

STUDIER OVER ANANAFYLAXI¹ (ANTIANAFYLAXI).

AF

OLUF THOMSEN.

AFDELINGSFORSTANDER V. STATENS SERUMINSTITUT.

Efter at man var bleven klar over, at den gentagne parenterale Behandling med artsfremmed Proteinstof i de fleste Tilfælde medfører et ejendommeligt Sygdomsbillede, der karakteriseres ved en tiltagende Overfølsomhed (Anafylaxi) selv for saadanne Proteinoffer, der oprindeligt ikke er giftige for Forsøgsdyret, laa det nær at opfatte dette Sygdomsbillede som Udslag af en akut Forgiftning med Produkter, der ikke fra Begyndelsen findes i det paagældende Proteinstof som virksom Gift, men som frigøres, naar det i Forvejen præparerede (sensibiliserede) Dyrs Væv eller Vædsker for 2., 3. Gang eller senere kommer i Forbindelse med vedkommende Proteinstof. Efter denne Opfattelse skulde da »Giften« latent være tilstede i Proteinstoffet, men først blive aktiv ved den sensibiliserede Organismes Medvirken. En naturlig Følge af denne Anskuelse var det, at man søgte at destruere den formodede Gift ved at behandle Proteinofferne med forskellige kemisk virksomme Midler, f. Ex. Iltningsmidler som hypermanganas kalicus, Brintoverilte etc. eller med Alkohol, Chloroform og lignende. Dette viste sig dog at være ganske uden Virkning. Da det i Terapien væsentlig er Proteinofferne i antitoxiske resp. anti-

¹ I Betragtning af det logisk ukorrekte i Betegnelsen Antianafylaxi (se nærmere senere) anvendes i denne Afhandling Ordet Ananafylaxi som synonymt med Antianafylaxi.

bakterielle Sera, der kan komme til at frembringe de anafylaktiske Bivirkninger, forsøgte man ved fysiske Midler at angribe »Giften« i saadanne Sera uden samtidig at beskadige det virksomme Antistof (Antitoxin etc.). Dette søgtes opnaaet navnlig ved Opvarmning af Serum til 56° C. eller Temperaturer derover. Koges Serum (efter at være fortyndet) destrueres vel dets Evne til at frembringe anafylaktisk Choc, men samtidig forsvinder den antitoxiske (resp. antibakterielle) Virkning helt eller dog for største Delen. Mere moderat Opvarmning angives fra forskellig Side i nogen Grad at kunne føre til det forønskede Resultat. Saaledes vil BESREDKA¹ have set, at Ophedning af antitoxisk Serum til 56° 1 Time daglig i 4 paa hinanden følgende Dage formindsker Serums Giftighed, uden at den antitoxiske Virkning paavirkes kendelig. Disse Undersøgelser er dog ikke baseret paa tilstrækkelig systematisk gennemførte Maalinger af de to Funktioner. Resultatet er derfor ikke overbevisende. Det samme gælder Angivelser om Opvarmning efter forudgaaende Tilsætning til Serum af Syre eller Alkali. Ikke heller ved disse Procedurer er det bevist, at den »giftige« Funktion lader sig angribe i stærkere Grad end den antitoxiske. Om det overhovedet er muligt at angribe den ene Funktion isoleret beror vel væsentlig paa, om de to Funktioner er knyttet til samme Molekyle eller ej. Direkte Undersøgelser herover foreligger endnu ikke, men meget taler for en saadan intim Forbindelse.

Da der saaledes ikke syntes at være stor Mulighed for at angribe »Giften« i Proteinstofferne direkte, forsøgte man at immunisere mod den paa lignende Maade som mod ægte antigene Giftstoffer, Toxinerne. Her maatte det imidlertid straks være klart, at man bevægede sig paa et vanskeligt Felt, idet den gentagne Injektion jo netop udløste det

¹ Nærmere se BESREDKA'S Oversigt over Antianafylaxi i WEICHARDT'S Jahresber. d. Immunitätsforsch. Bd. 8. 1912.

anafylaktiske Choc; det gjaldt altsaa om at operere saaledes, at den hypotetiske, latente Gift i Proteinstofferne kunde komme til at udfolde en antigen, antitoxinfremkaldende Virksomhed i Organismen, før den endnu af Organismen frigjordes med et Slag og derved gav den akute Chocvirkning. Her kom den Iagttagelse til Hjælp, at den anafylaktiske Tilstand først er fuldt udviklet en vis Tid, hos Marsvin c. 10—12 Døgn eller mere efter den første, sensibiliserende, Injektion. ROSENAU & ANDERSON, OTTO, BESREDKA & STEINHARDT o. fl. forsøgte derfor at vaccinere Dyret (Marsvin) i denne præanafylaktiske Periode. Faa (2—3) Dage efter den sensibiliserende Injection indsprøjtede de en forholdsvis stor Dosis af samme Proteinstof (Serum) og gentog denne Indsprøjtning nogle Gange med 5—6 Dages Mellemlum. 15—20 Dage efter den første, sensibiliserende, Injektion taalte Dyret da uden Symptomer af nogen Art en saadan Dosis, der var dræbende for et Kontrol dyr, der kun havde faaet den første, sensibiliserende, Dosis forud. Man kunde altsaa tro, at man virkelig havde med en aktiv Vaccination at gøre. Dette viste sig dog snart ikke at være Tilfældet. Blandt andet var det umuligt at overføre »Immuniteten« passivt paa andre Dyr ved Hjælp af de vaccinerede Dyrs Serum. Tværtimod, de saaledes behandlede Dyr blev ofte overfølsomme for det Proteinstof, der havde tjent til Vaccineringen. Navnlig denne Omstændighed, at den anafylaktiske Tilstand lod sig overføre passivt ved Hjælp af Serum fra vaccinerede eller fra overfølsomme Dyr gjorde det klart, at selve Choc'et, Symptomernes Udløsning, maatte skyldes Medvirken af Antistoffer, der var fremkaldt ved de forudgaaende Injektioner af Proteinstoffet. Herom kan der da ogsaa siges at være fuld Enighed: de anafylaktiske Symptomer kan kun fremkomme, hvor der er Antistof for vedkommende Proteinstof til Stede, og de skyldes en Reaktion mellem Antigen og Antistof. Om der derved dannes

en Gift i kemisk Forstand (Anafylatoxinet), som navnlig hævdedet af FRIEDBERGER, eller om det snarere drejer sig om skadelig virkende Faktorer som Følge af fysiske Forandringer i Vævenes og Vævsvædskernes normale S sammensætning opstaaede ved Antigenets Forening med sit Antistof, er i denne Forbindelse af underordnet Betydning. Herom henvises iøvrigt til en tidligere Oversigt¹ over hele dette ret udviklede og endnu langt fra afgjorte Spørgsmaal.

Som omtalt havde man set, at Injektion i den præanafylaktiske Periode af relativ store Doser af det til Sensibiliseringen anvendte Proteinstof medførte Uimodtagelighed. Ligeledes viste OTTO, ROSENAU & ANDERSON, BESREDKA & STEINHARDT m. fl., at Overstaaen af et anafylaktisk Choc kunde give Uimodtagelighed for yderligere Injektion af vedkommende Proteinstof. Denne Tilstand benævnedes af BESREDKA & STEINHARDT Antianafylaxi² som Modsætning til virkelig Immunitet. Selve Betegnelsen er uheldig valgt, fordi det ikke drejer sig om nogen Tilstand, der i og for sig er Overfølsomhedens Modsætning, men simpelthen om Ophævelse af en tidligere tilstedeværende Anafylaxi. Som det er fremhævet af adskillige³, bør Tilstanden rigtigere benævnes Ananafylaxi.

Da som omtalt Tilstedeværelsen af Antistof for det paa-gældende Proteinstof er en absolut Betingelse for den Antigen-Antistofreaktion, der er det anafylaktiske Choc's pathogenetiske Grundlag, er det klart, at der paa Forhaand lader sig tænke 3 Muligheder som Aarsag til Ananafylaxien: 1) Antistoffets Forbrug (Destruktion) eller Udskillelse, 2) Hindring for Reaktion mellem Antigen og Antistof og 3) Ufølsomhed resp. ringere Følsomhed

¹OLUF THOMSEN: Om Anafylaxi, Hospitalstidende Nr. 51—52. 1914.

²Annales de l'Inst. Pasteur. 1907.

³Se DOERR's Artikel: Allergie u. Anaphylaxie i Kolle & Wassermann's Handb. d. pathogen. Mikroorganismen, 2. Aufl. 1913. II. 2. p. 1081.

overfor den chocfremkaldende Faktor, »Giften«, eller hvorledes man nu vil benævne dette Agens.

I det følgende skal disse tre Muligheder omtales hver for sig i den anførte Rækkefølge.

1. Antistoffets Forbrug (Destruktion) eller Udskillelse.

Som omtalt havde man allerede tidlig set, at Overstaaen af et anafylaktisk Choc medfører Ufølsomhed eller dog forøget Resistens overfor gentagen Antigen tilførsel. Dette lader sig naturligst forklare ved, at Antistoffet forbruges under den Antigen-Antistofreaktion, der er Choc'ets Aarsag, og saaledes ikke mere er til Stede i tilstrækkelig Mængde til at fremkalde et nyt Choc, naar Antigenet atter indføres. Dette er da ogsaa den almindelige Anskuelse af Ananafylaxiens Væsen; nogle Forfattere opfatter derfor den ananafylaktiske Tilstand som en »negativ Fase« under en Immuniseringsproces. Enkelte Undersøgere (særlig BESSAU¹) mener derimod at have fundet Støtte i deres Undersøgelser for, at Ananafylaxien ikke skyldes nogen »Antikörperabsorption«, men beror paa andre, væsentlig uspecifike Processer (til disse Undersøgelser skal senere vendes tilbage).

En af de Undersøgere, der mest har beskæftiget sig med Ananafylaxien, er BESREDKA. I en større Oversigtsartikel², han har skrevet om dette Emne, anføres følgende: med overordentlig smaa Mængder Proteinstof (Serum) er det muligt at opnaa en »Vaccinationseffekt«, ja selv med saa smaa Doser, at disse ikke fremkalder iagttagelige Symptomer hos de sensibiliserede Dyr. Ananafylaxien angives at indfinde sig overordentlig hurtig, saaledes skal den subkutane Injektion af en subletal Mængde give Ananafylaxi efter 4 Timers Forløb, den intraperitoneale og intraspinale (resp. intradurale) efter 1—2 Timer og den intravenøse (resp. intracardiale)

¹Centralbl. f. Bakt. 1911 og 1914.

²l. c.

strax. **BESREDKA** anfører (l. c., p. 94), at man ved i Peritoneum at injicere en Dosis, der »200—500mal unter der gefährlichen Dosis bleibt«, kan skærme mod efterfølgende Injektion af den sikkert dødelige Dosis. Her maa dog vistnok foreligge en Skrivefejl, thi i de Tal, der anføres det paagældende Sted, er den præventive Dosis $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{12}$ af den dødelige. Ogsaa i de andre anførte Exempler ligger den præventive Dosis langt nærmere den dødelige, end man efter det anførte Citat skulde vente (oftest er den præventive Dosis $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{4}$ af den dødelige). Som et enkelt konkret Exempel kan, efter **BESREDKA**, anføres følgende: et sensibiliseret Marsvin har D. l. m. = 0,05 cc (Serum). Det faar intravenøst 0,025 cc (altsaa $\frac{D.l.m.}{2}$). Denne Dosis foranlediger ingen Forstyrrelser(?). 5 Minutter efter taaler Dyret intravenøst 0,1 cc ($\varnothing: 2 \times D. l. m.$) efter andre 2 Minutter 0,25 ($\varnothing: 5 \times D. l. m.$); ventes endnu 2 Minutter, taales 1 cc ($\varnothing: 20 \times D. l. m.$). Disse Injektioner kan endda gives med saa kort Mellemrum, at det ikke er nødvendigt at tage Kanylen ud af Venen mellem de enkelte Indsprøjtninger. Som Konsekvens af sine Undersøgelser anbefaler **BESREDKA** derfor, hvor Serum skal gives terapeutisk hos Individuer, der kan tænkes at være sensibiliserede af forudgaaende Seruminjektion, at give det i refrakte Doser, hvorved alvorlige Anafylaxitilfælde sikkert skulde kunne undgaas.

Andre Undersøgere har set langt mindre Virkning af en præventiv Injektion, selv om Forsøgsdyret paa denne har reageret med meget heftige Symptomer. Nogle Undersøgere vil have set desto stærkere Virkning af en præventiv Injektion, jo heftigere Symptomer der derved fremkaldtes. Andre har ikke kunnet bekræfte dette; saaledes anfører **DOERR**¹ i sit fortrinlige Samlereferat, at han flere Gange har set sensibiliserede Marsvin reagere med meget voldsomme Symptomer, saa stærke, at man kunde vente dødelig Udgang, uden

¹ l. c.

at Dyret ved en efterfølgende Injektion derfor var skærmet mod dødelig forløbende Choc.

Medens de fleste er enige om at anse Ananafylaxien som Resultat af en udtalt specifik Antigen-Antistofreaktion, har enkelte (særlig BESSAU¹ og Medarbejdere) udtalt sig mod denne Specificitet.

Saaledes stod Spørgsmaalet om Ananafylaxiens nærmere Forhold endnu uafgjort, da jeg for ca. 4 Aar siden paabegyndte disse Undersøgelser. Spørgsmaalet er siden da bleven væsentlig klaret ved Bidrag fra forskellig Side, navnlig fra FRIEDBERGER og hans Elever. Disse Undersøgelser skal jeg senere vende tilbage til. En Del af de Resultater, jeg er kommen til, er i den forløbne Tid naaet ogsaa af andre Undersøgere. Paa disse Punkter kan jeg derfor indskrænke mig til kort at føje mine Forsøg til, paa andre Punkter tror jeg, mine Forsøg vil kunne supplere det foreliggende, endnu mangelfulde Materiale, saaledes at det vil være muligt at forstaa Grunden til, at adskillige Undersøgere er kommen til tildels ganske modstridende Besvarelser af de samme Spørgsmaal.

Egne Forsøg.

For saa nøjagtig som muligt at kunne vurdere adskillige Spørgsmaal vedrørende Ananafylaxien, saaledes den Hurtighed, hvormed den opstaar, dens Varighed, dens Afhængighed af den desensibiliserende Dosis' Størrelse o. s. v., var det af Betydning først at bestemme, hvorledes Sensibiliteten forholdt sig efter en enkelt Injektion af et sensibiliserende Antigen, særlig hvornaar Sensibiliteten naaede sit Maximum, hvorlænge dette bevaredes o. s. v. Dette var af Betydning, fordi man paa Forhaand kunde antage, at en lille Mængde reinjiceret (desensibiliserende) Antigen kunde frembringe samme Virkning \circ : Neutralisation af en given

¹l. c.

Mængde Antistof som en større Mængde, hvis Tiden for Reaktionen mellem Antigen og Antistof forlængedes. En nærmere Udredelse heraf vilde baade være af almindelig biologisk Interesse og af rent praktisk, idet det i Medicinen kunde være af Betydning at vide, hvor lang Tid der medgaar, inden en vis lille Dosis Antigen medfører hel eller delvis Desensibilisering. I Literaturen foreligger kun spredte Angivelser af, hvorlænge og hvor stærkt Sensibiliteten holder sig hos Marsvin efter en enkelt sensibiliserende Antigeninjektion. ROSENAU & ANDERSON¹ angiver saaledes at have konstateret »en meget stærk Overfølsomhed« 460, 732 ja 1096 Dage efter en enkelt sensibiliserende Injektion af Hesteserum (paa Marsvin). Nogen mere systematisk udført Bestemmelse foreligger mig bekendt ikke hidtil. Jeg har derfor anstillet Forsøg i denne Retning.

Teknik.

For at undgaa Fejlkilder ved Ulighed hos forskellige Dyr (Individer) i Resorptions hastighed, dersom det reinjicerede Antigen indførtes enten i det subkutane Væv, Muskulaturen eller de store Legemshuler, blev Forsøgene lagt an udelukkende paa intravenøs Reinjektion af Antigenet, hvorved den samlede Mængde Antigen altid og paa ensartet Maade indførtes direkte i Kredsløbet. Naar Forholdene ved den intravenøse Antigenindførsel var klareret, vilde man bedre kunne vurdere Forskelligheder, der kunde være en Følge af ulige Forhold ved andre Injektionsmaader.

Til alle Forsøg, saavel til Sensibilisering som til Reinjektion er anvendt Serum udskilt af Blod taget ved en enkelt Aareladning af en med Difteritoxin immuniseret Hest. Dette Serum er bleven opbevaret sterilt med Tilsætning af 0,4 % Trikresol i tilsmedede Glasampuller ved en T_p. af 0—4° C. Det var af Betydning til alle Forsøg, der skulde

¹ Cit. efter DOERR'S Oversigtsartikel. I. c., p. 983.

sammenlignes, at anvende samme Serum, da den for Anafylaktisering resp. Chocudløsning virksomme Serumfunktion som bekendt er knyttet til Globulinerne, og disses Mængde kan variere ikke ubetydelig hos de enkelte Heste, ikke mindst under en Immunisering med (Difteri-) Toxin. Det anvendte Serum synes i den Tid, Forsøgene har været, ikke at have forandret sig kendelig, hvad man vel heller ikke paa Forhaand vilde vente.

Sensibilisering er altid, hvor der er Tale om aktiv Sensibilisering, foregaaet ved Injektion subkutant af den paa-gældende Antigenmængde, der i ethvert Tilfælde med fysiologisk Kogsaltopl. er bragt op til 1 cc. Injektionen er altid foretaget med en lang (ca. 10 cm) Kanyle, der er ført i næsten hele sin Længde ind under Huden, for at ikke noget af den indsprøjtede Vædske skulde løbe ud af Indstiksaabningen. Den intravenøse Injektion er foretaget i v. jugularis, der uden Narkose (hvor intet andet særlig er angivet) er lagt blot ved et Snit paa Siden af Halsen. Den injicerede Vædske-mængde har altid været 1 cc, idet den benyttede Serum-mængde med fysiologisk Kogsaltopl. er fortyndet op til 1 cc. Injektionen er, undtagen i de særlige Tilfælde, hvor man just lagde Vægt paa langsom Injektion (hvad der i de paa-gældende Forsøg er bemærket), foretaget hurtigt, idet den anvendte Vædskemængde er indsprøjet i Løbet af faa Sekunder. Den intravenøst injicerede Vædske har i Forvejen været opvarmet til 37°. Hvor Temperaturfald er anført mellem Symptomerne, betegner det anførte Antal Grader (Celsius) Differensen mellem Dyrets Tp. før Injektionen og den lavest maalte Tp. efter Injektionen. Temperaturen maales i rectum hvert 10. Minut. Temperaturfaldet er dog kun taget med som et enkelt Symptom i Sygdomsbilledet, idet jeg ikke har fundet det berettiget at bruge dette Symptom som Hovedkriterie (H. PFEIFFER) for den anafylaktiske Reaktions Størrelse. Som Hovedkriterie er derimod brugt akut Død

c: Død indenfor et Tidsrum af faa Minutter (indtil 15) efter den intravenøse Injektion. Den mindste Mængde Serum i Cubikcentimeter, der har fremkaldt akut Død, er betegnet som D. l. m. (Dosis letalis minima).

Som Exempel til Bestemmelse af D. l. m. kan anføres følgende Forsøg:

5 Marsvin af Vægt 320—360 gr sensibiliseredes med 0,004 cc Serum subkutant. Efter 17 Døgn Reinjektion intravenøst.

Dyr Nr.	Reinjektion af	Symptomer
1	0,07 cc	Død 3 Min. e. Inj.
2	0,05 „	Død 3 Min. e. Inj.
3	0,04 „	Død 6 Min. e. Inj.
4	0,03 „	Død 5 Min. e. Inj.
5	0,02 „	Svære Symptomer af og til Krampe. Tp.-fald 6,4°. Overlever.

D. l. m. er da bestemt til 0,03 cc.

Det maa bemærkes, at D. l. m. for Marsvin af samme Vægt er paafaldende ens, naar Dyrene er blevne sensibiliserede paa samme Maade og paa samme Dag, og Reinjektionen for de prøvede Dyr foretoges paa samme Dag. I Begyndelsen af mine Forsøg iagttog jeg vel af og til, at et enkelt Dyr afveg betydelig, f. Ex. ved at have D. l. m. indtil 10—15 Gange højere end de øvrige Dyr af samme Gruppe. Dette skyldtes dog vistnok, at der ikke var iagttaget tilstrækkelig Forsigtighed ved den sensibiliserende Injektion. Denne er altid foretaget subkutant, og ifald der efter Injektionen flyder noget af den injicerede Vædske ud gennem Indstikket, f. Ex. ved at Dyret trykker sig op mod Burets Væg, kan Sensibiliteten forrykkes betydelig. Efter at jeg havde sørget for altid at bruge en lang Kanyle og først injicere Vædsken langt borte fra Indstikstedet, er saadanne Uregelmæssigheder forekommet yderst sjælden. En enkelt Gang hænder det dog trods al Forsigtighed, at et Dyr er forholdsvis lidet folsømt, og dette maa vel efter al

Sandsynlighed bero paa en abnorm ringe Antistofdannelse hos det paagældende Dyr. Det forekommer imidlertid kun ganske undtagelsesvis og er uden Betydning for Bedømmelsen, dog maa man selvfølgelig aldrig lade sig nøje med Bestemmelser udført paa kun eet eller to Dyr. Til hver Bestemmelse af D. l. m. har jeg brugt 5 Marsvin.

Graden af Sensibilitet har jeg udtrykt ved det Tal, der angiver, hvor mange Gange D. l. m. er mindre end D. l. m. af det anvendte Serum for et ubehandlet Marsvin af Vægt 400 gr (intravenøs Injektion). For et ubehandlet Dyr af den omtalte Vægt viste D. l. m. sig at være 6 cc¹. Denne Sensibilitet er da kaldet 1. Dyr, for hvilke D. l. m. findes at være 1 cc, 0,5 cc o. s. v., har Sensibilitet 6, 12 o. s. v. Sensibiliteten (x) findes altsaa af Ligningen $\frac{x}{1} = \frac{6}{a}$, hvor a er D. l. m. i det givne Tilfælde. Sensibiliteten er altsaa 6 divideret med D. l. m. Paa samme Maade udregnes, hvilken D. l. m. der svarer til en given Sensibilitet, idet 6 divideres med Sensibilitetstallet: $\frac{a}{1} = \frac{6}{x}$. Den absolute Størrelse af Tallene gælder naturligvis kun for det i mine Forsøg anvendte Hesteserum, der som allerede nævnt, har været det samme gennem alle Forsøg.

I Kurve 1 (Forsøg Nr. 1) er fremstillet Sensibiliteten hos Marsvin af Vægt ca. 350 gr, som den udvikler sig efter en enkelt subkutan Injektion af 0,004 cc Serum. Hver enkelt paa Kurven optegnet Sensibilitetsbestemmelse er Resultatet af Prøve, anstillet med faldende Antigenmængder, paa 5 Dyr. Da Bestemmelsen her er foretaget ganske som i det foran anførte Exempel, er det formentlig unyttigt her at anføre Udfaldet af hver enkelt Injektion.

Dagene før den 12. efter Sensibiliseringen er ikke prøvet,

¹ Det er vistnok sandsynligt, at Serum vilde kunne være taalt i noget større Mængde end 6 cc, hvis det ikke havde indeholdt Trikre-sol. Sensibilitetstallenes absolute Størrelse burde maaske derfor have været noget højere; dette er dog uden Betydning i den Forbindelse hvori Tallene er brugt.

da det har vist sig baade i andres og i enkelte orienterende egne Forsøg, at Sensibiliteten før 12. Dag kun er svag. Dette fremgaar jo iøvrigt ogsaa af, at Kurven i Begyndelsen fra 12. Dag viser sig stigende. Det vil ses, at Kurven har naaet sit Maximum omkring 25. Dag efter Sensibiliseringen. Sensibiliteten er da naaet til 300, hvilket svarer til D. l. m. 0,02 cc. Herfra falder den ret brat og aftager efter 50.—80. Dag forholdsvis svagt. Endnu paa 285. Dag efter Sensibiliseringen er der en utvivlsom forøget Sensibilitet, idet D. l. m. er 0,3, Sensibiliteten altsaa 20. Det har ikke været muligt at følge Sensibiliteten endnu længere, da Marsvინenes Liv, i alt Fald under Laboratorieforhold, er forholdsvis kort, og der efter 285. Dag ikke var tilstrækkeligt Antal Dyr tilbage, til at D. l. m. kunde fastsættes.

Forsøget blev gentaget med en større sensibiliserende Dosis, nemlig 0,1 cc (altsaa $25\times$ den i forrige Forsøg brugte). De anvendte Dyr havde en Vægt af 340—400 gr. Resultatet er optegnet i Kurve 2 (Forsøg Nr. 2). Som det vil ses er Formen af Kurven den samme som i forrige Forsøgsrække, men Sensibiliteten naar her senere sit Maximum, idet den først paa 62. Dag er kulmineret; Sensibiliteten er her fundet = 367 (D. l. m. 0,016 cc), altsaa paa det allernærmeste som Maximum i forrige Forsøg. Kurvens Fald svarer ganske til Faldet paa Kurve 1. Sensibiliteten har i dette Forsøg kunnet følges et helt Aar igennem. Paa 365. Dag viser den sig endnu at være 12 (D. l. m. = 0,5 cc).

Enkelte spredte Forsøg har vist, at det ikke er tilfældigt, at Sensibiliteten i dette Forsøg med en sensibiliserende Dosis 25 Gange større end i forrige naar sit Maximum senere. Anvendes endnu større Doser, f. Ex. 0,5—1 cc eller mere, naas Maximum endnu senere. Systematiske Undersøgelser herover raader jeg dog ikke over. Paa den anden Side foreligger der i Literaturen nogle Undersøgelser af DOERR & RUSS¹,

¹ Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 2. 1909.

der viser, at ved Anvendelse af meget lille sensibiliserende Dosis (0,0001—0,00001 cc) naas Maximum ligeledes sent efter Sensibiliseringen. Man tør vel gaa ud fra som det sandsynligste, at dette sene Maximum ved meget smaa sensibiliserende Doser skyldes langsommere Antistofdannelse. Hvorledes den langsommere stigende Kurve ved de store Doser skal forklares, volder langt større Vanskelighed. Naturligt er det at betragte den i Forbindelse med de Iagttagelser, der viser, at store Doser Antigen i den præanafylaktiske eller ananafylaktiske Periode giver ringe eller i alt Fald sent indtrædende Sensibilitet. Hertil skal jeg senere vende tilbage. Under alle Omstændigheder synes det, hvad der ikke blot fremgaar af de anførte, men ogsaa af adskillige andre, mindre Forsøgsrækker, at Sensibilisering med Doser, der ikke fjærner sig for langt fra 0,004 cc Serum, hurtigst giver en udtalt Sensibilitet, hvis Styrke vel kan naas, men næppe overgaas ved Benyttelse af større sensibiliserende Doser.

Der har som omtalt været overordentlig god Overensstemmelse mellem Sensibiliteten hos Dyrene indenfor samme Gruppe paa samme Tidspunkt. Derimod viser en tredje Forsøgsrække, der dog ikke har kunnet gennemføres saa systematisk som de to foregaaende, at man ikke helt og holdent tør overføre Resultatet fra et Forsøg paa et andet, selv om dette udføres ganske paa samme Maade, og selv om der, som i mine Forsøg, til alle Injektioner anvendes samme Serum. Denne tredje Forsøgsrække var nærmest tænkt at skulle supplere Kurve 1 ved nogle Sensibilitetsbestemmelser, hvor der syntes mig at være vel langt Tidsrum mellem de allerede foretagne Bestemmelser. Det blev derfor udført ganske paa samme Maade, og den sensibiliserende Dosis var den samme, nemlig 0,004 cc. Forsøget gav følgende Resultat:

Forsøg Nr. 3.

38 Marsvin af Vægt 350—400 gr sensibiliseredes d. ¹²/₁₀ 1912 hver med 0,004 cc Serum.

Dag	D. l. m.	Sensibilitet	Gennemsnitsvægt
15	0,01 cc	600	425 gr
50	0,008 „	750	550 „
83	0,006 „	1000	640 „
124	0,007 „	857	700 „
149	0,01 „	600	700 „
202	0,03 „	200	730 „

Som det ses, var Sensibiliteten allerede paa 15. Dag betydelig højere end i forrige Forsøg (Kurve 1), og Sensibiliteten steg yderligere, saaledes at den, da Maximum blev naaet paa 83. Dag, var 1000 (D. l. m. 0,006 cc). Ligeledes synes den at aftage relativt langsomt. Mellem de enkelte Dyr i denne Forsøgsrække iagttoges ingen Sensibilitetsforskellighed af Betydning. Hvad der har fremkaldt den udtalte Sensibilitetsforskel paa denne Gruppe Dyr og paa den, hvis Sensibilitet er opført i Kurve 1, er vanskeligt at sige. Den eneste Forskel i Forsøgsbetingelserne, der er paa Dyrene i de to Grupper, er, at de første Dyr var sensibiliserede i Aarets Begyndelse (ligesom de Dyr, der repræsenterer Kurve 2), medens de sidste sensibiliseredes i Oktober. Det er da tænkeligt, at ydre Forhold, som staar i Forbindelse med Aarstiden (og hermed ogsaa det anvendte Foder) kan have gjort sig gældende. I og for sig er der paa Forhaand jo intet usandsynligt i, at Antistofproduktionen under ulige Livsforhold kan forløbe forskellig. Under alle Omstændigheder viser Forsøgene, at man ikke uden videre kan drage Slutninger om Sensibiliteten paa et givet Tidspunkt efter Sensibiliseringen fra en Gruppe Dyr til en anden, selv om Sensibiliseringen er foretaget paa nøjagtig samme Maade. Man kan altsaa ikke gaa ud fra, at Dyr af samme Vægt, der er sensibiliserede med f. Ex. 0,004 cc Serum 40, 60, 100 o. s. v. Dage efter Sensibiliseringen, just har den Sensibilitet man tidligere har fundet under tilsyneladende samme Forhold, og man kan saaledes ikke lægge en i et andet Forsøg funden Sensibilitet til Grund for Virkningen af ananafylakti-

serende subletal Antigeninjektion. Man maa nødvendigvis for at slutte noget om den ananafylaktiserende Virkning have Kontrol dyr med fra samme Gruppe.

Højest ejendommeligt forekommer det strax, at Marsvin efter en enkelt Antigenosis af saa ubetydelig Størrelse som 0,004 cc Serum udvikler en saa udtalt Sensibilitet, som Tilfældet viser, og at denne Sensibilitet endnu meget længe efter Sensibiliseringen er tydelig til Stede. Summariske Angivelser, der ofte træffes i Literaturen, om at Sensibiliteten kan bestaa uforandret i Aarevis, slaar ganske vist ikke til, hvad der jo tydelig nok fremgaar af det foranstaaende, men alligevel synes man her at have at gøre med noget i for sig enestaaende indenfor Immunitetsprocesserne. Der kan næppe nævnes noget andet Exempel paa en saa udtalt immunisatorisk fremkaldt Virkning efter en eneste ubetydelig Antigentilførsel. Dette kan synes saa meget underligere, som Marsvinet paa ingen Maade er et særlig stærkt antistofdannende Dyr og særlig med Hensyn til Produktion af Antistoffer for Proteinstoffer staar langt tilbage for Kaniner, der imidlertid ikke lader sig sensibilisere med saa smaa Doser Antigen som Marsvin, ej heller forholdsvis. Noget af det ejendommelige forsvinder imidlertid, naar man betænker, at Sensibiliteten ikke direkte er et Maal for Antistoffets Mængde, men kun en Følge af dets Tilstedeværelse indenfor en bestemt, i Virkeligheden ret lille Bredde. Efter al Sandsynlighed (dette vil nærmere fremgaa af det efterfølgende) skal der i Virkeligheden kun en ret lille Mængde Antistof til for at give en endog udtalt Sensibilitet, og der er Grund til at antage, at Overskud af Antistof over en vis, forholdsvis lav Grænse, ikke vil forøge Sensibiliteten, men lade den upaavirket eller maaske endog formindske den (se herom senere). Yderligere maa Marsvinet antages at være overmaade følsom overfor Reaktionen mellem Antigen (Protein) og Antistof. At den Mængde Antistof, det højt sensibiliserede Marsvin har pro-

duceret, ikke er stor, fremgaar iøvrigt af, at Serum af aktivt, med en enkelt lille Dosis højt sensibiliserede Marsvin slet ikke, eller kun i meget ringe Grad, er i Stand til at overføre Anafylaxien passivt. Den stærke Sensibilitet hos Marsvin maa da ikke søges forklaret ved en særlig stor Antistofproduktion, men ved de andre nævnte Omstændigheder.

Som det fremgaar af Kurve 1 og Kurve 2, naar Sensibiliteten efter en vis Tid et Maximum, hvorefter den aftager, i Begyndelsen brat, senere langsomt. Dette er altsaa paa en Maade en spontant indtrædende, relativ Ananafylaxi. Man maa imidlertid spørge om, hvorvidt denne Ananafylaxi i Virkeligheden beror paa en reel Formindskelse af Antistofmængden, eller om det kun er Udtryk for, at Dyret med den tiltagende Alder er voxet og forøget i Vægt, hvorved Virkningen af en given Antistofmængde kunde tænkes at formindskes. I Literaturen finder man af og til Angivelser, der synes at gaa ud fra, at hvis D. l. m. for et Marsvin af 300 gr Vægt er f. Ex. 0,03 cc, vil den for et andet Marsvin af Vægt 600 gr være ca. 0,06 cc under iøvrigt lige Forhold. Af mere præcise Angivelser skal jeg anføre FRIEDBERGER'S¹. FRIEDBERGER sensibiliserede Marsvin af forskellig Vægt, hver med 0,02 cc Faareserum pr. 100 gr Marsvin, og bestemte efter 15 Dage D. l. m. ved intravenøs Injektion.

Resultatet var, at D. l. m.

for Dyr af Vægt 190—200 gr var 0,005 cc pr. 100 gr Vægt.

— — 270—390 „ — 0,005 „ —

— — 500—600 „ — 0,5 „ —

D. l. m. var saaledes ikke proportional med Legemsvægten.

Omregnet i absolute Doser vil det altsaa sige, at D. l. m.

for Marsvin af Vægt 190—200 gr var 0,0095—0,01 cc.

— — 270—390 „ — 0,0135—0,0195 cc.

— — 500—600 „ — 2,5—3 cc.

¹ Fortschr. d. deutschen Klinik. Bd. 2. 1911. Cit. efter DOERR'S Oversigtsartikel l. c., p. 985.

Efter dette skulde da den absolute Sensibilitet for Dyr af den mellemste Gruppe kun være lidt mindre end for Dyr af den første, hvorimod den for den sidste (Dyr af Vægt 500—600 gr) skulde være meget ringe. Da disse Angivelser tilsyneladende ikke stemte overens med de Erfaringer, jeg selv havde gjort, har jeg prøvet Forholdene nøjere. Det, som det imidlertid for mig kom an paa at vide, var, om Dyr af forskellig Vægt, der var sensibiliserede med samme absolute Dosis, vilde vise forskellig Sensibilitet, thi dette maatte jo lægges til Grund ved Bedømmelsen i mine Forsøg af, hvorvidt selve den Vægtforøgelse, som Dyret undergaar med Alderen, har nogen Indflydelse paa Sensibiliteten. Det var jo meget vel tænkeligt, at de større Dyr reagerede svagere paa en given Antigendosis, selv om deres Antistofmængde var den samme som hos mindre (yngre) Dyr.

Der blev derfor anstillet følgende Forsøg:

Forsøg Nr. 4.

$\frac{3}{5}$ 1913. Med 0,004 cc Serum sensibiliseredes

- | | | | | | |
|------|---|---------|---------|---------|-----|
| I. | 5 | Marsvin | af Vægt | 160—175 | gr. |
| II. | 5 | — | — | 350—375 | „ |
| III. | 5 | — | — | 600—625 | „ |
| IV. | 5 | — | — | 850—900 | „ |

Sensibiliteten prøvedes paa 25. Dag efter Sensibiliseringen.

D. l. m. var da for Gruppe I 0,1 cc. Sensibilitet 60.

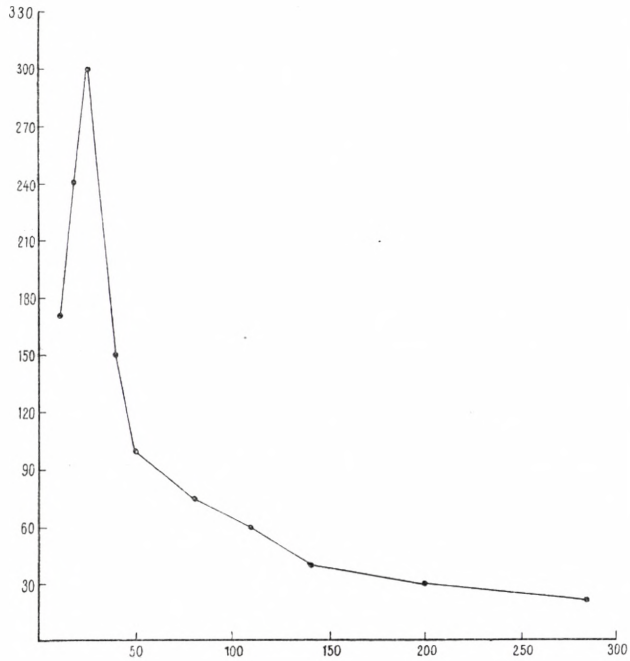
— — — II 0,03 „ — 200.

— — — III 0,03 „ — 200.

— — — IV 0,3 „ — 20.

Det vil altsaa sige, at de ganske unge og navnlig de gamle Dyr var forholdsvis lidt følsomme. Uoverensstemmelsen mellem FRIEDBERGER's og mine Resultater maa vistnok søges i, at FRIEDBERGER sensibiliserede sine Dyr med 0,02 cc pr. 100 gr af Dyrets Vægt, hvilket altsaa vil sige, at den sensibiliserende Dosis for hans Dyr af Vægt 500—600 gr var 0,1—0,12 cc. FRIEDBERGER prøvede imidlertid Sensi-

Kurve 1.

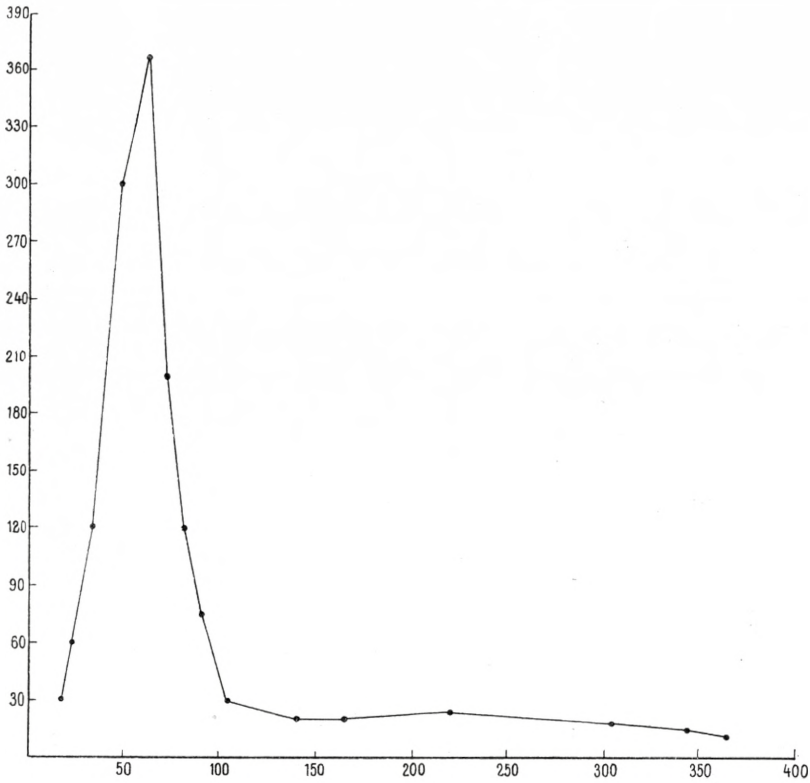


Forsøg Nr. 1.

$\frac{4}{1}$ 1912 sensibiliseredes 63 Marsvin af Vægt ca. 350 gr hver med 0,004 cc Serum (subkutan Injektion). Sensibiliteten prøvet paa nedenstaaende Tidspunkter efter Sensibiliseringen.

Dag	D. l. m.	Sensibilitet	Gennemsnitsvægt
12	0,035 cc	171	420 gr
18	0,025 „	240	435 „
25	0,02 „	300	448 „
40	0,04 „	150	510 „
50	0,06 „	100	530 „
80	0,08 „	75	660 „
110	0,1 „	60	700 „
142	0,15 „	40	725 „
200	0,2 „	30	735 „
285	0,3 „	20	790 „

Kurve 2.



Forsøg Nr. 2.

$\frac{3}{3}$ 1912 sensibiliseredes 90 Marsvin af Vægt 340—400 gr hver med 0,1 cc (subkutan Injektion). Sensibiliteten prøvet paa nedenstaaende Tidspunkter efter Sensibiliseringen.

Dag	D. l. m.	Sensibilitet	Gennemsnitsvægt
18	0,2 cc	30	430 gr
23	0,1 „	60	435 „
34	0,05 „	120	460 „
47	0,02 „	300	545 „
62	0,018 „	367	610 „
73	0,03 „	200	640 „
83	0,05 „	120	670 „
91	0,08 „	75	680 „
105	0,2 „	30	695 „
		19	

Dag	D. l. m.	Sensibilitet	Gennemsnitsvægt
141	0,3 cc	20	710 gr
165	0,3 „	20	725 „
221	0,25 „	24	750 „
304	0,35 „	17	800 „
320	0,4 „	15	800 „
345	0,4 „	15	810 „
365	0,5 „	12	800 „

biliteten for alle Dyrene paa 15. Dag efter Sensibiliseringen, men i mine foran omtalte Forsøg (Kurve 2) indtraadte Maximum af Sensibilitet betydelig senere, naar Dyrene var sensibiliserede med forholdsvis stor Serummængde (sml. Kurve 1 og 2).

I mine Forsøg havde Dyr af Vægt 350—375 gr og Dyr af Vægt 600—625 gr ganske samme Sensibilitet, naar de var sensibiliserede med samme absolute Dosis. Man kunde mod mine Forsøg gøre den Indvending, at Sensibiliteten for de store Dyr (850—900 gr) maaske havde vist sig større, naar der var hengaaet længere Tid fra Sensibiliseringen, paa samme Maade som Maximum jo først indfandt sig sent, naar der var anvendt en stor sensibiliserende Dosis. Denne Indvending har jeg søgt at imødegaa ved at sensibilisere 20 Marsvin af Vægt 800—900 gr hver med 0,004 cc Serum og prøve Sensibiliteten til forskellig Tid. Det viste sig da i denne Række, at Maximum faldt paa 30. Dag, hvor D. l. m. var 0,25 cc, derefter faldt Sensibiliteten, idet D. l. m. paa 32. Dag var 0,35 cc og paa 40. Dag 0,4 cc. Yderligere Prøve lod sig ikke anstille, da der ikke var flere Dyr tilbage. Den absolute Størrelse af D. l. m. viste sig altsaa ogsaa her betydelig.

For ganske unge (nyfødte) Marsvin (Vægt ca 130 gr), der sensibiliseredes aktivt, har FRIEDBERGER & SIMMEL¹ bestemt Sensibiliteten og fundet, at for disse var D. l. m. ca. 10

¹ Freie Vereinigung f. Mikrobiologie. 7. Tagung 1913. Ref. Zeitschr. f. Immun. Ref. Bd. 7. 1913, p. 463.

Gange større end for tilsvarende sensibiliserede Dyr af Vægt ca. 300 gr. Dette stemmer da meget godt med mine Forsøg, hvor D. l. m. for de smaa Dyr vel kun var 3—4 Gange mindre, men hvor Dyrene ogsaa var lidt ældre.

Efter dette vil det være af Interesse at gentage Spørgsmaalet, om den aftagende Sensibilitet, der ses paa Kurve 1 og 2, maaske i Virkeligheden ikke betyder, at Antistoffet forsvinder, men kun, at Dyrene er bleven ældre (og større) og derfor reagerer svagere. En nærmere Udredelse kræver dog det Spørgsmaal, om den svagere Sensibilitet, der i Forsøg Nr. 4 iagttoges hos Dyr af Vægt 850—900 gr, skyldes deres Alder og Størrelse og dermed forbundne fysiologiske Forhold som saadanne, eller om det skyldes, at Dyr af denne Alder danner mindre Antistof end yngre. Betragter man Kurve 1 og 2, ser man, at Dyrene, naar de har naaet en Vægt af omkring 800 gr, just har en Sensibilitet, der svarer til D. l. m. omkring 0,3. Man kunde maaske heraf fristes til den Slutning, at Dyr af Vægt 800—900 gr ikke har højere Sensibilitet end svarende til D. l. m. = 0,3 cc, selv om de iøvrigt er i Besiddelse af ligesaa meget Antistof, som giver Dyr af Vægt 300—400 gr en Sensibilitet, der er 10—15 Gange saa stor. I saa Fald vilde den lave Sensibilitet, der viser sig i Kurve 1 og 2 omkring den 300. Dag efter Sensibiliseringen, ikke være Udtryk for en Nedgang i Antistofmængden, men kun Udslag af en ringere Reaktionsevne som Følge af Dyrets Alder. Dette gøres dog usandsynligt, naar man betragter hele Kurven i Sammenhæng. Der findes nemlig tydelig nok en Nedgang i Sensibilitet, der begynder allerede hos Dyrene, naar de har naaet en Vægt omkring 500—600 gr. Men Dyr af denne Størrelse har jo netop vist sig ikke at faa ringere Sensibilitet end Dyr af Vægt 350—375 gr, naar de sensibiliseres samtidig (se ovenfor Forsøg Nr. 4: II og III). Den lavere Sensibilitet hos de i Kurven optegnede Dyr af Vægt 5—600 gr (Forsøg Nr. 1 og 2) kan da

næppe skyldes Dyrenes tiltagende Alder, men maa hidrøre fra Nedgang i Antistofmængden. Selvfølgelig kan den Tanke dog ikke ganske afvises, at Dyr af Vægt omkring 600 gr i og for sig reagerer svagere som Følge af deres Alder og Størrelse, men danner mere Antistof. Derved vilde man have at gøre med to hinanden modarbejdende Faktorer, der kunde tænkes at ophæve hinanden saaledes, at Resultatet vilde blive, at to Dyr henholdsvis af Vægt 350 og 600 gr ved samtidig Sensibilisering kunde vise ens Sensibilitet paa et givet Tidspunkt efter Sensibiliseringen, til Trods for at der bag denne tilsyneladende Ensartethed laa forskellige Aarsager. Hvis dette var Tilfældet, behøvede Kurve 1 og 2 ikke at betyde, at Antistofmængden faldt i Tidens Løb.

For at belyse Sagen yderligere har jeg foretaget Forsøg med passiv Overføring af Anafylaxien. Disse Forsøg har den Fordel, at man har et Maal for, hvor meget Antistof man giver Dyret, og saaledes lettere kan foretage Sammenligninger.

Forsøg Nr. 5.

- | | | | | | |
|-----|---|---------|---------|---------|-----|
| (a) | 5 | Marsvin | af Vægt | 150—170 | gr. |
| (b) | 5 | — | — | 450—500 | „ |
| (c) | 5 | — | — | 700—720 | „ |
| (d) | 5 | — | — | 800—860 | „ |

sensibiliseredes passivt hver med 2 cc Kanin-Antihæst-serum intraperitonealt. Efter 30 Timer prøvedes Sensibiliteten ved intravenøs Injektion. D. l. m. var for de nævnte 4 Grupper af Dyr :

- | | | | | |
|-----|----------|-----------|--------------|-------|
| (a) | D. l. m. | 0,005 cc. | Sensibilitet | 1200. |
| (b) | — | 0,005 „ | — | 1200. |
| (c) | — | 0,005 „ | — | 1200. |
| (d) | — | 0,006 „ | — | 1000. |

Det ses, at alle Dyr havde faaet paa det nærmeste ensartet, meget stærk Sensibilitet. De største Dyr var vel

lidt svagere sensibiliserede, men der iagttoges ikke blot tilnærmelsesvis den Forskel i Sensibilitet, som Forsøgene ved aktiv Anafylaxi havde vist.

Da disse Dyr imidlertid havde faaet en Sensibilitetsgrad, der, efter hvad der nærmere skal fremsættes senere, synes at være maximal, var det dog muligt, at Forskelligheder vilde træde frem, hvis man anvendte et svagere anafylaktiserende Antiserum. Forsøget blev derfor gjort om ganske paa samme Maade, blot med Anvendelse af svagere Antiserum. Dette foretoges i det efterfølgende Forsøg (Nr. 6), hvor det sensibiliserende Serum dog indsprøjtedes intravenøst for at undgaa mulige Forskelligheder som Følge af Forskel ved Resorptionen. Resultatet var:

Forsøg Nr. 6.

(a)	D. l. m.	0,02 cc.	Sensibilitet	300.
(b)	—	0,03 „	—	200.
(c)	—	0,04 „	—	150.
(d)	—	0,06 „	—	100.

Det ses her, at Sensibiliteten utvivlsomt aftager med Dyrets Størrelse, til Trods for at der paa absolut ensartet Maade er tilført samtlige Dyr samme Mængde Antistof. Forskellen mellem de største Dyr (*d*) og Dyr omkring 450 gr (*b*) er dog langt fra saa stor som ved aktiv Anafylaktisering (se foran). Man tør vel derfor sikkert slutte, at Grunden til saavel de ganske smaa Dyrs som de meget store Dyrs ringe Sensibilitet ved den aktive Sensibilisering for en væsentlig Del skyldes ringere Produktion af Antistof i disse to Aldere. For de smaa Dyrs Vedkommende er dette ganske øjensynligt, og denne Anskuelse er ogsaa tidligere fremsat af FRIEDBERGER & SIMMEL¹ netop paa Basis af sammenlignede Undersøgelser af aktiv og passiv Sensibilisering. For de store Dyrs Vedkom-

¹l. c.

mende er Forholdet mere kompliceret, idet Dyrenes Størrelse, resp. Alder, som saadan utvivlsomt gør Sensibiliteten ringere (se Forsøgene med passiv Anafylaxi Nr. 5 og 6), men en væsentlig Grund til den ringere Sensibilitet ved aktiv Sensibilisering maa dog søges i mangelfuld Antistofdannelse. Det ses, at man paa ingen Maade simpelthen kan lægge Legemsvægten til Grund og udregne D. l. m. proportionalt med Legemsvægten.

Med de vundne Erfaringer maa Kurverne 1 og 2 bedømmes saaledes, at den aftagende Sensibilitet dels og væsentligst skyldes Antistofudskillelse, dels tillige Dyrenes Alder og Vægtforøgelse.

Efter at være bleven saaledes orienteret med Hensyn til forskellige Grundspørgsmaal har jeg søgt at udrede nogle af de foran omtalte Forhold vedrørende Ananafylaxiens Grad og Udviklingshastighed efter Injektion af subletale desensibiliserende Antigendoser. Det viste sig imidlertid snart, at det var meget vanskeligt at opstille generelt gældende Regler. Det vil fremgaa af nedenstaaende Forsøg:

Forsøg Nr. 7.

⁶/₁ 1913. 25 Marsvin af Vægt 375—410 gr sensibiliseres hver med 0,004 cc Serum. 20 Dage senere bestemmes paa 5 Dyr (Nr. 1—5) D. l. m. ved intravenøs Injektion. Den findes at være 0,02 cc. Resten af Dyrene (Nr. 6—25) faar hver $\frac{\text{D. l. m.}}{2}$ intravenøst, altsaa 0,01 cc. 20 Minutter (Dyr Nr. 6—10), 2¹/₂ Time (Dyr Nr. 11—15), 24 Timer (Dyr Nr. 16—20) og 8 Døgn (Dyr Nr. 21—25) efter 1. Reinjektion prøves den opnaaede Ananafylaxi ved fornyet Reinjektion.

Resultatet var altsaa følgende: D. l. m. 20 Dage efter Sensibilisering findes at være 0,02 cc (Dyr Nr. 1—5), Sensibilitet altsaa 300. Dyr Nr. 6—25 faar derpaa intravenøst som desensibiliserende Dosis 0,01 cc = $\frac{\text{D. l. m.}}{2}$. Alle Dyr frembyder stærke, tildels endda meget stærke anafylaktiske Symp-

Marsvin Nr.	Dosis ved 1. Reinjektion 20 Dage efter Sensibiliseringen	Symptomer	Dosis ved 2. Reinjektion	Interval mellem 1. og 2. Reinjektion	Symptomer
1	0,04	Død 5 Min. e. Inj.	cc		
2	0,03	Død 4 Min. e. Inj.			
3	0,02	Død 6 Min. e. Inj.			
4	0,015	Svære Sympt. Tp-fald 5,3°. Overlever.			
5	0,01	Ret svære Sympt. Tp-fald 4°. Overl.			
6	0,01	Ret svære Sympt.	0,05	20 Min.	Død 3½ Min. e. Inj.
7	do.	do.	0,04	do.	Død 4½ Min. e. Inj.
8	do.	do.	0,03	do.	Død 5 Min. e. Inj.
9	do.	do.	0,025	do.	Svære Sympt. Overlever.
10	do.	do.	0,02	do.	Svære Sympt. Overlever.
11	do.	do.	0,4	2½ T.	Død 4 Min. e. Inj.
12	do.	do.	0,3	do.	Død 3 Min. e. Inj.
13	do.	Meget svære Sympt. Tp-fald 5,5°. Overl.	0,2	do.	Svære Sympt. Overlever. Tp-fald 4,3°.
14	do.	Ret svære Sympt.	0,15	do.	Svære Sympt. Overlever. Tp-fald 4,4°.
15	do.	do.	0,1	do.	Ret svære Sympt. Overlever. Tp-fald 3,6°.
16	do.	do.	0,5	24 T.	Svære Sympt. Overlever. Tp-fald 6,2°.
17	do.	do.	0,4	do.	Død 4½ Min. e. Inj.
18	do.	do.	0,3	do.	Død 4 Min. e. Inj.
19	do.	do.	0,2	do.	Død 3½ Min. e. Inj.
20	do.	do.	0,1	do.	Svære Sympt. Overlever. Tp-fald 4,6°.
21	do.	do.	0,3	8 Døgn	Død 4½ Min. e. Inj.
22	do.	do.	0,2	do.	Død 6 Min. e. Inj.
23	do.	do.	0,15	do.	Død 5 Min. e. Inj.
24	do.	do.	0,1	do.	Død 7 Min. e. Inj.
25	do.	do.	0,08	do.	Svære Sympt. Overlever.

tomter. Ananafylaxien prøves: efter 20 Minutter (Dyr Nr. 6—10): der iagttages her en lige maalelig Ananafylaxi, idet D. l. m. fra at have været 0,02 cc nu er bleven 0,03 (Sensibilitet 200). Efter 2½ Times Forløb (Dyr Nr. 11—15)

er der en udtalt om end ingenlunde absolut Ananafylaxi. D. l. m. er nu 0,3 cc (Sensibilitet 20). Efter 24 Timers Forløb er Ananafylaxien i al Fald ikke er bleven stærkere end efter $2\frac{1}{2}$ Time. D. l. m. synes at ligge omkring 0,2 cc (Sensibilitet 30); der ses dog her en enkelt Uregelmæssighed, idet eet Dyr (Nr. 16) taaler 0,5 cc. Efter 8 Døgn er Ananafylaxien slet ikke bleven stærkere (D. l. m. 0,1 cc, Sensibilitet 60). Helt udelukkes kan det naturligvis ikke, at Dyrene endnu paa 20. Dag ikke har været paa Maximum af Sensibilitet, ej heller at der efter Injektion af den desensibiliserende Dosis kan være sket en Nydannelse af Antistof.

Det følgende Forsøg (Nr. 8) viste langt ringere opnaaet Ananafylaxi efter præventiv Injektion af $\frac{D. l. m.}{2}$. Forsøget foretoges ganske paa samme Maade som det foregaaende, men Dyrene prøvedes først paa 41. Dag efter Sensibiliseringen. De fandtes her at være betydelig stærkere sensibiliserede end Dyrene i forrige Forsøg paa 20. Dag.

Forsøg Nr. 8.

^{25/9} 1913. 30 Marsvin af Vægt 375—425 gr sensibiliseres hver med 0,004 cc Serum, 41 Dage senere bestemmes Sensibiliteten (Dyr Nr. 1—5). Dyr Nr. 6—25 faar derpaa intravenøst $\frac{D. l. m.}{2}$. Antianafylaxien prøves efter 20 Minutter (Nr. 6—10), $2\frac{1}{2}$ Time (Nr. 11—15), 24 Timer (Nr. 16—20) og 8 Døgn (Nr. 20—25). De sidste 5 Dyr (Nr. 26—30) tjener som Kontrol dyr for Sensibiliteten paa 49. Dag.

Det fremgaar altsaa som Resultat af dette Forsøg, at D. l. m. 41 Dage efter Sensibiliseringen var 0,008 cc (Sensibilitet 750) (Dyr Nr. 1—5). Efter intravenøs Injektion af 0,004 cc = $\frac{D. l. m.}{2}$ var Antianafylaxien saavel efter 20 Minutter som efter $2\frac{1}{2}$ Time, 24 Timer og 8 Døgn kun lige antydet, idet 0,009 cc enten frembragte Død eller dog meget svære Symptomer. 49 Døgn efter Sensibiliseringen var D. l. m. uforandret 0,008 cc (Dyr Nr. 26—30), hvilket viser, at naar

Mærsvin Nr.	Dosis ved 1. Reinjektion 41. Dag e. Sensibiliseringen	Symptomer	Dosis ved 2. Reinjektion	Interval mellem 1 og 2. Reinjektion	Symptomer
	cc		cc		
1	0,02	Død 6 Min. e. Inj.			
2	0,01	Død 4 Min. e. Inj.			
3	0,009	Død 5 Min. e. Inj.			
4	0,008	Død 5½ Min. e. Inj.			
5	0,007	Svære Sympt. Tpfald 6,2°. Overlever.			
6	0,004	Ret svære Sympt.	0,02	20 Min.	Død 4 Min. e. Inj.
7	do.	do.	0,01	do.	Død 7 Min. e. Inj.
8	do.	Svære Sympt.	0,009	do.	Død 5 Min. e. Inj.
9	do.	Megét svære Sympt.	0,009	do.	Meget syg. Overlever. Tpfald 6,4°.
10	do.	Svære Sympt.	0,009	do.	Meget syg. Overlever. Tpfald 5,9°.
11	do.	Ret svære Sympt.	0,05	2½ T.	Død 2½ Min. e. Inj.
12	do.	do.	0,02	do.	Død 4 Min. e. Inj.
13	do.	do.	0,01	do.	Død 4 Min. e. Inj.
14	do.	Svære Sympt.	0,009	do.	Meget syg. Overlever. Tpfald 5,6°.
15	do.	do.	0,009	do.	Meget syg. Overlever. Tpfald 6,2°.
16	do.	Ret svære Sympt.	0,03	24 T.	Død 4½ Min. e. Inj.
17	do.	do.	0,02	do.	Død 4 Min. e. Inj.
18	do.	do.	0,01	do.	Død 7 Min. e. Inj.
19	do.	do.	0,009	do.	Død 6 Min. e. Inj.
20	do.	Svære Sympt.	0,008	do.	Meget syg. Overlever.
21	do.	do.	0,02	8 Døgn	Død 3 Min. e. Inj.
22	do.	do.	0,01	do.	Død 10 Min. e. Inj.
23	do.	Ret svære Sympt.	0,009	do.	Død 7 Min. e. Inj.
24	do.	do.	0,009	do.	Svære Sympt. Overlever.
25	do.	Svære Sympt.	0,008	do.	Død 6 Min. e. Inj.
26	0,01	Død 4½ Min. e. Inj.			
27	0,009	Død 8 Min. e. Inj.			
28	0,008	Død 7½ Min. e. Inj.			
29	0,008	Meget svære Sympt. Overlever.			
30	0,007	Svære Sympt. Overl.			

den desensibiliserende Virkning af den 1. Reinjektion ikke ses større efter 8 Døgn (Dyr Nr. 21—25) end efter 24 Timer, kan dette ikke bero paa nogen Nydannelse af Antistof som Følge af, at Kurven paa 41. Dag endnu ikke havde naaet sit Maximum, men maa skyldes, at den desensibiliserende Virkning ikke fortsættes udover 1. Døgn¹.

Endelig skal jeg anføre et tredje Forsøg (Forsøg Nr. 9), hvor den desensibiliserende Virkning af $\frac{D. l. m.}{2}$ var meget udtalt.

Forsøg Nr. 9.

^{20/9} 1913. 20 Marsvin af Vægt 380—415 gr sensibiliseres hver med 0,1 cc Serum. 20 Dage senere bestemmes D. l. m. (Dyr Nr. 1—5). Resten af Dyrene faar hver $\frac{D. l. m.}{2}$ intravenøst, og efter henholdsvis 20 Minutter, 2¹/₂ Time og 24 Timer prøves Sensibiliteten.

Af Forsøget fremgaar, at D. l. m. paa 20. Dag efter Sensibiliseringen var 0,15 cc (Sensibilitet 40). Efter intravenøs Injektion af 0,008 cc = paa det nærmeste $\frac{D. l. m.}{2}$ var Ananafylaxien allerede efter 20 Minutter tydelig udtalt, idet D. l. m. nu var 1 cc (Sensibilitet 6). Efter 2¹/₂ og 24 T. var den endnu stærkere, D. l. m. ca. 3 cc (Sensibilitet 2).

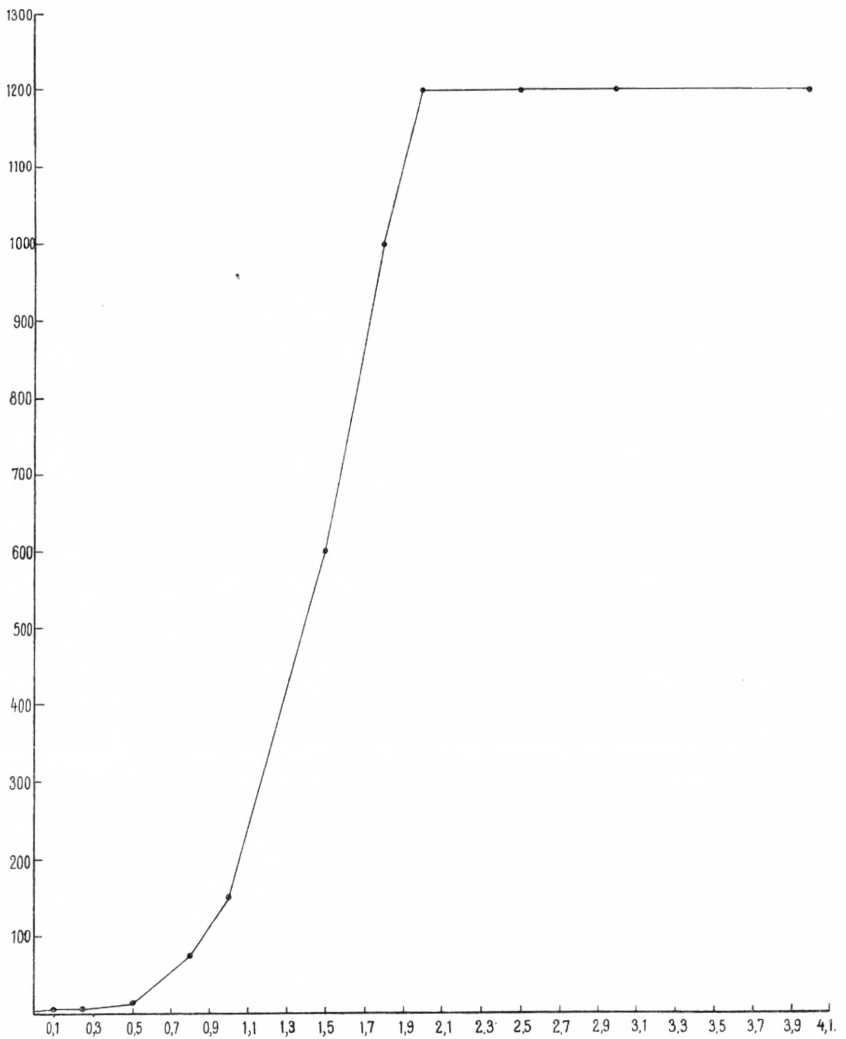
Det ses saaledes, at man ikke i al Almindelighed kan udtale sig om den desensibiliserende Virkning af enten en bestemt Mængde Serum eller af en vis Brøkdel af D. l. m. Virkningen afhænger i første Linie af, hvor stærkt Dyrene er sensibiliserede. Derimod er det kun af ringe, om overhovedet af nogen paaviselig Betydning, om Dyrene ved den desensibiliserende Antigeninjektion har reageret. Selv et meget svært Choc medfører ikke i og for sig nogen Ananafylaxi af Betydning.

¹ At det Antigen (her 0,08 cc), der injiceres ved 1. Reinjektion, skulde kunne fremkalde nyt Antistof, er vel næppe rimeligt, men er dog en Mulighed, der ikke helt kan udelukkes.

Marsvin Nr.	Dosis ved 1. Reinjektion 20 Dage efter Sensibiliseringen	Symptomer	Dosis ved 2. Reinjektion	Interval mellem 1. og 2. Reinjektion	Symptomer
	cc		cc		
1	0,3	Død 4 Min. e. Inj.			
2	0,2	Død 7 Min. e. Inj.			
3	0,15	Død 6 Min. e. Inj.			
4	0,1	Svære Sympt. Tpfald 5,3°. Overlever.			
5	0,1	Ret svære Sympt. Tpfald 2,8°. Overlever.			
6	0,08	Ret svære Sympt.	3	20 Min.	Død 3 Min. e. Inj.
7	do.	do.	2	do.	Død 4 Min. e. Inj.
8	do.	do.	1	do.	Død 8 Min. e. Inj.
9	do.	Svære Sympt.	0,8	do.	Retsvære Sympt. Overlever.
10	do.	Ret svære Sympt.	0,8	do.	Retsvære Sympt. Overlever.
11	do.	do.	5	2½ T.	Død 7 Min. e. Inj.
12	do.	do.	4	do.	Død 6 Min. e. Inj.
13	do.	do.	3	do.	Død 8 Min. e. Inj.
14	do.	do.	2,5	do.	Svære Sympt. Overlever.
15	do.	do.	2	do.	Retsvære Sympt. Overlever.
16	do.	Svære Sympt.	5	24 T.	Død 4 Min. e. Inj.
17	do.	Ret svære Sympt.	4	do.	Død 3 Min. e. Inj.
18	do.	do.	3	do.	Død 7½ Min. e. Inj.
19	do.	do.	3	do.	Svære Sympt. Overlever.
20	do.	do.	2	do.	Ret lette Sympt. Overlever.

At den desensibiliserende Virkning af $\frac{D. l. m.}{2}$ er større, jo mindre sensibiliseret Dyret er, og jo større D. l. m. altsaa bliver, er i og for sig kun, hvad man paa Forhaand maatte vente. Naar Ananafylaxien skyldes Forbrug eller Neutralisering af Antistoffet, er det rimeligt, at den desensibiliserende Dosis' absolute Størrelse er af stor Betydning, da det maa antages, at en større Mængde Antigen kan neutralisere eller absorbere en større Mængde Antistof. Hos højt sensibiliserede Dyr er det imidlertid ikke muligt at bringe en intravenøs indført Antigeninjektion op over en vis, meget ringe absolut Mængde. Man kan derfor komme meget

Kurve 3.



Forsøg Nr. 10.

Antiserum	D. l. m.	Sensibilitet
0,1 cc	2 cc	3
0,25 „	1,5 „	4
0,5 „	0,4 „	15
0,8 „	0,08 „	75
1,0 „	0,04 „	150
	30	

Antiserum	D. l. m.	Sensibilitet
1,5 cc	0,01 cc	600
1,8 „	0,006 „	1000
2,0 „	0,005 „	1200
2,5 „	0,005 „	1200
3,0 „	0,005 „	1200
4,0 „	0,005 „	1200

nær op mod D. l. m. uden derved at fremkalde nogen synderlig desensibiliserende Virkning.

Et andet Forhold virker imidlertid med i samme Retning, et Forhold, der først blev mig bekendt ved en nærmere Undersøgelse af den passivt overførte Sensibilitets Afhængighed af Antistofmængden. Det viste sig nemlig snart, at det ikke forholder sig saaledes, at Fordobling, Tredobling etc. af Antistofmængden ogsaa medfører en Forhøjelse af Sensibiliteten til det dobbelte, tredobbelte o. s. v. proportionalt med Antistofmængdens Forøgelse. Dette illustreres bedst af den vedføjede Kurve (Kurve Nr. 3, Forsøg Nr. 10), der viser Sensibilitetens Afhængighed af den passivt indbragte Antistofmængde.

Forsøg Nr. 10.

Forsøget udførtes paa følgende Maade: ¹¹/₁₂ 1913. 55 Marsvin af Vægt ca. 400 gr inddeltes i 11 Grupper, hver indeholdende 5 Dyr. Alle Dyrene indenfor samme Gruppe fik samme Mængde Antiserum injiceret intravenøst. Den injicerede Mængde Antiserum var for hvert Dyr i de 11 Grupper henholdsvis: 0,1—0,25—0,5—0,8—1,0—1,5—1,8—2,0—2,5—3,0 og 4,0 cc. Sensibiliteten prøvedes efter 30 Timer, da andre Forsøg havde vist, at paa dette Tidspunkt efter passiv Sensibilisering er Maximum af Sensibilitet naaet, og Formindskelsen begynder først 12—24 Timer senere. Det anvendte Antiserum var Blandingsserum af 2 Kaniner, der var behandlede hver med 1 Injektion af 2 cc Hesteserum intravenøst og 3 Injektioner af 3 cc Hesteserum intraperito-

nealt med Interval af 5—6 Dage mellem Injektionerne. Det anvendte Antiserum præcipiterede Hesteserum i Fortynding 1:15,000. Forsøget gav følgende Resultat:

Dyr Nr.	Sensibiliserende Dosis Antiserum	Reinjektion efter 48 Timer af Hesteserum	Resultat	Sensibilitet	Dyr Nr.	Sensibiliserende Dosis Antiserum	Reinjektion efter 48 Timer af Hesteserum	Resultat	Sensibilitet
1	cc 0,1	cc 3	Død 4 Min. e. Inj.	3	26	cc 1,5	cc 0,04	Død 3 Min. e. Inj.	600
2	do.	2	Død 6 Min. e. Inj.		27	do.	0,03	Svære Sympt. ¹	
3	do.	2	Død 4 Min. e. Inj.		28	do.	0,03	Overlever.	
4	do.	1,5	Retsyg. Overlever.		29	do.	0,02	Død 4 Min. e. Inj.	
5	do.	1,0	Temmelig lette Sympt. Overlever.		30	do.	0,01	Død 5 Min. e. Inj.	
6	0,25	3,0	Død 3 Min. e. Inj.	4	31	1,8	0,01	Død 4 Min. e. Inj.	
7	do.	2,0	Død 7 Min. e. Inj.		32	do.	0,008	Død 5 Min. e. Inj.	
8	do.	1,5	Død 5 Min. e. Inj.		33	do.	0,006	Død 6 Min. e. Inj.	
9	do.	1,0	Retsyg. Overlever.		34	do.	0,005	Svære Sympt. Overlever.	
10	do.	1,0	Retsyg. Overlever.	35	do.	0,004	Middelsvære Sympt. Overlever.		
11	0,5	2,0	Død 2 Min. e. Inj.	15	36	2,0	0,006	Død 5 Min. e. Inj.	1200
12	do.	1,0	Død 4 Min. e. Inj.		37	do.	0,005	Død 4½ Min. e. Inj.	
13	do.	0,5	Død 6 Min. e. Inj.		38	do.	0,005	Død 7 Min. e. Inj.	
14	do.	0,4	Død 5 Min. e. Inj.		39	do.	0,004	Svære Sympt. Overlever.	
15	do.	0,3	Ret svære Sympt. Overlever.		40	do.	0,004	Svære Sympt. Overlever.	
16	0,8	0,2	Død 3 Min. e. Inj.	75	41	2,5	0,005	Død 6 Min. e. Inj.	
17	do.	0,1	Død 4 Min. e. Inj.		42	do.	0,004	Svære Sympt. Overlever.	
18	do.	0,08	Død 5 Min. e. Inj.		43	do.	0,004	Svære Sympt. Overlever.	
19	do.	0,07	Svære Sympt. Overlever.		44	do.	0,003	Middelsvære Sympt. Overlever.	
20	do.	0,06	Svære Sympt. Overlever.		45	do.	0,003	Lette Sympt. Overlever.	
21	1,0	0,08	Død 4½ Min. e. Inj.	150					
22	do.	0,06	Død 6 Min. e. Inj.						
23	do.	0,04	Død 7 Min. e. Inj.						
24	do.	0,03	Svære Sympt. Overlever.						
25	do.	0,03	Svære Sympt. Overlever.						

¹ Dette Dyr viste en ejendommelig Resistens, der faar det til at falde ud af Rækken. Alle de øvrige Dyr i samme Gruppe døde, ogsaa det med 0,01 cc injicerede. Man tager dog næppe fejl i at anse 0,01 cc som meget nær D. l. m.

Dyr Nr.	Sensibiliserende Dosis Antiserum	Reinjektion efter 48 Timer af Hæste-serum	Resultat	Sensibilitet	Dyr Nr.	Sensibiliserende Dosis Antiserum	Reinjektion efter 48 Timer af Hæste-serum	Resultat	Sensibilitet
46	cc	cc	Død 2 Min. e. Inj.	1200	51	cc	cc	Død 3 ¹ / ₂ Min. e. Inj.	1200
47	do.	0,005	Død 4 Min. e. Inj.		52	do.	0,004	Meget svære Sympt. Overlever.	
48	do.	0,004	Svære Sympt. Overlever.		53	do.	0,004	Svære Sympt. Overlever.	
49	do.	0,004	Ret svære Sympt. Overlever.		54	do.	0,003	Ret svære Sympt. Overlever.	
50	do.	0,004	Meget svære Sympt. Overlever.		55	do.	0,003	Ret svære Sympt. Overlever.	

Sensibiliteten er optegnet paa Kurve 3, hvor de anvendte Antiserummængder er afsat paa Abscisseaxen, Sensibilitetsgraden paa Ordinataxen.

Det ses da, at Sensibiliteten først voxer langsomt, derpaa stiger brat og endelig — efter at have naaet Tallet 1200 — ikke forøges yderligere. I al Fald saas ingen Sensibilitetsforøgelse ved, at Antiserummængden steg fra 2 cc til 4 cc. Større Mængder Antiserum lod sig ikke anvende, da Marsvinene døde akut af det injicerede Antiserum, naar man kom over 4 cc¹. Om den sidste Del af Kurven (fra 2 til 4 cc Antiserum) virkelig er en lige Linie parallel med Abscisseaxen, som fundet i mit Forsøg, kan vel være noget tvivlsomt. Smaa Forskelligheder kan jo have unddraget sig Maalingen. Under alle Omstændigheder kan Forskelligheder i Sensibilitet efter det Punkt, der svarer til den i 2 cc Antiserum indeholdte Antistofmængde anses for at være meget ringe.

Som det særlig er fremhævet af DOERR, og jeg ganske kan bekræfte (Forsøg, der ikke nærmere skal omtales her), følges Indholdet af Præcipitin og Anafylaxiantstof i Kanin-

¹ Ogsaa 4 cc gav hos 2 Dyr akut Død, saaledes at disse Dyr maatte erstattes med andre.

antiserum nøje ad, muligvis er de to Funktioner vel endda kun forskellige Udslag af et enkelt Antistof, og man vil derfor altid have et godt Maal for et Antiserums anafylaxi-overførende Evne i dets Præcipitinindhold. Paa det nærmeste vil det slaa til, at en given Dosis af et Antiserum, der indeholder halvt saa meget Præcipitin som det her anvendte, vil give samme Sensibilitet som det til Kurve 3 benyttede Antiserum i den halve Mængde af den i Forsøg 10 benyttede Dosis. Helt vil dette dog ikke komme til at passe, fordi der i alt Serum, og særlig vistnok i Kaninserum, findes Funktioner, der virker antagonistisk overfor Sensibiliseringen (omtales nærmere senere), og dette kan altsaa komme til at forrykke Resultatet noget, idet den absolute Mængde Serum ikke er uden Betydning. I det store og hele mener jeg dog, man maa være berettiget til at lægge Kurven til Grund for Bedømmelsen af den sensibilitetsnedsættende Virkning af Fjernelse af en vis Mængde Antistof saavel ved aktiv som passiv Anafylaxi. Fjernes saa meget Antistof (ved Injektion af en subletal Antigendosis), som svarer til Indholdet i f. Ex. 0,2 cc af det til Kurve 3 anvendte Antiserum, vil det ses, at Virkningen bliver ret forskellig efter det Sted paa Kurven, hvor man befinder sig.

Paa hele det vandrette Stykke af Kurven (fra 2 til 4 cc Antiserum) vil man overhovedet ikke opnaa nogen Sensibilitetsnedsættelse ved at fjerne Antistof. Fra Grænsen (svarende til 2 cc Antiserum) vil Fjernelse af den til 0,2 cc Antiserum svarende Mængde Antistof have følgende Virkning:

Sensibiliteten nedsættes		
fra	til	
1200	1000	
	1000	730
	730	512
	512	330
	330	150
	150	75
	75	30
	30	10

(cfr. Kurven 3)

Til de anførte Sensibilitetsgrader svarer følgende Størrelser af D. l. m.

cc	cc	Forskel
0,005	0,006	0,001
0,006	0,008	0,002
0,008	0,012	0,004
0,012	0,018	0,006
0,018	0,04	0,022
0,04	0,08	0,04
0,08	0,2	0,12
0,2	0,6	0,4

En Borttagelse af en given Mængde Antistof paa den øverste Del af Kurven vil da kun formindske Sensibiliteten forholdsvis lidt, hvorimod den samme Borttagelse paa den nederste Del vil have en meget udtalt Sensibilitetsformindskelse til Følge. Herved forklares uden Tvivl mange af de tilsyneladende modstridende Angivelser i Literaturen om Virkningen af en desensibiliserende Injektion, ligesom mine egne foran anførte Forsøg derved bliver let forstaaelige. Som allerede omtalt vil Virkningen af f. Ex. $\frac{D. l. m.}{2}$ yderligere forøges, jo lavere paa Kurven man er, fordi den desensibiliserende Virkning af en Antigeninjektion selvfølgelig ogsaa i høj Grad er afhængig af Antigenmængdens absolute Størrelse.

Reaktionen mellem Antigen og Antistof foregaar øjensynlig overordentlig hurtig. Herpaa tyder den næsten momentane Indtræden af de chocagtige Symptomer efter den intravenøse Antigeninjektion. Naar den desensibiliserende Virkning af en subletal Dosis Antigen i mine foran anførte Forsøg var tydelig mere udtalt efter $2\frac{1}{2}$ Time end efter 20 Minutter, er dette vistnok kun for en Del et Udtryk for, at den desensibiliserende Virkning af en given Antigenmængde bliver større, naar Reaktions tiden forøges til $2\frac{1}{2}$ Time. Rimeligvis er Aarsagen til, at Sensibilitetsnedsættelsen efter 20 Minutter kun er forholdsvis svag, for en Del at søge i, at den anvendte Antigenosis laa saa nær ved (Halvdelen af) den letale. Ved 2. Reinjektion 20 Minutter efter første

var Dyrene endnu saa medtagne af 1. Reinjektion, at det vel kan tænkes, at de lettere bukkes under for en Antigen-Antistofreaktion, der taales efter $2\frac{1}{2}$ Times Forløb, naar Dyrene er helt restituerede. Dette gøres sandsynligt af følgende Forsøg:

Forsøg Nr. 11.

$\frac{2}{2}$ 1914. 15 Marsvin af Vægt 400—425 gr sensibiliseres hver med 0,1 cc Serum. 20 Dage senere bestemmes paa 5 Dyr (Nr. 1—5) D. l. m. Resten af Dyrene faar $\frac{\text{D. l. m.}}{10}$ intravenøst og efter henholdsvis 20 Minutter og $2\frac{1}{2}$ Time prøves Sensibiliteten.

$\frac{\text{D. l. m.}}{2}$ fremkalder her kun ubetydelige og forbigaaende Symptomer. Efter 20 Min. er Dyrene i al Fald tilsyneladende helt kommet over Virkningen af 1. Reinjektion. Anafylaxiens Grad er $2\frac{1}{2}$ T. efter Injektionen ikke stærkere end efter 20 Min. At Anafylaxien i det hele er svagere udtalt end i det tilsvarende forrige Forsøg er aabenbart en Følge af, at den desensibiliserende Dosis her kun var 0,02 cc, medens den i tidligere var 0,08 cc. At Desensibilisering som Følge af Antigen-Antistofreaktion maa foregaa meget hurtig fremgaar ogsaa af, hvad der allerede foreligger i Literaturen. Som foranført har allerede BESREDKA omtalt, at man kan desensibilisere Marsvin ved med korte Mellemrum at injicere f. Ex. først halv dødelig Dosis, derpaa stadig stigende Doser, indtil Dyret taaler mange Gange dødelig Dosis. Injektionerne kan endda foretages saa hurtig efter hinanden, at det ikke er nødvendigt at udtage Kanylen af Venen mellem Injektionerne. Endnu videre er FRIEDBERGER & MITA¹ gaaet, idet de ved at injicere Antigenet kontinuerligt i meget langsom Strøm kunde faa sensibiliserede Dyr til at taale indtil 10 Gange D. l. m., naar Injektionstiden udstraktes til 1 Time. Ganske lignende Forsøg havde jeg anstillet før Fremkomsten af FRIEDBERGER & MITA's Arbejde

¹ Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 5.

Marsvin Nr.	Dosis ved 1. Reinjektion 20 Dage e. Sensibiliseringen	Symptomer	Dosis ved 2. Reinjektion	Intervall mellem 1. og 2. Reinjektion	
	cc		cc		
1	0,4	Død 5 Min. e. Inj.			
2	0,3	Død 6 $\frac{1}{2}$ Min. e. Inj.			
3	0,2	Død 5 Min. e. Inj.			
4	0,15	Svære Sympt. Overlever.			
5	0,1	Middelsvære Sympt. Overlever.			
6	0,02	Ubetydelige Sympt. Hurtig forbigaaende.	1	20 Min.	Død 5 Min. e. Inj.
7	do.	do.	0,8	do.	Død 6 Min. e. Inj.
8	do.	do.	0,7	do.	Død 12 Min. e. Inj.
9	do.	do.	0,6	do.	Svære Sympt. Overlever.
10	do.	do.	0,5	do.	Retsvære Sympt. Overlever.
11	do.	do.	1	2 $\frac{1}{2}$ T.	Død 7 $\frac{1}{2}$ Min. e. Inj.
12	do.	do.	0,8	do.	Død 2 Min. e. Inj.
13	do.	do.	0,7	do.	Meget svære Sympt. Død 1 $\frac{1}{2}$ T. e. Inj.
14	do.	do.	0,6	do.	Retsvære Sympt. Overlever.
15	do.	do.	0,6	do.	Middelsvære Sympt. Overlever.

og var kommen til samme Resultat. Det vil derfor være unødvendigt detailleret at anføre Forsøgene her. Kun skal jeg fremhæve, at som ved alle andre Desensibiliseringsforsøg spiller ogsaa her Graden af Sensibiliteten en stor Rolle. Jo stærkere sensibiliseret Dyrene er, desto langsommere maa Injektionen foretages, hvis man skal naa til at kunne give et bestemt Antal D. l. m. uden at dræbe Dyret, og omvendt vil det, jo længere nede paa Kurven man befinder sig, være muligt at give samme Antal dræbende Doser i dertil svarende kortere Tid. Nogen almindelig gældende Regel om, at et vist Antal dødelige Doser kræver en nærmere angivet Injektions-tid, lader sig altsaa ikke opstille.

Som praktisk Konsekvens af den langsomme Injektions-

maades Betydning følger naturligvis, som ogsaa fremhævet af FRIEDBERGER & MITA, at hvor Serum gives intravenøst i terapeutisk Øjemed til forud sensibiliserede Individider, bør det injiceres meget langsomt, hvad der vel lettest lader sig gøre ved at fortynde Serum og bruge det af FRIEDBERGER & MITA konstruerede Injektionsapparat.

2. Ananafylaxi som Følge af Hindring for Reaktionen mellem Antigen og Antistof.

Som overalt ved Reaktion mellem Antigen og Antistof er Milieuet en Faktor af Betydning. Ved uhensigtsmæssigt Milieu kan Foreningen hindres eller endog helt ophæves. Dette Synspunkt maa vistnok lægges til Grund ved Bedømmelsen af Virkemaaden af flere af de Indgreb, der angives at kunne forøge sensibiliserede Dyrs Resistens overfor Antigenet. Af saadanne Indgreb kan nævnes:

Narkotiske Stoffers Betydning. Ifølge Angivelser af BESREDKA¹, senere bekræftet af andre, er sensibiliserede Marsvin under universel Narkose med Æther, Chloroform, Chloræthyl, Urethan og tildels Chloral ananafylaktiske. Af ROSENAU & ANDERSON² er dette dog bleven bestridt, idet disse Forff. hævder, at man under Narkosen kun faar en Undertrykkelse af Symptomerne: Krampe, Hoste etc., men at Dyrene i og for sig er lige saa syge under Narkosen som uden denne.

Det er klart, at dette Spørgsmaal kun kan afgøres ved, at man maaler D. l. m. hos en Gruppe ensartet sensibiliserede Dyr, dels under, dels uden Narkose. Da Spørgsmaalet er af Interesse til Belysning ikke blot af Narcoticas Indflydelse paa Sensibiliteten, men formentlig ogsaa for alle de

¹ Anm. d. P'Inst. Pasteur 1907, p. 957.

² Hyg. Labor. Washington Bull. 1908, Nr. 45 og 1909, Nr. 50.

øvrige uspecifike Indgreb, der giver (relativ) uspecifik Ananafylaxi eller Resistens, anføres mine Forsøg herover.

Forsøg Nr. 12.

²⁶/₂ 1913. 10 Marsvin af Vægt 340—400 gr sensibiliseres hver med 0,004 cc Serum. Sensibiliteten bestemmes paa 24. Døgn (Dyr Nr. 1—5) uden Narkose. De øvrige 5 Dyr bringes i dyb Æthernarkose; efter at denne har varet 5 Minutter, injiceres Antigenet intravenøst. Efter Injektionen vedligeholdes Narkosen endnu i 5 Minutter, for saa vidt Dyrene ikke allerede er døde.

	Marsvin Nr.	Reinjektion af Antigen	Symptomer
Uden Narkose	1	0,05 cc	Død 4 Min. e. Inj.
	2	0,04 „	Død 6 ¹ / ₂ Min. e. Inj.
	3	0,03 „	Død 7 Min. e. Inj.
	4	0,025 „	Meget svære Sympt. Død 1 ¹ / ₂ T. e. Inj.
	5	0,02 „	Svære Sympt. Overlever.
Med Narkose	6	0,1 cc	Død 5 Min. e. Inj. Ingen Krampe. Resp. blev mer og mer overfl.
	7	0,05 „	Død 6 Min. e. Inj. Sympt. som Nr. 6.
	8	0,035 „	Død 7 ¹ / ₂ Min. e. Inj. Sympt. som Nr. 6.
	9	0,03 „	Resp. efter Inj. besværet. Ingen Krampe. Overlever.
	10	0,025 „	Sympt. som Nr. 9.

Det ses saaledes, at Narkosen hos de ret stærkt sensibiliserede Dyr (D. l. m. ca. 0,03 cc, Sensibilitet 200) kun har ganske overordentlig ringe Indflydelse paa D. l. m. Den iagttagne Forskel (uden Narkose D. l. m. ca. 0,03 cc, under Narkose 0,035 cc) er saa lille, at den ikke med Sikkerhed gaar ud over, hvad der kan skyldes Tilfældigheder. Kramperne ophørte vel under Narkosen, men Respirationsbesværet var tydeligt, om end ikke af den ejendommelige spastiske Karakter, der ellers er karakteristisk for det anafylaktiske Choc.

Langt større Virkning af Narkosen iagttoges hos svagere sensibiliserede Dyr.

Forsøg Nr. 13.

²⁸/₃ 1913. 10 Marsvin af Vægt 850—900 gr sensibiliseres hver med 0,004 cc Serum. Sensibiliteten bestemmes paa 20. Dag (Dyr Nr. 1—5). De øvrige 5 Dyr bringes i Æthernarkose, og under denne injiceres intravenøst Antigenet 5 Minutter efter, at dyb Narkose er indtraadt. Narkosen fortsættes endnu 5 Minutter efter Injektionen.

	Marsvin Nr.	Reinjektion af Antigen	Symptomer
Uden Narkose	1	0,8 cc	Død 6 Min. e. Inj.
	2	0,6 „	Død 7 Min. e. Inj.
	3	0,4 „	Død 9 ¹ / ₂ Min. e. Inj.
	4	0,35 „	Meget svære Sympt. Død 1 T. e. Inj.
	5	0,3 „	Ret svære Sympt. Overlever.
Med Narkose	6	3 cc	Død 8 Min. e. Inj. Ingen Krampe. Stærkt besværet Resp.
	7	2 „	Resp. forceret de første 10 Min. e. Inj. Tp-fald 3,1°. Overlever.
	8	1,5 „	Noget hurtig og overfl. Resp. Tp-fald 1,5°. Overlever.
	9	1 „	Resp. lidt paaskyndet. Tp-fald 1,3°. Overlever.
	10	0,8 „	Ingen sikre anafylakt. Sympt. Tp-fald 0,8°. Overlever.

Disse Dyr, der var betydelig større og ældre (850—900 gr) end i forrige Forsøg anvendte, var ogsaa langt mindre stærkt sensibiliserede i god Overensstemmelse med mine tidligere foranstaaende Forsøg. D. l. m. uden Narkose var 0,4 cc—0,35 cc. Under Æthernarkose taaes 5—6 Gange D. l. m. uden særlig faretruende Symptomer (ogsaa Tp.-faldet var forholdsvis ringe og skyldes maaske endda for en Del selve Narkosen).

Jeg var oprindelig tilbøjelig til at tro, at Narkose kun gjorde de store (ældre) Dyr mere resistente, uden at jeg kunde forklare mig Grunden. Senere Forsøg viste imidler-

tid, at hvis mindre (350—400 gr) Dyr var svagt sensibiliserede, f. Ex. saaledes at D. l. m. laa omkring 0,3 cc, paavirkedes disse af Narkosen paa ganske tilsvarende Maade som de store Dyr, selv om Sensibiliteten maaske nedsattes knap saa meget. Hvis man — undtagelsesvis — skulde finde aktivt højt sensibiliserede store Dyr, vilde disse antagelig vise sig forholdsvis lige saa lidet resistente under Narkosen som mindre Dyr med samme Sensibilitet. Dette forstaas let med Kurve 3 i Erindring. Hvis man tænker sig, at Narkosens Virkning er at borttage en vis Mængde Antistof, vil Virkningen heraf ganske afhænge af, paa hvilket Sted af Kurven man befinder sig, saaledes som det udførlig er omtalt i det foregaaende. Nu kan man ganske vist daarlig forestille sig, at der under Narkosen destrueres en vis Mængde Antistof. Dette udelukkes alene af enkelte Forsøg, jeg har gjort, der viser, at 24—48 Timer efter Narkosen er enhver Resistensforøgelse svunden, og da det vel ikke er sandsynligt, at eventuelt tilgrundgaaet Antistof skulde være regenereret netop i samme Mængde, er Forklaringen rimeligvis langt snarere den, at Reaktionshastigheden mellem Antigen og Antistof nedsættes under Narkosen, maaske som Følge af det narkotiske Middels Indvirkning paa Lipoiderne i Væv og Blod. Det anafylaktiske Choc er imidlertid et Udtryk for, at Antigen og Antistof forener sig saa at sige momentant. Dette kan ved en lille Antigendosis kun opnaas, naar Dyret har en høj Koncentration af Antistof. Er Antistofmængden ringe, behøves en stor Antigendosis. Dette er jo kun andre Udtryk for, at D. l. m. ved stor Antistofmængde er lille, ved lille Antistofmængde stor. At Reaktionshastigheden er af stor Betydning, fremgaar jo tydelig nok af, at man ved at injicere Antigenet langsomt kan forøge D. l. m. betydelig (se foran). Nedsættes nu Reaktionshastigheden, kan den bratte Forening, der er Choc'ets Forudsætning, kun komme i Stand ved, at Antigen-

dosis forhøjes, da Antistofmængden jo er uforandret. En Nedsættelse af Reaktionshastigheden vil da komme til at virke ganske som en Fjernelse af Antistof, hvorved D. l. m. jo ogsaa forhøjes. At en saadan Fjernelse imidlertid frembringer en forskellig Virkning efter Stedet paa Kurven, hvor man befinder sig, er ofte nok omtalt i det foregaaende.

Muligvis kan de nævnte Narcotica tillige udøve en choeformindskende Virkning derved, at de nedsætter Paavirkeligheden af de Celler, der ellers paavirkes paa deletær Maade ved Antigen-Antistofreaktionen (se iøvrigt nærmere herom under 3)).

Under 2) bør formentlig ligeledes henregnes forudgaaende Injektion af Peptonopløsning. Dette medfører saavel hos Hunde som hos Marsvin et anafylaxilignende Choc, efter hvilket sensibiliserede Dyr er mindre antigenpaavirkelige (BIEDL & KRAUS¹). Endvidere Injektion i Blodet af stærkt hypertonske Opløsninger af *Na-Cl* (FRIEDBERGER & HARTOCH²), af Urin, særlig taget under det anafylaktiske Choc (H. PFEIFFER³), Guanidinchlorid (v. d. HEYDE⁴) og Trypsin (KIRCHHEIM⁵). Ligeledes maaske *CaCl₂* og *KClO₃* i vandig Opløsning. Ogsaa længere Tids Sultning før Reinjektion af Antigenet (KONSTANSOFF⁶) skal nedsætte Sensibiliteten hos anafylaktiserede Dyr. Det samme gælder stærk Afkøling i koldt Vand (FRIEDBERGER & KUMAJAI⁷). Derimod maa den anafylaxiformindskende Virkning af Behandling med Røntgenstråler (v. HEINRICH⁸) eller

¹ Wien. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 11.

² Zeitschr. f. Immun. Bd. 3. 1909. — Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 36.

³ Zeitschr. f. Immun. Bd. 10. 1911.

⁴ Cit. e. Doerr's Oversigtsartikel, l. c., p. 1079.

⁵ Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 74. 1913. H. 5.

⁶ C.-r. soc. biol. T. 72. 1912, Nr. 7.

⁷ Fodnote i FRIEDBERGER & MITA's Artikel i Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 5.

⁸ Mundtlig Meddelelse til DOERR. Se dennes Oversigtsartikel, l. c., p. 1019.

Infektion med Tuberkelbaciller (E. SELIGMANN¹) samtidig med Sensibiliseringen antages at bero paa mangelfuld Produktion af Antistof som Følge af de nævnte Paavirkninger. Røntgenbestraaling hos i Forvejen sensibiliserede Dyr kort før Reinjektionen var uden Virkning.

Fælles for de under 2) nævnte Agentia er, at deres Virkning er uspecifik, α : den er ikke rettet mod Sensibilisering med noget bestemt Antigen. Sensibiliteten nedsættes lige-saa-vel hos Dyr, der er sensibiliserede f. Ex. med Hesteserum som med Hønsægsprotein. I Modsætning hertil er den under 1) omtalte Ananafylaxi specifik i samme Forstand som enhver Antigen-Antistofreaktion er specifik, det vil i dette Tilfælde sige, at Virkningen af en given Antigendosis er mange Gange større overfor det homologe Antistof end overfor et heterologt. Ved Anvendelse af tilstrækkelig store Mængder Serum kan man selvfølgelig ogsaa paavirke de heterologe Antistoffer. Muligvis vil Indbringelse af betydelige Mængder artsfremmed Serum i Kredsløbet tillige virke sensibilitetsnedsættende ved at formindske Reaktionshastigheden mellem Antigen og Antistof. Dette maa tages i Betragtning, naar man passivt sensibiliserer med store Kvantiteter af antistofholdigt heterologt Serum. Den opnaaede Sensibilitet svarer da maaske ikke til Antistofmængden, fordi den modarbejdes af selve det artsfremmede Serum som saadant (sml. foran).

BESSAU (se foran) har i flere Arbejder fremsat den Anskuelse, at Ananafylaxien i det hele beror paa uspecifikke Processer og ikke skyldes nogen »Antikörperabsorption« ved Hjælp af det homologe Antigen. BESSAU's² første Arbejde lider imidlertid, som allerede fremhævet af FRIEDBERGER³ og Medarbejdere, af saa væsentlige tekniske Mangler, at BESSAU's

¹ Zeitschr. f. Immun. Bd. 14. 1912, H. 4.

² Zentralbl. f. Bakt. 1911. 60.

³ Zeitschr. f. Immun. Bd. 14. 1912.

Slutninger alene af den Grund er uholdbare. I et senere Arbejde sammen med H. OPITZ & O. PREUSSEN hævder BESSAU¹ paany, at Ananafylaxien ikke beror paa nogen specifik »Antikörperabsorption«, men væsentlig er en uspecifik Proces. BESSAU's Standpunkt, der i det hele forekommer noget uklart, baseres paa, at Dyr, der samtidig er sensibiliserede med to forskellige Sera (Hest og Faar) omtrent i lige høj Grad desensibiliseres overfor begge de anvendte Antigener ved Injektion af en subletal Dosis af det ene. Disse sidste Forsøg, der synes gennemførte med en uangribelig Teknik, har dog næppe nogen almindelig Gyldighed. I Forsøg, som jeg senere skal publicere, har jeg i al Fald faaet ganske andre Resultater.

Andre Ejendommeligheder ved de under 2) nævnte sensibilitetsnedsættende Faktorer er deres forholdsvis ringe Styrke og Virkningens Kortvarighed. Efter højst faa Dages Forløb er Virkningen ophørt i Modsætning til den ved Antistofmætning fremkaldte Ananafylaxi, der holder sig bestandig eller dog i meget lang Tid, nemlig til nye Antistoffer eventuelt er nydannede. Endelig maa endnu omtales en ejendommelig Form af Ananafylaxi, der vistnok hører ind under denne med 2) betegnede Gruppe. Hos Marsvin, der i den præanafylaktiske Periode eller i ananafylaktisk Tilstand har faaet injiceret betydeligere Mængder Antigen, udvikler der sig ingen eller kun en svag Sensibilitet, til Trods for at saadanne Dyr har Anafylaxiantistof i Blodet, hvad der fremgaar af, at Serum passivt kan meddele Anafylaxi. Dette ejendommelige Fænomen er først paavist af OTTO og har senere været Genstand for Overvejelse af forskellige Undersøgere, bl. a. af WEIL². WEIL, der mener, at det anafylaktiske Choc skyldes en Forening mellem Antigen og »sessile Receptorer« i Cellerne, forklarer

¹ Zentralbl. f. Bakt. Bd. 74. 1914.

² Journ. af med. Res. Marts 1913.

den udeblivende Sensibilitet under de nævnte Omstændigheder ved, at Antistoffet i Blodet virker afledende, altsaa paa lignende Maade som et Antitoxin, idet det forbinder sig med Antigenet, før dette naar til Cellernes Antistof (sessile Receptorer). Denne Forklaring, der strax kan synes plausibel, er dog næppe rigtig. Ved nogle af mine Forsøg, der nærmere skal omtales andetsteds, viste det sig, at Indbringelse af selv betydelige Mængder antistofholdigt Serum direkte i Kredsløbet hos aktivt sensibiliserede Marsvin ikke nedsætter Sensibiliteten, eller i al Fald kun saa meget som samme Mængde normalt artsfremmed Serum alene er i Stand til. Sensibiliteten blev i disse Forsøg naturligvis prøvet strax efter Injektionen af det antistofholdige Serum. Jeg tror derfor, man maa søge en anden Forklaring paa denne ejendommelige Form af Ananafylaxi.

Man kunde tænke sig, at det i disse Tilfælde drejede sig om en ugunstig Virkning udøvet af et Overskud af Antistof. Helt ukendt fra andre Immunitetsreaktioner er det jo ikke, at Forøgelse af Antistofmængden udover et vist Punkt ikke virker fremmende, men tværtimod hæmmende paa Reaktionshastigheden. Dette kunde strax synes at blive støttet af Kurve 3, af hvilken det fremgaar, at (passiv) Forøgelse af Antistofmængden ikke giver højere Sensibilitet, naar et bestemt Punkt paa Kurven (Sensibilitet 1200) er naaet. Der intræder derefter ganske vist intet Fald i Sensibiliteten, men heller ingen Stigning, og det var da muligt, at Kurven, hvis den var fortsat — efter et mer eller mindre langt Stykke parallelt med Abscissen — vilde frembyde et Fald. I saa Tilfælde vilde den udtalte Sensibilitet efter aktiv Sensibilisering med en lille Dosis Antigen kunne betyde, at der i det sensibiliserede Dyr's Celler var dannet en for Reaktionen mellem Antigen og Antistof heldig Mængde af sessile Receptorer, medens Blodet endnu ikke, eller kun i ringe Grad, indeholdt Antistof og derfor ikke,

eller kun meget svagt, var i Stand til at fremkalde Anafylaxi. Ved betydelige Antigentilførsler (hvad enten disse nu gives i den præanafylaktiske eller i den ananafylaktiske Periode) kunde man tænke sig, at der dannedes en meget rigelig Mængde Antistof, saaledes at der nu dels fandtes et for Reaktionen mellem Antigen og Antistof uheldigt Overskud af sessile Receptorer og tillige frit Antistof i Blodet. Herved vilde man have en Forklaring paa det tilsyneladende paradoxe Forhold, at saadanne Dyrs Blod ofte er i Stand til at meddele en udtalt passiv Anafylaxi, medens Dyrene selv kun er svagt sensibiliserede. Ogsaa mod denne Forklaring rejser der sig dog betydelige Vanskeligheder, saaledes at det hos Marsvin med udtalt Evne til at meddele passiv Anafylaxi (selv relativt lidet sensible) aldrig trods direkte derpaa henvendt Opmærksomhed er lykkedes mig at paavise et Stadium med stigende og derpaa konstant Sensibilitet, som man under den nævnte Forudsætning maatte vente det. Man kan jo vanskelig tænke sig et Overskud af Antistof etableret paa engang. Det sandsynligste er da maaske derfor, at naar der i Kurve 3 ikke iagttages nogen Forøgelse af Sensibiliteten ved Forøgelse af Antistofmængden over et vist Punkt (Sensibilitet 1200) hidrører dette fra, at en vis Minimumsmængde af begge Stoffer — Antigen og Antistof — er nødvendig for at frembringe Reaktionen, og at man, naar denne Minimumsmængde er naaet for det ene Stof, i dette Tilfælde Antigen, ikke kan kompensere Manglen ved at forøge Mængden af den anden Komponent, Antistoffet. Et lignende Forhold kendes fra adskillige andre Reaktionen; saaledes kan f. Ex. Mellemstykke og Endestykke i Komplement til en vis Grad erstatte hinanden, men er man naaet til en vis, lav Værdi af den ene Komponent, nytter det ikke at forøge den anden; der dannes dog ikke noget virksomt Komplement. Hæmningen i Sensibilitetsudvikling ved den aktive Sensibilisering med meget store Antigendoser i præanafylaktisk eller anana-

fylaktisk Perioder hidrører da maaske snarere fra, at der herved foruden Anafylaxiantistof produceres andre Antistoffer eller indtræder saadanne andre fysiske Foranstaltninger i de antistofproducerende Celler, at Reaktionen mellem Antigen og Antistof hæmmes ved disse sideløbende Processer. Man kunde meget vel tænke sig saadanne kvantitative Forhold herved etablerede, at Reaktionen mellem Antigen og sessilt Anafylaxiantistof, der formodes at være Choc'ets Aarsag, hindres, medens det i Serum værende frie Anafylaxiantistof passivt kunde overføre Anafylaxi paa friske Dyr, der ikke er i Besiddelse af saadanne Hæmningsfunktioner. At aktivt sensibiliserede Kaniner — trods betydeligt Anafylaxiantistof i Serum — ofte er stærkt sensible, hindrer ikke den Opfattelse, da man ikke uden videre kan gaa ud fra, at Reaktionsbetingelserne for Kaniner og Marsvin er nøjagtig ensartede.

Hvad nu endelig angaar den sidste og tredje Gruppe af anafylaxinedsættende Paavirkninger:

3. Nedsat Følsomhed overfor selve den ved Foreningen af Antigen og Antistof opstaaede chocfremkaldende Faktor («Giften»), da kan jeg herom fatte mig meget kort, idet jeg mener, at denne Gruppes Existens i Virkeligheden er meget tvivlsom. Det er i det foregaaende vist, at sensibiliserede Dyr, der efter Reinjektion af en nær dødelig Dosis liggende Antigenmængde har reageret med det heftigst mulige Choc, ved næste Reinjektion reagerer med dødelig Choc paa en Antigen-dosis, der ikke er væsentlig højere end den foregaaende (afhængig af, hvor meget Antistof den første Reinjektion har fjærnet). Nogen Nedsættelse i Dyrets Paavirkelighed kan næppe med Rette paastaas at være til Stede. Hvad de øvrige i Literaturen anførte Exempler angaar, f. Ex. forøget Resistens efter overstaaet Choc som Følge af Injektion af Pepton, giftig Urin etc., da synes disse snarest at høre ind

under den foregaaende Gruppe (2)): den injicerede fremmede Substans kan have medført en Hindring for Foreningen mellem Antigen og Antistof. End ikke narkotisk virkende Stoffer som Æther og Chloroform, der jo under visse Omstændigheder utvivlsomt nedsætter Sensibiliteten (se foran), kan antages med Sikkerhed at formindske Paavirkeligheden. Den glatte Muskulatur Irritation (særlig i Kar, Bronchier og Tarm) synes vel at spille en betydelig Rolle for Choc'ets Opstaaen, men dels er det vel meget tvivlsomt, om Stoffer som Æther og Chloroform hindrer den glatte Muskulatur Irritabilitet, og paa den anden Side maa det fremhæves, at Opium og Morfin, efter hvad der foreligger i Literaturen, ikke virker sensibilitetsnedsættende, til Trods for at disse Stoffers irritabilitetsformindskende Virkning paa den glatte Muskulatur jo er uomtvistelig.

En Omstændighed synes dog at nedsætte selve Følsomheden, nemlig Forøgelse af Dyrets Vægt, i al Fald over 7—800 gr (se Forsøg foran). Dersom man i den anafylaktiske Noxe har at gøre med en egentlig Gift, er det i og for sig rimeligt, at den absolute Størrelse af D. l. m. maa stige med Dyrets Alder og tiltagende Størrelse. Er det anafylaktiske Choc derimod en Følge af Forening mellem Antigen og Antistof i Cellerne og deraf afhængige fysiske Forandringer, synes en saadan Sensibilitetsnedsættelse mindre selvfølgelig. Udelukkes kan det paa den anden Side jo heller ikke, at der med Dyrets Væxt indtræder Forhold, der formindsker Antistoffets »Aviditet« og dermed nedsætter Reaktionshastigheden og altsaa fører denne Sensibilitetsnedsættelse ind under 2). Spørgsmaalet lader sig for Tiden næppe endelig afgøre.

Den ananafylaktiske Tilstand synes saaledes i al Fald ganske væsentlig at have sin Grund i en af de under 1) og 2) omtalte Aarsager, af hvilke den første: Antistoffets Forbrug maa anses for langt at være den mest virksomme.

Résumé.

Alle Undersøgelser er foretaget med Hestenserum. Dette stammer fra en enkelt Aareladning og er bleven opbevaret sterilt i tilsmeltede Glasampuller. Der er saaledes til alle Forsøg, saavel til Sensibilisering som til Reinjektion benyttet samme Serum. Som Forsøgsdyr er anvendt Marsvin. Den sensibiliserende Dosis er altid givet subkutant, Reinjektionen er altid foretaget intravenøst. Sensibiliteten er bestemt ved Fastsættelse af mindst dødelige Dosis.

Det viste sig, at Dyr, der var sensibiliserede paa samme Dag og med samme Dosis og saaledes hørte til samme Gruppe, meget nøje forholdt sig ens med Hensyn til Sensibilitet; derimod kan der være betydelig Forskel paa forskellige Grupper af Dyr, selv om den sensibiliserende Dosis har været den samme. Muligvis maa Aarsagen hertil søges i Aars-tidens (og hermed samhørende Forskel i Foderet) Indflydelse paa Produktionen af Anafylaxiantistof.

En sensibiliserende Dosis af 0,004 cc viste sig hurtigere at give Maximum af Sensibilitet end Dosis 0,1 cc. Det med 0,1 cc opnaaede Maximum var ikke højere end det af 0,004 cc fremkaldte.

Sensibiliteten holder sig ikke uforandret i Maaneder eller Aar som ofte angivet i Literaturen, men taber sig efter naet Maximum i Begyndelsen brat, derpaa ret langsomt. Denne spontane (relative) Ananafylaxi er et kombineret Fænomen, der dels skyldes Antistoffets Forsvinden i Tidens Løb, dels at Marsvin med tiltagende Alder og Størrelse reagerer svagere, selv om den absolute Mængde Antistof ikke er nedsat.

Ganske unge Dyr (nyfødte eller faa Dage gamle) producerer vanskeligere Antistof end nogle Maaneder gamle (Vægt 300—600 gr) Dyr, som allerede vist af FRIEDBERGER & MITA. Fuldt udvoxne (gamle) Dyr af Vægt 800—900 gr danner ligeledes mangelfuldt Antistof.

Ananafylaxien skyldes tre Aarsager, hvis Betydning aftager i følgende Række: 1) Forbrug (eller Udskillelse) af Anafylaxiantistof, 2) Hindring for Reaktionen mellem Antigen og Antistof, 3) nedsat Følsomhed overfor selve det chocfremkaldende Agens (»Anafylaxigiften«).

Med Hensyn til 1) fastslaaes, at den desensibiliserende Virkning af en Antigendosis i høj Grad er afhængig af den bestaaende Sensibilitetsgrad. Sensibilitetens Afhængighed af Antistofmængden bestemmes ved Forsøg med Sensibilisering med færdigdannet Antistof (passiv Sensibilisering). Resultatet findes optegnet i Kurveform (Kurve 3). Af Kurven fremgaar det, at Sensibiliteten ved tiltagende Mængde Antistof først stiger meget langsomt, derpaa stærkere, for endelig brat at naa et Maximum, saaledes at yderligere Tilførsel af Antistof ikke forøger Sensibiliteten. Heraf følger, at den desensibiliserende Virkning af en subletal Antigendosis vil kunne variere betydelig efter Styrken af den bestaaende Sensibilitet. Fjerner en given Antigendosis en bestemt Mængde Antistof, vil, før nederste Grænse for maximal Sensibilitet er naaet, denne Antigendosis overhovedet ikke have nogen maalelig Virkning paa Sensibiliteten. Virkningen vil tiltage, jo længere man fjærner sig fra Maximum og vil blive forholdsvis betydelig paa den nederste Del af Kurven (de lave Sensibilitetsgrader). Virkningen vil selvfølgelig i høj Grad være afhængig af den desensibiliserende Dosis's absolute Størrelse.

Med Hensyn til 2) formodes saadanne Stoffer som visse Narcotica, Pepton, Urin etc. at virke ananafylaktiserende ved at nedsætte Reaktionshastigheden mellem Antigen og Antistof, hvorved der kræves en større Antigendosis til dødeligt Choc. For Narcotica prøves dette nærmere. Forsøgene viser, at Virkningen overfor svagt sensibiliserede Dyr er betydelig større end overfor stærkt sensibiliserede, hvad man ogsaa maatte vente efter den omtalte Kurve 3.

Med Hensyn til 3) anses Betydningen for meget begrænset, idet de fleste Tilstande af nedsat Følsomhed menes at bero paa Forandringer, der i Virkeligheden falder ind under 2). Kun for det allerede omtalte Forhold, at Dyrene med tiltagende Alder og Vægt viser sig mindre følsomme, menes 3) muligvis at kunne have nogen Betydning.
