

ET FOSFATID SOM AKTIVATOR FOR TUBERKULIN.

AF

H. J. BING OG V. ELLERMANN.

I ndførelsen af den kutane Tuberkulinreaktion betød ikke blot et Fremskridt for Erkendelsen af Tuberkulosen; men Reaktionen viste sig ogsaa at være særdeles egnet til Løsningen af forskellige teoretiske Spørgsmaal. PIRQUET og andre har saaledes studeret Reaktionenens Svingninger i Forløbet af visse Sygdomme. ELLERMANN & ERLANDSEN benyttede en kvantitativ Udmaaling af Reaktionen til Bestemmelse af et givet Tuberkulins Styrke saavel som til Paavisning af Organismens Sensibilisering og Reaktionsevne. Endelig har Forfatterne af denne Afhandling paavist, ligeledes ved Benyttelse af Kutanreaktion, at Albuminstoffer og deres Derivater svækker Tuberkulinvirkningen i betydelig Grad¹. Ved disse Undersøgelser, der havde til Formaal at kontrollere visse Angivelser om formentlig Antituberkulin i Serum hos Tuberkuløse (PICKERT & LÖWENSTEIN), prøvede vi ogsaa Virkningen paa Tuberkulin af forskellige Lipoider. Det viste sig herved, at ingen af disse havde nogen hæmmende Virkning; tværtimod fandt vi i visse Tilfælde en Forstærkning. Dette Resultat overraskede os noget og forekom os saa interessant, at det fortjente en nøjere Undersøgelse.

Metode: Opgaven, der foreligger, er at prøve et eller andet Stofs Indvirkning paa Tuberkulinet. Den simpleste Fremgangsmaade vilde være at udføre to Kutanreaktioner samtidig og

¹ Nordisk Kongres for intern Medicin. Bergen 1911.

med samme Styrke Tuberkulin, idet man til den ene Opløsning havde tilsat det Stof, hvis Indvirkning man vilde undersøge. Forskellen i de fundne Paplers Bredde skulde da være et Maal for det paagældende Stofs Virkning, forudsat, at Bestemmelserne var nøjagtige. Dette er imidlertid langt fra Tilfældet. Gør man nemlig en Række Dobbeltbestemmelser med to lige stærke Opløsninger, ser man, at Resultaterne stadig vexler (Tabel 1). Af og til faar man den samme Papelbredde; men i Reglen er Tallene forskellige, saaledes at snart No. 1 og snart No. 2 er stærkest. Havde det nu drejet sig om et Forsøg med et indifferent Stof, og havde Opløsning

Tabel 1.

Navn	No. 1	No. 2	Differens
M. W. . . .	4,6 mm	4,4 mm	+ 0,2 mm
J. T. . . .	3,3	3,4	÷ 0,1
P. P. . . .	2,8	2,9	÷ 0,1
J. D. . . .	2,7	2,9	÷ 0,2
O. B. . . .	4,2	4,3	÷ 0,1
M. C. . . .	2,0	2,0	0
M. S. . . .	1,8	1,7	+ 0,1
A. A. . . .	3,0	2,6	+ 0,4
P. A. . . .	2,6	2,8	÷ 0,2
M. S. . . .	2,0	2,0	0
I. B. . . .	4,0	4,0	0
Sum:	33,0	33,0	Middeldifferens:
Middeltal:	3,0	3,0	0

No. 2 været Kontrolopløsningen, vilde man altsaa i visse Tilfælde faa det rigtige Resultat, nemlig lige store Værdier, men i Reglen enten en tilsyneladende Forstærkning eller en tilsyneladende Svækkelse. Det er altsaa klart, at man maa have nøjagtigere Tal. Dette kan ikke opnaas ved at forøge Antallet af Rids, da det vilde være altfor ubehageligt for Patienten; der er derimod en anden Vej, man kan gaa, nemlig at gentage Forsøget paa en Række forskellige Individuer og benytte Middeltallene af de fundne Papelbredder. Det ses let, at man herved faar nøjagtigere Tal, selvom man ikke

kan gøre Regning paa den absolute Overensstemmelse, der tilfældigvis findes i Forsøgsrækken i Tabel 1.

For at faa vide, hvor mange Bestemmelser, der var nødvendige, har vi ved Hjælp af Formlen;

$$\sigma = \sqrt{\frac{d_1^2 + d_2^2 \dots + d_n^2}{n-1}}$$

bestemt Middelfejlen paa de i Tabel 1 fundne Differenser samt en Række andre, vundne paa lignende Maade.

Vi har altsaa følgende Række Differenser¹ samt de tilhørende Kvadrater:

Tabel 2.

Differenser:	Kvadrater:	Differenser:	Kvadrater:
0,2	0,04	0,2	0,04
0,1	0,01	0,0	0,00
0,1	0,01	0,0	0,00
0,2	0,04	0,0	0,00
0,1	0,01	0,1	0,01
0,0	0,00	0,1	0,01
0,1	0,01	0,0	0,00
0,4	0,16	0,2	0,04
0,2	0,04	0,0	0,00
0,0	0,00	0,2	0,04
0,0	0,00	0,6	0,36
0,6	0,36	0,4	0,16
0,1	0,01	0,1	0,01
0,2	0,04	0,6	0,36
0,2	0,04	0,4	0,16
0,1	0,01		
		Sum:	1,97

$$\sigma = \sqrt{\frac{1,97}{30}} = 0,27 \text{ mm}$$

Anvender man f. Eks. 9 Dobbeltbestemmelser har man

$$\sigma_9 = \frac{0,27}{\sqrt{9}} = 0,09 \text{ mm}$$

¹ Vi har benyttet Differenserne som saadanne, uden at omregne dem til Procent af Papalbredden; idet Differenserne skønnedes at være uafhængige af Papalbredderne.

Af Fejlloven véd man da, at Differensen mellem Middeltal af 9 Dobbeltbestemmelser saa godt som aldrig vil være større end $3 \times 0,09$ mm. Fejlgrænsen er altsaa 0,3 mm, og Differenser, der er større end 0,3 mm, kan betragtes, som reelle. Da de Udslag, som vi faar at gøre med ved Forsøgene, som Regel er 0,5 — 1 mm eller derover, opnaar vi altsaa ved at gøre 9 Bestemmelser en tilstrækkelig Nøjagtighed.

Udførelsen af Ridsene og Maalingen af Paplerne foregik paa den af ELLERMANN & ERLANDSEN tidligere angivne Maade. („Om Loven for den kutane Tuberkulinreaktion o. s. v.“ Oversigt over det kgl. danske Videnskabernes Selskabs Forhandling 1909 No. 6).

Forsøg: Ved de første Forsøg anvendte vi en Blanding af forskellige Lipoider af Æggeblomme for at prøve, om disse Stoffer ligesom Albuminerne hæmmede Tuberkulinvirkningen. Den anvendte Lipoidblanding fremstilledes paa følgende Maade: 4 Æggeblommer rystes i Skilletragt med en ringe Mængde Alkohol, derefter udrystes med Æter, der tilsættes ny Æter, udrystes atter o. s. v., ialt 3 Gange. De blandede Æterekstrakter inddampes en Del og fældes med Aceton. Der fremkommer et rigeligt gulhvidt Bundfald, der vaskes med Aceton, opløses i Æter og atter fældes med Aceton. Det vundne Stof er en gulrød, sejt Masse, der let emulgeres med Vand eller fysiologisk Kogsaltopløsning ved Udrøring i Morter. Emulsionens Styrke bestemtes ved Inddampning og Vejning af Resten.

For at lette Forstaaelsen anføres det første Forsøg udførligt, medens vi for at spare Plads senere kun meddeler Middeltal og Differenser.

Til alle Forsøg anvendtes en 2% Tuberkulinopløsning.

Forsøg 1 viser, at Lipoiderne har bevirket en betydelig Forstærkelse, idet Udslaget, + 0,9 mm, ligger langt udenfor Fejlgrænsen.

En lignende Emulsion anvendtes i de følgende Forsøg,

der i det hele gav samme Resultat, en Forstærkning af Tuberkulinvirkningen¹.

Forsøg 1:

Tabel 3.

Datum:	Navn:	1% Lipoidemulsion:	Kontrol:	Differens:
²⁸ / ₁₁ 10	I. C. . . .	4,1 mm	3,0 mm	+ 0,9
—	G. S. . . .	3,0	1,4	+ 1,6
²⁹ / ₁₁ 10	S. N. . . .	3,9	4,2	÷ 0,3
—	C. V. . . .	3,0	2,7	+ 0,3
—	H. L. . . .	1,9	0,5	+ 1,4
—	E. J. . . .	4,9	4,0	+ 0,9
—	A. R. . . .	0,7	0,5	+ 0,2
³⁰ / ₁₁ 10	J. N. . . .	3,7	2,1	+ 1,6
—	J. G. . . .	5,0	4,4	+ 0,6
Sum:		30,2	22,8	+ 7,4
Middel:		3,4	2,5	+ 0,9

	Lipoider 1%:	Kontrol:	Differens:
Forsøg 2:	3,2 mm	1,9 mm	+ 1,3
— 3:	4,9	4,3	+ 0,6
— 4:	4,1	3,4	+ 0,7
— 5:	3,5	2,8	+ 0,7

I de næste 2 Forsøg prøvedes Fortynding af Lipoidemulsionen med det Resultat, at der var en tydelig Virkning ved en Styrke af 0,1%, derimod ingen Virkning ved 0,01%.

Forsøg 6:

0,1% Lipoider:	Kontrol:	Differens:
3,6 mm	3,0 mm	+ 0,6

Forsøg 7:

0,01% Lipoider:	Kontrol:	Differens:
3,4 mm	3,5 mm	÷ 0,1

Efter at vi ved disse Forsøg havde fastslaaet den forstærkende Virkning, var der næste Skridt at undersøge, hvilket eller hvilke Stoffer i Blandingen, der var de virksomme.

Fremstillingen af Stofferne foregik paa den af STERN & THIERFELDER angivne Maade, der atter hviler paa BOCK's Af-

¹ I et særligt Forsøg forvissede vi os om, at den ringe Acetonmængde i Bundfaldet var ligegyldig. Tallene var: Acetonforsøg: 3,1 } Differens: 0
Kontrol: 3,1 }

vandingsmetode ved Indtørring og ERLANDSEN's Paavisning af visse Fosfatiders lette Iltelighed i Lysen. Stofferne blev opbevarede i Mørke under Kulsyre eller i Vakuum; alt Arbejde blev foretaget ved dæmpet kunstigt Lys, Kolberne omvikledes med flere Lag brunt Papir o. s. v. Vi har ikke underkastet de fremstillede Stoffer nogen indgaaende kemisk Undersøgelse, da en saadan laa udenfor Arbejdets Plan; imidlertid har vi utvivlsomt haft ganske de samme Stoffer for os som STERN & THIERFELDER, da Fremstillingen forløb som af disse Undersøgere angivet, og da de fremkomne rensede Stoffer i deres Opløselighed og almindelige Egenskaber ganske forholdt sig som STERN & THIERFELDER's.

10 Æggeblommer bredes ud i tyndt Lag i flade Skaale og tørres ved Hjælp af en elektrisk Ventilator i 14 Timer. De hornagtige Kager skræbes af og skæres i smaa Stykker, der tørres paa samme Maade i 2 Timer. Derefter overhældes Massen med vandfri Æter (en Liter) og udtrækkes ved 15° i en veltillukket Beholder under Kulsyre i Mørke. Med nogle Dages Mellemrum afhældes Æterekstraktet, og der tilsættes ny Æter. De samlede Æterekstrakter inddampes i Vakuum ved 18° til et Rumfang af 150 cm^3 . Der har dannet sig et ringe Bundfald, som forsvinder ved let Opvarmning. Der tilsættes 1500 cm^3 Aceton, hvorved der fremkommer et rigeligt fnugget Bundfald. Efter Henstand til næste Dag centrifugeres Bundfaldet fra. Acetonen er stærkt gul. Bundfaldet opløses næsten fuldstændigt i 100 cm^3 ren Æter; der tilsættes 1 Liter Aceton til den let uklare Opløsning, hvorved der kommer et rigeligt hvidligt Bundfald. Næste Dag centrifugeres Bundfaldet fra og renses ved Opslemning i Aceton og Centrifugering. Bundfaldet opløses i 50 cm^3 ren Æter, hvorved en Del gaar i Opløsning, medens en Del ikke opløses og ved Centrifugering vindes som en snehvid Masse, der renses ved gentagen Opslemning i Æter og Centrifugering („Hvid Substans“ eller „Albin“).

Æteropløsningen fældes med 750 cm^3 Aceton. Bundfaldet centrifugeres fra den let opaliserende Vædske, der ikke er gulfarvet. Bundfaldet slemmes op med Aceton og centrifugeres fra. Derefter overhældes det med 40 cm^3 ren Æter, hvorved en Del gaar i Opløsning, medens en Del bliver uopløst tilbage. Efter Centrifugering faas denne Del som en snehvid Masse, der føjes til den første Portion af „hvid Substans“. Den i Æter opløselige Del danner en klar Opløsning af gullig Farve. Efter Inddampning i Vakuum ved 17° faas en Rest, der dels er hvidlig, dels gulbrun af Farve. Der tilsættes 30 cm^3 Metylalkohol, hvorved den stærkt klæbrige Masse efterhaanden bliver blegere og haardere, medens Alkoholene farves gullig. Den alkoholiske Opløsning inddampes i Vakuum ved 38° , Inddampningsresten vaskes med Aceton og opbevares i lufttom Eksikkator over Svovlsyre („Lecitin“).

Den i Metylalkohol uopløselige Del opløses fuldstændigt i 20 cm^3 ren Æter til en gullig Opløsning. Ved Tilsætning af 100 cm^3 Metylalkohol faas en rigelig Udfældning. Bundfaldet centrifugeres fra, slemmes igen op med Metylalkohol og centrifugeres atter. Metylalkoholen afdampes fuldstændigt ved 40° , hvorefter Resten opløses i 10 cm^3 ren Æter. En ringe uopløst Rest fjernes ved Centrifugering. Den æteriske Opløsning inddampes ved 18° til Tørhed, og Resten opbevares i udpumpet Eksikkator over Svovlsyre („Kefalin“).

Vi har altsaa af det primære Æterextrakts Acetonfældning vundet følgende 3 Stoffer:

1) Albin er den Del af Æterextraktets Acetonfældning, der er uopløselig i Æter. I frisk fældet Tilstand er det en snehvid Masse, der samler sig godt ved Centrifugering. Efter Indtørring danner det en glasklar Skal. Der vandtes i alt $0,1125 \text{ gr.}$ Substansen er uopløselig i Æter, tungtopløselig i Alkohol, letopløselig i Kloroform. Det er ikke hygroskopisk, og i Egenskab af Diaminofosfatid iltes det ikke ved Henstand i Luften. Det ejendommelige Forhold, at dette Stof, skønt

det er uopløseligt i Æter, dog vindes af Æterextraktet, maa sandsynligvis forklares ved, at det holdes i Opløsning af andre Stoffer, der fjærnes ved Acetonbehandlingen. STERN & THIERFELDER bruger blot Betegnelsen „hvid Substans“. Da et Navn ikke er bragt i Forslag, anvender vi for Kortheds Skyld og til Adskillelse fra andre Diaminofosfatider Betegnelsen „Albin“ om dette Stof.

2) Lecitin er den i Metylalkohol opløselige Del af Æterextraktets Acetonfældning. Det er en brunlig, klæbrig Masse, der er letopløselig i Æter og Alkohol, uopløselig i Aceton. Det er meget hygroskopisk og kun holdbart, naar det beskyttes mod Lys og Luft. Der vandtes ialt 0,3640 gr.

3) Kefalin er den i Metylalkohol uopløselige Del af Æterextraktets Acetonfældning. I frisk fældet Tilstand er det et hvidt fnugget Bundfald. Det er letopløseligt i Æter til en gullig Opløsning. Efter Afdampning af Æteren bliver det tilbage som en brunlig Masse, der danner en glat Skal og er helt forskellig i Udseende fra Lecitinet. Der vandtes ialt 0,0906 gr.

Foruden den her nævnte Prøve af Albin fremstilledes endnu et Par Præparater, der i det hele stemmede med det første. Ved 2. Fremstilling, hvortil anvendtes et større Antal Æg, vandtes ialt 0,952 gr.; ved 3. Fremstilling 0,117 gr.

Forsøg 8:¹

0,3% Albin A:	Kontrol:	Differens:
4,4 mm	3,7 mm	+ 0,7

Forsøg 9:

0,4% Lecitin:	Kontrol:	Differens:
2,9 mm	2,9 mm	0

Forsøg 10:

0,4% Kefalin:	Kontrol:	Differens:
3,3 mm	3,4 mm	- 0,1

Det viste sig altsaa, at Forstærkningen af Tuberkulinvirkningen kun skyldes det ene Stof i Lipoid-

¹ I dette Forsøg og alle de følgende fremstilledes Emulsionen af en bestemt Vægtmængde af Substansen og Styrken kontrolleredes ved Inddampning af et afmaalt Rumfang.

Blandingen, nemlig Albinet. Derimod var det rene Lecitin uvirksomt ligesom i J. BANG's Forsøg med Kobragift-hæmolyse. Kefalinet, der i uren Tilstand aktiverede Kobragiften i BANG's Forsøg, var uvirksomt overfor Tuberkulin.

Yderligere Forsøg med Albin bekræftede det vundne Resultat.

Forsøg 11:

0,3 ^o / _o Albin B:	Kontrol:	Differens:
3,4 mm	2,5 mm	+ 0,9

I de følgende to Forsøg varieredes Albinemulsionens Styrke.

Forsøg 12:

0,9 ^o / _o Albin A:	Kontrol:	Differens:
3,5 mm	2,9 mm	+ 0,6

Forsøg 13:

0,03 ^o / _o Albin C:	Kontrol:	Differens:
3,3 mm	2,4 mm	+ 0,9

Af Forsøg 12 fremgaar, at en Forøgelse af Albinmængden fra 0,3^o/_o til det tredobbelte ikke giver en tilsvarende Forøgelse af Forstærkningen. Forsøg 13 viser, at Albinet endnu er fuldt virksomt ved 0,03^o/_o eller ved $\frac{1}{3}$ af den Koncentration, hvori de blandede Fosfatider var virksomme, nemlig 1^o/_o (se Forsøg 6), og da den nederste Grændse for Albinets Virksomhed ligger endnu lavere, vil Tilstedeværelsen af Albin i Fosfatidblandingen, hvoraf det udgør ca. $\frac{1}{5}$, ogsaa kvantitativt kunne forklare dennes Virkning.

Foruden Albin, Lecitin og Kefalin har vi gjort Forsøg med en Del andre Lipoider, først og fremmest med de andre Lipoider i Æggeblommer.

Ved Fremstilling af Alkohol ekstraktet gik vi frem paa følgende Maade: 12 Æggeblommer tørredes som ovenfor beskrevet, hvorefter Massen maledes paa en lille Haandkværn. Det fremkomne ret fine Pulver ekstraheredes med 4 Portioner ren Æter ved 17°. Den sidste Portion Æter var farveløs og gav ingen Fældning med Aceton. Uden at tage Hensyn til de smaa Mængder æteropløseligt Stof, der endnu kunde være

tilbage, fjærnedes Resten af Æteren fra Pulveret ved let Opvarmning i en flad Skaal, og der paahældtes 1 Liter 96^o/_o Alkohol. Extraktionen foregik ved 17°. Alkoholen fornyedes nogle Gange; de første Udtræk var kraftigt gule. Det samlede Extrakt inddampedes nu ved 40° i Vakuum, hvorved faas en rigelig honninglignende rødbrunlig Masse til Rest. Den opløses klart i Æter og giver ved Tilsætning af Aceton rigeligt Bundfald, der opløses i Æter og atter fældes med Aceton. Det drejer sig altsaa om et Stof, der i Udseende og Opløselighedsforhold ligner Lecitin. Dets kemiske Sammensætning har vi ikke undersøgt, og vi kan desværre ikke støtte os til STERN & THIERFELDER, idet det bebudede Arbejde over Æggeblommens Alkoholextrakt stadig ikke er fremkommet. Vi opbevarede Stoffet i udpumpet Exsikkator over Svovlsyre, beskyttet mod Lys og anvendte det til Forsøg under Betegnelsen: "Alkohol-Lecitin".

Forsøg 14:

1,4 ^o / _o Alkohol-Lecitin:	Kontrol:	Differens:
2,4 mm	2,3 mm	+ 0,1

Acetonen, der har udfældet det lecitinagtige Stof, filtreres og inddampes i Vakuum ved 18°. Resten er en halvflydende, gulbrun Masse, der er opløselig i Æter. Med Aceton giver den æteriske Opløsning en let Uklarhed, der forsvinder ved yderligere Tilsætning af Aceton.

Forsøg 15:

2 ^o / _o Acetonopl. Stof:	Kontrol:	Differens:
2,6 mm	2,8 mm	÷ 0,2

Af Extraktet med kold Alkohol er altsaa fremstillet to Stoffer, et acetonuopløseligt og et acetonopløseligt, som begge har vist sig indifferente overfor Tuberkulin.

Da der ikke lod sig udtrække mere med kold Alkohol (17°), gik vi over til Udtrækning med 45° varm Alkohol i 30 Minuter. Efter Afkøling af Extraktet fremkom der ikke noget

Bundfald. Ved Inddampning paavistes smaa Mængder af æteropløselig acetonfældelig Substans. Tilslut behandlede Massen i 5 Minuter med kogende Alkohol. Alkoholen gav intet Bundfald ved Afkøling, og ved Inddampning fandtes kun en ringe Mængde af et lignende Stof, som fandtes i Ekstraktet med varm Alkohol. Dette Resultat kom os for saa vidt overraskende, som vi havde tænkt os Muligheden af at vinde cerebrosidagtige Stoffer. Heller ikke det af FRÄNKEL & BUFFALIO fremstillede Triamino-monofosfatid, Neottin, der skulde krystallisere ud af det varme Alkoholekstrakt ved Afkøling, er altsaa fremkommet ved vort Forsøg. Endelig havde vi tænkt os Muligheden af i Alkoholekstraktet at træffe større Mængder af det tidligere omtalte Diaminofosfatid, Albin, en Mulighed, som J. BANG ogsaa nævner. Dette Stof synes imidlertid trods sin Uopløselighed i Æter ganske væsentlig at være gaaet over i det primære Æterekstrakt. Forklaringen paa dette tilsyneladende paradoxale Forhold er tidligere omtalt.

For Fuldstændigheds Skyld prøvedes endvidere følgende Stoffer: Kolesterolin, Oliesyre og oliesurt Natron, der alle viste sig uvirksomme.

Forsøg 16:

0,5% Kolesterolin:	Kontrol:	Differens:
3,0 mm	3,0 mm	0

Forsøg 17:

0,5% Oliesyre:	Kontrol:	Differens:
2,0 mm	2,0 mm	0

Forsøg 18:

0,5% oliesurt Natron:	Kontrol:	Differens:
3,7 mm	3,7 mm	0

Af alle de prøvede Lipoider er der altsaa kun ét, nemlig Albinet, der er virksomt. Dette Stof forøger Tuberkulinets Virkning til det dobbelte, idet en Tilvæxt i Papalbredde paa ca. 0,7 mm omtrent svarer til en Fordobling af Koncentratio-

nen. Spørger man nu, hvorledes Virkningen kommer i Stand, saa kan der tænkes forskellige Forklaringer: 1. Stoffet kunde virke irriterende paa Huden og derved forøge Virkningen. Denne Antagelse modbevises imidlertid af en Række Forsøg, hvori vi udførte Kutanreaktionen med Fosfatidblandingen, uden at der fremkom nogensomhelst Hudreaktion, hverken hos dem, der reagerede paa Tuberkulin, eller hos dem, der ikke reagerede. 2. Stoffet kunde have en direkte forstærkende Virkning paa Tuberkulin (ved Katalyse, kemisk Binding eller paa anden Maade). 3. Stoffet kunde virke indirekte ved f. Eks. at ophæve Virkningen af et hæmmende Stof. Det er os i Øjeblikket ikke muligt med Sikkerhed at afgøre, hvilken af de to sidste Muligheder, der er den rette. Tuberkulin er jo ikke noget rent Stof, men indeholder foruden den virksomme Bestanddel, der endnu ikke er fremstillet i ren Tilstand, Albumoser, Peptoner, Glycerin, Salte og andre Stoffer. Tuberkulinet indeholder altsaa Stoffer, som bevislig svækker dets Virkning, og en Aktivator kunde altsaa tænkes at paavirke Hæmningsstofferne.

Vi skal kort omtale et Par Forsøg, som vi har anstillet med nogle andre Tuberkulinpræparater. Det første af disse fremstillede vi ved gentagne Fældninger af det almindelige Gammeltuberkulin med Alkohol. Præparatet viste sig ved Standardisering at være 5 Gange svagere end det oprindelige Præparat, hvorfor vi anvendte 10⁰/₀ Opløsninger til Forsøget. Askemængden, som var gaaet ned til $\frac{1}{5}$, kom herved op til den oprindelige Højde, 0,2⁰/₀¹.

Forsøg 19:

0,3 ⁰ / ₀ Albin:	Kontrol:	Differens:
3,6 mm	2,9 mm	+ 0,7

I et andet Forsøg anvendte vi et af LUCIUS & BRÜNING fremstillet „albumosefrit Tuberkulin“. Dette Præparat er vundet

¹ Det viste sig at være ligegyldigt for Albinforstærkningen om der anvendtes Vand eller 0,9⁰/₀ Kogsaltopløsning til Emulsion og Kontrolopløsning.

ved Dyrkning af Tuberkelbaciller paa et Næringssubstrat, indeholdende Asparagin som Kvælstofkilde. Ved en Analyse, som Prof. HENRIQUES godhedsfuldt lod udføre i sit Laboratorium, viste Præparatet sig at indeholde 0,22 % Total-Kvælstof. Af dette var 0,12 Ammoniakresten, og der var altsaa 0,1 % Kvælstof, som ikke var tilstede som Ammoniak. Da det viste sig, at Hovedmassen heraf lod sig titrere ved Formol, idet der fandtes 0,084 % Amino-Kvælstof, maa det antages, at Mængden af Protein er ganske minimal. Gaar man ud fra, at det fundne Aminokvælstof svarer til Resten af Substratets Asparagin, vil Præparatet altsaa indeholde 0,78 % Asparagin, og i den 10 % Opløsning, der anvendtes til Forsøg 20, vil der findes 0,08 %.

Forsøg 20:

Fosfatidblanding 1 %:	Kontrol:	Differens:
1,9 mm	1,4 mm	+ 0,5

Ogsaa i dette Forsøg har vi en Tilblanding til Tuberkulinet af Hæmningsstoffer, omend i ringe Mængde.

Vi kan altsaa fastslaa den Kendsgerning, at Albin forstærker Tuberkulinvirkningen, uden at vi dog med Sikkerhed kan afgøre Processens egentlige Natur, idet det foreløbig maa staa hen, om det drejer sig om en direkte Indvirkning paa Tuberkulinet, eller om Virkningen kommer tilveje ved en Binding af Hæmningsstoffer. Imidlertid kan det muligvis blive af Betydning for Forstaaelsen af Tuberkulinvirkningen i Organismen at vide, at der findes baade Hæmningsstoffer og Aktivatorer. Hvad specielt den Reaktion angaar, som fremkommer ved Indsprøjtning af Tuberkulin hos Patienter med Tuberkulose, saa kunde det maaske være fristende at opstille en Teori paa Grundlag af de hernævnte Forsøg. Imidlertid er Processen stadig saa dunkel i mange Henseender, at en nøjere Udformning af Teorien sikkert vilde være forfejlet. Trods den Forskel, der er mellem Tuberkulinvirkningen og det typiske anafylaktiske Shock, er det dog ikke udelukket, at ana-

fylaktiske Processer spiller en Rolle. Paa den anden Side henleder vore Forsøg Opmærksomheden paa den Mulighed, at den „lokale Reaktion“ helt eller delvis kunde skyldes en Aktivering af Tuberkulinet ved de Lipoider, som findes i de kaseøse Masser.¹⁾

Til Slut skal vi kort nævne nogle af de andre biologiske Reaktionen, ved hvilke Lipoider virker aktiverende. KÜTTNER paaviste, at Pepsinvirkningen forstærkes af Handelslecitin. Virkningen beror sandsynligvis paa en Ophævelse af en Hæmning, der skyldes Tilblanding af fremmede Stoffer. En lignende Aktivering viste sig overfor Trypsin og Pankreaslipase. LAPIDUS fandt overfor Diastase snart Hæmning, snart Aktivering. Vi har ovenfor berørt Kobragifthæmolysens Aktivering ved Æggeblommelipoider. KYES, der opdagede denne Reaktion, mente, at det var Lecitin, som var det virksomme Princip. Imidlertid har J. BANG senere paavist, at rent Lecitin er ganske uvirksomt, medens det virksomme Stof findes som Tilblanding til Kefalinet. Endelig har MEYERSTEIN vist, at det ikke er Fosfater, som aktiverer Kobragiften, men de umættede Fedtsyrer. — Hvad Mekanismen ved disse forskellige Aktiveringsprocesser angaar, saa er det vel for Tiden ikke muligt at give en

¹⁾ Vi har i den Anledning gjort et enkelt Forsøg med Lipoider, fremstillede af tuberkuløst Væv. 500 gr tuberkuløst Væv, bestaaende af Lymfeglandler, Lunge og Lever med talrige gule miliære Gryn og større ostede Masser, hakkes og udtrækkes derpaa gentagne Gange med en rigelig Mængde 96 % Alkohol (Indtøringsmetoden kunde paa Grund af Smittefarens ikke anvendes). Ekstraktet inddampes i Vakuum ved 45° til Volumen 100 cm³. Derefter udrystes med Æter. Æterekstraktet inddampes noget og fældes med Aceton, hvorved der fremkommer et rigeligt Bundfald, som vaskes med Aceton og anvendes til Forsøg med det sædvanlige Gammeltuberkulin i 2 % Opløsning.

Forsøg 21:

Lipoider 1 %:	Kontrol:	Differens:
1,8 mm	0,9 mm	+ 0,9

Heraf ses, at Lipoider af tuberkuløst ostet Væv aktiverer Tuberkulin ligesom Albin af Æggeblomme.

Vi gjorde et Forsøg paa at fremstille Albin af Acetonfældningen, imidlertid viste der sig andre Forhold end ved Æggeblommeeekstraktet, hvor for vi afstod fra en nærmere Analyse.

almengyldig Forklaring, idet det er ret indviklede og forskelligartede Processer, som det drejer sig om. Desuden er de paagældende Stoffer alt andet end rene.

Résumé:

1. Af Æggeblomme kan vindes et Diaminofosfatid, Albin, som er i Stand til at forstærke Tuberkulinets Virkning ved den kutane Reaktion.

2. Intet af de andre prøvede Lipoider (Lecitin, Kefalin, Kolesterolin, Oliesyre, oliesurt Natron o. a.) har nogen forstærkende Virkning.

3. En Aktivering af Tuberkulinet kan muligvis spille en Rolle for Virkningen af Tuberkulin paa den tuberkuløse Organisme.

4. Af Æggeblommens sekundære Alkohol ekstrakt har vi fremstillet fedt- og lecitinagtige Stoffer. Derimod er det ikke lykkedes os at fremstille Albin, saalidt som cerebrosidagtige Stoffer eller Neottin.

Den kliniske Del af Arbejdet er udført paa Tuberkulosestationen for København og Frederiksberg, den kemiske Del paa Universitetets retsmedicinske Institut, hvis Forstander Prof. K. PONTOPPIDAN vi beder modtage vor bedste Tak.

Litteratur.

- Bang: Biochem. Zeitschrift, Bd. 11, 1908.
Bing & Ellermann: Revue de médecine, 1911. Festskrift for Lépine.
Ellermann & Erlandsen: Oversigt over det kgl. danske Videnskaber-
selskabs Forh., 1909, Nr. 6.
Ellermann & Erlandsen: Forh. ved 6. nord. Kongres for intern Me-
dicin. 1909.
Kyes: Berliner klin. Wochenschrift, 1902, Nr. 38.
Küttner: Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 50.
Lapidus: efter Bang: Chemie und Biochemie der Lipoider.
Meyerstein: Archiv f. exp. Pathologie und Pharmakologie, Bd. 32, 1910.