

PĒTĪJUMI

PAR TETANUS TOKSĪNA UN ANTITOKSĪNA

MAISĪJUMU IZPĀRSĻOŠANU.

Latvijas Universitātes

Higiēnas Institūta

asistenta Egona D ā r z i ņ a

disertācija medicīnas doktora

grada iegūšanai.

A-L.

I. daļa.

VĒSTURISKS PARSKATS

PAR PROBLĒMAS ATTĪSTĪBU

Precipitācijas un aglutinācijas fenomeni savā vēsturiskā attīstībā iztek no kopējiem avotiem. Vēlāk, izveidojoties, tie savās gaitās izšķiras un iet katrs savu patstāvīgu ceļu, bet beidzot, pēdējā laikā, sāk atkal tuvojies viens otram un saplūst kopējā gultnē.

Baktēriju aglutinācijas fenomenu aprakstīja M. Gruber's un H. Durham's (79) ^{x)}, F. Vidala's un A. Sicard's (222) 1896. gadā. Drīz pēc šiem pirmajiem publicējumiem parādījās J. Bordet un F. Vidala (16,17) darbi par nedzīvu baktēriju aglutināciju. Bordet atrada, ka ar chlōroformu nonāvētus choleras vibrionus specifisks serums aglutinē tāpat kā dzīvus mikroorganismus. Sicard's to pašu konstatēja ar tīfa kultūrām, nokautām ar siltumu vai formolu.

Pēc šiem atradumiem aglutinācijas izpratne bij jānostāda uz citiem, vairāk fizikāli-kīmiskiem pamatiem. Baktēriju dzīvības īpašībām veirs nevarēja piešķirt sevišķu lomu aglutinācijas procesā. Atlikās vēl tikai spert nākošo soli un vaicāt, vai arī vispār baktēriju

x) Skaitļi iekavās aizrāda darbu literatūras sarakstā.

ķermena integritātei piekrit kāda sevišķa loma aglutinācijas procesā, jeb tas ir atkarīgs tikai no dažām vielām vai šo vielu stāvokļa mikroorganisma ķermenī. E. B u c h n e r ' a atradumi par zīmāzes darbību ārpus rauga sēnītes ķermena sagatavoja ceļu šādām domām. Netieši tās apstiprināja E. L e v y un H. B r u n s ' s (122), kuri dabūja aglutinējošu serumu, iešķircinot dzīvniekiem filtrētas tīfa baciļu kultūras. Šo jautājumu atrisināja un reizē arī ierosināja jaunas problēmas R. K r a u s ' s (1897.g., 108). Filtrējot dažāda vecuma choleras diģļu kultūras caur Pukala filtru, pēc filtrāta sterilitātes pārbaudes, Kraus's novēroja, ka samaisot šo filtrātu ar homologu serumu 37°C temperatūrā, maisījums paliek duļķains un tanī izveidojas pārslas, kas pamazām nogulsņējas trauka dibenā. Šos mēģinājumus Kraus's atkārtoja ar tīfa un mēra baciļu kultūru filtrātu un atrada, ka reakcija ir stingri specifiska. Atkārtojot E. Buchner'a eksperimentu, R. Kraus's samala baktēriju ķermeņus ar stikla putekļiem un, saspiežot tos līdz 300 atmosfērām, ieguva šķidrumu, kurā nebija veselu baktēriju ķermeņu un kas deva arī stingri specifisku izpārslojumu ar homolo-

gu serumu. Tā bij pierādīts, ka ar anticholeras un citiem serumiem izpārslojošā viela filtrātā ceļas no pašu baktēriju ķermeņiem. Tā tad seruma specifitāte izteicas ne tikai pret veseliem, savu integritāti nezau-dējušiem dīgļiem (aglutinācija), bet arī pret šo baktēriju ķermeņu izšķīdušajām sastāvdaļām (precipitācija).

Ja izpārslojumus dod baktēriju kultūru filtrāti, tad viegli varēja rasties doma, vaj šādus izpārsloju-mus nedos arī baktēriju toksīni. Šo jautājumu jau ap-skatīja R.Kraus's savā pirmajā publicējumā. Pēc viņa novērojumiem, no dīgļiem brīvs difterijas toksīns nedod izpārslojumus ar homologu serumu.

R.Kraus'a atrodumam drīz seko viens pēc otra li-dzīga satura novērojumi. Bordet (18) atrada, ka iešķir-cinot trusim vistas asins serumu, truša asinīs rodas ar vistas serumu izpārslojošas vielas. T s i s t o - w i t s c h ' s novēroja, ka iešķircinot trusim zir-ga jeb zušu asinis, truša asinīs rodas ar zirga jeb zušu asinīm izpārslojošas vielas. Blakus Kraus'a at-rastajiem baktēriju filtrātos izpārslojumu radošiem serumiem (baktēriju precipitīni), bij atrasti arī tī-

res olbaltumu šķīdumos izpārslojumu radoši serumi (dzīvnieku precipitīni). Tā noskaidrojās, ka izpārslošanas fenomenam ir vispārējs raksturs, t.i., ka ievadot organismā kādu antigenu, rodas arī izpārslojošas antivielas. Šiem vadošiem atradumiem drīz vien sekoja vesela rinda darbu, kuŗi apstiprināja fenomena vispārību, paplašināja un padziļināja tā izpratni. Tā C h . N i c o l l e (140), filtrējot caur Chamberland'a sveci vecu koli un tīfa bacilju kultūru, kas bij uzglabāta 1 mēnesi termostātā un tikpat ilgi istabas temperatūrā, novēroja t^o iespaidu uz izpārslojuma izveidošanās ātrumu, mikroskopiski izmeklēja nogulsņojumu un konstatēja, ka pēdējais pēc savas uzbūves ir līdzīgs aglutinētu tīfa bacilju nogulsņojumam. Šis autors jau sen atpakaļ izteica visai skaidrus ieskatus par izpārslojošās vielas izcelšanos baktēriju kultūru filtrātes un par bacilju ķermeņu izpārslošanas sakariem ar šo bacilju šķīstošo sastāvdaļu izpārslošanu. Arī vesela rinda citu pētnieku studēja šīs problēmas no visdažādākjiem viedokļiem: R. K o c h 's (105) aizrādīja uz izpārslošanas parādībām, kuŗas novēro, sajaucot augstvērtīgu tuberkulozes serumu ar tuber-

kulozes bacilū antigenu. Izpārslōšanu ir mēginājuši lietot tuberkulozes diagnozei ļoti daudzi zinātnieki, kā A. B o n o m e (15), A. C a l m e t t e un L. M a s s o l ' s (30) un citi. Pēdējie autori atrod, ka imūnizēto dzīvnieku serums dod specifisku izpārslōjumu ar tuberkulinu. N e u f e l d ' s (139), samaisot žulti izšķīdinātus pneukokus ar homologu serumu, novēroja, ka maisījumā īsā laikā ierodas izpārslōjums. C h . D o p t e r ' s (43) apraksta specifisku izpārslōjumu 20 dienu vecu Shiga dizenterijas kultūru filtrāta un specifiska seruma maisījumā. J. B r u c k n e r ' s un C. C r i s t e a n u (26) novēroja gonokoku kultūru ekstraktu izpārslōšanu ar specifisku serumu. Ch. D o p t e r ' s (44) to pašu novēro ar meningokoku kultūru filtrātiem. Šī reakcija tomēr nav stingri specifiska, jo ar šo serumu izpārslō arī diplococcus catarrhalis, crassus etc. ekstrakti. Autors arī norāda uz zināmu paralēlismu starp meningokoku autolīzes produktu izpārslōšanu un aglutināciju. Visai svarīgi, arī praktiskā ziņā, A. A s c o l i (3) darbi. Šim autoram ar specifiskas izpārslōšanas reakcijas palīdzību izdevās no-

stādīt Anthrax diagnozi uz drošiem pamatiem. No šiem piemēriem redzam, ka izpārslošanas fenomena atrašana ir bijusi visai auglīga: ir izveidojusies liela serologijas nozare, kas devusi arī bagātus praktiskus rezultātus gan lipīgu slimību diagnozē (tīfs, jaunie ienāsi, Anthrax u.t.t.), gan nezināmu mikroorganismu identificēšanā, gan tiesu medicīnā.

Sekojošā jautājuma vēsturiskai attīstībai, redzam, ka pēc choleras un tīfa dīgļu filtrātu izpārslošanas atrašanas, tas pats tiek konstatēts arī ar visdažādāko citu dīgļu filtrātiem, macerācijas produktiem un vienkāršiem šķīdumiem. Pirmie šī jautājuma pētnieki arī neizlaiž no acīm šo divu fenomenu - veselu dīgļu ķermeņu un viņu šķīdumu izpārslošanas principiālo vienību. R. Kraus's savos darbos runā par "nugulsņējumiem" (Niederschläge), Ch. Nicolle par "substance agglutinée" un "substance agglutinante". Bet pamazām aglutinācijas un precipitācijas kopējā izcelšanās aizmirstas, vienības ideja sabrūk, un vēlākie pētnieki pazīst tikai divus patstāvīgus aglutinācijas un precipitācijas fenomenus. Šo ideju nošķiršanas veicināja Ehrlich'a

un viņa skolas mācība par antivielu daudzumu un dažādību.

Pēc izpārslošanas fenomena atrašanās dažādu mikroorganismu kultūru filtrātu un homologu serumu maisījumos, šo parādību sāka pētīt arī kvantitatīvā ziņā. Šeit jāatzīmē vispirms J. D a n y e v ' a (34) darbu. Šis dējot ricina un antiricina maisījumus, viņš novēro, ka izpārslojuma izveidošanās ātrums dažādos maisījumos ir dažāds, un ka tikai šo vielu zināmās attiecībās izpārslojums izveidojas visātrāk, tāpat kā citās attiecībās tas nemaz neizveidojas. Maisījumu optimums šod arī vislielāko izpārslojuma masu. Šis autors arī novēroja, ka ricins un antiricins var saistīties nevis stingri noteiktās attiecībās, bet ka šīs abas vielas var savienoties dažādās attiecībās un dot dažādus savienojumus. Visai svarīgi ir šī pētījuma novērojumi par ricina un antiricina neutrālizēšanos. Šo vielu optimālie maisījumi jāpārslo ātrāk un traušiem ir nekaitīgi, bet nav neutrāli. Jo vēl var saistīt ricinu. Neklējot pēc pilnīgi inaktīva maisījuma, autors atrod, ka tāda nemaz nav, bet ka ir tikai minimāli toksiski maisījumi. Ricina un dabu

toksīnu (difterijas) toksisko īpašību piesātināšana ar homologu serumu notiek dažādi, atkarībā no tā, vai serumu pieliek uzreiz vienā pagēmienā, vai arī to pašu seruma daudzumu pieliek vairākos pagēmienos pēc starpbrīžiem (Danysz'a fenomēns). Līdzīgas problēmas apskatīja arī M. J a c o b y (91), studējot ricīna un antiricīna saistīšanās procesus.

Baktēriju toksīni tomēr vēl arvienu šinī ziņā bij vāji izpētīti, līdz 1909. gadā iznāca A. C a l m e t t e un L. M a s s o l ' a (29) darbs par kobras indes un homologa seruma maisījumu izpārslošanu. Šis darbs atstāja stipru iespaidu uz problēmas tālāko izveidošanos. Cūskas indei ir zināma līdzība ar baktēriju toksīniem, un tādēļ ar šo atradumu bija satricināti Kraus'a ieskati, ka baktēriju toksīni ar homologu serumu neizpārslo. Minēto franču zinātnieku darbā atrodam arī citus visai svarīgus novērojumus, uz kuriem ir dibinājuši savus darbus vēlākie pētnieki. Calmette un Massol's atrada, ka izpārslojumā optimums ir tanīs maisījumos, kuri ir dzīvniekiem neitrāli, un ka šie divi fenomenī - izpārslošana un neutralizēšana ir pastāvīgi un iet

līdztekus, tā ka pēc viena, piem. izpārslošanas, var spriest par otru, neutralizēšanu. Šie novērojumi ir par pamatu visiem vēlākiem pētījumiem par serumu izvērtēšanu *in vitro*. Šie pētnieki arī atrada, ka no izpārslojuma, sildot to ar sāļsskābi jeb liekot to sa- gremot pepsīnam vai papāīnam, var regenerēt brīvu indi. Tā tad izpārslojumā komponenti nav iznīcināti.

Pasaules karš itkā aptur pētījumus. Bet tūda) pēc kara atkal tiek publicēti darbi, un visdažādākās sero- logijas nozarēs seko viens otram ievērojami atradumi. Tā 1919.gadā iznāca M. N i c o l l e , E. D e b a i n s un E. C é s a r i (142) darbs par toksīnu un antitok- sīnu maiņojumu izpārslošanu. Šie autori strādāja ar kon- centrētiem toksīniem, izsālot pēdējos no buljona kultū- rām ar nātrija sulfātu. Šādi koncentrētus toksīnus vi- pi sajauca ar želatīna šķīdumu, kuram sarecot, dabūja želatinizētu toksīnu. Uzlejot šim toksīnam virsu seru- mu, želatinizētā toksīna un seruma sastapšanās vietē parādījās balts izpārslojuma gredzens. Minētie autori neapmierinājās ar šī fakta konstatēšanu vien, bet mē- gīnāja arī noskaidrot, kādē sakarībā minētais fenomens

ir ar seruma vērtību, jeb, citiem vārdiem, mēģināja izlietot šo fenomenu serumu vērtības noteikšanai. Salīdzinot seruma vērtību in vivo ar gredzena fenomena parādīšanās ātrumu, tie atrada, ka zināma atšķaidījuma serums (ar zināmu antitoksisko vienību daudzumu ccm.) arvien dod izpārslojumu zināmā laikā (divās stundās). Salīdzinot šinī laikā skaidri izpārslojošā maisījuma rezultātus (antitoksiskās vienības) ar rezultātiem in vivo, bij redzama šo rezultātu saskaņa, no kā šie pētnieki taisīja slēdzienu, ka izpārslojums ir toksīna un antitoksīna saistīšanās sekas. Pēc tam W. G e o r g i (72) aizrādīja, ka difterijas toksīna un antitoksīna maisījumi izpārslo, ja tiem piemaisa cholesterolizētu sirds muskuļa ekstraktu. Praktiskajā serologijā šīs metodes tomēr neieviešās, jo bija par komplicētām. Tās vajadzēja uzlabot, galvenā kārtā vienkāršojot tehnikas un precizības ziņā. Šīs prasības lielā mērā apmierināja drīz sekojošie G. R a m o n ' a (157-175) darbi par difterijas toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslošanu.

Ramon's savos pirmajos, 1922.gadā iznākušajos

darbos balstās uz Calmette, Massol'a, Nicolle principiem bet ievēd līdzšinējā teknikā jaunas svarīgas modifikācijas. Agrāko autoru darbos nebija norādījumu, kā ar izpārslošanas metodi sasniegt skaitliskus lielumus, lai šīs metodes rezultātus varētu salīdzināt ar citām metodēm iegūtiem rezultātiem. Agrāk katrreiz vajadzēja izdarīt paralēlus salīdzinājumus in vivo un in vitro. Ramon's norādīja, ka difterijas toksīna un antitoksīna maisījums pirmā reizi jeb iniciālais izpārslojošais maisījums ir neitrāls, t.i., ka toksīna un antitoksīna īpašības šeit ir optimāli piešķērtinātas. Tālākie novērojumi rādīja, ka maisījuma izpārslošana ir atkarīga no piejauktā seruma antitoksisko vienību (Ehrlich'a) daudzuma; tādēļ iniciāli izpārslojošā toksīna un antitoksīna maisījumā piejauktā seruma daudzums ir otrādi proporcionāls viņa vērtībai. Seruma vērtības noteikšanai Ramon's patur veco Ehrlich'a antitoksisko vienību, kura tagad uz Tautu savienības priekšlikumu ir atzīta par starptautisku. Tādēļ ar Ramon's tehniku in vitro iegūtās vienības ir salīdzināmas ar in vivo iegūtajām Ehrlich'a vienībām. Novērojot pirmo jeb iniciāli izpārslo-

jošo stobriņu difterijas toksīna un antitoksīna maisījums, un zinot šinī stobriņā pieliktā seruma daudzumu, viegli aprēķināt, cik antitoksisku vienību ir vajadzējis zināma toksīna daudzuma neitralizēšanai un izpārslošanai, jo abi šie fenomenī difterijas toksīnā ietilpst.

Ramon's pirmajā laikā lietoja 20 ccm. difterijas toksīna, kuru ielej vienādu stobriņu rindā. Toksīnu pagatavoja, filtrējot 9 dienu vecu amerikāņu F a r c k e W i l l i a m s No.8 difterijas bacīļu kultūru caur Chamberland'a L3 sveci. Stobriņos ar difterijas toksīnu pieliek dilstošus daudzumus iepriekš dzīvniekos (jūras ūcipās) izvērtēta difterijas antitoksīna. Stobriņus ar maisījumiem atstāj istabas t° , ieliek termostātā, vai liek 45°C siltā ūdens vannā. Maisījums stobriņos pamazām kļūst visgli pelēks, mazāk caurspīdīgs. Sekojot laiku pa laikam stobriņu rindai, redz, ka vienā stobriņā saturs sāk palikt graudains, necaurspīdīgs, līdz beidzot parādās pārslas, kas sākumā peld stobriņa šķīdumā, bet vēlāk nogulsējas stobriņa dibenā. Tas ir iniciālais izpārslojums, šī stobriņa toksīna un an-

titoksīna attiecības ir optimālas, maisījums ir neitrāls dzīvniekam. Pārējos stobriņos, uz vienu pusi no optima, maisījums ir toksisks, uz otru pusi tas ir hiperneutrāls. Zinot pieliktā seruma daudzumu optimālā stobriņā, viegli aprēķināt, cik antitoksisku vienību ir vajadzīgs 20 ccm. mūsu toksīna neutralizēšanai un izpārslošanai. Ja piem. iniciālais izpārslojums ir noticis 20 ccm. toksīna un 0.5 ccm. seruma maisījumā un šī seruma 1 ccm. ir 300 Ehrlich'a antitoksiskas vienības, tad 20 ccm. mūsu toksīna neutralizēšanai ir vajadzīgas 150 antitoksisku vienību. Ja reizi kāda toksīna iniciālai izpārslošanai vajadzīgais antitoksisko vienību daudzums ir noteikts, tad šo toksīnu var lietot par standarttoksīnu nezināmu serumu izvērtēšanai, jo izpārslojums difterijas toksīna un antitoksīna maisījumos ir atkarīgs tikai no antitoksisko vienību daudzuma serumā. Tā tad šinī gadījumā, katrā nezināmas vērtības seruma daudzumā, kas ar 20 ccm. mūsu toksīna dos iniciālu izpārslojumu, būs 150 antitoksiskas vienības. Zinot šo daudzumu, viegli aprēķināt antitoksisko vienību daudzumu 1 ccm. izmeklējamā seruma. Piemēram:

agrāk izvērtētais toksīns, kuŗa 20 ccm. izpārslo ar 150 antitoksiskām vienībām, sajaukts ar 2-0, 1,8, 1,6, 1,4, 1,2, 1,0, 0,8 0,2 ccm. kāda nezināmas vērtības seruma, iniciālo izpārslojumu dod stobriņš ar 1,2 ccm. seruma; tā tad 1,2 ccm. šī seruma ir 150 antitoksiskas vienības, bet 1 ccm. - 125. Salīdzinošas studijas rādīja, ka šīs metodes rezultāti ļabi saskan ar izvērtējumiem dzīvniekos. Šai metodei, kā katram in vitro darbam, ir lielas priekārocības pret in vivo metodiem. Vispirms dzīvnieka organisms ir tik komplikēts reagents, ka eksperimenta varbūtības nekad nav iespējams ne tikai iepriekš noteikt un paredzēt, bet pat vienādu eksperimentu sērijas bieži vien nav salīdzināmas nevienādības dēļ. Šī rezultātu dažādība ceļas ne tikai no dzīvnieku lieluma, barošanas, rases u.t.t. dažādībām, bet arī atkarībā no tā, kādos audos, kādu asinsvadu vai nervu apkārtnē ir izdarīta ieeļļircināšana, ko parasti nav iespējams iepriekš aprēķināt. Sacīto bieži gadījās novērot darbos ar tetanus toksīnu. Bez visa minētā, in vitro metodes ir daudz lētākas un ātrākas par in vivo metodiem. Tādēļ arī Ramon'a metode ir uzskatāma par ievēro-

jamu sasniegumu serologijā, un tagad viņu lieto daudzos serumu institūtos.

Izpārslošanas fenomens ir lietojams ne tikai seruma antitoksisko īpašību izvērtēšanai. Ramon'a atziņa, ka ar zināmas vērtības serumu ir iespējams izvērtēt nezināma toksīna toksiskās īpašības. Līdz Ramon'a atradumiem to varēja izdarīt tikai dzīvniekos; pieņemot par toksicitātes vienību (minimālo letālo dozi, DLM) toksīna daudzumu, kas 250 gr. smagu jūgas cūciņu nonāvē 96 stundās. Šai metodei, kā katrai in vivo metodei, arī piemīt augšā aprādītā trūkumi. Ar Ramon'a izpārslošanas metodes palīdzību no šīm nepilnībām ir iespējams izejāties. Tehnika ir tāda pat kā antitoksīna izvērtēšanai: iepriekšējos izmēģinājumos uzzinām, ka 1 ccm. mūsu seruma neutralizē un dod izpārslojuma ar 10,000 letālām dozēm; samaisot rindā stobriņu, kuros ieliet 20 ccm. izvērtējamā toksīna, ar dilstošiem daudzumiem iepriekšējā seruma, ieliekam maisījumus 45°C silta ūdens vannā un novērojam. Kurā maisījumā izpārslo pirmais. Ja piem. atradīsim, ka 20 ccm. šī toksīna iniciāli izpārslo ar 1,5 ccm. mūsu seruma, tad 20 ccm. šī

toksīna būs: $10.000 \cdot 1,5 = 15.000$ letālas dozes, bet
 1 ccm. = $\frac{15.000}{20} = 750$. Vēlākos darbos Ramon'a toksīna
 toksiskās īpašības izteic nevis letālās dozēs, kuru no
 teikšanai ir vajadzīgi dzīvnieki, bet gan toksiskās vie-
 nībās. Par toksisko vienību Ramon'a sauc to antitoksi-
 sko vienību daudzumu, kas neitralizē un izpārslo ar
 1 ccm. toksīna. Piem.: ja 20 ccm. difterijas toksīna
 izpārslo ar 1 ccm. seruma, kurā ir 300 antitoksiskas
 vienības, tad katrā mūsu toksīna ccm. ir $\frac{300}{20} = 15$ tok-
 siskas vienības. Kā tālāk redzēsim, katra toksīna un
 antitoksīna maisījuma izpārslošanas studijas ir jāie-
 sāk ar šādu toksīna izvērtēšanu.

Vēl kādu citu difterijas toksīna īpašību iespē-
 jams daudz labāki noteikt izpārslošanas ceļā, nekā tas
 bija iespējams ar līdzšinējām metodēm. Ramon'a pierā-
 dīja, ka difterijas toksīna a n t i g e n ā s īpašī-
 bas ir cieši saistītas ar toksīna izpārslojošās īpašī-
 bām. Difterijas toksīna antigenās īpašības līdz šim
 bij grūti noteicamas. Sīkie laboratorijas dzīvnieki
 šiem nolūkiem nav derīgi, izmēģinājumi jāizdara ar lie-
 lajiem serumu devējiem dzīvniekiem, zirgiem. Līdzšinē-

jās domas, ka toksīna antigenās īpašības ir atkarīgas no toksīna toksiskajām īpašībām un ir izteicamas letālās dozēs, jāatzīst par maldīgām. Immūnizējot divas serijas zirgu ar vienādu daudzumu letālo dozu saturošu, bet dažādi izpārslojošu toksīnu, redzam, ka zirgu seruma antitoksisko vienību daudzums nav atkarīgs no iešķirtināto letālo dozu daudzuma, bet ir ciešā atkarībā no toksīna izpārslojošām īpašībām. Pie šīs problēmas Ramon's atgriezās vairākos darbos, sevišķi studijās par anatoksīna immūnizējošām īpašībām. No līdzšinējiem darbiem jānāk pie slēdziena, ka difterijas toksīna antigenās īpašības ir jo lielākas, jo vairāk kāda toksīna izpārslošanai ir vajadzīgs antitoksisko vienību un jo ātrāk toksīna un antitoksīna maisījums izpārslo. Toksīna antigenās īpašības Ramon's izteic a n t i g e n ā s v i e n ī b ā s. Izpārslo arī ar formaldehida piejaukumu iegūtā toksīna atoksiskā modifikācija (pēc Ehrlich'a un Löwenstein'a terminoloģijas - toksoids, pēc Ramon'a - anatoksīns), kas gan ir atoksiska, bet kurai ir augsti immūnizējošas īpašības. Šī anatoksīna antigenās īpašības ar agrāko metodi, izteicot tās letālās dozēs, nemaz nav

iespējams izvērtēt, jo anatoxišns, kā to rāda arī nosaukums, ir dzīvniekam nekaitīgs.

Pēc Ramon'a publicējumiem, vispirms A. G l e n n y un C. O k e l l (73) ieteica izpārslojotās īpašības izteikt nevis ar nepastāvīgo toksīnu, bet daudz vieglāk uzglabājamo serumu; šie autori apzīmē ar "I" to toksīna daudzumu, kas iniciāli izpārslo ar 1 anti-toksisko vienību. Šim ieskatsam pievienojas arī citi pētnieki, piem. H. S c h m i d t's un W. S c h o l z's (197-201).

Ramon'a darbus ir pārbaudījuši daudzi pētnieki un apstiprinājuši, ka ar izpārslošanas metodi ir iespējams izvērtēt difterijas toksīnu un antitoksīnu. Tik patērētus rezultātus, kā Ramon'am, citiem pētniekiem šī metode gan bieži nedod.

Viens no pirmajiem, kas atkārtoja un apstiprināja Ramon'a darbus bija S. S c h m i d t 's (202) un arī E. R e n a u x (177). Daži citi pētnieki mēģina Ramon'a metodi vēl pārlabot un vienkāršot. Šeit vispirms minams W. S c h o l z 's (208-209), kurš savā darbē aizrāda uz dažām ekaitliskām attiecībām izpārslojošos toksīna un

antitoksīna maisījums, kas Ramon'a darbos nav atzīmēts. Vispār Ramon'a darbus apstiprina arī A. G l e n n y un C. O k e l l 's (73). Tāpat arī E. H o e n 's, L. T s c h e r t k o w 's un W. Z i p p 's (85-87), studējot siltuma iespaidu uz antitoksiskiem serumiem, apstiprina, ka līdztekus ar izpārslošanas fenomēna pavājināšanos iet arī seruma antitoksisko īpašību pazemināšanās. No saviem pētījumiem šie autori taisa slēdzienu, ka difterijas toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslošana ir atkarīga tikai no antitoksīna serumā. Šie pētnieki mēģina arī papildināt Ramon'a tehniku, ieteikdami nevis samaisīt toksīnu ar antitoksīnu, bet uzlāpnot vienu virs otra un novērot izpārslojumu toksīna sastapšanās vietās, tāpat kā A. A s c o l i termoprecipitācijas tehnikā ("gredzena fenomēns"). P. S d r o d o v s k i un K. C h a l a p i n a (212) nonāk pie apstiprinošiem rezultātiem, studējot difterijas antitoksīna un antitoksīna maisījumu izpārslošanu. Šie pētnieki atrod, ka starp antitoksīna imūnizējošām un izpārslojošām īpašībām pastāv likumīgi sakari, un ka tikai tiem antitoksīniem, kuru izpārslošanas ātrums nav mazinājies, sa-

līdzinot ar neformolētā toksīna izpārslošanas ātrumu, pilnā mērā piemīt vakcinējošas īpašības. Vesela rinda pētnieku ir atraduši dažādas nepilnības un trūkumus Ramon'a metodē, kurus tie ar dažādiem līdzekļiem un papēmieniem mēģina novērst. Tā R. K r a u s 's, E. L ö w e n s t e i n 's un S. B a e c h e r 's (112) atrod, ka difterijas seruma antitoksiskās īpašības pilnīgi nesakrīt ar izpārslojošām, jo piem. fenols izpārslošanu stipri aiztura, bet atstāj neiespaidotas antitoksiskās īpašības. Šie pētnieki arī aizrāda, ka šīs īpašības sakrīt tikai svaigos serumos. A. G l e n n y un H. W a l l a c e (76), tāpat kā arī H. S c h m i d t 's un W. S c h o l z 's (197-201), strādājot ar vecu toksīnu, atrada difterijas toksīna un antitoksīna maisījumos divus izpārslošanas optimumus. A. S o r d e l l i un R. S e r p a (216) atzīst Ramon'a metodi par neprecīzu. Arī P. M o l o n e y un C. B e e c h e r W e l d 's (132) izsakās, ka Ramon'a izpārslošanas metode nevar līdzināties Ehrlich'a metodei; iniciāli izpārslojošais stobriņš nav vienmēr neitrāls. Viņš ieteic šo metodi serumu aproksimāīvai izvērtēšanai. A. G l e n n y ,

C. P o p e , H. W a d d i n g t o n un U. W a l l a c e (77) uz savu pētījumu pamata izrakās, ka in vitro un in vivo rezultāti bieži iznāk nesaskanoši.

Kas zīmējas uz izpārslošanas fenomena un viņā līdzdarbīgo vielu un procesu terminologiju, tad, kā jau aizrādīju, pirmie pētnieki turējās pie unitāriem ieskatiem izpārslošanas parādību tulkošanē, un tadēļ arī viņu terminologija bij viengabalaina. Vēlāk, aglutinācijas un precipitācijas vienībai izpūdot, terminologija paliek sarežģītāka. Bieži pētnieki, gribēdami pasvītrot savu domu oriģinālītāti, rada jaunus apzīmējumus vecām lietām. Tādā kārtā ir radušies ne tikai dažādi apzīmējumi izpārslojumiem, kuŗus dabū baktēriju kultūru filtrātu un homologu serumu, toksīnu un antitoksīnu maisījumos, bet arī dažādi nosaukumi nezināmajām antigenu un antivielu sastāvdaļām, kad darbojas šinīs reakcijās. Tā viena daļa pētnieku, turēdamies pie agrākiem apzīmējumiem un zināmā mērā identificējot toksīna un antitoksīna izpārslošanu ar specifiskām precipitācijas reakcijām, lieto antigeno vielu apzīmēšanai vārdu "precipitogens" un antivielu apzīmēšanai - "precipitīns" (A. Glenny,

W.Scholz, M.Eisler u.c.), bet pašu reakciju sauc par precipitācijas reakciju. Gluži pretējos ieskatos ir G. R a m o n 's par tām izpārslošanas parādībām, kas novērojamas toksīna un antitoksīna maisījumos. Pēc minētā autora domām, šo reakciju, ja tā būtu vienkārša precipitīnu reakcija, varētu lietot ne tikai toksīna un antitoksīna maisījumu, bet arī visu citu precipitīnu izvērtēšanai. Daži pētnieki arī tiešām ir atraduši optimālas attiecības precipitogēna un precipitīna maisījuma un novērojuši, ka šie maisījumi izpārslo visātrāk un dod vislielāko nogulsnējumu (M.Jacoby, J.Danysz, A.Calmette). Tomēr precipitīnu izvērtēšanai šos atradumus nav izdevies izlietot. Tādēļ Ramon's uzskata izpārslojumu toksīna un antitoksīna maisījumos nevis par reakciju, kas stāv sakaros ar precipitāciju, bet gan par specifiskām toksīna un antitoksīna saistīšanās sekām un dod šai reakcijai jaunu apzīmējumu - flokulācija (floculation). Šis jaunais vārds tagad ir jau plaši ieviesies, bet viņa jēdziens sāk mainīties: pētnieki, pēc satura neatšķirdami vārdu "flokulācija" no "precipitācijas", sāk pirmo lietot pēdējā vietā (Glenny, Iwa-

noff, Weinberg). Daži pētnieki iet vēl tālāk. Ar vārdu "flokulācija" Ramon's līdz šim apzīmēja toksīna un antitoksīna saistīšanos un izpārslošanu, bet M. W e i n b e r g ' s un J. B a r o t t e (228,229) ievēd jaunu izpārslojošo komponentu apzīmējumu - flokulīni (floculines). Minētie autori nesaka, ar ko šie flokulīni atšķiras no līdz šim aprakstītām vielām, kas darbojas līdz izpārslošanas reakcijā. No minēto autoru darba ar zināmu varbūtību var spriest, ka viņi lieto vārdus flokulācija un precipitācija kā sinonimus. Tā tad viens jēdziens ar nezīnāmu saturu ir apmainīts pret tādu pat otru. No tam jautājums nekļūst skaidrāks, bet vēl vairāk sarežģijas, jo līdz šim nav pierādījumu, ka izpārslošana būtu toksīna un antitoksīna saistīšanās sekas (flokulācija), nedz arī ka šeit būtu darīšana ar vienkāršu olbaltuma izpārslošanu (precipitācija). Tādēļ, lai izbēgtu no visiem šiem nevajadzīgi radītiem apzīmējumiem, kas bieži pavedina uz nepamatotiem slēdzieniem, es savā darbā atteicos no visiem termiņiem, kas kaut kādi jau iepriekš apzīmogotu reakciju. Izvēlējos neutrālu no-

saukumu "izpārslošana", izteicot ar to tikai procesu, kas norisinās toksīna un antitoksīna maisījumos un noved pie pārslu rašanās. Tā tad šinī termiņā iepriekš nav ielikts nekāds sevišķs saturs. Ar vārdu "izpārslojums" es apzīmēju izpārslošanas sekas - cieto vielu, kas parādās toksīna un antitoksīna maisījumā.

II daļa.

1. TETANUS TOKSĪNA UN ANTITOKSĪNA MAISĪJUMU IZPĀRSLOŠANA.
2. TETANUS ANTITOKSĪNA IZVĒRTĒŠANA IZPĀRSLOSANAS CEĻĀ.

Līdzšinējie ieguvumi antitoksīna izvērtēšanā izpārslošanas ceļā ir panākti tikai ar difterijas antitoksīnu. Pirmie pētnieki, kas novēroja izpārslošanas parādības toksīna un antitoksīna maisījumos, gan apraksta arī tetanus toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslošanu, kā piemēram, M. N i c o l l e , E. D e b a i n s un E. C é s a r i (142), bet viņu metode (želatinizēts, koncentrēts toksīns) ir pārāk komplicēta un nav izmēģināta lielākā apmērā. Ramon's, kas uzskatāms par eksaktas in vitro metodes radītāju, kādā savā darbā piemin, ka izpārslo arī tetanus toksīna un antitoksīna maisījumus (158) un ka šo metodi būtu iespējams izlietot arī tetanus antitoksīna izvērtēšanai. Vēlākos darbos Ramon's vairs tuvāk neapstājas pie šī jautājuma un savu metodi pilnā mērā izstrādējis tikai difterijas antitoksīna izvērtēšanai. Ramon'a pirmais aizrādījums ir vairāk saņemams tā, ka izpārslošanas fenomens ir vispārējs, t.i., piemīt visu toksīnu un antitoksīnu maisījumiem. Tālākie pētījumi to arī apstiprina, jo izpārslošanas fenomenu novēro dažādu toksīnu un antitoksīnu maisījumos. Tā J. B r o n f e n b r e n n e r 's un P. R e i c h e r t 's

(23-25) novēro botulisma toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslošanu. M. W e i n b e r g 's, A. P r é - v o t 's un G o y 's (225,227) mēģināja izpārslošanas tehniku lietot viņu pagatavoto antigangrēnozo serumu izvērtēšanai in vitro, bet bez apmierinošiem rezultātiem. O. P o v i t z k y (155) apraksta skarlatīnas streptokoka toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslošanu un mēģina šo metodi lieto^t skarlatīnas streptokoku toksīnu un antitoksīnu izvērtēšanai. Šos novērojumus apstiprina G. R a m o n 's, R. M a r t i n 's un A. L a f a i l l e (171). Mani izmēģinājumi ar Latvijā pagatavoto skarlatīnas streptokoku antitoksīnu, kuru ieguva, pēc sevišķas metodes imūnizējot ar oriģinālajiem D i c k 'a un D o c h e z 'a streptokokiem zirgu, nedeva izpārslošanas reakcijā vienlīdzīgus un drošus rezultātus. M. E i s l e r 's un N. K o v á c s 's (56) garā un vispusīgā darbā ziņo par izpārslojumiem Kadikōj vibriona haimotoksīna un antitoksīna maisījumos. J. D u - m a s , G. R a m o n 's un S a i d B i l a l 's (49) apraksta izpārslojumu Shiga's dizenterijas toksīna, anatoksīna un antitoksīna maisījumos. Tā tad nesāubāmi

izpārslošana ir toksīnu un antitoksīnu maisījumu vispārēja īpašība un piemīt kā istajiem ekotoksīniem, tā arī tā sauktajiem endotoksīniem, bet, kā jau aizrādīju, toksīnu un antitoksīnu maisījumu izpārslošanas likumības ir studētas tikai difterijas toksīna un antitoksīnu maisījumos, un visi līdzšinējie slēdzieni ir pamatoti uz šo maisījumu studijām, nepiegiežot vajadzīgo vērību pārējo toksīnu un antitoksīnu maisījumiem. Tam pa daļai par iemeslu ir šo maisījumu studiju grūtības. Daži pētnieki, kas savos darbos ir piegriezušies bez difterijas arī citu toksīnu un antitoksīnu maisījumu pētīšanai, piem. tetanus toksīnam un antitoksīnam, ir nonākuši lielās pretrunās viens ar otru. Pēc Ramon'a aizrādījuma par tetanus toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslošanu parādās W. S c h o l z 'a darbs (209), kurā autors uz savu pētījumu pamata nāk pie slēdziena, ka tetanus antitoksīna izvērtēšana izpārslošanas ceļā pagaidām praktiskā nav vēl lietojama; par iemeslu šis autors uzskata to, ka in vitro sasniegtie rezultāti ir nesalīdzināmi mazāk precīzi, nekā in vivo iegūstamie. Tomēr dziļākas nosaukumu cēloņus

autors nemeklē. Pēris gadus vēlāk G. A b t s un B. E r b e r t (1) uz Parīzes Pastēra institūta seroterapijas laboratorijā izdarīto pētījumu pamata nāk pie slēdziena, ka apmēram 90 procentu tetanus antitoksīnu ir iespējams pareizi izvērtēt ar viņu izstrādāto Ramon'a tehnikas modifikāciju. Šis pētnieki tādēļ ieteic savu tehniku tekošam seroloģijas darbam. 1928. gada sākumā iznāca S. S c h m i d t 'a (207) darbs, kurā autors plaši traktē arī tetanus toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslošanas problēmas. Šis pētnieks atrod, ka izpārslošana tetanus toksīna un antitoksīna maisījumos nenorit tik regulāri kā difterijas toksīnu un antitoksīnu maisījumos. Autors arī uzsver, ka var izpārslot arī tādi tetanus toksīna un antitoksīna maisījumi, kas nav neutrāli. Dažu tetanus toksīnu un antitoksīnu maisījumu izpārslošanas ātrums sakrīt ar neutralizācijas ātrumu. S. Schmidt's no sava darba dara tāsa slēdzienu, ka tetanus antitoksīna izvērtēšana izpārslošanas ceļā pēc Abt'a un Erbert tehnikas, zinātnēs pareizības robežās, ir iespējama. Bet drīz pēc šī publicējuma parādās D. K a l i c (98) darbs, arī izstrādāto Parīzes Pastēra institūta seroterapijas laboratorijā pie G. Abt'a.

Šī darba slēdzienos ir jau vairāk pesimisma, jo G. Abt'a un Erbert tehnika ir devusi vairs tikai 39 procentus in vivo un in vitro saskanošu rezultātu, kaut arī autors par saskanošiem pieņem serumus ar 6-11 procentu novirzīšanos.

Aizvietot tetanus antitoksīna izvērtēšanā dzīvnieku ar vienkāršu un eksaktu metodi in vitro būtu ļoti liela nozīme ne tikai laika un dzīvnieku ietaupījuma dēļ, bet dotu arī pavisam jaunas izredzes tetanus seroterapijai. Tagad tetanus antitoksīna izvērtēšanai lieto vairs tikai divas metodes: vācu un amerikāņu. Agrāk Francijā bija sava metode, bet tagad tā ir atmešta, un Parīzes Pastēra institūts arī lieto amerikāņu metodi. Vācu tetanus antitoksīna izvērtēšanas metode ir izveidojusies no E h r l i c h ' a un B e h r i n g ' a lietotām metodēm (R. O t t o un H. H e t s c h , 150) un dibinās uz divu rindu vienāda svara balto peļu novērošanas. Šo peļu vienai rindai ir zem ādas iešļircināts standarta toksīna un standarta seruma, un otrai - standarta toksīna un izvērtējamā seruma maisījums. Salīdzinoši novērojot tetanus attī-

stīšanās abās izīvnieku rindās, var aprīst par izvēr-
tējamā seruma antitoksiskām īpašībām. Amerikāņu metode
izstrādāta no M. R o s e n a n 'a un J. A n d e r -
s o n 'a un oficiāli ieviesta Z. Amerikas Savienotās
Valstīs 1902. gadā (Act of July. 184). Šī metode savā
būtībā dibinās uz Ehrlich'a difterijas antitoksīna iz-
vērtēšanas metodes, jo nezināmā seruma vērtību noteic,
lietojot L+ par testdozi.

Abas šīs metodes, ko tagad lieto praktiskās vacer-
logijas vajadzībās, ir reģinīgas un daudā mazāk pre-
cīzas, nekā Ehrlich'a difterijas antitoksīna ievērtē-
šanas metode. Vispirms tam par iemeslu ir tetanus tok-
sīna un antitoksīna samērā vājā un nevienmērā aviditāte
(R. K r a u s , 110, 111, T h . M a d e s o n un S.
S c h m i d t , 126) un tetanus toksīna nevienmērā ie-
darbība izīvniekos. No kam šīs nevienmērības ceļas, nav
vēl droši zināms. Dabi autori, piem. R. B i e l i n g 's
(13) aizrēda, ka tetanus toksīns nevienmērā iedarbojas
badinātos un labi bagātos izīvniekos. Šie un tam līdzī-
gi apstākļi līdz šim ir maz ievēroti. Līdzšinējās in
vivo metodes stipri iespaido novērotāja individualitā-

te (sevišķi tas sakāms par vācu metodi). Tadēļ bieži ar šīm metodēm iegūtie rezultāti, kaut arī eksperimenti izdarīti vienādos apstākļos, nav salīdzināmi. Ievērojot šīs tetanus antitoksīna izvērtēšanas nepilnības un vienības trūkumu metodēs un rezultātu apzīmēšanā, uz Tautu savienības higiēnas komisijas ierosinājumu 1922.gadā Parīzes Pastēra institūtā sasauktajā internacionālajā konferencē (314), pēc iepriekšējās vācu un amerikāņu antitoksiskās vienības salīdzināšanas, pieņēma jaunu internacionālu vienību tetanus seruma antitoksisko īpašību izvērtēšanai. Šī jaunā antitoksiskā vienība tika noteikta par līdzīgu pašai vecās amerikāņu vienības. Bet kas ar šīs jaunās vienības ieviešanu ir sasniegts? Izvērtēšanas metodes paliek vecās, un tadēļ ir jāšaubas, vai vienības visāc zemēs būs vienādas. Vecās nepilnības nav novērstas, un pētnieku uzdevums ir meklēt jaunus ceļus to novēršanai.

1926.gadā strādāju Parīzes Pastēra institūtā, vispirms prof.A.Calmette laboratorijā un vēlāk Dr.L.Kartin'a seroterapijas laboratorijā. Šeit izstrādāju šī darba lielāko daļu. Darbam vajadzīgus serumus, toksī-

nus un dzīvniekus neaprobežotā daudzumā par brīvu saņēmu no institūta. Pastēra institūta G a r c h e serumu stacījā regulāri katru nedēļu iesūta Do.L.Martin'a laboratorijai savu pret tetanusu immūnizēto zirgu serumus izvērtēšanai in vivo. No dažiem simtiem pret tetanusu immūnizēto zirgu serumiem izvēlējās tos, kuru titrs iepriekšējā izvērtēšanā in vivo bija pastāvīgs un labi noteikts. Tas bija vajadzīgs, lai varētu salīdzināt in vivo un in vitro rezultātus. Daudzu zirgu serumos, sevišķi to, kuri atradās immūnizēšanas pirmajā periodā, bija ļoti svārstīgs antitoksīna daudzums, kādēļ tos savam darbam nevarēju izlietot. Garche stacījas zirgi pa lielāku daļu komplektējas no armijas nederīgiem zirgiem. Zirgu immūnizēšana pret tetanusu tagad ir viegla. Pamatimmūnitāti rada ar anatoksinu; strauji palielinot iesūrcinātā anatoksīna daudzumus, īsā laikā var dzīvniekus augsti immūnizēt. Anatoksīna iesūrcinājumiem pašās immūnizēšanas beigās pievieno toksīna iesūrcinājumus.

No Garche stacījā pret tetanusu immūnizētajiem zirgiem izvēlējās 48, kuru serums šķita derīgs manam dar-

bam. Ar izpārslošanas metodi izmeklēju šo zirgu serumu tetanus antitoksīna saturu. No 45 zirgiem vēl sīkākī pārbaudīju dzīvniekos 15 zirgu serumu tetanus antitoksīna saturu, lai pārlicinātos par in vivo un in vitro metodu precizitāti. Institūtā katra atsevišķa zirga serumu izmeklē dzīvniekos aproksimatīvi, nosakot tetanus antitoksīna saturu zināmās robežās. Tikai kopējo, visu zirgu maisīta seruma antitoksīna daudzumu sīki izvērtē dzīvniekos.

Saviem darbiem vajadzīgo tetanus toksīnu saņēmu laboratorijā no tā paša toksīna, kuru laboratorija piegādāja Garche stacijai zirgu imūnizēšanas vajadzībām. Šis toksīns ir tetanus bacīļu kultūru filtrāts caur Chamberland-L3 sveci. Kultūras audzina maisījumā no Martin'a peptona ar teļa un vērša gaļas izvilkumu aukstumā. Buljonam pieliek 1 procentu glikozes un tas ir neitrāls uz fenolftaleīnu. Kultūras audzē 10 dienas termostatā 37-38°C temperatūrā un pēc tam liek nostāvēties dažus mērešus pagrabā. Šo kultūru filtrētam, tetanus toksīnam, arvien bija ļoti vienādas īpašības. Toksīna letālā doze bij . 0,00005 ccm. Ari šī toksīna izpārslo-

jošās īpašības nemainījās. Katru jaunu toksīna pagatavojumu tomēr sīki izvērtēju ar standartserumu. Šo standartserumu cietā un sausā veidā institūtā glabāja aizkausētā un gaisa tukšā traukā virs fosforanhidrida. Serums bija institūtā pagatavots vairākus gadus atpakaļ, bet, kā to rādīja atkārtoti izvērtējumi dzīvniekos, šī seruma antitoksiskās īpašības bija tikai nedaudz pazeminājušās.

Pēc Martin'a seroterapijas laboratorijas darbinieku G. A b t 'a un B. E r b e r t publicējuma, ar viņu tehniku, kuŗa ir Ramon'a tehnikas neliela modifikācija, ir iespējams pareizi in vitro izvērtēt ap 90 proc. no visiem tetanus antitoksīniem. Iestājoties šīnī laboratorijā, es lietoju šo tehniku un darbā bieži caņēmu tās autoru aizrādījumus. Vairākas reizes apmeklēju arī Gāche staciju un Ramon'a laboratorijā iepazīnos ar antitoksīnu izvērtēšanas metodiku in vitro.

Manis lietotā tehnika bij šāda: 10-12 nelielas, sterīlos stobriņos ielej pa 4 ccm. ar standartserumu izvērtēta tetanus toksīna. Tad katram stobriņam ar precīzu un sterīlu pipeti pielej attiecīgus daudzumus iz-

vērtējamā seruma. Pieliktā seruma daudzumu aprēķināju tā, lai stobriņu rindas vidū iznāktu maisījuma optimums un pa labi no tā - pieliktā seruma daudzumi pieaugtu (seruma maksimums), bet pa kreisi no optimuma - ietu mazumā (seruma minimums). Abus šķidrumus stobriņos labi sajauc un stobriņu rindu, metala statīvā, liek 45°C siltā ūdens vannā. Vannas apsildīšanu varēja regulēt ar bimetalisko Roux regulātoru, un vannas ūdens t° svārstījās viena grada robežās. Vanna bija ugunsdroši savienota ar gāzes vadu, tādēļ gāzi varēja atstāt degot arī pa naktīm, un izpārslošanas reakcija varēja nepārtraukti turpināties 24 stundas no vietas. Arvienu strādāju sterili, lai izsargātos no stobriņu satura baktēriālas sadalģošanas, kas viegli var notikt sildot tos ilgāku laiku.

Stobriņu saturu, atkarībā no seruma izpārslošanas ātruma, novēroju ik 5-30 min. (G.Abt's un B.Erbert turpretī pirmo stobriņu novērošanu izdarīja starp otro un ceturto stundu, otro - starp 7. un 8., un pēdējo, trešo - pēc 20. stundas). Sākumā pilnīgi skaidrais un caurspīdīgais stobriņu saturs pamazām paliek opalescējošs

un nav vairs optiski "tukšs", bet tumšā telpā gaismas stars stobriņā top redzams. Pakāpeniski šķidrums saturs pieņem pelēku nokrāsu un beidzot, uzmanīgi novērojot, sevišķi ar palielinošas lēcas palīdzību, tanī var saredzēt peldam ļoti sīkus graudiņus. Vienā no visas rindas stobriņiem graudainais saturs strauji izveidojas par pārslām, kuņas tagad peld atkal pilnīgi caurspīdīgā šķidrumā. Tā ir i n i c i ā l ā izpārslošana, kam ir izcila nozīme šinī antitoksīna izvērtēšanas metodē. Iniciālai izpārslošanai drīz seko arī citu stobriņu izpārslošana. Izpārslojošo stobriņa novērošana vislabāk izdarāma tumšā istabā, bet, nedaudz ievingrinoties, to var labi izdarīt arī gaišā istabā pret lampu ar matstikla abažūru.

Difterijas toksīna un antitoksīna izpārslošana ir atkarīga no antitoksisko vienību daudzuma serumā. Pieņemot šo postulātu arī tetanus toksīna un antitoksīna maisījuma izpārslošanas pamatos un, izvērtējot pēc šī izpārslojuma vienu no maisījuma komponentiem (serumu), otram (toksīnam) - nepieciešami jābūt visos eksperimentos vienādām. Tikai tad iegūtie rezultāti būs salīdzini-

nāmi. Tādēļ toksīns visās izpārslōšanas reakcijās ir iepriekš izvērtēts ar standartserumu, kura antitoksiskā vērtība savukārt ir noteikta dzīvniekos.

No iepriekš minētā sausā seruma uz precīziem ķīmiskiem svariem nosver 1 gramu un izšķīdina to 9 ccm. fiziol. sāls šķīdumā. Dabūju pilnīgi skaidru dzeltenu šķīdumu, ko izlēju pa 0,3 - 1,0 ccm. sterilās ampulās, kuras pēc aizkausēšanas uzglabāju ledus skapī. Ar šo serumu, pēc tā antitoksiskās vērtības noteikšanas dzīvniekos, izvērtēju izpārslōšanas reakcijā visus nākošos eksperimentos lietotos toksīnus.

Parīzes Pastēra institūtā standarttoksīnu uzglabā sausā veidā, un tas ir dabūts no tētanus buljona kultūru filtrāta, piesātinot to ar sterilu ammonsulfātu (700 gr. ammonsulfāta uz litra). Toksīns no buljona izdalās brūnas masas veidā, kura bez toksīna satur arī balasta vielas. Straujā centrifugā šo lipīgo vielu atšķir no šķīduma, vairākas reizes mazgā un beidzot šāvē bezgaisa telpā uz sērskābes. Tā dabū brūnu vielu, kas koncentrētā veidā satur kultūras toksiskās vielas. Šo sauso toksīnu uzglabā no gaisa tukšā un

dzestrā traukē uz fosforanhidrida. Sausam toksīnam, ku-
 ra īpašības, šādi uzglabējot, nemainās daudzus mēnešus,
 dzīvnieku serijās noteic L+ dozi ar oriģinālu Vašing-
 tonas laboratorijas standartserumu. (Parīzes Pastēra
 institūts, kā jau aizrādīju, pieturas pie amerikāņu
 vienības).

Amerikāņu tetanus antitoksīna izvērtēšanas meto-
 di izstrādāja M. R o s e n a u 's un J. A n d e r -
 s o n 's, kuri savai antitoksiskai vienībai dod šādu
 definējumu: "The immunity unit for measuring the strength
 of tetanus antitoxin shall be ten times the least quan-
 tity of antitoxic serum necessary to save life of a
 350 gram guinea pig for ninety-six hours against the
 official test dose of a standard toxin furnished by
 the Hygienic Laboratory of the Public Health and Mari-
 ne - Hospital Service" (184). (Antitoksiska vienība te-
 tanus antitoksīna vērtības noteikšanai ir desmit rei-
 zes mazāks ^{ais} antitoksiska seruma daudzums, nekā ^{Kas} ir vaja-
 dzīgs, lai 96 stundas pasargātu no nāves 350 gramu sma-
 gu jūras cūciņu pret Public Health and Marine-Hospital
 Service higiēniskās laboratorijas standarttoksīna ofi-

ciālo testdozi). No šī vienības definējuma izriet arī amerikāņu metodika, kuŗa būs saprotama no izpārslošanas reakcijas vajadzībām lietotā standartseruma in vivo izvērtēšanas piemēra. Agrāk minētā sausā seruma šķīdumu, ko lietoju izpārslošanas reakcijē par standartserumu, izvērtēju ar institūtē glabāto standarttoksīnu, kas savukārt bij izvērtēts dzīvniekos ar oficiālo amerikāņu standartserumu (seruma šķīdums glicerīnā). Institūta standarttoksīna L+ doze bij 0,31 mg. Uz precīziem ķīmiskiem svariem nosveŗ nelielu daudzumu šī toksīna; ja piem. izrādītos, ka esam nosvēruši 48 mg. toksīna, tad izšķīdinot šo toksīnu 48 ccm. fiz. cāls šķīdumā, katrē šķīdumā ccm. dabūjam 1 mg. toksīna; 0,31 ccm. šī šķīduma būs 0,31 mg. toksīna; šo toksīna daudzumu sajauc ar 1 ccm. izvērtējamā seruma atšķaidījuma, kas pagatavots tā, lai saturētu 1 antitoksisku vienību. Maisījumu atstāj saistīties istabas t^ovienu stundu un tad iešļircina zem ādas 15 gr. smagai baltai pelei (parasti jūŗas cūciņas vietā). Ja iešļircinātais serums pasargē dzīvnieku 96 stundas no nāves, tad seruma atšķaidījums, desmit reizes pamazināts, izteic seru-

ma vērtību antitoksiskās vienībās.

Izvērtējamo serumu atšķaidīju 1:1900, 1:2000, 1:2100, 1:2200, katra šķīduma 1 ccm. sajaucu ar 0,31 ccm. standart-toksīna šķīduma un, pēc vienas stundas saistīšanas, maisījumu iešļircināju zem ādas vienāda svara baltām pelēm. Eksperimenta dzīvniekus turēju istabā, baroju ar baltmaizi, auzām, ūdeni. Dzīvnieki parasti novēroti trīs reizes dienā un dažādas tetanus pakāpes atzīmētas ar šādām zīmēm:

- B - dzīvnieks bez tetanus pazīmēm,
- K - lokālas tetanus parādības (kājā),
- M - tetanus parādības kājās, mugurā,
- S - dzīvnieks saliekts, konvulsijas,
- + - nāve.

Lai dzīvniekus atšķirtu, nokrāsoju tiem dažādas ķermeņa daļas; tālākā darbā dažādi nokrāsotos dzīvniekus apzīmēšu saīsināti:

- a.z. - aste zila,
- a.s. - " sarkana,
- a.d. - " dzeltena,
- g.z. - galva zila,

g.s. - galva sarkana,
 g.d. - " dzeltena,
 m.z. - mugura zila,
 m.s. - " sarkana,
 m.d. - " dzeltena.

Parīzes Pastēra institūta standartserums.

Iešļircināts plkst. 17. 18.X.

Antitoksiskās vienības (amer.)	Peles svars gr.	Peles apzīmējums.	19.X.	20.X.	21.X.	22.X.	Piezīme.
			No rīta. pusd. vak.	No rīta. pusd. vak.	No rīta. pusd. vak.	No rīta. pusd. vak.	
190	14.0	a.z.			M	G	+
	15.0	a.s.			K	G	+
200	15.0	a.d.			K	+	
	13.0	m.z.		M	M	+	
210	16.0	m.s.		K	M	+	
	13.0	m.d.			K	G	+
220	17.0	g.z.		K	M	+	
	14.0	g.s.	K	M	+		

No šīs tabulas redzams, ka izvērtējamā seruma 1 ccm. in vivo ir taisni 190 amerikāņu antitoksiskas vienības, kuras turpmāk apzīmēsim saīsināti a.v.

Toksīna izvērtēšana ar standartserumu.

Pie 4 ccm.tetanus toksīna sterilos stobriņos ar precīzu 1/100 ccm.iedalītu pipeti piejauc dzīvniekos izvērtētā standartseruma šķīdumu. Tā kā toksīna daudzumus stobriņos visos nākošos eksperimentos ir 4 ccm., tad rakstīšu tikai pieliktā seruma daudzumus, kuri ikreiz būs citādi atkarībā no seruma vērtības. Šos serumu daudzumus kubikcentimetros rakstīšu rindā vienu aiz otra, augošā vairumā. Virs šiem seruma skaitļiem labajā pusē atzīmēšu reakcijas sākšanās un beigšanās laiku.

Standartseruma šķīdums.

Plkst.10.35 - 11.30.

0,18, 0,19, 0,20, 0,21, 0,22, 0,23 ccm.

Stobriņi novietoti ūdens vannā, 45°C siltumā un novēroti ik 10-15 minutes tumšā istabā. Pēc 55 min. mūsu maisījumā iniciālā izpārslošana notika stobriņā ar 0,20

ccm. seruma. Iniciāli izpārslojošos stobriņus apzīmēju ar pasvītrojumu:

----- ar pārtrauktu svītru iniciālais izpārslojums mērens,

===== ar divkāršu pārtrauktu svītru iniciālais izpārslojums stiprs, stobriņa saturs pēc izpārslošanas duļķains.

Mūsu serumā iniciālais izpārslojums pēc 55 min. ir stobriņā ar 0,20 ccm. seruma. Tā kā mūsu standartserumā ir 190 antitoksiskas vienības, tad 0,20 ccm. būs $190 \cdot 0,20 = 38$ antitoksiskas vienības, kas ir neutralizējušās un devušas izpārslojumu ar 4 ccm. tetanus toksīna; tā tad 1 ccm. mūsu toksīna ir $\frac{38}{4} = 9,5$ toksiskas vienības. Tagad zinām mūsu toksīna izpārslojošās īpašības un to varam lietot nezināmu serumu izvērtēšanai izpārslošanas ceļā.

Nākošo eksperimentu serumi apzīmēti ar tekošiem numuriem, kam iekavās vēl pievienoti to zirgu numuri, no kuriem Garche institūtā iegūts attiecīgais serums. Serumu nosūca no asins recekļa, iepildīju sterilos ato-

brīgos un uzglabāju ledus skapī. Katram serumam, blakus kārtas un zirga numuram, ir vēl minēta arī seruma vērtība antitoksiskās vienībās pēc institūta izvērtējuma. Blakus in vitro izvērtējumiem ir atzīmēti arī tabulāri pārskati par tiem serumiem, kurus sīki izvērtēju in vivo.

Seruma daudzumus, ar kuriem sākt un beigt izpārslodšanas mēģinājumus, varēja apmēram iepriekš aprēķināt, zīnot, ka izvērtētā toksīna 4 ccm. izpārslod ar 38 a.v.. Serumi bij jau institūtā iepriekš izvērtēti in vivo, un attiecīgo seruma daudzumu, kurā ir šis 38 a.v., varēja izrēķināt: serumā No.1, pēc institūta in vivo aprēķina ir 110 a.v.; 4 ccm. mūsu toksīna izpārslod ar 38 a.v., tā tad mūsu seruma būs vajadzīgs $\frac{38}{110} = 0,345...$ ccm. Šo seruma daudzumu pieliku serijas vidējam stobriņam. Stobriņos pa kreisi ielēju dilstošus seruma daudzumus, pa labi - augošus. Kas zīmējas uz seruma diferenci divos blakus stobriņos, tad tā var būt lielāka vājos serumos un mazāka stipros serumos, jo tad aprēķinos iespējamā kļūda būs maza. Vēlākie novērojumi rādīja, ka ne arvienu bija atšķiramas par 0,1 ccm. mazākas seruma diferences divos blakus stobriņos.

Lai katram eksperimentam nevajadzētu paralēli izdarīt mēģinājumus ar standartserumu, sagatavoju lielāku daudzumu (parasti $\frac{1}{2}$ litru) toksīna tumšās stikla pudelītēs pa 100 ccm katrā un toksīna konservēšanai piejaucu 0,75 pro mille formaldehida. Šādi sagatavotu toksīnu uzglabāju dzestrā (ap 6°C) skapī. Šo toksīnu regulāri ik nedēļas pārbaudīju ar standartserumu. 3-4 nedēļas, kādam laikan šī toksīna daudzums pietika, salīdzinot šī konservētā un gluži svaigi nofiltrētā toksīna izpārslojošās īpašības, nekādas daļēdības nevarēja pamanīt. Man bij izdevība izmēģināt arī kādu 8 mēnešus tanī pat skapī glabātu, formolētu šķidru tetanus toksīnu. Šis toksīns bij tāpat pagatavots kā pēdējā laikā lietotais. Salīdzinot šī un svaiga toksīna izpārslojošās īpašības, bij novērojama neliela izpārslošanas laika pagarināšanās un optimuma novirzīšanās uz seruma maksimuma pusi. Tā tad tetanus toksīnam novecojoties, mazinās ne tikai toksiskās, bet arī izpārslojošās īpašības; difterijas toksīnam novecojoties (Ramon, Glenny un Okell), toksiskām īpašībām zūdot, izpārslojošās īpašības paliek nemainījušās.

Līdzīgus novērojumus izdarīju arī ar serumiem. Pārasti serumi pēc maģnētiskās rotācijas 7-8 dienas pēc uzins noņemšanas. Šauri serumi, kā to rādīja novērojumi ar standarta serumu, uzturējās no gaisa tukšā, caurē un vārē telgā, gadījumīgi nemaina savas īpašības. Serumu kontrolei svaigo serumu izlūžu robežos pa 10 centimetrā stobriņus noslēdza ar vaku un gumijas septiņiem. Šos stobriņus novietoju laboratorijā tamās vietā un serumu izpārslēdza nes īpašības pārbaidīju vienreiz rīcās. Piemēri: serumu 22 svaigā veidā izpārslēdza 1 stundā, pēc 3 rīcāņu uzturēšanas izpārslēdza 10 minūtes, serumu 30 agrāk izpārslēdza 2 stundās 50 min., tagad izpārslēdza 3 stundās 10 minūtes. Tamlīdzīgi rezultāti bij arī ar serumiem 30, 39, 40 un citiem. Serumiem novecojoties bij novērojama izpārslēdšanas laika pagarināšanās un serumu optiskuma pārslēdšanas mehānisms virsienā. Līdzīgus rezultātus varēja novērot arī ar sildītiem serumiem. Sildot serumus 50°C vai novērošanu izpārslēdšanas laika pagarināšanos un palielinot serumu optiskuma pārslēdšanas mehānismu.

Serums	28	nesildīts	izpārslō	50 min.	ar optim.	0,26	ccm.
"	"	sildīts	"	50 "	"	0,28	"
		min. 57°C					
"	"	sildīts	"	60 "	"	0,29	"
		min. 57°C					
"	38	nesildīts	"	1 st.30 m.	"	0,14	"
"	"	sildīts	"	1 st.30 m.	"	0,14	"
		min. 57°C					
"	"	sildīts	"	1 st.35 m.	"	0,15	"
		min. 57°C					

Atšķaidītos serumos šīs parādības nav novērojamas.

Siltuma iespaids uz difterijas toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslōšanas ātrumu ir labi pazīstams no Ramon'a darbiem. Siltums veicina šīs reakcijas, tāpat kā ķīmiskās. Siltuma iespaidu uz tetanus toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslōšanu studēju ar vairākiem serumiem. Vispār difterijas toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslōšana norit ātrāk nekā tetanus toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslōšana, tādēļ pirmā gadījumā pietiek maisījumus turēt termostatē 37°C. Stiprāka sildīšana šeit taisni nevēlama, jo straujās reakcijas mazina iznākuma precizitāti. Tetanus toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslōšanas praktiskai novērošanai

ir vajadzīga augstāka temperatūra. Pievedīšu šeit tikai vienu piemēru, kā siltums veicina šīs reakcijas:

Toksīna	4 ccm.	-	0,1 ccm.	seruma	"Wien"	45°C	izpārslo	25 m.
"	"	"	"	"	"	37°C	"	68 m.
"	"	"	"	"	"	"	istabas t°	2 st.20 m.

Šie eksperimenti rāda, ka pamazinoties olbaltuma vielu dispersitātei, jeb iestājoties serumā sarecēšanas procesiem (serumu uzglabējot ilgāku laiku, to stipri sil-dot) izpārslošanas ātrums pamazinās, un izpārslošanas optimums paliek lielāks. Uz šo novērojumu pamata jāatzīst, ka izpārslošanas vajadzībām toksīnu var labāk uzglabēt nekā serumu, jo strādājot ar veciem serumiem kļūdas gala aprēķinos ir neizbēgamas.

Šim vispārejas dabas jautājumu apskatam pievienošu 45 zirgu serumu in vitro un 15 in vivo studiju protokolus.

I. serums (447), 110 a.v.

Plkst. 9,30 - 1,30.

0,30, 0,32, 0,34, 0,36, 0,38, 0,40, 0,42, 0,45 ccm.

Iniciālais izpārslojums divos blakus stobriņos (0,38 un 0,40 ccm. seruma). Atkārtojot mēģinājumu ar 0,38, 0,39, 0,40 ccm. seruma, tie izpārslo visi trīs reizē. Par optimālu jāpieņem vidējais skaitlis 0,39 ccm.; aprēķinot pēc šī skaitļa antitoksisko vienību daudzumu šī seruma 1 ccm., dabūjam $\frac{38}{0,39} = 97,4$ a.v.

I. serums (447), 110 a.v. Iešļircināts plkst. 16, 19.X.

Antitok- siskās vienības	Peles svars gr.	Peles apzi- mē- jums	20.X.		21.X.		22.X.		23.X.		Piezīme
			No rīta Pusd. Vak.	No rīta Pusd. Vak.	No rīta Pusd. Vak.	No rīta Pusd. Vak.	No rīta Pusd. Vak.	No rīta Pusd. Vak.			
100	13,0	a.z.									
	18,0	a.s.					S		+		
110	18,0	a.d.					S				
	17,0	m.z.						+			
120	17,0	m.s.					+				
	16,0	m.d.					+				
130	15,0	g.z.					+				
	17,0	g.s.					+				

In vivo šī seruma 1 ccm. ir 100 - 110 a.v.

2. serums (648), 180-200 a.v.

Plkst. 10.30 - 13.40.

0.16, 0.18, 0.20, 0.22, 0.24, 0.26 ccm.
 ---- ----

Optimums - 0.20 ccm.

In vitro šī seruma I ccm ir 190. a.v.

3. serums (311), 170 a.v.

Plkst. 10.30 - 12.30.

0.23, 0.24, 0.25, 0.26, 0.27, 0.27, 0.28 ccm.
 ---- ----

Optimums - 0.26 ccm.

Šī seruma I ccm in vitro ir 146,2 a.v.

3. serums (3II), I70 a.v., iešļircināts

plkst. I6. 23.X.

Antitok- siskās vienības (amer.)	Peles svars gr.	Peles apzi- mē- jums.	24.X.		25.X.		26.X.		27.X.		Piezīmes.
			No rīta. pusd. vak.		No rīta. Pusd. Vak.		No rīta. Pusd. Vak.		No rīta. Pusd. Vak.		
I40	I7.0	a.z.									
	I6.0	a.s.									
I50	I5.0	a.d.									
	I4.0	m.z.									
I60	I6.0	m.s.									
	I5.0	m.d.									
I70	I4.0	g.z.									
	I5.0	g.s.									

Šī seruma I ccm. in vivo ir vairāk nekā I70 a.v.

4. serums (137), 140-150 a.v.

Plkst. 10 - 17.30

0.23, 0.24, 0.25, 0.26, 0.27, 0.28, 0.29, 0.30 ccm.

Optimums - 0.275 ccm.

3I seruma I ccm. in vitro ir 138,2 a.v.

5. serums (537), 200-250 a.v.

Plkst. 11 - 21.20

0.13, 0.15, 0.17, 0.19, 0.21, 0.23, 0.25 ccm.

Optimums 0.15 ccm.

3I seruma I ccm in vitro ir 253,3 a.v.

6. serums (28), 550-600 a.v.

Plkst. 11 - 14.50

0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1 ccm.

Optimums - 0.06 ccm.

3I seruma I ccm. in vitro ir 633,3 a.v.

7. serums (556), I80 a.v.

Plkst. II - I8

0.10, 0.13, 0.15, 0.18, 0.20, 0.22, 0.25, 0.30, 0.35 ccm.

Optimums - 0.20 ccm.

Šī seruma I ccm. in vitro ir I90. a.v.

8. serums (I386), I30-I40 a.v.

Plkst. I4.30 - I5.30

0.22, 0.25, 0.27, 0.29, 0.31, 0.33, 0.35, 0.37 ccm.

Optimums - 0.32 ccm.

Šī seruma I ccm. in vitro ir I18,7 a.v.

9. serums (254), I20-I30 a.v.

Plkst. I4.30 - II (rītā)

0.25, 0.27, 0.29, 0.30, 0.32, 0.33, 0.35, 0.37 ccm.

Optimums - 0.32 ccm.

Šī seruma I ccm. in vitro ir I18,7 a.v.

10. serums (1246), 130-140 a.v.

Plkst. II - 13.30

0.23, 0.25, 0.27, 0.29, 0.30, 0.31, 0.33, 0.35 ccm.

Optimums - 0.295 ccm.

Šī seruma I ccm. in vitro ir 128,8 a.v.

11. serums (230), 140-150 a.v.

Plkst. II - 13.35

0.21, 0.23, 0.25, 0.26, 0.27, 0.28, 0.29, 0.31, 0.33 ccm.

Optimums - 0.275 ccm.

Šī seruma I ccm. in vitro ir 138,2 a.v.

12. serums (576), 50-60 a.v.

Plkst. 10.15 - 14

0.50, 0.55, 0.58, 0.60, 0.62, 0.65, 0.70, 0.75, 0.78, 0.80ccm

Optimums - 0.77 ccm.

Šī seruma I ccm. in vitro ir 19,3 a.v.

I3. serums (537), 200-250 a.v.

Plkst. 12 - 15.15

0.11, 0.13, 0.15, 0.17, 0.19, 0.21, 0.23, 0.25 ccm.

Optimums - 0.19 ccm.

Šī seruma I ccm. in vitro ir 200. a.v.

I4. serums (641), 670-680 a.v.

Plkst. 12 - 16

0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1 ccm.

Optimums - 0.055 ccm.

Šī seruma I ccm. in vitro ir 690.9 a.v.

I5. serums (484), 42-45 a.v.

Plkst. 11.45 - 13.30

0.50, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95,

1.0, 1.05, 1.10, 1.15, 1.20, 1.25, 1.30, 1.35 ccm.
====

Optimums - 1.05 ccm.

Šī seruma I ccm. in vitro ir 36.2 a.v.

I6. serums (495), 28-30 a.v.

Plkst. II.45 - I4

0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, I.0, I.05, I.10,
 I.15, I.20, I.25, I.30, I.35, I.40, I.45, I.50 ccm.

Optimums - I.30 ccm.

Šī seruma I ccm in vitro ir 20.2 a.v.

I7. serums (635), 200-230 a.v.

Plkst. I2 - I4.30

0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 0.19, 0.20, 0.21, 0.22, 0.23 ccm.

Optimums - 0.18 ccm.

Šī seruma I ccm. ir 211.1 a.v.

I8. serums (451), 48-50 a.v.

Plkst. II30 - I3.30

0.50, 0.60, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, I.0, I.05 ccm.

Optimums - 0.95 ccm.

Šī seruma I ccm ir 40 a.v.

19. serums (632), 230-280 a.v.

Plkst. 12 - 15.30

0.12, 0.13, 0.14, 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 0.19, 0.20 ccm.

Optimums - 0.15 ccm.

Šī seruma I ccm in vitro ir 253,3 a.v.

20. serums (578), 180 a.v.

Plkst. 14.30 - 15.30

0.26, 0.28, 0.30, 0.32, 0.34, 0.36, 0.38, 0.40 ccm.

Optimums - 0.28 ccm.

Šī seruma I ccm in vitro ir 135.7 a.v.

21. serums (567), 120-130 a.v.

Plkst. 14.40 - 16.15

0.38, 0.40, 0.42, 0.44, 0.46, 0.48, 0.50 ccm.

==== ---- ---- ----

Optimums - 0.40 ccm.

Šī seruma I ccm in vitro ir 95 a.v.

19. serums (632), 230-280 a.v.

Plkst. 12 - 15.30

0.12, 0.13, 0.14, 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 0.19, 0.20 ccm.

Optimumas - 0.15 ccm.

ŠI seruma I ccm. in vitro ir 253,3 a.v.

20. serums (578), 180 a.v.

Plkst. 14.30 - 15.50

0.26, 0.28, 0.30, 0.32, 0.34, 0.36, 0.38, 0.40 ccm.

Optimumas - 0.28 ccm.

ŠI seruma I ccm in vitro ir 135,7 a.v.

21. serums (567), 120-130 a.v.

Plkst. 14.40 - 16.15

0.38, 0.40, 0.42, 0.44, 0.46, 0.48, 0.50 ccm.

Optimumas - 0.40 ccm.

ŠI seruma I ccm in vitro ir 95 a.v.

22. serums (57) 120 a.v.

Plkst. 10.30 - 11.30

0.43, 0.45, 0.47, 0.49, 0.51, 0.53 ccm.

Optimums - 0.45 ccm.

Šī seruma 1 ccm. in vitro ir 84.4 a.v.

23. serums (1390), + 85 - 100 a.v.

Plkst. 15 - 17.20

0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70 ccm.

Optimums - 0.40 ccm.

Šī seruma 1 ccm in vitro ir 95. a.v.

24. serums (674), 300 a.v.

Plkst. 11 - 12.20

0.08, 0.10, 0.12, 0.14, 0.16, 0.18, 0.20, 0.22, 0.24,

0.26, 0.28, 0.30 ccm.

Optimums - 0.27 ccm.

Šī seruma 1 ccm. in vitro ir 140.7 a.v.

24. serums (674), 300 a.v. iešļircināts
plkst. 16, 11.X.

Antitok- siskās vienības.	Peles svars gr.	Peles apzi- mē- jums.	12.X.		13.X.		14.X.		15.X.		Pierīmes.
			No rīta. Pusd. Vak.	No rīta. Pusd. Vak.	No rīta. Pusd. Vak.	No rīta. Pusd. Vak.	No rīta. Pusd. Vak.	No rīta. Pusd. Vak.			
200	16.0	a.z.									
	15.5	a.s.									
	17.0	a.d.									
250	15.0	m.z.					K	K	M		
	16.0	m.s.						K	M		
300	16.0	m.d.					K	M	S		

Šī seruma I ccm. in vivo ir vairāk par 300 a.v.

25. serums (614), 140 a.v.

Plkst. 11.30 - 15

0.18, 0.20, 0.22, 0.24, 0.26, 0.28, 0.30, 0.32, 0.34, 0.36 ccm.

Optimums - 0.28 ccm.

Šī seruma I ccm. in vitro ir 135.7 a.v.

Izmeklejojot ar antitoksīnu bagātus serumus, ar pipeti iznāk nomērīt mazāk par 0.01 ccm., kas ar parastām pipetēm nav izdarāms bez kļūdīšanās. Būtu gan vēl šinīs gadījumos lietojamas sevišķas 0.1 ccm. lielas, 0,001 ccm. sadalītas pipetes, tomēr bieža dažāda kalibra pipetu mainīšana un seruma mērīšana vairākos papēmienos stipri apgrūtina darbu un viegli noved pie infekcijas, tāpat arī daudz ātrāk izzogas kļūdas. Lai izbēgtu no šiem ļaunumiem, augstvērtīgus serumus atšķaidīju ar sterilu fizioloģisko sāls šķīdumu tik stipri, lai 1 ccm. seruma nebūtu vairāk par 200 a.v. Pirms šo papēmienu lietoju, bij jānoteic, vai seruma atšķaidīšana neatstāj kādu iespaidu uz seruma izpārslošanu un uz gala rezultātiem. Izdarīju atšķaidītu un neatšķaidītu serumu salīdzināšanu.

26. serums (165), 250-300 a.v.

Plkst. 12 - 17

0.9, 0.11, 0.13, 0.15, 0.17, 0.19 ccm.

Optimums - 0.11 ccm.

Šī neatšķaidītā seruma 1 ccm. in vitro ir 345.5 a.v.

26. serums (I65), 250-300 a.v., divreiz atšķaidīts.

Plkst. 12 - 17.10

0.18, 0.20, 0.22, 0.24, 0.26, 0.28, 0.30, 0.32 ccm.

Optimums - 0.22 ccm.

Atšķaidītā seruma I ccm. in vitro ir 172,7 . 2 = 345,4 a.v

26. serums (I65), 250-300 a.v. iešķircināts

plkst. 16, 23.X.

Antitok- siskās vienības.	Peles svars gr.	Peles apzī- mē- jums.	24. X.		25. X.		26. X.		27. X.		Piezīmes.
			No rīta. Pusd. Vak.	No rīta. Pusd. Vak.	No rīta. Pusd. Vak.	No rīta. Pusd. Vak.	No rīta. Pusd. Vak.	No rīta. Pusd. Vak.			
300	15.5	a.z.		K			+				
	16.0	a.s.		S			+				
320	16.0	a.d.		+							
	17.0	m.z.		S	+						
350	16.5	m.s.		+							
	15.0	m.d.		+							
360	15.5	g.z.		S			+				
	16.0	g.s.		K	+						

Šī seruma I ccm. in vivo ir mazāk nekā 300 a.v.

27. serums (33), 500 a.v.

Plkst. 15.- 16.

Neatšķaidīts:

0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1 ccm

Piecreiz atšķaidīts: Plkst. 15 - 16.

0.40, 0.41, 0.42, 0.43, 0.44, 0.45, 0.47, 0.48,

0.49, 0.50 ccm.

Neatšķaidīta un atšķaidīta seruma izpārslošanas
salīdzinājums.

	Izpārslojošā seruma daudzums ccm.			
	Plkst. 16.	Plkst. 16.50.	Plkst. 17.	Plkst. 17.30.
Neatšķaidīts serums	0.09	0.08 0.1	0.07	0.06
Atšķaidīts serums (piecreiz.)	0.045	0.38-0.40 0.42-0.44 0.48-0.50	0.35	0.30, 0.32, 0.34,

Optimums - 0.09 ccm. (resp. 0.45 ccm.)

Šī seruma vienā ccm. in vitro ir: neatšķaidītā - 422.2 a.v., atšķaidītā - 422.a.v.

Salīdzinot neatšķaidītā un atšķaidītā seruma izpārslošanas gaitu, no pievestās tabulas redzam, ka abos gadījumos izpārslošana rit viena otrai līdztekus. Tā tad serumu atšķaidīšana neiespaido seruma izpārslošanu un gala aprēķinus. S. S c h m i d - t ' a (206) domas, ka seruma atšķaidīšana iespaido seruma "aviditāti" šeit neapstiprinās.

27. serums (33), - 500 a.v.

Iešļircināts plkst.16, I.XII.

Antitok- iskās vienības	Peles svars gr.	Peles apzi- mē- jums	2.XII		3.XII		4.XII		5.XII		Piezīmes
			No rīta	Pusd. Vak.	No rīta	Pusd. Vak.	No rīta	Pusd. Vak.	No rīta	Pusd. Vak.	
400	13.0	a.z.									
	16.0	a.s.									
420	14.0	a.d.								K	
	15.0	g.z.								K	
450	15.0	g.s.					K			M	S
	13.0	g.d.					M			S	+
500	13.0	m.z.									+
	15.0	m.s.					S				+
600	15.0	m.d.									+
	15.0	a.g.z.									+
700	13.0	a.g.s.									+
	16.0	a.g.d.									+
800	13.0	a.m.z.									+
	14.0	a.m.d.									+

Šī seruma I ccm. in vivo ir 450 a.v.

28. serums (664), +420 a.v., divreiz atšķaidīts

Plkst. 12 - 12.50

0.20, 0.22, 0.24, 0.26, 0.28, 0.30, 0.32 ccm.

Optimums - 0.26 ccm.

Šī seruma 1 ccm in vitro ir 146,2 . 2 = 292,2 a.v.

28. serums (664), +420 a.v., iešķircināts

plkst. 16, 16.XII.

Cītok- skas enības	Peles svars gr.	Peles apzī- mē- jums	17.XII		18.XII		19.XII		20.XII	
			No rīta	Pusd. Vak.	No rīta	Pusd. Vak.	No rīta	Pusd. Vak.	No rīta	Pusd. Vak.
200	17.0	a.z.								
	15.0	a.s.								
	16.0	a.d.								
300	14.5	g.z.								
	16.0	g.s.								
400	15.5	g.d.								
	16.5	m.z.			K		+			
450	15.0	m.s.				K		+		

Šī seruma 1 ccm. in vivo ir 400-450 a.v.

29. serums (630), + 700-750 a.v.,

četrreiz atšķaidīts.

Plkst. II - 12.25

0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50 ccm.

Optimāls - 0.375 ccm.

Šī seruma I ccm. in vitro ir 405.2 a.v.

29. serums (630), 700-750 a.v.

Iešūrcināts plkst. 17. II.XII.

Antitok- iskas lenības	Pelea svars gr.	Palea apzi- mē- jums	12.XII R.P.V.	13.XII R.P.V.	14.XII R.P.V.	15.XII R.P.V.
400	17.0	a.z.				
	16.0	a.s.				
500	16.0	a.d.				
	15.0	g.z.				
600	16.0	g.s.				
	16.0	g.d.				
700	15.0	m.z.			K	+
	16.0	m.s.				+

Šī seruma I ccm in vivo ir 700 a.v.

30. serums (176), +500-530 a.v.,

trīsreiz atšķaidīts.

Plkst. 15. - 17.50

0.16, 0.18, 0.20, 0.22, 0.24, 0.26, 0.28, 0.30 ccm.

Optimums - 0.22 ccm.

Šī seruma 1 ccm. in vitro ir 518,1 a.v.

31. serums (312), +650-700 a.v.,

četrreiz atšķaidīts.

Plkst. 10.30 - 13.

0.20, 0.22, 0.24, 0.26, 0.28, 0.30, 0.32, 0.34 ccm.

Optimums - 0.23 ccm.

Šī seruma 1 ccm. in vitro ir 660,9 a.v.

32. serums (316), +300-340 a.v.,

divreiz atšķaidīts.

Plkst. 10.30 - 10.30.

0.22, 0.24, 0.26, 0.28, 0.30, 0.32, 0.34 ccm.

Optimums - 0.25 ccm.

Šī seruma I ccm in vitro ir 304 a.v.

33. serums (161), +500 a.v.,

trīsreiz atšķaidīts.

Plkst. 10.30 - 12.10.

0.28, 0.30, 0.32, 0.34, 0.36, 0.38, 0.40 ccm.

Optimums - 0.35 ccm.

Šī seruma I ccm. in vitro ir 325,8 a.v.

33. serums (161), \pm 500 a.v.

Iešļircināts plkst. 16. 23.XII.

Atok- kas nābas	Peles svars gr.	Peles apzī- mē- jums	24.XII. R.P.V.	25.XII. R.P.V.	26.XII. R.P.V.	27.XII. R.P.V.
400	13.5	a.z.		K	M	+
	13.0	a.s.		K	M	S
450	13.0	a.d.		S	+	
	13.0	g.z.		+		
500	13.0	g.s.		S	+	
	13.0	g.d.		+		

Šī seruma 1 ccm. in vivo ir 400 a.v.

34. serums (333), 430 a.v. divreiz atšķaidīts.

Plkst. 15 - 20.20

0.14, 0.16, 0.18, 0.20, 0.22, 0.24, 0.26, 0.28, 0.30 ccm.

Optimums - 0.18 ccm.

Šī seruma 1 ccm in vitro ir 422,2 a.v.

35. serums (303), +320-350 a.v.,

divreiz atšķaidīts.

Pikst. 12 - 13.50

0.14, 0.16, 0.18, 0.20, 0.22, 0.24, 0.26, 0.28, 0.30 ccm.

Optimums - 0.25 ccm.

Šī seruma in vitro ir 304 a.v.

36. serums (302), +500-600 a.v.,

trīsreiz atšķaidīts.

Pikst. 14.10 - 15.10

0.10, 0.12, 0.14, 0.16, 0.18, 0.20, 0.22, 0.24, 0.26,

0.28, 0.30, 0.32 ccm.

Optimums - 0.22 ccm.

Šī seruma 1 ccm in vitro ir 518.1 a.v.

36. serums (302), + 500-600 a.v.

Iešļircināts plkst. 16. 23.X.

Nītk- skas cilbas	Peles svars gr.	Peles apzī- mēj.	24.X.	25.X.	26.X.	27.X.
			R.P.V.	R.P.V.	R.P.V.	R.P.V.
	15.0					
	15.0					
	16.5				S	S
	13.0				+	
	15.0					K M
	15.0					S
	14.0				M	+
	17.0				K	M S
	19.0				S +	
	11.0				S +	

Šī seruma I ccm. in vivo ir 600 a.v.

37. serums (31), + 680-700 a.v.,

četrreiz atšķaidīts.

Plkst. 11.30 - 17.30

0.12, 0.14, 0.16, 0.18, 0.20, 0.22, 0.24, 0.26, 0.28, 0.30 ccm

Optimums - 0.18 ccm.

Šī seruma I ccm. in vitro ir 844.4 a.v.

Bieži gadās, ka izpārslo galējie stobriņi rindā,
lai gan optimums ir aprēķināts rindas vidū:

38. serums (130), +630-650 a.v.,
piecreiz atšķaidīts.

Plkst. 10.30 - 14.30

I. 0.21, 0.22, 0.23, 0.24, 0.25, 0.26, 0.27, 0.28 ccm.

Optimums - 0.28 ccm.

Šī seruma I ccm. in vitro būtu 678.5 a.v.

Plkst. 11. - 14.10

II. 0.25, 0.26, 0.27, 0.28, 0.29, 0.30, 0.31, 0.32 ccm.

Optimums - 0.32 ccm.

Šī seruma I ccm in vitro būtu 593.5 a.v.

Plkst. 14.30 - 17

III. 0.24, 0.26, 0.28, 0.30, 0.32, 0.34, 0.36 ccm.

Optimums - 0.36 ccm

Šī seruma I ccm. in vitro būtu 527.5 a.v.

IV. Neatšķaidīts serums:

Plkst. 10.30 - 12.

0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.08,

0.09, 0.10, 0.11, 0.12, 0.13, 0.14, 0.15, 0.16, 0.17,

0.18, 0.19, 0.20 ccm.

Optimums - 0.14 ccm.

Šī seruma 1 ccm in vitro ir 271,4 a.v.

38. serums (180); +630-650 a.v.

Iešļircināts plkst. 17. 26.X.

Antitok- siskas sienības	Peles svars gr.	Peles apzi- mēj.	27.X. R.P.V.	28.X. R.P.V.	29.X. R.P.V.	30.X. R.P.V.
450	17.0					
	16.0					
500	16.0					
	18.0					
550	17.0					
	16.0					
600	17.5					
	17.0					

Šī seruma 1 ccm. in vivo ir vairāk nekā 600 a.v.

39. serums (8), +120 a.v.

Plkst. 14.30 - 18.

I. 0.25, 0.27, 0.29, 0.30, 0.31, 0.32, 0.33, 0.34,
 0.35, 0.36, 0.37, 0.38, 0.39, 0.40 ccm.

Optimums - 0.40 ccm.

Plkst. 10.30 - 12.

II. 0.34, 0.35, 0.38, 0.40, 0.42, 0.44, 0.46, 0.48,
 0.50, 0.52, 0.54, 0.56, 0.58, 0.60 ccm.

Optimums - 0.60 ccm.

Plkst. 10. - 11.15

III. 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90 ccm.

Optimums - 0.70 ccm.

Šī seruma 1 ccm. in vitro ir 54,3 a.v.

39. serums (8), +120 a.v.

Iešļircināts plkst. 12. 6.XI.

Nītk- lekās sēnības	Peles svars gr.	Peles apzi- mēj.	7.XI.	8.XI.	9.XI.	10.XI.
			R.P.V.	R.P.V.	R.P.V.	R.P.V.
80	15.0	a. z.				
	15.5	a. s.			K	K
100	16.0	a. d.		K +		
	15.5	g. z.		K	S	+
120	15.0	g. s.		+		
	15.0	g. d.		+		
140	16.0	m. z.		S +		
	16.5	m. s.		+		

Šī seruma I ccm ir +80-100 a.v.

40. serums (1416), +70-75 a.v.

Plkst. 10. - 11.40

I. 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60 ccm.

Optimums - 0.60 ccm.

Plkst. 10.30 - 12.

II. 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80 ccm.

Optimums - 0.80 ccm.

Plkst. 10. - 11.15

III. 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1.0 ccm.

Optimums - 0.90 ccm.

Šī seruma 1 ccm in vitro ir 42.2 a.v.

40. serums (I4I6); 70-75 a.v.

Iešļircināts plkst. 12. 6.XII.

Antitok- skās fenības	Peles svars gr.	Peles apzi- mēj.	7.XII. R.P.V.	8.XII. R.P.V.	9.XII. R.P.V.	10.XII. R.P.V.
40	15.0	a.z.				
	15.0	a.s.				
50	16.0	a.d.				
	15.0	g.z.				
70	16.0	g.s.				
	15.0	g.d.				

Šī seruma 1 ccm in vivo ir vairāk nekā 70 a.v.

4I. serums (649), + 280-300 a.v.

Plkst. II. - 12.05

0.10, 0.12, 0.14, 0.16, 0.18, 0.20, 0.22, 0.24, 0.26,

0.28, 0.30 ccm.

Optimums - 0.23 ccm.

Šī seruma 1.ccm. in vitro ir I65.2 a.v.

4I. serums (649), + 280-300 a.v.

Iešļircināts plkst.12. 13.XI.

Antitok-iskās vienības	Peles svars gr.	Peles apzi- mēj.	14.XI. R.P.V.	15.XI. R.P.V.	16.XI. R.P.V.	17.XI. R.P.V.
160	14.0	a.z.				
	15.0	a.s.				
200	15.0	a.d.				
	15.0	g.z.				
250	16.0	g.s.				
	14.0	g.d.				

Šī seruma 1 ccm in vivo ir vairāk nekā 250 a.v.

42. serums (638), +300-400 a.v.,

četrreiz atšķaidīts.

Plkst. 12. = 13.40

0.46, 0.48, 0.50, 0.52, 0.54, 0.56, 0.58, 0.60, 0.62,

0.64, 0.66, 0.68, 0.70 ccm.

Optimums = 0.64 ccm.

Šī seruma 1 ccm. in vitro ir 237.2 a.v.

42. serums (638), +300-400 a.v.

Iešļircināts plkst. 16, 13.XI.

Antitok- siskās vienības	Peles svars gr.	Peles apzi- mēj.	14.XI. R.P.V.	15.XI. R.P.V.	16.XI. R.P.V.	17.XI. R.P.V.
200	14.0	a.z.				
	14.0	a.s.				
	15.0	a.d.				
300	14.5	g.z.				K
	17.0	g.s.		+		
400	14.0	g.d.		+		

Šī seruma 1 ccm. in vivo ir vairāk nekā 300 a.v.

43. serums (305), + 350-370 a.v.

Plkst. 14.50 - 15.30

0.15, 0.18, 0.20, 0.22, 0.24, 0.25, 0.28, 0.30 ccm.

Optimums = 0.20 ccm.

Šī seruma 1 ccm. in vitro ir 190 a.v.

43. serums (305), + 350-370 a.v.

Iešļircināts plkst. 16. 23.XII.

Antitok- siskās vienības	Peles svare gr.	Peles apzi- mēj.	24.XII. R.P.V.	25.XII. R.P.V.	26.XII. R.P.V.	27.XII. R.P.V.
200	13.0	a.z.				
	12.5	a.s.				
250	12.0	a.d.				
	13.5	g.z.				
300	12.5	g.s.				
	14.0	g.d.				
350	15.0	m.z.				
	13.0	m.s.				

Šī seruma 1 ccm. in vivo ir vairāk nekā 350 a.v.

44. serums (675), + 125 a.v.

Plkst. 14.40 - 16.10

0.40, 0.42, 0.44, 0.46, 0.48, 0.50, 0.52, 0.54, 0.58,

0.58 ccm.

Optimums = 0.52 ccm.

Šī seruma 1 ccm. in vitro ir 73 a.v.

45. serums (560), 120 a.v.

Plkst. 15. - 15.40

0.20, 0.22, 0.24, 0.26, 0.28, 0.30, 0.32, 0.34, 0.36 ccm.

Optimums nav atrodams.

Ja par optimumu pieņem 0.20 ccm., tad šī seruma
1 ccm. in vitro ir 190 a.v.; ja 0.36 ccm., tad 105.5 a.v.

Tabulārs pārskats par izmeklētajiem serumiem.

Ārsts	Garche instit. zirga No.	Fastāra instit. izvērt. in vivo (amer.a.v.)	Papildu izvērt. in vivo (amer.a.v.)	Izvērt. in vitro (amer.a.v.)	Izpārsl. laiks
I.	447	110	100	97.4	3 st. -
2.	648	+130-200	-	190.0	3 " 10m
3.	311	170	170	146.2	1 " 50"
4.	187	+140-150	-	138.2	7 " 30"
5.	537	+200-250	-	253.3	10 " 20"
6.	28	+550-600	-	653.3	2 " 50"
7.	556	180	-	190.0	7 " -
8.	1386	+130-140	-	118.7	1 " -
9.	254	+120-130	-	118.7	19 " 30"
10.	1246	+130-140	-	138.8	2 " 30"
11.	230	+140-150	-	138.2	2 " 35"
12.	576	+50-60	-	49.3	3 " 45"
13.	537	+200-250	-	200.0	3 " 15"
14.	641	+670-680	-	690.9	4 " -

15.	484	+42-45	-	36.2	1 st. 45 m.
16.	495	+28-30	-	29.2	2 " 15 "
17.	637	+200-230	-	211.1	2 " 30 "
18.	451	+48-50	-	40.0	2 " -
19.	632	+230-280	-	253.3	3 " 30 "
20.	578	+180	-	135.7	1 " -
21.	567	+120-130	-	95.0	1 " 35 "
22.	57	+120	-	84.4	1 " -
23.	1390	+85-100	-	95.0	2 " 20 "
24.	674	300	+300	140.7	1 " 20"
25.	614	140	-	135.7	3 " 30 "
26.	165	+250-300	-300	345.5	5 " -
27.	33	+500	450	422.0	1 " -
28.	664	+420	+400-450	292.2	- 50 "
29.	630	+700-750	700	405.2	1 " 25 "
30.	176	+500-530	-	518.1	2 " 50 "
31.	312	+650-700	-	660.8	2 " 30 "
32.	316	+300-340	-	304.0	9 " -
33.	161	+500	400	325.8	1 " 40"
34.	333	430	-	422.2	5 " 20 "

35.	303	+320-350	-	304.0	I st. 50 m.
36.	302	+500-600	600	518.1	I " -
37.	31	+680-700	-	844.4	6 " -
38.	180	+630-650	+600	271.4	I " 30 "
39.	8	+120	+80-100	54.3	I " 15 "
40.	1416	+70-75	+70	42.2	I " 15 "
41.	649	+280-300	+250	165.2	I " 05 "
42.	638	+300-400	+300	237.2	I " 40 "
43.	305	+350-370	+350	190.0	- " 40 "
44.	675	+125	-	73.0	I " 30 "
45.	560	120	-	?	- " 40 "

Parīzes Pastēra Institutā izmeklētie 45 tetanus anti toksīni, kā tas redzams no pievestajiem datiem, visi deva izpārslojumu ar tetanus toksīnu. Abt's un Erbert agrāk minētā darbā atzīmē, ka 8 proc. izmeklēto serumu nav izpārslojuši. Es strādāju ar to pašu metodi kā minētie autori, lietoju to pašu toksīnu, standartserums arī bij tas pats, un izmeklējamie Garche stacijas serumi arī bij pa lielākai daļai no tiem pa-

šiem zirgiem, kamdēļ mūsu iegūtiem rezultātiem vajadzētu būt salīdzināmiem. Manu un minēto autoru darbu rezultātu nesaskāpai ir dažādi iemesli. Eksperimenti rāda, ka vislielākais izpārslošanas ātrums ir iniciālam stobriņam, un ka no šī optimuma uz abām pusēm ātrums strauji pamazinās. Viegli iedomāties, ka zināmā attālumā no optimuma sāksies tādi maisījumi, kas izpārslos ļoti lēni vai arī nemaz neizpārslos. Tetanus toksīna un antitoksīna maisījumos bieži redzams (it īpaši ātri izpārslojošos serumos), ka teoretiski iepriekš pēc antitoksiskām vienībām aprēķinātais seruma optimums nedod iniciālu izpārslošanu. Bez tam minētie autori stobriņu novērošanu ūdens vannā izdarīja reti (pirmo reizi starp otro un ceturto stundu), kādēļ visi ātri izpārslojošie serumi ir palikuši nepamanīti, un no tam pozitīvo in vivo un in vitro saskanošo gadījumu procents stipri pieaudzis, jo, kā vēlāk redzēsīm, taisni ātri izpārslojošie serumi dod lielu daļu nesaskanošu rezultātu.

Aplūkojot tuvāk mūsu 45 serumus, atrodam, ka

no tiem izpārslo:

līdz 2 stundām	22	serumi	jeb	48,89	proc.	I	grupa
2-4 stundās	15	"	"	33,34	"	II	"
4-8 "	5	"	"	11,11	"	III	"
ilgāk par 8 st.	3	"	"	6,66	"	IV	"

Minētie skaitļi rāda, ka gandrīz puse (48,89 proc.) izmeklēto tetanus serumu izpārslo ātri - līdz 2 stundām. Tādēļ katrai metodei, kas dibinās uz izpārslošanas ātruma novērošanu, jāreķinās ar šo faktu, un novērošana pirmās divās eksperimenta stundās jāizdara sevišķi bieži. Nedaudz mazāk serumu izpārslo vidēji ātri - starp otro un ceturto stundu. Pēc ceturtais stundas izpārslojošo serumu daudzums strauji mazinās.

Aplūkosim svarīgo jautājumu, cik no izmeklētiem serumiem dod in vitro un in vivo saskanošus rezultātus un pie kādām no augšā aprādītajām grupām tie pieder.

I grupa,	Serumu skaits, kas dod in vivo un in vitro <u>sas-</u> <u>kanošus</u> rezul- <u>tātus.</u>	2	Saskanošo vai nesaskanošo serumu proc. grupa. 9,09	Saskanošo vai nesaskanošo serumu proc. no kopejā skaits. 4,44
22 serumi, izpārslē 2 stundās.	Serumu skaits, kas dod in vivo un in vitro <u>nesaskanošus</u> <u>rezultātus.</u>	20	90,91	44,44
II grupa,	Serumu skaits, kas dod in vi- vo un in vitro <u>saskanošus</u> <u>rezultātus.</u>	14	93,33	31,11
15 serumi, izpārslē 2-4 stundās	Serumu skaits, kas dod in vi- vo un in vitro <u>nesaskanošus</u> <u>rezultātus.</u>	1	6,67	2,22
III grupa,	Serumu skaits, kas dod in vi- vo un in vitro <u>saskanošus</u> <u>rezultātus.</u>	2	40	4,44
5 serumi, izpārslē 4-8 stundās	Serumu skaits, kas dod in vi- vo un in vitro <u>nesaskanošus</u> <u>rezultātus</u>	3	60	6,66
IV grupa,	Serumu skaits, kas dod in vi- vo un in vitro <u>saskanošus</u> <u>rezultātus.</u>	3	100	6,67
3 serumi, izpārslē ilgāk par 8 stundām.	Serumu skaits, kas dod in vi- vo un in vitro <u>nesaskanošus</u> <u>rezultātus.</u>	-	-	-

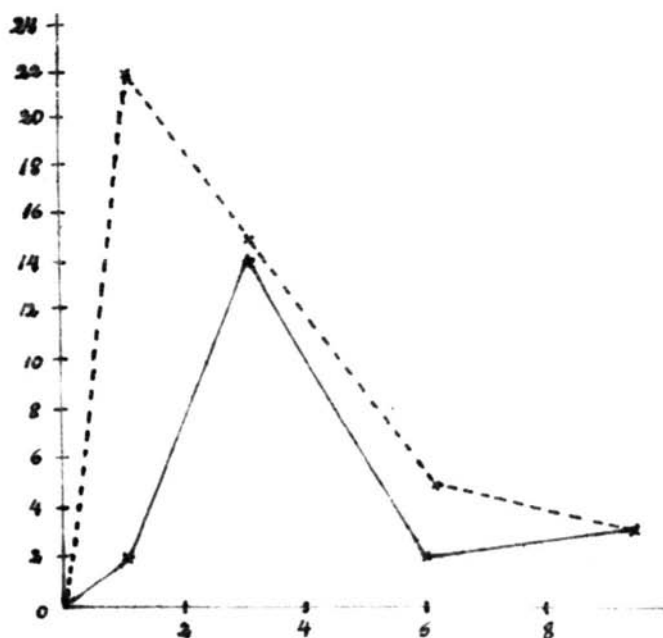
Analizējot šos skaitļus, redzam, ka no visiem 45 serumiem in vivo un in vitro saskanošus rezultātus deva 21 serums jeb 46,67 proc. izmeklēto serumu. In vivo un in vitro saskanošo serumu noteikšanai par pamatu ņemta in vivo metode. In vitro skaitļus atzinu par saskanošiem ar in vivo skaitļiem arī, ja tie uzrādīja 5-6 proc. svārstīšanās no in vivo skaitļiem. Gaiša aina atklājas, ja aplūkojam rezultātus pa grupām. Pirmā grupā ir 91 proc. in vivo un in vitro nesaskanošu serumu un tikai 9 proc. saskanošu. Šī ir ātri izpārslojošo serumu grupa. Otrā grupā - taisni otrādi: 83 proc. saskanošu un 7 proc. nesaskanošu. Šī ir vidēji ātri izpārslojošo serumu grupa. Trešā grupā abu serumu kategorijas ir gandrīz vienādā daudzumā. Šī ir vidēji lēni izpārslojošo serumu grupa. Beidzamā (ceturtnā) grupā ir kā sāk atkal pieaugt saskanošo gadījumu skaits (lēni izpārslojošie serumi). Pēdējās serumu grupas ir par mazām, lai no tām varētu taisīt procentuālus aprēķinus. Tā tad atklājas ievērojams fakts: tikai tie tetanus serumi, kas izpārslo z i n ā m ā

l a i k a s p r ī d ī (starp 2-4 stundām), dod in vitro un in vivo saskanošus rezultātus. Ātri izpārslojošie serumi, kuņi ietilpst pirmajā grupā, gandrīz bez izņēmuma in vitro dod mazākus skaitļus nekā in vivo; jo ātrāk pirms 2 stundām kāds serums izpārslo, jo rezultāti in vitro ir zemāki, nekā in vivo. Izpārslošanas laikum pagarinoties, tuvojoties 2 stundām, arī pirmā grupā var būt daži serumi, kas dod in vivo un in vitro saskanošus rezultātus (piem. serums 27). Starp 2 un 4 stundām in vivo un in vitro rezultātu sakrišana saaniedz kulmināciju, tad sāk noslīdēt un sāk celties sīkai pēdējā grupā. Bet pēdējā grupā redzam jau noteiktu tendenci - lēni izpārslojošie serumi sāk dot in vitro lielākus skaitļus, nekā in vivo, pretēji pirmajai grupai. Tā tad jo lēnāk kāds serums izpārslo, jo drīzāk var gaidīt, ka rezultāti in vitro būs lielāki par rezultātiem in vivo.

Vairāk kāds sakarība starp antitoksīna daudzumu serumā (seruma vērtība) un izpārslošanas ātrumu nav atrodama. Tāpat arī nav novērojama sakarība starp in

vivo un in vitro saskaņā jeb nesaskaņā un seruma
vērtību.

Šos rezultātus var attēlot grafiski, apzīmē-
jot vispirms uz ordinātes izpārslojošo serumu skaitu
un uz abscisas - izpārslošanas laiku stundās. Savie-
nojot dabūtos punktus ar pārtrauktu līniju iegūstam
līkni ar virsotni starp 0-2 stundām, kad ir izpārslo-
jošo serumu skaita maksimums. Otru līkni dabūsim, sa-



vienojot ar nepārtrauktu līniju izpārslošanas laika

(uz abseisas) ar in vitro un in vivo saskanošo serumu skaita (uz ordinātas) punktiem. Šai līknei virsotne ir starp 2-4 stunda (in vitro un in vivo saskanošo serumu maksimuma). Abu šo līkņu virsotnes nesakrīt, bet ir atbīdītas viena no otras, kas izteic abu šo maksimumu nesakrišanu tetanus toksīna un antitoksīna maisījumos.

Ļoti kļūdaini var iznākt rezultāti tad, ja izpārslē pats pēdējais jeb dažī pēdējie stobriņi tetanus toksīna un antitoksīna maisījumu rīndā. Maldīgi būtu izpārslējumu šinīs stobriņos uzskatīt par iniciālo. Tā, piemēram, 36. serums, piecreiz atšķaidīts, pirmā eksperimentā izpārslē 4 stundās pēdējā stobriņā ar 0,28 cm. seruma, kas aprēķinot dod 678,5 a.v. cm; ceturreiz, ņemot tā paša seruma lielākus daudzumus, izpārslējums ir atkal pēdējā stobriņā (seruma daudzums 0,32 cm.) lai gan šoreiz stobriņu sērijā ietilpst arī pirmā eksperimenta optimālais stobriņš (0,28 cm.). Pēdējais tagad vairs nav op-

timāls. Tagad optimumu 3 stundās 10 min. dod 0,32 ccm. seruma un, aprēķinot pēc šī optimuma, 1 ccm. mūsu seruma iznāk 593,5 a.v. Trešajā atkārtojumā ar to pašu serumu redzam, ka seruma optimums vēl "kāpj" līdz 0,36 ccm. un izpārslošanas laiks saīsinās uz 2 stundām 30 min. Aprēķinot, 1 ccm. iznāk vaira tikai 527,5 a.v. ccm. Ceturtā atkārtojumā pents neatšķaidīts serums ļoti garā stobriņu rindā, līdz beidzot iniciālais izpārslojums ir 0,14 ccm. neatšķaidīta resp. 0,70 ccm. pieckārtīgi atšķaidīta seruma, kas 1 ccm. in vitro dod 271,4 a.v. Izpārslošana šai gadījumā norit visātrāk - 1 stundā 30 min. Gluži līdzīgu ainu redzam eksperimentos ar serumiem No.No. 39, 40. Tā tad katrā eksperimentā izpārslo vispirms optimālais stobriņš, un ja pēdējā stobriņu rindā nav, tad izpārslo tas, kas ir vistuvāk optimālajam. Tuvojoties optimumam, izpārslošanas laiks saīsinās un ir visīsākais optimumā. No optimuma izpārslošana turpinās uz abām pusēm. Atliek noskaidrot, vai izpārslošana abās pusēs no optimuma norit vienlīdzīgi. Novērojumi vispirms

izdarīti ar 38. serumu garā maisījumu rindā, atzīmējot ik 30 minūtes maisījumu saduļķošanās pieaugšanu un pārslu parādīšanos. Sākot ar pirmo stobriņu, kurā ir vismazākais seruma daudzums (minimums), optimuma virzienā novēro ļoti pakāpenisku stobriņu satura saduļķošanās pieaugšanu, kas augstāko pakāpi sasniedz iniciālā stobriņā. Pēc iniciālā stobriņa seruma maksimuma virzienā saduļķojums un izpārslošana turpina regulāri samazināties, bet šī samazināšanās ir straujāka, nekā minimuma virzienā. Seruma maksimumā, rindas pēdējos stobriņos saduļķojums ir tikko manāms. Šeit izpārslošana būs ļoti vālu jeb tā pat nemaz nebūs. Tā tad seruma maisījuma izpārslošanas līkne, pieņemot iniciālo stobriņu par virsotni, pa labi un pa kreisi no šīs virsotnes nebūs vienāda. Pa labi, uz seruma maksimumu, tā straujāk saliekies nekā pa kreisi, uz seruma minimumu.

Līdzīgas parādības ir jau novērojuši agrākie pētnieki: piemēram, Calmette un Massol's (29) to izskaidro ar izpārslojuma šķīšanu stobriņa seruma pār-

palikumā. Var būt arī citi izskaidrojumi. Šī parādība atgādina izpārslojušu kolloīdu hepatizāciju, t.i. šķīšamu nogulsnējošās vielas pārpalikumā. Novērojumi tieši apstiprina šādas domas. Dažos stobriņos ar lielu seruma daudzumu virs optimuma, izceļot tos no siltas vannas, redz stipru saduļķojumu un dažreiz arī labi izveidotas pārslas. Stobriņiem atdzīestot, saduļķojums mazinās, un pārslas izšķū. Hepatizācijas parādību, kā zināms, izskaidro ar izpārslojuma elektriskā lādiņa maiņu. Imunitātes reakcijas, pie kādām pieder arī toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslošana, ir raksturīgas ar savu specifitāti un lielā mērā neatkarīgas no ūdeņraža jonu koncentrācijas un elektriskā lādiņa maiņām, kā to aprāda L. M i c h a e l i s ' s un H. D a v i d s o h n ' s (131), H. G. W e l l s ' s (230) un citi. Ari mani novērojumi, piejaucot sārmu jeb skābi toksīna un antitoksīna maisījumiem, rādīja, ka tieši pH koncentrācijas maiņām nav sevišķas nozīmes izpārslošanas procesā. Kaut arī specifiskas izpārslošanas reakcijās izoelektriskam punktam

nav sevišķas nozīmes, tomēr ļoti atšķaidītos serumos pH koncentrācijas iespāids uz izpārelošanu ir novērojams (Michaelis's un Davidsohn's). Tas liek domāt, ka serumos bufera jeb tampona vielas (piem. fosfāti un karbonāti) neļauj, kā vienkāršos kolloidos, tieši iespāidot pH koncentrāciju, bet ka pašā kompleksā seruma un toksīna maisījumā pH un elektrisko spēku izmaiņām ir sava nozīme.

III d a ļ a.

- I. Tetanus toksīna un antitoksīna maisījumu in vitro un in vivo izvērtēšanas nesaskaņu cēlopi.
- II. Ieskati par izpārslošanas primāro lomu toksisko un antitoksisko īpašību izsušanā.

Ideālā gadījumā tetanus toksīna un antitoksīna maisījumos izpārslošana būtu gaidāma tikai vienā stobriņā. Eksperimenti daudzkārt arī uzrāda šādus gadījumus. Tādi, piem., ir serumi No.No.5, 19, 36 un citi. Pārslu izveidošanai šeit ir vajadzīga noteikta toksīna un antitoksīna daudzumu attiecības. Šie gadījumi ir vislabvēlīgākie seruma antitoksiskās vērtības noteikšanai izpārslušanas ceļā. Lielākā daļa tetanus toksīna un antitoksīna maisījumu neuzrāda šādu īpašību. Tā piem. serumi No.No.1,2,4 un citi reizē dod izpārslojumu 2-3 blakus stobriņos. Sekojot nepārtraukti minūti pēc minūtes izpārslušanas gaitai, dažreiz gan izdodas atrast 2-3 reizē izpārslujošo stobriņu starpā to, kas izpārslō par kādām minūtēm ātrāk nekā pārējie, un tā eksakti noteikt izpārslušanas optimumu. Bet vienmēr tas neizdodas; stobriņi ar dažādu antitoksīnu daudzumu izpārslō reizē. Šo parādību, ka izpārslō vairāki stobriņi reizē, var novērot arī toksīna un antitoksīna maisījumos ar vienu optimāli izpārslujošu stobriņu, ja attiecīgi sašaurina antitok-

sīna daudzumu blakus stobriņos. Ja piem. kāds serums dod skaidru izpārslošanas optimumu ar 0,1 ccm. seruma diferenci, tad sašaurinot šo diferenci uz 0,05, bieži vairs nedabū vienu optimāli izpārslojošu stobriņu, bet gan nelielu izpārslošanas joslu 2-3 stobriņu platumā. Šinī joslā vairs neizdodas eksakti izvērtēt antitoksīnu, bet jāapmierinās ar vidējiem skaitļiem. Tamlīdzīgus apstākļus redzam serumu lielākā daļā. Ja pie vienas seruma diferences reizē izpārslo 2-3 stobriņi, tad kļūdu, kas rodas, novērtējot serumu pēc abiem galējiem jeb vidējā stobriņa, neizdodas samazināt, meklējot vienu optimāli izpārslojošu stobriņu ar l i e l ā k ā m seruma diferencēm stobriņos. Tas sevišķi zīmējas uz augstvērtīgiem serumiem. Tā piem. serums No. I, kura vērtība ir 100 a.v. un ^{kas} dod izpārslojumu reizē ar 0,38, 0,39 un 0,40 ccm. seruma, novērtēts pēc stobriņa ar 0,38 ccm., dod 100 a.v., ar 0,39 ccm. - 97,4 a.v. un ar 0,40 ccm. - 95 anti-toksiskas vienības ccm. Tā tad difference starp galējiem izpārslojošiem stobriņiem ir 100 - 95 = 5 a.v.

ccm., kas ir 5 proc. no uzdotās seruma vērtības. Jau šinī piemērā ar samērā šauru izpārslošanas joslu (0,38 - 0,40 ccm.) un vidēji vērtīgu serumu (100 a.v. dabūjam samērā lielu dažādību izvērtējamā seruma antitoksīna daudzumā. Ja izpārslošanas josla ir vēl garāka un serums augstvērtīgāks, tad rezultāti ir vēl nedrošāki; piem. serums No. 6, +550 - 600 a.v. ccm. in vivo; izpārslošanas josla ir 0,05, 0,06, 0,07 ccm. Aprēķinot seruma vērtību ar 0,05 ccm., dabūjam 760, ar 0,06 ccm. - 633,3, ar 0,07 ccm. - 542,9 a.v. ccm. in vitro; šeit diference jau paceļas līdz 217 a.v. ccm., kas iztaisa 36 proc. no augstākās uzdotās seruma vērtības. Ar seruma atšķaidīšanu, pārvēršot augstvērtīgos serumus vidēji vērtīgos, arī neizdodas izbēgt no kļūdām, jo reizinot dabūtos skaitļus, katra samērā neliela kļūda atkal strauji pieaug. Krāsāku optimuma parādīšanos un izpārslošanas zonas izzušanu dažreiz var panākt, paceļot seruma diferenci blakus stobriņos; bet palielinot seruma diferenci stobriņos, metode paliek rupja un nedod vairs iespēju sīkāk iz-

vērtēt antitoksīnu.

Bez šīm divām dažādām serumu grupām jāapstājas vēl pie trešās, kura gan sastāda nelielu daļu no visiem serumiem, bet ir svarīga problēmas izpratnei. Šeit domāju serumus ar ļoti plašu nepārtrauktu izpārslošanas joslu. Kā raksturīgs piemērs jāmin serums No.45. Šeit izpārslošanas zonas garums nebija noteicams; vairāk reizes atkārtotos eksperimentos šī josla nepārtraukti stiepās no 0,20 līdz 0,40 ccm. seruma. Šinī serumā acīmredzot pilnīgi dominē izpārslojošās īpašības pār antitoksiskajām. Šādā serumā, kas lielā mērā atgādina vienkāršu zirga olbaltumu precipitējošu serumu, nav iespējams kaut cik precīzi noteikt tā antitoksisko vērtību izpārslošanas ceļā (serums No.45 dod 105,5 resp. 190 a v. ccm.) Kā ceturto serumu grupu var apzīmēt tos serumus, kas dod vairākus izpārslošanas optimumus jeb vairākas izpārslošanas joslas vienā laikā. Tēdi ir serumi No.No.3, 22 un citi (piem. serumā No.3 reizē izpārslo stobriņi ar 0,23 un 0,26, 0,27 ccm.) Attiecīgi

pagarinot stobriņu rindu no optimāma uz abiem galiem, ir iespējams, ka izdodas panākt vairākas šādas izpārslošanas joslas. Mūsu gadījumā, ar divām izpārslošanas joslām, antitoksīna izvērtēšana arī izdarāma tikai aproksimātīvi.

Ehrlich'a izstrādātie difterijas antitoksīna izvērtēšanas principi, kas tagad ir visur pieņemti, prasa vispirms noteikt lietotā toksīna un antitoksīna maisījumu dažas pamatīpašības, no kam ir atkarīgi visi darba rezultāti. Pie šādiem standartiem pieder L_0 un sevišķi $L+$ dozes noteikšana. Par postulātu šo lielumu noteikšanai ir pieņemts, ka toksīna un antitoksīna saistīšanās norit pēc zināmas likumības (Ehrlich'a multiplas likums). Nesaprototies šeit tuvāk pie tā, cik šis multiplas likums ir pamatots (sk. B o r d e t un citu kritiku, 19-20), ir tomēr nepieciešami vajadzīgs, lai difterijas toksīna un antitoksīna saistīšanās noritētu vienlīdzīgi, citādi nebūtu iespējami salīdzinoši rezultāti. Jau Ehrlich's un pēc viņa Behring's un citi betānus antitoksīna izvēr-

tēšanas metodes izstrādāšanā nav kopējuši difterijas antitoksīna izvērtēšanas metodi. Tam par pamatu ir bijuši dibināti iemesli, jo tetanus toksīna un antitoksīna saistīšanās nenorit tik vienlīdzīgi un likumīgi kā difterijas toksīna un antitoksīna saistīšanās. Kas tam ir par iemeslu, to mēs vēl nezinam. Jādodomā gan, ka izskaidrojumi būs meklējami tetanus toksīna īpatnējā afinitātē uz audiem, viņa dažu sastāvdaļu (tetanolizīna) lielā labilitātē un pēdējā laikā R. Krausa (HIO, III) izvirzītā "aviditātē."

L_0 un $L+$ dozu noteikšana tetanus toksīna un antitoksīna maisījumos nav iespējama bez svārstībām, un tāpēc arī serumu izvērtēšanas rezultāti iznāk nesaskaņoši. Tas gadījās arī manā darbā. Kaut gan strādāju ar tiem pašiem toksīna un antitoksīna šķīdumiem, dzīvnieki bij no tās pašas audzētavas, un mēģinājumus atkārtāju, tomēr dažreiz mani serumu izvērtējumi in vivo iznāca nesaskaņoši ar Pastēra institūta darbinieku rezultātiem. Tā piem. 28. serums pēc Pastēra institūta datiem ir +700 750 a.v., bet pēc maniem 700;

33. serums +500 un 400; 39. serumam +120 un +80 -
100 a.v. ccm.

Piegrīžoties jautājumam par tetanus toksīna toksisko un antigēno īpašību (toksisko un antigēno vienību) noteikšanu izpārslošanas ceļā, atdušamies uz tādām pat grūtībām kā seruma antitoksisko īpašību izvērtēšanā. Toksiskās un antigēnās īpašības difterijas toksīnā Ramon's noteic izpārslošanas ceļā un atrod, ka antigēnās īpašības difterijas toksīnā neiet paralēli ar toksiskajām īpašībām (iesāļircināto letālo dozu daudzumu), bet ka šīs īpašības var izvērtēt ar izpārslošanu; jo kāds toksīns prasa izpārslošanai vairāk antitoksīna, jo lielāka ir toksīna antigēnā vērtība. Tāpat Ramon's (168) aizrēda, ka difterijas un tetanus toksīna antigēnās īpašības ir atkarīgas no izpārslošanas ātruma. Jo ātrāk kāds toksīns izpārslo, jo lielāka ir tā antigēnā vērtība. Izpārslošanas ātrums ne difterijas, ne tetanus toksīnā nav atkarīgs ne no letālo dozu daudzuma toksīnā, ne no antitoksisko vienību daudzuma serumā, tas ir lie-

lums sui generis.

Izpārslošānu Ramon's un citi pētnieki uzskata par toksīna un antitoksīna saistīšanās sekām un ar šo reakciju izvērtē arī toksīna antigenās īpašības, bet pēdējās uzskata par neatkarīgām no toksiskajām īpašībām, tā nonākdami loģiskā pretrunā. Vai nu toksīna un antitoksīna izpārslošana nav toksīna un antitoksīna saistīšanās sekas, jeb antigenās īpašības nav iespējams izvērtēt izpārslošanas ceļā. Tālākie pētījumi apstiprinās pirmo varbūtību, ka izpārslošana un toksīna-antitoksīna saistīšanās ir divi dažādi procesi toksīnu un antitoksīnu maisījumos, kuŗi gan bieži iet līdztekus. Irregulāro rezultātu dēļ, tētānus toksīna un antitoksīna un viņu maisījumu studijas ir šo problēmu atrisināšanai izdevīgākas par difterijas toksīna un antitoksīna pētījumiem. Kas līdz šim pētītos difterijas toksīna un antitoksīna maisījumos ir likumīgs un sakarīgs, tas šeit parāda savu īsto dabu, radot izņēmumus uz katra soļa. Tādēļ uz difterijas toksīna un antitoksīna maisījumiem dibinātiem

ieskatiem par reakcijas būtību kā arī reakcijas matemātiskiem formulējumiem (H. S c h m i d t, 193) nav vispārējas nozīmes.

Calmette un Massol'a vispārējo aizrādījumu, ka ar kobras indi immūnizētu zīgu serums dod ar šo indi izpārslojumu, un ka šis izpārslojums ir visātrākais un visstiprākais tanīs maisījumos, kur inde ir neutrālizēta, ir ticis iztulkots tā, ka izpārslojums ir indes un seruma saistīšanās sekas. Šie ieskati valda M. Nicolle, E. Debain's un E. Cesari, Ramon'a, Abt'a, H. Schmidt'a un citu pētnieku darbos. Tā pirmie trīs no minētiem autoriem ievērojamā darbā par difterijas un tetanus antitoksīna izvērtēšanu in vitro saka: "La concordance des titrages in vivo et in vitro impose l'idée que les effets observés dépendent bien de l'action mutuelle des toxines et des antitoxines." (142). Ramon's savos darbos arī pieņem šo domu kā a priori saprotamu un uz tās pamato savu darbu teorētisko pusi. Šie ieskati par izpārslošanas procesa dabu toksīna un antitoksīna maisījumos, labi

saskan ar valdošiem E h r l i c h ' a un viņa skolas ieskatiem par toksīna un antitoksīna neutrālizēšanās būtību. Tomēr pēdējā laikā vairāki pētnieki ir izteikušies, ka līdz šim nav pierādīts, ka izpārslošana ir toksīna un antitoksīna saistīšanās sekas. Šādas domas izsaka amerikāņu pētnieki J. B r o n f e n b r e n n e r ' s un P. R e i c h e r t ' s (23): "Our study of the phenomenon in the case of the toxin of B. botulinus has yielded results that show the precipitation to be entirely independent of either the toxin content of the antigen or the antitoxic content of the serum." Tie līdzīgiem slēdzieniem nonāk arī Vīnes pētnieki M. E i s l e r ' s un K. K o v á c s ' s (56). studējot kāda pavisa cita mikroorganisma toksīna un antitoksīna saistīšanās un izpārslošanas apstākļus. No Kadikōj'a vibrīna haimotoksīna un antitoksīna neutrālizēšanās un izpārslošanas parādību pētījumiem šie autori teisa slēdzienu, ka: "Jedenfalls kann auf Grund dieser Ergebnisse ausgesprochen werden, dass in unseren bisherigen Versu-

chen, in denen Präzipitinogen und hämotoxinhaltige Bouillon des V.Kadiköj mit antitoxischem Serum zusammengebracht wurde, die hierauf beobachtete Trübung und Flockenbildung zum Teile durch das Toxin hervorgerufen wurde." S.S c h m i d t'a (205) aizrādījums, ka toksīna un antitoksīna maisījuma izpārslōšanē var novērot Denysz'a fenomenu arī liecina, ka toksīna un antitoksīna sajaukšanās nenotiek pēc konstantiem likumiem.

Atrisināt problēmu, vai izpārslošana tetanus toksīna un antitoksīna maisījumos ir atkarīga no toksīna un antitoksīna saistīšanās, ir visai grūts uzdevums. Šī problēma stāv ciešos sakaros ar to, kuŗa pacēlās cēlīņ pēc toksīnu un antitoksīnu atrašanās. Kas notiek toksīnam un antitoksīnam sastopoties? Neskatoties uz daudz izcilu serologu un ķīmiķu darbiem (Ehrlich, Svante Arrhenius un Madsen, Bordet u.c.), skaidrības šinīs jautājumos vēl nav. Tagad varam diezgan droši sacīt, ka antitoksīns nenoārda toksīnu, jo no neutrālajiem toksīna un antitoksīna maisījumiem atkal zināmos apstākļos izdodas restaurēt toksīnu (Morgenroth, Martin un Cherry, Calmette u.c.). Tādēļ arī uz mūsu jautājumu, vai izpārslošana ir toksīna un antitoksīna saistīšanās rezultāts, pagaidām nav iespējams tieši atbildēt, bet pa aplinkus ceļiem jāmēģina noskaidrot, vai izpārslošanā toksīns un antitoksīns darbojas tieši viens uz otru jeb viņu neutrālizēšanās ir citu reakciju pavadoša parādība. Pirmais, ko šinī virzienā mēģināja noskaidrot, bij jautājums, vai izpārslojums var izveidoties arī vienam maisījuma komponentam iztrūkstot. Paša izpārslojuma ana-

lize pagaidām uz to nevar atbildēt. Jautājumu var mēģināt atrisināt, nošķirot toksīnā toksiskās jeb antitoksīnā antitoksiskās īpašības no izpārslošanas īpašībām. Šāda īpašību nošķiršana būtu iespējama adsorbcijas ceļā, jo var gaidīt, ka toksiskās un izpārslošanas īpašības tiks dažādi adsorbētas. Šim nolūkam 20 ccm. tetanus toksīna sajaucu ar 3 gr. dzīvnieku ogles ("Morit"). Maisījums atstāts istabas temperatūrā 12 stundas; filtrēts caur papīru un pēc tam caur Chamberland'a sveci L3.

27.XI. Šī filtrāta iešķircinā s:

0,1 ccm. 2 peļās 14,7 smagām - + 28.XI.

0,5 " " " 14,8 " - + 28.XI.

Tā tadogle toksīnu nav pietiekoši adsorbējusi. Pēc tam šis toksīns atreiz sajaucis ar ogli (15 ccm. toksīna ar 3 gr. "Morit"). Pēc 12 stundām filtrēts atkal caur papīru un L3 sveci. Filtrāts iešķircināts:

29.XI. 0,1 ccm. 2 peļās 14,0 smagām	12.XII. dzīv-
0,5 " " " 14,8 "	vas bez teta-
	nus pazīmēm.

Tā tadogle visu toksīnu ir adsorbējusi un nofiltrētais šķidrums ir atoksisks. Ar šo šķidrumu izdarīti

izpārslošanas mēģinājumi.

Toksiskā šķidrums	Pieliktais serums		Izpārslošanas laiks	Piezīmes
	No.	Daudzums.		
4 ccm.	15	1.05 ccm.	-	Pēc 48
"	21	0.40 "	-	stundaēm iz-
"	25	0.28 "	-	pārslojuma
Kontrolē:				nav.
4 ccm. te-	15	1.05 "	45 min.	
kanus tok-				
siņa	21	0.40 "	1. st. 30 min.	
"	25	0.28	3 " 40 "	

Šo eksperimentu atkārtāju vēlreiz ar trim pašiem
iznākumiem. Tādēļ varētu domāt, ka toksīns un izpārsloju-
mu radcās vielas ir vai nu viens un tas pats, vai arī
tās ir dažādas, bet dzīvnieku ogle tās vienādi absorbē.
Kā redzams no S i s l e r' a un K o v á c' a (58) tanī

pat laikā izdarītiem pētījumiem ar Kadikōj vibriona toksīnu, ar ogles palīdzību izdevies atšķirt toksiskās un izpārslojošās substances. Tā tad toksīni arī šinī ziņā ir īpatnēji: kas vienā izdodas, tas otrā var neizdoties. Atrodot vajadzīgo adsorbējošo vielu un šīs vielas attiecīgo daudzumu var gaidīt, ka tāda atšķiršana izdosies arī tetanus toksīnā. Neapstājoties vairs pie šiem eksperimentiem mēģināju tetanus toksīnā šo divu dažādo īpašību atšķiršanu realizēt citā ceļā.

R a m o n' s aizrāda, ka arī formolētais difterijas un tetanus toksīns jeb an α toksīns izpārslo ar homologu serumu; tā tad formols izpārslošanas īpašības nav iznīcinājis. Šis apstāklis runā par labu ieskatam, ka toksiskās un izpārslošanas īpašības toksīnā ir neatkarīgas viena no otras.

Kā vispār zināms, uzglabājot tetanus kultūras siltumā, to toksiskās īpašības sāk mazināties. Ka toksīns arī termostatā 38°C siltumā, arī bez formaldehida, zaudē savas toksiskās īpašības, to rāda

Šādi eksperimenti:

22.XI. termostatā 38°C ielikti 4 stobriņi ar 10 ccm. tetanus toksīna un pudelīte ar 50 ccm. tetanus toksīna. No šī toksīna pēc dažādiem laika sprīžiem ņemts toksīns un iešķircināts dzīvniekiem zem ādas.

24.XI. iešķircināts:

Toks. daudzums	Peles svars	Peles apzīm.	Rezultāti
0,1	14,0	g.s.	+ 25.XI.
0,1	14,0	a.s.	

15.XII. iešķircināts:

0,1	14,0	g.s.	+ 18.XII.
0,1	14,0	a.s.	
0,5	14,5	g.z.	+ 17.XII.

29.XII. iešķircināts:

0,5	14,0	g.s.	+ 31.XII.
1,0	14,0	a.s.	+ 30.XII.

No šiem eksperimentiem redzams, ka toksīns, kuŗa letālā doze sākumā bij 0,00005 ccm., pēc 5 nedē-

ļu uzglabāšanas temperatūrā ir palicis ievērojami mazāk toksisks. Izņemot no šī fakta, piegriezies siltuma iespaida stabilijām uz tetanus toksīnu. Mans uzdevums bij: 1. novērot, vai siltumā toksiskām un izpārslošanas īpašībām ir vienāda labilitāte. 2. Ja izrādītos, ka siltums tetanus toksīnā iznīcina tikai toksiskās un veicināja izpārslošanas īpašības, jeb otrādi, tad otrās visizdevīgāko t^o šo abu īpašību izšķiršanai. Šo uzdevuma veālizēšanai izmēģināju dažādas temperatūras, sākot ar toksīna vārīšanās t^o un beidzot ar 37^oC. Uzvērot, toksīns uzreiz naidē visas savas toksiskās īpašības, bet arī raksturīgās izpārslošanas īpašības ir iznīcinātas. Jaun pašū toksīnā, to uzvērot rodas neliels nogulsņojums. Sajaucot uzvērtu toksīnu ar homologu serumu, acimirkli redas balts, graudains izpārslojums, ko nevar atzīt par specifisku, jo tādu izpārslojumu dod arī homologa seruma vietā lietotais normālais zīņa serums. Ilgā eksperimentēju ar 3, stundas 60^o siltumā turētu tetanus toksīnu. Šis toksīns ir toksisks,

bet nedeva drošus izpārslōšanas rezultātus. Izpārslōjums ir minerālvielu izpārslōjumaan līdzīgs, jo stobriņu saturs paliek duļķains. Pēc ilgākas iedziļināšanas apstājos pie 45°C. Ūdens vannā ar regulatoru ielikū 10 stobriņus ar 5 ccm. tetanus toksīna katrā. Stobriņi bij noslēgti ar vati un gumijas cepurītēm. No dažiem stobriņiem pēc kāda laika pēmu toksīnu un neatšķaidītā veidā iešļircināju zem ādas baltajām pelēm. No vairākām eksperimentu serijām šeit sīkāk aprakstīšu tikai vienu.

Pastēra institūta tetanus toksīns silcīts ūdens vannā 45°C siltamā un pēc tam iešļircināts baltām pelēm zem ādas:

Ķs.sil- s.ilgums undās °C sil- mā	Iešļircin. toksīna daudzums ccm.	Peles svars	Peles apzīm.	Iešļirc. datums	Rezultāti
3	0,1	13,0	g.2.		
"	0,1	15,0	g.3.		
"	0,5	14,0	g.4.	17.KI.	+ 16.KI no pēta
"	0,5	15,0	g.2.		

42	0,1	14,5	a.z.		
"	0,1	15,0	a.s.	22.XI.	K 23.XI,
"	0,5	14,0	a.d.		S 24.XI,
"	0,5	15,0	g.z.		+ 25.XI.
60	0,1	14,0	a.z.	26.XI.	S 28.XI.
"	0,1	14,5	a.s.	"	+ "
"	0,5	14,0	a.d.	"	+ "
"	0,5	15,0	g.z.	"	+ "
85	0,1	13,5	a.z.	30.XI	K 1.XII,
"	0,1	14,5	a.s.	"	+ 2.XII.
"	0,5	14,0	a.d.	"	M 1.XII,
"	0,5	14,0	g.z.	"	+ 1.XII vak.
128	0,1	14,5	a.z.	4.XII.	+ 6.XII.
"	0,1	14,0	a.s.	"	+ "
"	0,5	14,0	a.d.	"	+ "
"	0,5	15,0	g.d.	"	+ "

176	0,1	I4,0	a.z.	8.XII.	B
"	0,1	I4,5	a.s.	"	B
"	0,5	I5,0	a.d.	"	K II.XII. + I3.XII.
"	0,5	I4,5	g.d.	"	" " + "
220	0,5	I4,5	a.z.	15.XII.	K I7.XII. + I8.XII.
"	0,5	I3,5	a.s.	"	" " "
"	I,0	I4,0	a.d.	"	" " + I7.XII.
"	I,0	I4,5	a.d.	"	" " no rīta
293	0,5	I3,0	a.z.	20.XII.	K 24.XII. + 26.XII.
"	0,5	I4,5	a.s.	"	" " "
"	I,0	I3,5	a.d.	"	K 23.XII. + 24.XII.
"	I,0	I4,0	g.d.	"	" " "
432	0,5	I4,0	a.z.	29.XII.	B (pēc I4 dienām)
"	0,5	I3,5	a.s.	"	" " "
"	I,0	I3,0	a.d.	"	" " "
"	I,0	I5,0	g.z.	"	" " "

Izpārslošanas mēģinājumi ar toksīnu,
sildītu 432 stundas 45^oC siltumā.

432 st. sil- dītā toksīna 4 ccm.	Standart- seruma 0,20 ccm.	Izpārslošanas laiks 7 st. 30 min.
Nesildīta toksīna 4 ccm. (kontrolē)	"	I st. -

Sildītā toksīna izpārslojums pēc izskata pilnīgi līdzīgs kontroles stobriņu izpārslojumam ar nesildītu toksīnu. Stobriņu saturs pēc nostāvēšanās arī noskaidrojas, pārslas nogulsnējas stobriņu dibenā. Visai ievērojams fakts ir sildītā toksīna lēnā izpārslošana, salīdzinot ar kontroles stobriņiem. Pilnīgi atoksiskais, 432 stundas sildītais toksīns izpārslo 7 stundās 30 min., bet kontroles - I stundā. Sildīšana, kaut arī visai saudzīga, stipri iespaido ne tikai toksīna toksiskās, bet arī izpārslošanas īpašības. Sil-

dīšanas ilgums iespaido izpārslošanas ātrumu, kā to rāda šādi piemēri:

Toksīna daudzums	Standart-seruma daudzums	Cik ilgi toksīns sildīts 45°C (stundās)	Izpārslošanas ilgums stundās
4 ccm.	0,20 ccm.	Nesildīts (kontrolē)	I - -
" "	" "	145	I - 45"
" "	" "	215	2 " 20"
" "	" "	228	3 " 10"
" "	" "	293	3 " 45"
" "	" "	432	7 " 30"

Sildītā tetanus toksīnā sevišķi ievērojama nelielo toksisko īpašību ilga un sūksta uzglabāšanās. Šis grūti iznīcināmās toksīna "beigu toksicitātes" dēļ toksīns ilgi jāsilda. Sildīšanas sākumā toksīna toksiskās īpašības strauji mazinās, bet vēlāk, pazeminājušās līdz zināmai robežai, izzūd lēni. Šeit, cik

no līdzšinējiem orientējošiem eksperimentiem spriežams, pH koncentrācijai piekritīs ievērojama loma. Sildīta tetanus toksīna darbība, salīdzinot ar nesildītu toksīnu, ir īpatnēji pārmainījusies. Iešļircinot dzīvniekiem piem. 128 stundas sildītu toksīnu, gandrīz 48 stundas nav manāmas slimības pazīmes, un dzīvnieki šķiet pilnīgi veseli. Piepeši dažās stundās dzīvnieki nobeidzas bez tetanus pazīmēm.

Saņemot kopā šo eksperimentu rezultātus, nākamam pie slēdzieniem, ka jau termostatā notiek tēdas tetanus toksīna transformācijas, kas pēc zināma laika var dot pilnīgi atoksisku vielu. Augstākās t° šī pārveidošanās ir ātrāka, bet arī izpārslošanas īpašības stiprāk cieš. Dažas vielas (formols) stipri veicina šīs reakcijas. Lietojot 45°C temperatūru, tetanus toksīnā izdodas iznīcināt toksiskās īpašības, bet izpārslošanas īpašības, kaut arī pavājinātas, paliek un dod raksturīgu izpārslojumu ar homologu serumu. Tas liecina, ka tetanus toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslošana nav atkarīga no toksīna sui generis.

Izpārslošanu paātrinoši iespaidi.

Pētnieki, kas nodarbojušies ar toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslošanas studijām, atrod, ka izpārslošanas ātrums var būt ļoti dažāds. Eksperimentāli ir izdevies iespaidot izpārslošanas ātrumu, bet gan arvien negatīvā nozīmē, pagarinot izpārslošanas laiku (formaldehids pēc Ramon'a, vārāmā sāls pēc S. Schmidt'a, siltums pēc maniem novērojumiem). Turpretim paātrināt izpārslošanas laiku parasti neizdodas. V. G e o r g i (72) gan ziņo par lipoidu ekstraktu paātrinošo iespaidu uz izpārslošanu, bet tuvāk šis jautājums nav studēts, lai gan šinī virzienā būtu meklējami norādījumi par reakcijas būtību. Meklējot pēc šādiem reakciju paātrinošiem līdzekļiem, izmēģināju daudzas vielas, kā lecitīnu, cholesterīnu, alkoholu u.t.t., ko gan šķīdumos, gan substancē piejauca tetanus toksīna un antitoksīna maisījumam, bet arvien bez kādiem manāmiem panākumiem. Filtrētu toksīnu vietā beidzot pārgāju uz dažāda vecuma refiltrē-

tām tetanus kultūrām un mazgātiem tetanus bacīļiem, iemaisītiem fizioloģiskā sāls šķīdumā. Dažus no šiem eksperimentiem Īsumā minēšu.

Martin'a tetanus buljons iesēts ar virulentu Parīzes Pastēra Institūta tetanus kultūru. Pēc 10 dienu audzēšanas termostatā labi attīstījusies kultūra filtrēta caur Chamberland'a L3 sveci. Nefiltrētā toksīna letālā doze ir 0,00005 ccm. (toksīns Riga 3) Ar šo toksīnu izdarīti izpārslošanas mēģinājumi.

Toksīns	Toksīna daudzums stobriņā	Toksīnam pieliktais serums	Kādā daudzumā serums izmēģināts	Izpārslošana 45°C
Riga 3	4 ccm.	Kopenhagenas Seroterap. Inst. sausā veidā	1,0-0,01ccm	pēc 48 st. negatīva
"	"	Vīnes I	"	"
"	"	Vīnes II	"	"
"	"	Vīnes III	"	"
chst	"	Höchst	"	"

Izmēģinātie 5 serumi un 2 toksīni nav izpārslojuši. Ar šiem toksīna un antitoksīna maisījumiem tālāk izdarīti šādi mēģinājumi: no 2 nedēļu veca tetanus buljona, kas stāvējis dzestrā istabā, pentas trauka dibenā uzkrājusās pelēkās padibenes un centrifugā sterili mazgātas fizioloģiskā sāls šķīdumā. Tā tas atkārtots trīs reizes. Iegūtā bacīļu masa izmaišīta 10 ccm. fizioloģiskā sāls šķīdumā. Mikroskopiski šinī maisījumā redz lielā daudzumā raksturīgus tetanus bacīļus un brīvas tetanus sporas. Šī bacīļu suspensija pielikta iepriekšējā mēģinājumā neizpārslojušiem tetanus toksīna un antitoksīna maisījumiem.

Toksīns	Toksīna daudzums stobriņā	Toksīnam pielikt. serums	Pieliktās tet.bac. susp.daudz.	Izpārslošana 45°C
Rīga 3	4 ccm.	Kopenhāģenas Serotāģis Inctit.	0,02 ccm.	25 min.
"	"	Vīnes I	"	18 "
"	"	Vīnes II	"	20 "
"	"	Vīnes III	"	20 "
Höchat	"	Höchat	"	20 "
Kontrole: Rīga 3	"	Kopenhāģenas s.l.	"	negatīvs
"	"	Vīnes, Höchat	"	

Šie eksperimenti nepārprotami liecina par bacilū suspensijas veicinošo iespaidu uz izpērslošanu. Studējot tālāk šo parādību, izrādījās ka izpērslojuma parādīšanās ātrums ir atkarīgs no pielikto bacilū daudzuma.

Pieliktās tetanusu bacilū suspensijas daudzums	Toksīna un antitoksīna daudzums maisījumā	Toksīna, antitoksīna un tet. bacilū maisījuma mikroskopisk. izmeklēšana	Izpērslošana
0,02 cm.	4 ccm-toks. Rīgs 3 + 0,1 cm. Vīnes 1 serums	1600 skatu laukā 3-10 bacilū	27 min.
0,01 "	"	200 bac	30 "
0,005 "	"	1600 skatu laukā 1	45 "
<u>Kontrole:</u>			
-	"		neg.

Šinī tabulā redzams, ka izpērslošanas ātrums ir atkarīgs no pielikto bacilū suspensijas daudzuma. Izpērslošanas paātrināšanai vajadzīgs pielikt zināmu

daudzumu bacīļu; ja pielikto bacīļu ir par maz, tad izpārslošanas ātruma pieaugšana nav novērojama, bacīļi pamazām nogulsnējas stobriņa dibenā, un vispārēja izpārslošana stobriņā nenotiek.

Bacīļu suspensijas vietā ar tādiem pat panākumiem var lietot arī nefiltrētas tetanus kultūras.

Izmēģinājumi ar nefiltrētu dažāda vecuma

tetanus toksīnu.

Toksīna vecums	Toksīna mikroskopiska izmeklēšana	Toksīna daudzums stobriņā	Stobriņiem pieliktā seruma daudzums	Izpārslojums
4 dienas	Neskaitāmi bacīļi skatu laukā	4 ccm	Vīnes I 0,1 ccm.	25 min.
8 "	Bacīļu daudz	"	"	35 "
10 "	10-20 skatu laukā (ievērojami mazā nekā iepriekšējā)	"	"	50 "

4 dienas vecs toksīns ir duļķains, necaurspīdīgs, tanī redz peldam daudz sīku daļiņu. 8 dienas vecs

toksīns ir jau lielā mērā zaudējis dulķaino izskatu 10 dienas vecs toksīns ir ieguvis dzintardzeltenu caurspīdīgumu, un trauka dibenā reiz pelēku nogulsējumu. Raksturīgā tetanus buljona smarža ir mazinājusies. No minētiem eksperimentiem redzam, ka nefiltrētā toksīna un antitoksīna maisījuma izpārslošanas ātrums ir atkarīgs no kultūras vecuma: jo kultūra jaunāka un bagātāka baciļu ķermeniem, jo ātrāk tā izpārslo.

Paralēli izpārslošanas mēģinājumi ar filtrētu un nefiltrētu toksīnu:

Toksīna vecums	Toksīna daudzums eksperimentā		Pieliktā seruma daudzums		Izpārslošanas laiks	
	Nefiltr.	Filtrēta	Nefiltr.	Filtr.	Nefiltr.	Filtr.
10 dienas	4 ccm.	4 ccm.	Vīnes I 0,1 ccm.		25 min.	Neg.
"	"	"	"		40 "	"

Tā tad izpārslošanas ziņā filtrētais un nefiltrētais toksīns viens no otra stipri atšķiras. No augšējās

tabulas redzams arī toksīna vecuma iespaids uz izpārslošanas ātrumu: vecāks toksīns izpārslo lēnāk.

Kāda loma izpārslošanas veicināšanā nefiltrētā toksīnā piekrīt mikroorganismu ķermeņiem un to sporām? Šī jautājuma noskaidrošanai izdarīju salīdzinošus mēģinājumus ar nefiltrētu, bet centrifugētu toksīnu.

Centrifugēšanas iespaids uz nefiltrētu latona toksīna un antitoksīna maisījuma izpārslošanu.

toksīna vecums un sudzums	Centrifugēts ar 3000 ap- griezieniem	Toksīna mik- roskopiska izmeklēšana	Izpārslošana 45°C
dienas ccm.	30 min.	1-2 bacīļi 2-3 redzes laukos	25 min.
"	necentrifu- gēts	katrā redzes laukā daudz bacīļu	12 "
"	filtrēts	sterils	negat.

Centrifugēšana nogulsnē mikroorganismus un to sporas, un izpārslošanas laiks, salīdzinot ar necentrifugētu toksīnu, pagarinās.

Kādus slēdzienus lai taisam no šiem eksperimentiem? 1. Neizpārslojoši tetanus toksīna un antitoksīna maisījumi izpārslo samērā īsā laikā, ja tiem pieliek tetanus bacīļu suspensiju. 2. Jo lielākā vairumā to pieliek, jo ātrāk maisījumi izpārslo. 3. Bacīļu suspensijas vietā var ņemt nefiltrētu tetanus bacīļu kultūru. 4. Jo jaunāka kultūra, jo tā bagātāka bacīļu ķermeņiem, un jo ātrāk rodas izpārslojums. Tādā izpārslojuma ātrums ir atkarīgs no bacīļu ķermeņu daudzuma toksīna un antitoksīna maisījumā. Tā kā tetanus bacīļi, sevišķi vēl mazgāti, ir atoksiski (klasiskie L. V a i l l a r d a eksperimenti, 219-221), tad izpārslošanas paātrināšanās ir neatkarīga no toksīna un antitoksīna saistīšanās. Pret šādu eksperimenta tulkošanu var iebilst, ka šeit mums ir darīšana ar vienkāršu bacīļu aglutināciju. Jau no Kraus'a darbiem zinām, ka precipitējoši ir visvairāk vecu koli, tīfa, mēra u.t.t. bacīļu kultūru filtrāti. Tādēļ mūsu eksperimenti būtu pretrunā ar šo novērojumu. Tomēr dziļāki pētījumi šos iebildumus neraida. Meraugoties uz to,

ka precipitācijas un aglutinācijas fenomeni savā būtībā ir vienādi, un izšķirība pastāv tikai izpārslojošo daļiņu jeb micellu lielumā (A. Wassermann, K. Janastainer, H. Wells un citi); mūsu eksperimentu tulkošanas pareizību apliecina izpārslojumu mikroskopiskā analīze. Izmeklējot nefiltrētu kultūru centrifugētu izpārslojumu, atrodam, ka homologa seruma un jaunas (4 dienu) nefiltrētas tetanus kultūras izpārslojums sastāv gandrīz vienīgi no baciļu kaudzītēm, starp kurām retās vietās redz homogēni krāsojošas substanci. Tā tad šeit mums ir darīšana ar gandrīz tīru tetanus bacīlu aglutināciju. Vidēji vecas (8 dienu) kultūras izpārslojumā redzam jau gandrīz vienādu bacīlu kaudzīšu un homogēni krāsojošās vielas daudzumu. Izšķirt, vai šeit ir bijusi pārsvarā aglutinācija (bacīlu kaudzītes) jeb precipitācija (homogēnā substance), ir grūti. Vēl vecāku (10 dienu) kultūru izpārslojumā atrodam vai vienīgi šo homogēno substanci un tikai retumis sīkas bacīlu un sporu kaudzītes. Šeit pilnā mērā dominē precipitācija. Gluži to pašu redzam, mikroskopiski izmeklējot

filtrētā tetanus toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslojumu no bacīļu piejaukuma. Tā tad aglutinācija un precipitācija tetanus toksīna un antitoksīna maisījumos iet roku rokā (izpārslošana) un ir viena no otras atkarīga: kad kultūrā (jaunā) dominē veseli bacīļu ķermeņi, specifisks serums ir par cēloni šo bacīļu izpārslošanai (aglutinācija), vecās kultūrās bacīļi ir autolizēti, kultūra ir bagāta ar viņu ķermeņu izšķīdušām vielām, un specifiskais serums rada arī šo vielu izpārslošanu (precipitācija). Šo faktu apstiprinājumu atrodam ievērojamos Ch. N i c o l l e (140-141) darbos par kolī un tīfa bacīļu aglutināciju un par aglutinējamās vielas izcelšanos. Aizrādīšu uz šī autora uzskatiem, jo pēc 30 gadu ilgas meklēšanas esam spiesti atgriezties pie pirmo pētnieku skaidrajām domām: "...ces amas (filtrētu kultūru un seruma maisījumos) sont absolument semblables à des amas microbiens; il serait impossible, si l'on n'était prévenu, de les en distinguer. On jurerait qu'il s'agit des microbes accolés; et lorsqu'on a bien comparé ensemble un amas

de substance agglutinée: on a l'impression que, dans le premier cas, les microbes sont fondus entre eux par la coalescence de leur substance."

Veicinošos sakarus starp aglutināciju un precipitāciju ir novērojis arī S. A r l o i n g' s (2), bet novēroto faktu izpratnē viņš novirzījies no pareizā ceļa. Mūsu eksperimentiem un uzskatiem teicamu apstiprinājumu dod M. W e i n b e r g' a un viņa līdzstrādnieku (226-229) darbi par antivielu sinerģiju. Izejot no antiperfringens seruma studijām, tā tad no visai tuva tetanus baciļa radnieka, šie autori nāk pie slēdziena, ka mikroorganismu kultūru maisījumos ar homologu serumu notiek reizē aglutinācija un precipitācija (precipitāglutinācija), un ka šīs reakcijas viena otru stipri veicina (sinerģija). Mani novērojumi par tetanus baciļu veicinošo iespaidu uz tetanus toksīna un antitoksīna maisījumu izpērslošanu izdarīti vienā laikā ar M. Weinberg'u, 1926-1927. g. Šī reakciju savstarpējā veicināšana nav citādi saprotama, kā pieņemot izpērslošām un aglutinējošām vielām vie-

na kopēju avotu - bacīļu ķermeņi. Kā agrāk minēju, Ch. Nicolle savas klasiskajos darbos par aglutināciju ir jau uz to norādījis.

Iepriekšējie eksperimenti liecināja par aglutinācijas un precipitācijas tuvu radniecību. Rodas jautājums, vai izpārslošana nefiltrētos toksīnos jeb filtrēto toksīnu un antitoksīnu izpārslošana no mazgātiem bacīļiem ir saistīta ar specifisku filtrēto toksīnu un antitoksīnu izpārslošanu. Kā jau pūlīcinājāties, filtrēto tetanus toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslošanu nevar uzskatīt par to toksīna un antitoksīna saistītā sakām. Visi līdzšinējie eksperimenti liecina, ka toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslošanā nav iespējams nošķirt kaut kādu specifisku toksīna un antitoksīna izpārslošanu (flokulācija) no pārējo olbaltuma vielu izpārslošanas (precipitācija). Arī vēl citi eksperimenti apstiprina šīs domas. Jau līdzšinējie pētnieki ir atvērušies uz septiņiem at radumiem toksīna un antitoksīna maisījumos, proti uz vairākiem izpārslošanas optimizācijām (Glenny, Jelic, S.

Schmidt u.c.) Šos izpārslojumus vieni sauc par "ne-specifiskiem" (Glenny), citi par "neīstiem" (Kallio). Daži pētnieki arī mēģina saskatīt atšķirības izpārslojumu izskatā, ceturpādīgumā u.t.t. Tiesām, bieži gadās, ka iniciāli izpārslojušā stobriņā šķietums pēc izpārslošanas paliek atkal skaidrs, bet ir arī serumi, kas ar to pašu toksīnu pēc izpārslošanas paliek duļķaini. Pat visskaidrāk izpārslojušos stobriņos, aplūkojot tos ar lēcu jeb mikroskopā, redz peldam sīkas pārslas. Tāpat kā nevar eksakti noteikt, kad izpārslošana sākas, nevar arī teikt, kad tā beidzas, un starp izpārslojušiem stobriņiem var atrast visas pārejas no pilnīgi skaidriem līdz duļķainiem. Izpārslošana sākas jau tad, kad ne ar kādiem līdzīšim pastāstamiem līdzekļiem to nav iespējams novērot, rit caur dažādām fazēm un daudzreiz izveido arī makroskopiski redzamas pārslas. Bet tas var arī nenotikt; daudzreiz gadās novērot maisījumu, kurā process ir apstājies, kaut gan līdz izpārslošanai palicis vairs tikai viens solis. Viens no mūsdienu labākiem imunitātes ķīmiskiem pozī-

nējiem H.G.W E L L S 'S (230) saka: "Precipitāns un antigens var savienoties, nedodot redzamu izpārslojumu, jo reakcijas produktam nav nepieciešami jābūt nešķīstošam; šīnē gadījumos reakcijas pierādīšanai ir vajadzīgas daudz jūtīgākas metodes, piemēram, aleksīna saistīšanās metode." (214 lapp.). Šī metode tagad ir izlietota izpārslošanas neredzamo stadiju pierādīšanai: H.R.D e a n s (35) novēroja, ka toksīna un antitoksīna maisījumos aleksīna saistīšana ir konstatējama tāpat kā precipitācijas reakcijā. E. R e - n a u x (179) noskaidroja, ka toksīna un antitoksīna maisījumiem izpārslojot, notiek pilnīga aleksīna saistīšana. Aleksīna saistīšana bij novērojama maisījumā jau pēc 15 minūtēm, bet acīmredzama stobriņa sadalīšanās tikai pēc 45 minūtēm, un izpārslošana pēc 2 stundām. Tas liecina, ka izpārslošanas pirmās fāzes ir neredzamas, lai gan saista aleksīnu. E.Renaux no šiem saviem novērojumiem taisa citu maldīgu slēdzienu. Arī aleksīna saistīšanu Wassermann'a reakcijā daudzi pētnieki tagad uzskata par atkarīgu no maisījuma īpat-

nējas izpārslošanas (F. K l o p s t e c k, 104, R. K a h n, J. L a n d a u un E. M c. D e r m o t t, 97, C. W o l f un E. R i d e a l, 235, u.c.)

Dažas stundas pēc tetanus toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslošanas stobriņu šķidrumā tomēr redz vēl peldam sīkas pārslīņas. Dekantējot virsējo skaidro šķidrumu un to par jaunu sildot, pēc kāda laika stobriņos atkal redz peldam pārslas. To agrāk nebij, tās ir no jauna izveidojušās. Šādu eksperimentu var atkārtot vairākas reizes un dabūt vienu izpārslojumu pēc otra. Tā tad tetanus toksīna un antitoksīna maisījumos nenotiek vis viens izpārslošana un nerodas vis viens izpārslojums, bet gan nepārtraukts izpārslošanas process.

Ar vairākiem ātri izpārslojošiem serumiem izdarīju atkārtotas izpārslošanas mēģinājumus. Toksīna un antitoksīna maisījuma pēc izpārslošanas vai nu vienkārši nosūca no nogulsnēm, jeb arī stāvāja centrifugēju un tad nosūca virsējo skaidro šķidrumu, ar kuru izdarīju zemāk minētos eksperimentus. Šinīs eksperimentu-

tos lietots viens un tas pats toksīns.

- I. 20. serums pēc izpārslošanas ar 4ccm. toksīna un pēc nogulšņu atšķiršanas sajaukts ar serumu II (567) un ielikts 45°C siltā vannā.

Toksīna daudzums	Seruma 20 daudzums	Tīrā izpārslošana	Kā atdalīti nogulšņi no šķidr.	Pēc pirmā izpārsloj. atšķir. otrreiz piejauktā serumā daudz.	Otrā izpārslošana
4 cc	0,25 cc.	I st.	Notērēti 12 stundas	Serums II (567) 0,4 cc.	4 st. 20 min.
4 cc.	"		-	"	-
Martin'a buljona		(kontrolē)			-

11. Standartseruma un toksīna maisījums pēc
 izpārslōšanas un nogulšņu atšķiršanas sajaukts otrreiz
 ar serumu 20 (578) un maisījums ielikts 45°C ūdens vannā.

cen.	0,20	Pirmā	Inic. 12-	Tēc pirmā	
oksīna	stan-	izpārslōš.	pāsi	izpārslōš-	
dar-	dar-	I st.	ceobriģā	ķīrā otr-	
dar-	dar-		centri-	reiz šķīd-	
dar-	dar-		ģag. 20	rumā pēc	
			minūtes	jaukts se-	6,88
				rumā.	izpārsl.
				20 (578)	
				0,20 cen.	0,20 cen.
cen.	"		-	Tājsaukts	
artin'a		(kontrolē)		otrreiz se-	
uljona				rumā 20 (578)	-
				0,20 cen.	

III. 18. seruma un toksīna maisījums pēc izpārslēšanas un nogulšņu atšķiršanas sajaukts otrreiz ar 27. serumu, un maisījums atkal ielikts 45°C siltā ūdens vannā.

ccm.	Ar 0,80	Pirmā	Inic.	Pēc pirmā	Otrais
ksīna	ccm. se-	izpārsl.	stobr.	izpārslēj.	izpārsl.
	ruma No.	2 st.	centrif.	atšķiršanas	3 st.
	18		20 min.	šķīdumam	30 min.
				otrreiz pie-	
				jaukts se-	
				ruma 27 (33)	
				0,30 ccm.	
ccm.	"	-	-	Piejaukts	-
rtin'a				otrreiz se-	
liona		(kontrolē)		ruma 27 (33)	
				0,30 ccm.	

Pievēstā eksperimentu interpretācija nav viegla, jo eksperimenti pirmā acu uzmetienā var likties pat pretrunīgi. Vispirms šīs atkārtotās izpārslēšanas studijas rāda,

ka telanus toksīna un antitoksīna maisījums izveidojas nevis viens izpārslojums, kā līdz šim domāja, bet ka šeit ir darīšana ar nepārtrauktu izpārslošanas procesu. Ja izpārslojums būtu toksīna un antitoksīna sadalīšanās rezultāts, tad nebūtu iespējams eksperimentāli dabūt vienu izpārslojumu pēc otra. Pārslas skaidrojā toksīna un antitoksīna maisījumā ierodas pakāpeniski, stobriņa saturam arvien stiprāk sadūļkojoties. Tāpat neiespējami arī noteikt, kad izpārslošana ir beigusies, jo pārslas ne vienmēr nosūžas tvaika dībeņā. Ja izpārslojušiem stobriņiem ļauj kādu laiku mierīgi stāvēt, tad tomēr šķidrumā redz paldam vieglas sīkas pārslīņas. Aplūkojot šādu stobriņu ar lupa jeb vāju mikroskopa sistēmu, šīs peldošās daļiņas tomēr skaidri redzamas. Ja šādas stobriņus strauji centrifugē, tad dabūjam caurspīdīgu šķidrumu, kurā mikroskops vairs neuzrāda peldošas daļiņas. Ja šādu šķidrumu par jaunu ieliek ūdens vannā 45°C siltumā, tad stobriņu saturs atkal paliek duļķains. Parasti šī duļķe ir ļoti smalka, tē peld šķidrumā kā kolloidāla suspen-

sija un nenogulsnējas trauka dibenā. Šo stobriņu saturs izskatā atgādina dažu pētnieku par "neīsto" jeb "nespecifisko" saukto toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslošanu (Kalic, Glenny). Mūsu eksperimenti rāda, ka šī "neīstā" jeb "nespecifiskā" izpārslošana ir tikai vispārējā izpārslošanas procesa viena fāze. Sekojot otrreiz izpārslojošo stobriņu saturam, pēc īsiem brītiņiem rodas iespaids, ka šķidrumā trūkst tikai kaut kāda faktora, ko iepriekšējā izpārslošana ir paņēmusi līdz, un bez kura nevar notiek galīgais pārslu izveidošanās process. Tā kā toksīna un antitoksīna maisījumos izpārslojums izveidojas galvenā kārtā no seruma vielām (D. A. Welch and H. G. Chapman, 231, A. C. Almette et L. M. Massol, 29, u.c.) tad bij jādāmā, ka šinīs eksperimentos daudzie izpārslojumi arī bij izveidojušies galvenā kārtā no seruma vielām, ko arī eksperimenti apstiprināja. Pieliekot klāt pēc izpārslošanas nocentrifugētam skaidrajam šķidrumam otrreiz sveigu homologu serumu, dabūjam atkal izpārslojumus, kas

parasti ierodas vēlāk par iepriekšējo. Visi kontroles mēģinājumi ar seruma maisījumiem buljonā ir palikuši negatīvi. Tā tad serums šeit nedarbojas kā antiviela un antigens. Tetanus toksīnu un antitoksīnu maisījumu nepārtrauktā izpārslošana apgaismo tetanus antitoksīna in vitro izvērtēšanas neveikames izpārslošanas ceļā. Primāri iemesli tam ir meklējami tetanus toksīna īpatnējā antigenā uzbūvē, jo šis toksīns un viņa antitoksīns dod izpārslojumus, kuŗi bez toksīna un antitoksīna kompleksa satur arī citas seruma frakcijas, un izpārslošanas robežas no tam ir paplašinātas. Šīs dažādās seruma frakcijas atšķiras arī ar savu izpārslošanas ātrumu. Ja toksīns pastāvīgi saistās ar vienu jeb nedaudzām no šīm seruma frakcijām, tad izpārslošana noritēs regulāri, un rezultāti in vivo saskanēs ar rezultātiem in vitro (difterijas toksīns un antitoksīns). Ja, turpretim, saistīšanās notiek ar dažādām seruma frakcijām, kuŗas atšķiras ar dažādu izpārslošanas laiku, tad rezultāti in vitro nesa- skanēs ar rezultātiem in vivo (tetanus un lielākā daļa

citu toksīnu un antitoksīnu). H. S c h m i d t' s (195)
 aizrāda, ka grūti apgalvot, vai maz pastāv tīra tok-
 sīna un antitoksīna izpārslošana, jo toksīnu un anti-
 toksīnu līdz šim nav izdevies atdalīt no olbaltuma
 vielām. Tomēr šim autoram šķiet, ka daži fakti runā
 par labu toksīna un antitoksīna izpārslošanas esamī-
 bai. Tie būtu: 1) kvantitatīvās attiecības starp iz-
 pārslojumu un antitoksīnu, 2) toksisko īpašību ne-
 iespaidošānās no baktēriju olbaltuma precipitācijas
 un 3) iespēja atšķirt toksīna saistīšanos no baktēri-
 ju olbaltuma vielu precipitācijas. Ja autors būtu
 mēģinājis savas domas pamatot uz tetanus toksīna un
 antitoksīna maisījumu izpārslošanas studijām, tad
 viņš droši vien būtu nācis pie citiem slēdzieniem.
 Tās attiecības un sakari, kādi novērojami difterijas
 toksīna un antitoksīna maisījumos, nepastāv tetanus
 toksīna kā arī citu toksīnu un antitoksīnu (perfrin-
 gens, botulisms u. t. t.) maisījumos, un tādēļ difte-
 rijas toksīns un antitoksīns šinī ziņā ir nevis li-
 kums, bet izņēmums.

Mūsu eksperimenti spiež iepant citādu stāvokli toksīnu un antitoksīnu maisījumu izpārslošanas izpratnē. Izmeklējumi par siltuma iespaidu uz tetanus toksīnu rādīja, ka izpārslojums izveidojās arī tad, kad tetanus toksīns ir iznīcināts. Atkārtotā izpārslošana tetanus toksīna un antitoksīna maisījumos arī liecina, ka pats toksīns un antitoksīns šeit tieši nedarbojas. Mazgātu tetanus baciļu veicinošais iespaids uz izpārslošanu un nefiltrētu toksīnu un antitoksīnu maisījumu paātrināta izpārslošana savukārt norāda uz aglutinācijas, precipitācijas jeb vispār izpārslošanas procesu sakariem. Beidzot pārliicinājāmies, ka tetanus toksīna un antitoksīna maisījumos nav iespējams eksakti nosacīt reakcijas sākšanās un beigšanās laiku, jo izpārslošana ir nepārtraukts process, kas rit caur dažādām fazēm. Uz šo novērojumu pamata ir jāpieņem, ka izpārslošana un tetanus toksīna un antitoksīna saistīšanās ir divas dažādas reakcijas, kuras gan bieži norit līdztekus. Ja izpārslošana ir neatkarīga no toksīna un antitoksīna sai-

stīšanās, tad varam sagaidīt, ka izpārslojums var saturēt dažādus toksīna un antitoksīna daudzumus. Līdzšinējie pētņieki ir izmeklējuši izpārslojuma antigenās īpašības, izejot no ieskatiem, ka izpārslojums ir toksīna un antitoksīna saistīšanās produkts. Tā P. H a r t l e y (82) apliecina difterijas toksīna un antitoksīna izpārslojumu augsto antigeno vērtību. Šis autors arī aizrēda uz ļoti dažādām izpārslojuma antigenās īpašībām, kas ir atkarīgas no toksīna un antitoksīna maisījumu īpašībām.

H. S c h a m i d t' s un J. S c h e l z' s (83) un 196) ieteic šos izpārslojumus aktīvai imūnizācijai pret difteriju. Pirms šo metodi praktiski lietotu, būtu jāizšķir, jaucējens, vai šinā gadījumā ir darīšana ar pasīvu vai aktīvu imūnizāciju. Iespējams, ka deponējam zem ādas augsti antitoksisku un lēni rezorbējamu vielu. Mani izmeklējumi par tetanus toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslojumiem rāda, ka arī pēdējie ir nekaitīgi dzīvniekiem un nav neitrāli, bet antitoksiski. Minēšu daļas no šī eksperimenta seri-

jām. 2 ccm. tetanus toksīna un 0,015 ccm. (atšķaidīta 1:1) seruma Wien I maisījuma pēc iniciālas izpārslošanas 30 minūtes strauji centrifugēts, un virsējais skaidrais šķidrums nosmelts no padibenēm. Padibenes trīsreiz mazgātas centrifugē ar sterilu fizioloģisku sāls šķīdumu. Pēc tam padibenes sajauktas ar dažādiem daudzumiem tetanus toksīna. Paralleli ar šiem pašiem toksīna daudzumiem sajaukts arī izpārslošanas reakcijā lietotais serums. Visi maisījumi turēti 1 stundu termostatā 37°C un pēc tam iešļircināti baltām pelēm zem ādas.

Tetanus toksīna letālā doze - 0.00005 ccm.

Tetanus antitoksīns "Wien I"

Iz- pārsløjums	2 ccm toksīna piejauktā seruma daudzums	Izpārslø- jumam jeb serumam piejauk- tais tok- sīns letā- lās dozēs.	Dzīvn. svars. gr.	Dzīvn. apzīm.	Re- zul- tā- ti.
Izpārsløjums no 2 ccm te- tanus toksī- na un 0.015 (I:I) ccm seruma "Wien I"	"	100	15.0	a.z.	Dzīvo
"	Serums "Wien I" 0.015 (I:I) ccm	100	15.0	a.s.	Dzīvo
Izpārsløjums no 2 ccm te- tanus toksī- na un 0.015 (I:I) seru- ma "Wien I"	"	1000	15.5	a.z.	Dzīvo
"	Serums "Wien I" 0.015 (I:I) ccm	1000	15.0	a.s.	Dzīvo
Izpārsløjums no 2 ccm te- tanus tok- sīna un 0.015 (I:I) ccm seruma "Wien I"	"	10000	15.0	a.z.	+ 24 stun- dās
-	Serums "Wien I" 0.015 (I:I) ccm.	10000	15.0	a.s.	Dzīvo

Pret šiem eksperimentiem var iebilst, ka antitoksīns ir mehāniski saistīts ar izpārslojumu, ja pēdējais nav pietiekoši izmazgāts. Šī jautājuma noskaidrošanai trīskārtīgi mazgātu izpārslojumu ielāuc 15 ccm sterila fizioloģiska sāls šķīduma un maisījumu noliku 48 stundas stāvēt istabas t^o. Pēc tam stobriņi tika nocentrifugēti, nogulsnēm pieļaukts toksīns, un maisījumi iešļircināti baltām pelēm zem ādas. Rezultāti bija šādi:

Izpārslojums	-	Izpārslojumam jeb serumam pieļauktā toksīna letālās dozes.	Peles svars gr.	Peles apzīm.	Rezultāti.
2 ccm tēnu toksīna un 0,015 (1:1) ccm seruma "Wien I" 48 stundas 15 ccm fiziol. sāls šķīduma.		1000	15.0	g.s.	Dzīvo
-	Serums "Wien I" 0.015 (1:1) ccm	1000	15.0	a.s.	Dzīvo

Tādus pat rezultātus dod arī izpārslojuma turēšana destillētā ūdenī. Tā tad 48 stundās izpārslojums nav zaudējis kaut cik ievērojamu daļu no savām antitoksiskām īpašībām, kas rāda, ka tās piemīt pašam izpārslojumam un nevis ar izpārslojumu līdz aizrautam serumam.

Tā tad izpārslojums tetanus toksīna un antitoksīna maisījumos var būt ne tikai neutrāls, kā *to* līdz šim domāja, bet arī antitoksisks. Tas vēlreiz pastiprina domas par izpārslošanas patstāvību un neatkarību no toksīna un antitoksīna saistīšanās. Šī neatkarība gan būtu vairāk tā jāsaprot, ka toksīna un antitoksīna maisījuma izpārslošana ir primārs process, no kā sekundāri ir atkarīga maisījumu toksisko un antitoksisko īpašību izzušana. Šis viedoklis nostāda toksīna un antitoksīna saistīšanās un izpārslošanas problēmu uz jauniem pamatiem un dod iespēju izskaidrot tos faktus, kas bij neskaidri līdzšinējos ieskatos. Pagaidām mums gan ir jāatstāj neatrisināts jautājums par toksisko un antitoksisko īpašību izzušanas mehānismu maisījumiem izpārslojot. Šeit ir iespējamas vairākas varbūtības. Izpārslojums var toksiskās un antitoksiskās vielas adsorbēt jeb arī tās ķīmiski saistīt. Vis ticamāki gan liekas, ka toksiskās un antitoksiskās īpašības izzūd nevis kādai vielai iznīkstot, bet gan augsti dispersiem kolloīdiem koagulējot, kas labvēlīgos apstākļos var beigties ar izpārslošanu. Šinīs gadījumos izpārslošana un toksīna un antitoksīna saistīšanās ritēs līdztekus, un pēc viena no šiem procesiem, piem. izpārslošanas, varēs spriest par otru. Šie ieskatī mūs atraisa no tām grūtībām,

ar kādām agrāk sadūrāmiēs dažādo toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslošanas parādību izskaidrošanā. Toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslojumi var saistīt dažādus toksīna un antitoksīna daudzumus, un no tam ceļas in vitro un in vivo rezultātu nesaskaņa. Ar to pašu ir izskaidrojamas arī izpārslojumu dažādās antigenās un antitoksiskās īpašības, Danysz'a fenomēns, vairākas izpārslošanas zonas un atkārtotie izpārslojumi. Šie ieskatī neatvairāmi ved uz domām par dažādo izpārslojošo antivielu (aglutinējošo, precipitējošo, flokulējošo) vienību, kas atrod atbalstu M. N i c o l l e un viņa līdzstrādnieku (143-144) izteiktajās domās par vienu antivielu ar k o - a g u l ē j o š ā m īpašībām. Arī citi pētnieki (Bordet, Landsteiner, Renaux) ir izteikušies par antivielu vienību, kurp arī mūs ir novedušas tetanus toksīna un antitoksīna maisījumu studijas.

S l ē d z i e n i .

Tetanus antitoksīna izvērtēšana izpārslošanas ceļā no izmeklētiem 45 serumiem deva 21 gadījumā in vitro un in vivo saskanošus rezultātus (47 proc.).

Meklējot pēc nesaskapas cēloņiem, izrādījās, ka:

1. Tetanus toksinā ar siltuma palīdzību ir iespējams atšķirt izpārslošanas īpašības no toksiskām.
2. Tetanus toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslošana ir nepārtraukts process, kas turpinās ilgāku laiku.
3. Tetanus toksīna un antitoksīna maisījumu iniciālais izpārslojums nav neitrāls.
4. Tetanus toksīna un antitoksīna maisījumu izpārslošanu veicina tetanus bacīļi.
5. Līdzšinējie uzskati, ka tetanus toksīna un antitoksīna maisījuma izpārslošana ir toksīna un antitoksīna saistīšanās sekas, nav pierādīti un runā pretim augšā minētiem faktiem, jo izpārslošana var notikt arī bez toksīna klātbūtnes, un to veicina tetanus bacīļi, tā var vilkties ilgāku laiku un dot atkārtotus izpārslojumus, kas nav neitrāli.

6. Turpretim pieņemot izpārslošanu par primāru un toksisko un antitoksisko īpašību izžušanu par sekundāru procesu, atkarīgu no izpārslošanas, augšā minētās pret-runas izzūd.

7. Šādi uzskati dod iespēju apvienot ar dažādiem nosaukumiem apbalvotās antivielas un nonākt pie unitāriem immunitātes ieskatiem.

L i t e r ä t ū r a s s a r a k s t s .

1. Abt, G. et Erbert, B., Sur le titrage des antitoxines et des toxines tétaniques par la floculation. Annal. Pasteur, T. 40, p.659, 1926.
2. Arloing, S., Sur le mécanisme de l'agglutination des microbes par des sérums normaux ou immunisés. Cinquantenaire de la Société de Biologie, p.407, 1899.
3. Ascoli, A., Die Thermopräzipitinreaktion. Tulk. R.Hoffmann, Leipzig, 1922.
4. Atkinson, J.P. and Banzhaf, E.J., The precipitation of diphtheria anti-toxin by means of precipitins. Collected Studies from the Research Laboratory Departm. of Health City of New York, Vol.6, p.170, 1911.
5. Bailey, H.G., Study of the agglutination reactions of the diphtheria group of organisms. Journ. of Immun., Vol.10, p.791, 1925.
6. Baivy, A., Action du formol sur les anticorps. C.R.Soc.Biol., T. 95, p.737, 1926.
7. Barikin, H. und Friese, W., Avidität der Antikörper. Zschr.f.Immun.Forsch., B.45, S.191, 1925.

8. Baumgärtel, T., Unspezifische "thermolabile" Kälte-
flockung nach Sachs-Georgi, ihre Stabi-
lisierung durch Syphilisserum. D.med.
Wschr. No.45, S. 1926, 1918.
9. Baylis, A.B., Extraction of the antigen used in the
Vernes flocculation test. Proc. of the
New York Pathol. Soc. V.25, p.4, 1925.
10. Berg, W., and The Destruction of Tetanus antitoxin by
Kessler, R., chemical agents. Proc. of the National
Acad. of Sc. of the U.S.A. V.4, p.174,
1918.
11. Berthelot, A., Recherches biochimiques sur les toxines
Ramon, G. et et leurs dérivés. Annal. Pasteur, T. 41,
Amoureux, p.83, 1927.
12. Besredka, A., De la fixation de la toxine tétanique
par le cerveau. Annal. Pasteur, T.17,
p.138, 1903.
13. Bieling, R., Aktive Immunisierung unterernährter
Tiere. Zschr.f.Hyg. u. Infkr. B.104,
S. 631, 1925.
14. Bleyer, L., Verhalten der Toxine und Eiweissantigene
zu den Na Salzen der Alkylresorzin-
säuren. Zschr. f. Hyg. u. Infkr. Bd.107,
H.3/4, 1927.

III

15. Bonomo, A., Präzipitin-Reaktion als diagnostisches Mittel der Tuberkulose und zur Differenzierung zwischen Menschen- und Rindertuberkulose. Zbl.f. Bakt., Orig., Abt.I, B.43, S. 391, 1908.
16. Bordet, J., Sur le mode d'action des sérums préventifs. Annal. Pasteur, T. 10, p.183, 1896.
17. Bordet, J., Le mécanisme de l'agglutination. Annal. Pasteur, T. 13, p.225, 1899.
18. " Agglutination et dissolution des globules rouges par le sérum. Annal. Pasteur, T. 13, p.273, 1899.
19. " Sur le mode d'action des antitoxines sur les toxines. Annal. Pasteur, T.17, p.161, 1903.
20. " Les propriétés des antisensibilisatrices et les théories chimiques de l'immunité. Annal. Pasteur, T.18, p.593, 1904.
21. Brazil, V. et Vellard, J., Action coagulante et anticoagulante des venins. Annal. Pasteur, T.42, p.403, 1928.
22. Breton, A., Influence du vieillissement sur les sérums soumis à la réaction de Vernes à la

IV

resorcins. C.R. Soc. Biol. T.98, p.1429,
1928.

23. Bronfenbrenner, The nature of the toxin-antitoxin floe-
J. and Rei - culation phenomenon. Journ. of Exp.Medi-
chert, P., cine, V.44, p.553, 1926.
24. Bronfenbrenner, The precipitation of botulinus toxin
J. and Schle- with alcohol. Proc. Soc. Exp. Biol. and
singer, M. Med. V.18, p.304, 1921.
25. Bronfenbrenner, The flocculation of botulinus toxin-
J. and Rei- antitoxin mixtures. Proc. Soc. Exp. Biol.
chert, P., and Med. V.22, p.391, 1925.
26. Bruckner, J. et Sur les précipitines du gonocoque et du
Cristeanu, C., méningocoque. C.R.Soc.Biol. T.58, p.1070,
1906.
27. Buzello, A., Nachweis von Tetanusbazillen im Darm
und Rehmel, O., und den inneren Organen gesunder, nicht
tetanuskranker Menschen. Arch. f. kl.
Chir., B.130. H.4, 1925.
28. Calmette, A., Les venins. Les animaux venimeux et la
sérothérapie antivenimeuse. Paris, Masson,
1907.
29. Calmette, A. et Les précipitines du sérum antivenimeux
Massol, L., vis-à-vis du venin de cobra. Annal.

- Pasteur, T.23, p.155, 1909.
30. Calmette, A. et Massol, L., Sur la préparation de sérums riches en anticorps antituberculeux. C.R. Soc. Biol T.68, p.48, 1909.
31. Cascao de Anclaes, J.H. et Trincao, C., Sur les moyens d'empêcher l'adsorption du glucose par les précipités albumineux C.R.Soc.Biol.T.98, p.1586, 1928.
32. Cesari, E., Étude sur la floculation des extraits alcooliques par les sérums normaux et les antisérums. Annal. Pasteur, T.36, p.339, 1922.
33. Coleman, G.E., and Meyer, K.F., Study of tetanus agglutinins and anti-toxin in human serums. Journ. of Inf. Dis. V.39, p.332, 1926.
34. Danysz, J., Contribution à l'étude des propriétés et de la nature des mélanges des toxines avec leurs antitoxines. Annal. Pasteur, T.16, p.331, 1902.
35. Dean, H.R., Complement fixation in mixtures of toxin and antitoxin. Journ. of Pathol. and Bact., V.30, p.675, 1927.
36. Dean, H.R. and Webb, R.A., The influence of optimal proportions of antigen and antibody in the serum

VI

precipitation reaction. Journ. of Pathol. and Bact., V.29, p.473, 1926.

37. Dernby, K. et Allander, B., Production de la toxine tetanique C.R. Soc.Biol. T.85, p.1181, 1921.
38. Dernby, K. und Walbum, L.E., Studien über die Bildung des Diphtherie-toxins. Biochem.Zschr., B.138, S.505, 1923
39. Dernby, K. und Allander, B., Studien über den Einfluss der Wasserstoffionenkonzentration auf das Wachstum und die Toxinbildung der Tetanusbazillen. Biochem.Zschr. B.123, S.245, 1921.
40. Doerr, R., und Berger, W., Interferometrische Analyse der Immunpräzipitation. Biochem. Zschr. B.123, S.144, 1921.
41. Doerr, R. und Hollauer, C., Über die Antigenfunktion des Forssman-schen Lipoids und anderer Lipide. Zschr. f.Immun. B.47, S. 291, 1926.
42. Dold, H., Zur Einführung einer neuen Antitoxineinheit für das Tetanusserum. D.med.Wschr. No.43, S. 1820, 1927.
43. Dopter, Ch., Précipitines spécifiques dans le sérum antidysenterique. C.R.Soc.Biol. T.57, p.69, 1905.

VII

44. Dopter, Ch., Précipitines méningococciques et co-précipitines. C.R.Soc.Biol., T.61, p.1055, 1909.
45. Downs, C.M., Effect of certain substances on the
and Goodner, K., precipitin reactions. Journ. of Inf.Dis.,
V.38, p.240, 1926.
46. Doyon, M. et Action antitoxique des acides nu-
Dufourt, P., cléiques sur la toxine tétanique. C.R.
Soc.Biol., T.88, p.1244, 1923.
47. Dujarric de Flocculation des sérums antigonococciques
la Rivière, R. en présence d'un antigène correspondant.
et Roux, E., La Presse Médicale p.965, 1925.
48. " Flocculation des sérums en présence
d'extraits alcooliques de microbes ou
toxines correspondants. C.R.Soc. Biol.
T.90, p.17, 1924.
49. Dumas, J., Anatoxine dysentérique. Annal.Pasteur,
Ramon, G. et T. 40, p.134, 1926.
Said Bilal,
50. Ehrlich, P., "Über die Konstitution des Diphtherie-
giftes D.med.Wschr.24, Nr.38, S.597.,
1898.
51. " Die Wertbemessung des Diphtherieheil-

VIII

- serums und deren theoretische Grundlagen.
Klin.Jahrb.6,S.299, 1898.
52. Ehrlich,P., " Über die Giftkomponenten des Diphtherie-
toxins. Berlin, kl. Wschr.40, No.35,
S.793, No.36, S.825, No.87,S.848, 1903.
53. Eisenberg,P., " Über Säureagglutination und über chemi-
sche Agglutination im Allgemeinen. Zbl.f.
Bakt.Orig.,Abt.I, Bd.83, S.472, 1919.
54. Eisler,M.und " Über Formalinwirkung auf Tetanustoxin
Löwenstein,E. und andere Bakterien.Zbl.f. Bakt.Orig.,
Abt.I, Bd.61, S.271, 1912.
55. Eisler,M., " Über Immunisierung mit durch Formaldehyd
verändertem Tetanustoxin.W.kl.Wschr.,
Jg.28, S.1223, 1915.
56. Eisler,M.und Untersuchungen über das Verhältnis des
Kovács,E., Präzipitinogens und Hämotoxins des Vibrio
Kadiköj und das Unvermögen dieses Toxins
sein spezifisches Antitoxin zu flocken.
Zbl.f.Bakt.,Orig., Abt.I, Bd.99, S.518,
1926.
57. " " " Über Giftentstehung und Giftgewinnung
aus Bakterien. Zschr.für Immun. Forsch.

- Bd. 46, S.238, 1926.
58. Eps ⁿ, E. Das Wesen der für Syphilis charakteristischen Kolloidreaktionen des Bluteserums und des Liquor cerebrospinalis. W.kl.Wschr., No.23, 24, 1926.
59. Fernbach, A. et Wolff, J., Recherches sur la coagulation de l'amidon. Annal. Pasteur. T.18, p.465 1904.
60. Ferroux, R. et Mutterm^lch, S., Action du rayonnement de l'emanation du radium sur le groupe toxique de la toxine tetanique. C.R.Soc.Biol.T.93, p.608, 1925.
61. Fildes, P. Agglutination and toxicity of B. tetani. Br.Journ.of exp.Med.T.6, p.91, 1925.
62. Fleming, W. Studies on the oxidation and reduction of immunological substances. The differentiation of tetanolysin and tetanospasmin. Journ. of exp. Med. T.46, p.279, 1927.
63. Flössner, O. Zur Kenntnis der Ramonschen Flockungs- und Kutscher, reaktion. M. med.Wschr. Nr.18, S.76, 1924. Fr.,
64. Forssman, J., Zur Chemie der Wassermannreaktion. Biochem Zschr., Bd.121, S.180, 1921.
65. " Chemische Studien über die Wassermann-Substanz und die Antikörper. Acta pathol.

et microbiol. Scand. Ref. D. med. Wschr.
No.8, S.328, 1925.

66. Forssman, J., Die Abhängigkeit der Wassermann-Reaktion von den Globulinen. Biochem.Zschr. Bd.177, S.243, 1926.
67. Franco, E., Neutralizzazione in vivo della tossina tetanica e della tossina difterica con i fenolipoidi. Ref. Zbl. f. Bakt. Bd.82. S. 329, 1926.
68. Freiwirth, E., "Über die Bedeutung von Dispersität und Salzgehalt für die Reaktionsfähigkeit von Lipoiden und ihren Antikörpern. Zschr f. Imman. Forsch., Bd.46, S.157, 1926.
69. Freundlich, H. und Rona, P., "Über die Sensibilisierung der Ausflockung von Suspensionskolloide durch kapillaraktive Nichteletrolyte. Biochem. Zschr., Bd.81, S.87, 1917.
70. Furth, J., Further observations on the extraction of precipitable substances of bacilli. Proc.Soc.for exp. Biol. and Med., T.24, p.602, 1927.
71. Gengou, O., Recherches sur l'agglutination des glo-

bules rouge par les précipités chimiques et sur la suspension de ces précipités dans les milieux colloïdaux. Annal. Pasteur, T.18, p.678, 1904.

72. Georgi, W., "Über eine ausflockende Wirkung des Diphtherie-Serums. Med.Klin. Nr.16, S.1061, 1920.
73. Glenny, A. P. and Okell, C.C., The Titration of diphtheria toxin and antitoxin by flocculations methods. Journ. of Pathol. and Bact. T.27, p.187, 1924.
74. Glenny, A.P., Hopkins, Barbara, E. and Waddington, Hilda, The effect of serum sensitiveness and precipitation formation upon the efficacy of diphtheria toxoid and toxin-antitoxin mixtures in promoting antitoxin production Journ.of Path.and Bact. T.38, p.305, 1925.
75. Glenny, A.T., Pope, C.G. and Waddington, Hilda, The measurement of the combining power of diphtheria toxin and toxoid with antitoxin in relation to their antigenic efficacy. Journ. of Path. and Bact. T.28, p.279, 1925.
76. Glenny, A.T. and Wallace, U., The titration of diphtheria toxin by the

XII

flocculation method. Journ.of Path.and
Bact. T.28, p.317, 1925.

77. Glenny, A.T.,
Pope, C.G.,
Waddington,
Hilda and
Wallace, U.,
Immunological notes. Journ. of Path. a.
Bact.. T.28, p. 463, 1925.
78. Glenny, A.T.
and Pope, C.G.
Diphtheria toxoid-antitoxin floccules.
Journ.of Path.a. Bact. T.30, p.587, 1927.
79. Gruber, M.,
Über active und passive Immunität gegen
Cholera und Typhus, sowie über die bakte-
riologische Diagnose der Cholera und des
Typhus. W. kl. Wschr. No.11,12. S.184.u.
204, 1896.
80. Grünbaum, A.,
Un mot sur l'histoire de séro-agglutina-
tion, Annal. Pasteur, T.11, p.670, 1897.
81. Hallauer, C.,
Chemie der bakteriellen Toxine. Zschr.
f. Hyg. u. Infkr., B.105, H.1, 1925.
82. Hartley, P.,
The antigenic properties of precipita-
tes produced by the interaction of the
diphtheria toxin and antitoxin. Brit.
Journ.of exp. Pathol., T.6, p.112, 1925.
83. Hektoen, L.
The precipitin reaction of fibrinogen.
and Welker, W.H., Journ.of Amer.med.Ass. T.85, p.434, 1925.

XIII

84. Hilpert, A., "Über einige Einflüsse auf die Flockungs- und Trübungsreaktionen zum serologischen Luesnachweis. Zschr. f. Immun. Forsch. Bd.45, S.461, 1926.
85. Hoen, E., Studien über das Wesen des "Lp" des Tschertkow, L. Di-toxins. Zschr. f. Immun. Forsch. und exp. Therapie, Bd.48, S.191, 1926.
und Zipp, W.,
86. " " " Die Anwendung der Präzipitationsmethode bei der Auswertung von solchen antitoxischen Diphtherieseren, die dem Einfluss physikalisch-chemischer Faktoren ausgesetzt waren. Zschr.f.Immun. Forsch., T.47, p.277, 1926.
87. " " " "Über die Einheit der präzipitinogenen und antitoxinbindenden Substanz im Diphtherietoxin. Zschr.f.Hyg. u. Infkr. Bd.108, S.61, 1927.
88. Horder, Th. and A search for an ideal antigen for therapeutic immunisation. Brit. Med. Journ. Ferry, N.S., T.11, p.177, 1926.
89. Ikeda, T., Untersuchungen über das Doppelringsphänomen bei der Präzipitation unter Berücksichtigung der Friedbergerschen Typen.

XIV

Zschr.f.Immun.,T.49, S.481, 1927.

90. Iwanoff, K., Beiträge zur Wertbestimmung von Diphtherieserum durch das Präzipitationsverfahren. Zschr. f. Hyg. u. Infkr. Bd.107, S.227, 1927.
91. Jacoby, M., "Über Ricin-Immunität. Beitr.z.chem. Physiol.u.Pathol., Bd.I, S.51, 1902.
92. Joannides, G.S., Le lait substance anatoxigène? C.R.Soc. Biol.,T.93, p.1210, 1925.
93. " Recherches expérimentales sur les sérums agglutinants et sur l'agglutination microbienne. Arch. de l'Inst. Pasteur Hellenique. T.I, p.279, 1926.
94. Jonesco- Mihailesti, C. et Damboviceanu, A. Recherches sur la résistance des toxines diphtérique et dysentérique aux différentes concentrations en ions hydrogènes. Arch.roum.de pathol.exp. et de microbiol. T.I, p.115, 1928.
95. Jungeblut, C.W., A specific flocculation reaction occurring between alcoholic extracts of pneumococci and antipneumococcus serum. Journ.of exp.Med.T.45, p.227, 1927.

6. Kagaia, J., Über die präzipitierende Wirkung des Schlangengifts, insbesondere des Cobra-gifts. Zschr. f. Immun.Forsch. T.50, S.1, 1927.
7. Kahn, R. Landsau, Identity of precipitin and complement
J. and Mc fixing substances in syphilitic sera.
Dermott, E., Proc. Soc. f. exp. Biol. a. Med. T.24, p.775, 1927.
8. Kalic, D., Flocculation non spécifique du sérum anti-tétanique. C.R.Soc.Biol. T.98, p.557, 1928.
9. Kaufmann, F., Grob- und feinflockige Typhusagglutination. Zschr. f. Hyg. u. Infkr. Bd.106, H.2, 1926.
10. Kendrick, P. Precipitation with fractions of syphilitic serum and arachnoid fluid. Journ. of Infect. Dis., Vol.39, p.202, 1926.
and Kahn, R.,
11. Klaussner, E., Über das Wesen der sogen. Klaussnerschen Serumreaktion. Biochem. Zschr. Bd.47, S.36, 1912.
12. Klein, A., Zur Kenntnis der Agglutinine und gewisser Präzipitine des Blutes, W. kl. Wschr. Jg.XVI, S.117, 156, 1903.

103. Klopstock, A., Über die Flockungsreaktion zur Sero-
diagnose der Syphilis. Ergebnisse der
Inner. Mediz., Jg. 28, S. 211, 1925.
104. Klopstock, F., Experimentelle Untersuchungen zur Ent-
stehung der syphilitischen Blutverän-
derungen. Berl. mikrobiol. Ges., Sitzung
v. 18. Okt. 1926. Ref. Zbl. f. Bakt., Ref.
Bd. 84, S. 335, 1926.
105. Koch, R., Über die Agglutination der Tuberkelba-
zillen und über die Verwertung dieser
Agglutination. D. med. Wschr. No. 48,
S. 829, 1901.
106. Konikoff, A. B., Die Hämagglutination als Adsorptions-
prozess. Ref., Zbl. f. Bakt., Bd. 85,
S. 102, 1927.
107. Koulikoff, W., Conditions physico-chimiques de la
Smirnoff, P., thermostabilité de l'antitoxine dipht-
Bobkova, M., térique. C. R. Soc. Biol. T. 98, p. 1503,
1928.
108. Kraus, R., Über spezifische Reaktionen in keim-
freien Filtraten aus Cholera, Typhus
und Pestbouillonkulturen. W. kl. Wschr.
Vol. X, S. 736, No. 32, 1927.

XVII

109. Kraus, R., "Über Immunisierung mit Toxoiden des
Tetanustoxins, 3. Mittteil. W. kl. Wschr.,
Jg. XXXVII, S. 1059, 1924.
110. " "Über die Avidität der Schlangensera.
M. med. Wschr. No. 12, S. 362, 1924.
111. " "Über die Bedeutung der Avidität der
Antitoxine und deren Heilwert. Heilver-
suche mit Skorpionenserum. M. med. Wschr.
No. 11, S. 329, 1924.
112. Kraus, R., Lö- Die Flockungsreaktion im Diphtherie-
wenstein, E. toxin. W. kl. Wschr. No. 23, S. 561, 1924.
und Baecher, S.,
113. Krebs, H., Zur Goldsolreaktion im Liquor cerebro-
spinalis. Klin. Wschr., S. 1309, 1925.
114. " Die Theorie der Kolloidenreaktionen
im Liquor cerebrospinalis. Zschr. f.
Immun. Forsch. T. 44, S. 75, 1925.
115. Kroeger, H. and The precipitin content on the protein
Hektoen, L., fraction of immune serum. Proc. Soc. f.
Exp. Biol. & Med. T. 24, p. 352, 1927.
116. Landszeiner, K., Zur Frage der Spezifität der Immunre-
aktion und ihrer kolloidchemischen Er-
klärbarkeit. Biochem. Zschr. Bd. 50,

XVIII

1913, S.176.

117. Landsteiner, K. On the specificity of agglutinins and
and James van precipitins. Journ. of. Exp.Med. T,40,
der Scheer., p.91, 1924.
118. Lansteiner, K. Observations on the specific part of
and Levene, P.A., the heterogenetic antigen. Journ. of
Immunol., T.10, p.731, 1925.
119. Landsteiner, K. On the antigen of red blood corpuscles.
and van der II. Flocculations reactions with alco-
Scheer, J., holic extracts of erythrocytes. Journ.
of Exp.Med.T.42, p.123, 1925.
120. Landsteiner, K. On the specific substance of the chole-
and Levene, P., ra vibrio. Proc.Soc. f. Exp. Biol. a.
Med. T.24, p.248, 1926.
121. Lemos Monteiro, L'immunisation anti-tétanique par la
J. méthode des toxoides. C.R. Soc. Biol.
T.92, p.309, 1925.
122. Levy, E. und Beiträge zur Lehre der Agglutination.
Bruns, H., Berl. kl.Wschr.No.23, S.491, 1897.
123. London, E. et Nouvelle méthode de séparation des
Aristowsky, W., toxines, en particulier de la tétano-
toxine. C.R.Soc.Biol.T.69, p.756, 1917.

124. Löwenstein, E., "Über aktive Schutzimpfung bei Tetanus durch Toxoide. Zschr. f. Hyg. u. Infkr. Bd.62, S.49, 1909.
125. " Beitrag zur Frage der aktiven Schutzimpfung beim Meerschweinchen mittels ungiftigen Tetanustoxins. W. kl. Wschr., S.514, 1916.
126. Madsen, Th. et Schmidt, S., Sur "l'avidité" du sérum antidiphthérique. Annal. Pasteur, T.40, p.300, 1926.
127. Malvoz, E., Recherches sur l'agglutination du bacillus typhosus par des substances chimiques. Annal. Pasteur, T.11, p.582, 1897.
128. Marie, A., Recherches sur la toxine tétanique. Annal. Pasteur, T.11, p.591, 1897.
129. Martin, L., Sallimbeni, Frasey, D., Essai sur la vaccination des chevaux par la toxine tétanique chauffée. C.R. Soc. Biol. T.66, p.567, 1914.
130. Meyer, G., Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Wärme auf die Toxine und Antitoxine der Diphtherie, des Tetanus und der Dysenterie. Deutsche

Tierärztl. Wschr., S.572, 1921.

131. Michaelis, L.u.
Davidsohn, H., Die Abhängigkeit spezifischer Fällungsreaktionen von der Wasserstoffionenkonzentration. Biochem. Zschr., Bd.47, S.59, 1912.
132. Moloney, P.J.
and Beecher
Weld, C., Diphtheria toxin-antitoxin flocculation (Ramon test). Journ. of Pathol. & Bact. T.28, p.655, 1925.
133. Morgenroth, J., Untersuchungen über die Bindung von Diphtherietoxin und Antitoxin, sowie über die Konstitution des Diphtheriegiftes. Berl. kl. Wschr. Bd.41, No.20, S.526, 1904.
134. " " Über die Wiedergewinnung von Toxin aus seiner Antitoxinverbindung. Berl. kl. Wschr., Bd.42, S.1550, No.50, 1905.
135. Muttermilch, S.
et Ferroux, R., Action de l'émanation du radium sur le groupe antigène de la toxine tétanique. C.R.Soc.Biol.T.93, p.611, 1925.
136. Nakata, M. Über Immunisierung mit atoxischen Bouillonkulturfiltraten der Diphtherie und Tetanusbazillen. Zschr. f.Immun.

- Forsch., Bd.45, S.402, 1925.
137. Nattan-Larrier
et Lepine, P., Étude comparative de l'action d'un
sérum précipitant sur les sérums de la
mère et du foetus. C.R.Soc.Biol. T.98,
p.924, 1928.
138. Nelis, P., Atténuation et pouvoir antigène de la
toxine diphtérique traitée par diverses
substances. Annal. Pasteur, T.40, p.555,
1926.
139. Neufeld, , Agglutination der Pneumokokken. Zschr.
f.Hyg.u.Infkz.Bd.40, S.54, 1902.
140. Nicolle, Ch., Recherches sur la substance agglutinée.
Annal. Pasteur, T.12, p.161, 1898.
141. " Suite d'expériences relatives au phéno-
mène de l'agglutination des microbes.
Annal. Pasteur, T.18, p.209, 1904.
142. Nicolle, M., Précipitation mutuelle des toxines et
Debains, E. et de leurs antitoxines. C.R.Acad.d. Sc.,
Césari, E., T.169, p.1433, 1919.
143. Nicolle, M., Césari, E., Toxines et antitoxines. Paris, Masson,
1919.
Jouan, C.,
144. Nicolle, M. et Colloides-Catalyse-Antigènes-Anticorps.
Césari, E.,

- Annal. Pasteur, T.36, p.463, 1922.
145. Nicolle, M. et Césari, E.,
Remarques sur le titrage des sérums thérapeutiques. Annal. Pasteur, T.36, p.747, 1922.
146. Niederhof, P.,
"Über die gleichartige chemische Natur der bei verschiedenen Flockungsreaktionen auftretenden Flocken. Arbeit aus d. Staatsinstitut f. exp. Therapie. Frankf. a/M. H. 12, S. 51, 1921.
147. Nouredine, O.,
Essais sur le dosage du pouvoir toxique des toxines diphtérique et tétanique à l'aide d'une réaction colorimétrique. C.R. Soc. Biol. T.98, p.498, 1928.
148. Ohashi, T.,
"Über den Einfluss des Benzoescharzes auf die serologische Reaktionsfähigkeit von Lipoiden, unter besonderer Berücksichtigung der Serodiagnostik der Syphilis. Zschr. f. Immun. Forsch., T.44, S. 377, 1925.
149. Otto, R. und Sachs, H.,
"Über Dissoziationserscheinungen bei der Toxin-Antitoxinverbindung. Zschr. f. Exp. Pathol. u. Ther. Bd.3, S.19, 1906.

XXIII

150. Otto, R. und Hetsch, H., Die staatliche Prüfung der Heilsera und des Tuberkulins. G. Fischer, Jena, 1921.
151. Pesch, K. und Simhowitz, H., Praktische Bedeutung und theoretische Grundlagen der Koliagglutinationsreaktion. Zschr. f. d. Ges. Exp. Med. Bd. 50, H. 3-4, 1926.
152. Pick, E., Zur Kenntnis der Immunkörper. Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie, Bd. I, S. 351, 1902.
153. Pico, C. E. et Ferrari, F., Le phénomène de Danysz, obtenu avec des sérums de pouvoir antitoxique fort et faible. C. R. Soc. Biol. T. 93, p. 1115, 1925.
154. Potter, F., La vaccination antidiphthérique à l'aide de la toxine chauffée. C. R. Soc. Biol., T. 76, p. 895, 1924.
155. Povitzky, O., Specificity of Ramon flocculation test in Scarlet fever. Arch. of Path. a. Labor. Medic. T. IV, p. 484, 1927.
156. Przesmycki, F., Lipowska, Siera-kowski St., Sur l'ultrafiltration des toxines diphthériques. C. R. Soc. Biol., T. 98, p. 1231, 1928.

157. Ramon, G., Flocculation dans un mélange neutre de toxine-antitoxine diphtérique. C.R.Soc. Biol., T.86, p.661, 1922.
158. " Sur une technique de titrage in vitro du sérum antidiphtérique. C.R.Soc.Biol. T.86, p.711, 1922.
159. " A propos du titrage in vitro du sérum antidiphtérique par la flocculation. C.R. Soc.Biol. T.86, p.813, 1922.
160. " Sur la concentration du sérum antidiphtérique et l'isolement de l'antitoxine. C.R.Soc.Biol.T.88, p.167, 1923.
161. " Pouvoir flocculant et pouvoir toxique de la toxine diphtérique. C.R.Soc.Biol. T,89, p.2, 1923.
162. " Sur le pouvoir flocculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine diphtérique rendue anatoxique (anatoxine). C.R.Acad.Sc.T.177, p.1338, 1923.
163. " Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtériques. Pouvoir flocculant et propriétés immunisantes. Annal.Pasteur, T.38, n.1, 1924.

164. Ramon, G., Des anatoxines. C.R. Acad. Sc. T. 178, p. 1436, 1924.
165. " Sur l'anatoxine diphtérique et sur les anatoxines en général. Annal. Pasteur, T. 39, p. 1, 1925.
166. Ramon, G. et Descombey, P., Sur l'appréciation de la valeur antigène de la toxine et de l'anatoxine tétanique par la méthode de flocculation. C.R. Soc. Biol. T. 95, p. 434, 1926.
167. Ramon, G. et Grasset, E., La réaction de flocculation et le dosage du pouvoir antivirulent du sérum antidiphtérique purifié. C.R. Soc. Biol. T. 95, p. 436, 1926.
168. Ramon, G., A propos de la vitesse de flocculation du sérum antidiphtérique vis-à-vis de la toxine spécifique. La Presse Médicale, No. 59, 1927.
169. " Sur la spécificité et la signification du phénomène de flocculation dans les mélanges toxo-antitoxine diphtérique. La Presse Médicale, No. 57, 1927.
170. " A propos de la vitesse de flocculation du sérum antidiphtérique vis-à-vis de

la toxine spécifique. C.R.Soc.Biol.T.97,
p.635, 1927.

171. Ramon, G., Martin, R.,
Lafaille, A., Contribution à l'étude de l'immunité
vis-à-vis du streptocoque dit scarlati-
neux, C.R.Acad.Sc.T.186, p.1452, 1923.
172. Ramon, G., De la valeur comparée de l'anatoxine
diphthérique et du flocculat anatoxine-
antitoxine pour la production de l'immu-
nité antitoxique spécifique. C.R.Soc.
Biol.T.98, p.351, 1928.
173. " De l'influence sur l'anatoxine diph-
térique de la précipitation par certains
agents chimique. C.R.Soc.Biol. T.98,
p.354, 1928.
174. Ramon, G. et Zoeller, Ch., Réflexes conditionnels et immunité anti-
toxique. C.R. Soc. Biol. T.99, p.765,
1928.
175. " Sur la stabilité des propriétés de
l'anatoxine diphthérique. R.R. Soc. Biol.
T.98, p. 1504, 1928.
176. Renaud, M., Pouvoir neutralisant des savons sur le
venin de Cobra (cryptotoxine venimeuse),

XXVII

- C.R.Soc.Biol.T.99, p.496, 1928.
177. Renaux, E., Sur la flocculation de la toxine diphtérique par le sérum antidiphtérique. C. R. Soc. Biol. T.90, p.964, 1924.
178. " Considération sur la préparation et le titrage du sérum antidiphtérique. Arch. intern. de med. exp., T.2, p.135, 1925.
179. " Contribution à l'étude de la réaction de fixation dans les mélanges de toxine et d'antitoxine. Annal. Pasteur, T.42, p.356, 1928.
180. Reymann, G.C., Untersuchungen über Tetanosphasmin und Tetanolysin. Zschr. f. Immun. Forsch. Bd.50, S.31, 405, 1927.
181. Römer, P., Antitoxin und Eiweiss. Zschr. f. Immun. Forsch. Bd.13, S.260, 1912.
182. Rona, P. und György, P., " Über die Einwirkung von Elektrolyten auf die Ricinagglutination. Biochem. Zschr., Bd.105, S.120, 1920.
183. Rona, O. und Lippmann, F., Über die Wirkung der Wasserstoffionen-konzentration auf den Flockungsvorgang beim positiven und negativen Eisenshydroxydsol. Biochem. Zschr. Bd.147,

XXVIII

S.163, 1924.

184. Rosenau, M. and Anderson, J., The Standardisation of tetanus toxin. Hygienic Laboratory, Washington, 1902.
185. Sachs, H. und Georgi, W., Beiträge zur Serodiagnostik der Syphilis mittels Ausflockung durch cholesterinierte Extrakte. Arbeiten aus d. Institute f. Exper. Therapie. H.10, S.5, 1920.
186. Sachs, H. und Klopstock, A., Die serologische Differenzierung von Lezithin und Cholesterin. Biochem. Zschr., Bd.159, S.491, 1925.
187. " " Nochmals zur Frage der Entstehung und des Wesens der syphilitischen Blutveränderung. D.med. Wschr. No.10, S.394, 1927.
188. Sbarsky, B. und Jermoljeva, Z., Zur Kenntnis des Mechanismus der Immunitätserscheinungen. III. " Über den Einfluss einiger Aminosäuren auf die Wirkung des Tetanustoxins. Biochem. Zschr. T.182, p.180, 1927.
189. Sbarsky, B., Subkowa, L., Einfluss des Chinins auf die Adsorption des Diphtherietoxins durch die Erythrocyten. Biochem. Zschr., Bd.161, S.406, 1925.

190. Scheer, van der J., Flocculation reaction with immune sera produced by injection of organ emulsions. Journ. of Immunol. T.10, p.735, 1925.
191. Schilley, G., Studies in agglutination. III. On the mechanism of the agglutination of bacteria by specific agglutinativ serum. Journ. of Exp. Med. T.44, p.667, 1926.
192. Schlossberger, H. Untersuchungen über die Bindungsver- und Wichmann, F.,hältnisse von Dysenterietoxin und Dysenterieantitoxin. Zschr. f. Hyg. u. Infkt. T.107, S.716, 1927.
193. Schmidt, H., Die mathematische Formulierung der zwischen Diphtherietoxin und Antitoxin sich abspielenden Flockungsreaktion. Zbl. f. Bakt. Orig., Abt. I. Bd. 94, S.38, 1925.
194. " Methoden der Wertbestimmung von Diphtherietoxin und Antitoxin. Zschr. f. Kinderheilk. Bd. 39, H. 2/3, 1925.
195. " Zur Kenntnis der Natur der Diphtherie-Toxin-Antitoxin-Flockung. Zschr. f. Immun. Forsch. u. Exp. Ther., Bd. 48, S. 217, 1926.
196. " Die Schutzimpfung gegen Diphtherie mit

einem neuen Impfstoff, TAF. Zbl.f.Bakt. Orig., Abt. I, Bd. 97, S. 63, 1926.

197. Schmidt, H. und Scholz, W., Studien zur Kenntnis der Eigenschaften von Diphtherie-Toxin-Antitoxin-Gemischen. I. Die Beziehungen zwischen der Neutralisation in vivo (L₀) und der Neutralisation in vitro (L₁) bei Diphtheriegiften. Arch.f.Hyg. Bd. 95, S. 308, 1925.
198. " " Studien zur Kenntnis der Eigenschaften von Diphtherie-Toxin und Antitoxin-Gemischen. II. Über den Einfluss der Temperatur und des Lagerens auf Diphtherie-Toxin-Antitoxin-Gemische. Arch.f. Hyg. Bd. 95, S. 339, 1925.
199. " " Studien zur Kenntnis der Eigenschaften von Diphtherie-Toxin-Antitoxin-Gemischen. III. Die Beziehung der direkten Giftwirkung des Diphtherietoxins zu seiner Bindungsfähigkeit mit Antitoxin. Zugleich ein Beitrag zur Vorstellung über die Natur des Diphtherietoxins. Arch.f.Hyg.. Bd. 96, S. 172, 1925.

200. Schmidt, H. und Scholz, W., Studien zur Kenntnis der Eigenschaften von Diphtherie-Toxin-Antitoxin-Gemischen. IV. Die Bedeutung der Zone bei der Ausflockung von Di-T-A-Gemischen. Arch. f. Hyg. Bd. 96, S. 135, 1925.
201. " " Studien zur Kenntnis der Eigenschaften von Diphtherie-Toxin-Antitoxin-Gemischen. V. Die immunisierende Wirkung der bei der Diphtherie-Toxin-Antitoxinbindung auftretenden Flocken. Arch. f. Hyg., Bd. 96, S. 251, 1925.
202. Schmidt, S., Sur le titrage du sérum antidiphthérique. C.R. Soc. Biol. T. 88, p. 105, 1923.
203. " Remarques sur la technique de titrage du sérum antidiphthérique d'après la méthode de Ramon. C.R. Soc. Biol. T. 90, p. 1178, 1924.
204. " Sur la production de toxine diphtérique dans le bouillon Martin. Ann. Pasteur, T. 39, p. 875, 1925.
205. " Contribution à l'étude du procès de neutralisation entre toxines et anti-

- toxines. C.R. Acad.Sc. T., 185, p. 1080, 1927.
206. Schmidt, S., Vitesse de flocculation et vitesse de neutralisation du sérum antitétanique vis-à-vis de la toxine tétanique. C.R. Acad. Sc., T. 184, p. 1138, 1927.
207. " Le phénomène de flocculation des toxines diphtérique et tétanique vis-à-vis de leurs antitoxines. Annal. Pasteur, T. 42, p. 63, 1928.
208. Scholz, W., Weitere Erfahrungen bei der Auswertung des Diphtherieheilserums mittels der modifizierten Ramonschen Flockungsreaktion. D.med. Wschr. Jg. 49, No. 50, S. 1512, 1923.
209. " Über die Brauchbarkeit der Flockungsreaktion für die Auswertung antitoxischer Sera (insbesondere des Diphtherieantitoxins). Zbl. f. Bakt., Orig., Abt. I, Bd. 91, S. 72, 1924.
210. Schubert, J., Studien über die Entgiftung von Tetanus-toxin, Ricin und einige Alkaloiden. M-med. Wschr., S. 888, 1927.
211. Schumacher, J., Über Entgiftung von Diphtherie und Teta-

notoxin. D.med.Wschr., S.310, 1915.

212. Sdrodowski Studien über Diphtherieanatoxin. Zbl.
und Chalapina, f.Bakt. Orig., Abb.I, Bd.103, S.200,
1927.
213. Silber, L. und Zur Theorie der Komplementbindung.
Tschernow- Ref. Zbl. f. Bakt., Bd.87, S.100, 1927.
chwostoff.,
214. Société des Rapports sur les recherches sérolo-
Nations. giques. 1923.
Organisation
d'Hygiène.,
215. Sommer, E., Sommer, The purification of botulinum toxin.
H. and Meyer, K., Journ. of Infect. Dis. T.39, p.345., 1926.
216. Sordelli, A. et Titrage du sérum antidiphthérique par
Serpa, R., la méthode de Ramon. C.R. Soc. Biol. T.91,
p.1043, 1924.
217. Stassano, H., Dénaturation des toxines et des antigènes
microbiens en général par le chauffage
usuel au bainmarie. C.R. Soc. Biol., T.93,
p.1387, 1925.
218. Taniguchi., Die Theorie der Wassermannreaktion.
Japan Med. World. Ref. D.med. Wschr.,
S.1128, No.27, 1924.
219. Vaillard, L., Sur l'inoculation aux animaux du bacille

- tétanique dépourvu de toxine. C.R.Soc. Biol., T.43, p.623, 1891.
220. Vaillard, L., Sur l'immunité contre le tétanos. C.R. Soc. Biol., T.43, p.147, 1891.
221. " Sur quelques points concernant l'immunité contre le tétanos. Annal. Pasteur, T.6, p.224, 1892.
222. Vidal, F. et Sicard, A., Etude sur le sérodiagnostic et sur la réaction agglutinante chez typhiques. Annal. Pasteur, T.11, p.353, 1897.
223. Watson, A.F. The precipitation and some properties and Langstaff, of purified diphtheria toxoid. Biochem. E., Journ. Vol.20, p.763, 1926.
224. Weill-Hallé et Lemaire, H., Antitoxine et précipitine. C. R.Soc. Biol., T.58, p.407, 1906.
225. Weinberg, Prévôt, et Goy, A., Flocculation des sérums agglutinants par les filtrats de cultures microbiennes. C.R.Soc.Biol., T.90, p.329, 1924.
226. Weinberg, M. et Barotte, J., Recherches sur les sérums antitoxiques et antimicrobiens. C.R.Soc.Biol., T.185, p. 406, 1907.
227. Weinberg, M. et Ginsbourg, B., Données récentes sur les microbes anaer

- bies et leur rôle en pathologie. Paris, Masson, 1927. (Monogr. de l'Inst.Past.)
228. Weinberg, M. Synergie des anticorps, C.R.Soc.Biol.
et Prévot, A., T.99, p.569, 1928.
229. Weinberg, M. et Synergie des anticorps. Annal.Pasteur,
Barotte, J., T.42, p.619, 1928.
230. Wells, Gideon, Les Aspects chimiques de l'immunité.
N., Traduit par L.Boëz-Paris, Gaston Doin,
1928.
231. Welsh, D.A. and On the weight of Precipitum obtainable
Chapman, H.G., in Precipitin Interactions with small
weights of Homologous Protein. Proceed.
of the Roy. Soc., Ser.B., Vol.80, p.161,
1908.
232. Went, S., Über die agglutinierende Wirkung der
Serumfraktionen. Zschr.f. Immun. Forsch.
u.Exp. Ther., Bd.35, S.503, 1923.
233. Wolf-Eisner, A. Dosierung der experimentellen Tetanus-
und Johr, I., infektion; ihre Bedeutung für die Serum-
therapie. M.med.Wschr.No.30, 1926.
234. Wolf, I., Experimentelle Erzeugung komplementbin-
dender Antikörper gegen Fettstoffe ein-

facher Konstitution. D.med. Wschr.No.21,
S.876, 1927.

235. Wolf, C.G.L. and Rideal, E.K.,
Precipitation phenomena and the Wassermann reaction. Journ. of Hyg. T.25, p. 366, 1926.
236. Zinssow, H., and Jonny, S.W.,
On the possible importance of colloidal protection in certain phases of the precipitation reaction. Journ. of Exp. Med., T.17., p.396, 1913.

T e z e s .

1. Jo kāds organs ir bagātāks ar retikuloendoteliāliem audiem (aknas, liesa), jo ātrāk tas atbrīvojas no mikroorganismiem.

2. BCG baciļu ekto plazma ir mazāk izturīga un nabagāka ar specifiskām vielām nekā tuberkulozes baciļu ekto plazma, kā to pierāda sudraba impregnācijas metode.

3. Skarlatīnas streptokokam toksīna produkcēšanai ir nepieciešams haimoglobīns.

4. Zili zaļo strutu baciļu (pyocyaneus) klasificēšanai pēc krāsu variācijām klasiskā G e s s a r d 'a metode nav pietiekoša.

5. Tuberkulozes baciļu acidorezistenci nav iespējams satricināt, audzinot tos uz bezslāpekļa barotnēm.

6. Īsto un neīsto difterijas baciļu diagnozi var atvieglot, lietojot ar lakmsu krāsotu V e i l l e n 'a agaru.

7. Ikterohaimoragiskā spirochētā, ķermenim sabrūkot, attīstās izturīgi graudiņi.

8. Skarlatīnas streptokoku toksīna izvērtēšana cilvēka ādā nedod vienlīdzīgus rezultātus individuāli dažādās reakcijas dēļ.

9. Bacīļu uzglabāšana un ilgstoša izmešana no organisma ir atkarīga no kaulu smadzeņu infekcijas.

10. Vēdera tīfa galvenie izplatītāji Latvijā ir bacīļu nesēji un izmetēji.

