopiske Undersøgelse af Hjærteblodet har der næppe været nogen leukæmisk Blodforandring umid-delbart før Døden. Det anatomiske Billede er i det hele ret typisk.

No. 40 og 50.

³/₇ 1908. Normale Hb-Tal. Indpodning intravenøst med Em 56. ²⁷/₈ 1908. Blodpræparat og Hb-Tal normale. ¹¹/₁ 1909. Dyrene dræbte (6 Maaneder efter Indpodningen). Sek-tion: Ingen leukæmiske Forandringer.

Række II. No. 51.

¹⁹/₅ 1908. Hb 45. Intravenøst 2 cm³ Em 139 + 61.

¹/₈ 1908. Intet særligt at se ved Hønen.

⁸/₈ 1908. Død (²²/₃ Maaned efter Indpodningen).

Sektion: Leveren stor, Vægt 120 gr. Farven rødlig. Paa Overfladen en Fibrinhinde. Mikroskopisk ses Kapillærerne fulde af mononukleære Leukocyter blandet med sparsomme Erythrocyter. I de større Kar lige mange Leukocyter og Erythrocyter. Milten enorm, Vægt 19 gr! Benmarv bleg-rød. Kapillærerne fulde af mononukleære Leukocyter. Bjælkerne sparsomme, indeholder kun faa granulerede Celler. Snit af Hjærteblodet viser lige mange Leukocyter og Erythrocyter.

Tilfældet er typisk.

No. 53.

¹⁹/₅ 1908. Hb 50. Intravenøst 2 cm³ Em 139 + 61. ⁹/₆ 1908. Død (21 Dage efter Indpodningen). Sektion: Stor

Blødning i Peritoneum, hidrørende fra Løsningen af en Blomme.
Ingen Tegn til Leukæmi.

No. 49, 52, 54.

^{19/5} 1908. Podning intravenøst med Em 139 + 61.

^{15/1} 1909. Dyrene dræbt (8 Maaneder efter Indpodningen).
Sektionen viste ingen leukæmiske Forandringer.

(Alle Dyrene i 7de Generation gik til Grunde af Rakitis. Et enkelt af dem havde frembudt Tegn til en forbigaaende let Anæmi; men ved Sektionen fandtes ingen leukæmiske Forandringer).

Naar man ser tilbage paa den her meddelte Række Tilfælde af experimentel Leukæmi, viser Sygdomsbilledet sig i det hele at svare til den tidligere givne Skildring.

Inkubationstiden har regelmæssig været 1—2 Maaneder. Ofte døde Dyrene hurtigt efter Sygdommens Frembrud, i adskillige Tilfælde levede de dog flere Maaneder med Sygdommen. I det mest kroniske Tilfælde, vi har set, (No. 70) indtraadte Døden 6 Maaneder efter Indpodningen.

Blodbilledet varierer en Del i de forskellige Tilfælde, idet man ser alle Overgange fra udtalt leukæmisk Blod til ganske lette, knap paaviselige, Forandringer. I enkelte Tilfælde er der kun Anæmi. Nogenlunde tydeligt leukæmisk Blod fandtes i omtrent Halvdelen af Tilfældene. Af og til ser man ejendommelige Svingninger. Efter en Periode med lette leukæmiske Forandringer kan der f. Ex. komme en udtalt Leukæmi; hvorefter Blodbilledet atter kan forandre sig og blive omtrent normalt, samtidig med at Hæmoglobintallet stiger. I saadanne Tilfælde er man tilbøjelig til at antage en spontan Helbredelse; men det viste sig dog i Reglen, at Dyrene snart efter døde, og ved Sektionen fandtes da de sædvanlige Forandringer.

Den vigtigste Forandring i Blodbilledet er, som tidligere omtalt, de mononukleære Leukocyters Overvægt. Medens der under normale Forhold findes ca. 60% mononukleære Celler i Blodet, stiger Antallet ved Leukæmien til 90—98%. Det absolute Antal er ligeledes forøget, men i meget forskellig Grad i de forskellige Tilfælde. Formindskelsen af de polynukleære Leukocyter er væsentlig relativ, dog er de absolute Tal ved Leukæmi lave, ca. 6000 pr. mm³, imod ca. 12000 under normale Forhold. De mononukleære Celler i leukæmisk Blod ligner de tilsvarende Former i normalt Blod; dog er de ofte noget afvigende ved deres Størrelse og Farvning. Jævnlig træffes saaledes Celler med meget kraftigt blaafarvet Protoplasma. I Tilfælde med veludtalt Blodforandring er mange af Kærnerne uregelmæssigt formede, lappede eller indbugtede. Disse Celler kan maaske strængt taget ikke kaldes mononukleære, men for ikke at skabe flere Inddelinger, har vi regnet dem med til denne Gruppe, da de ingen Lighed har med de polynukleære. Foruden disse noget afvigende Former træffes næsten i alle Tilfælde de egentlige patologiske Celler: Myelocyterne. Vi er mer og mer kommet til den Opfattelse, at disse Celler er ejendommelige for Leukæmien. De træffes, omend i meget forskelligt Antal, i næsten alle Tilfælde. I enkelte Tilfælde er Myelocyterne det eneste patologiske ved Blodbilledet. Mitoser findes saa godt som konstant, i Reglen i sparsomt Antal, undertiden dog rigeligere, saa at man kan træffe 20—30 Stykker i et enkelt Præparat. Polykrom Degeneration af Erythrocyterne er et meget hyppigt Fænomen. Kærnen svulmer op og bliver blegere, medens Protoplasmet bliver mer eller mindre graaligt eller blaåt. Disse Celler ligner meget Megaloblasterne ved Menneskets Anæmi. Paa den anden Side er de ofte vanskelige at kende fra Leukocyterne, saa at Tælling af disse bliver besværlig eller næsten umulig. Foruden Farveforandringen findes der ofte, særlig i Tilfælde med stærk Anæmi, en Vaku-

olisering af Erythrocyternes Protoplasma. I sjældne Tilfælde optræder den polykrome Degeneration, uden at der samtidig er nogen Formindskelse af Hæmoglobintallet. Endelig kan man træffe Tilfælde med veludtalt Leukæmi, hvor den polykrome Forandring mangler.

Det anatomiske Fund er i de fleste Tilfælde ret ensartet. Mest konstant synes Knoglemarvsforandringen at være. I visse Tilfælde er det den eneste paaviselige Forandring, oftest findes dog desuden Svulst af Lever og Milt. Svulsten af Leveren er i Reglen meget betydelig. Medens den normale Lever vejer ca. 30 gr., er Vægten ved Leukæmi i Almindelighed 60—80 gr. og kan naa op til 120 gr. Farven er blegere og mere rødlig end normalt. I mange Tilfælde finder man Overfladen dækket af en Fibrinhinde. En analog Perisplenitis har vi derimod aldrig iagttaget. Medens den normale Hønsesmilt vejer 1—3 gr., er ved Leukæmien en Vægt paa ca. 10 gr. ikke sjælden, i enkelte Tilfælde har vi fundet Milte paa 17—19 gr. Den leukæmiske Milt er blegere, mere rødlig end den normale, der har en mørkere, mere blaalig Farve. Sekundære Processer som Trombedannelse og Blødning ses af og til.

Den mikroskopiske Undersøgelse viser forskellige patologiske Processer, hvoraf den vigtigste, som tidligere omtalt, er Ophobningen og Formeringen af store mononukleære Leukocyter i visse Kapillærgæbeter, nemlig i Benmarv, Lever og Milt. Man træffer altsaa det ejendommelige Fænomen, at de nydannede Leukocyter ikke fordeles i Blodstrømmen, men bliver liggende i de nævnte Organer, hvoraf Følgen for Leverens og Miltens Vedkommende er en Forøgelse i Størrelse, medens Knoglemarven paa Grund af de særlige anatomiske Forhold forandres paa anden Maade. Der er intet Forhold, hverken ligefremt eller omvendt, mellem Graden af Organforandringerne og Blodets Leukocytrigdom. Den leukæmiske Blodforandring er et Fænomen, der maa

sidestilles med Forandringerne i de forskellige Organer. Den kan findes eller mangle, ligesom Miltsvulsten kan findes eller mangle.

Hyperplasien af det myeloide Væv i Leveren har vi tidligere omtalt og skal ikke komme nærmere ind paa den her, saa meget mere som den i Reglen ikke findes ved den experimentelle Leukæmi. Der er derimod en Forandring, som vi tidligere kun løselig har berørt, men som fortjener en nøjere Omtale. Den bestaar deri, at de granulerede Celler, der under normale Forhold udgør Hovedbestanddelen af Knoglemarvens Bjælker, aftager stærkt i Mængde ved Leukæmien (smlg. I. Del, Fig. 4). I udtalte Tilfælde mangler de granulerede Celler helt; Bjælkerne atrofiere og svinder paa sine Steder fuldstændig bort. Man har saa et Væv tilbage, der bestaar af en prolifererende Leukocytmasse, gennemtrukket af spredte, tynde Bjælkerester. Billedet minder noget om de stærkeste Grader af Staselever, og det drejer sig vel ogsaa i begge Tilfælde om en Atrofi paa Grund af Tryk fra de udspilede Kapillærers Side. Denne Trykatrofi begunstiges særlig derved, at Marven er omgivet af en fast Knogleskal, der hindrer Parenkymet i at undvige det ødelæggende Tryk. En og samme patologiske Proces (Leukocytophobningen) frembringer altsaa saa forskellige Virkninger som Atrofi af Knoglemarven og Volumenforøgelse af Lever og Milt.

Som det fremgaar af Beskrivelsen i 1ste Del er der jo en ret stor Lighed mellem de granulerede Knoglemarvceller og Blodets polynukleære Leukocyter. Der træffes ligeledes Overgangsbilleder mellem disse to Celleformer, saa at det synes os det naturligste at antage de polynukleære Leukocyter for Afkom af Knoglemarvcellerne. Da der nu ved Leukæmien findes saavel en Aftagen af de granulerede Knoglemarvceller som af de polynukleære Leukocyter i Blodet (Antallet af disse er nemlig noget mindre end normalt), er det en nær-

liggende Tanke at sætte de to Fænomener i Forbindelse med hinanden. Man kunde altsaa tænke sig Processen paa følgende Maade: Som Følge af Infektionen kommer der en betydelig Formering og Ophobning af store mononukleære Leukocyter i Knoglemarvens Blodkar. Kapillærerne udspiles af de prolifererende Leukocytmasser og udøver et abnormt stærkt Tryk paa Bjælkerne. Dels som Følge heraf, dels paa Grund af de med Kredsløbsforandringen følgende Ernæringsforstyrrelser, formindskes Antallet af granulerede Celler i Bjælkerne, og disse kan sluttelig blive ganske atrofiske. Da samtidig Dannelsen af Erythrocyter lider, vil det være forstaaeligt, at den ejendommelige leukæmiske Proces (Hyperproduktionen af mononukleære Leukocyter i Knoglemarven) kan bevirke en Aftagen saavel af Erythrocyterne som af de polynukleære Leukocyter i det cirkulerende Blod. Med Hensyn til de polynukleære Leukocyter maa man forøvrigt tage i Betragtning, at det hypertrofierede myeloide Væv om Leverkarrene muligvis kan fungere vikarierende for Knoglemarven, hvorved det forhindres, at de polynukleære Leukocyter fuldstændig forsvinder fra Blodet selv ved total Marvatrofi.

Den her givne Fremstilling af Patogenesen for visse af de leukæmiske Fænomener hviler væsentlig paa den anatomiske Undersøgelse. Man maa naturligvis ikke oversé, at kemiske Forhold (Produktion af Lysin o. a.), paa forskellig Maade kan tænkes at spille en Rolle i Processen.

Foruden Hovedstammen (Stamme A) har vi haft to andre Leukæmistammer. Den ene af disse (Stamme B) har vi allerede beskrevet i 1ste Del i Afsnittet om Pseudo-leukæmi (Tra I, Ps I). Den anden (Stamme C), der ligeledes har sit Udspring fra en Pseudo-leukæmi, skal vi her give en kort Beskrivelse af, da den paa flere Punkter frembyder Interesse.

Leukæmistamme C.

Overførelsen lykkedes i 2 Generationer, derefter standsedes Forsøget. Materialet fra 2den experimentelle Generation anvendtes til et Forsøg, der havde negativt Resultat. Der er al mulig Grund til at tro, at Stammen kunde have været ført videre, hvis Podningen af 3de Generation var foregaaet paa den normale Maade.

Poderesultaterne ses af følgende Tabel.

Tabel III.

	Podet	Anslag
1ste Generation.....	2	2
2den —	4	2

Høne Tra IV.

Afsendt ¹⁴/₁₀ 1907 fra Tranekjær Forsøgsstation med Betegnelsen No. 19, Hold C. Det meddeles, at den har været syg i ca. 14 Dage.

Sektion: ¹⁷/₁₀ 1907. I Peritoneum en rigelig Mængde plumret Vædske. Leveren meget stor, højre Lap maaler 10 ctm i Længde, venstre 9 ctm. Overfladen har et stærkt broget og plettet Udseende, idet den er oversaaet med gullige Smaapletter paa rød Bund. Spredt ses ogsaa noget større Pletter af mere gennemskinnende Udseende. Mikroskopi viser et Væv, der væsentlig bestaar af store mononukleære Leukocyter. Hist og her ser man smalle Levercellebjelker, i det hele kun lidet fremtrædende, ofte vanskelige at erkende. Der ses endvidere spredt liggende Kapillærer, som kun indeholder Erythrocyter. Kapillærerne er paa nogle Steder udvidede til Teleangiektasier, der ligeledes indeholder Erythrocyter. Leukocytmasserne ligger derimod tydeligt udenfor Karrene. Milten af normal Størrelse og Udseende. Benmarven af normal Farve. I Kapillærerne ses næsten kun Erythrocyter. Bjælkerne indeholder kun granulede Celler, der ligger løst (kadaverøst!). Paa Peritoneum

ser man talrige hampefrøstore Knuder. Mikroskopi viser, at de bestaar af tætliggende, store, runde Celler af Udseende som mononukleære Leukocyter. Enkelte Steder ses smaa runde Knuder, omgivne af en tynd Bindevævskapsel. De bestaar af en strukturløs, klumpet Masse uden Kærner og omgivet af en Krans af tætstillede Kæmpeceller. Disse indeholder talrige smaa, regelmæssig runde Kærner, der er fordelt i hele Protoplasmets. Forskellige Steder ses større og mindre Kar, der ligesom Leverkarrene kun indeholder Erythrocyter.

Skønt Undersøgelsen af Blodet i levende Live mangler, idet vi kun havde Lejlighed til at undersøge Dyret efter Døden, forekommer det os dog berettiget at stille Diagnosen: Pseudo-leukæmi, navnlig fordi Karrene i Leveren, Benmarven og de peritoneale Knuder kun indeholdt Erythrocyter. Desuden er der en meget stor Lighed i histologisk Bygning med Høne Ste II, hvad Leveren angaar. I dette Tilfælde (se 1ste Del Side 88) fandtes Levercellebjelkerne ligeledes adskilte ved mægtige Leukocytmasser, der paa nogle Steder laa intravaskulært, i Reglen dog interstitielt; spredt i Snittet laa der Kapillærer, der kun indeholdt Erythrocyter. Der fandtes hos Ste II ingen leukæmisk Blodforandring, tværtimod var de polynukleære fremherskende (70 %) og $\frac{L}{E}$ var $\frac{1}{180}$. Da den histologiske Bygning altsaa stemmer med et sikkert Tilfælde af Pseudo-leukæmi, er det ogsaa af den Grund rimeligt at stille denne Diagnose i det foreliggende Tilfælde.

En Ejendommelighed i dette Tilfælde er de talrige Knuder paa Mesenteriet, som mikroskopisk viser sig at være Leukocytinfiltrater. Det ligger nær at betragte disse Dannelser som leukæmiske Infiltrater, men Fænomenet synes at være sjældent, idet vi aldrig har mødt noget lignende i de undersøgte Tilfælde af spontan eller experimental Leukæmi. I et Tilfælde af noget lignende Udseende, som vi undersøgte, viste Knuderne paa Mesenteriet sig at være Tumorer af adeno-

carcinomatøs Bygning, og der fandtes i Organerne overhovedet ingen Tegn til Leukæmi.

En yderligere Komplikation er de smaa Tuberkel-lignende Knuder, der fandtes spredt i de peritoneale Infiltrater. Det er næppe rimeligt, at det virkelig drejer sig om Tuberkulose; i saa Fald vilde de Dyr, der blev podede med Organerne, sikkert være blevet tuberkuløse. Om disse Knuders Natur kan vi derfor intet sikkert sige. Det kan tænkes, at det er smaa Nekroser i Infiltraterne, der er paa Veje til at resorberes ved Hjælp af Kæmpeceller; men det er ogsaa muligt, at Leukocytinfiltraterne har dannet sig sekundært om de nekrotiske Masser, der maaske skyldes helt andre Aarsager.

En Emulsion af Leveren anvendtes til Indpodning paa følgende to sunde Høns.

1ste Generation.

No. 99.

$17/10$ 1907. Intravenøst 2 cm³ Em Tra IV.

$5/12$ 1907. Hb 40.

$21/12$ 1907. Hb 8. Forøgelse af mono. Enkelte Myelocyter.

$27/12$ 1907. Hb 5. Erythrocyterne sparsomme. Leukocyterne nærmest forøgede. De store mononukleære oftest noget abnorme. Sparsomme Leukocytmitoser. En Del Myelocyter.

$$\frac{L}{E} = \frac{1}{16}. \quad \text{Differentialtælling: } \begin{cases} \text{Poly} \dots 34\% \\ \text{Mono} \dots 66\% \end{cases}$$

Dyret dræbt. ($2^{1/3}$ Maaned efter Indpodningen).

Sektion: Leveren i ringe Grad forstørret. Farven gullig. Vægt 35 gr. Mikroskopiske Billede leukæmisk, dog ikke stærkt udtalt. I Kapillærerne er der overvejende Leukocyter; men de danner kun tynde Rækker. Sparsomme Leukocytmitoser. I de større Kar overvejende Leukocyter. De periportale Cellemasser maaske lidt tykkere end normalt. Milten lille. Vægt 1,5 gr. Benmarven henflydende, rødlig. Kapillærerne fyldte med Leukocyter, medens Erythrocyterne er sparsomme.

Der ses ofte Mitoser. Bjælkerne er dels smalle atrofiske, uden granulerede Celler, dels af normalt Udseende. Paa højre Nyres Forflade ses, udfør den smalle midterste Del, en mandelformet, stor hvidlig Tumor med et Par hampefrøstore Cyster. Mikroskopi viser, at Nyrevævet er normalt. Grænsen mod Svulsten er skarp. Denne har en noget vexlende Bygning: nogle Partier er rent adenomatøse med cylindrisk, enlaget Epitel. Andre Steder ses trabekulære Cyster, og endelig er der Partier, der væsentlig bestaar af store, rundagtige Celler med sparsomme Stromadrag og af sarkomatøst Udseende.

Fundet i dette Tilfælde er jo i det hele ganske det samme, som vi kender fra Hovedstammen. Kun Nyresvulsten kræver lidt nøjere Omtale. Ved Sektionen troede vi, at det drejede sig om en leukæmisk Tumor. Mikroskopien viste som omtalt noget ganske andet, og det blev i høj Grad tvivlsomt, om det var andet end et tilfældigt Sammentræf af Leukæmi med en spontan Svulst. Denne Opfattelse bekræftedes ved, at det andet indpodede Dyr, som ogsaa fik Leukæmi, viste sig at have en ganske lignende Nyretumor. Det drejer sig derfor formodentlig hos disse Dyr om en familiær eller endemisk Tumordannelse, der har været til Stede før Indpodningen med Leukæmi.

No. 100.

¹⁷/₁₀ 1907. Intravenøst 2 cm³ Em Tra IV.

⁵/₁₂ 1907. Hb 20. Let, men tydelig Leukæmi.

¹²/₁₂ 1907. Hb 16. Kun faa Celler i det hele. Erythrocyterne sparsomme, ofte polykrome. Enkelte Myelocyter.

Differentialtælling: { Poly... 3 0/0
Mono... 97 0/0

¹⁹/₁₂ 1907. Død (2 Maaneder efter Indpodningen).

Sektion: Leveren omgivet af en klar, gul Fibrinhinde, der nedadtil danner en tyk ravlignende Masse. Leveren er

forstørret, ret stærkt rød. Vægt 64 gr. Paa Overfladen ses nogle fremspringende Smaaknuder, men paa Snitfladen er der ingen afgrændsede Svulster, derimod ses de grenede, uskarpe, leukæmiske Striber. I Kapillærerne er der mest Leukocyter, paa sine Steder er denne Forandring kun lidet udtalt, eller der ses rigelige Erythrocyter inellem Leukocyterne. En Del Mitoser. I de større Kar talrige Leukocyter. Milten lidt forstørret. Vægt. 3 gr. Benmarv graarød, typisk ved den mikroskopiske Undersøgelse. Fra højre Nyres øverste Pol udgaar en hasselnødstor bleggul Svulst, der ved Mikroskopien viser en lignende Bygning som den hos No. 99. Binyrerne af naturligt Udseende. — Tilfældet er en typisk Leukæmi.

Lever og Benmarv anvendtes til Indpodning paa følgende sunde Høns (Dværghøns).

2den Generation.

No. 97.

¹⁹/₁₂ 1907. Hb 65. Intravenøst 2 cm³ Em 100.

²/₄ 1908. Hb 15. Blodpræparat viser let Leukæmi. En Del polykrom Degeneration af Erythrocyterne. Ret talrige polynukleære Leukocyter. Sparsomme Mitoser. Ingen Myelocyter.

Differentialtælling: { Poly... 44 0/0
Mono... 56 0/0

³/₄ 1908. Død (3¹/₂ Maaned efter Indpodningen).

Sektion: I Bughulen en rigelig Mængde serøs Vædske. Leveren dækket af en Fibrinhinde. Farven rødlig. Vægt 46 gr. Mikroskopi viser Kapillærerne fulde af Leukocyter, paa sine Steder stærkt udspilede. De er meget faa Erythrocyter. Lignende Indhold i de større Kar. Milten forstørret, Vægt 5 gr. Benmarv bleggrød. I Kapillærerne flest Leukocyter, dog ogsaa en Del Erythrocyter. Ofte Leukocytmitoser. Cellerne ligger temmelig adskilt (Oedem?). I Bjælkerne mange granulerede Celler.

Tilfældet er i det hele ret typisk. Der er kun forholdsvis mange polynukleære Leukocyter i Blodet, hvad der muligvis (smlgn. Side 285) hænger sammen med den mindre udtalte Knoglemarvsforandring.

Organerne anvendtes til Centrifugeringsforsøg.

No. 98.

¹⁹/₁₂ 1907. Hb 50. Intravenøst 2 cm³ Em 100. ¹⁵/₁ 1908. Hb 45. Blodpræparat normalt. ²⁷/₅ 1908. Død (5¹/₄ Maaned efter Indpodningen). Sektion. Ingen Anæmi. Ingen Tegn til Leukæmi. Dødsarsag ikke paavist.

No. 210.

¹⁹/₁₂ 1907. Hb 65. Intravenøst 2 cm³ Em 100. ¹¹/₁ 1909. Dræbt (1 Aar efter Indpodningen). Sektion: Ingen Tegn til Leukæmi.

No. 291.

¹⁹/₁₂ 1907. Hb 55. Intravenøst 2 cm³ Em 100.

¹⁴/₁ 1908. Død (26 Dage efter Indpodningen).

Sektion: Organerne ikke anæmiske. Leveren stor, Vægt 42 gr. (NB: Dværghane!). Den er dækket af en tyk Fibrinhinde. Paa Overfladen ses talrige hvide Prikker og Streger, der pletvis er stærkt fremtrædende. Mikroskopi: Kapillærerne leukocytfuldte. I de større Kar næsten kun Leukocyter. Ingen Infiltrater. Milten noget forstørret. Vægt 2,5 gr. Benmarv graarød. Mikroskopisk ses Karrene fulde af mononukleære Leukocyter. I Bjælkerne mange smaa mørke Celler.

Det anatomiske Fund er saa veludtalt, at Tilfældet maa regnes for en Leukæmi.

Naar man betragter denne lille experimentelle Stamme, er der for det første at bemærke, at denne Stamme ligesom Stamme B (fra Tra I) har sit Udspring fra et Tilfælde af Pseudo-leukæmi. Sygdommen hos de podede Dyr forløber

paa samme Maade og giver det samme anatomiske Billede, som vi kender fra Hovedstammen. Forsøgene med denne Stamme har tilmed givet os Tilfælde med tydelig leukæmisk Blodforandring i Hænde (No. 100 og 97), hvad vi ikke opnaaede ved Stamme B. Sagen staar altsaa saaledes, at vi har fremkaldt en ægte Leukæmi ved Podning med pseudo-leukæmiske Organer. Dette, sammenholdt med at Hovedstammen, hvis Udgangspunkt var en ægte Leukæmi, i Flæng har givet leukæmiske og aleukæmiske Tilfælde, bestyrker yderligere vor Teori om Leukæmiens og Pseudo-leukæmiens Identitet.

Hvad angaar de peritoneale Knuder („Sarcomatosis peritonei“), saa har vi ikke faaet dette Spørgsmaal videre belyst. (Smlgn. 1ste Del Side 90). De i første experimentelle Generation optrædende Nyresvulster maatte opfattes som et tilfældigt Fund, der intet havde med Leukæmien at gøre. I anden experimentelle Generation var der hverken Knuder paa Peritoneum eller nogen Art af Svulstdannelse. Tilfældene var i enhver Henseende af den sædvanlige Type.

Forskellige Forsøg.

I det følgende skal vi meddele alle de Forsøg, der er anstillede med andre Formaal for Øje end det simple, at overføre Sygdommen fra Dyr til Dyr. Ved Bedømmelsen af disse Forsøg er der som Regel ingen Vanskelighed, forsaavidt de giver positivt Resultat. Anderledes stiller Sagen sig derimod, naar Udfaldet er negativt. Da det ikke er alle de podede Dyr, som faar Sygdommen, men kun ca. 40 % af dem, kan det hænde, at ikke et eneste af de podede Dyr bliver angrebet, skønt Podematerialet har været fuldstændig virulent. Det er klart, at man i saa Fald vilde faa positivt Resultat ved at gøre Antallet af Forsøgsdyr større.

Det er altsaa nødvendigt at vide, hvormange Dyr man skal anvende for at kunne slutte noget sikkert af de negative

Forsøg. For at faa Oplysninger herom har vi inddelt hele Materialet paa Tabel I (Hovedstammen) i Grupper paa 5, 8, 10 og 12 Dyr og undersøgt Fordelingen af positive Anslag i disse forskellige Tilfælde.

Tabel IV.

Positive Anslag ved 5 Dyr i Gruppen	Positive Anslag ved 8 Dyr i Gruppen	Positive Anslag ved 10 Dyr i Gruppen	Positive Anslag ved 12 Dyr i Gruppen
2	5	7	8
5	5	5	6
3	4	6	5
2	5	1	2
3	0	2	4
3	2	4	4
1	2	4	Middel: 4,8
0	2	Middel: 4,1	$\mu = 2,0$
1	4	$\mu = 2,2$	
1	Middel: 3,2		
1	$\mu = 1,8$		
3			
0			
3			
1			
Middel: 1,9			
$\mu = 1,4$			

Man ser, at Tallene falder temmelig uregelmæssigt i første Række. Der er 2 helt negative Forsøg og 5 med kun ét Anslag. Ved Anvendelse af 5 Dyr vil det altsaa ikke sjældent hælde, at man faar negativt Resultat med virulent Podemateriale.

Efterhaanden som Antallet af Dyr pr. Gruppe stiger, bliver Tallene mere regelmæssige og Udsigten til positivt Resultat forøges. Udregnes Middeltal og Middelfejl for hver Række,

kan man ved Hjælp af Fejlloven beregne, i hvor mange Tilfælde man kan vente at faa positivt Resultat (idet for Simpeltalsheds Skyld Tal < 1 regnes for 0).

Ved Anvendelse af 8 Dyr i Gruppen er Middeltallet for Anslag 3,2, Middelafrvigelsen 1,8. Ved Hjælp af Ligningen: $3,2 - x \cdot 1,8 = 1$ kan man finde, hvilket Multiplum af μ , der svarer til det laveste Anslag, nemlig 1. Man finder: $x = 1,22$; og man ved da af Fejlloven, at indenfor Grænsen 1,22 μ vil 78 % af Udslagene falde. Af de 22, der falder udenfor denne Grænde, vil Halvdelen falde ovenfor Middeltallet, altsaa være positive; medens den anden Halvdel vil være = 0. Der vil altsaa være $78 + \frac{22}{2} = 89$ % positive Forsøg.

Vi faar ved paa lignende Maade at beregne de andre Rækker følgende Resultat:

Tabel V.

	Middeltal	Middelafrvigelse	Positivt Resultat	
			beregnet	fundet
5 Dyr i Gruppen:	1,9	1,4	74 %	87 %
8 — —	3,2	1,8	89 —	89 —
10 — —	4,1	2,2	92 —	100 —
12 — —	4,8	2,0	97 —	100 —

Man ser, at de beregnede Værdier nogenlunde svarer til de fundne. De sidste er gennemgaaende noget højere, hvad der maaske delvis er tilfældigt, delvis skyldes, at der ikke er taget Hensyn til Anslag der er < 1 . En Forudsætning for Tallenes Gyldighed er, at der ikke er for store Svingninger i Virulens og Modtagelighed. En vis Foranderlighed maa man regne med; særlig syntes 2den experimentelle Generation at tyde paa en stærk Virulens, idet Anslagsprocenten var høj og Inkubationstiden kort. Som Hovedresultat af ovenstaaende Beregninger kommer vi da til, at man kun kan tillægge negative Forsøg med 5 Dyr en begrændset Værdi;

men at Resultatet er saa godt som sikkert, naar man kommer op paa et Antal af 12 Dyr.

Vi har i det følgende ved de negative Forsøg angivet den anvendte Emulsions Virulens ved almindelig Overføring. De anførte Tal bør naturligvis ikke opfattes som et Maal for Virulensen.

Filtratforsøg.

A. Filtrering gennem Filtrerpapir.

²⁹/₈ 1907. Knoglemarvemulsion 233 centrifugeredes kort og filtreredes derpaa gennem et almindeligt Dobbeltfilter. Filtratet klart; ikke mikroskopisk undersøgt.

No. 185.

²⁹/₈ 1907. Intravenøst 3 cm³ Filtrat.

⁴/₉ 1907. Hb 45. Blodpræparat normalt.

²¹/₉ 1907. Hb 55. do. do.

⁴/₁₀ 1907. Hb 55. do. do.

²¹/₁₀ 1907. Hb 35. Let Forøgelse af Leukocyterne?

²⁴/₁₀ 1907. Hb 35. + Myelocyter, + Mitoser, ellers normale Forhold.

³¹/₁₀ 1907. Hb 25. Blodpræparat som ²⁴/₁₀.

⁶/₁₁ 1907. Hb 5. Erythrocyterne sparsomme, ligger spredt. En Del polykrom Degeneration. Nogen Forøgelse af Leukocyterne. Sparsomme Myelocyter. Ingen Mitoser.

$$\frac{L}{E} = \frac{1}{5}. \quad \text{Differentialtælling: } \begin{cases} \text{Poly...} & 9\% \\ \text{Mono..} & 91\% \end{cases}$$

Kyllingen døende. Dræbt (²/₄ Maaned efter Indpodningen).

Sektion: Dyret magert, blegt. Leveren af normal Størrelse og Farver. Vægt 25 gr. Mikroskopisk ses dog i Kapillærerne Leukocytophobning. Leukocyterne danner kun smalle Rækker. Milten af normal Størrelse, Vægt 1,5 gr. Benmarv graarød. I Kapillærerne næsten kun Leukocyter. I Bjælkerne spredte granulerede Celler.

Tilfældet er i det hele en ret typisk Leukæmi.

No. 176 og 165.

²⁹/₈ 1907. Intravenøs Indpodning af Filtrat 233. Ved Undersøgelse den ⁴/₉, ²¹/₉, ²⁰/₁₀, ²¹/₁₁ 1907 fandtes normale Hæmoglobintal. ¹⁶/₁ 1908 (⁴/₂ Maaned efter 1ste Indpodning). Ny Podning.

Forsøget med disse 3 Dyr har altsaa givet ét Anslag, No. 185. Formaålet med Forsøget var, at det skulde orientere om Udsigterne ved de egentlige Filtratforsøg. Vi kunde ikke være helt sikre paa, at Filtratet var cellefrit, men paa den anden Side vilde et positivt Resultat betyde en Forskellighed fra lignende Forsøg med Svulstmateriale, ved hvilke en simpel Filtration gennem Papir er tilstrækkelig til at gøre Podematerialet uvirksomt. Forsøget tydede altsaa paa, at Sygdommens Overførelse ikke var betinget af Tilstedeværelsen af Celler, og opmuntrede stærkt til Forsøg med Filtrering gennem Kærter. Vi begyndte naturligvis med Filtre med store Porer.

B. Filtration gennem Infusoriejord.

1ste Forsøg.

Der anvendtes Lever-Milt-Benmarvemulsion 161, som først centrifugeredes i 15 Minuter med en stor elektrisk Centrifuge (2000 Omdrejninger pr. Minut). Vædsken var noget mælket, viste sig ved mikroskopisk Undersøgelse at indeholde talrige Korn, men ingen Celler. Den filtreredes derefter under Sugning gennem en saakaldt „Lilliputkærte“ af Infusoriejord. Filtratet var klart, let rødlig farvet. Ved Mikroskopi efter Centrifugering kunde der ingen Celler paavises. Filtratet indsprøjtedes intravenøst paa følgende 5 Dyr.

No. 251.

³/₁₁ 1907. Intravenøst 5 cm⁵ Filtrat 161.

⁵/₁₁ 1907. Hb 55. Blodpræparat normalt.

³⁰/₁₂ 1907. Hb. 55.

¹⁶/₁ 1908. Hb 23. Tydelig Leukæmi. En Del Myelocyter. Ingen Mitoser.

$$\frac{L}{E} = \frac{1}{8} \cdot \quad \text{Differentialtælling: } \begin{cases} \text{Poly... } 7\% \\ \text{Mono... } 93\% \end{cases}$$

²⁰/₁ 1908. Død (²/₁ Maaned efter Indpodningen).

Sektion: God Ernæringstilstand. I Abdomen en Del tynd, serøs Vædske. Paa Leverens Overflade en Fibrinhinde. Leveren stor, bleg, rødlig. Vægt 85 gr. Snitfladen ensartet. Mikroskopi viser Kapillærerne overalt leukocytyfyldte. Udvidningen dog ikke betydelig. I de større Kar overvejende Leukocyter. Milten meget stor. Vægt 10 gr. Benmarv bleg-rød, ret fast. Karrene fulde af store mononukleære Leukocyter. Kun sparsomme Erythrocyter. Ofte Leukocytmitoser. I Bjælkerne er der nogle Steder ret talrige granulerede Celler; andre Steder er de smaa mørke Celler fremherskende.

Det er i det hele et typisk Tilfælde af Leukæmi.

No. 253 og 256.

³/₁₁ 1907. Podet intravenøst med Filtrat 161. ⁵/₁₁ og ³⁰/₁₂ 1907 fandtes normale Hæmoglobintal. ²⁴/₃ 1908 (⁴/₃ Maaned efter Indpodningen) Dyrene dræbte. Sektion: Ingen leukæmiske Forandringer.

No. 257.

³/₁₁ 1907. Intravenøst 8 cm³ Filtrat 161.
⁵/₁₁ 1907. Hb 50. Blodpræparat normalt.
³⁰/₁₂ 1907. Hb 52.
²³/₁ 1908. Hb 65.
²⁷/₁ 1908. Hb 40. Blodpræparat: Begyndende Leukæmi?
¹²/₂ 1908. Hb 30. Nogen polykrom Degeneration af Erythrocyterne. Ingen tydelig Leukocytforandring.
¹⁹/₂ 1908. Hb 50.
¹³/₃ 1908. En Del polykrom Degeneration. Enkelte Myelocyter. Let Forøgelse af store mononukleære Leukocyter.
²³/₃ 1908. Dræbt. (⁴/₃ Maaned efter Indpodningen).
 Sektion: Leveren af normalt Udseende og Størrelse. Vægt 30 gr. Kapillærerne ikke udvidede, indeholder sparsomme

Erythrocyter, ingen Leukocyter. Ingen Infiltrater. Milten lille. Vægt 1,5 gr. Mikroskopi viser normal Bygning. Benmarv graarød. I Karrene ses væsentligt Leukocyter, idet der dog er Partier, hvor der er en Del Erythrocyter tilblandet.

Det drejer sig her om et Tilfælde med den ejendommelige Svingning i Tilstanden, som ofte ses i de lettere Tilfælde. Anatomisk findes kun leukæmisk Forandring af Knoglemarven, medens de andre Organer er normale.

No. 259.

³/₁₁ 1907. Intravenøst 10 cm³ Filtrat 161 (ikke forud centrifugeret).

⁵/₁₁ 1907. Hb 45. Blodpræparat normalt.

³⁰/₁₂ 1907. Hb 35. Lidt polykrom Degeneration.

⁹/₁ 1908. Hb 23. Tydelig Leukæmi. + Mitoser, + Myelocyter.

$$\frac{L}{E} = \frac{1}{6}. \quad \text{Differentialtælling: } \left\{ \begin{array}{l} \text{Poly} \dots 5\% \\ \text{Mono} \dots 95\% \end{array} \right.$$

²²/₃ 1908. Død. (⁴/₃ Maaned efter Indpodningen).

Sektion: Dyret magert. Leveren stor, Vægt 83 gr. Farven rødliggraa. I Kapillæerne mononukleære Leukocyter med sparsom Tilblanding af Erythrocyter. I de større Kar flest Leukocyter. Milten stor. Vægt 7 gr. Benmarv blegrød. I Karrene væsentligt mononukleære Leukocyter. Ofte Mitoser. Paa nogle Steder ses i Karrene store Mængder af smaa Celler med mørk Kærne og farveløst Protoplasma. (Erythroblaster?)

Tilfældet er i enhver Henseende typisk.

Der er altsaa i dette Forsøg kommet Anslag hos 3 af de 5 podede Dyr, hvad der tydeligt viser, at Cellerne ingen Rolle spiller for Overførelsen af Sygdommen. Den relativt høje Anslagsprocent tyder i Forbindelse med det hurtige og typiske Forløb paa, at Filtratet har været ligesaa virksomt som den oprindelige Emulsion. Resultatet bekræftedes af det følgende Forsøg.

2det Forsøg.

Hertil anvendtes Lever-Milt-Marvemulsion 113 + 236. Organemulsionen filtreredes først gennem Gaze og centrifugeredes derefter 6 Minutter med den store Centrifuge (2000 Omdrejn. pr. Minut). Den opaliserende Vædske filtreredes derpaa under Sugning gennem en lignende Kærte som i forrige Forsøg. Filtratet var ganske klart og viste sig cellefrit ved mikroskopisk Undersøgelse. Det blev indsprøjtet intravenøst paa 5 unge Haner.

No. 77.

- ¹⁷/₁ 1908. Intravenøst 5 cm³ Filtrat 113 + 236.
²³/₁ 1908. Hb 55. Blodpræparat normalt.
²³/₃ 1908. Hb 20. Let Leukæmi. + Myelocyter, + Mitoser.
³¹/₃ 1908. Hb 10. do. do.

Differentialtælling: { Poly ... 12 0/0
 { Mono .. 88 0/0.

Dræbt (2¹/₂ Maaned efter Indpodningen).

Sektion: Leveren forstørret, bleg. Vægt 62 gr. Kapillærerne fulde af mononukleære Leukocyter. Ofte Mitoser. I de større Kar væsentlig Leukocyter. Ingen Infiltrater. Milten stor, Vægt 10 gr. Benmarven graarød. Mikroskopisk: typisk leukæmisk Billede.

Tilfældet er en i alle Henseender typisk Leukæmi.

No. 78, 79, 80. 81.

- ¹⁶/₁ 1908. Podet intravenøst med Filtrat 113 + 236.
²³/₁ 1908. Hæmoglobintal normale.
⁸/₈ 1908. Ny Indpodning (6³/₄ Maaned efter 1ste Podning).

Forsøget giver altsaa det Resultat, at af 5 podede Dyr viser ét (No. 77) positivt Anslag. Da Inkubationstid og Forløb i dette Tilfælde er ganske „normale“, kan man ligesom i det forrige Forsøg drage den Slutning, at Filtrationen næppe har skadet Materialets Virulens.

C. Filtration gennem Berkefeld-Kærter.

Til Forsøget anvendtes en Emulsion af Lever, Milt og Benmarv (fra Nr. 232) i en meget rigelig Mængde 0,9 % *NaCl*-opløsning (15 : 350). Denne Emulsion centrifugeredes 10 Minuter i den store Centrifuge, som gik med fuld Fart (4000 Omdrejninger pr. Minut). Den opaliserende Vædske pipetteredes forsigtigt af og filtreredes under Sugning gennem et Berkefeld-filter. Filtratet, der var ganske klart, indsprøjtedes intravenøst paa 6 Høns, 10 cm³ paa hver.

No. 70.

²⁰/₂ 1908. Hb 60. Intravenøst 10 cm³ Filtrat 232.

²/₄ 1908. Hb 25. Begyndende Leukæmi. Polynukleære mangler næsten fuldstændigt. En Del Myelocyter og sparsomme Mitoser.

⁹/₄ 1908. Hb 35.

¹⁸/₄ 1908. Hb 50. Blodpræparat: ingen tydelig Forandring.

⁷/₅ 1908. Hb 30. do. do.

¹⁴/₇ 1908. Ser daarlig ud, men er ikke bleg.

²⁰/₈ 1908. Død (6 Maaneder efter Indpodningen).

Sektion: Leveren meget stor, af rødlig Farve. Vægt 110 gr. Mikroskopisk ses Kapillærerne stærkt leukocytfyldte og udspilede. Der er en Del Mitoser. Erythrocyterne sparsomme. I de større Kar er der talrige Leukocyter; omtrent lige mange Leuko- og Erythrocyter. Der ses endvidere talrige større og mindre Infiltrater omkring Portagrenene. Disse Infiltrater indeholder to forskellige Cellearter, nemlig dels de sædvanlige granulerede Celler, dels smaa Celler med mørk rund Kærne og ufarvet Protoplasma. Disse sidste udgør Hovedmassen af Infiltraterne. De to Celleformer danner sammenhængende Masser, der ikke blander sig indbyrdes. Milten enorm stor. Vægt 17 gr.! Mikroskopi viser Masser af store mononukleære Leukocyter, der stikker stærkt af mod de smaa mørke Stroma-

celler. Benmarv bleg rød, blød. Karrene udvidede, indeholder næsten kun mononukleære Leukocyter. Bjælkerne smalle, atrofiske, indeholder smaa Celler med mørke Kærner, medens de granulerede Celler næsten helt mangler. Nyrerne store. Højre Nyre vejer 15 gr. Farven bleg rød. Ingen Tegning paa Snitfladen. Mikroskopisk ses Kanalerne adskilte ved Leukocytmasser af samme Bredde som Kanaltværsnittet. Det viser sig at være Kapillærerne, der er stærkt udspilede af store mononukleære Leukocyter, medens de kun indeholder sparsomme Erythrocyter. Enkelte Mitoser. I de større Kar næsten kun Leukocyter. Fra Ovariet udgaar der en hønseægstor, fast, noget buklet Svulst, der ved Mikroskopien viser sig at være et fasciculært Tencellesarkom. Det drejer sig om korte Tenceller. Stromaet meget fint. Snit af Hjærteblodet viser overvejende Erythrocyter; paa nogle Steder ses sammenhængende Masser af Leukocyter, der alle er mononukleære.

Dette Tilfælde er jo i flere Henseender interessant. Den leukæmiske Blodforandring var paa et vist Tidspunkt ret veludtalt til Stede. Senere forsvandt den fuldstændigt, og vi følte os, efterhaanden som Tiden gik, overbeviste om, at Dyret var kommet sig. Vi raader derfor heller ikke over nogen Blodundersøgelse fra den sidste Levetid, men efter Undersøgelsen af Hjærteblodet at dømme har der kun været en lettere Leukocytforøgelse til Stede. Ejendommelig er det for en experimentel Leukæmi overordentlig langtrukne Forløb, idet der gaar 6 Maaneder fra Indpodningen til Dyrets Død. Man kunde være tilbøjelig til at sætte det kroniske Forløb i Forbindelse med, at Podematerialet var blevet centrifugeret stærkt og filtreret gennem et tæt Filter. Det var jo ikke utænkeligt, at en Formindskelse af det indpodede Smitstofs Mængde vilde nærme Forholdene mere til den spontane Sygdom, ved hvilken der jo sikkert overføres langt mindre Mængder af Smitstoffet. Imod denne Tydning taler dog, at Inkubationstiden var ganske

„normal“, nemlig kun $1\frac{1}{2}$ Maaned. Hvad nu end Aarsagen til det kroniske Forløb er, saa er det iøjnefaldende, at de anatomiske Forandringer har naaet en høj Grad, og at vi finder Processer, som ellers kun ses i de spontane Tilfælde. Foruden at den sædvanlige Svulst af Lever og Milt er særlig stærkt udviklet, er der som nyt kommet til: Forstørrelsen af Nyrerne, der mikroskopisk viser sig at skyldes intravaskulær Leukocytophobning. Billedet ligner flygtigt det, der ses i visse spontane Tilfælde f. Ex. Tra IV, men her laa Leukocytmasserne interstitielt. En anden Forandring, som vi ligeledes møder for første Gang ved den experimentelle Sygdom, er de periportale Infiltrater i Leveren. Det viser sig altsaa, at vi i sin Tid havde Ret, da vi udtalte den Formodning, at Leverinfiltraterne var et Fænomen, der optraadte senere i Sygdommen, og som vi i Reglen ikke opnaaede at se paa Grund af det hurtige Forløb. Endelig maa vi fremhæve den stærkt udtalte Atrofi af Knoglemarvbjælkerne.

No. 71, 72, 73, 74, 76.

$20\frac{1}{2}$ 1908. Intravenøs Podning med Filtrat 232. Dyrene blev ofte undersøgt og viste stadig normale Hæmoglobintal. Kun hos No. 74 var Tallene paafaldende høje (80—90). No. 71 døde $2\frac{1}{1}$ 1908, No. 73 $9\frac{1}{12}$ 1908, No. 74 $28\frac{1}{8}$ 1908. No. 72 og 76 dræbtes $11\frac{1}{1}$ 1909. Sektionen viste hos disse Dyr Rakitis, men ingen leukæmiske Forandringer.

Ser vi tilbage paa Filtratforsøgene, kan vi betragte det som sikkert fastslaaet, at cellefri Filtrater er i Stand til at fremkalde Sygdommen. Der er herved paavist en gennemgribende Forskellighed fra de ægte Svulster, som aldrig lader sig overføre undtagen ved Hjælp af celleholdigt Materiale. Den BANTY'ske Opfattelse af Sygdommen som en sarkomatøs Degeneration af de bloddannende Organer maa derfor forkastes.

Man maa opfatte Leukæmien som en Infektions-
sygdom.

Vanskeligere at besvare er det næste Spørgsmaal, der møder os, nemlig om Naturen af den sygdomsvækkende Mikrob. Dette Spørgsmaal lader sig kun delvis besvare udfra Forsøgene og de øvrige Undersøgelser. Det forekommer os ikke videre sandsynligt, at det drejer sig om Bakterier. Det er lige saa lidt lykkedes os som andre Undersøgere at paa-
vise saadanne, hverken ved direkte Mikroskopi eller ved Kultur. De af forskellige Undersøgere (LÖWITT, PAPPENHEIM) paaviste Dannelser har vi ogsaa set, men vi finder det ganske ubevist, at det skulde være Parasiter. Spirochæter har vi søgt efter, men ikke fundet, hverken i Blodpræparater eller i Udstrygningspræparater fra Organerne.

Størrelsen af de ukendte Mikrober lader sig til en vis Grad bedømme ved Hjælp af Filtratforsøg. Forsøgene med Infusoriejordkærter, som er meget brugelige til Afgørelse af Spørgsmaalet om Cellernes Betydning, siger kun meget lidt med Hensyn til Virus Størrelse, idet de tillader Kokker at passere. Berkefeldkærterne er tættere, men lader dog smaa Baktierformer gaa igennem. Forsøg med Chamberland-Filtration har vi foreløbig ikke udført.

Filtratforsøg maa jo altid bedømmes med en vis Varsomhed, idet ikke alene Porevidden, men ogsaa Filtrets Tykkelse, Kimenes Antal og Vædskenes Albuminholdighed spiller en Rolle. Filtrerbarhed beviser ganske vist Tilstedeværelsen af smaa Former, men modbeviser ikke Existensen af større, som tilbageholdes af Filtret. Man kender en Række Sygdomme, hvis Mikrober ikke lader sig paa-
vise direkte eller ved Kultur, og hvis Smitsstof er i Stand til at passere Berkefeldfiltre (Mund-
og Klovesyge, Peripneumoni, gul Feber o. a.). Da Undersøgelsen viser det samme for Leukæmiens Vedkommende, maa denne derfor foreløbig henregnes til Sygdommene med filtrerbart Virus. Om de ukendte Mikrobers Størrelse véd

man som sagt kun meget lidt; man kan saaledes ikke sige, om de er „ultravisible“ eller ikke.

Centrifugeringsforsøg.

Ved en tilstrækkelig kraftig Centrifugering kan man som bekendt centrifugere Bakterier ned. Naar det drejer sig om Centrifugering af Legemer, der er endnu mindre end Bakterier, vil Vanskeligheden voxe, idet Overfladen af de smaa Legemer bliver relativt meget stor, hvad der betinger en betydelig Gnidningsmodstand mod Vædskedelene; og der vil komme et Punkt, da en Bundfældning ved Hjælp af Centrifugering praktisk talt er umulig. Man kunde altsaa tænke sig at benytte den større eller mindre Vanskelighed for Centrifugering som Maalestok for Størrelsen af de „usynlige“ Mikrober. Vi har desværre kun højst ufuldstændig undersøgt dette Forhold. Til Forsøget anvendtes Emulsion 97, hvis Virulens ikke er prøvet ved Kontrollforsøg. Emulsionen blev først centrifugeret 2 Minuter, derpaa filtreret gennem en Berkefeldkærte. Det klare Filtrat blev centrifugeret kraftigt i den store Centrifuge (4000 Omdrejninger) i 2 Gange 2 Timer. Temperaturen steg til 28° Celsius under Centrifugeringen. Pudevædsken toges derpaa forsigtigt ved Hjælp af en Sprøjte fra de øverste Vædskeleg og indsprøjtedes intravenøst paa 6 unge Høns den 4/4 1908. Dyrene undersøgte flere Gange. De viste stadig normale Hæmoglobintal og befandt sig i det hele vel.

12/10 1908 (6 Maaneder efter Indpodningen) dræbtes Dyrene. De var alle fuldstændig normale, frembød ingen Tegn til Leukæmi. Forsøget var altsaa negativt, men tillader paa Grund af det lille Antal Forsøgsdyr ingen sikre Slutninger. Foreløbig er vi paa Grund af det positive Udfald af Berkefeld-Forsøget, hvor der ogsaa anvendtes Centrifugering, tilbøjelige til at tro, at det maa være temmelig smaa Mikroorganismer, der fremkalder Leukæmien.

Opbevaring af Podematerialet ved forskellige Temperaturer.

Foruden at vi ved direkte Forsøg har undersøgt Smitstoffets Holdbarhed ved forskellige Temperaturer, har vi ved forskellige Lejligheder gjort spredte Iagttagelser herover. Podematerialet var i nogle Tilfælde ganske friskt, andre Gange 12—24 Timer gammelt, uden at dette tilsyneladende havde nogen Indflydelse paa Resultatet. I et enkelt Tilfælde (Tra IV) gik der over to Døgn mellem Dyrets Død og Indpodningen, som gav positivt Resultat. I ét af Filtratforsøgene fik vi positivt Resultat efter 24 Timers Opbevaring i Isskab. I et andet Tilfælde fik vi positivt Resultat ved Opbevaring af Organemulsionen i samme Tid.

Opbevaring ved 37° i 42 Timer.

Der anvendtes til Forsøget Leverstykker, $2 \times 1 \times 0,5$ cm³ store, fra No. 144. Stykkerne havde været opbevarede i Termostaten i sterile Glas. Vævet viste sig at være meget mørt, let at udrøre i Morter med Kogsaltopløsning. Emulsionen indsprøjtedes intravenøst paa 5 Høns den ²/₁₀ 1907. (Den normale Em. 144 gav 50 % Anslag.)

De 4 Dyr: No. 180, 183, 191 og 199 viste ved en Række Undersøgelser normalt Hæmoglobintal og normalt Blodbillede. De blev dræbt ¹⁰/₇ 1908 (9 Maaneder efter Indpodningen). Sektionen viste ganske normale Forhold, ingen Tegn til Leukæmi.

Den 5te, Nr. 179 viste følgende:

²/₁₀ 1907. Hb 55. Indpodning.

¹⁷/₁₀ 1907. Hb 45. Blodpræparat normalt.

⁷/₁₁ 1907. Hb 20. Polynukleære sparsomme. Nogen Forøgelse af de smaa Lymfocyter. Ingen Mitoser eller Myelocyter. Talrige Blodplader.

¹³/₁₁ 1907. Hb 50. Blodpræparat normalt.

¹²/₁₂ 1907. Hb 50.

$^{12/5}$ 1908. Fuldstændig rask. Dræbt (7 Maaneder efter Indpodningen).

Sektion viste normale Organer. Ingen Tegn til Leukæmi.

Skønt dette sidste Dyr altsaa havde en forbigaende Anæmi, mener vi dog, at Forsøget maa regnes til de negative, da Blodbilledet ikke viste de ejendommelige leukæmiske Træk.

Opbevaring i 7 Dage ved ca. 8° C.

Til Forsøget anvendtes Organerne fra No. 244 (normalt Anslag: 20 0/0), som opbevaredes den nævnte Tid i Isskab og derpaa blev udrørt med Kogsaltopløsning som sædvanlig. Emulsionen indsprøjtedes den $^{30/12}$ 1907 paa 5 Høns: No. 86, 87, 88, 89 og 90. De holdt sig stadig raske. De blev dræbt $^{14/8}$ 1908 ($7^{1/2}$ Maaned efter Indpodningen). Sektionen viste ingen Tegn til Leukæmi hos nogen af dem, derimod var der lidt Tuberkulose hos de tre.

Opbevaring i 6 Dage ved 2° C.

Forsøget udførtes som det foregaaende. Der anvendtes Em 56 (normalt Anslag: 60 0/0) som $^{26/9}$ 1908 indsprøjtedes intravenøst paa 5 Høns: No. 16, 17, 18, 19 og 20. Ingen af disse Dyr blev syge, de dræbtes $^{12/5}$ 1909. Sektion: Ingen Tegn til Leukæmi.

Resultatet af Opbevaringsforsøgene har altsaa i det hele taget været negativt, hvad der har overrasket os noget. Det første Forsøg (Opbevaring ved 37°) trænger af forskellige Grunde til Gentagelse. Lignende Forsøg med Svulster giver sædvanlig negativt Udfald ved Indpodningen, idet Svulstcellerne ødelægges af Autolysen. Men heller ikke ved sikre Infektionssygdomme, f. Ex. Trypanosom sygdommen, faar man positivt Anslag ved saadanne Forsøg, idet Parasiterne formodentlig dræbes af Gifte, der dannes ved Cellernes Autolyse.

Mærkeligt er det derimod, at Opbevaringen ved lavere Temperatur er mislykket, da man baade ved Infektionssygdomme

og ved Svulster er i Stand til at bevare Materialets Virulens ved Opbevaring i Kulden.

Egentlige Forsøg over Temperaturens Indflydelse (Maximum, Svækkelse, Minimum) har vi ikke anstillet.

Forskellige Indpodningsmaader.

I de første Overførelsesforsøg anvendte vi ofte Indpodning samtidig intravenøst, intraperitonealt og subkutant, da man ikke paa Forhaand kunde vide, hvilken Metode der var den virksomste. Da det viste sig, at den intravenøse Podning var virksom alene, gik vi over til denne som Normalmetode. Vi har siden gjort nogle Forsøg med de andre Indpodningsmaader.

Intraperitoneal Podning.

Til Forsøget anvendtes Em 77 efter 24 Timers Henstand i Isskab. $\frac{1}{4}$ 1908 podedes 5 Høns.

No. 56.

$\frac{1}{4}$ 1908. Hb 50.

$\frac{30}{6}$ 1908. Hb 40. Talrige polykrome Erythrocyter. Enkelte Myelocyter.

$\frac{3}{7}$ 1908. Død (3 Maaneder efter Indpodningen).

Sektion: I Peritoneum 10 cm³ gullig, let uklar Vædske. Ingen Knuder. Leveren stor, Vægt 63 gr. Farven rødlig. I de store Hepaticagrene er der Tromber. Mikroskopi viser Kapillærerne udvidede og stærkt fyldte med Leukocyter og Erythrocyter, idet snart de første, snart de sidste er fremherskende. I de større Kar er der flest Leukocyter. Milten lille, Vægt 1,5 gr. Benmarv lidt bleg og géléagtig. I Kapillærerne er der flest Leukocyter, dog ogsaa en Del Erythrocyter. I Bjælkerne er de granulerede Celler noget sparsomme.

Nr. 55 og 59

dræbtes $\frac{15}{1}$ 1909 (9 Maaneder efter Indpodningen). Sektionen viste ingen Tegn til Leukæmi.

No. 57.

Død $8/12$ 1908 (8 Maaneder efter Indpodningen). Sektion: Rakitis, ingen Leukæmi.

No. 58.

Død $25/9$ 1908 (6 Maaneder efter Indpodningen). Sektion: Ingen Leukæmi, stærk Rakitis.

Intraperitoneal Podning har altsaa givet positivt Resultat, idet No. 56 viste de kendte Forandringer. Mod den Indvending, at Leversvulsten kunde skyldes Stase paa Grund af Trombose, og at Tilfældet altsaa kunde være tvivlsomt, kan gøres gældende, at Organerne ved Indpodning viste sig virulente (60 0/0). Den Omstændighed, at der ikke fandtes Knuder paa Peritoneum, taler imod, at det skulde være en Svulstdannelse.

Subkutan Podning.**1ste Forsøg:**

Der anvendtes Em 244 (normalt Anslag: 20 0/0) som indsprøjtedes $23/12$ 1907 under Ryghuden paa 5 sunde Høns, 10 cm³ paa hver. Dyrene holdt sig raske, viste ved flere Undersøgelser normalt Hæmoglobintal. $3\frac{1}{4}$ Maaned efter Indpodningen var der intet sygeligt at opdage ved dem, og de fik nu 2den Indpodning, intravenøst, med Anslag hos én (No. 93).

2det Forsøg.

$11/12$ 1908 indsprøjtedes 4 cm³ Em 81 (Virulens ukendt) paa 4 sunde Høns: No. 11, 12, 13, 14. No. 12 og 14 døde $1\frac{1}{2}$ Maaned, No. 13 to Maaneder efter Indpodningen. Sektion: Rakitis, ingen Leukæmi. No. 11 lever og er rask.

3die Forsøg.

Det drejer sig her kun om et enkelt Dyr:

Nr. 139.

$30/9$ 1907. Subkutant 10 cm³ Em 144.

- ¹⁴/₁₀ 1907. Hb 60. Blodpræparat normalt.
⁷/₁₁ 1907. Hb 50.
⁵/₁₂ 1907. Hb 60.
⁷/₂ 1908. Indpodning af Sarkomvæv.
¹/₄ 1908. Hb 20. Erythrocyter ofte polykrome. Ingen leukæmiske Forandringer.
⁹/₄ 1908. Hb 10. Begyndende Leukæmi?
¹⁸/₄ 1908. Hb 15. Tvivlsom Leukocytforøgelse.
¹⁹/₅ 1908. Hb 15. do. do. Dræbt
 (8¹/₂ Maaned efter Podningen).

Sektion: God Ernæringstilstand. Leveren stærkt gul. Mikroskopi viser at Kapillærerne er tomme. I de større Kar sparsomme Celler, væsentlig Erythrocyter. Milten forstørret, 5 gr. Benmarv bleg rød. Mikroskopi viser en Bygning, der er noget vanskelig at tyde. Der synes at være en Sklerose af Vævet. Mange Steder er Billedet dog som ved Leukæmi med leukocytfyldte Kapillærer, Mitoser, sparsomme Erythrocyter og Aftagen af de granulerede Celler i Bjælkerne.

Den subkutane Podning har givet os negativt Resultat. Det positive Resultat hos No. 139 kan man ikke lægge Vægt paa. Bortset fra, at Tilfældet i det hele er atypisk, er der en Mulighed for, at Dyret er inficeret ved Smitte fra de andre Dyr i Buret, da den i længere Tid levede i en Flok, hvor der jævnlig opstod Leukæmi hos de indpodede Dyr.

For Fuldstændigheds Skyld skal vi her nævne, at vi har gjort et Forsøg med Overførelse ved Smitte. Det drejer sig kun om 3 Dyr, der i ca. 6 Maaneder opholdt sig i den nævnte Flok. Ingen af dem blev angrebet af Sygdommen.

Gentagne Indpodninger.

I disse Forsøg er der kun Tale om intravenøs Podning. Formaålet med Forsøget var dels at udnytte de Dyr, der ikke

havde vist Anslag, dels muligvis at faa Oplysninger om, hvorvidt Uimodtageligheden var en forbigaaende eller blivende Egenskab hos disse Dyr.

No. 65.

³¹/₃ 1908. 1ste Indpodning (Em 77).

⁸/₈ 1908. 2den Indpodning (Em 51).

³/₉ 1908. Hb 72. En Del polykrome Erythrocyter + Mitoser.

¹¹/₉ 1908. Hb 70. Blodbillede uforandret.

¹⁸/₉ 1908. Hb 30. Let Leukæmi. Talrige Mitoser. Spar-somme Myelocyter, enkelte med Kæmpegranula.

Differentialtælling: $\left\{ \begin{array}{l} \text{Poly} \dots 15\% \\ \text{Mono} \dots 85\% \end{array} \right.$

²⁰/₉ 1908. Død (¹/₂ Maaned efter 2den Podning).

Sektion: Leveren stor, bleggraa. Vægt 92 gr. Mikroskopi viser Kapillærerne leukocytfyldte. I de større Kar væsentlig Leukocyter. Ingen Infiltrater. Milten stor, Vægt 7 gr. Benmarv graarød, noget henflydende. Mikroskopi viser: Kapillærerne leukocytfyldte. Bjælkerne atrofiske med sparsomme granulerede Celler. Nyrerne forstørrede, noget hvidprikkede. Mikroskopisk intet abnormt.

Tilfældet er altsaa en typisk Leukæmi, der optræder med den sædvanlige Inkubationstid efter 2den Indpodning. Det er derfor sandsynligt, at det er denne, der har været virksom og ikke den første. En Ejendommelighed ved Tilfældet er, at Anæmien ikke udvikler sig strax ved Sygdommens Begyndelse. Vi vil blot notere dette Fænomen, uden at søge at give nogen Forklaring derpaa.

No. 81.

¹⁶/₁ 1908. 1ste Indpodning (Filtrat 113 + 236).

⁸/₈ 1908. 2den Indpodning (Em 51).

³/₉ 1908. Hb 90. Blodpræparat normalt.

¹⁹/₉ 1908. Hb 80. Lidt polykrom Degeneration, ellers intet.

²⁶/₉ 1908. Hb 85. Blodpræparat normalt.

¹¹/₁₂ 1908. Død (4 Maaneder efter 2den Podning).

Sektion: Leveren omgivet af en Fibrinhinde. Den er stor, af ret normal Farve. Vægt 76 gr. Mikroskopi: Kapillærerne fulde af Leukocyter, dog ikke stærkt udspilede. I de større Kar næsten kun Erythrocyter. Lidt Forøgelse af det periportale Væv. Milten stor. Vægt 7,5 gr. Benmarv temmelig rød, men meget henflydende. Mikroskopi: I Kapillærerne overvejende Leukocyter. Bjælkerne ofte atrofiske. De granulerede Celler formindskede i Antal.

Tilfældet er jo anatomisk ganske typisk. Ligesom hos No. 65 er Sygdommen opstaaet i Tilslutning til den 2den Indpodning, der derfor maa regnes for at have været den virksomme. Ligesom hos No. 65 er der den Ejendommelighed, at Sygdommen ikke begynder med Anæmi; tværtimod er Hæmoglobintallet højere end normalt.

Nr. 282.

²³/₁₂ 1907. Hb 70. 1ste Indpodning (Blod 244).

³/₇ 1908. Hb 65. 2den Indpodning (Em 56).

²¹/₈ 1908. Hb 50. Blodpræparat: Sparsomme Myelocyter.

Tilvæxt af mono?

²⁷/₈ 1908. Hb 50. Langt flere Myelocyter.

³/₉ 1908. Hb 40. Begyndende Leukæmi. + Mitoser.

⁴/₉ 1908. Afsendt til Prof. M. JACOBY, Berlin, som meddeler følgende:

²/₁₀ 1908. Hb 30 { Leukocyter: 75000
Erythrocyter: 1,541000

³/₁₁ 1908. Hb 30 { Leukocyter: 162000
Erythrocyter: 1,250000

¹/₁₂ 1908. Leukocyter: 127000

¹⁹/₁₂ 1908. Dræbt. (⁵/₂ Maaned efter 2den Indpodning).

Sektion: Leveren maaske noget svullen. Mikroskopisk talrige leukæmiske Foci. Milten forstørret, bleg. Knogle-

marv ganske lys. Mikroskopisk ses mange store mononukleære Leukocyter, medens Erythrocyterne og de granulerede Celler er formindskede i Antal.

Leukæmien har udviklet sig efter 2den Indpodning. Ogsaa i dette Tilfælde er det paafaldende, saa længe det varer, før Anæmien udvikler sig. I Begyndelsen var Forekomsten af Myelocyter omtrent det eneste patologiske i Blodet.

Nr. 83, 84, 85.

¹⁶/₁ 1908. 1ste Indpodning med Emulsion 113 + 236.
³/₇ 1908 (5¹/₂ Maaned senere) 2den Indpodning (Em 56).
 No. 83 dræbtes ¹¹/₉ 1908. No. 84 døde ⁷/₁₁ 1908, No. 85
¹⁹/₁₀ 1908. Hos disse Dyr fandtes ved flere Undersøgelser polynukleær Hyperleukocytose, men ingen Aftagen af Hæmoglobinet. Sektionen viste hos alle tre Tuberkulose, derimod ingen leukæmiske Forandringer.

No. 62, 67, 69.

³¹/₃ 1908. 1ste Podning (Em 77). ⁸/₈ 1908. 2den Podning med Em 51 (4¹/₄ Maaned senere). No. 62 og 69 dræbtes ¹¹/₁ 1909, No. 69 ²⁷/₁₂ 1908. Sektionen viste ingen leukæmiske Forandringer hos disse Dyr.

Nr. 78, 79, 80.

¹⁶/₁ 1908. 1ste Podning (Filtrat 113 + 236). 6³/₄ Maaned senere, den ⁸/₈ 1908, 2den Indpodning (Em 51). No. 78 døde den ²⁷/₁₀ 1908, No. 79 ²⁷/₁₀ 1908, No. 80 dræbtes ¹¹/₁ 1909. Sektionen viste ingen leukæmiske Forandringer hos disse Dyr.

Ser vi tilbage paa disse Forsøg, er Resultatet, at vi i 3 af 12 Tilfælde har faaet Anslag ved 2den Indpodning. Dette tyder altsaa paa, at Uimodtageligheden ikke er en ganske konstant Egenskab. Der kunde gøres den Indvending mod saadanne Forsøg, at det var vanskeligt at vide, hvilken af de to Indpodninger, der i Virkeligheden havde frem-

kaldt Sygdommen, da denne jo af og til kan have et ret kronisk Forløb. Forholdet er imidlertid det, at der var gaaet lang Tid efter 1ste Indpodning, hvor Dyrene havde været fuldstændig raske (henholdsvis $4\frac{1}{4}$, $6\frac{3}{4}$ og 7 Maaneder). Sygdommen optræder nu med den sædvanlige Inkubationstid (1—2 Maaneder) efter 2den Podning. Det forekommer os derfor det naturligste at antage, at det er denne, der har virket inficerende. I alle 3 Tilfælde er der, som omtalt, den Mærkelighed, at Sygdommen begynder uden Anæmi.

Endelig skal vi kort nævne et Forsøg, hvor 1ste Indpodning var subkutan (Forsøget Side 308), 2den Podning intravenøs. Der podedes 5 Høns med positivt Anslag hos én (No. 93). Da Forsøgene med subkutan Podning har givet negativt Resultat, maa 2den Indpodning i dette Tilfælde sandsynligvis sættes i Klasse med de sædvanlige 1ste Podninger.

Forskellige mindre Forsøg.

Forstærkning af Virulensen.

Forsøgene med Leukæmi er i det hele langvarige og kræver megen Plads, da man maa arbejde med forholdsvis mange Forsøgsdyr. Vi har derfor haft rig Lejlighed til at føle Savnet af en maximal virulent Stamme, som kunde give baade en høj Anslagsprocent og et hurtigt Forløb af Sygdommen. Det var nu tænkeligt, at man kunde opnaa de samme Fordele ved et passende Udvalg eller ved en eller anden Forbehandling af Forsøgsdyrene. Det saa f. Ex. ud til, at der var en stærk Modtagelighed i 2den experimentelle Generation af Hovedstammen. Til dette Forsøg anvendtes Kyllinger, og vi har derfor senere atter prøvet, om unge Dyr var særligt modtagelige. Resultatet var imidlertid ganske negativt (7de Generation). Vi har dernæst prøvet at forøge Modtageligheden ved at holde Dyrene paa Smalkost. Resultatet var fuldstændig negativt. Intet af de anvendte 3 Dyr

(No. 83, 84, 85) fik Leukæmi. Endelig har vi forsøgt Aareladning. Det drejer sig om to af Dyrene i 5te Generation: No. 63 og 66. Af disse var der ingen Virkning at spore hos No. 63. Hos No. 66 begyndte Sygdommen allerede at vise sig paa 11de Dag, men havde forøvrigt ingen særlig voldsom Karakter. Dyret kom sig fuldstændigt ved Arsenbehandling, der blev indledet i Tilslutning til en spontan Opgang i Tilstanden. Hvis der altsaa overhovedet har været en Virkning af Blodudtømmelsen, hvad der er lidt tvivlsomt, saa har den i hvert Fald ikke formaaet at skabe Modtagelighed hos ethvert indpodet Dyr.

Forsøg med Viskosesække.

Der anvendtes 5 Høns No. 263, 273, 283, 284, 290. Gennem et lille Bugsnit indlagdes i Peritoneum en steriliseret Viskosesæk, fyldt med Em 161. Indgrebet, der foretoges ³/₁₁ 1907, taaltes godt. Dyrene undersøgte gentagne Gange, men viste aldrig Tegn til Sygdom. De dræbtes, to af dem 8 Maaneder, tre 11 Maaneder efter Indpodningen. Sektionen viste ganske normale Organer. Ingen Tegn til Leukæmi. Ingen Vædske i Peritoneum, ingen Knudedannelse. Viskosesækkene viste sig at være vanskelige at finde, idet de var ganske sammenfaldne og indlejrede i Bindevæv. Forsøget havde til Formaal at undersøge, om det var muligt at inficere Dyrene paa denne Maade, eller om der muligvis kom en eller anden Intoxikation (som ved de bekendte Peripneumoniforsøg). Det blev anstillet paa et Tidspunkt, da vi endnu ikke kendte Resultatet af Filtratforsøgene, og Meningen var at udtage Sækken efter en passende Tids Forløb, naar Cellerne kunde antages at være døde, og anvende Vædsken til Indpodning paa nye Dyr. Denne Del af Forsøget tabte imidlertid paa Grund af Udfaldet af Filtratforsøgene sin Interesse og blev derfor ikke udført.

Indpodning paa andre Dyrearter.

- 1) 6 Perlehøns podedes intravenøst $^3/_{11}$ 1907 med Em 161 og anden Gang $^{16}/_{1}$ 1908 med Em 113 + 236. De blev dræbt 8 Maaneder efter 2den Indpodning. Sektionen viste ganske normale Organer. Ingen Tegn til Leukæmi.
- 2) 1 Kalkun podedes intravenøst med Em 77. Den var stadig rask. Blev dræbt efter 5 Maaneders Forløb. Sektionen viste normale Organer. Ingen Leukæmi.
- 3) 6 Duer podedes intravenøst $^{23}/_{12}$ 1907 med Em 244. En af dem døde $^6/_{3}$ 1908 af en akut Sygdom, de andre dræbtes $^{10}/_{9}$ 1908. Hos ingen af dem fandtes leukæmiske Forandringer.
- 4) 2 Kaniner podedes intravenøst $^{24}/_{10}$ 1907, med Em Ps A. Sektionen viste ingen Tegn til Leukæmi.

Disse Forsøg, som alle er negative, er naturligvis ikke helt overbevisende. For det første er Tallene smaa, om end der ved Perlehønsforsøget er bødet herpaa ved 2 Indpodninger; men navnlig maa man regne med Muligheden af en ganske svag Modtagelighed, som smaa Forsøg ingen Oplysninger giver om.

For Overskuelighedens Skyld har vi samlet Tallene for alle Forsøgene i hosstaaende Tabel:

Tabel VI.

		Podet	Anslag
Indpodning af Organemulsion	{ intravenøst	61	26
	{ intraperitonealt	5	1
	{ subkutan	10	0
Filtration	{ Papir	3	1
	{ Infusoriejord	10	4
	{ Berkefeld	6	1

	Podet	Anslag	
Centrifugering i 4 Timer	6	0	
Opbevaring {	42 Timer ved 37°	5	0
	7 Dage ved 6°	5	0
	6 Dage ved 2°	5	0
Gentagen intravenøs Podning	12	3	
Indpodning paa andre Arter {	Perlehøns	6	0
	Duer	6	0
	Kalkuner	1	0
	Kaniner	2	0

Résumé.

Den spontane Sygdom.

- I. Hos Høns optræder epidemisk eller endemisk en Sygdom, som ganske svarer til Pattedyrenes Leukæmi, idet der er leukæmisk Blod, Svulst af Milt og Lever og Leukocytinfiltration af Knoglemarven.
- II. Blodbilledet er karakteriseret ved 1) Tilvæxt af de mononukleære Leukocyter; 2) Optræden af Myelocyter og Mitoser; 3) Polykrom Degeneration af Erythrocyterne.
- III. Mikroskopisk Undersøgelse af Organerne viser: 1) Formering og Ophobning af store mononukleære Leukocyter i Leverens, Miltens og Knoglemarvens Kapillærer; 2) Atrofi af Knoglemarvens Bjælker; 3) Hypertrofi af det periportale, myeloide Væv i Leveren.
- IV. Foruden den ægte Leukæmi træffes ofte Tilfælde af „Pseudo-leukæmi“. Ved disse er Blodet ikke leukæmisk, men det anatomiske Fund er væsentlig det samme som ved Leukæmien. Vi har i nogle Tilfælde kunnet paavise en mægtig interstitiel Leukocytophobning i Leveren; men paa Grund af Materialets Lidenhed kan vi ikke afgøre, om dette Fænomen er konstant.

- V. Baade Leukæmien og „Pseudo-leukæmien“ lader sig overføre paa sunde Høns, men i begge Tilfælde faar man ganske den samme experimentelle Sygdom. De to Sygdomme maa derfor betragtes som ætiologisk identiske, og det vilde være ønskeligt at have en Fællesbetegnelse for dem, hvortil maaske det af os foreslaaede Ord: „Leukosis“ kunde være egnet.
- VI. Ved Tuberkulose hos Høns findes der konstant en Hyperleukocytose, der er let at adskille fra Leukæmien, idet den er kendetegnet ved en overordentlig Tilvæxt af de polynukleære Leukocyter.

Den experimentelle Sygdom.

- I. Sygdommen kan fremkaldes ved intravenøs Indsprøjtning af en Emulsion af leukæmiske Organer. Inkubationstiden er 1—2 Maaneder. De angrebne Dyr dør ofte hurtigt; undertiden lever de dog i flere Maaneder. Den experimentelle Sygdom viser samme Blodbillede og anatomisk Fund som den spontane. Omtrent i Halvdelen af Tilfældene er Blodet leukæmisk.
- II. Ikke alle Høns er modtagelige for Sygdommen. I Almindelighed angribes kun ca. 40 % af de podede Dyr. Det drejer sig ikke om en varig Immunitet hos de ikke angrebne, idet nogle af dem kan faa Sygdommen ved en senere Indpodning.
- III. Det er ikke ligegyldigt, hvorledes Indpodningen foregaar. Vi har som Regel anvendt intravenøs Podning. Intraperitoneal Podning har ligeledes givet Anslag; derimod synes det, som om Sygdommen ikke kan overføres ved subkutan Indpodning.
- IV. Det er lykkedes at overføre Sygdommen i 6 Generationer for Stamme A's Vedkommende. Stamme B er overført i 1 Generation, Stamme C i 2 Generationer.
- V. Da fuldstændig cellefri Filtrater er i Stand til at frem-

kalde Sygdommen, maa Svulstteorien forkastes. Leukæmien maa opfattes som en Infektionssygdom. Mikrober har vi ikke kunnet paavise. Det er sandsynligt, at det drejer sig om meget smaa, maaske „ultravisible“ Organismer.

- VI. Smitstoffet findes i alle de angrebne Organer, idet vi har faaet positivt Anslag baade med Knoglemarv, Lever, Milt og Blod.
- VII. Podematerialets Holdbarhed synes at være temmelig begrændset. I hvert Fald er det ikke lykkedes os at bevare Virulensen mere end nogle faa Dage.
- VIII. Indpodning paa andre Dyrearter: Perlehøne, Due, Kalkun, Kanin har ingen Anslag givet.

Da vi nu er naaede til en foreløbig Afslutning af dette Arbejde, vil vi udtale vor Tak til Hr. Prof. B. BANG, der har stillet Arbejdsplads og et meget betydeligt Antal Forsøgsdyr til Disposition. Ligeledes takkes Hr. Prof. CHR. GRAM for Tildelingen til at benytte Afd. A's Laboratorium samt for den Velvilje, han har vist den ene af os ved at fritage ham for Hospitalsarbejdet paa de Dage, de større Forsøg blev udført. Begge de Herrer takkes for den levende Interesse, hvormed de fra først til sidst har fulgt vort Arbejde.
