

KLAUS JENSEN

BEKÆMPELSE AF
INFEKTIONSSYGDOMME



I O O Å R

STATENS SERUM INSTITUT 1902-2002

Bekæmpelse af infektionssygdomme

Statens Serum Institut 1902-2002

Klaus Jensen

Bekæmpelse af infektionssygdomme

Statens Serum Institut 1902-2002



Klaus Jensen

Bekæmpelse af infektionssygdomme – Statens Serum Institut 1902-2002

Copyright © Statens Serum Institut 2002

Reproduktion og tryk: Interprint, København

Forlagsredaktion: Liza Ljungberg Sørensen

Grafisk tilrettelægning og omslag: Dorte Krogh/Lene Perez, Krogh & Co

Tegninger: Dorte Krogh, Krogh & Co efter idé af Klaus Jensen

Illustrationer, hvor intet andet er angivet: Statens Serum Institut/Klaus Jensen

Side 94: "Den syge pige" malet af Ejnar Nielsen. Statens Museum for Kunst

Side 124: "Badende drenge. Solskin. Skagen. Studie. 1892". P.S. Krøyer.

Den Hirschsprungske Samling

Bogen er sat med: FFScala

Printed in Denmark 2002

ISBN: 87-17-03659-3

Bogen er udgivet i anledning af Statens Serum Instituts 100-års jubilæum. Denne udgave er bragt i boghandlen gennem NYT NORDISK FORLAG ARNOLD BUSCK A/S.

Mangfoldiggørelse af indholdet af denne bog eller dele deraf er i henhold til gældende dansk lov om ophavsret ikke tilladt uden forudgående aftale med udgiveren.

Udgiver:

Statens Serum Institut

Artillerivej 5

2300 København S

www.ssi.dk

Forlægger:

Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck A/S

Købmagergade 49

1150 København K

nnf@nytnordiskforlag.dk • www.nytnordiskforlag.dk

Indhold

Forord	7
Tiden var moden.	II
 1. Fra hesteserum til molekylærbiologi	
Difteri	18
Stivkrampe	49
Pneumokokinfektioner	57
 2. Biologisk standardisering, immunologisk grundforskning, epidemibekæmpelse og epidemiologisk forskning	
Biologisk standardisering	66
Immunologisk grundforskning	73
Epidemiologi	81
 3. En målrettet indsats i bekæmpelsen af en folkesygdom	
Tuberkulosens bekæmpelse	96
 4. Kan man udrydde infektionssygdomme?	
Vacciner og vaccination	126
Kopper (variola).	131
Levende eller dræbte vacciner	135
Kighoste	139
Mund- og klovsyge	142
Poliomyelitis, børnelammelse	145

5. Fra Wassermann, Weil og Widal til ELISA, PCR og hybridisering. Den diagnostiske virksomhed ved Statens Serum Institut	
Syfilis	160
Diaréysygdomme og levnedsmiddelinfektioner	169
Ornithose, brucellose og toksoplasmose	183
Virussygdomme.	189
 6. Fra penicillin til plasmider. Den danske model	
Det klinisk mikrobiologiske speciale under udvikling	206
Hospitalsinfektioner og skærpet sygehushygiejne.	217
Resistensproblemer og begrænsning af antibiotikaforbruget.	231
 7. Fra spejderblod til højtrensede plasmaprodukter. Klinisk immunologi	
Blodtypeserologi og blodtransfusion	240
Blodprodukter	251
Autoimmunsygdomme og vævstyper	261
Infektionsimmunologi	268
 8. Fra Aschheim-Zondeks graviditetstest til prænatal diagnostik og genetisk kortlægning	
Hormoner og stofskiftesygdomme	276
 Epilog	287
Register	290

Forord

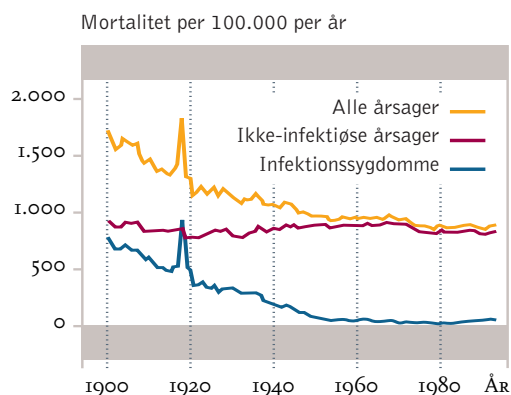
Statens Serum Institut blev indviet for hundrede år siden den 9. september 1902. Det er dermed et af de ældste institutter af sin art, idet Pasteurinstituttet i Paris blev oprettet i 1888 og Robert Koch-Instituttet i Berlin i 1891. Siden er der oprettet mange lignende nationale og regionale institutter, men kun få har været i stand til at overleve og udvikle sig.

Statens Serum Institut startede som et laboratorium for fremstilling af difteriserum, og det har gennem årene udviklet sig til en national og international bioteknologisk forsk-

FIGUR 1
Statens Serum Institut 1902.



FIGUR 2
Statens Serum Institut 2002.
Foto: Bjørn Wennerwald.



FIGUR 3

I løbet af det århundrede, Statens Serum Institut har eksisteret, er den årlige dødelighed af samtlige årsager næsten halveret. Hvis man deler årsagerne op i infektioner og alle andre årsager, ses det, at bekæmpelsen af infektionssygdomme har forårsaget hele faldet. Bemærk spidsen på kurven i 1918. Den var forårsaget af den spanske syge. Kurven viser forholdene i USA. Lignende tal gælder for Europa. Gengivet efter Armstrong et al. Jama, 1999; 281: 61-66.

nings-, produktions- og servicevirksomhed. Institutet spiller i dag en fremtrædende rolle i det internationale samarbejde i bekæmpelsen af infektionssygdomme, og Institutet har i løbet af årene været hjemsted for en stor og internationalt anerkendt forskning. Statens Serum Institut har i hundrede år været en institution på verdensplan med et helt usædvanligt flot ry, og det har været i stand til at opretholde en betydelig produktion og eksport af vacciner og andre biologiske produkter.

Statens Serum Institut blev startet netop som en ny tid begyndte. De smitsomme sygdomme havde hærgnet i årtusinder, men nu var der tændt håb om en effektiv forebyggelse og behandling, et håb, som er blevet bekræftet til overmål. Nutidens ungdom vokser op uden frygt for difteri, kopper, kolera, tyfus og pest, uden tuberkulose, spedalskhed, knoglemarvsbetændelse, gigtfeber og hjerteklapbetændelse. Koppesygdommen er udryddet på verdensplan, polio, difteri og mæslinger vil formentlig være udryddet i løbet af få år. Vi er effektivt beskyttet mod en lang række infektionssygdomme via forbedret hygiejne og ernæring. Et omfattende vaccinationsprogram beskytter børn og unge, gamle og svækkede. Epidemiologisk overvågning giver mulighed for opdagelse og bekæmpelse af epidemier, nationalt og internationalt. Det diagnostiske system fører til hurtig afklaring af infektionssygdommenes årsager, og behandling med antibiotika til hurtig helbredelse. Sygehushygiejnen overvåges, og med-



FIGUR 4
Københavns Epidemihospital
Blegdamshospitalet ca. 1890.
De syge børns forældre venter
på besked. Medicinsk-Historisk
Museum.

En realistisk skildring i dagspressen af en
difteriepidemi i 1890, et besøg på Blegdams-
hospitalet af "Ignotus". Siden 1950 er
der kun forekommet 4 tilfælde af difteri i
Danmark, alle importerede.

POLITIKEN
15.12.1890

**Mellem Dødssyge
Et Besøg ved Midnat**

Ude bag ved St Johanneskirken, skjult bag høje Mure og indsvøbt i det dybe Mørke står vi foran Porten til det store, lidet kendte Hospital. Ved denne Tærskel er det, at Mødrene nu, da Difteritisen foruroligende griber om sig, hver Dag overgiver deres Børn i fremmede Hænder og med forgrædte Øjne taber dem af syne. Selv maa de ikke komme længere end til Porten. De kunde ellers bringe det forfærdelige Smitsstof med sig hjem.

Tæt ved Lægernes Badeværelse er et stort Rum, hvor de syge Børns Forældre søger Lægerne, der efter smaa medbragte bøger giver de fortvivlede Besked. Når man hører, at der i dette øjeblik ligger 200 Børn på Hospitalet, og at gennemsnitlig 40 Børn af 100 bliver baaret bort som Lig, saa forstaar man, hvilke hjerteskrærende Scener, der fra Dag til Dag foregaar mellem disse Mure. Alle ængstelige Ansigter retter sig mod Lægen, naar han træder ind.

I Munden paa hverandre spørger Mødrene om deres Børn. Det regner ned med Spørgsmaal, og Enhver gruer for det korte Svar.

fødte sygdomme diagnosticeres og forebygges i stigende grad. Vi er rustet til at hjælpe udviklingslandene med at bekæmpe deres sundhedsmæssige problemer, og nyopdukkede infektionssygdomme som HIV kan begrænses og bekæmpes. Kort sagt en utrolig succeshistorie.

Historien om baggrunden for oprettelsen af Statens Serum Institut er fortalt i festskriftet ved Instituttets åbning, og Instituttets historie er fortalt i anledning af 10-års jubilæet, 25-års jubilæet, 50-års jubilæet og endog 90-års jubilæet, som om man havde bekymring for, om den gamle dame nåede 100-års fødselsdagen! Dermed er Instituttets historie fortalt, hvad angår bygninger, begivenheder og personer.

Ved 100-års jubilæet skal historien fortælles på en anden måde: Hvordan lykkedes det at opklare, forebygge, behandle og bekæmpe infektionssygdommene? For hver enkelt af de store infektionssygdomme skal historien fortælles fra Instituttets start til nutiden, og fremtidsperspektiverne skal omtales. Det er håbet, at historien dermed bliver levende og fængslende, så at nutidens læsere kan blive optændt af kampens glød og af den frygtelige fjendes hærgen og derved bringes til at forstå den sejrige kamp.

Vi er privilegerede i forhold til for hundrede år siden, hvor infektionssygdomme og død og frygt for epidemier hørte hverdagen til, og hvor hvert andet barn døde som følge af infektionssygdomme, inden det nåede

5-års alderen. Vi er så privilegerede, at vi end ikke tænker på, at infektionssygdommene kan vende tilbage, at det er en dynamisk balance, hvor de nuværende gunstige forhold er betinget af en konstant overvågning, forskning og udvikling.

Med andre ord: Vi er ved at miste motivationen for en fortsat indsats mod infektionssygdommene. Det er håbet, at denne jubilæumsbog kan bidrage til at forstærke motivationen.

Der er skabt viden og teknologi til at bekæmpe infektionssygdommene hos det enkelte privilegerede menneske i de udviklede lande. Hvis vi ønsker en fortsat gunstig udvikling, må vi ud og bekæmpe infektionerne hvor de stadig findes: I udviklingslandene, under sult, tørke, krig og naturkatastrofer, i overbefolkede områder, blandt flygtninge og fattige. Mikroorganismer kender ingen grænser. Så længe infektionssygdommene findes disse steder, udgør de den alvorligste trussel for befolkningen, hindrer udvikling og fremskridt og er som en ulmende ild, der hurtigt kan spredes til vores del af verden.

Målet for Statens Serum Institut for de næste 100 år må være at medvirke til, at vi kan nå lige så langt på globalt plan, som vi nu er nået på lokalt plan.

Tiden var moden

Bakteriologiens guldalder

Perioden fra ca. 1860 til 1900 kaldes med rette bakteriologiens guldalder. Vel havde Antoni van Leeuwenhoek fra Delft allerede omkring 1660 opfundet mikroskopet og set, at naturen myldrede med mikroskopiske organismer, men han satte ikke disse i relation til sygdomme. Italieneren Lazzaro Spallanzani viste hundrede år senere (ca. 1760), at alle disse usynlige småkravl ikke opstod af sig selv, men at alt liv kom fra levende organismer, der var i stand til at formere sig.

Ved indvielsen af Statens Serum Institut havde
Professor Carl Julius Salomonsen
skrevet en kantate, hvori han hyldede Pasteur.

Han kom! – og han tyded
Den ulæste Skrift,
Og øved med Vælde
Bedrift på Bedrift.
Han dyrked og høsted
Det brogede Flor,
Der myldrer usynligt
I Blod som i Jord.

Saa lyped de Tanker
Fra Mesterens Sind,
Så sprængtes de Skranker
Som Taage for Vind;
De pestsvangre Kolber
Fra nær og fra fjern
Dem vendte hans Snille
Til Fæste og Værn!

Og ildfulde Svende
De fulgte hans Bud;
Ret aldrig får Ende
Den Hær, som drog ud
At plukke i Kampen
Den lægende Frugt
Og forske ved Lampen,
Som aldrig blir slukt.

FIGUR 5
Pasteur i sit laboratorium.
Malet 1885 af Albert
Edelfeldt. Paris, Sorbonne.



FIGUR 6

Robert Koch i laboratoriet ca. 1890.



Der skulle gå endnu hundrede år, før det store videnskabelige gennembrud fandt sted. Det skyldtes den franske kemiker Louis Pasteur, som udarbejdede den mikrobiologiske teknik, hvormed han kunne påvise, at mikroorganismer var involveret i så betydningsfulde processer som alkoholforgæring og vinproduktion og i silkeormenes sygdom *pebrine*. I 1863 lykkedes det Pasteur endeligt at modbevise teorien om den spontane generation, at liv kan opstå spontant. Dette arbejde førte til anvendelsen af sterile substrater og til dyrkning af mikroorganismer. Pasteur studerede forrådnelsesprocessen og viste, at forrådnelse kan forebygges ved at dræbe de mikroorganismer,

som forårsager nedbrydningsprocesserne. Dette inspirerede den skotske kirurg Joseph Lister til opdagelsen af antiseptikken (1887), hvormed man kunne forebygge sårinfektioner, vel nok det hidtil største fremskridt inden for kirurgien.

Pasteur forudsage, at man nu ville kunne forebygge eller helbrede alle de sygdomme hos mennesker og dyr, som skyldtes mikroorganismer, men endnu havde han ingen beviser på, at denne spådom kunne gå i opfyldelse. På samme tid spændte de russiske moujikker stadig fire enker for en plov og jog de arme kvinder til at trække en plovfure ved midnattid rundt om landsbyen for at standse epidemierne.

Robert Koch, landsbylægen fra Wollstein i Østpreussen, var den første, som førte bevis for, at mikroorganismer forårsagede sygdomme hos dyr og mennesker, og at sygdommene smittede ved, at mikroberne overførtes fra de syge til de sunde individer. I 1876 påviste han, at en stavformet bacille var årsagen til miltbrand, og at den i de døde dyrekroppe dannede særligt modstandsdygtige sporer, som kunne overleve under indtørring og smitte andre dyr og mennesker. Han viste, hvorledes denne frygtelige og udbredte sygdom kunne forebygges ved at brænde eller begrave de døde dyr.



FIGUR 7

Koleraen i Firenze. Medicinsk-Historisk Museum.

Robert Koch blev hurtigt anerkendt for sin indsats. Han fik et laboratorium og assistenter og gik i gang med yderligere at udvikle den bakteriologiske teknik. Han lærte at dyrke og ren-dyrke mikroorganismer, og han opdagede farve-metoder, hvormed han kunne se mikro-organismerne i mikroskop. Nu var grundlaget lagt for opdagelsen af de forskellige infektions-sygdommes årsager. Koch selv påviste tuberkelbakterien i 1882 og kolerabakterien i 1883 i tilslutning til den frygtelige epidemi, som lagde Alexandrias og Cairos gader øde. Hans assistent Friedrich Loeffler påviste difteri-bakterien i 1884, og i løbet af de næste få år påviste man den ene bakterie efter den anden som årsag til de forskellige infektionssygdomme. Friederich Loeffler og Paul Frosch fandt mund- og klovtsygevirus i 1898. Inden århun-dredskiftet havde man også påvist virus som årsag til en række andre sygdomme. Rickettsier var påvist som årsag til blandt andet plettyfus, og parasitter var fundet som årsag til blandt andet malaria og sovesyge.

Pasteur påviste, at man ved at indpode smitstoffer, som man på forskellig måde havde afsvækket, kunne skabe immunitet mod de pågældende sygdomme. Han udviklede vaccine mod hønsekolera (1880), miltbrand (1881) og hundegalskab (1885).

Pasteurs medarbejdere Émile Roux og Alexandre Yersin påviste i 1889 difteritoksinet, og danskeren Knud Faber påviste stivkram-petoksinet. Allerede året efter berettede Robert



FIGUR 8

Koleralejren på "Glaciet" mellem Vester- og Nørreport, København 1853. Medicinsk-Historisk Museum.

Kochs medarbejdere Schibasaburo Kitasato og Emil von Behring om fremstillingen af difteri- og tetanusantitoksin (*tetanus* stivkrampe, *anti-toksin* modgift) og om disse antitoksiners beskyttende virkning over for sygdommen difteri.



FIGUR 9
Pesten i Rusland 1879 var bragt dertil med kosakker fra den transkaukasiske krig. 18.000 soldater var udkommanderet til at opretholde karantænen. Medicinsk-Historisk Museum.

Udpluk fra dagspressens omtale af epidemier 1870 til 1890.

		POLITIKEN 15.11.1887	
		Mæslingeepidemien i Kjøbenhavn Mæslingeepidemien er nu i Aftagende. Ialt er der siden Epidemiens Begyndelse først i Juni anmeldt 9.351 Tilfælde samt 453 Dødsfald. De fleste Dødsfald træffer Aldersklassen 1-5 Aar.	
		POLITIKEN 09.02.1888	
		Diphteritisepidemien Diphteritis tiltager i Kjøbenhavn, Blegdams-hospitalet er overfyldt.	
BERLINGSKE TIDENDE 07.01.1870			
Koppeepidemi 80 Tilfælde af Kopper i Taarbæk, Brede, Lundtofte og Virum. Det drejer sig om milde Tilfælde.			
		BERLINGSKE TIDENDE 14.01.1879	
		Pesten i Rusland Pest i Astrakhan, 95% Dødelighed, Gaderne over-saaet med Lig, som ingen tør komme nær. Pesten er bragt dertil med Kosakker fra den transkaukasiske Krig. Der er indført streng Karantæne, 18.000 Soldater er udkommanderet til at af-spærre Omraadet.	
		BERLINGSKE TIDENDE 26.07.1883	
		Choleraen i orienten Ifølge Telegrammer til "Times" er der hidtil ialt død i følgende Byer: I Cairo (368.000 Indbyggere) 1.800 Mennesker, Damiette (34.000 indbyggere) 1.800. Ialt er der i Ægypten død 6.566 Personer. Khediven Tewfik Pascha besøgte Kaserner og Hos-pitaler og talte opmuntrende Ord til Cholerapatienterne.	

De store epidemier

Nu havde man for første gang viden om infektionssygdommenes årsager og smitemåder, om forebyggelse ved vaccination og om behandling med antitoksinholdigt serum. Pasteurs optimistiske udsagn om en fremtid med effektiv bekæmpelse af infektionssygdomme syntes at være inden for rækkevidde. Samtidig hærgede frygtelige epidemier, værst var vel her i Danmark koleraepidemien i København i 1853. I løbet af 16 uger blev 7.219 personer angrebet, 4.737 døde. Denne epidemi førte til en gennemgribende sanering af de hygiejniske forhold i København, byen blev udbygget uden for voldene, og epidemien var den indirekte anledning til opførelsen af Kommunehospitalet i 1859-63. Kommunehospitalet skulle også fungere som epidemi-hospital, men viste sig under tyfusepidemien i 1871 hurtigt at være alt for lille til dette formål, hvorfor Københavns kommune opførte "Epidemihospitalet Blegdamshospitalet", som stod færdig 1879.

Blegdamshospitalets historie er uløseligt knyttet til Statens Serum Instituts historie, og dette hospital vil blive omtalt flere gange, først i tilslutning til difterieepidemien i 1890 (se side 18).

Som det fremgår af det lille udpluk af avis-artikler fra 1870 til 1895 fortsatte epidemiernes hærgen. I disse år tiltog især difteri i heftighed og optrådte med en dødelighed på op imod 50%. Det var difterien, som indirekte gav stødet til etableringen af Statens Serum Institut. Denne sygdoms historie er uløseligt knyttet til dette institut og skal derfor fortælles samtidig med beretningen om Instituttets første tid.



FIGUR 10
Epidemihospitalet Blegdamshospitalet, opført 1879 på Blegdamsfælleden i København. Medicinsk-Historisk Museum.

Serum

Calful Salomon





FRA HESTESERUM TIL MOLEKYLÆR BIOLOGI



*Minde bemærkningen
A. Fackel*

Difteri

Et besøg på Blegdams-
hospitalet under difteri-
epidemien beskrevet
af "Ignotus". Fortsat
fra side 9.

Difteri er en af menneskehedens ældste svøber. Hippokrates beskrev 400 år f.Kr. de karakteristiske symptomer ved difteri i form af dannelse af læderagtige membraner i svelget og struben, som kan forårsage kvælning. Difteri varierer imidlertid i sværhedsgrad. I perioder forekommer kun lette tilfælde, mange er sunde smittebærere, og symptomerne kan ikke skelnes fra almindelig halsbetændelse. I andre peri-

oder er det en ondartet sygdom, som optræder i epidemier med op til 60 procents dødelighed. Den ondartede difteri følges ofte af lammelser af musklerne og beskadigelse af hjertemusklen, som kan føre til pludselig død. Disse symptomer forårsages af difteribakteriernes giftstof (difteritoksin) og optræder som regel 1-3 uger efter, at den akutte svælgdifteri er overstået.

En sådan difteriepidemi optrådte i København i 1890. Uddrag fra Politiken (side 9 og denne side) beskriver denne epidemi, som den blev oplevet ved et besøg på Blegdams-hospitalet.

POLITIKEN 15.12.1890
Mellem Dødsyge Et Besøg ved Midnat ... Fra denne Stue gaar vi nu ind i Haven, en stor Park, der om Sommeren indbydende breder sig med Blomsterbede og Budskads. Spredt rundt om i denne Park finder vi de 15 Pavilloner, hvor i de smaa Senge Barn ved Barn kæmper deres svare Kamp. Vi træder ind. Dæmpede Gasblus brænder over Sengene, mellem hvilke Vaagekonen, der har rejst sig, kommer os imøde. Som alt andet i dette Rum, forekommer det os, at hun bærer Dødens Mærke. Stilfærdigt viser hun os om fra Seng til Seng. Hvad vi ser her, kan ikke skildres: Småbørn, der med Sølvørret stukket ned igennem Struben stirrer op imod os, eller over os med store gennemsigtige Glasøjne. Ansigter, hvor de barnlige Træk forinden Døden faar et oldingeagtigt Udseende. Runde, hvide Hoveder, der kastes hid og did paa Lejet. Barnelegemer krympende sig i Smærte, en Smærte, der ikke kan lindres gennem Klage, thi Barnet,

Loeffler dyrker difteribakterien

Under en tilsvarende epidemi i Berlin lykkedes det i 1884 for Robert Kochs medarbejder

der aander gennem Sølvørret, kan vel bevæge Læberne, men ikke frembringe nogen Lyd. Kun gennem bevægelse med de smaa Hænder viser Børnene, at Halsen sammensnøres. Da iler Vågekonen til, Trækker Røret op og stikker Gåsefjeren ned for derved at befri Luftrøret for dets hvide Slim. Vi går fra Hus til Hus. Overalt det samme Syn: Arme Børn, der kæmper mod den stærke Død. Op vi forstaar Mødrenes Skræk for denne rædselsfulde Sygdom, der snart dræber straks, snart dræber under Barnets Reconvalescens. Efter Difteritis følger næsten altid Lamhed i Ganen eller Hjærtet. Naar man tror et lille Barn er helbredet, overraskes det pludseligt af Hjærtelamhed, tumler om paa gulvet i sin Leg, død.

Friederich Loeffler at dyrke en stavformet bakterie fra membraner, som han hentede op fra de døde børns struber. Loeffler havde selv opfundet det substrat til dyrkning af difteribakterier (koaguleret kalveserum), som anvendes den dag i dag. Han kunne imidlertid ikke påvise denne bakterie andre steder, specielt ikke i de syges blod. Loeffler fremsatte derfor den formodning, at sygdommen skyldes et kraftigt giftstof, som dannes af difteribakterierne. Denne formodning lykkedes det ikke for Loeffler at bevise.

Émile Roux påviser difteritoksinet

Det lykkedes derimod for en af Pasteurs medarbejdere, den da 30-årige Émile Roux, som arbejdede ihærdigt videre med Loefflers teori. Roux påviste et kraftigt giftstof (difteritoksinet) i et bakteriefrit filtrat af den bouillon, som han



FIGUR 12

Friederich Loeffler, Robert Kochs medarbejder, som påviste difteribakterierne i 1884. Som dr. Paul de Kruif skriver i *Mikrobejægere*”, havde Loeffler et så martialskeg, at det var i vejen, når han skulle mikroskopere. Medicinsk-Historisk Museum.



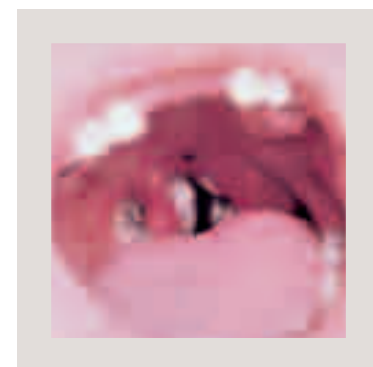
FIGUR 13

Émile Roux, Pasteurs medarbejder, som påviste difteritoksinet i 1889. Medicinsk-Historisk Museum.



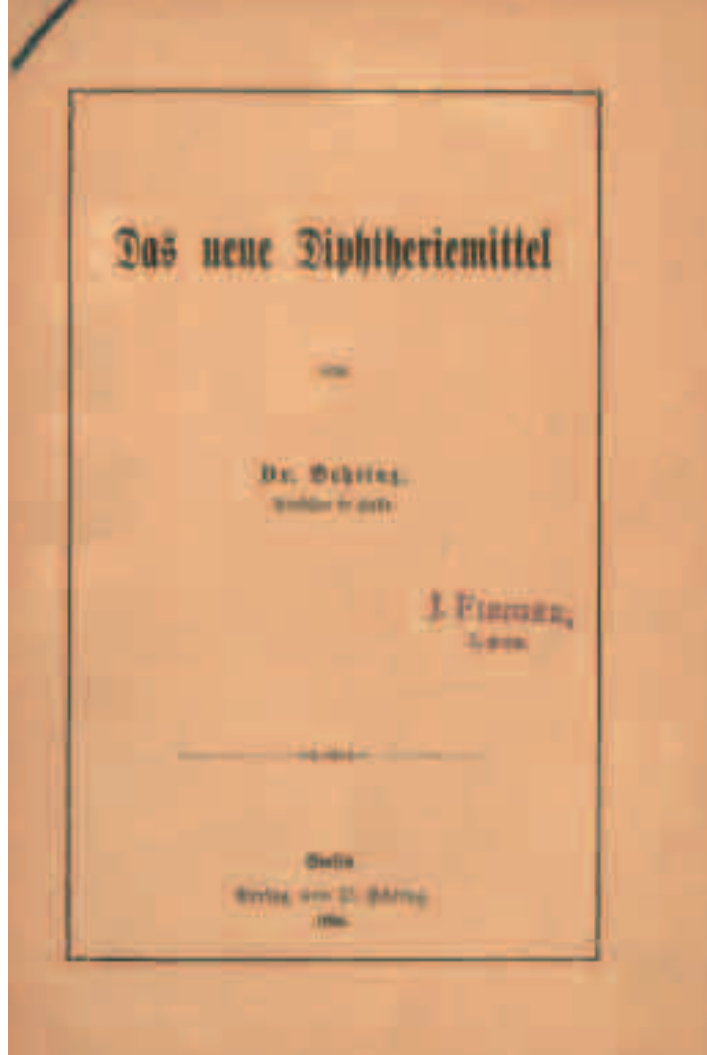
FIGUR 11

Der fjernes difterimembraner. Medicinsk-Historisk Museum.



FIGUR 14

Et kig ned i svælget hos et barn med svælgdifteri. Man ser belægningerne på de opsvulmede, betændte slimhinder. Difteri er ofte ledsaget af voldsomme smerter i svælget og kvælningstilfælde.



FIGUR 15

Emil von Behrings monografi om difteriantitoksin fra 1894. Bemærk den danske nobelpristager Johannes Fibigers stempel på forsiden.

kemiske midler, han forsøgte sig med, var lige så giftige for forsøgsdyrene som de kulturer af difteribakterier, som han indpodede i dem. Ganske enkelte af forsøgsdyrene overlevede dog forsøgene, og disse forsøgsdyr viste sig da at være uimodtagelige for fornyet indpodning. Behring viste, at der i dyrene var dannet en modgift (et *antitoksin*), som var i stand til helt at neutralisere difteritoksinets giftvirkning.

Antitoksiner:

De første ugiftige lægemidler med virkning direkte på sygdommens årsag

Emil von Behring og hans medarbejder japaneren Shibasaburo Kitasato, der arbejdede med stivkrampetoksinet, beskrev de antitoksiske sera i 1890. Antitoksinerne, som de påviste i de immune dyrs serum, kunne efter indsprøjtning i andre dyr beskytte disse dyr mod henholdsvis difteri og stivkrampe. Hvis det antitoksiske serum blev tilført inden indpodningen med difteri eller tetanus, var beskyttelsen absolut. Blev det givet tidligt under infektionen kunne det afbøde symptomerne og afkorte sygdommene. De antitoksiske sera virkede på forsøgsdyr, men resultaterne af gennemprøvningen på mennesker lod vente på sig, fordi offentligheden var skeptisk efter Robert Kochs forhastede meddelelse om en helbredende behandling af tuberkulose (se side 97). Yderligere blev udviklingen hæmmet af

Emil von Behring påviser difteriantitoksinet

Der herskede på denne tid en kappestrid mellem Pasteurs institut i Paris, og Robert Kochs institut i Berlin. Meget forståeligt på baggrund af den bitterhed, som krigen i 1870 havde efterladt mellem de to lande. En af Kochs unge medarbejdere, Emil August von Behring, arbejdede på opfordring af Koch med at finde et lægemiddel mod difteri. Det viste sig, at alle de



FIGUR 16
Emil von Behring,
Robert Kochs
medarbejder,
som påviste
difteriantitoksinet
i 1890.

indædt modstand fra én af samtidens anerkendte videnskabsmænd, patologen Rudolf Virchow.

Imidlertid lykkedes det at fremstille stadig mere potente sera, især som følge af Paul Ehrlichs systematiske undersøgelser af immuniseringsprocessen og hans metode til måling af antitoksinindholdet (se side 66). Med dette forbedrede serum opnåedes overbevisende resultater (se uddrag fra Berlingske Aften nedenfor).

I 1894 berettede Émile Roux fra Pasteurinstituttet om de udmærkede resultater, som serumbehandlingen havde givet på et af Paris' difterihospitaler. På Pasteurinstituttet anvendte man heste til produktion af difteriserum. Hermed var det muligt at fremstille serum i stor mængde og også serum med større indhold af antitoksin. Difteriserum blev udleveret gratis til de franske læger, som rapporterede tilbage om virkninger og bivirkninger.

Omtale i Berlingske Aften 28.09.1894 af gennemprøvningen af difteriserum på mennesker. Udtalelser af Behring og Ehrlich.			
BERLINGSKE AFTEN 28.09.1894			
Diphteritis Megen Opsigt have tvende Foredrag vakt, som for faa Dage siden ere blevne holdte i Wien af Professorerne Behring og Ehrlich. ... Prof. Behring fra Halle tog først Ordet og bemærkede bl.a., at Blodserum-Therapien var kaldet til at udfylde en Lacune i den medicinske Videnskab. Han	havde allerede fra den Tid, da Prof. Robert Koch foretog sine Forsøg, gaaende ud paa i den levende Organisme at dræbe Bakterier, foretaget andre, der nærmest gik ud paa at bekjæmpe de Fremtoninger, der vare en Følge af Bacteriegiften ... Prof. Ehrlich (Berlin) udtalte, at den Behringske Therapi	havde store Resultater at opvise. Hovedvanskeligheden ved Anvendelse hos Mennesker havde i Begyndelsen været at tilvejebringe Midlet saaledes, at det havde tilstrækkelig Lægekraft. Det var lykkedes Dr. Wassermann i Berlin at opnaa dette. I Berlin var der blevet gjort Forsøg på 5 Hospitaler. Af 72 Diphteritis-	patienter, der ikke behandledes med Serum, døde 25; af 78, der i Sygdommens to første Dage behandledes med Serum, døde derimod kun 2 ... Naar Serum anvendes, synker Temperaturen strax og ved friske Tilfælde opnaaes normal Puls allerede den første Dag.

De første forsøg med difteriserum i Danmark

Carl Julius Salomonsen, den rette mand på det rette tidspunkt

Professor ved Københavns Universitet Carl Julius Salomonsen, som var leder af Universitetets Laboratorium for Medicinsk Bakteriologi, var en internationalt anerkendt pioner inden for mikrobiologien og derudover en usædvanlig handlingens mand. Opmuntret af Roux' gunstige resultater drog han i september 1894 til Pasteurinstituttet for at studere det nye vidundermiddel. Salomonsen anfører selv, at han på Pasteurinstituttet fik lejlighed til at sætte sig ind i alle detaljer vedrørende fremstillingen af antitoksisk serum. På dette tidspunkt var man i gang med at sætte en produktion op mange andre steder i Europa og Amerika, og alle vogtede på deres hemmeligheder, hvori mod Pasteur og hans medarbejdere udviste en prisværdig videnskabelig åbenhed om deres metoder.

Efter sin hjemkomst ansøgte Salomonsen undervisningsministeriet om en bevilling på 10.000 kr. til fremstilling af antidifterisk se-

rum i Danmark og til oplæring af et par yngre medarbejdere i den nye serologiske teknik. Ansøgningen blev imødekommet og beløbet stillet til rådighed på finansloven for 1895-96.

Dr. Madsen bliver ansat som assistent

Allerede i november måned 1894 oprettede Salomonsen en seroterapeutisk afdeling af Universitetets Laboratorium for Medicinsk Bakteriologi i Ny Vestergade 11. Han ansatte den da 24-årige nybagte læge Thorvald Madsen som assistent. Thorvald Madsen og hans lillesøster havde haft difteri i 1889; han blev indlagt på Blegdamshospitalet, men hans lillesøster var for medtaget til at flytte, og hun døde i hjemmet få dage efter. Formodentlig var det denne ulykkelige hændelse, der fik Thorvald Madsen til at hellige sig interessen for difteriantitoxin. Han meldte sig til et kursus i klinisk bakteriologi hos professor Salomonsen, og herfra rekrutterede Salomonsen ham til opgaven med at fremstille difteriserum.

Der blev indrettet et laboratorium i to mindre portværelser i Universitetets Laboratorium for Medicinsk Bakteriologi i Ny Vestergade og indkøbt heste, som blev opstaldet på landbohøjskolen. Det viste sig, at der var mange vanskeligheder forbundet med at fremstille serum med tilstrækkeligt højt antistofindhold. De anvendte difteribakterier gav en meget lunefuld toksinproduktion. Hestene varierede i



FIGUR 17

Dr.med. Th. Madsen
aftapper serum.

Tegning fra Politiken
d. 12.02.1897.



FIGUR 18

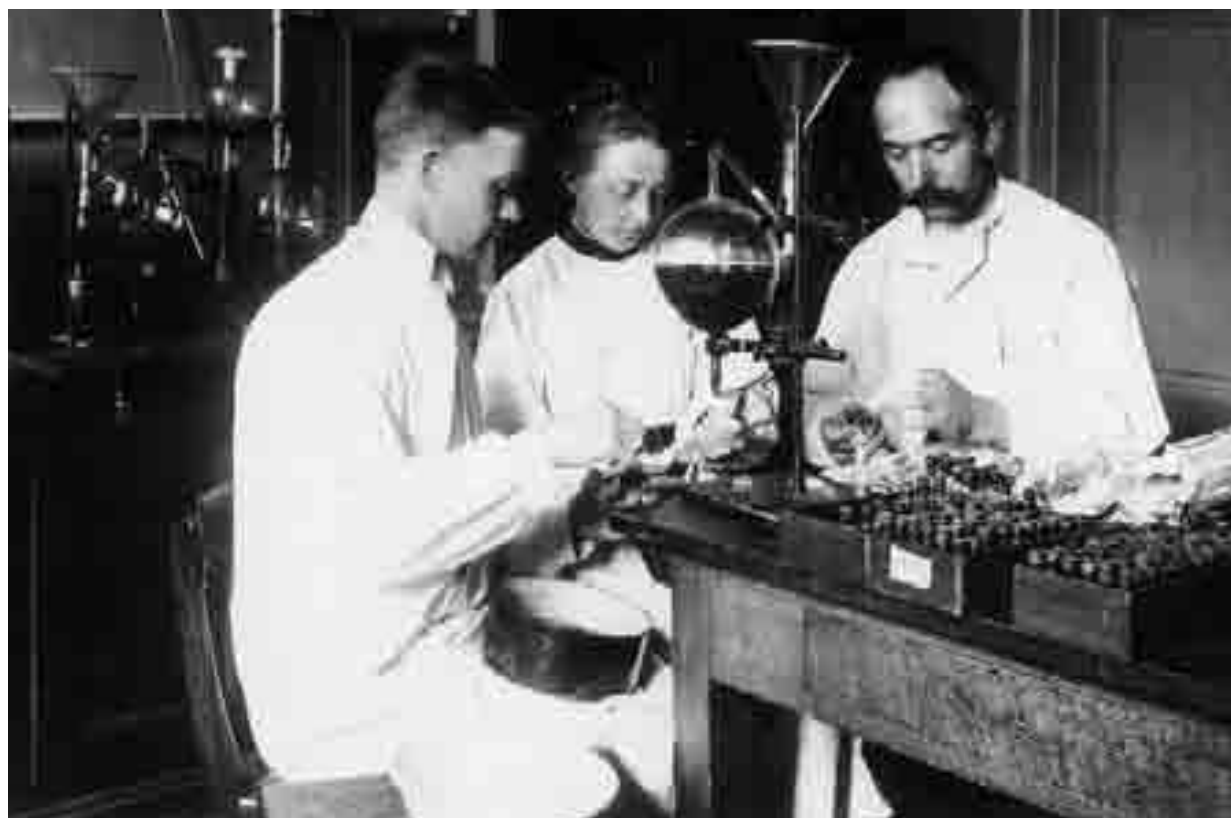
Professor Carl Julius Salomonsen afholder kursus i medicinsk mikrobiologi i universitetets institut i Ny Vestergade. Det var det første kursus af sin art i verden. Til højre bag laboratoriebordet professor Salomonsen, stående Johannes Fibiger og Knud Faber. Maleri af T. Jessen 1895. Det Nationalhistoriske Museum på Frederiksborg, Hillerød.

følsomhed for toksinet, og antitoksinproduktionen viste store individuelle variationer fra den ene hest til den anden. Thorvald Madsen gennemførte på rekordtid en serie forsøg med at klarlægge de optimale betingelser for produktion af antiserum. Han forsvarede allerede i 1896 sin disputats "Experimentelle Undersøgelser over Difterigiften" og indledte et samarbejde med den svenske biokemiker Svante

Arrhenius vedrørende den fysisk-kemiske baggrund for antitoksinernes binding til toksin.

Under et ophold i Berlin hos Poul Ehrlich lærte Thorvald Madsen om målemetoder for antitoksin. Det blev grundlaget for hans senere store interesse for fremstilling af internationale standarder for biologiske præparater (se side 68).

FIGUR 19
Serumaftapning i den
nyindrettede
seroterapeutiske
afdeling i Universitetets
Laboratorium
for Medicinsk
Bakteriologi i Ny
Vestergade 11.
Dr. Thorvald Madsen,
underassistent
Frk. Louise Høeg
og laboratoriekarl
N. Rasmussen.



Dansk difteriserum gennemprøves på Blegdamshospitalet

Allerede i juni 1895 blev de første portioner antidifterisk serum sendt til afprøvning på Blegdamshospitalet (se uddrag fra Politiken d. 23. oktober 1894 og 12. februar 1897 side 26). Efter de preliminære forsøg gennemførte Johannes Fibiger en stor sammenlignende undersøgelse over effekten af difteriantitoxin.

FIGUR 20

Svante Arrhenius og Thorvald Madsen
i gården til Universitetets Laboratorium for
Medicinsk Bakteriologi i Ny Vestergade 11.

Den svenske kemiker Svante Arrhenius
tildeltes Nobelprisen i kemi i 1903.



FIGUR 21

Frokost i laboratoriet.

Dr. G. Dreyer og dr. Th. Madsen.

POLITIKEN
23.10.1894

Difteriserum'et paa Blegdamshospitalet

Som af Borgmester Borup oplyst ved Borgerrepræsentationens Gaarsmøde, har man været saa heldig at komme i Besiddelse af nogle Portioner af det tyske Difteriserum, med hvilket der i de seneste Dage er anstillet Forsøg på Blegdamshospitalet. Foreløbig foreligger kun fire Forsøg, der desværre ikke er faldet saa heldig ud, som man efter Beretningerne fra Udlandet havde kunnet haabe, idet tre af fire Patienter døde, medens den fjerde kom sig.

POLITIKEN
12.02.1897

Samtale med Professor Søren Th. Sørensen Blegdamshospitalet

"Efter mange Forsøg, som vi har gjort, og efter at vi daglig har anvendt Midlet i godt to Aar, synes Serum efter min Mening med Fordel at kunne anvendes i visse Klasser af Tilfælde og navnlig paa visse Stadier i Sygdommen. Selv om kun dette skulle være Tilfældet, fremgår, at Lægemidlet kan faa en stor Betydning, og det er mig en Tilfredsstillelse at kunne fremhæve, at vore bedste Resultater er opnaaede i det sidste halve Aar under Anvendelsen af dansk Serum."

Patienter, som blev indlagt på lige dato, fik den sædvanlige bedst mulige standardbehandling, medens patienter, indlagt på ulige dato, desuden blev behandlet med serum. Undersøgelsen løb fra 13. maj 1896 til 13. maj 1897. I alt indgik 484 patienter med bakteriologisk påvist difteri i undersøgelsen; af 239 patienter, der blev behandlet med serum, døde 8, af 245 patienter i kontrolgruppen døde 30.

Denne undersøgelse er senere blevet internationalt anerkendt som den første randomiserede og kontrollerede kliniske undersøgelse. Den blev gennemført, inden statistiske metoder var blevet indført, og er siden blevet kritiseret af G. Rasch i 1951. Rasch var i en lang årrække biostatistiker ved Statens Serum Institut. Han betvivlede resultatet, men en nylig analyse foretaget af Nordic Cochrane Centre i anledning af 100-året for undersøgelsen rehabiliterer Fibigers forsøg.

Der er ingen tvivl om, at serumbehandlingen var en kæmpe succes, dels fordi man her havde det første virksomme lægemiddel mod en frygtelig sygdom, dels fordi anvendelsen af serum faldt sammen med en betydelig afsvækelse af difterisygdommen. En sådan aftagende

Den første presseomtale af forsøg med difteriserum i Danmark.

virulens (evne til fremkaldelse af sygdomssymptomer) ses efter store epidemier. Men de milde tilfælde af difteri blev af befolkningen og lægerne taget til indtægt for det antitoksiske serums virkning. Efterspørgslen efter serum steg og steg, og produktionen kunne dårligt følge med. I 1900 produceredes 5.036 doser, og i 1901 6.305 doser, hvilket er en flot bedrift under de primitive forhold, men langt fra nok til at dække behovet i Danmark.

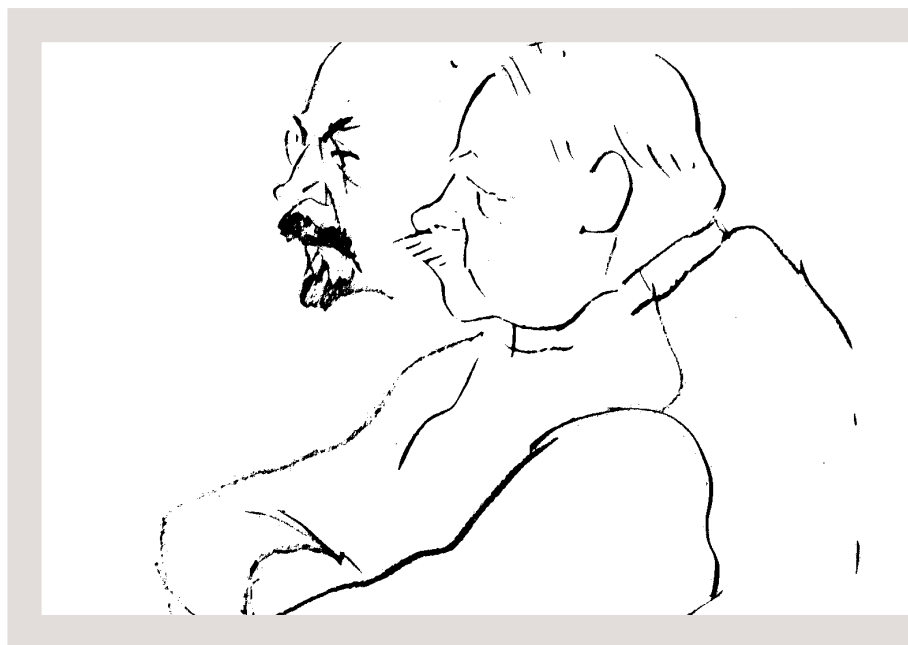
Krav om forøgelse af produktionen

Danske sygehuslæger med dr.med. O. Bruun fra Esbjerg i spidsen opfordrede til en udvidelse af det seroterapeutiske laboratorium, så alle landets læger kunne blive forsynet med gratis difteriserum. Dette initiativ blev fulgt op af professor Salomonsen, som havde betydelige politiske forbindelser, og hans assistent, den unge dr. Madsen, som ikke alene var en talentfuld forsker, men som søn af den daværende krigsminister V.H.O. Madsen heller ikke var

uden støtte fra de højere politiske magter. Allerede i 1898 havde de udset sig et areal tilhørende 2. artilleriregiments kaserne på Amager Fælled som velegnet til placering for et serumterapeutisk institut. Det lægevidenskabelige fakultet drøftede planerne. Man mente ikke, at universitetets laboratorium skulle være en fabrik for lægemidler! Man var bange for, at det ville gå ud over studenterundervisningen. Derimod fandt man det hensigtsmæssigt, at produktionen skulle være en statsopgave og henlægges under sundhedsvæsenet, som dengang sorterede under justitsministeriet.

FIGUR 22

Professor Johannes Fibiger, som gennemprøvede det danske difteriserum på Blegdamshospitalet hos professor Søren Th. Sørensen. Fibiger fik i 1926 tildelt Nobelprisen i medicin for sin kræftforskning. Den anden person på billedet (i forgrunden) er professor Knud Faber, som opdagede tetanustoksinet. Medicinsk-Historisk-Museum.





FIGUR 23

Andet Artilleriregiments artilleriskole
på Amager Fælled ca. 1890.

FIGUR 24

Envelopevej, "den dækkede vej", som senere blev til
Amager Boulevard. 10.000 kvadratalen af grunden til højre
for lygtepælen blev overdraget til bygning af det nye
"Institut for Tilvejebringelse af antidifterisk Serum".



Professor Salomonsen plæderede for, at et nyt institut skulle bevare en tilknytning til universitetet, således at det righoldige biologiske materiale, som et sådant institut ville komme i besiddelse af, også kunne anvendes i undervisningen af studenter og læger. Tillige gjorde Salomonsen gældende, at det nye institut ikke alene skulle producere difteriserum, men også forestå udforskning og produktion af andre bakteriegifte og deres modgifte for det danske sundhedsvæsen.

Der blev nedsat et folketingsudvalg til behandling af sagen. Formand for udvalget var stabslæge Rørdam, og blandt medlemmerne fandtes I.C. Christensen og Alberti.

Krigsministeriet ved general Tuxen gav tilsagn om et areal på 10.000 kvadratalen af artillerikasernens grund ved "Envelopevej" (nu Amager Boulevard).

Statens Serum Institut oprettes

Ved lov af 20. marts 1901 vedtoges oprettelsen af et institut for tilvejebringelse af antidifterisk

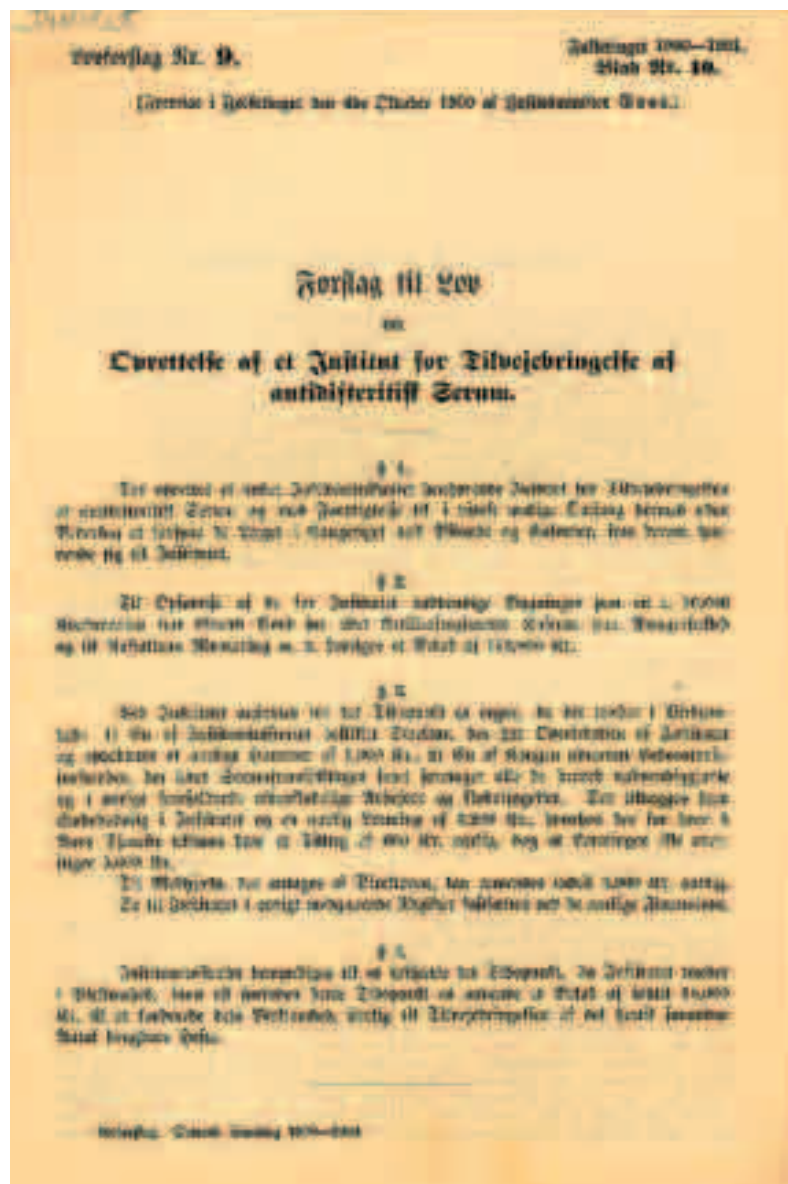
FIGUR 25

Lov af 20. marts 1901 om oprettelsen af et institut for tilvejebringelse af antidifterisk serum.

serum. Til opførelsen af en laboratoriebygning, en staldbygning og et mindre dyrehus bevilgedes 172.800 kr. Selv om beløbet i dag synes meget beskedent, lykkedes det for arkitekt A. Clemmensen og Ingeniør A. Karsten at opføre et smukt, funktionelt og velindrettet bygningskompleks. Hovedbygningen er i palæstil og er i dag efter 100 år stadig velfungerende som laboratoriebygning. I tilgift er det en arkitektonisk perle, som pryder København, og som via Instituttets bomærke er kendt over hele jorden.

Det var i loven besluttet, at Instituttet skulle drives af staten, sortere under justitsministeriet og ledes af en af justitsministeriet udnævnt direktør. Som direktør udnævntes Professor Carl Julius Salomonsen, en stilling, som han bestred indtil 1909. Det er karakteristisk for Salomonsen, at han gik ind for sine planer og fik dem gennemført i en fart; først fik han oprettet Universitetets Laboratorium for Medicinsk Bakteriologi i 1886, dernæst "Serotherapeutisk Laboratorium", så Statens Serum Institut, og ikke så snart var dette i god gænge, før han kastede sig over sit egentlige hovedværk, indførelsen af faget almindelig pathologi ved Københavns Universitet, og opførelsen af "Institut for Almindelig Pathologi" i tilslutning til det nye Rigshospital (1910).

Til at forestå Instituttets daglige ledelse ansattes ved kongelig udnævnelse en laboratoriedirektør. Det var pålagt Salomonsen at producere antidifterisk serum og tillige ud-



danne yngre medarbejdere i den dertil hørende teknik. Også denne opgave lykkedes, idet det blev den unge dr.med. Thorvald Madsen, der blev laboratoriedirektør. Fra 1909 blev Thorvald Madsen enedirektør og ledede og udbyggede Institutet, indtil han trak sig tilbage som 70-årig.

Avisomtaler af indvielsen af Statens Serum Institut. Artiklen fra "Socialdemokraten" har bestemt ikke huet dr. Thorvald Madsens far krigsminister, general V.H.O. Madsen, som var til stede ved festen. Ingen havde sikkert forestillet sig, at Statens Serum Institut ville "erobre" både Artillerikasernen og Faste Batteri.

	SOCIALDEMOKRATEN 09.09.1902 Serum-Anstalten indvies i Dag Midlet mod Difteritis Københavns Befæstning gør i Dag et mægtigt Skridt fremad. Ude på Amager ved Voldgraven og den saakaldte dækkede Vej, midt ind imellem den ufrugtbare Militarismes unyttige skrammel har Kulturen skudt en af sine Forposter frem: Statens Serumanstalt, der indvies i Eftermiddag Kl. 13. Her, flankeret af Gevær-fabrikken, Skydeskolen, Artilleri-kasernen og Faste Batteri, hvor de tunge Kanoner rasler forbi og uniformerede Mennesker bevæger sig i tom Travlhed. Her har Fremskridtet rejst et Fort til Forsvar for By og Land. Og dersom vi gjorde flere af den Slags "Spadestik" kunne der endelig med Tiden blive Tale om et befæstet København. Serum-Anstalten er rejst mod en af vore værste Fjender: Difterien ...
VORT LAND 10.09.1902 Indvielsesfesten paa den dækkede Vej Naar den nye Langebro bliver færdig er den dækkede vejs Dage talte som Vej betragtet, men endnu er den en fredelig Voldidyl, der kun af og til skræmmes op af et raslende Artilleriforspand. I Gaar fik Stedet imidlertid en Forsmag paa det Storstadsliv, der nærmer sig. Ved Ettiden strømmede nemlig en Mængde honorable Folk ud for at åbne det nye Statens Serum Institut ...	

Indvielsen

Statens Serum Institut blev indviet d. 9. september 1902 og blev straks taget i brug efter en indvielsesfest, hvori der deltog talrige fremragende forskere, heriblandt Paul Ehrlich, som var Salomonsens gode ven, og som havde hjulpet med måling af toksin og antitoxin. Ved indvielsen forelå der et festskrift udgivet af Carlsbergfondet under redaktion af Carl Julius Salomonsen. I sit forord skriver Salomonsen:

*Statens Serum Institut er en Aflægger
af Universitetets Laboratorium
for Medicinsk Bakteriologi.*

*Gjennem dette Festskrift
sender Moder Laboratoriet
sin Hilsen til det nye Institut
med de bedste Ønsker for
dets fremtidige Virksomhed i
Videnskabens og
Lægekunstens Tjeneste.*

Festskriftet indeholdt blandt andet artikler af Thorvald Madsen og Svante Arrhenius om toksin-antitoxin-reaktionens fysisk-kemiske natur og difteritoxinets molekylvægt; arbejder, som må anses for at være pionerarbejder inden for immunkemien.

I sin indvielsestale fremhævede Salomonsen betydningen af, at staten gennem sin ind-

FIGUR 26

Festskrift i anledning af indvielsen.

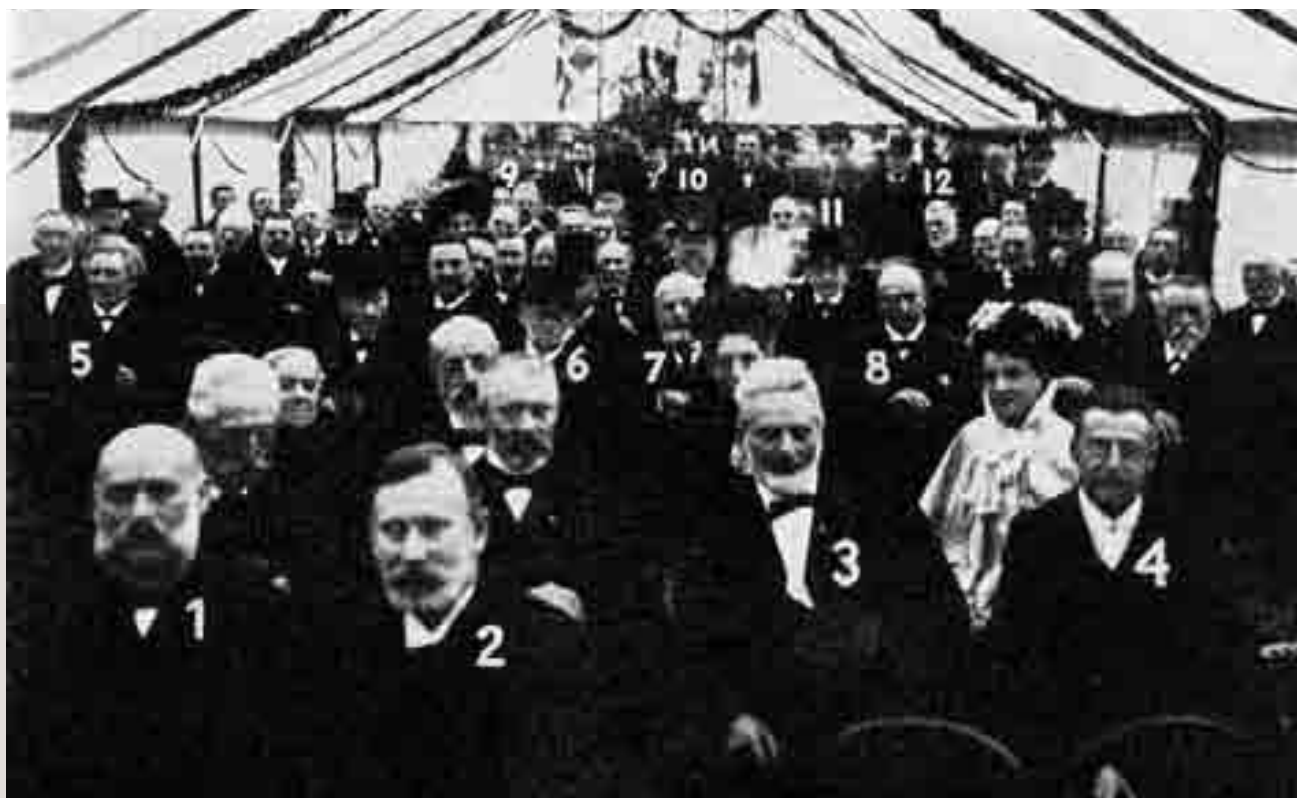


FIGUR 27

Samtidigt billede fra Artilleriskolens ekscerplads. Man genkender let Statens Serum Instituts parkeringsplads. Københavns Bymuseum.

sats sikrede forsyningen med difteriserum til befolkningen i Danmark og Sønderjylland, på Island, Grønland og Færøerne samt i de danske kolonier. Salomonsen fremhævede også, at man ved oprettelsen af Statens Serum Institut ville muliggøre, at der udvikledes en dansk ekspertise og forskning inden for serumbehandling, mikrobiologi og immunologi. Han forudså en eksplosiv udvikling inden for diagnostik og behandling af infektionssygdomme. I stedet for passivt at finansiere de udenlandske medicinalfirmaer ved køb af deres produkter, ville vi nu selv blive i stand til at forbedre difteriserum og udvikle nye produkter. Denne udtalelse må ses på baggrund af hans erfaringer med hemmelighedskræmmeri og dyre og upålidelige sera fra de tyske medicinalfabrikker.

FIGUR 28
Fra indvielsen
af Statens
Serum Institut
09.09.1902.
De indbudte
gæster samlet
i et telt i haven.
Blandt gæsterne
ses Paul Ehrlich
(2).



Efter Salomonsens festtale besøgte man det nye institut og beundrede især den smukke rene hestestald, hvor hestene stod på halmmåtter og bar gyldenbrune dækkener forsynet med instituttets segl.

Efter besigtigelsen spredtes forsamlingen, man aflagde sig formiddagsdragten, som var høj hat og jaket, iførte sig kjole og hvidt og mødtes om aftenen til festmiddag på Den Kongelige Skydebane.

Næste dag samlede dr. Thorvald Madsen kolleger og udenlandske videnskabsmænd til indvielsesfest i embedsboligen på anden sal i

laboratoriebygningen. Set med nutidens øjne forekommer privatboligen noget ekstravagant. Et indtryk, som i endnu højere grad kom til at gælde den nye direktørbolig, som blev bygget ved Instituttets første store udvidelse i 1909-10, da man fik brug for anden sal i hovedbygningen til laboratorier. Imidlertid blev privatboligen centrum for en stor international repræsentationsvirksomhed, som blev af uvurderlig betydning for Instituttets internationale renommé.



FIGUR 29

Den flotte nye hestetald i 1902. I dag benyttes bygningen til frokoststue og mødelokale for "Polymorfien". Ovenfor: Instituttets segl fra hestenes dækken.



FIGUR 30

Indbydelsen og adgangskortet til festen.



FIGUR 31

Åreladning af en "difterihest" 1904. Bortset fra direktøren er Instituttets samlede stab til stede: Staldmester Høg, frk. Louise Høeg, assistent L.E. Walbum og vagtmester Sørensen. Ved en åreladning "tappes gerne 8 pottes blod", dvs. ca. 8 liter. Åreladningen har ingen umiddelbar effekt på hesten, og de følgende dage er hestene som regel livligere og mere kåde. Efter ca. 1½ måned kan hesten årelades igen.

Så gik man i gang med at producere verdens reneste og stærkeste difteriantitoxin

"Serumfremstillingen er endnu den dag i dag en meget vanskelig og usikker sag." Således skrev Thorvald Madsen i sin beretning over Instituttets drift 1903-1908, et udsagn, som gentages næsten uforandret i beretningen fra 1940. Det var vanskeligt at fremstille difteritoxin til immunisering af hestene, udbyttet af toksin varierede på lunefuld måde fra gang til gang, man dyrkede den samme difteribakterie, og kun to ud af ti heste gav et tilstrækkeligt antistofsvar på immuniseringen. Trods disse vanskeligheder lykkedes det allerede i 1903 at producere 8.800 doser, hver indeholdende 4.000 enheder antitoxin. Prisen var fastsat af ministeriet til 25 øre pr. dosis. Den tilsvarende pris for serum købt fra de tyske fabrikker var 6 kr. og 23 øre. Den lave pris og den rigelige forsyning til det danske marked muliggjorde, at man efterhånden anvendte større doser, og ved at oprette depoter på hospitalerne var man i stand til at anvende serum på et tidligere stadium af sygdommen. Dette medførte bedre kliniske resultater og øgede efterspørgslen.

Produktionen af difteriserum udløste en omfattende videnskabelig aktivitet, og der blev hurtigt brug for flere videnskabelige assistenter. Udenlandske forskere strømmede til, og snart var der opbygget et frodigt forskningsmiljø. Thorvald Madsen og Arrhenius undersøgte

reaktionshastigheden mellem toksin og antitoxin og fandt store forskelle mellem de forskellige sera. Dette var den første beskrivelse af *aviditetsbegrebet* (antistoffernes reaktionsevne), som senere blev udbygget af Nils Jerne. Forståelsen af antistoffernes varierende aviditet var en vigtig forudsætning for formuleringen af klon-selektionsteorien (se side 77).

Statens Serum Institut må udvides

Det blev hurtigt klart, at Instituttet måtte udvides for at muliggøre den stigende produktion af difteriserum og for at opfylde de mange nye opgaver, som udviklingen medførte. Allerede ved etableringen var det blevet pålagt Statens Serum Institut at foretage diagnostiske undersøgelser for pest og kolera. Det blev snart klart, at det var for risikabelt at foretage disse undersøgelser så tæt på produktionen af difteriserum. Derfor opførte man "pest og kolerahuset", en lille isoleret bygning, hvor dette arbejde kunne udføres under betryggende forhold. Denne bygning blev i øvrigt i 1922 indrettet til serumproduktion.



FIGUR 32

Der aftappes difteriserum. For at øge holdbarheden tappes serum på glasampuller, som tilsmeltes.

Samtidig med produktionen af terapeutiske sera udvikledes den serologiske diagnostik, hvor man ved at måle blodets indhold af antistoffer kunne diagnosticere forskellige infektionssygdomme, således tyfus (Widal-reaktionen) og syfilis (Wassermann-reaktionen), se side 162. Da man på Institutet mestrede teknikken til måling af antistoffer, var det naturligt, at den serodiagnostiske virksomhed blev henlagt hertil. Den netop nedsatte "medicinalkommission", som skulle ordne statens civile sundhedsvæsen, anbefalede at udvide Statens Serum Institut, som samtidig blev anerkendt som centrallaboratorium for epidemiologiske og serologiske undersøgelser til støtte for medicinal-

væsenet. Udvidelsen blev også begrundet med planerne om at overføre "Den Kongelige Vaccinationsanstalt" hertil. Det skete dog først i 1931 og blev anvendt som argument for endnu en udvidelse.

I 1910 blev der opført en administrationsbygning med kontor, portnerbolig, bibliotek og direktørbolig. Den hidtidige direktørbolig på første sal i hovedbygningen blev indrettet til laboratorier, personalet blev forøget og staldforholdene udvidet.

Professor Carl Julius Salomonsen trak sig tilbage som direktør for at hellige sig sit nye arbejde som rektor for Københavns Universitet og opbygningen af "Universitetets Institut for Almindelig Pathologi" på Juliane Mariesvej ved Rigshospitalet. Dr. Thorvald Madsen blev enedirektør med store beføjelser. Statens Serum Institut blev underlagt den nyligt oprettede Sundhedsstyrelse, men det blev samtidig fastslået, at ledelsen af Institutet i videnskabelig og teknisk henseende udelukkende tilkom direktøren.

Instituttets ydelser bør være gratis

Medicinalkommissionen fremhævede, "at Institutet er oprettet som en human og social nyttig institution, og at den følgelig må anse enhver bestræbelse for at gøre denne til et for staten direkte rentabelt foretagende som i høj grad uheldig." Kommissionen anførte tillige, at



FIGUR 33

Statens Serum Institut blev snart efter oprettelsen et samlingssted for internationale forskere. Her ses Elia Metchnikoff sammen med Thorvald Madsen.



FIGUR 34

Den nye administrationsbygning 1910.

”samfundet ved formindskelse af hospitalsudgifter, af epidemiudgifter, samt af de tab i handel og trafik, som de smitsomme sygdomme volder, vil opnå langt mere erstatning for de udgifter, som vil medgå til instituttets drift.” Det er bemærkelsesværdigt, hvor fremsynede medicinalkommissionens betragtninger var. Man kunne næsten ønske sig denne medicinalkommission tilbage i dag.

Udvidelsen af Institutet nødvendiggjorde en opdeling i to afdelinger: den seroterapeutiske afdeling med cand.pharm. L.E. Walbum som afdelingsforstander og den diagnostiske afdeling med dr.med. Oluf Thomsen som leder. Walbum var ansat allerede i 1903 som den første videnskabelige assistent ved Institutet.

Stadig store difterieepidemier

Difterien optrådte stadig i epidemier. En særlig stor epidemi ramte landet i 1920 og 1921 med op imod 14.000 tilfælde pr. år. Produktionen af difteriserum måtte derfor udvides til mere end 80.000 doser pr. år.

Epidemihospitalet Blegdamshospitalet var som sædvanlig i epidemitider fuldt belagt.



FIGUR 35

Besøgende til barn indlagt på Blegdamshospitalet. De besøgende måtte af hensyn til smittefaren ikke komme ind på sygestuerne, men var henvist til træskamler anbragt uden for vinduerne. Når man tænker på, at indlæggelsen meget vel kunne vare 3-4 uger, var det jo en sparsom kontakt, som man næppe ville acceptere i dag. Medicinsk-Historisk Museum.

Overlægen, professor Valdemar Bie, var en varm fortaler for antitoxinbehandlingen. Han anvendte store doser tidligt i sygdomsforløbet, og dødeligheden faldt til ca. 1%. Der er imidlertid ikke tvivl om, at sygdommen difteri på dette tidspunkt havde ændret karakter i forhold til epidemierne i slutningen af 1800-tallet. Sygdomsforløbet var langt mildere med færre tilfælde af strubehoste (*croup*) og færre toksiske følgesygdomme.

Profylaktisk anvendelse af difteriserum

Ved at anvende difteriserum i inkubations-tiden, inden sygdommen brød ud, eller endog inden smitten, for eksempel til søskende i en børneflokk, hvor der var konstateret et difteritilfælde, kunne man helt forhindre sygdoms-udbruddet og stoppe forventede epidemier for eksempel i skoler.

Da det imidlertid drejer sig om en passiv immunitet, hvor de tilførte hestantistoffer nedbrydes i løbet af 3-4 uger, var man af og til tvunget til at gentage indgiften af serum. Det var man også tvunget til ved alvorlige difteritilfælde. Når man gentager indgiften af hesteserum, er risikoen for alvorlige reaktioner som følge af overfølsomhed stor, fordi der dannes antistoffer mod hesteprotein i patienten, som så reagerer særlig voldsomt mod hesteproteinet ved næste indgift.

Kan man udgå overfølsomhedsreaktioner over for dyreserum?

Man kan forebygge overfølsomhedsreaktioner ved gentagen serumindgift ved at anvende serum fra andre dyrearter, for eksempel får eller geder, til den anden indgift. Det viste sig imidlertid, at disse dyr kun danner svagt antitoxin og i små mængder. I stedet forsøgte man ved en rensning af serum at fjerne den del, der gav anledning til overfølsomhed, fra anti-

toksinet. Dette arbejde blev udført af L.E. Walbum, J.R. Mørch, Svend Schmidt og Albert Hansen. Alle fire var cand.pharmer, de blev ansat som videnskabelige assistenter, skrev disputats om produktion og oprensning af toksiner og antitoksiner og endte som afdelingsforstandere ved Statens Serum Institut. Det var disse fire eminente forskere, der førte Instituttet frem til en international førerposition inden for dette felt og lagde grunden til vaccineproduktionen.

Selv om det lykkedes i vidtgående grad at oprense og koncentrere det antitoxinholdige immunglobulin fra hesteserum, var anvendelsen stadig ledsaget af overfølsomhedsreaktioner som serumsyge og i sjældne tilfælde overfølsomheds-shock. Dette i forbindelse med den korte varighed af den passive immunitet begrænsede de kliniske resultater af serumbehandling ved difteri.

Kan man få heste til at danne antitoksiner, kan man også få børn til det!

For at få heste til at danne difteriantitoxin vaccinerer man hestene ved indgift af difteritoxin i så små mængder, at hestene ikke bliver syge. Efterhånden, som der dannes antitoxin, tåler hestene større og større doser. Mennesket er imidlertid så følsomt over for difteritoxin, at en tilsvarende vaccinationsmåde fører til alt for voldsomme reaktioner.



FIGUR 36

Gaston Ramon, direktør for Pasteurinstituttet i Paris. Han påviste difterianatoksinet i 1924 og ses her i selskab med Thorvald Madsen i 1948. Når man betænker difterivaccinens succes, som var evident allerede i 1948, har de to forskere sandelig grund til at være glade. © Scanpix Nordfoto / Hakon Nielsen.

Allerede i 1913 havde Behring foreslået, at man kunne anvende en blanding af difteritoksin og antitoksin fra heste til vaccination af mennesker. Man forsøgte denne vaccinationsmetode, men fandt, at bindingen mellem toksin og antitoksin i vaccineblandingen ikke var pålidelig. I et stort amerikansk vaccinationsprojekt med denne vaccine sås flere alvorlige reaktioner og endog enkelte dødsfald.

På ny var det en forsker fra Pasteurinstituttet i Paris, Gaston Ramon, som skabte det videnskabelige gennembrud, der førte til fremstilling af effektive og sikre antitoksiske vacciner. Ramon tilsatte formalin til difteritoksinet for at konservere det. Herved opdagede han, at toksinet mistede sin giftighed for forsøgsdyr. Imidlertid udløste det en lige så kraftig eller endog kraftigere antitoksindannelse i dyrene. Ved forsigtig formalinbehandling og samtidig opvarmning lykkedes det for Ramon at fremstille stabile, ugiftige toksiner, som han kaldte *anatoksiner* (i dag anvendes betegnelsen *toksoider*). Difterianatoksin viste sig snart at

være en sikker og effektiv vaccine mod difteri. Det samme princip viste sig at gælde for en lang række andre bakterielle toksiner, og toksoidvacciner anvendes i flere forskellige vacciner i dag (bl.a. stivkrampevaccinen og kighostevaccinen).

Verdens reneste difterivaccine

Allerede året efter Ramons opdagelse var Serumafdelingen i stand til at stille den første difterivaccine til rådighed for de danske læger,

og i løbet af et par år havde man fremstillet det hidtil reneste difteritoxoid. Denne fremstilling beror på en opdagelse gjort af kemikeren professor dr.phil. K. Linderstrøm-Lang fra Carlsberglaboratoriet i samarbejde med Svend Schmidt fra Statens Serum Institut. De viste, at bakterielle toksiner adsorberes af aluminiumhydroxid. Oprindeligt var det meningen at oprense toksinet ved at fælde det ud med aluminiumhydroxid og derved skille det fra alle de uvedkommende bestanddele i "råtoksinet", men det viste sig, at toksinet var så stabilt og fast bundet til aluminiumhydroxidet, at man kunne anvende en opslemning af aluminiumhydroxid med bundet toksin direkte som vaccine efter forudgående omdannelse af toksinet til det ugiftige toksoid.

Denne metode blev i de kommende år videreudviklet og overført til produktionen af flere andre vacciner (stivkrampevaccine og mund- og klovsygevaccine). Albert Hansen fandt frem til en fremstillingsmetode, hvorved aluminiumhydroxid fremstod som en meget stabil og finkornet opslemning, der er meget velegnet til vaccinebrug (aluminiumoxidhydrat). Produktionen af dette præparat er overladt til Superfoss, der i dag er eneleverandør til verdensmarkedet.

Difteriepidemien under anden verdenskrig: Massevaccination mod difteri

Som følge af overflyttelsen af Den Kongelige Vaccinationsanstalt til Statens Serum Institut og det stærkt stigende omfang af Instituttets vaccineproduktion udskiltes i 1931 Vaccineafdelingen fra Diagnoseafdelingen med Jeppe Ørskov som chef. Jeppe Ørskov havde været ansat i Diagnoseafdelingen siden 1920 og overtog nu den nye vaccineafdeling, som han opbyggede, indtil han i 1940 blev udnævnt til direktør efter Thorvald Madsen.

I løbet af 1930'erne var forekomsten af difteri her i landet faldet til under 1.000 tilfælde om året, og difteritilfældene var meget milde med en dødelighed lige under 1%. Det gik derfor noget langsomt med at introducere difterivaccinationen for befolkningen. Også dengang fandtes der indædte modstandere mod vaccinationer.

Imidlertid gennemførte professor Valdemar Bie på Epidemihospitalet Blegdams hospitalet i samarbejde med dr. Claus Jensen, Epidemiologisk Afdeling ved Statens Serum Institut, difterivaccination af sygeplejeelever. Resultatet var overbevisende godt bedømt ud fra antistofdannelsen, som blev målt ved Ramons test, en såkaldt *flocculationstest*, hvor antitoxin i en serumprøve fælder ud som fnug ved tilsætning af toksin. Man anvendte også Schicks test, hvor man indsprøjter en lille mængde toksin i huden på underarmen. Hvis

personen har antitoksiske antistoffer, kommer der ingen reaktion som tegn på immunitet. Ved manglende immunitet kommer der rødme og hævelse som følge af toksinets giftvirkning. Dette er formentlig et af de første sero-epidemiologiske studier, til kontrol af effekten af vaccination. Det er bemærkelsesværdigt, at de første forsøg med difterivaccination bestod af en indsprøjtning af vaccine efterfulgt af inddrypning af vaccine i næsen, en metode, som blev indført af dr. Claus Jensen i 1925. Først 35 år senere opdagede man det sekretoriske immunsystem, som stimuleres via slimhinderne.

I tilslutning til mindre epidemier gennemførte Statens Serum Instituts epidemiolog i samarbejde med de stedlige embedslæger vaccinationskampagner talrige steder i landet. For eksempel vaccineredes hele børnebefolkningen i Bogense i 1937, i Holbæk i 1938 og i Horsens, Åbenrå og Esbjerg i 1939. Under disse kampagner vaccinerede man 1.500 børn pr. dag.

Under anden verdenskrig bredte difterien sig på ny, idet den ondartede *gravis*-stamme trængte ind i landet og forårsagede 3.000-4.000 tilfælde pr. år. Dødeligheden steg foruroligende, og i 1942 og 1943 gennemførte man derfor massevaccination af befolkningen, først af børn, men efterhånden som der opstod flere og flere tilfælde blandt unge og voksne, udvidede man vaccinationstilbudet, således at ca. 50% af befolkningen og næsten alle børn var vaccineret ved krigens afslutning.

Flygtninge fra Østeuropa strømmede til landet medførende alvorlige smitsomme sygdomme, blandt andet difteri. Man gennemførte difterivaccination af 70.000 flygtninge og undgik dermed en truende epidemi.

I 1940 var vaccineafdelingens mangeårige leder, Jeppe Ørskov, blevet udnævnt til Thorvald Madsens efterfølger som direktør for Statens Serum Institut. Det var et vanskeligt og ansvarsfuldt job, men vaccinationskampagnen mod difteri afslørede hurtigt Ørskovs fremragende lederegenskaber og hans faglige kompetence. Han var eksperten, som befolkningen stolede på, og som uden at ryste på hånden gennemførte den hidtil mest omfattende vaccinationskampagne. I 1955 havde han på ny ansvaret for en omfattende vaccinationskampagne, denne gang mod polio (se side 151).

Opmuntret af de gode resultater i krigsårene gennemførte man nu vaccination af alle børn mod difteri. I løbet af et par år blev difteri en sjælden sygdom, og siden 1955 har vi kun set 4 tilfælde her i landet, alle stammende fra smitte i udlandet. Dette blev starten til det danske børnevaccinationsprogram.

FIGUR 37

Difterivaccination i København 1943.

Kø ved Statens Serum Institut.

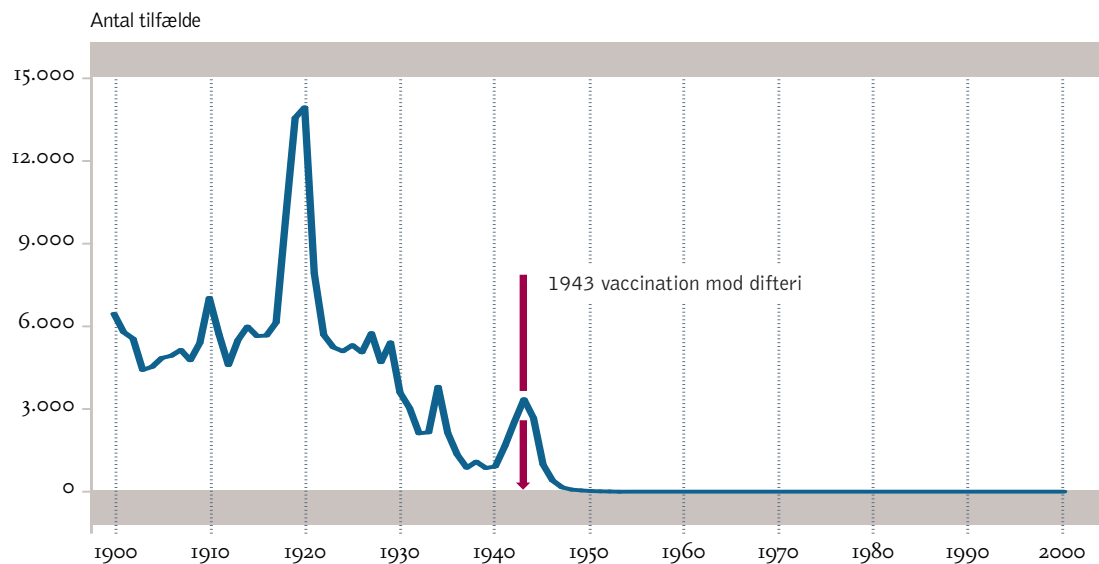




Hvorfor forsvandt sygdommen difteri?

Difterivaccinen fører til dannelse af difteri-antitoksin. Antitoksinet har ingen virkning på selve difteribakterierne, men modvirker alene difteritoksins virkning på værtsorganismens celler. Hvordan kan det da være, at difteribakterierne forsvinder fra områder, hvor befolkningen er vaccineret? Dette har været en stor gåde, som man først inden for de sidste 10 år har fået en god forklaring på. Det har nemlig vist sig, at evnen til at danne difteritoksin skyldes en *bakteriofag* (et bakterievirus), som angriber difteribakterierne og tilfører dem den gene-

tiske kode for dannelsen af difteritoksin (se figur 41 side 46). Når difteribakterierne angriber den menneskelige værtsorganisme, er det en fordel for dem at danne toksin, som ødelægger slimhinderne og danner en god grobund for bakterierne. Hvis imidlertid et flertal af værtsorganismerne er vaccinerede og derfor har antitoksin, har difteribakterierne ikke nogen fordel af at producere toksin, tværtimod går der mange ressourcer til spilde ved at producere unyttigt toksin. De difteribakterier, der slæber rundt på et helt unyttigt gen (bakteriofagenet), som koder for toksindannelse, formerer sig langsommere og dør efterhånden ud til for-



FIGUR 38
Forekomsten af
difteri i Danmark
1901-2001.

del for de ”raske” difteribakterier uden bakteriofag. Dette stemmer med de virkelige forhold. Der er masser af ikke-toksindannende difteribakterier blandt os. De optræder som en del af vores normalflora uden at forårsage sygdom.

Kan vi så holde op med at vaccinere mod difteri?

I 1988 dukkede epidemisk difteri op i Rusland og spredte sig i løbet af de følgende år til de nye uafhængige lande. Epidemien kulminerede i 1994, og er siden 1995 bragt under kontrol gennem en ihærdig indsats iværksat af WHO i samarbejde andre nationale og internationale sundhedsorganisationer, heriblandt Statens Serum Institut. Årsagen til denne opblussen er kompleks. For det første var vaccinationsdækningen gradvist blevet forringet gennem flere års sløseri, fordi man var lullet i søvn ved mange år uden sygdommen. Både sundhedsmyndigheder og forældre havde mistet erindringen om denne frygtelige sygdom, og voldsomme antivaccinationskampagner havde påvirket holdningen. Vaccineforsyningen havde i perioder været utilstrækkelig, og de store bevægelser i befolkningen havde spredt smitte fra syd, især fra Afghanistan, ud til den tidligere Sovjetunion og dens nabolande.

De seroepidemiologiske studier viste, at vaccinationsdækningen var mangelfuld, især blandt børn under 10 år og blandt ældre voksne.

Udbruddene begyndte gerne med en øget forekomst af ikke-toksiske difteribakterier, efterfulgt af toksinproducerende bakterier og efterhånden af de stærkt toksinproducerende gravis-stammer.

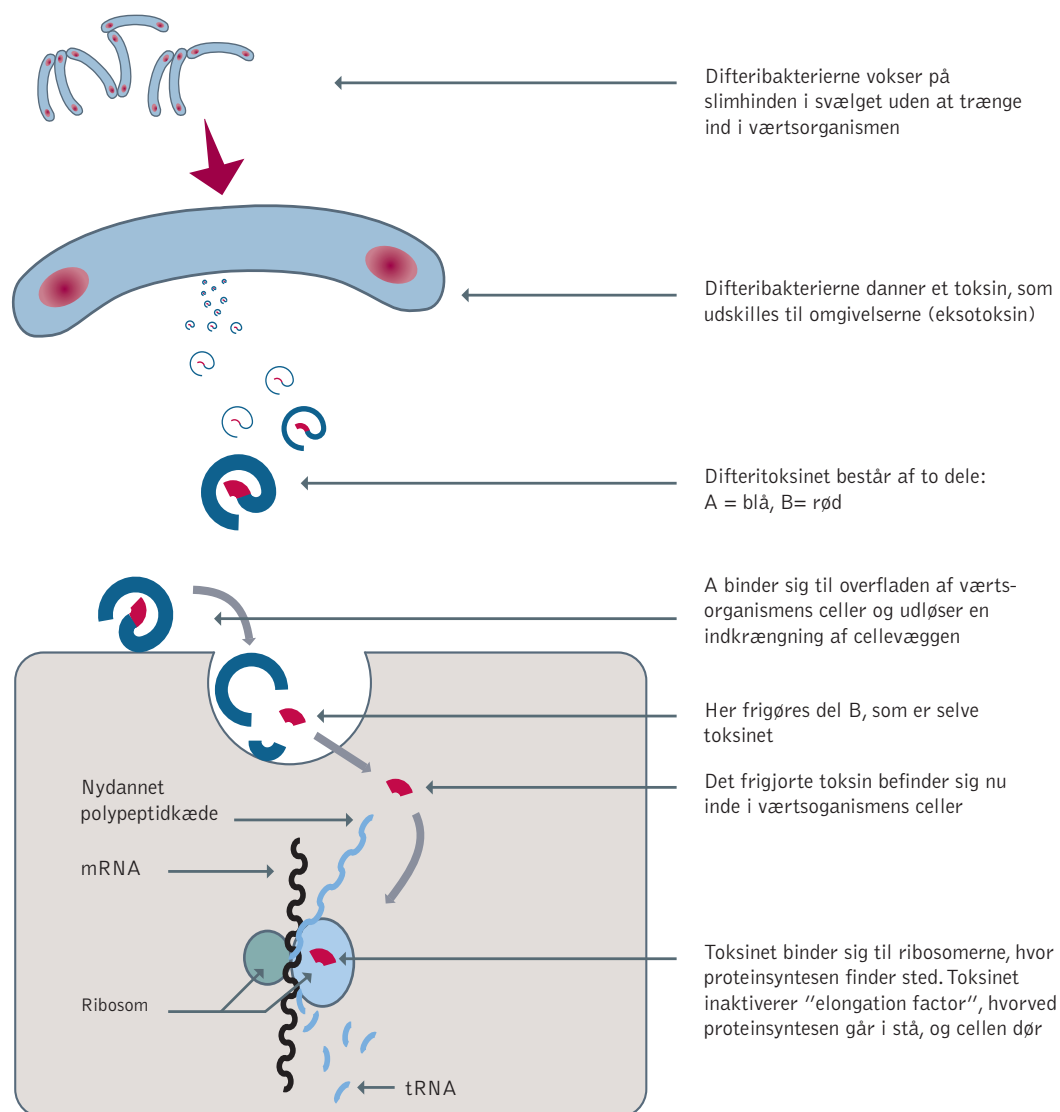
Situationen er nu under kontrol. Den demonstrerede, at vores eneste værn mod sygdomme som difteri består i opretholdelse af en tilstrækkelig immunitet i befolkningen. Selv om penicillin er i stand til at dræbe difteribakterierne og helbrede den lokale infektion, kan penicillin ikke forhindre difteritoksinets virkning. Den tilsyneladende helbredelse følges i mange tilfælde af muskellammelser og hjertesygdom. Epidemien viste, at selv om sygdommen tilsyneladende er forsvundet, vil den omgående dukke op, hvis vi svækker på vaccinationsintensiteten. Det er derfor vigtigt, at immuniteten i befolkningen til stadighed overvåges.

Også her i landet lærte vi en lektion: Immuniteten i vores egen befolkning viste sig at være mangelfuld, en fejl, der nu rådes bod på ved indførelsen af boostervaccinationer (booste – genopfriske) ved begyndelsen og slutningen af skolealderen.

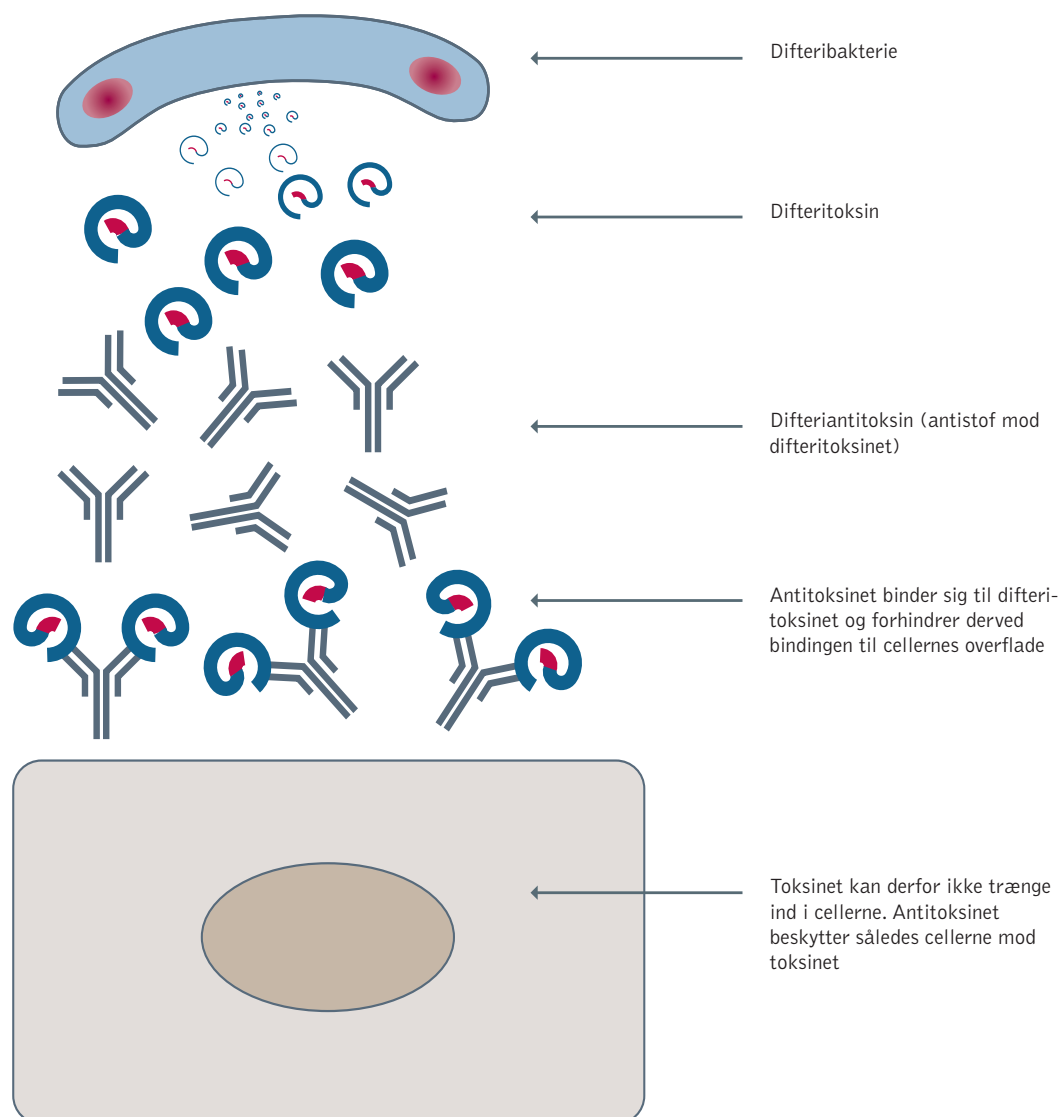
Den filosofi, som dannede grundlaget for Statens Serum Institut for 100 år siden, viste sig stadig at holde stik. Instituttet havde den fornødne ekspertise og det fornødne beredskab samt verdens bedste vaccine. Denne gang kunne vi ikke alene hjælpe os selv, men også vores nabolande.

FIGUR 39

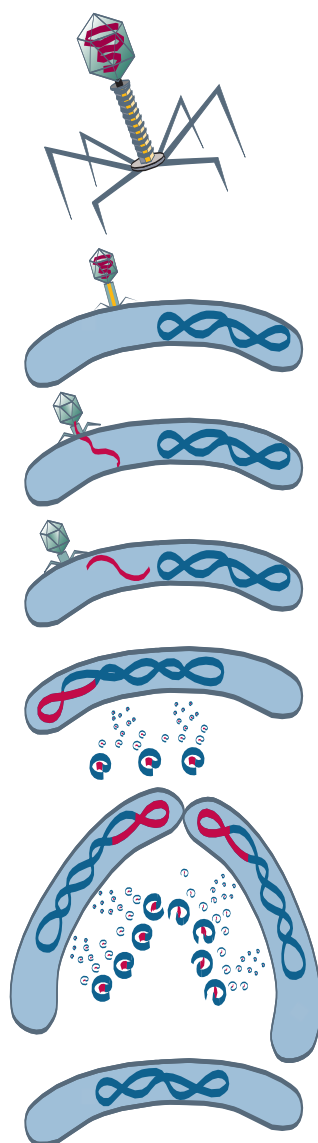
Difteritoksinets virkning på værtsorganismens celler. Man kender i dag den molekylærbiologiske mekanisme, som vist på tegningen.



FIGUR 40
Difteriantitoksins virkemåde.



FIGUR 4I
Difteribakteriofagen.



En bakteriofag er et virus, som angriber bakterier. Bakteriofager er specifikke, dvs. at de kun kan angribe én bestemt slags bakterier. Dette er en difteri-bakteriofag.

Bakteriofagen hæfter sig til overfladen af en difteri-bakterie.

Bakteriens genom (blåt) indeholder bakteriens genetiske kode. Bakteriofagens genom (rødt) indeholder bakteriofagens genetiske kode.

Bakteriofagen danner et hul i bakteriens cellevæg og indfører sit genom i bakterien.

Bakteriofagens genom er nu inde i bakterien og styrer bakteriens proteinsyntese sammen med bakteriens eget genom.

Bakteriofagens genom er nu indlemmet i bakteriens genom. I dette tilfælde instruerer bakteriofagens genom bakterien til at producere difteritoksin.

Når bakterien deler sig, får hver af de nye bakterier identiske genomer. De nye bakterier producerer derfor stadig difteritoksin.

I en værtsorganisme, der er immun over for difteritoksinet, er det ikke nogen fordel for difteribakterien at producere toksin, tværtimod er det spild af ressourcer. Den udkonkurreres derfor af difteribakterier, som ikke danner toksin, dvs. uden bakteriofager.

Stivkrampe

Stivkrampe (*tetanus*) er en anden klassisk infektionssygdom, der i lighed med difteri er blevet bekæmpet effektivt ved anvendelse af antitoksin og vaccination med toksoid. Også for stivkrampens vedkommende har bekæmpelsen både nationalt og internationalt været præget af Statens Serum Institut.



FIGUR 42

Soldat med stivkrampe. Tegning fra C. Bell, London 1824. Patienten ligger i den karakteristiske bagoverbøjede stilling (*opisthotonus*), fordi rygmusklerne er så stærke, at de helt opvejer spændingen i de modsatrettede muskler. Medicinsk-Historisk Museum.

Alle kender navnet, kun få kender sygdommen

Stivkrampe har været kendt og frygtet siden oldtiden på grund af de dramatiske symptomer, som fører til den mest pinefulde død, man kan forestille sig. Stivkrampe har sit navn efter

hovedsymptomet, som består i muskelkramper. Kramperne er toniske, det vil sige konstante sammentrækninger, ikke rykvisse. De begynder som regel i ansigtsmusklerne (*risus sardonicus*) og tyggemusklernes (*trismus*). De kan brede sig til alle muskler i kroppen inklusive respirationsmusklerne, svælgmusklerne og musklerne i struben. De udløses af udefrakommende stimulation af nervesystemet, for eksempel lyd eller lysindtryk eller berøring, idet tetanustoksinet (*tetanospasmin*) ophæver den normale hæmningsmekanisme af de motoriske reflekser. Ved en normal muskelsammentrækning skiftes muskelfibre til at trække sig sammen. Det er derfor kun en lille brøkdelen, der trækker sig sammen på én gang. Ved tetanus trækker alle muskelfibre i en muskel sig sammen på én gang. Sammentrækningen bliver derfor maksimal og er så stærk, at musklerne river senerne ud fra knogletilhæftningen, og knoglerne for eksempel i ryggraden knuses. Patienten bevarer bevidstheden, og smerterne er frygtelige. Samtidig er der sammentrækninger i struben og i åndedrætsmuskulaturen, hvilket giver kvælningsstilfælde. Kramperne klinger først af, når der indtræder iltmangel i musklerne. På det tidspunkt er patienten som regel gledet ind i bevidstløsheden på grund af iltmangel i hjernen. Sygdommen har ubehandlet en dødelighed på ca. 80%. I de alvorlige tilfælde indtræder døden allerede efter få krampeanfald, i mildere tilfælde kan sygdommen trække ud i flere uger, før den langsomt klinger af.



FIGUR 43

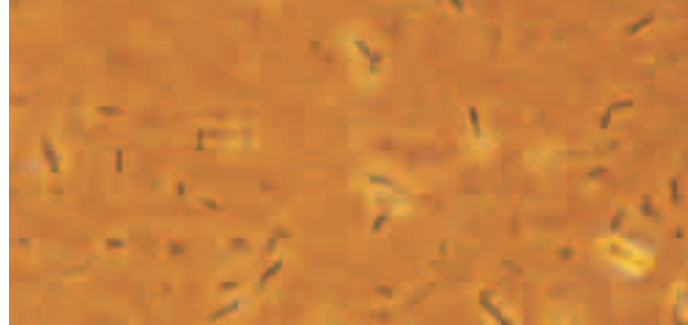
Patient med tetanus i tidligt stadium. Munden er strammet i et stift smil (*risus sardonicus*) på grund af tetanisk spasme i muskulaturen i ansigtet.

FIGUR 44

Stivkrampebakterier (*Clostridium tetani*) i sårsekret.

Læg mærke til sporerne inde i bakterierne.

Disse sporer er bakteriens overlevelseshformer. De kan tåle udtørring og overleve i årevis i jord. De tåler de fleste desinfektionsmidler og kogning ved 100 grader celsius.



Patienterne behandles med pilegift

At kun få kender sygdommen, skyldes dels den effektive forebyggelse, dels den effektive behandling af symptomerne. Denne behandling blev indført som det første sted i verden på Blegdamshospitalet i foråret 1952 af Mogens Bjørneboe og Bjørn Ibsen. Bjørneboe havde set den muskellammende virkning af *curare* (de sydamerikanske indianeres pilegift), og han forsøgte derfor at behandle en lille dreng med stivkrampe med dette middel. Det medførte en effektiv afslapning af muskelspasmerne, men anvendelsen forudsatte, at man var i stand til at trække vejret for patienten. Bjørn Ibsen, der netop i USA havde studeret teknikken ved overtryksventilation (indblæsning af luft i lungerne gennem et hul i luftrøret), blev tilkaldt fra Kommunehospital og gennemførte respirationsbehandlingen gennem tre uger, indtil man kunne ophøre med *curare*-behandlingen. Dette var ikke alene en pionerbedrift, hvad angår behandlingen af tetanus, men også forbilledet for respiratorbehandlingen af polio-ramte et halvt år senere (se side 149-150).

1 g tetanustoksin kan dræbe 10 millioner mennesker

Årsagen til sygdommen blev påvist i 1885 af dr. Nicolaier, en tysk bakteriolog fra Göttingen. Ved indsprøjtning af havejord i mus kunne han

fremkalde en sygdom, der lignede stivkrampe. Han fandt en sporebærende grampositiv stavbakterie i musene og den samme bakterie i sårsekret fra patienter med stivkrampe. Det lykkedes ikke for Nicolaier at rendyrke bakterien, fordi han ikke beherskede den *anaerobe* teknik (dyrkning i en atmosfære uden ilt). Det var den japanske bakteriolog Shibasaburo Kitasato, som arbejdede sammen med Emil von Behring i Robert Kochs institut, for hvem det lykkedes at rendyrke tetanusbakterien i 1889. Allerede samme år påviste Knud Faber, som arbejdede i Salomonsens laboratorium i Ny Vestergade, tetanustoksinet i dyrkningsmediet. Året efter kunne Kitasato påvise dannelsen af tetanusantitoksin i forsøgsdyr, som var immuniserede med tetanustoksin.

Symptomerne skyldes et *eksotoksin* (tetanospasmin). Et eksotoksin er et toksin, som udskilles af bakterien under dens vækst. Tetanusbakterien kan ikke selv forårsage infektion, men den kan vokse i dødt væv, omkring fremmedlegemer og i blodansamlinger, hvor der er meget lidt ilt, særlig når der er blandingsinfektion med bakterier, der forbruger ilt. Tetanus ses derfor sekundært til krigslæsioner, trafiklæsioner og andre læsioner, som er forurenede med jord. Tetanusbakterierne forekommer naturligt i tarmkanalen hos en række dyr, særligt heste, og findes derfor især i gødet jord.

Hellere amputation end stivkrampe

Af de anførte grunde er det indlysende, at tetanus er særlig hyppigt i krige, især skyttegravskrige, hvor jorden blandes op med hestegødning og hestekadavere og forurener sår og trænger ind med granatsplinter. Indtil ca. 1900 var amputation den eneste måde, på hvilken man kunne forebygge stivkrampe efter læsioner. Heller ikke civile undgik tetanus. Især ved brandsår er tetanus en frygtet og ikke helt sjælden komplikation. I USA blev tetanus en overgang kaldt "4th of July disease", fordi den optrådte som komplikation til de mange brandsår, som fejringen af den amerikanske nationaldag gav anledning til. Kort efter udbruddet af den første verdenskrig viste tetanus sig som et formidabelt problem. 3-4% af de sårede fik tetanus, og dødeligheden var trods serumbehandling mere end 50%. Bedst virkede stivkrampeserum (tetanus-antitoxin), når det blev givet profylaktisk, dvs. hurtigst muligt efter læsionen. Stivkrampe har en inkubationstid på 1-3 uger, det vil sige den tid, det tager, fra læsionen opstår, til stivkrampesymptomerne har dannet toksin i såret, og til toksinet er blevet bundet til nervevævet. Hvis man når at give serum på et tidligt tidspunkt, bliver toksinet bundet til antitoxin og når slet ikke frem til nervesystemet. Hvis man først på et senere tidspunkt giver serum som behandling for tetanus i udbrud (terapeutisk), er effekten langt ringere, fordi bindingen af antistof til tok-

sin skal konkurrere med den langt fastere binding af toksin til nervevæv.

Statens Serum Institut producerer tetanusantitoxin

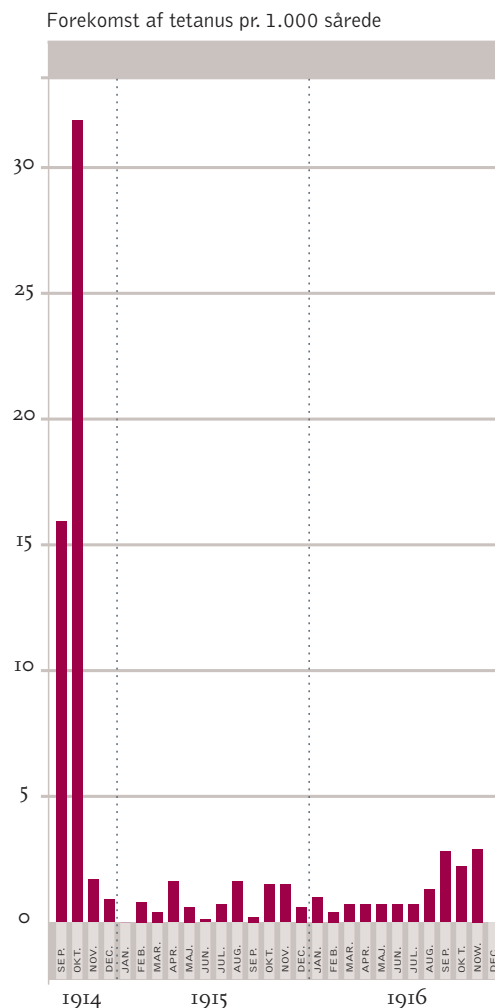
Forsøg med tysk stivkrampeserum på Blegdamshospitalet, som blev omtalt i Carl Permins disputats fra 1912, viste en effekt, idet dødeligheden blandt 199 patienter med tetanus var 79%, medens den var 58% blandt 189 serumbehandlede patienter. Man gik derfor i gang med at producere tetanus-antitoxin. Det var ikke så let at immunisere hestene, fordi tetanustoksinet var langt mere labilt end difteritoksinet, og fordi hestene derfor kun kunne tåle meget små doser til at begynde med.

Ved krigsudbruddet i 1914 havde man dog to "tetanus-hestene", som producerede et udmærket tetanusantitoxin. I løbet af de første måneder af 1. verdenskrig viste behovet for tetanusantitoxin sig at være meget stort, og det



FIGUR 45
Under 1. verdenskrig producerede Institutet stivkrampeserum til de krigsførende magter. Op til 100 heste ad gangen leverede serum. Det var vigtigt, at hestene dagligt blev rørt, som her i hestefolden bag hovedbygningen.

FIGUR 46
Hyppigheden af tetanus blandt
sårede britiske soldater
behandlet i hjemlige
hospitaller 1914-18.
Tetanusantitoxin blev taget
i brug oktober 1914.
Fra Topley og Wilson,
*Principles of Bacteriology,
Virology and Immunity*,
6. udg. Edvard Arnold, 1975.



kunne slet ikke dækkes af de krigsførende magter, som derfor henvendte sig til Statens Serum Institut i København for hjælp. Institutets produktion var kun tilstrækkelig til

at dække landets eget behov, og ministeriet var ikke til sinds at investere i en forøgelse af produktionen. Thorvald Madsen fik dog frie hænder til selv at forsøge at løse problemet.

For egne penge (som han formentlig måtte låne) sendte han staldmester Møller landet rundt for at indkøbe heste. Værkfører Frederik Pedersen lagde tag mellem hestestalden fra 1910 og et plankeværk og skaffede derved staldplads til 46 heste, som man begyndte at immunisere med tetanustoksin.

Dansk tetanusantitoxin redder tusindvis af soldater

Produktionen lykkedes over al forventning. Allerede i november måned 1914 kunne man begynde at levere stivkrampeserum. Institutet fremstillede i løbet af krigsårene 1914-18 flere millioner doser tetanusantitoxin, både til profylaktisk og terapeutisk brug. Efterhånden havde Institutet omkring 100 heste, som var immuniserede med tetanustoksin. Der blev leveret antitoxin til alle fronter og til den danske hærs beredskab.

Ved produktionen var der ikke taget sigte på at opnå nogen fortjeneste, men da produktionsomkostningerne var så lave, blev der dog et betydeligt overskud, som dækkede investeringer og omkostninger samt hele Institutets drift. I 1915 blev der yderligere et overskud på 28.956 kr., som indbetaltes til statskassen.

Denne betydelige økonomiske indsprøjtning medførte en oprustning af Instituttets medarbejderstab og tekniske udstyr til stor gavn for de følgende års videnskabelige og udviklingsmæssige arbejde. Hjælpeaktionen medførte desuden, at Statens Serum Institut fik både midler og måder til at udøve en omfattende hjælp til krigsfanger og flygtninge. Herom se side 67-68.

Under krigen 1914-18 rapporteredes 2.032.142 britiske soldater såret ifølge de officielle rapporter. Blandt disse fik 2.385 stivkrampe. Som det ses af figur 46 var hyppigheden af stivkrampe langt den højeste i efteråret 1914, hvor man endnu ikke rådede over antitoksin i tilstrækkelig mængde. Senere blev alle sårede britiske soldater hurtigst muligt behandlet profylaktisk med antitoksin, hvilket nedsatte incidensen fra ca. 30 pr. 1.000 til ca. 1 pr. 1.000. Lignende resultater opnåedes også i de andre hære, efterhånden som tetanusantitoksin blev indført.

Tetanusantitoksin til civil brug

De gode resultater af den profylaktiske anvendelse af tetanusantitoksin under krigen medførte et stigende behov for antitoksin til civil brug. Der viste sig dog at være væsentlige begrænsninger i denne anvendelse. For det første opstod mange tilfælde af tetanus efter traumer, der var så små, at man ikke havde givet antitoksin. For det andet opstod en del tilfælde af teta-

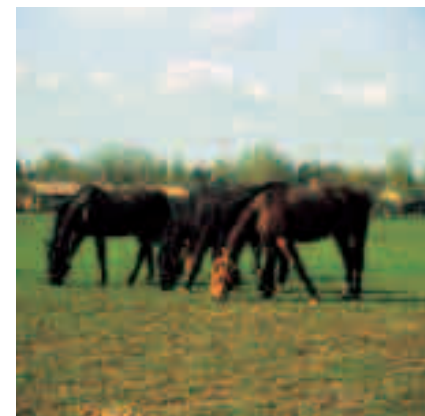
nus så sent efter traumet, at den profylaktiske indgift havde mistet sin beskyttende virkning. Den passive beskyttelse holder kun i ca. 6 uger. Dette nødvendiggjorde gentagne injektioner af antitoksin med betydelig forøget risiko for svære allergiske reaktioner. I disse tilfælde var man derfor nødt til at anvende antitoksin fra andre dyrearter.

Som anført under difteri lykkedes det i efterkrigsårene at rense og koncentrere såvel difteri- som tetanusantitoksin, således at Statens Serum Instituts antitoksiner betragtedes som de bedste i verden.

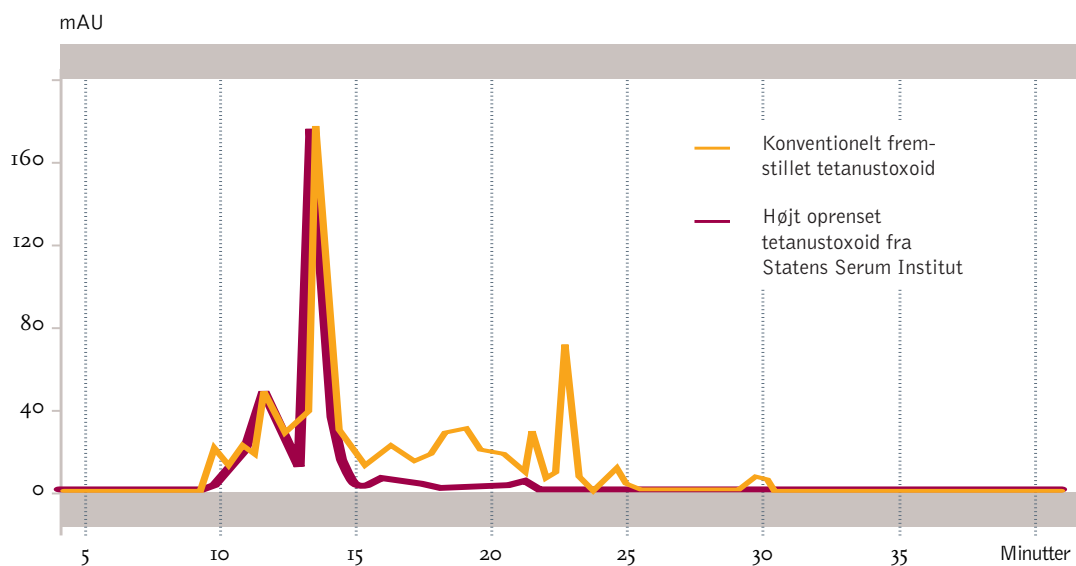
Serumhestene kom på græs

I 1939 anskaffede Statens Serum Institut gården Hvidesten i Allerød. Her blev alle serumhestene ført ud under bedre og mere naturlige forhold. Der blev bygget bedre staldfaciliteter, og forsøgsdyrsavlen fik langt bedre vilkår. Samtidig gav det plads for en tiltrængt udvidelse af laboratoriefaciliteterne på Instituttet. I 1940 rådede Statens Serum Institut over 63 serumheste.

Efterhånden har vaccinationer og antibiotika næsten helt fortrængt anvendelsen af antitoksiner. Tetanusantitoksin fremstilles i dag fra donorblod med højt indhold af antitoksin, medens difteriantitoksin fortsat fremstilles fra hesteblood.



FIGUR 47
Statens Serum Instituts gård
"Hvidesten" i Allerød blev købt
i 1939 for at skaffe bedre
forhold for forsøgsdyravlen.
"Serumhestene" på græs.



FIGUR 48

HPLC-analyse af tetanustoxoider.
Statens Serum Instituts toxoider er de
reneste i verden.

Tetanusvaccine

Efter Ramons opdagelse af anatoksiner i 1925 gik der ikke lang tid, før man havde fremstillet tetanusanatoksin til vaccination mod tetanus. I første omgang blev vaccinen anvendt af militæret. Under 2. verdenskrig blev alle amerikanske soldater vaccinerede. Blandt de mere end 22 millioner mand i de amerikanske styrker opstod der under hele krigen kun 50 tilfælde af klinisk stivkrampe. Aksemagterne, som ikke anvendte tetanusvaccine, registrerede 50.000 tilfælde.

Efter 2. verdenskrig optog Statens Serum Institut produktionen af tetanusanatoksin. I lighed med difterianatoksinet lykkedes det at renfremstille tetanusanatoksinet (toksoidet) og dernæst adsorbere det til aluminiumhydroxid. Den resulterende vaccine viste sig overordentlig effektiv og gav kun få bivirkninger. Fra 1950 fremstillede Statens Serum Institut en blandingsvaccine mod difteri og tetanus. Denne blandingsvaccine var den første vaccine, som indgik i det danske børnevaccinationsprogram, som startede i 1951.

FIGUR 49

Difteri- og tetanustoksinerne fra Statens Serum Institut er oprenset før afgiftningen med formalin. Herved undgår man, at urenhederne bindes til toksoidet. Ved den konventionelle fremstillingsmetode bindes urenhederne så fast til toksoidet ved formalinbehandling, at de ikke lader sig fjerne ved den efterfølgende oprensning.



FIGUR 50
Gæringstank der anvendes ved udvikling af Instituttets rene difteri- og tetanustoxoider.

Produktion til verdensmarkedet

I de sidste 50 år har Statens Serum Institut forsynet hjemmemarkedet med de to vacciner. Kvaliteten er forbedret meget betydeligt. Mange millioner børn er blevet vaccineret uden alvorlige reaktioner, der kan tilskrives de to vacciner. Den gennemførte vaccination har udryddet difteri i Danmark, og hyppigheden af tetanus er faldet til mindre end ét tilfælde pr. år.

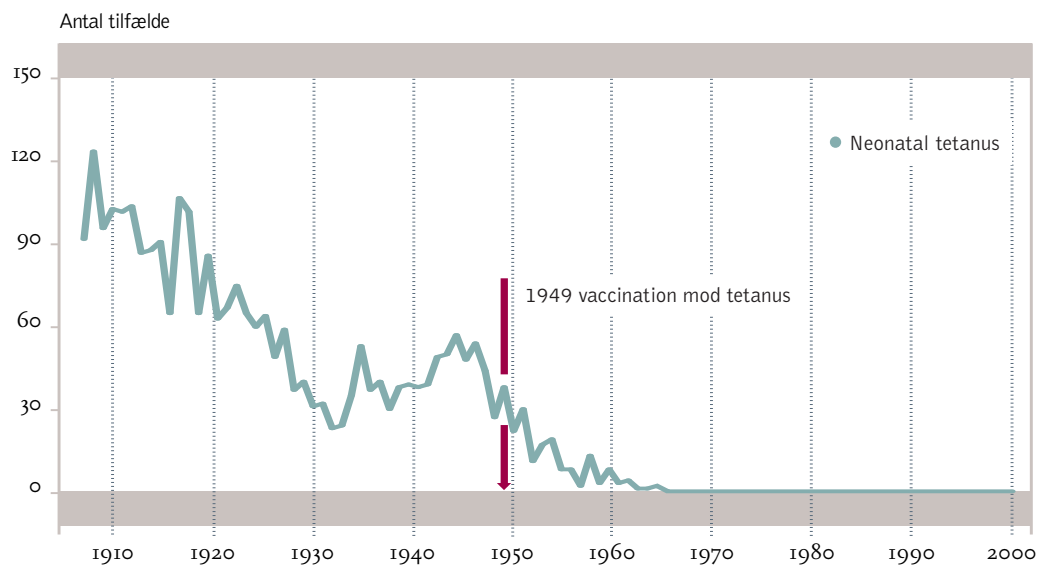
I 1992 besluttedes det at bygge en ny produktionsenhed til fremstilling af difteritoksoid og en tilsvarende til fremstilling af tetanustoksoid. Det var nødvendigt for at kunne eksportere vaccinerne til EU og USA, og i dag er begge enheder FDA-godkendte (Federal Drug Administration) og producerer store mængder vaccine til såvel hjemmemarkedet som til eksport. Der produceres desuden toksoid i store mængder, som leveres til Instituttets amerikanske samarbejdspartner (Baxter), som anvender disse toxoider til blandingsvacciner (se i øvrigt side 141). Senest er det lykkedes for vaccineafdelingen at fremstille de to toxoider uden anvendelse af animalske proteiner i dyrknings-

substraterne. Herved er den teoretiske risiko for overførelse af BSE (kogalskab) med disse toxoider totalt elimineret.

Man kan stadig dø af stivkrampe

Efter at vi i Danmark gennem de sidste 50 år har gennemført en meget konsekvent vaccinationspolitik over for stivkrampe, dels ved børnevaccinationsprogrammet, dels ved revaccinationer blandt unge og voksne, er der stadig risiko for stivkrampe i tilslutning til læsioner. Derfor anvender man revaccination mod tetanus i tilslutning til traumer. Når patienten tidligere er vaccineret mod tetanus, reagerer immunapparatet prompte på en fornyet vaccination (boostereffekt). Der dannes antitoksiske antistoffer så hurtigt, at de når at neutralisere eventuelt tetanustoksin, inden det når at binde sig til nervevævet. Antitoksin anvendes stadig i tilfælde, hvor patienten ikke vides med sikkerhed at være vaccineret.

Trods disse foranstaltninger forekommer der stadig tetanustilfælde. De forekommer nu



FIGUR 51
Forekomsten af neonatal tetanus i Danmark 1907-2000.

hos gamle mennesker, som aldrig er blevet vaccinerede, og de forekommer i tilslutning til mindre traumer, f.eks. en splint under neglen eller en slåentorn i hånden. I sådanne tilfælde søger patienten ikke læge, eller lægen anser læsionen for at være så ubetydelig, at tetanus-profylaksen undlades. I denne forbindelse er det vigtigt at fastslå, at penicillin alene ikke beskytter mod tetanus. Der ses også tilfælde blandt narkomaner og alkoholikere, og enkelte alvorlige tilfælde er beskrevet hos patienter med immundefekter, for eksempel AIDS.

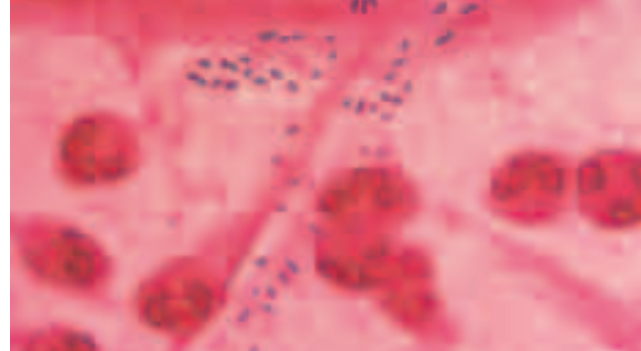


Tetanus er stadig en trussel for befolkningen i udviklingslandene

Ved neonatal tetanus forstås tetanus udviklet i tilslutning til infektion i navlestumpen. Denne form for tetanus ses ikke mere i de udviklede lande, dels fordi vaccineimmuniteten overføres fra moderen til barnet, hvis moderen er velvaccineret; dels fordi god hygiejne i tilslutning til fødslen og behandling af navlen med pudring med antiseptisk pudder effektivt forhindrer denne næsten 100% dødelige sygdom. Imidlertid er neonatal tetanus ligesom tetanus senere i livet stadig en almindeligt forekommende sygdom i udviklingslandene. Her er et område, hvor Danmark og Statens Serum Institut fortsat kan yde en indsats. Målet for de kommende år må være at opnå lige så gode resultater ude i verden som i Danmark.

FIGUR 52
Afrikansk barn med tetanus. Bemærk den kraftige bagudbøjning af kroppen (opisthotonus).

Pneumokokinfektioner



Pneumokokken, den store dræber

Pneumokokken er årsag til den klassiske lungebetændelse, men den er også årsag til talrige andre sygdomme, således mellemørebetændelse, meningitis, bihulebetændelse, lungebetændelse hos patienter med bronkitis og hos gamle eller svækkede patienter (*bronchopneumoni*) samt *septicæmi* (blodforgiftning) og betændelse i hjerteklapperne.

Pneumokokken er den bakterie, der i dagens Danmark er årsag til flest sygdomstilfælde, og det er den bakterie, der dræber flest mennesker her i landet. Man kan derfor spørge, hvorfor denne bakterie ikke vækker større bekymring i befolkningen?

Først og fremmest fordi antibiotika er så effektive over for pneumokokinfektioner. Dernæst fordi pneumokokkerne optræder meget diskret. De tilhører vores normalflora og findes i perioder på slimhinderne uden at forårsage sygdom. Ofte stiller vi slet ikke diagnosen, fordi symptomerne er ukarakteristiske, og normalt opfatter vi ikke pneumokokinfektioner som smitsomme sygdomme.

Vores forsvar over for pneumokokkerne er meget effektivt. Til gengæld er pneumokokkerne i stand til at omgå dette forsvar. De udnytter enhver mangel eller defekt i immunsystemet, optræder i næsten 100 forskellige forklædninger og har inden for de seneste år vist sig i stand til at udvikle resistens over for antibiotika. Det er ikke mærkeligt, at denne bak-

terie har en central placering i vores udforskning af immunsystemet og i vores bestræbelser for at forbedre folkesundheden.

Pneumokokken blev fundet i 1881 samtidigt af Pasteur i Europa og Sternberg i USA. Pasteur kaldte den for *Microbe septicémique du salive*, medens Sternberg kaldte den for *Micrococcus pasteurii*. Den fik dog snart sit nuværende navn, som vi stadig anvender, selv om taksonomerne i 1974 besluttede at tildele den det mere prosaiske navn *Streptococcus pneumoniae*, som gør den til et mere ydmygt medlem af slægten *Streptococcaceae*.

Hvis du falder i vandet, risikerer du at få lungebetændelse og dø!

Denne advarsel ville ikke sige nutidens børn noget, men før penicillinets tid var det en tilstrækkelig advarsel til, at man gik lidt væk fra kanten af Sortedamssøen. Dengang optrådte pneumokokkerne med betydelig større virulens end nu. Hyppigheden af den klassiske lungebetændelse (*croupøs pneumoni*) var 700 pr. 100.000 yngre voksne, og dødeligheden 25-40%. Ofte optrådte croupøs pneumoni i epidemier på skoler og kaserner, hvor mennesker var stuvet tæt sammen. Desuden var det en hyppig følgesygdom til afkøling, stress og graviditet. Hos minearbejdere var det en erhvervssygdom, og den hærgede voldsomt blandt fattige og fejrlærerede mennesker,

FIGUR 53
Pneumokokker i ekspektoraat fra patient med lungebetændelse. Bemærk den lyse opklaring omkring bakterierne. Det er polysaccharidkapslen, som ikke farves. Gramfarvning 1.000 x.

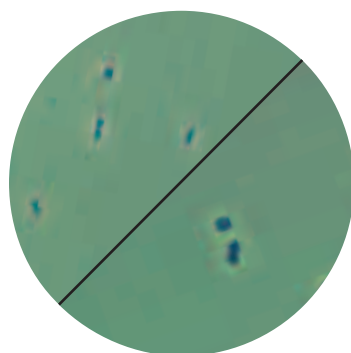
og som følgesygdom til såvel akut som kronisk alkoholintoksikation.

Serumbehandling har helbredende effekt

Ved forsøg på dyr fandt man allerede omkring 1890 frem til, at behandling med serum fra immune dyr havde en omgående og overbevisende effekt, både anvendt profylaktisk, men også som behandling. Neufeld og Rimpeau undersøgte mekanismen ved denne immunitet og fandt i 1909, at antistoffer imod kapslen gjorde pneumokokkerne til et let bytte for de hvide blodlegemer. De kaldte denne effekt for *opsonisering* og antistofferne for *opsoniserende* (fagocytosefremmende) antistoffer. Neufeld viste, at der var flere forskellige typer af pneumokokker, og at det kun var antistof over for den samme type, som virkede. Man forsøgte også at vaccinere mod pneumokokker. I nogle

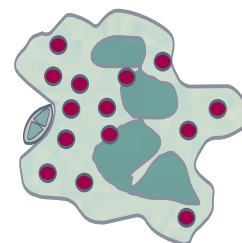
FIGUR 54

Neufelds kapselvulstreaktion. Pneumokokkerne i venstre del af feltet har den normale form og størrelse. I højre side af feltet er der tilsat det typespecifikke antiserum. Bakterierne her er opsvulmede.

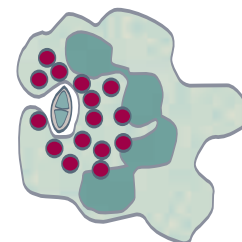


FIGUR 55

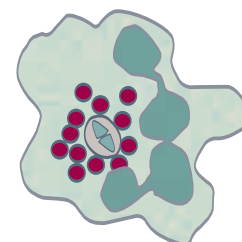
Den væsentligste del af vores forsvar mod pneumokokker skyldes de hvide blodlegemers optagelse og drab af pneumokokkerne (*fagocytose*). Fagocytosen fungerer kun godt, når der er fagocytosefremmende antistoffer til stede (*opsoniner*).



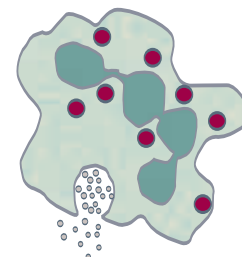
Hvidt blodlegeme, som har bundet en pneumokok til sin overflade.



Det hvide blodlegeme omklammer pneumokokken. Granula begynder at samle sig i nærheden.



Pneumokokken er nu blevet optaget i et *fagosom*, og det hvide blodlegeme tømmer granula ud i fagosomet. Pneumokokken begynder at opløses.



Pneumokokken er nu helt opløst, fagosomet tømmes ud af det hvide blodlegeme og granula gendannes.

forsøg virkede vaccinen fortrinligt, i andre forsøg var den helt uden beskyttende effekt. Alt afhang af, om antistofferne var rettet mod samme type pneumokokker, som forårsagede infektionen.

Under indtryk af den høje dødelighed (42%) ved et udbrud af pneumokokpneumoni i 1934-35 tog overlæge H.C. Gram på Sundby hospital i København initiativet til at forsøge at behandle pneumokokpneumoni med importeret amerikansk serum. Det kliniske forsøg blev udført af N.I. Nissen i samarbejde med dr. Vammen fra Statens Serum Instituts diagnoseafdeling, som foretog typebestemmelsen af de fundne pneumokokker. Resultatet af denne undersøgelse viste fremragende effekt af typespecifikt serum. Samtidig kom Instituttets direktør dr. Thorvald Madsen hjem fra en studierejse i USA, hvor han hos dr. Horsfall på Rockefellerinstituttet havde lært om anvendelsen af immunserum fra kaniner.

Statens Serum Institut opretter pneumokokafdeling

Thorvald Madsen tog straks initiativet til oprettelse af en pneumokokafdeling med henblik på typebestemmelse af pneumokokker og fremstilling af typespecifikke kaninsera. Som leder af denne afdeling ansattes dr. Fritz Kauffmann, der havde arbejdet på Robert Koch-Instituttet i Berlin indtil 1933, hvor han blev

afskediget på grund af jødeforfølgelserne. Han søgte til Danmark, og blev omgående ansat som lægeassistent i Instituttets diagnoseafdeling. Allerede på Robert Koch-Instituttet havde Kauffmann arbejdet med typebestemmelse af pneumokokker ved hjælp af Neufelds kapselvulstreaktion (se figur 54). Dette arbejde fortsatte han i Diagnoseafdelingen sammen med Mogens Bjørneboe, som fulgte med til den nye pneumokokafdeling. Det var et par meget kompetente medarbejdere, der fik overdraget denne nye afdeling, og i løbet af få måneder var de første portioner kaninserum mod pneumokokker type 1 klar til klinisk anvendelse. På det tidspunkt var type 1 den helt dominerende type i Danmark. I USA havde man påvist 30 forskellige pneumokoktyper. Pneumokokafdelingen modtog testsera og pneumokokker af de forskellige typer, og man gik straks i gang med at fremstille typespecifikke kaninsera mod alle typer.

For at få plads til de mange kaniner blev serumhestene opstaldet uden for Instituttet, og hestestalden blev indrettet til kaniner. Denne disposition var i øvrigt medvirkende til at Instituttet anskaffede gården Hvidesten (se side 53).

50 pneumokoktyper og 3.000 kaniner

Arbejdet blev i nogen grad besværliggjort, fordi der stadig dukkede nye pneumokoktyper op. I løbet af kort tid havde man i det fra lægerne

tilsendte materiale fundet 20 nye pneumokoktyper, som man var nødt til at fremstille serum imod, både til typebestemmelse og til behandling. Lægerne rundt om i landet var begejstrede for den nye behandling, og behovet for typebestemmelse af pneumokokker og for terapeutisk serum steg og steg. Efterhånden havde man 3.000 kaniner i produktionen af serum og behandlede i løbet af 1938 og 1939 i alt 2.700 patienter.

Det var en ret kompliceret sag at behandle med pneumokokserum. Først skulle diagnosen stilles og pneumokokkerne påvises i opspyt fra patienterne. Dette kunne i mange tilfælde gøres hurtigt ved mikroskopi af opspytet. I en

del tilfælde kunne man også typebestemme pneumokokkerne ved kapselsvulstreaktionen direkte på opspytet. I de fleste tilfælde måtte man imidlertid pøde materialet på mus og på substrater for at opnå en renkultur til identifikation og typebestemmelse af patientens pneumokokker. Først herefter kunne man starte serumbehandlingen. Det hele skulle foregå inden for et døgn. Der blev derfor udlagt depoter af type-serum og terapeutisk serum forskellige steder i landet, og hospitalslæger blev uddannet til at foretage artsdiagnose og typebestemmelse.

Et fantastisk samarbejde med store konsekvenser

Pneumokokafdelingens stab måtte hurtigt udvides for at bestride opgaven. Afdelingen blev delt i en pneumokokserum-afdeling og en pneumokoktype-afdeling.

Der undersøgtes årligt ca. 10.000 prøver. Der var døgnet rundt kontakt mellem talrige læger rundt om i landet og pneumokokafdelingens læger. På denne måde opbyggedes et samarbejde og tillidsforhold mellem Institutets læger og de klinisk arbejdende læger. Klinikerne fik god hjælp af Institutets læger, som på deres side opbyggede en stor klinisk viden. De imponerende kliniske resultater virkede selvfølgelig befordrende på dette samarbejde.

Selv om Pneumokokafdelingen for længst er nedlagt og serumbehandlingen erstattet med

FIGUR 56
Kaninstalden på
Statens Serum Institut.





FIGUR 57

Det mikroskop, som man anvendte på Blegdamshospitalet til at påvise og typebestemme pneumokokker. Foto: Ole Woldbye.

antibiotika, synes det, som om samarbejdet er fortsat i den gode ånd fra dengang.

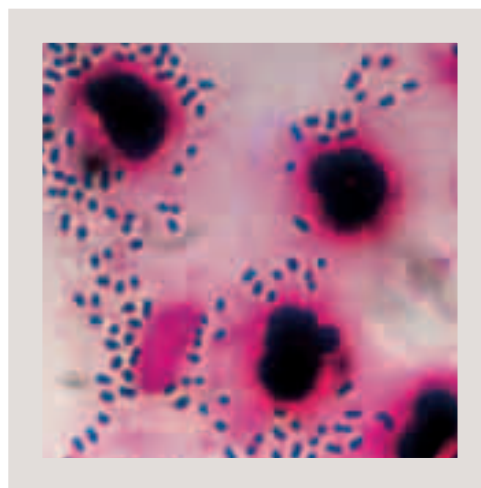
Sulfonamid og penicillin afløste serumbehandlingen

Sulfonamiderne blev markedsført i 1935. De havde nogen effekt på pneumokokinfektioner, men der var en betydelig bedre effekt, når man samtidig anvendte serumbehandling. Dødeligheden ved en sygdom som pneumokokmeningitis (hjernehindebetændelse) faldt med denne kombinationsbehandling fra næsten 100% til 25%.

Penicillin var blevet opdaget af Sir Alexander Fleming allerede i 1929, men på grund

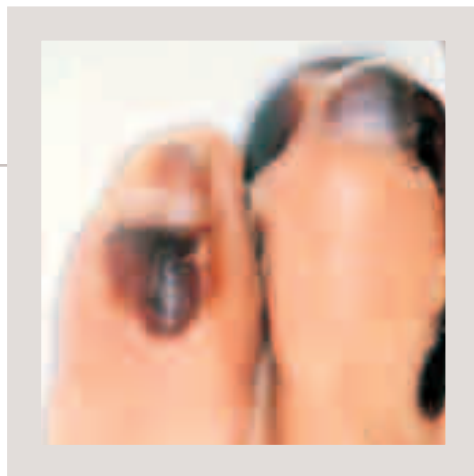
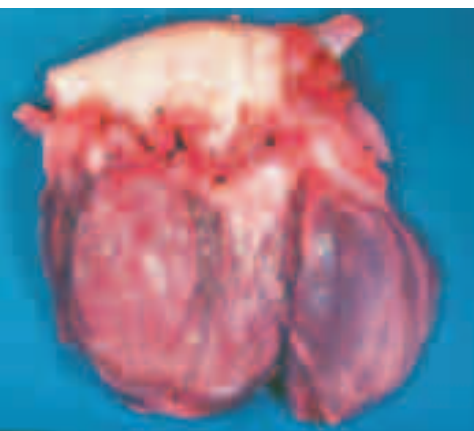
af vanskelighederne med produktionen blev det først tilgængeligt i stor stil i USA og Storbritannien fra 1942. Det var i begyndelsen forbeholdt sårede soldater. I Danmark blev penicillin taget i brug til behandling af patienter i 1943 (se side 211). I begyndelsen kun til få og udvalgte tilfælde, men fra 1945 blev penicillin anvendt i stigende omfang og med fantastiske resultater. Pneumokokinfektioner var blandt de mest penicillinfølsomme infektioner, feberen forsvandt i løbet af 1-2 dage, og almentilstanden bedredes samtidig. Dette medførte selvfølgelig, at behandlingen med pneumokokserum hurtigt ophørte. Længst vedblev man med serumbehandling af pneumokokmeningitis, pneumokokblodforgiftning og *endocarditis* (hjerterklapbetændelse), men også til dette formål ophørte serumbehandlingen 1966.

Efter fremkomsten af penicillin og andre antibiotika svækkedes interessen for typebestem-



FIGUR 58

Pneumokokker i spinalvæske hos patient med pneumokokmeningitis. Denne form for meningitis ses hyppigst hos små børn og hos gamle mennesker. Det er den form for meningitis, der har den højeste dødelighed, ca. 20%. Dødeligheden har ikke ændret sig de sidste 50 år.



FIGUR 59
Hjerteklapbetændelse forårsaget af pneumokokker. Fra hjerteklapperne løsriver der sig blodpropper indeholdende pneumokokker, der sætter sig rundt omkring i legemet og giver betændelse og nekrose (vævsdød). Denne form for invasiv pneumokokinfektion har 80% dødelighed trods intensiv behandling.

melse af pneumokokkerne. Så længe man kunne helbrede infektionerne med penicillin var den nøjagtige diagnose jo ligegyldig. Heldigvis var der i Pneumokokafdelingen medarbejdere, som fortsatte med at holde produktionen af typespecifikke sera i gang. Dr.med. Erna Lund (tidligere Erna Mørch) overtog ledelsen i 1960 og fortsatte med ildhu arbejdet, vedligeholdte de diagnostiske sera og fandt stadig nye typer af pneumokokker. I 1976 blev Pneumokokafdelingen indlemmet i Streptokokafdelingen, hvor dr.med. Jørgen Henriksen fortsatte arbejdet med samme ildhu og trofasthed. I 1991 blev streptokokafdelingen så indlemmet i "Sektor for Diagnostisk Mikrobiologi."

Men pneumokoklaboratoriet fungerer stadig

Danmark var det eneste europæiske land, der nåede at fremstille pneumokokserum inden penicillinet. Statens Serum Institut var det eneste sted i verden, hvor man fortsatte med at

FIGUR 60
De løsrevne blodpropper fra de betændte hjerteklapper sætter sig rundt om i legemet her i tæerne.

vedligeholde pneumokoktype-serologien. Man råder nu over 120 forskellige typesera, og der er fundet næsten 100 forskellige typer. Statens Serum Institut har derfor verdensmonopol på fremstilling af pneumokoksera, og pneumokoklaboratoriet er internationalt WHO-referencelaboratorium for pneumokokker. Instituttet eksporterer pneumokoksera til verdensmarkedet og bestemmer typen på tilsendte pneumokokstammer.

Pneumokokvaccine med problemer

Man forsøgte i mange år at udvikle en pneumokokvaccine først og fremmest for at beskytte grupper, som er særligt udsatte for at få livstruende pneumokokinfektioner, for eksempel patienter, som har fået fjernet milten eller patienter med "støvlunger". Det viste sig at være en vanskelig opgave, dels fordi den ideelle vaccine skulle indeholde kapselpolysaccharider fra alle (næsten 100) pneumokoktyper, dels fordi børn under 2 år reagerer dårligt eller slet ikke på denne vaccine, fordi den udelukkende indeholder renfremstillede kapselpolysaccharider, som virker ved at stimulere B-celle-systemet (den humorale del af immunsystemet, som endnu ikke er tilstrækkeligt udviklet hos børn), medens T-celle-systemet ikke er inddraget i immunresponset. I 1978 udvikledes en vaccine indeholdende kapselpolysaccharid fra 14 forskellige typer. Den blev i 1983 udvidet til at

omfatte 23 typer udvalgt blandt de hyppigst forekommende typer vejledt af en WHO-støttet dansk undersøgelse. Denne vaccine har vist en beskyttende effekt på ca. 60-70% over for alvorlige pneumokokinfektioner i de særligt disponerede befolkningsgrupper. Den anbefales her i landet desuden til ældre mennesker i forbindelse med vaccination mod influenza.

Man har diskuteret cost-benefit for en sådan vaccine. Hos os, hvor vi har meget få fejlnærede og underernærede mennesker, få med støvlunger og endnu færre, som har fået fjernet milten, og hvor der er gode boligforhold, let adgang til lægehjælp og rigelig råd til penicillinbehandling, er behovet ikke stort.

Men på verdensplan er pneumokokken stadig den store dræber. Samtidig er fremtidsudsigterne ikke lyse, fordi pneumokokkerne har vist sig i stand til at udvikle resistens mod penicillin og flere andre antibiotika, og resistente pneumokokker, som også er mere virulente, har bredt sig epidemisk i mange egne i verden.

Vi behøver derfor en bedre pneumokovaccine, én som også kan beskytte børn. En sådan vaccine er udviklet i USA. Det drejer sig om en såkaldt konjugatvaccine, hvor polysacchariderne er koblet til et bærerprotein, således at vaccinen stimulerer såvel den humorale som den cellulære del af immunsystemet og derfor også kan anvendes til børn under 2 år. Man har allerede fremstillet en konjugatvaccine med 7 polysaccharider og er i gang med at udvikle

konjugatvacciner med 9 og 11 polysaccharider. Vaccineudviklingen er baseret på, at Statens Serum Institut har formået at udvikle og stadig vedligeholder pneumokoktypesystemet, således at vi er i stand til at overvåge forekomsten af de forskellige pneumokoktyper. Denne overvågning er her hjemme baseret på et nært samarbejde med de klinisk-mikrobiologiske afdelinger, som rapporterer om forekomsten af alvorlige pneumokokinfektioner og indsamler pneumokokker fra disse tilfælde til typebestemmelse.

En lignende overvågning finder sted på verdensplan koordineret og kontrolleret af WHO-referencecenteret for pneumokokker på Statens Serum Institut. Denne overvågning giver oplysning om, hvilke pneumokoktyper der er de fremherskende i forskellige aldersgrupper og befolkningsgrupper, hvilke pneumokoktyper der findes ved de forskellige pneumokokinfektioner, hvilke der er resistente for antibiotika, og sidst men ikke mindst hvilke typer der findes hos raske bærere af pneumokokker.

Herved sikrer man sig, at vaccinen i størst mulig grad beskytter mod de fremherskende typer, og at vaccinationen ikke skævrider den epidemiologiske situation, således at den naturlige immuniseringsproces svigter.





2.

BIOLOGISK STANDARDISERING,
IMMUNOLOGISK GRUNDFORSKNING,
EPIDEMIBEKÆMPELSE OG
EPIDEMIOLOGISK FORSKNING



Biologisk standardisering



FIGUR 61

Reklame for antitoksin og vaccine fra ca. 1910. På det tidspunkt var man ikke enige om, hvorledes de biologiske produkter skulle styrkebestemmes. For eksempel svarede én tysk enhed af tetanusantitoksin til 3.750 franske enheder og 65-70 amerikanske enheder.

Som at sælge elastik i metermål

Så snart produktionen af difteri- og stivkrampe-serum blev taget op af flere forskellige laboratorier, meldte problemet om de forskellige præparaters indbyrdes styrkeforhold sig. Det var nødvendigt for lægerne at vide, hvor mange enheder eller ml serum, der skulle gives til den enkelte patient. Var det tysk, fransk eller dansk serum? Statens Serum Institut udleverede serum gratis til lægerne, men andre producenter solgte serum. Hvad skulle serum koste? Skulle prisen angives pr. ml eller i forhold til aktiviteten? Dette blev straks et stridsspørgsmål, og reklamer lovpriste de enkelte serumpræparaters gode egenskaber.

Man havde straks forsøgt at indføre "enheder". En enhed af toksin var den mindste mængde, der kunne dræbe en mus eller et marsvin, og en enhed af antitoksin var den mindste mængde, som kunne neutralisere én enhed toksin. Det viste sig snart, at der var stor forskel på forsøgsdyrenes følsomhed. Tyskerne anvendte nogle meget følsomme mus, de franske mus var kernesunde og vanskelige at slå ihjel, medens de engelske mus var de rene skravl. Derfor var de franske antitoksinenheder større end de tyske, som igen var større end de engelske. Dette førte til, at British Health Council, som gennemprøvede difteriserum, kom til den konklusion, at det ikke virkede.

Thorvald Madsen og Svante Arrhenius havde allerede i halvfemserne påvist, at der var

stor forskel på serums evne til at neutralisere toksin. Nogle heste producerede dårligt antitoksin, mens andre producerede fortræffeligt antitoksin. De indførte betegnelsen *aviditet* om antitoksinets evne til at neutralisere toksin.

Man anmodede dengang Paul Ehrlich om hjælp til at løse problemet. I 1897 fremkom han med en genial løsning. Han havde fremstillet en større portion difteriantitoksin. For at bevare dens aktivitet uforandret i lang tid havde han indtørret den, hvorefter den blev opbevaret i mørke ved lav temperatur og uden luftens



FIGUR 62

Brev fra Paul Ehrlich til vennen Thorvald Madsen angående styrkebestemmelse af tetanusantitoksin.



adgang. Dette, erklærede han, var antitoksin-standarden, som han udleverede til alle laboratorier, der fremstillede difteriserum. De kunne således måle styrken af deres eget præparat ved at sammenligne med standardpræparatet. På denne måde blev styrkebestemmelsen helt uafhængig af alle de variable forhold, som ellers påvirkede måleresultaterne. Ehrlichs standard blev anerkendt som international standard og anvendt indtil 1914. Ehrlichs løsning på problemet blev retningsgivende for al senere standardisering af biologiske præparater lige fra toksiner og antitoksiner til insulin og penicillin.

Fra 1. verdenskrigs rædsler til Folkeforbundet i Geneve

Allerede i 1908 havde Thorvald Madsen besøgt St. Peterborg udsendt af "Statskontoret for Sundhedsvæsen" for at studere kolera og pest.

Han vendte tilbage til Rusland tre gange under verdenskrigen udsendt af Dansk Røde Kors for at afhjælpe den rædselsfulde nød i krigsfangelejrene. Man regner med, at der var omkring tre millioner tyske-, østrig-ungarske og bulgarske krigsfanger i Rusland og Sibirien og et tilsvarende antal russiske krigsfanger i Tyskland. Krigsfangerne var i bedste fald indkvarteret i utætte træbarakker uden mulighed for opvarmning. Om vinteren lod man dem sne til, så sneen dækkede op over vinduerne. Dette lunede noget, men gav gode muligheder for spredning af lus og rotter og med dem pest, plettyfus, kolera, tyfus og tuberkulose.

Initiativet til at bede Dansk Røde Kors om hjælp udgik fra Christian IX's datter enkekejserinde Dagmar. Det medførte, at præsidenten for det russiske Røde Kors, fyrst Oldenburg, henvendte sig til Dansk Røde Kors med anmodning om hjælp. Hjælpen var omfattende, men kun som en dråbe i havet i forhold til den udbredte nød.

FIGUR 63
Dr. Thorvald Madsen i
Rusland i 1916 som
Røde Kors-delegeret til
fangelejre i Kaukasus og
Turkestan. Medicinsk-
Historisk Museum.



FIGUR 64
 "Palais des Nations", Folkeforbundets bygning i Geneve. Her havde Folkeforbundets Hygiejnekommité til huse i mellemkrigsårene. Fra 1921 til 1937 var Thorvald Madsen præsident for hygiejnekommitéen. Under hans ledelse kom hygiejnekommitéen til at fungere så godt, at den dannede grundlaget for etablering af World Health Organization efter 2. verdenskrig. © Scanpix Nordfoto

Thorvald Madsen udvirkede, at der blev sendt lægehold afsted for at forbedre hygiejnen og vaccinere krigsfangerne. Statens Serum Institut fremstillede store mængder tyfus- og koleravaccine til dette formål.

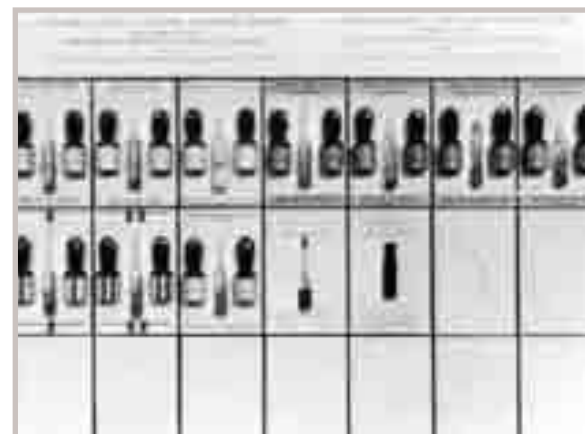
Denne humanitære indsats fortsatte efter våbenhvilen, og Statens Serum Institut og især Thorvald Madsen vandt internationalt ry.

Da Folkeforbundet (forløberen for FN) blev etableret i 1919 var én af de første opgaver at oprette en "Provisional Health Committee" med henblik på alle de sundhedsmæssige problemer, der fulgte i verdenskrigens spor. Dr. Thorvald Madsen blev valgt som præsident for denne komité, som i 1924 blev omdannet til "Folkeforbundets Hygiejnekommité". Thorvald Madsen blev genvalgt i flere perioder og var præsident indtil 1937.

På det andet møde i Provisional Health Committee foreslog han, at spørgsmålet om standardisering af biologiske produkter blev taget op på internationalt plan. Der blev afholdt et videnskabeligt møde i London om sagen. Det var vanskeligt at nå til enighed. De franske repræsentanter, Roux, Louis Martin og Calmette, ville under ingen omstændigheder have

noget at gøre med tyskerne, især Calmette var stejl, fordi hans kone var blevet taget til fange i Lille af tyskerne under krigen. Amerikanerne var ikke medlem af folkeforbundet og var derfor passive. Thorvald Madsen åbnede mødet og forhandlede på engelsk, fransk, italiensk og tysk. Han var beleven og kendte næsten alle

FIGUR 65
 Internationale standardpræparater. Ampuller med tørrede antitoksiner og andre biologiske præparater, udsendt fra Statens Serum Institut, anvendes af serum- og vaccineinstitutter overalt i verden til styrkebestemmelse af deres egne præparater.



deltagerne personligt, og det lykkedes at få ned-sat en international standardiseringsgruppe.

Til at begynde med var 14 laboratorier til-sluttet samarbejdsgruppen. Man startede med at sammenligne de forskellige standardpræpa-rater af difteriantitoxin og fandt, at de alle var næsten identiske med Paul Ehrlichs originale antitoksinstandard.

Statens Serum Institut i spidsen for standardiseringsarbejdet

Til samarbejdspartnere havde Thorvald Madsen den polske bakteriolog Ludwik Rajchman, som blev direktør for og daglig leder af hygiejne-komitéen, og Sir Henry Dale, acethylcholinets opdager, som blev leder af standardiserings-komitéens afdeling for hormoner og vitaminer, der kom til at høre under National Institute for Medical Research i London. Den internatio-nale standardiseringsafdeling for immunolo-giske produkter blev underlagt Statens Serum Institut, som i 1935 oprettede en standardiserings-afdeling med dr.med. Claus Jensen som leder.

Om vanskelighederne i forbindelse med det internationale standardiseringsarbejde skrev Rajchman i et brev til Thorvald Madsen i 1934, at Louis Martin fra Frankrig udviste høflig fjendtlighed, McCoy fra USA indifferent uenighed og Kolle fra Tyskland hysterisk ineffektivitet.

Trods disse vanskeligheder lykkedes det for Thorvald Madsen at skabe enighed om 14 for-



FIGUR 66

Thorvald Madsen sammen med Henry Dale og Ludwik Rajchman i Geneve; de tre drivende kræfter i den internationale standardiseringskomité. Dale fik Nobelprisen i 1936. Rajchman kom til at spille en stor rolle som organisator af det humanitære nødhjælpsarbejde efter 2. verdenskrig.



skellige internationale immunologiske standardpræparater. Det blev pålagt Institutet at producere disse standardpræparater, som blev opbevaret nedfrosset og i tørret tilstand. To gange om året blev en prøve af disse standardpræparater efter nøje undersøgelser udsendt til de 75 institutter, der var med i samarbejdet, samt til Medical Research Councils institut i London, der distribuerede standardpræparaterne til de britiske laboratorier. Dette betydelige arbejde blev finansieret af Folkeforbundets Hygiejnekommité.

Standardiseringsafdelingen udviklede sig hurtigt til et internationalt videnskabeligt centrum. Produktionen af de internationale standardpræparater medførte, at der i afdelingen

udvikledes en betydelig ekspertise, såvel hvad angår problemerne vedrørende stabilisering af standardpræparaterne, så de kan holde sig længst muligt uden at ændre styrke, som vedrørende biologiske målemetoder.

Afdelingen blev bestandigt spurgt til råds, og forskere fra udenlandske laboratorier opsøgte afdelingen. Der blev arrangeret kurser og laboratoriekonferencer, hvor fremmede forskere i fællesskab udførte de forskellige immunologiske prøver. Thorvald Madsen og Claus Jensen havde begge betydelig erfaring i immunologiske målemetoder og i de statistiske problemer i forbindelse med resultaternes bearbejdelse. Allerede i slutningen af tyverne

FIGUR 67

Kort over Standardiseringsafdelingens internationale forbindelser.

havde Thorvald Madsen knyttet Georg Rasch, en ung matematiker og statistiker, til Institutet. Til at hjælpe Claus Jensen med den kæmpe-mæssige internationale standardiseringsopgave blev Johannes Ipsen i 1935 ansat som assistent. Da Claus Jensen i 1938 døde som følge af en trafikulykke, blev det Johannes Ipsen, som måtte føre Standardiseringsafdelingen videre.

Disputats med usædvanlig udbredelse

Under 2. verdenskrig blev alle de internationale standarder omhyggeligt gemt af vejen på sikre steder, først og fremmest på Statens Serum Institut. Standardiseringsarbejdet fortsatte imidlertid med forberedelse af nye standardpræparater.

Johannes Ipsen skrev sin disputats om biologisk standardisering, som han forsvarede i 1941. Denne disputats var årsag til en ejendommelig tildragelse under krigen:

En dag fandt amerikanerne en mystisk bog på en tysk krigsfange i Canada. Da den vakte mistanke hos censuren, blev den sendt til undersøgelse i USA, hvor eksperterne afslørede, at det ikke var en hemmelig kodemeddelelse, men dr. Ipsens disputats. Amerikanerne var straks klar over bogens store betydning for det internationale standardiseringsarbejde, og



FIGUR 68

Dr.med. Claus Jensen,
Statens Serum
Instituts epidemiolog
og første afdelings-
forstander for
Standardiserings-
afdelingen.

den blev derfor omgående mikrofotograferet og fordelt til samtlige universiteter i USA.

Efter krigen blev Johannes Ipsen af Rockefeller Foundation inviteret til Washington for at tilrettelægge det fremtidige standardiseringsarbejde med amerikanske kolleger. Dette bidrog stærkt til, at Statens Serum Institut fortsatte sin ledende rolle inden for dette felt, efter at World Health Organization overtog arbejdet efter Folkeforbundets Hygiejnekomiteé.

Under krigen tiltrak Johannes Ipsen to unge medarbejdere til afdelingen: Niels Jerne, den senere nobelpristager, og Ole Maaløe, senere professor i mikrobiologi ved Københavns Universitet og én af molekylærbiologiens foregangsmænd.

Vi standardiserer om mandagen!

Denne bemærkning, fremsagt i spøg af den unge Niels Jerne, som i slutningen af 2. verdenskrig var blevet ansat som halvtidsassistent i Standardiseringsafdelingen, var meget karakteristisk for den udvikling, der fandt sted i afdelingen. Det er indlysende, at afdelingen, der var den internationale central for standardisering af biologiske præparater, først under Folkeforbundets Hygiejnekomiteé og senere under World Health Organization, havde en meget stor arbejdsbyrde i form af fremstilling og udsendelse af standardpræparater og måling af tilsendte biologiske præparater og sammen-

ligning med de internationale standardpræparater.

Men når omstændighederne bringer nogle begavede forskere sammen, sker det af og til, at der opstår et frugtbart videnskabeligt miljø, hvor samtalerne over formiddagskaffen, i sene eftermiddagstimer og af og til om natten over et glas øl eller vin antager en kreativ form, hvor intellektet lyner, og idéerne springer fra den ene til den anden. Et sådant produktivt videnskabeligt miljø opstod i Standardiseringsafdelingen omkring Johannes Ipsen, Ole Maaløe, Georg Rasch og Niels Jerne.

Afdelingen fik efterhånden besøg af mange udenlandske forskere, der skulle lære grundlaget for styrkebestemmelse af biologiske præparater (toksiner, antistoffer, hormoner). Hver for sig bidrog disse gæsteforskere til udviklingen af forskningsmiljøet. I denne forbindelse skal især nævnes James D. Watson, som forskede i Standardiseringsafdelingen, og som et par år senere i samarbejde med Francis Crick klarlagde genernes struktur i form af dobbeltspiralen, et arbejde, de fik Nobelprisen for.



FIGUR 69

Det videnskabelige miljø i Standardiseringsafdelingen. På billedet ses fra venstre Gunther Stent, en uidentificeret laborant, Ole Maaløe, Jens Ole Rostock, Niels Jerne og James D. Watson. De to sidstnævnte fik Nobelprisen.

Immunologisk grundforskning

FIGUR 70

Substratafdelingen. Statens Seruminstituts serviceafdelinger dannede basis for den videnskabelige udvikling.

Fra Poul Ehrlichs sidekædet teori til klon-selektionsteorien

Fra ca. 1950 skete der en revolutionerende international udvikling inden for immunologi, genetik og molekylærbiologi. Det er ikke muligt at analysere, hvor stor en andel de enkelte forskere og Statens Serum Institut har haft i denne udvikling. Det er dog bemærkelsesværdigt, at flere af de videnskabelige hovedaktører startede deres forskning i Standardiseringsafdelingen, hvor kimen til de store fremskridt fandtes.

Først og fremmest havde Thorvald Madsen, Svante Arrhenius og Claus Jensen deltaget i den grundliggende forskning vedrørende antistoffernes natur. Desuden havde Thorvald Madsen en evne til at rekruttere unge dygtige forskere, og endelig var der på Statens Serum Institut opbygget en uovertruffen servicefunktion, som forsynede de videnskabelige medarbejdere med bakteriologiske substrater, forsøgsdyr og teknisk assistance.

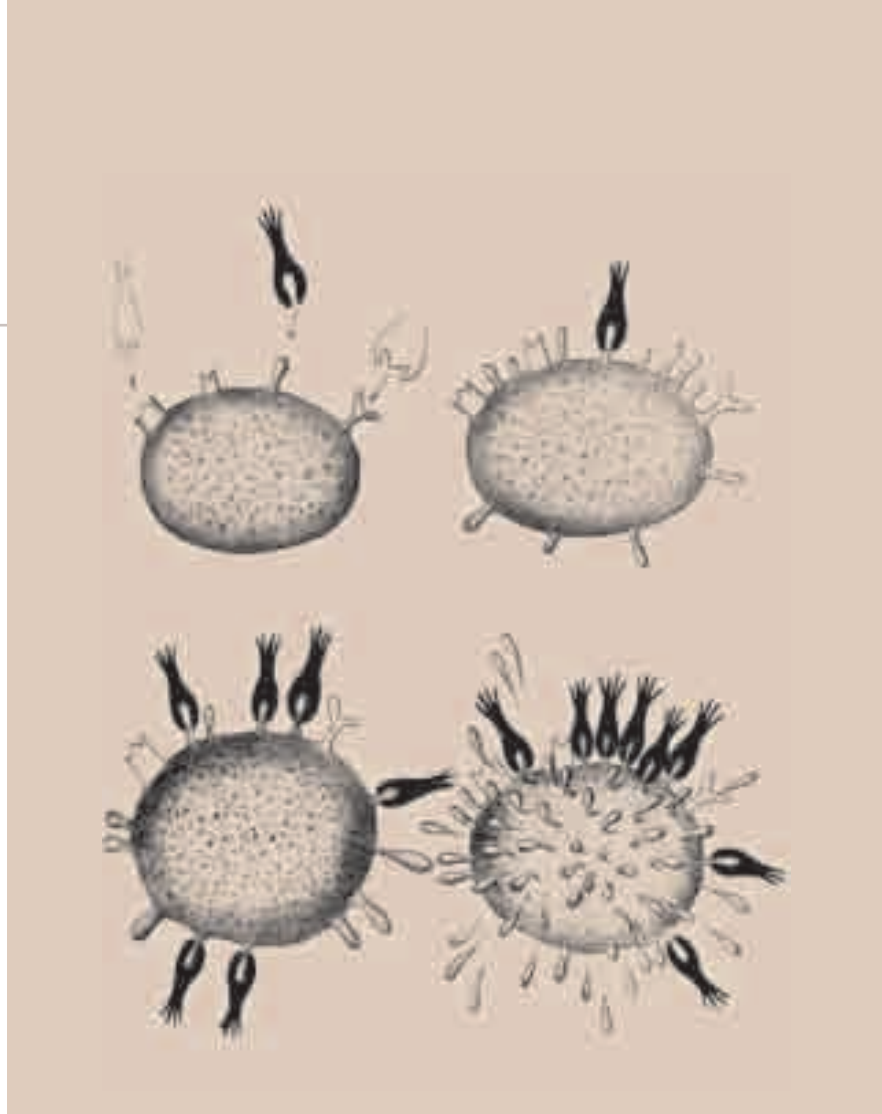
Maaløe og Niels Jerne havde begge arbejdet som gæsteforskere på "Caltech" (California Institute of Technology), en kæmpe institution med flere hundrede højt kvalificerede forskere. De anfører begge, at de var helt fortabte i begyndelsen, når de anmodede om sterile glasvarer, substrater eller forsøgsdyr og fik svaret: "help yourself".

Da man i 1890'erne begyndte at fremstille antistoffer mod difteri og tetanus, anede man



intet om disse antistoffers kemiske natur, deres dannelse og funktion. Man fandt hurtigt ud af, at det var proteinstoffer (æggehvitestoffer), at de opstod i serum efter indsprøjtning af artsfremmede stoffer fra dyr eller planter (*antigener*), og at de var specifikke, det vil sige, at de kun kunne neutralisere eller på anden måde reagere med det antigen, der havde udløst deres dannelse.

Paul Ehrlich var den første, som opstillede en plausibel teori for antistoffernes dannelse, den såkaldte "sidekædet teori". Han mente, at



FIGUR 71

Poul Ehrlichs sidekædet teori.

©Royal Society of London.

sidekæder fortsat blev blokeret af bakteriegiften, producerede cellen så mange sidekæder, at de blev løsrevet fra celleoverfladen og således kunne beskytte cellen på afstand (se figur 71).

Hvis man erstatter betegnelsen sidekæde med den moderne betegnelse "overfladereceptor" passer sidekædet teorien egentlig meget godt til vores nuværende viden.

Det var på baggrund af sidekædet teorien, at Thorvald Madsen og Svante Arrhenius, som beskrevet side 34-35, foretog deres undersøgelser over differantistoffets natur. De kom frem til, at de først dannede antistoffer reagerede svagere med antigenet end de antistoffer, der blev dannet senere efter gentagne indsprøjtninger af antigen. Det var, som om antistofferne i løbet af immuniseringsprocessen blev bedre og bedre. Dette passede ikke med sidekædet teorien, og Madsen og Arrhenius troede ikke på dens rigtighed, men havde ikke selv noget bedre alternativ.

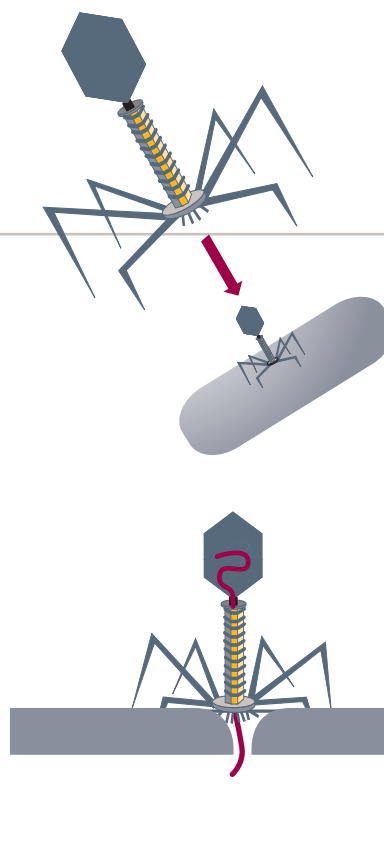
Efterhånden som man opdagede, hvor utrolig mange forskellige antigener, der fandtes i denne verden, blev det mere og mere usandsynligt, at cellerne kunne have så mange forskellige sidekæder på overfladen. I 1935 fremsatte Haurowitz og medarbejdere den såkaldte "templateteori", ifølge hvilken cellerne benyttede antigenerne som en slags støbeform for produktionen af antistoffer. Cellerne indstillede således deres produktion af antistoffer, så de blev komplementære til de tilførte antigener. Denne teori stred imidlertid mod den nye viden

cellerne i den levende organisme var beklædt på overfladen med udløbere, såkaldte sidekæder, hvis funktion var at føre næringsstoffer og kemiske signaler fra overfladen af cellerne gennem cellevæggen ind i cellernes indre. Hvis udefrakommende stoffer, for eksempel bakteriegifte, tilfældigvis passede til en bestemt sidekæde og derfor bandt sig fast til denne, kom cellen til at mangle den pågældende sidekæde til sin normale funktion. Den startede derfor en ny produktion af sidekæden, og hvis de nye

om genetik. Man havde svært ved at forklare, at antistofferne var den eneste undtagelse fra reglen om, at proteinstofferne struktur var genetisk bestemt.

Den kendte kemiker Linus Pauling opstillede i 1940 en ny hypotese for antistofdannelsen, som ikke stred mod Darwins lære. Pauling mente, at antistoffernes grundstruktur, det vil sige rækkefølgen af aminosyrer (aminosyresekvensen) i de aminosyrekæder, som antistofferne er opbygget af, er genetisk bestemt; hvorimod den sekundære og tertiære struktur opstår ved, at aminosyrekæderne bliver foldet og viklet op omkring antigenerne. Herved kunne man forklare de uendeligt mange forskellige antistoffer, der hver især var i stand til at binde sig specifikt til de antigenmolekyler, de havde taget form af. Med andre ord skulle der ifølge Paulings teori kun være ganske få forskellige, genetisk bestemte grundelementer i antistofferne. Antistoffernes mangfoldighed fremstod ved den måde, disse grundelementer var foldet sammen på.

Det var stort set de teorier vedrørende antistofdannelsen, der var gældende, da Niels Jerne begyndte at tumle med disse problemer.



FIGUR 72

En bakteriofag angriber en bakterie og indfører sit genom i bakterien, hvor det koder bakterien til produktion af nye bakteriofager.

I 1951 havde han forsvaret sin disputats om aviditetsproblemet i relation til styrkebestemmelse af differiserum.

For at måle differiantistoffernes evne til at neutralisere difterigiften, anvendte han kaninhudsmetoden. Når man sprøjter difteritoksin ind i maveskindet på en kanin, fremkommer der en betændelsesreaktion i form af hævelse og rødme. Størrelsen af denne reaktion er et mål for mængden af difterigift. Ved at



FIGUR 73

Elektronmikroskopisk billede af bakteriofager.



FIGUR 74

Plaque assay med bakteriofager. Figuren viser en sammenflydende bakteriekultur, på hvilken man har dryppet en opslemning af bakteriofager. I dråbe 1-4 er der så mange bakteriofager, at man ikke kan tælle dem. I 5 og 6 er opslemningen så fortyndet, at man kan tælle de plaques, der er dannet af enkelte bakteriofager.

indsprøjte en blanding af difteritoksin og antitoksin kan man på denne måde måle antitoksins neutraliserende evne over for toksinet. Dette er en unøjagtig og besværlig måde at undersøge antistoffer på.

Imidlertid havde Ole Maaløe på dette tidspunkt kastet sig over *bakteriofag*-forskningen. Bakteriofager er virus, som kan trænge ind i bakterieceller og udnytte bakteriernes stofskifteapparat til at danne nye bakteriofager, der så

sprænger bakteriecellen og angriber nye bakterier. Når man sætter bakteriofager til en bakteriekultur, fremkommer der huller (*plaques*) i kulturen, hvor fagerne har opløst bakterierne. Man kan derfor påvise bakteriofager næsten lige så let som bakterier, og antallet af bakteriofager kan måles ved at tælle plaques. Man kan relativt let fremstille antistof mod bakteriofager, og man kan påvise disse antistoffer ved deres evne til at neutralisere plaque-dannelsen.

Jerne kiggede over skulderen på Maaløe og indså snart, at her havde han et system til studiet af antistoffer, som var langt lettere og mere nøjagtigt end kaninhudsmetoden, som ikke krævede forsøgsdyr, og som var billigere at

FIGUR 75
Broen over stadsgraven
tegnet af Des Amundsen.



arbejde med. Medens Maaløe interesserede sig for bakteriofagerne, interesserede Jerne sig for bakteriofagantistofferne. Han gentog og udvidede sine aviditetsforsøg ved anvendelse af bakteriofagmodellen, og fik herved bekræftet, at antistofferne ændrede karakter under immuniseringsprocessen. Der dannedes åbenbart forskellige slags antistoffer mod det samme antigen, nogle reagerede langsomt og svagt, andre reagerede kraftigt og hurtigt.

En sommeraften på Knippelsbro

En sommeraften i 1954 gik Jerne sent fra Institutet. Han spadserede gennem Christianshavn og over Knippelsbro til hjemmet i Amaliegade. Det gjorde han tit, når vejret var til det. Det gav ham lejlighed til i fred og ro at tumle med problemerne. Netop den dag fik han idéen til den teori for antistofdannelsen, der lagde grundlaget til klon-selektionsteorien og hele opklaringen af immunsystemets funktion. Han fortæller selv, at idéen slog ned i ham, mens han passede Knippelsbro. De følgende dage gennemtænkte han teorien, som han fra første færd fandt indlysende rigtig. Han var klar over, at der var tale om en meget frugtbar idé. Han skyndte sig derfor at nedfælde teorien skriftligt, inden han begyndte at diskutere den med andre. Dette var vigtigt for ham, fordi han stod over for et års ophold hos den berømte bakteriofagforsker Max Delbrück ved Caltech i Pasadena.



FIGUR 76
Niels Jerne.



FIGUR 77
Sir MacFarlane Burnet,
som fremsatte klon-
selektionsteorien for
antistofdannelse på
baggrund af Niels Jerne's
selektionsteori.

Han ville gerne beholde prioriteten for denne opdagelse for sig selv.

I korthed gik teorien ud på, at alle de forskellige antistoffer forekommer normalt i organismen i form af globulinmolekyler. De dannes ikke på grund af påvirkning med antigener, men når et antigen kommer ind i kroppen, vil der altid være en del globulinmolekyler, der tilfældigt har en struktur, der passer til antigenet, og som derfor bindes mere eller mindre fast til antigenet. Det vil med andre ord sige, at antistofferne findes i forvejen, men selekteres af antigenerne. Når et antigen således har selekteret og bundet et antistof til sig, vil det ifølge teorien udløse en forøget dannelse af netop det antistof. Den nærmere mekanisme ved denne dannelse var endnu ukendt, men på en eller anden måde måtte komplekset af antigen og antistof kunne nå tilbage til den celle, som netop producerede antistoffet, og stimulere den til forøget produktion.

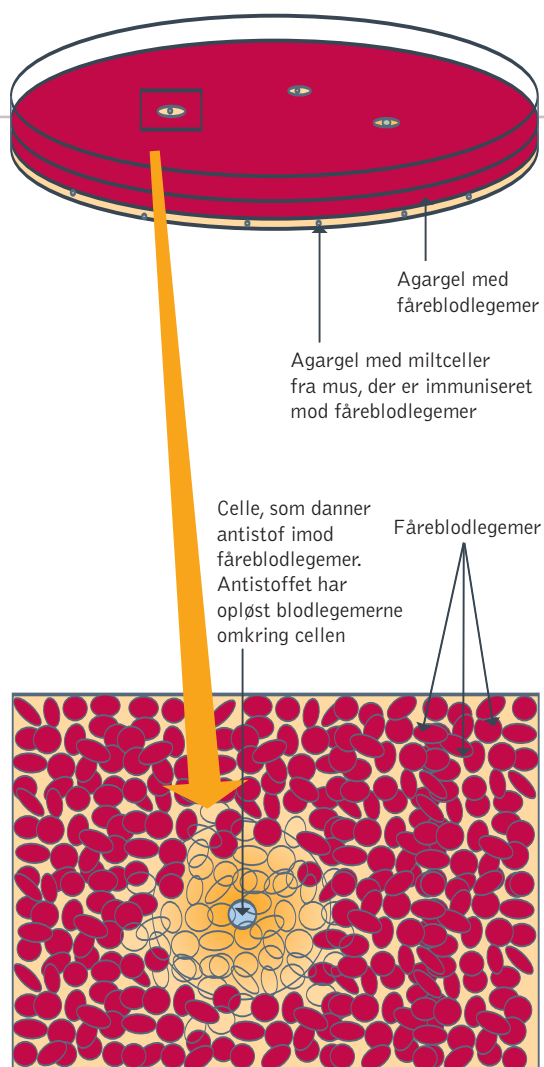
Jernes selektionsteori for antistofdannelsen var i fuld overensstemmelse med den darwinistiske lære. Jo bedre et antistof tilfældigvis passede til et antigen, des større var muligheden for, at dette antistof blev selekteret af antigenet og reproduceret i stor mængde. Det var også let at forestille sig, at ganske få gener kunne kode for det enormt store repertoire af forskellige antistoffer, som måtte findes normalt i kroppen, på samme måde som nogle få bogstaver ved indbyrdes kombination kan sammensættes til millioner af ord.

Ved Max Delbrücks hjælp blev Jernes artikel om selektionsteorien sendt til "Proceedings of the National Academy of Sciences", og med ét slag var Niels Jerne fra Statens Serum Institut en af de helt store, internationalt anerkendte immunologer. Ganske vist var Jerne meget skuffet over den kølige modtagelse, hans teori fik, især da han forelagde den i "Polymorfien" (Statens Serum Instituts foredragsforening, også kaldet "lyseslukkerklubben").

Internationalt blev Jernes selektionsteori for antistofdannelse meget positivt modtaget, når man ser bort fra Haurowich, som fik sin instruktionshypotese for antistofdannelse kaseret. Det svage punkt i Jernes teori var problemet med forstærkelsen af det immunologiske signal; hvordan kunne ét antistofmolekyle blive til mange millioner nye antistofmolekyler. Molekyler er jo ikke i stand til at formere sig. Dette problem blev løst af den australske immunolog og cellebiolog MacFarlane Burnet, som i 1958 fremsatte klon-selektionsteorien for antistofdannelse. Ifølge denne teori er der et meget stort antal antistofdannende celler. Helt i overensstemmelse med Jernes teori danner de millioner af forskellige antistofmolekyler rettet mod alverdens forskellige antigener. Cellerne danner alle disse antistoffer helt i overensstemmelse med den genetiske information, som er nedlagt i deres genom, men hver celle producerer kun ét slags antistof. Når et antigen trænger ind i kroppen, sker der ikke alene en selektion af det antistof, der tilfældigvis passer til

FIGUR 78

Princippet i Jernes hæmolytiske plaque assay.



antigenet, men der sker en selektion af den celle, der producerer det pågældende antistof. Selektionen forgår ikke ude i "suppen" af antistoffer, men sker på overfladen af den celle, som producerer antistof. Derved stimuleres denne celle til deling, hvorved der dannes en

hel klon af celler, der alle producerer det samme antistof. (En klon er en samling af ens celler, som alle sammen nedstammer fra samme modercelle).

Burnets klon-selektionsteori kunne forklare gåden om dannelsen af antistoffer, som reagerer specifikt med de antigener, der har udløst dannelsen. Klon-selektionsteorien kunne også forklare aviditetsfænomenet: Imod et antigen findes der flere forskellige naturligt forekommende antistoffer, som passer mere eller mindre godt til antigenet. Ved fortsat antigenstimulation udvælges de celler, som producerer antistoffer med størst bindingsevne, det vil sige med størst aviditet.

Rammerne sprænges

Den videnskabelige success var så stor, at der blev efterspørgsel efter forskerne. I 1956 forlod Jerne Seruminstitutet til fordel for et mere vellønnet job ved WHO i Geneve, Maaløe blev professor i mikrobiologi ved Københavns Universitets naturvidenskabelige fakultet og Johannes Ipsen søgte til USA, hvor han fik ansættelse som professor ved Harvard University, School of Public Health.

Hver især kom disse tre forskere til at præge den internationale udvikling inden for deres område. Jerne blev én af foregangsmændene ved etableringen af immunologi som et selvstændigt fag på verdensplan. Han fortsatte sit

videnskabelige arbejde som professor i immunologi ved universitetet i Pittsburg i USA, senere som leder af Poul Ehrlich-Instituttet i Frankfurt am Main og endelig som leder af Hoffmann la Roches internationale forskningsinstitut for immunologi i Basel. I Pittsburg udviklede han "The Jerne Plaque Assay" (se figur 78), som blev et hovedværktøj i udforskningen af immunsystemet. Han fremsatte yderligere to hypoteser vedrørende immunsystemets funktion, én vedrørende udvælgelsen af lymfocytter i thymus og endelig "den ideotypiske netværksteori". I 1988 fik Jerne nobelprisen for sin indsats inden for immunologien.

Maaløe forlod bakteriofagforskningen til fordel for studiet af bakteriernes genetik. Han fandt frem til en metode til at synkronisere bakteriernes deling, således at samtlige bakterier i en kultur på et hvilket som helst tidspunkt befinder sig i samme delingsfase. Han blev foregangsmand inden for faget molekylærbiologi.

Johannes Ipsen blev foregangsmand inden for epidemiologisk forskning, blev professor i anvendt statistik ved Harvard Universitetet og senere ved Yale University og universitetet i Pittsburg og vendte tilbage til Danmark i 1973 som professor i epidemiologi og biostatistik ved Aarhus Universitet. Hans forskning var forbillede ved etableringen af "Afdelingen for Epidemiologisk Forskning" i 1992.

Standardiseringsafdelingen fortsatte sin ledende rolle som internationalt center for stan-

dardisering af biologiske præparater i endnu nogle år; men i slutningen af 1980'erne nedlagde man denne glørværdige afdeling og overførte aktiviteterne til NIBS (National Institute of Biological Standardisation) i London. Nedlæggelsen var forårsaget af utilstrækkelig finansiering fra WHO's side af de store omkostninger og gentagne "sparerunder" fra dansk side.

Man kan beklage, at Statens Serum Institut af økonomiske grunde måtte ophøre med en så vigtig international funktion, som Instituttet havde vundet internationalt ry ved at initiere og drive i mere end 50 år. Samtidig må man erkende, at den biologiske standardisering efterhånden har udspillet sin rolle.

Man må også erkende, at et institut som Statens Serum Institut ikke kan overleve på basis af sit fordums ry og tidligere forskeres fremragende indsats. En fortsat beståen kræver dynamik. Der skal hele tiden skabes nye forskningsmiljøer og uddannes unge forskere. Det sker ikke i skyggen af visne grene, men bedst som friske skud efter beskæring.

Epidemiologi

Afdelingen for Epidemiologisk Forskning. Det friske skud på stammen

I 1992 oprettedes "Afdelingen for Epidemiologisk Forskning". En ny afdeling ved Statens Serum Institut, hvor der hurtigt blev skabt et meget aktivt forskningsmiljø med talrige gæsteforskere fra både ind- og udland og med mange internationale forbindelser.

Inden denne afdeling omtales nærmere, skal den historiske baggrund beskrives. Siden 1926 har der været en epidemiologisk afdeling, hvis opgave har været at overvåge og registrere forekomsten af infektionssygdomme, bekæmpe epidemier og overvåge vaccinationsstatus i befolkningen. Denne afdeling fungerer stadig i bedste velgående, og dens historie skal omtales først.

Epidemibekæmpelsen

Statens Serum Instituts direktør var fra oprettelsen i 1902 samtidig Sundhedsstyrelsens konsulent i epidemiske sygdomme. Det betød, at Instituttet fik meget nære relationer til embedslægevæsenet og blev taget med på råd ved udbrud af epidemier. Denne funktion var selvforstærkende: Igennem den diagnostiske virksomhed fik Instituttet kendskab til infektionssygdommenes udbredelse i Danmark, og gennem rådgivning ved epidemier fik direktøren kendskab til de epidemiologiske forhold.



FIGUR 79
Statens Serum Instituts
epidemiolog Claus Jensen.



FIGUR 80
Thorvald Madsen på rejse
i stor åben vogn
(model Hudson 1920).

Thorvald Madsen holdt meget af at rejse, gerne i store biler og helst i åben vogn, en lidenskab, som ikke blev værdsat af bagsædepassagererne, som frøs, så det knagede. Han kom på den måde rundt i landet i tilslutning til epidemier og skaffede personlige kontakter til embedslæger og sygehuslæger. Han fik den tanke, at hele Danmark kunne blive ét stort epidemiologisk laboratorium på baggrund af en landsdækkende registrering af infektionssygdommene, kombineret med studier i marken af epidemiernes udbredelse og årsager.

Disse tanker fremførte han i en ansøgning til Rockefeller Foundation og opnåede



FIGUR 81-83

Kampagne 1928 med henblik på forebyggelse af mælkeepidemier.

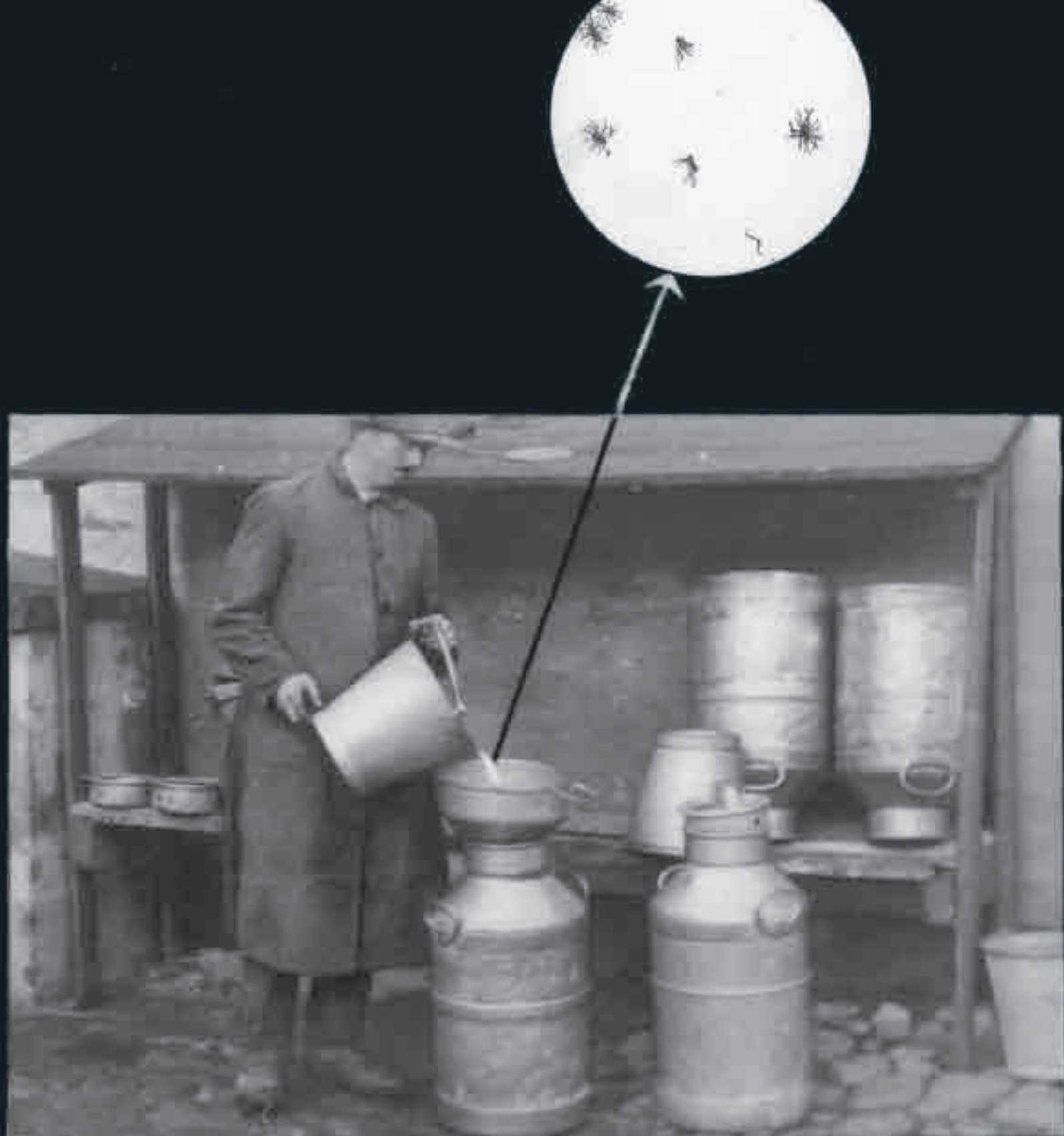
gennem en årrække tilskud, som muliggjorde oprettelsen af en epidemiologisk afdeling i 1926.

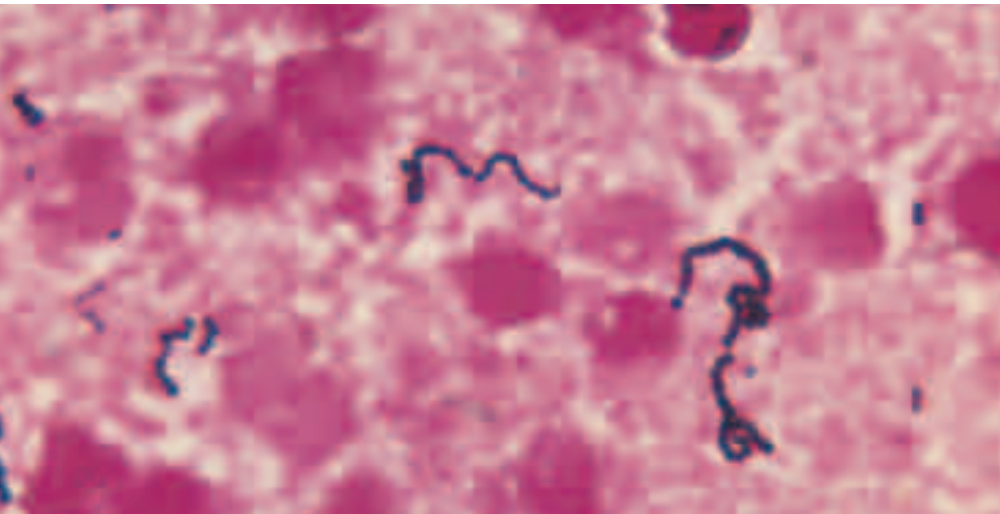
Mælkeepidemier med tusindvis af angrebne

Afdelingens første chef var Ahrend Larsen, som på det tidspunkt var beskæftiget med de store mælkeepidemier, som hærgede landet. Det drejede sig først og fremmest om epidemier af streptokokangina og skarlagensfeber, men også om epidemier af tyfus, paratyfus og dysenteri. Ved at opklare disse epidemier opnåedes et stort kendskab til årsagerne. Som det fremgår af figurene 81 til 83, som stammer fra en kampagne fra 1928 for forbedring af mælkehygiejnen, var der rige muligheder for smitte, væsentligst fra mennesker, men også fra kvæget (tuberkulose og kalvekastning, se side 103 og 186). Ahrend Larsen skrev en fortræffelig disputats om mælkeepidemier i 1933. Han forlod snart efter Institutet for at blive "sanitetslæge" og siden "stadslæge" i København.

Omkring 1935 indførtes pasteurisering af mælk. Hermed aftog mælkeepidemierne hurtigt, men selv efter pasteuriseringens indførelse forekom der alvorlige mælkeepidemier, for eksempel "Glandsaxeepidemien" i 1941, hvor 2.500 blev smittet med en ondartet streptokok, der stammede fra en "bulden finger" hos en malkepige. Disse epidemier var ofte særligt







FIGUR 84
Hæmolytiske streptokokker

alvorlige, fordi det drejede sig om smitte fra mennesker med ondartede hæmolytiske streptokokker, der forårsagede halsbetændelse (*angina*) og skarlagensfeber. Under Gladsaxe-epidemien døde 24 mennesker i direkte tilslutning til infektionen. Derudover anslås det, at ca. 500 fik følgesygdomme i form af gigtfeber og hjerteklapbetændelse.

Skolekammeraterne døde af skarlagensfeber

I 1930'erne optrådte streptokokkerne på meget ubehagelig vis. Streptokokkinfektionerne var dengang langvarige, og man havde ikke nogen effektiv behandling. Et barn med skarlagensfeber havde feber i ca. 14 dage og skulle være isoleret i 6 uger på epidemihospital for at for-

hindre smitte. Ofte blev barnet under indlæggelsen smittet af de andre børn i afdelingen med andre typer streptokokker. Ondartet mellemørebetændelse med efterfølgende tung-
hørhed eller døvhed eller streptokokmeningitis var almindelige følgesygdomme. Forfatteren oplevede, at skolekammeraterne var sygemeldte på grund af skarlagensfeber i et par måneder, og ikke sjældent skete det, at de aldrig dukkede op igen i skolen.

Langt op i 1950'erne var kroniske hjerteklapforandringer efter streptokokinfektioner stadig den hyppigste hjertesygdom, og den forårsagede flere dødsfald end alle de øvrige hjertesygdomme tilsammen, og vel og mærke blandt yngre mennesker.

Forebyggelse af epidemier kan afsvække en sygdom

Bekæmpelsen af mælkeepidemierne var et pionerarbejde, hvor Statens Serum Instituts epidemiologiske afdeling spillede en stor rolle. En væsentlig forudsætning for dette arbejde var gruppe- og typebestemmelsen af streptokokkerne, som blev indført efter engelsk forbillede i 1936.

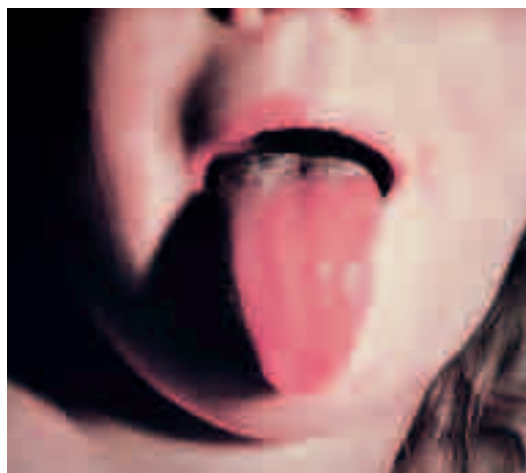
Efter 1945 aftog streptokokinfektionerne væsentligt i hyppighed og alvor. Selv om streptokokinfektioner stadig hører til de hyppigste infektioner, er det sjældent, at de forårsager dødsfald. Hyppigheden af streptokok-

følgesygdommene gigtfeber, hjerteklapbetændelse og nyrebetændelse er nu nede på så lavt et niveau, at de i praksis må betegnes som udryddede her i landet.

Denne gunstige udvikling er sket efter indførelsen af penicillinbehandlingen i slutningen af 1940'erne. Når man behandler en patient med penicillin, udrydder man sædvanligvis streptokokkerne fra patienten. Herved stopper man smittekæden. Faldet i streptokokkernes evne til at fremkalde alvorlige sygdomme må dog også i høj grad tilskrives bekæmpelsen af epidemier, særligt mælkeepidemierne, forbedrede boligforhold og forbedret hygiejne.

Når bakterierne vandrer fra patient til patient i en såkaldt smittekæde, udvælges de mest ondartede bakterier, som bedst formår at modstå værtsorganismens forsvarssystem. Under epidemier ser man derfor, at bakterierne bliver mere og mere ondskabsfulde, og at sygdomstilfældene bliver mere og mere alvorlige. Ved konsekvent epidemibekæmpelse opnår man det modsatte: Bakterierne taber deres evne til at forårsage alvorlige infektioner; man siger at de mister deres virulens.

Statens Serum Institut holder fortsat et vågent øje med streptokokinfektionerne. Af og til ser man stadig udbrud af alvorlige streptokokinfektioner med høj dødelighed, de såkaldte "dræberstreptokokker". Ved at typebestemme de indsamlede streptokokstammer kan man hurtigt opklare smittevejene, opspore smitekilderne og derved stoppe epidemierne.



FIGUR 85

Barn med skarlagensfeber, hindbærtunge.

Tyfusbakterier så store som en tommelfingernegl

Blandt de talrige epidemier, som afdelingen har været med til at opklare, skal blot nogle få spektakulære omtales her.

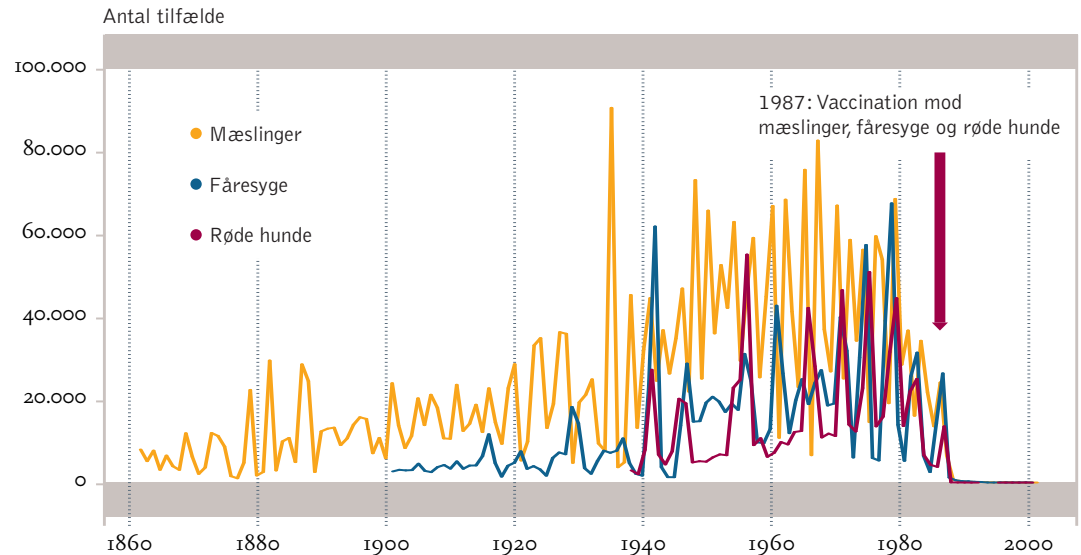
I 1927 var der tyfusepidemi på Grønland. K.A. Jensen, som alligevel gik og ventede på bedømmelsen af sin doktordisputats, blev sendt af sted for at opklare epidemien. Kolonibestyreren kunne berette, at man der på stedet havde tyfusbakterier så store som neglen på en tommelfinger. Da de blev hjembragt til Statens Serum Institut, viste det sig, at de havde samme størrelse som sædvanlige tyfusbakterier. Epidemiologen lærte i øvrigt at lukke lemmen under toiletsædet, efter at han et par gange var blevet slikket i bagen af slædehundene, som ellers først skulle lukkes ind, efter at man havde forladt toiletskuret. Effektiv renovation, men ikke helt tyfussikker.

I 1930 måtte epidemiologen til Færøerne i anledning af en tyfusepidemi på Suderø.



FIGUR 86

Barn med skarlagensfeber. Afskalning af huden på hænderne.



I 1937 var der på ny brug for epidemiologen på Færøerne, idet der var paratyfusepidemi med 80 tilfælde. Smitten stammede fra forurenede grindekød. I 1933-35 var der store polioepidemier i Sønderjylland og på Fyn (se side 147-48).

Embedslægerne var så tilfredse med den hjælp, de fik fra Instituttet, at det i 1932 blev aftalt, at epidemiologen skulle være tilknyttet såvel Sundhedsstyrelsen som Statens Serum Institut.

Fra 1935 blev denne funktion varetaget af E. Juel Henningsen, som senere blev overlæge i Sundhedsstyrelsen. Det var Juel Henningsen, som forestod arbejdet med at kontrollere de talrige epidemier, som opstod under og efter 2. verdenskrig i forbindelse med de tyske besættelsestropper, de hjemvendende koncentrationslejr-fanger, flygtningestrømmen fra Østeuropa og det danske humanitære hjælpearbejde i de krigshærgede lande.

Meldesystemet for smitsomme sygdomme

Siden 1980 har Epidemiologisk Afdeling administreret meldesystemet for smitsomme sygdomme for Sundhedsstyrelsen. Som et væsentligt led i dette arbejde udgiver Epidemiologisk Afdeling EPI-NYT, som udsendes ugentligt til lægerne og andre interesserede personer. EPI-NYT er et værdifuldt bindeled til landets læger og fortsætter den tradition, som Thorvald Madsen startede i 1920'erne. Ganske vist er den personlige kontakt, som skabtes ved epidemiologens talrige rejser rundt i Danmark, gået tabt, men de ugentlige informationer fra Epidemiologisk Afdeling har medført, at de fleste danske læger stadig betragter Statens Serum Institut som den omsorgsfulde "Tanten på Amager", der holder os informerede om den epidemiologiske situation og straks er på pletten med gode råd og hjælp, når smitsomme sygdomme truer os. Der er ingen grund til her at opremse afdelingens fortjenester. De fremgår af EPI-NYT.

FIGUR 88

Kurve over forekomsten af mæslinger, fåresyge og røde hunde i Danmark 1862-2001. Vaccination mod mæslinger, fåresyge og røde hunde (MFR) indgår i det danske børnevaccinationsprogram, som desuden omfatter vaccination mod difteri, tetanus, kighoste, polio og *Haemophilus influenza* type b.



FIGUR 89
Guinea-Bissau.

Epidemiologisk Afdeling overvåger det danske børnevaccinationsprogram, der i dag er det mest udbyggede vaccinationsprogram i verden. Blandt andet overvåges vaccinationsdækningen og forekomsten af de sygdomme, der vaccineres mod.

På internationalt plan deltager Epidemiologisk Afdeling i den verdensomspændende overvågning af smitsomme sygdomme. Afdelingen har også betydelige undervisnings- og uddannelsesopgaver, især i de baltiske lande, hvor man søger at indføre overvågnings-systemer som det danske.

Epidemiologisk forskning i eksplosiv udvikling

Afdelingen for Epidemiologisk Forskning blev grundlagt i 1992 i forbindelse med tildelingen af et forskningsprofessorat i infektions- og can-cerepidemiologi til dr.med. Mads Melby. Fra starten tilknyttedes endvidere antropologen Peter Aaby og hans mangeårige forsknings-aktiviteter i Guinea-Bissau til afdelingen. Peter Aaby er siden blevet tildelt et forsknings-professorat i international sundhed.

I løbet af mindre end ti år har denne af-delung udviklet sig eksplosivt, således at der nu er ca. 50 medarbejdere i Danmark og et lignen-de antal medarbejdere ved forskningsstationen i Guinea-Bissau. Der er indtil nu publiceret mere end 550 videnskabelige artikler og udgået 20 ph.d.- og dr.med.-grader fra afdelingen. Der er dannet et forskningsnetværk i samarbejde med Aarhus Universitets Institut for Epidemio-logi og Socialmedicin og Institut for Sygdoms-forebyggelse, Hovedstadens Sygehusfælles-skab. Forskningsnetværket er finansieret af en stor bevilling fra Grundforskningsfonden. Inden for dette samarbejde opbygges i disse år projektet "Bedre Sundhed for Mor og Barn", der er en undersøgelse af 100.000 gravide kvinder og deres børn.

Foruden forskningsstationen i Guinea-Bissau har afdelingen en forskningsstation i Sisimiut i Grønland.

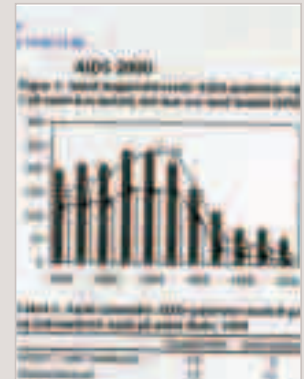
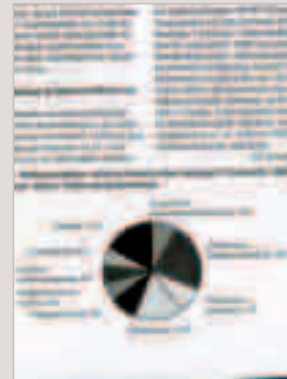
FIGUR 90
Udpluk fra EPI-NYT.

En guldgrube af registre

Epidemiologisk Forskningsafdeling udnytter de talrige registre og datasamlinger, som er indsamlet gennem årene, for eksempel Cancerregisteret, Landspatientregisteret, Det Medicinske Fødselsregister, Dødsårsagsregisteret og registre over forskellige sygdommes forekomst. Danmark er et af de lande i verden, hvor befolkningen er bedst registreret, og hvor man kan finde folk og kender deres civilstand og slægtskabsforhold med mere. Registrerne har indbygget sikkerhedssystemer, så personidentificerbare data ikke kan slippe ud. Det har kostet samfundet milliarder af kroner at oparbejde og vedligeholde disse registre. I denne forbindelse skal det nævnes, at talrige fonde, store som små, bidrager på væsentlig måde til hele dette projekts finansiering. Såvel fonde som stat kan være tilfredse med deres investeringer.

Ved hjælp af CPR-nummeret kan man samkøre registrerne og koble oplysningerne til resultaterne fra befolkningsundersøgelser mv. Herved kan man ved hjælp af epidemiologiske metoder belyse årsagsforholdene ved flere forskellige såvel medfødte, som erhvervede sygdomme. De vigtigste områder har hidtil været infektionssygdomme, cancer og allergiske sygdomme; men kun fantasien sætter en grænse for de fremtidige muligheder.

Ved at knytte projekterne i Guinea-Bissau og Grønland til afdelingen har man fået mulighed for at anvende de samme epidemio-



FIGUR 91
Afdelingen for Epidemio-
logisk Forskning. Den
gamle artillerikaserne
med den nye afdeling.
Foto: Bjørn Wennerwald.



logiske metoder og redskaber på data indsamlet under helt andre forhold. Dette har givet overraskende resultater, som dels har stor direkte betydning for sundhedsprogrammerne i udviklingslandene, dels anvendes til uddannelse af befolkningerne i disse lande til selvstændig indsamling og bearbejdning af sundhedsrelaterede data.

Når epidemiologisk bearbejdning af databaser i et land som Danmark kan give så mange og vigtige informationer, som det allerede nu har vist sig at være tilfældet, kan man let forestille sig den enorme rækkevidde af lig-

nende epidemiologiske undersøgelser i lande, hvor man kun har et sparsomt forhåndskendskab til sygdomsårsager og -sammenhænge.

Værdipapirer i biobanken

Der kommer en ny videnskabelig publikation fra Epidemiologisk Forskningsafdeling en gang om ugen, og det er derfor ikke muligt her at give en oversigt over emnerne for denne forskning. Et par eksempler kan imidlertid anskueliggøre, hvad det drejer sig om.



I Danmark undersøges alle nyfødte børn for en række alvorlige medfødte sygdomme som for eksempel Føllings sygdom (se side 281). Når børnene er 5-7 dage gamle, tages der fra et lille prik i hælen tre bloddråber, som suges op på et stykke filterpapir. Når bloddråberne er tørret ind, sendes filterpapiret til Statens Serum Institut med henblik på biokemisk undersøgelse.

På disse stykker filterpapir kan blodets bestanddele i indtørret stand holde sig næsten ubegrænset. Man opbevarer derfor disse indtørrede blodpletter i en biobank med henblik på, om det på et senere tidspunkt kan blive aktuelt

og muligt at undersøge for andre ting. Man har nu ca. 1.500.000 blodprøver stammende fra alle danske børn født efter 1980. Ønsker man nu at vide, om for eksempel et nyligt opdaget virus giver anledning til medfødte sygdomme eller sygdomme hos moderen, kan man udvælge et stort antal blodpletter og klippe en 3 mm stor skive ud af hver. En sådan skive filterpapir giver rigeligt blod til, at man kan undersøge for antistoffer over for flere forskellige virus. På denne måde kan man finde frem til de børn, der havde antistoffer ved fødslen og således var smittede under fostertilværelsen med det pågældende



FIGUR 92
Værdipapirer i
Biobanken.

virus. Herved får man også oplysning, om moderen var blevet smittet under graviditeten. Ved at koble disse informationer med oplysninger fra fødselsregisteret, CPR-registeret, abortregisteret, landspatientregisteret, boligregisteret, indkomstregisteret og uddannelsesregisteret med flere, kan man skaffe oplysninger om dette virus' eventuelle relation til forekomsten af sygdomme hos moder eller barn. På denne måde har man med stor sikkerhed kunnet påvise, at parvovirus B19, der er årsag til "lussingesyge", en relativt harmløs børnesygdom, ikke giver anledning til fosterskader i måleligt omfang og heller ikke til eventuel senere sygdom hos barnet. Der er således ikke belæg for, at gravide, der arbejder med børn, sygemeldes eller overgår til andet arbejde af denne grund.

På tilsvarende vis er man i stand til at undersøge mange forskellige sygdommes kobling til påvirkninger af infektiøs, immunologisk

eller hormonel karakter i fostertilstanden. Det gælder såvel infektionssygdomme som allergiske sygdomme og kræftsygdomme.

Som eksempel på den ulandsrelaterede forskning i Guinea-Bissau kan nævnes, at man har fundet helt uforudsete virkninger af mæslingevaccinationen, heldigvis af positiv karakter, idet det har vist sig, at mæslingevaccinationen er forbundet med en reduktion i børnedødeligheden på 30-40%, hvilket er langt mere, end hvad der kan forklares ved en beskyttelse alene mod mæslinger.

Studierne i Guinea-Bissau har på flere måder vist, hvor spinkelt grundlaget for mange af vores interventioner i udviklingslandene er. Man kan ikke slutte fra undersøgelser foretaget i andre lande med andre kulturelle, socio-økonomiske og klimamæssige forhold. Det er nødvendigt at studere interventionerne inden for sundhedsområdet på stedet.



FIGUR 93
I forbindelse med sundheds-
overvågning i Guinea-Bissau
måles barnets vækst.
Foto: Kåre Mølbaek.



EN MÅLRETTET INDSATS
I BEKÆMPELSEN AF EN FOLKESYGDOM



Tuberkulosens bekæmpelse



FIGUR 94
Kolonier af tuberkel-
bakterier på overfladen af
et flydende substrat.

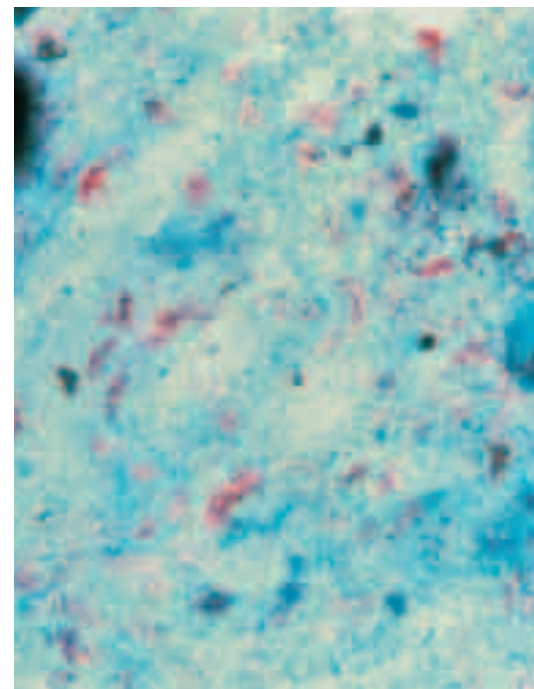
Mumier med tuberkulose

Man har fundet rester af knogletuberkulose i mumier, og sygdommen er beskrevet i skrifter fra Kina, Indien og Grækenland før vor tidsregning. Franskmanden J.A. Villemin publicerede i 1868 sit berømte epidemiologiske studie, i hvilket han beskrev overførelsen af tuberkulose fra mennesker til forsøgsdyr ved indpodning af opspyt fra patienter. Man havde nu beviset på, at tuberkulose var en smitsom sygdom, og dermed var grundlaget lagt for bekæmpelse af sygdommen.

Robert Kochs opdagelse

Robert Koch påviste i 1882 tuberkelbakterien som årsagen til tuberkulose. Han havde netop afsluttet sit banebrydende arbejde om årsagen til *anthrax* (miltbrand), var blevet anerkendt og havde fået sit eget institut i Berlin med gode arbejdsmuligheder. Robert Kochs tuberkulosearbejde er ved sin grundighed og systematik blevet et forbillede for eftertidens udforskning af sygdomsårsager. Tuberkelbakterien kunne ikke ses i mikroskop og ikke dyrkes, men sygdomslæsionerne såvel hos mennesker som dyr var velkendte. Robert Koch eksperimenterede med alle mulige forskellige farvemethoder og fandt omsider frem til en metode, der i princippet ligner den, vi bruger i dag. Tuberkelbakterierne er omgivet af en voksagtig sub-

stans, som skyer alle farvevæsker. Med en koncentreret alkalisk opløsning af methylenblåt og lang farvetid lykkedes det ham at farve bakterierne, men så var alting farvet, både væv og celler. Ligesom det er vanskeligt at få farven til at fæstne til tuberkelbakterierne, ligeså vanskeligt er det at affarve dem igen. Efter ihærdig affarvning fremstod tuberkelbakterierne derfor stadig farvede, men nu på en ufarvet baggrund. Med denne farvemethode kunne Koch i mikroskopet iagttage myriader af tynde, stavformede bakterier, der lå i knipper i opspyt fra patienter med tuberkulose og i det osteagtige pus i de tuberkuløse betændelsesprocesser både hos mennesker og dyr.



FIGUR 95
Tuberkelbakterier i opspyt fra patient med lunge-
tuberkulose. Farvet med Ziehl-Neelsen-farvning, som er en
videreudvikling af Robert Kochs farvemethode.

Det næste problem var at dyrke tuberkelbakterierne. De voksede ikke på nogen af de kendte substrater, men når de kunne vokse i den dyriske organisme, måtte de også kunne vokse i serum. Som tænkt, så gjort. Koch fremstillede et substrat ved varmekoagulation af serum fra nyfødte kalve. Herpå voksede tuberkelbakterierne ud som gråhvide kolonier, hvorfra han kunne rendyrke bakterierne og vise, at de kunne forårsage karakteristiske tuberkuløse processer ved indpodning i forsøgsdyr. I sin have foretog han et heroisk eksperiment. Han lod marsvin indånde en forstøvet kultur af tuberkelbakterier. Marsvinene udviklede lungetuberkulose. Herved viste han, at tuberkulose smittede ved indånding af tuberkelbakterier. Koch undgik selv at få tuberkulose, men udviklede en forgiftning af det *sublimatvand*, som han anvendte til desinfektion af sine hænder. (Sublimatvand er en opløsning af kviksølvklorid. Man anvender det ikke mere som desinfektionsmiddel, fordi det er så giftigt.)

Storhed og fald

Robert Kochs ry gik nu med rette verden rundt. Opklaringen af tuberkulosens årsag tændte håbet om forebyggelse og helbredelse af denne frygtelige sygdom. På den 10. internationale lægekongres i Berlin i 1890 berettede Robert Koch om et nyt lægemiddel mod tuberkulose: "tuberkulin", som var fremstillet ved ekstrak-



FIGUR 96
Robert Koch
demonstrerer sin
kur mod tuber-
kulose ved den
10. lægekongres
i Berlin 1890.

POLITIKEN
30.10.1890

Lægemiddel mod Tuberkulosen

Som kortelig meddelt i vort Gaarsnummer, skal det nu være lykkedes Professor Koch i Berlin at finde et Middel til Tuberkulosens Helbredelse.

De Meddelelser, skriver Berliner Tageblatt, som Professor Koch er fremkommet med paa de sidste internationale medicinske Kongresser angaaende Midler til Bekæmpelse af Tuberkulosen, har vakt levende Opmærksomhed og Interesse i hele den civiliserede Verden. Tuberkelbacillens navnkundige Opdager maatte ganske naturligt komme til den Antagelse, at det ikke var udelukket at finde Vaaben ved hvis Hjælp denne frygtelige Sygdom kunde standses og overvindes ...

FIGUR 97

Positiv tuberkulinreaktion. Denne reaktion, som fremkommer, når man sprøjter et ekstrakt af dræbte tuberkelbakterier ind i huden, er udtryk for overfølsomhed over for tuberkelbakterien. Den afspejler også en vis grad af immunitet mod tuberkulose.

tion af tuberkelbakterier. På det tidspunkt havde Pasteur i Paris netop fejret sin store triumf med vaccinen mod hundegalskab. Nu ønskede den tyske kejser at overgå fransk-mændene. Det blev derfor krævet af Robert Koch, at han skulle publicere sin sidste nye opdagelse: En kur mod tuberkulose. Han var endnu ikke selv sikker, men bøjede sig for noget, som næsten lignede en ordre. Desværre viste det sig, at indsprøjtning af tuberkulin kun gav en forbigående bedring af symptomerne, det påvirkede ikke sygdommen tuberkulose, som skred ubønhørligt frem. Det, der kunne være blevet til endnu en triumf for den store forsker, blev en bitter skandale.

Tuberkulinet viste sig imidlertid at blive et uvurderligt middel i kampen mod tuberkulosen. Indsprøjtet i huden giver tuberkulin anledning til en reaktion med rødme og hævelse, som optræder 2-3 dage efter indsprøjtningen, en positiv tuberkulinreaktion. Denne reaktion er tegn på nuværende eller tidligere infektion med tuberkelbakterier. Tuberkulinreaktionen er en immunreaktion, som skyldes det *cellulære immunsystem*. I det cellulære system formidles immuniteten af celler i modsætning til det *humorale system*, hvor immuniteten formidles af antistoffer. Se i øvrigt side 268.



Den hvide død

Tuberkulose har hærget i alle dele af verden. Den angriber mennesker og mange dyrearter. Der er ikke ét organ, som ikke kan være sæde for tuberkulose. Den optræder i alle aldersklasser, men er hyppigst blandt yngre voksne. Tuberkulose kan forløbe akut med 4-6 uger fra første symptom til døden. Som regel er det dog en kronisk sygdom, der tilsyneladende kan helbredes, men siden kan blusse op igen på et hvilket som helst tidspunkt, ofte mange år efter den initiale infektion.

Man inddeler tuberkulosen i lungetuberkulose og kirurgisk tuberkulose. Lungetuberkulose, som er den hyppigste form, opstår efter indånding af tuberkelbakterier. Kirurgisk tuberkulose opstår som regel efter smitte gennem

mave-tarm-kanalen eller ved sekundær spredning med blodet fra lungetuberkulose. Denne form kan angribe et hvilket som helst organ, hyppigst knogler, led, lymfekirtler, mave-tarm-kanal, nyrer, kønsorganer og centralnervesystem.

Tuberkulose kan også vise sig som en blodforgiftning med udsæd af tuberkelbakterier overalt i legemet (*miliærtuberkulose*) og endelig som hudtuberkulose (*lupus*).

Tuberkulosen bredte sig voldsomt i begyndelsen af industrialiseringsperioden. I det 19. århundrede forårsagede tuberkulose 1/4 af alle dødsfald i Europa. Den hærgede særligt i fattigkvarterer og blandt minearbejdere. Man anså tuberkulose for uhelbredelig. Forløbet strakte sig ofte over flere år med gode perioder afløst af dårlige perioder med hoste, opspytning af blod (*hæmoptyser*) og afmagring (*svindsot*). Betegnelsen ”den hvide død” henviser til, at ofrene forblødte fra lungerne og fik svær blodmangel (ligene var hvide).

Tuberkulosesanatorierne

Danmark har været et foregangsland i tuberkulosebekæmpelsen. Den danske læge Sophus Engelsted gik i sin disputats fra midten af 1800-tallet imod doktrinen om tuberkulosens uhelbredelighed. Han oprettede i 1875 Kysthospitalet i Refsnæs til behandling af børn med *scrofulose* (kirteltuberkulose). Kysthospitalet

blev senere udvidet til behandling af patienter med knogle- og ledtuberkulose. Finseninstituttet i København blev oprettet i 1895 på grundlag af Niels Ryberg Finsens opdagelse af lysets helbredende virkning på hudtuberkulose (*lupus*). I 1902 oprettede Lægeforeningen på

BERLINGSKE TIDENDE	
11.05.1901	
Opraab til det danske Folk	
Fra Nationalforeningen til Tuberkulosens Bekæmpelse	
Tuberkulosen er Danmarks farligste og mest udbredte Sygdom; det er den store Dødbringer, der trænger ind i alle Hjem, rige og fattige. Årligt kræver den 6.000 Menneskeliv og rammer særligt den kraftigste Alder, hvor Erhvervsevnen er størst. I Alderen fra 15-60 år er hvert tredie Dødsfald forårsaget af Tuberkulosen. Tusinder og atter Tusinder gøres ved denne Sygdom uarbejdsdygtige og til Invalider.	Nationalforeningen til Tuberkulosens Bekæmpelse blev oprettet i 1901.
	Det er paa høje Tid, at hele vort Folk slutter sig sammen i Endrægtighed og danner et fælles Værn mod den fælles Fjende. I næsten alle civiliserede Stater er Kampen rejst på samme Maade, og Resultatet af Bestræbelserne har overalt vist sig i en stærk Tilbagegang af sygdommen. Vi rejser nu Kampen i vort Land, og i denne Kamp maa alle staa sammen ved at slutte sig til Nationalforeningen ...



FIGUR 98

Vejle Sanatorium, som blev åbnet i 1902 samtidig med Statens Serum Institut. Behandlingen af lungetuberkulose bestod i hvile, god ernæring, frisk luft og sollys. Desuden anvendtes forskellige former for lokalbehandling, hvorved man søgte at klappe den angrebne lunge del sammen og immobilisere den (pneumothorax). "Vejle Sanatorium" blev nedlagt som tuberkulose-sanatorium i 1957 og fungerer nu som center for rehabilitering af patienter med hjerneskader. Foto: Vejle Sanatorium.

initiativ af dr. Chr. Saugman og med økonomisk støtte fra en kreds af "indflydelsesrige personer" Vejle Sanatorium. I 1901 stiftedes "Nationalforeningen til Tuberkulosens Bekæmpelse" med det formål at undervise befolkningen i god hygiejne, oprette sanatorier, hvor patienter med tuberkulose kunne blive behandlet gratis, og yde økonomisk støtte til tuberkulosepatienter og deres familier (se omtale fra Berlingske Tidende, side 99).

Allerede i 1903 åbnede Nationalforeningen tre nye sanatorier, to i Jylland og ét på Sjælland. I 1904 indstiftede postmester Einar Holbøll det første julemærke. Indtægterne ved salget anvendtes til behandling og hjælp til børn med tuberkulose. Det danske julemærke

var det første i verden. Ideen har siden bredt sig til talrige andre lande. I 1911 stillede Julemærkekomiteen midler til rådighed til oprettelse af det første julemærkesanatorium "Koldingfjord". Snart var landets behov for tuberkulosesanatorier og -hospitalet dækket. I 1948 nåede man op på 4.400 sengepladser fordelt på 69 institutioner. Siden da har man været i stand til at nedlægge næsten alle disse institutioner, efterhånden som tuberkulosen er aftaget her i landet.

Denne intensive fase af kampen mod tuberkulose faldt tidsmæssigt sammen med oprettelsen af Statens Serum Institut. Sanatoriebehandlingen var uden tvivl effektiv i de fleste tilfælde af primær lungetuberkulose, men kroniske tilfælde med *kaverner* (hulrum som følge af henfald af de tuberkuløse betændelsesprocesser i lungerne) havde et alvorligere forløb med stadige tilbagefald og høj dødelighed.

Sanatoriebehandlingen bidrog også til faldet i tuberkuloseforekomsten ved at medvirke til forebyggelse af smitte. Patienterne blev fjernet fra overbefolkede boliger med dårlige hygiejniske forhold og uden muligheder for



FIGUR 99

Gode råd vedrørende forebyggelse af tuberkulose ca. 1890.



FIGUR 100

Stadslægens kort over tuberkulose tilfælde i det indre København. Kortet viser den store hyppighed i de tæt befolkede og fattige kvarterer. Der er således 10 gange større hyppighed på Christianshavn end i Vanløse.



vask af tøj og rengøring. De blev indlagt under gode hygiejniske forhold og blev oplært i at tage vare på deres opspyt, som var den hovedsagelige smittekilde ved lungetuberkulose.

Det er vigtigt at kunne opspore smitekilder

I 1910 overtog Statens Serum Institut undersøgelser for tuberkelbakterier i ekspektorat (opspyt), først for "Sjællands nordre Landfysikat", senere også for det søndre. Undersøgelserne foregik i Diagnoseafdelingen, som netop var oprettet (se side 163). I årene 1910 til 1913 modtog man 1.648 prøver, heraf var 347 positive, hvilket viser, hvor udbredt den smittefarlige lungetuberkulose var på det tidspunkt.

I 1920 deltog K.A. Jensen, der blev Danmarks store tuberkuloseforsker, som medicinsk student i et bakteriologisk kursus hos professor Carl Julius Salomonsen i det nye "Institut for Almindelig Pathologi". Han beretter selv, hvor begejstret han blev for bakteriologien på grund af Salomonsens inspirerende undervisning. I 1922 begyndte han under ansættelse som reservelæge på Marinehospitalet at forsøge med dyrkning af tuberkelbakterier under meget primitive laboratorieforhold. Det lykkedes ikke, men han fik "foretræde" hos Thorvald Madsen og blev ansat som frivillig (ulønnet) assistent i Diagnoseafdelingen. Han skulle hjælpe dr. Sophus Bagger med at mikroskopere ekspektorat for tuberkelbakterier. Han forbedrede den da anvendte Ziehl-Neelsen farvemethode, således at det blev muligt at se tuberkelbakterier, der lå

FIGUR 101

Skilte med "Spyt ikke på fortovet" blev sat op rundt om i byerne som led i Nationalforeningens kampagne mod tb-smitte. Dengang var det helt almindeligt og acceptabelt at spytte. Man mente, at opspytet var giftigt og ikke burde synkes. Der var spyttbakker i ventesale, forretninger og restauranter, men træfsikkerheden stod ikke mål med øvelsen. Danmarks Lungeforening.

FIGUR 102

Den nye laboratorie-
bygning opført 1927.



inde i cellerne. I 1923 blev han ansat som halvdagsassistent under Martin Kristensen, der var chef for Diagnoseafdelingen, for den fyrstelige gage af 200 kr. om måneden. Han fik overladt hele tuberkulosedagnostikken, som nu også omfattede undersøgelse af urin, pus, pleuravæske (væske fra lungesækken), spinalvæske (væske omkring rygmarven) og "ventrikelskyllevand". I mange tilfælde er det vanskeligt at få opspyt fra patienter, især børn. I sådanne tilfæl-

de anvender man ventrikelskyllevand. Man fører en gummislange ned i mavesækken tidligt om morgenen og skyller mavesækken med vand, som hentes op og undersøges ved mikroskopi og dyrkning. I ventrikelskyllevandet findes det slim fra lungerne, som patienten i løbet af natten har sunket.

For at påvise tuberkelbakterier i prøverne, hvor der som regel kun er meget få, var det nødvendigt at dyrke tuberkelbakterierne. Dette lykkedes allerede i 1923 i samarbejde med Martin Kristensen. Med den nye dyrkningsteknik havde man nu mulighed for ikke alene at fastslå diagnosen tuberkulose, men også for at undersøge, om patienten under behandlingen ophørte med at udskille tuberkelbakterier og således ikke mere var smittefarlig.

Statens Serum Institut opretter en tuberkuloseafdeling

Hele dette udviklingsarbejde forgik i trange lokaler i Diagnoseafdelingen i forværelset til dr. Jeppe Ørskovs laboratorium. Ørskov var dengang assistent i Diagnoseafdelingen. Ved Instituttets store udvidelse i 1927 flyttede laboratoriet til bedre lokaler i kælderen til den nye laboratoriebygning. I 1930 blev Tuberkuloseafdelingen en selvstændig afdeling med K.A. Jensen som afdelingsforstander, og afdelingen rykkede op på 1. sal i den nye laboratoriebygning.

Standardisering og rensning af tuberkulin

Det tuberkulin, der anvendtes rundt om i verden, viste sig at være af højst varierende styrke og kvalitet. Thorvald Madsen havde på vegne af Folkeforbundets Hygiejnekomite påtaget sig at standardisere tuberkulinet. Denne opgave overdrog han K.A. Jensen, som i 1927 sammenlignede de forskellige præparater af såkaldt *alttuberkulin* og fremstillede en større portion af dette præparat, som blev antaget som international standard i 1927. Alttuberkulin er et rå ekstrakt af varmedræbte tuberkelbakterier. Senere lykkedes det også at fremstille et højrenset tuberkulin, som ligeledes blev antaget som international standard, dog først efter 2. verdenskrigs afslutning. Med rensset standardtuberkulin blev de forskellige metoder til tuberkulintestning ligeledes sammenlignet og standardiseret internationalt. Det blev herved muligt at udføre tuberkulintestning med sammenlignelige resultater. På foranledning af WHO og UNICEF fremstillede Statens Serum Institut i midten af 1950'erne 670 gram rensset tuberkulin, som blev det internationale standardpræparat, der blev anvendt til de store tuberkulosekampagner overalt i verden. 670 gram lyder ikke af meget, men der var tuberkulin nok til flere milliarder tuberkulinprøver, og dette standardpræparat anvendes stadig. Herved var grunden lagt til produktion af tuberkulin på Statens Serum Institut, der nu er næsten enerådende på verdensmarkedet.

En pot sød, en pægl fløde og 1.000.000 tuberkelbakterier

Når forfatteren som 5-årig i 1932 blev sendt i byen for at købe mælk og fløde, blev jeg understyret med en lille blå spand og begav mig til det stedlige ismejeri, hvor spanden blev fyldt med en øse fra en mælkejunge. Lidet anede jeg, at jeg samtidig fik en ordentlig portion tuberkelbakterier. Dengang var der tuberkelbakterier i al københavnsk handelsmælk. Det drejede sig om kvægets tuberkelbakterie (*Mycobacterium bovis*), ikke om menneskets tuberkelbakterie (*Mycobacterium humanum*). Den danske veterinær Bernhard Bang havde allerede i 1884 påvist disse bovine tuberkelbakterier i mælken. De stammede fra yveret på malkekøer med yvertuberkulose. Bernhard Bang var allerede i 1889 gået i gang med at tuberkulinprøve kvæget for at finde de køer, som havde yvertuberkulose. Ved at slagte dem, isolere kalvene og opfodre dem med mælk fra tuberkulinnegative køer kunne man bekæmpe kvægtuberkulosen (Bangs metode). Han viste også, at man kunne forhindre, at besætningerne blev smittet via den mælk, som blev returneret fra mejerierne, hvis man opvarmede den til 85 grader (pasteurisering). Pasteurisering af mælk til mennesker blev indført ved lov i 1935.

Man havde gennem årene diskuteret, om de bovine tuberkelbakterier kunne forårsage tuberkulose hos mennesket, og om de humane tuberkelbakterier kunne smitte kvæget. Robert



FIGUR 103
K.A. Jensen.



FIGUR 104
Mælkevo
fra København
1928.

Koch mente ikke, at dette kunne lade sig gøre undtagen i sjældne tilfælde. Dette standpunkt forårsagede stor diskussion og opstandelse.

Kvægtuberkulosens udryddelse

Bernhard Bang fortsatte ihærdigt sin kampagne mod kvægtuberkulosen, men havde stadig ringe tilslutning blandt landmændene, væsentligst fordi den kroniske yvertuberkulose kun i ringe grad reducerede mælkemængden. I 1906 sandsynliggjorde J. Fibiger og C.O. Jensen, at tarmtuberkulose hos børn skyldtes smitte via mælken med kvæggets tuberkelbakterie. Heller ikke dette formåede at sætte fart i bekæmpelsen af kvægtuberkulosen.

Spørgsmålet om kvægtuberkulosens betydning for den tuberkuløse infektion hos mennesker blev først endelig afklaret i 1930-35 ved en stor epidemiologisk undersøgelse foretaget af K.A. Jensen og medarbejdere fra Statens

Uddrag af interview
i Politiken med professor
Carl Julius Salomonsen
i anledning af Robert Kochs
foredrag om kvæggets
tuberkulose ved læge-
kongressen i Berlin 1901.

POLITIKEN
03.08.1901

Professor Koch og Tuberkulosen

Et Interview med Profes-
sor Carl Salomonsen

... Altsaa stillede vi i Gaar
Professor Salomonsen
følgende Spørgsmaal:

- Hvad er det med
Professor Koch? Har han
Ret naar han siger, at
Tuberkulose ikke kan
smitte fra Kvæg til Men-
nesker, eller er det, hvad
han har sagt, kun tomt
Mundsvejr, Vigtigmageri
og Tant?

- Professor Salomonsen
svarede:

Der er ingen Tvivl om,
at min Ven Professor
Koch har begået en stor
uforsigtighed. Med en lidt
gammel Aandrighed turde
jeg maaske sige, at der i
hans Foredrag var meget
nyt og meget godt, men
det nye var ikke godt, og
det gode var ikke nyt ...

Serum Instituts tuberkuloseafdeling med støtte fra Rockefeller Foundation. Denne undersøgelse viste, at ca. en fjerdedel af landets tuberkulose-tilfælde var forårsaget af kvægets tuberkelbakterie, at denne smitte afspejlede den geografiske forekomst af kvægtuberkulosen, og at den var særlig hyppig ved halskirteltuberkulose og tarmtuberkulose, som skyldtes smitte via mælk. Undersøgelsen blev muliggjort ved indførelsen af et nyt substrat til dyrkning af tuberkelbakterier (Löwenstein-Jensen-substratet). Ved dyrkning på dette substrat var man i stand til tydeligt at kende forskel på menneskets og kvægets tuberkelbakterier.

Dette substrat har en ejendommelig historie bag sig: Den østrigske tuberkuloseforsker Löwenstein hævdede, at han var i stand til at dyrke tuberkelbakterier fra blodet hos patienter med tuberkulose, noget, som ingen andre forskere kunne gøre ham efter. Folkeforbundets Hygiejnekomite iværksatte en undersøgelse, og K.A. Jensen blev bedt om at undersøge Löwensteins dyrkningsmetoder. Det viste sig hurtigt, at en ældre laboratoriemedarbejder var så påvirket af Löwensteins voldsomme temperament, at han satte tuberkelbakterier til blodprøverne for ikke at skuffe mesteren.

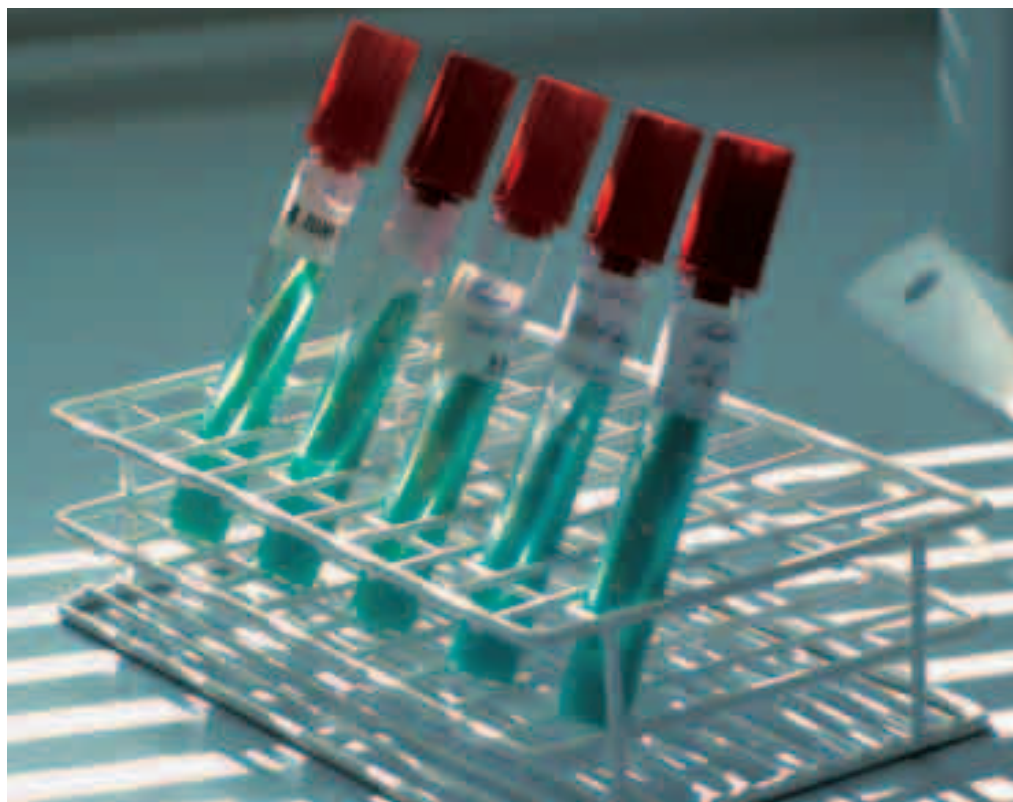
I tilslutning til denne episode forsøgte K.A. Jensen at fremstille Löwensteins substrat. Han modificerede det på flere punkter og nåede herved frem til det substrat, der anvendes den dag i dag. I sine erindringer skriver K.A. Jensen, at denne vigtige opdagelse skyldtes en trykfejl,

idet glycerinprocenten i en tidsskriftsartikel fejlagtigt var angivet til $\frac{3}{4}\%$ i stedet for 5%.

Nu da man med sikkerhed vidste, at kvægtuberkulosen kunne smitte mennesker, kom der fart i bekæmpelsesarbejdet. Med "Bangs metode" lykkedes det at udrydde kvægtuberkulosen, og i 1952 kunne Danmark som det første land i verden erklære kvægtuberkulosen for udryddet.

FIGUR 105

Löwenstein-Jensen-substrat med tuberkelbakterier. På dette substrat kan man se forskel på menneskets og kvægets tuberkelbakterier. Foto: Bjørn Wennerwald.



BCG-vaccinen – en målrettet forskningsindsats med vidtrækkende konsekvenser

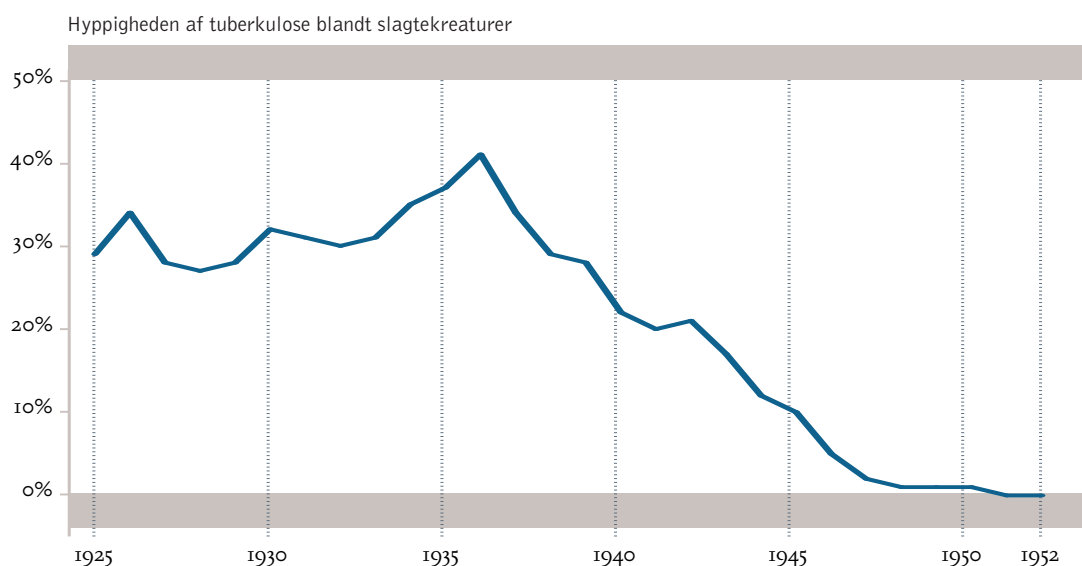
Ikke så snart havde Robert Koch påvist tuberkelbakterierne, før man i de førende laboratorier kastede sig over fremstillingen af en vaccine til forbyggelse af tuberkulose. Det viste sig imidlertid at være meget vanskeligt, og selv i dag efter mere end 100 års forskning råder vi ikke over den perfekte vaccine, som uden væsentlige bivirkninger kan give en 100% beskyttelse.

Det viste sig hurtigt, at man ikke kunne anvende en sædvanlig vaccine bestående af dræbte bakterier eller bakteriegifte, fordi tuberkelbakterierne formerer sig inde i værtsorganismernes celler, og her kan antistofferne ikke trænge ind. Man var nødt til at anvende en vaccine bestående af levende bakterier, som kan

trænge ind i cellerne og stimulere den cellulære immunitet. Problemet var derfor at svække bakterierne så meget, at de ikke kunne forårsage tuberkulose, men stadig kunne trænge ind i værtsorganismens celler og udløse en immunitet.

I 1908 meddelte de to franske forskere Calmette og Guérin fra Pasteurinstituttet, at de ved at dyrke en bovin tuberkelbakterie på et substrat bestående af oksegalde, glycerin og kartoffelstykker kunne ændre bakteriekoloniernes udseende. Når de blev ved med at omså bakterierne hver 14. dag på friskt substrat, mistede de efterhånden evnen til at forårsage infektioner i forsøgsdyr.

I 1913 efter 120 passager forsøgte de at vaccinere kalve. Alle 8 vaccinerede kalve overlevede en følgende indsprøjtning af virulente tuberkelbakterier uden at blive syge, medens de uvaccinerede kontroldyr døde.



FIGUR 106
Diagram over kvægtuberkulosens
bekæmpelse i Danmark.

I 1921 efter i alt 230 passager og talrige vellykkede vaccinationsforsøg på forskellige forsøgsdyr inklusive aber, vaccinerede man med forældrenes accept nyfødte børn fra tuberkuløse mødre. Også dette vaccinationsforsøg forløb uden gener for børnene og med efterfølgende god immunitet.

I 1924, efter at man yderligere havde sikret sig, at vaccinstammen ikke vendte tilbage til sin oprindelige virulens (evne til at forårsage sygdom), når man dyrkede den på almindelige substrater, publicerede man de samlede resultater og frigav vaccinen under betegnelsen "BCG" (*Bacille Calmette Guérin*) til vaccination af børn af tuberkuløse forældre. Vaccinstammen udsendtes til andre laboratorier efter ønske, heriblandt også til Statens Serum Institut.

I de følgende år vaccineredes mange tusinde børn og unge over store dele af verden uden alvorlige reaktioner.

Lübeck-katastrofen 1929

I Lübeck var man i 1929 med stadslægens samtykke begyndt at vaccinere spædbørn med en vaccine fremstillet på laboratoriet på det lokale sygehus. Af 251 vaccinerede børn døde 72 af tuberkulose. En påfølgende grundig undersøgelse afslørede, at vaccinstammen ved et uheld var blevet forurenset med en virulent (stærkt sygdomsfremkaldende) tuberkelbakterie,



FIGUR 107
Camille Guérin (stående)
og Albert Calmette.

som blev dyrket i det samme laboratorium. Vaccinstammer fra den samme stamkultur fra Pasteurinstituttet var anvendt i andre vaccineproducerende laboratorier uden uheld.

Katastrofen førte til et voldsomt tilbageslag i anvendelsen af BCG-vaccinen og i Tyskland til et direkte forbud mod BCG. Den medførte også en væsentlig skærpelse af forholdsreglerne ved vaccineproduktionen.

Statens Serum Institut genopliver BCG-vaccinen

I 1927 modtog Statens Serum Institut en BCG-stamme fra Pasteurinstituttet og begyndte fremstillingen af BCG-vaccine. Allerede i 1929 vaccineredes de første børn, men det viste sig snart, at nogle af de vaccinerede udviklede bylder på vaccinationsstedet forårsaget af vaccinstammen. Dette førte til et omfattende arbejde med at måle BCG-stammens virulens

FIGUR 108

Folketuberkuloseundersøgelsen.



(evne til at fremkalde infektion), og det lykkedes at udarbejde en metode til at indstille virulensen i forhold til den anvendte vaccinedosis, så man kunne undgå for voldsomme vaccinereaktioner og samtidig sikre en varig immunitet. De gode resultater med den danske vaccine førte til en stadig stigende anvendelse først til spædbørn fra tuberkuløst miljø, senere også til tuberkulinnegative skolebørn og fra 1935 som led i folketuberkuloseundersøgelserne.

Bornholm blev et lysende eksempel

På Bornholm lykkedes det allerede i begyndelsen af trediverne at udrydde kvægtuberkulosen. Som følge heraf forblev et stigende antal børn og unge tuberkulinnegative, hvor de tidligere næsten alle var blevet positive. Dette viste, at

smitte med kvægets tuberkelbakterier via mælken havde virket som en naturlig vaccination mod den langt alvorligere lungetuberkulose forårsaget af menneskets tuberkelbakterier. Unge bornholmere, som drog til København for at uddanne sig, var derfor tuberkulinnegative og fik ofte tuberkulose, når de mødte det tuberkuløse miljø i København.

Kvægtuberkulosens bekæmpelse havde således efterladt et immunologisk tomrum, og der var et stort behov for en vaccination mod tuberkulose. Tuberkuloseafdelingen ved Statens Serum Institut havde som allerede nævnt startet en større epidemiologisk undersøgelse over tuberkulosens udbredelse i Danmark i 1930 til 35. Man fandt herved, at antallet af tuberkulinnegative børn og unge var særlig højt på Bornholm. I samarbejde mellem Statens Serum Institut og den stedlige tuberkulosestation gennemførte man en storstilet folke-

undersøgelse på Bornholm, hvor man fra 1936 til 1941 tuberkulinprøvede udvalgte befolkningsgrupper og tilbød BCG-vaccination til de tuberkulinnegative. Senere fulgte man disse befolkningsgrupper ved årlige tuberkuloseundersøgelser. En meget stor del af øens befolkning blev på denne måde fulgt fra 1934 til 1946. Resultaterne blev samlet og opgjort af dr. Erling Nielsen i dennes disputats fra 1952. Erling Nielsen var i denne periode reservelæge på Bornholms amts tuberkulosestation. Undersøgelsen viste, at tuberkulosesygeligheden (antal tilfælde pr. 10.000 pr. år) var ca. 2,5 gange større og tuberkulosedødeligheden (antal døde pr. 10.000 personer pr. år) ca. 4 gange større blandt de tuberkulinnegative sammenlignet med de BCG-vaccinerede.

Denne såkaldte "bornholmerundersøgelse" er senere blevet verdenskendt som et vægtigt bevis på BCG-vaccinens effektivitet.

Nu var man klar til de store tuberkulosekampagner

I løbet af knap 15 år var det således lykkedes for Statens Serum Institut at skabe forudsætnin-
gerne for den hidtil største internationale kam-
pagne mod tuberkulose. Man kunne ved dyrk-
ning stille en pålidelig diagnose og artsbestem-
me tuberkelbakterierne, man kunne under-
søge modtagelighed og immunstatus med ren-
set standard-tuberkulin, man kunne vaccinere

de modtagelige med en pålidelig BCG-vaccine, og man havde klarlagt epidemiologien ved store befolkningsundersøgelser.

Initiativet til denne bemærkelsesværdige indsats var Thorvald Madsens. Han trådte i 1940 tilbage fra direktørposten som 70-årig.

K.A. Jensen havde forestået dette arbejde og uddannet en stab af dygtige medarbejdere, som kunne fortsætte arbejdet. Selv overtog han i 1941 stillingen som professor i almindelig patologi ved Københavns Universitet og overlod stillingen som afdelingsforstander ved Tuberkuloseafdelingen til én af sine nærmeste medarbejdere, dr.med. Johannes Holm. Omtrent samtidig blev dr.med. Jeppe Ørskov Instituttets direktør efter Thorvald Madsen.

Ørskov og Holm udgjorde et handlekraftigt team med fremragende organisatoriske evner. De udnyttede de opnåede resultater på enestående måde, som det vil fremgå af det følgende.

Tuberkulosekampagnen i Danmark

Nationalforeningen til Tuberkulosens Bekæmpelse havde gennem sin propaganda for smitteforebyggelse og gennem den målrettede opbygning af isolations- og behandlingsmulighederne i samarbejde med det øvrige sundhedsvæsen vist vejen til en effektiv bekæmpelse af tuberkulosen. De epidemiologiske undersøgelser, som Statens Serum Institut tog initiativet

FIGUR 109
Thorvald Madsen
malet af Herman
Vedel. Det National-
historiske Museum
på Frederiksborg,
Hillerød.



FIGUR 110

De hvide busser. Hjemtransporten af de norske og danske koncentrationslejr-fanger, vinteren 1944-45. Medicinsk-Historisk Museum.

til, vakte opsigt i hele verden. De blev blandt andet støttet ved to store donationer fra Rockefeller Foundation i 1925 og 1927, som muliggjorde betydelige udvidelser af Institutet. Bornholmerundersøgelsen havde vist nytten af systematisk tuberkulintestning af børn og unge med påfølgende BCG-vaccination af de tuberkulinnegative og diagnostisk udredning med blandt andet røntgenundersøgelse af lungerne af de tuberkulinpositive. Herved kunne man ikke alene opspore og isolere smitekilderne, men også iværksætte en behandling af de syge på så tidligt et tidspunkt, at behandlingsresultaterne bedredes betydeligt.

Disse gunstige resultater førte til en landsomfattende tuberkulosekampagne. Der blev opbygget et netværk af tuberkulosestationer, hvor man kunne foretage undersøgelserne og BCG-vaccinationen. Den første tuberkulosestation blev oprettet i København i 1907. I 1927 begyndte staten at oprette tuberkulosestationer og i 1944 var hele landet dækket, med mindst én station i hvert amt. I tilslutning hertil rådede man over 8 mobile enheder, de såkaldte røntgenbusser.

Tuberkulosekampagnen, som fik kraftig støtte af medicinaldirektør Johannes Frandsen, omfattede først personer i tuberkuløst miljø, sygeplejeelever og medicinstuderende samt andet hospitalspersonale, men blev efterhånden udvidet til at omfatte skolebørn og studerende, og endelig blev den udvidet med gruppeundersøgelser og systematiske folketuber-



kuloseundersøgelser, der efterhånden omfattede næsten alle børn og unge og en meget stor del af hele den voksne befolkning. Allerede i 1949 havde denne kampagne ført til, at Danmark havde den laveste tuberkulosedødelighed blandt samtlige lande i verden (19 pr. 100.000 indbyggere pr. år).

Humanitær hjælp efter 2. verdenskrig

Tuberkuloseafdelingens chef, Johannes Holm, havde sammen med flere andre ansatte ved Statens Serum Institut spillet en meget betydelig rolle ved organiseringen og den praktiske udførelse af hjemtransporten af de norske og danske koncentrationslejr-fanger. Denne aktion

startede på norsk og dansk initiativ og blev bakket op af kommandør Hammerich og departementschef H.H. Koch. Senere blev den tilsluttet den svenske aktion under ledelse af grev Folke Bernadotte som repræsentant for Svensk Røde Kors.

Det fører for vidt her at beskrive denne aktion nærmere. Den er beskrevet på fremragende måde andre steder, senest af Jørgen Kieler i hans erindringer fra besættelsestiden "Hvorfor gjorde I det". Her er det nok at nævne, at Johannes Holm viste fremragende organisationstalent og stort personligt mod. Forvalter Bjarne Jensen, ligeledes fra Statens Serum Institut, stod for transporternes udrustning, en opgave han løste på beundringsværdig måde.

På grundlag af erfaringerne fra første verdenskrig tog man allerede i sommeren 1944 skridt til at organisere den humanitære hjælp til de krigshærgede nationer og til de mange flygtninge, der allerede var begyndt at strømme ind over landets grænser. De humanitære



FIGUR II.2

Röntgenbussen blev bygget på Statens Serum Institut. Man benyttede en ny teknik: Skærbilledfoto, hvor man fotograferede billedet på den røntgenfølsomme skærm med et almindeligt småbilledkamera. Dette sparede plads og penge.

hjelpeorganisationer og socialministeriet med departementschef H.H. Koch i spidsen dannede et samarbejdsudvalg vedrørende det internationale hjælpearbejde.

I begyndelsen drejede det sig væsentligst om fødevarehjælp til de hårdest ramte lande. På grund af de meget store beløb, som staten stillede til rådighed, og de betydelige beløb, der blev indsamlet til formålet, fik den danske hjælp i de første to efterkrigsår et meget betydeligt omfang.

Bekæmpelsen af tuberkulose i Europa

Johannes Holm havde under sine rejser set, hvorledes tuberkulosen bredte sig med rivende hast i krigens fodspor især blandt civilbefolkningen og blandt flygtninge og krigsfanger. Tuberkulosen blev befordret af dårlig ernæringstilstand, sammenstuvning i lejre og dårlige



FIGUR III

Bjarne Jensen organiserer nødhjælpen.

FIGUR 113

Dakotaflý lastes med udstyr til Dansk Røde Kors' internationale tuberkulosekampagne. BCG-vaccinen var ikke så holdbar. Den skulle transporteres i kølekasser.



FIGUR 114

Dansk Røde Kors' kampagne mod tuberkulose.

boliger under elendige hygiejniske forhold og en veritabel folkevandring, hvorved smittefarlige personer, der hidtil havde levet relativt isoleret, blev blandet op med mange modtagelige mennesker.

På denne baggrund forelagde han en plan om at udbrede den danske tuberkulosekampagne til de nødlidende befolkninger i Europa. Ganske vist kunne man ikke opbygge et behandlingssystem, der kunne tage vare på de patienter, som allerede var smittede, men ved tuberkulinprøvning og calmettevaccination af de tuberkulinnegative børn og unge kunne man måske stoppe epidemien. Vaccinationskampagnen skulle gennemføres med accept fra

de nødlidende landes regeringer og skulle suppleres med uddannelse af landenes eget medicinalpersonale til selv at fortsætte vaccinationerne og eventuelt også senere producere calmettevaccine. Planen blev vel modtaget af Dansk Røde Kors, Sundhedsstyrelsen og Statens Serum Institut. Der blev nedsat et kampagneudvalg, og kampagnen startede allerede i vinteren 1946/47. Den fik straks støtte fra den danske regering, som så en stor fordel i en hjælpeaktion, der ikke gik ud over landets valutaindtægter i så høj grad som fødemiddelhjælpen.

Kampagnen fik hurtigt et stort omfang, og i 1948 havde man ved kampagner i Polen, Ungarn, Tjekkosllovakiet, Tyskland, Italien og Grækenland tuberkulinprøvet godt 1 1/2 million børn og unge og calmettevaccineret 430.000 heraf. Der deltog 16 vaccinationshold, i alt bestående af 60 personer.

Den skandinaviske tuberkulosekampagne

I løbet af sommeren 1948 blev kampagnen udvidet betydeligt, idet norsk og svensk Røde Kors sluttede sig til den. Det var vigtigt, at Sverige som neutral nation kom med. Dette styrkede især kampagnen i Finland, Tyskland og Østrig. Det var en forudsætning, at den

svensklede del af kampagnen skulle anvende svensk vaccine. Det blev dog Statens Serum Institut, som leverede tuberkulin og vaccine til størstedelen af kampagnen. I alt deltog op til 60 skandinaviske vaccinationshold i kampagnen, som afsluttedes i 1952. På dette tidspunkt havde de vaccineret 24 millioner børn i 10 europæiske lande.

Den internationale tuberkulosekampagne

Når kampagnen fik så godt et forløb, skyldes det ikke mindst Johannes Holm og den effektive og sikre calmettevaccine fra Statens Serum Institut. Holm var efter eget ønske ikke medlem af kampagneledelsen, men betragtede sig selv som teknisk rådgiver. Hver gang der var problemer, rejste han ud og bidrog til deres løsning.

I 1947 oprettede WHO den internationale tuberkuloseeksperterkomité. Johannes Holm blev valgt til formand for komitéen. Dette skaffede Holm international prestige og sikrede amerikansk støtte til den europæiske vaccinationskampagne. Såvel WHO som den internationale børnehjælpsfond UNICEF, som blev oprettet i 1947, ønskede at deltage i kampagnen, og efter en del forhandlinger etableredes ITC (International Tuberculosis Campaign) med hovedkontor i København.

Nu blev der tilført betydelige midler i "hård valuta", som muliggjorde anskaffelse af moderne udrustning. Samtidig blev kampagnen

udvidet til lande uden for Europa, så det blev en sand international kampagne. WHO's hovedkontor i Geneve fik den overordnede ledelse, og UNICEF overtog de skandinaviske Røde Kors-selskabers andel i kampagnen. Hovedkontoret forblev i København, og kampagnen førtes videre efter de samme retningslinier.

Tre små kinesere på Platanvej

En vigtig del af tuberkulosekampagnen bestod i at sætte modtagerlandene i stand til selv at videreføre tuberkulosebekæmpelsen. Til dette formål indrettede Dansk Røde Kors i 1947 et kollegium for udenlandske læger på Platanvej i København. Der blev afholdt 6 kurser for i alt 91 læger fra 20 lande.

Den kolossale betydning, som denne relativt begrænsede indsats fik, kan bedst illustreres ved et selvoplevet eksempel: I kursus deltog tre kinesiske læger. To af disse forlængede opholdet for at studere tuberkuloseimmunitet og fremstillingen af BCG-vaccine nøjere. I oktober 1949 overtog Mao Tse-tung magten i Kina, og Chiang Kai-shek blev fordrevet til Formosa. Dette satte de to kinesere i en vanskelig situation: Turde de vende hjem til Kina, og hvordan skulle de få finansieret deres forlængede ophold i Danmark. Min far, professor K.A. Jensen, hos hvem de havde studeret under den sidste tid af opholdet i Danmark, tilbød, at de kunne bo hos os i embedsboligen på Juliane



FIGUR 115

Direktør Chen Jen-Chen, National Vaccine and Serum Institute, Beijing, China. Dr. Chen (i midten) åbner et kursus i Sino-Danish Postgraduate Biomedical Training Centre, etableret af Danida og det kinesiske sundhedsministerium 1982.

Maries vej. På det tidspunkt studerede jeg medicin og lærte de "to små kinesere", som min mor kaldte dem, nærmere at kende ved middagsbordet og aftenkaffen.

Kineserne valgte til sidst at tage hjem, og siden hørte vi ikke fra dem. I 1982 blev jeg ansat af Danida (Danish International Development Agency) som projektadministrator for "Sino-Danish postgraduate biomedical training program". Da jeg drog til Kina lovede jeg min da 88-årige mor at hilse de to små kinesere, hvis jeg kunne finde dem. Det var let: Dr. Chen Jen-Chen var direktør for "National Vaccine and Serum Institute" i Beijing, og dr. Chi Hua-Wei var direktør for "Sichuan Vaccine and Serum Institute" i Chengdu. De havde begge ved hjemkomsten fået til opgave at producere calmettevaccine og havde uanfægtet af borger-

krig, kulturrevolution og politiske kriser opbygget produktionsenheder, som gennem årene havde produceret calmettevaccine til vaccination af 500 millioner kinesiske børn og unge. De havde med stor omhu vedligeholdt Statens Serum Instituts vaccinstamme i de mellemliggende 33 år uden målelige ændringer i vaccins egenskaber.

200 millioner vaccineres med dansk BCG-vaccine

I 1951 overtog WHO/UNICEF tuberkulosekampagnen, hvorefter ITC blev nedlagt. I de følgende år fortsattes calmettevaccinationerne i stort omfang. Det anslås, at ca. 200 millioner børn og unge blev calmettevaccinerede væsentligst med Statens Serum Instituts vaccine.

Denne storslåede indsats havde også andre konsekvenser for Danmark og for Statens Serum Institut. WHO's europæiske hovedkontor fik sæde i København, idet det overtog ITC's bygning på Scherfigsvej. ITC's lager blev overtaget af UNICEF og blev til UNICEF's verdenslager i Københavns frihavn, og det danske personale fortsatte for en stor dels vedkommende i WHO: Cheflæge Herbert Møller blev afdelingschef i WHO's regionalkontor for Europa og dr. Halfdan Mahler, som styrede kampagnen i Tyskland, blev, efter at have været chef for WHO's tb-afdeling i Geneve, udpeget som generaldirektør for WHO i perioden fra

FIGUR II7
Johannes Holm omsår kulturer
til vaccinefremstilling.



1973-1988. Johannes Holm blev chef for WHO's tuberkulosesektion og fra 1961 til sin pensionering i 1972 tillige direktør for den internationale tuberkuloseunion. Han kom således til at lede den fortsatte globale tuberkulosebekæmpelse.

For Statens Serum Institut betød kampagnen, at man fik et vægtigt bevis på vaccinens ufarlighed, og at produktionsforholdene for både tuberkulin og BCG-vaccine forbedredes betydeligt.

Produktion til verdensmarkedet

Den store internationale kampagne havde skabt stor tillid til dansk tuberkulin og calmettevaccine, og efterspørgslen steg i løbet af 1950'erne så voldsomt, at der måtte indrettes nye produktionsfaciliteter. Tuberkulinlaboratoriet blev en selvstændig afdeling under cand.pharm. Poul Lind. Lind, som har produceret flere milliarder doser tuberkulin, blev kaldt for "Lindeblomsten", fordi han var så overfølsom for tuberkulin, at han ifølge medarbejderne fik feber, når han passerede



FIGUR II6

Dr. Tolderlund tilsår kolber med BCG til vaccineproduktion. Tolderlund producerede flere hundrede millioner doser calmettevaccine. Et enormt ansvar, som var en tung byrde, der ikke blev lettere i betragtning af, at "tolderen" var så forsigtig, at han også flamberede skaffet på "Kolles" podenåle.

Langebro om morgenen på vej til Institutet. Calmettelaboratoriet udskiltes fra Tuberkuloseafdelingen og blev en selvstændig afdeling (BCG-afdelingen) under ledelse af dr.med. Knud Tolderlund.

Tuberkulinafdelingen og BCG-afdelingen flyttede til adskilte bygninger for at imødekomme WHO's krav til vaccinesikkerheden. Da calmettevaccinen jo er en levende vaccine, var det helt afgørende at eliminere enhver mulighed for forurening med virulente (infektionsfarlige) tuberkelbakterier. Samtidig med forøgelse af produktionen skete der også væsentlige forbedringer af vaccinen. Nu skulle den anvendes i fjerne afkroge af verden under ekstreme klimaforhold. Da bakterierne i vaccinen dræbes af sollys og varme og aftager i antal ved

lagring, måtte man fremstille en mere holdbar vaccine. Dette lykkedes ved frysetørring af vaccinen. Ved opbevaring i røde, tilsmedede ampuller og ved forsendelse i kølekasser forbedrede man vaccinen holdbarhed så meget, at man også kunne fremstille større portioner ad gangen og lagre dem i tilstrækkelig lang tid til at gøre det muligt at gennemføre en mere gennemgribende kontrolundersøgelse, inden vaccineportionerne blev frigivet til brug. På foranledning af WHO blev Statens Serum Instituts BCG-afdeling i 1961 internationalt referencelaboratorium. Man studerede BCG-vaccine fra forskellige producenter for at sikre ensartede vacciner. Man havde mistanke om, at BCG ændrede egenskaber under fortsat dyrkning under mindre kontrollerede forhold. Man

FIGUR 118
Moderne produktionsfaciliteter for BCG-vaccine på Statens Serum Institut 2002. Vaccinen produceres i såkaldte biomoduler.
Foto: Bjørn Wennerwald.



studerede derfor en nyt system, ”seed lot systemet”, hvor man i stedet for at videreføre BCG-stammen i en kæde fra den ene produktion til den næste, én gang for alle producerede en stor portion frysetørrede bakterier, som var velkontrollerede, og som opbevarede under forhold, der sikrede mod degeneration af bakterierne. Små portioner af denne ”seed lot” kunne så udsendes til producenterne og anvendes, hver gang de skulle anlægge kultur til en ny portion vaccine.

I perioden fra 1968 til 1997 fungerede BCG-kontrollaboratoriet som WHO's internationale referencecenter for kontrol af BCG-vaccine og seed lots.

I dag producerer BCG-afdelingen årligt mere end 100 millioner doser calmettevaccine til verdensmarkedet

Indførelsen af den forbedrede frysetørrede vaccine i 1971 skabte store muligheder for eksport af calmettevaccine til store dele af verden, en eksport, som stadig er vokset. Den nuværende BCG-fabrik, som er indrettet i såkaldte biomoduler, har en årlig produktionskapacitet på 5,5 millioner ampuller á 20 doser.

Produktionen foregår totalt isoleret fra omverdenen under kontrollerede klimatiske forhold og er godkendt i henhold til internationale regler for GMP (*Good Manufacturing Procedures*).

Kemoterapi mod tuberkulose, falske forhåbninger

I kampen mod tuberkulose er der flere gange fremkommet forhastede meddelelser om midler, som kunne helbrede tuberkulose. Som regel blev håbet hurtigt slukket, men i 1924 meddelte professor Holger Mølgård i Det Medicinske Selskab i København for ca. 400 læger, at et guldsalt (sanocrysin) kunne helbrede tuberkulose. Han havde prøvet virkningen på kalve, som han inficerede med tuberkelbakterier. Alle de ubehandlede kontroldyr døde af tuberkulose. De sanocrysinbehandlede dyr var blevet klinisk helbredt. Ganske vist døde dyrene efter ophør af sanocrysinbehandlingen af en akut shocklignende tilstand. Mølgård mente, at de var døde af giftstoffer fra de sanocrysinindræbte tuberkelbakterier og fremstillede et serum imod disse giftstoffer. Han nåede at danne et ”Dansk Kemoterapeutisk Selskab” (kemoterapeutisk af *kemo-* vedrørende kemi og *terapi* behandling, dvs. behandling med kemiske stoffer), som skulle fremstille sanocrysin. Et par hundrede patienter med tuberkulose blev behandlet med sanocrysin uden overbevisende effekt og af og til med alvorlige bivirkninger.

Den kendte veterinær Oluf Bang (søn af Bernhard Bang) tvivlede på Mølgårds resultater og anstillede kontrolofforsøg, som faldt negative ud. Mølgård nægtede at acceptere disse resultater, og først i 1927 lykkedes det ved et sam-



FIGUR 119
Cand.pharm. Poul Lind producerede rensat tuberkulin til dækning af hele verdens forbrug i mange år.

arbejde mellem Oluf Bang og Statens Serum Institut på overbevisende måde at vise, at sanocrysin ingen virkning har på tuberkelbakterier, men derimod hæmmer værtsorganismens immunreaktioner.

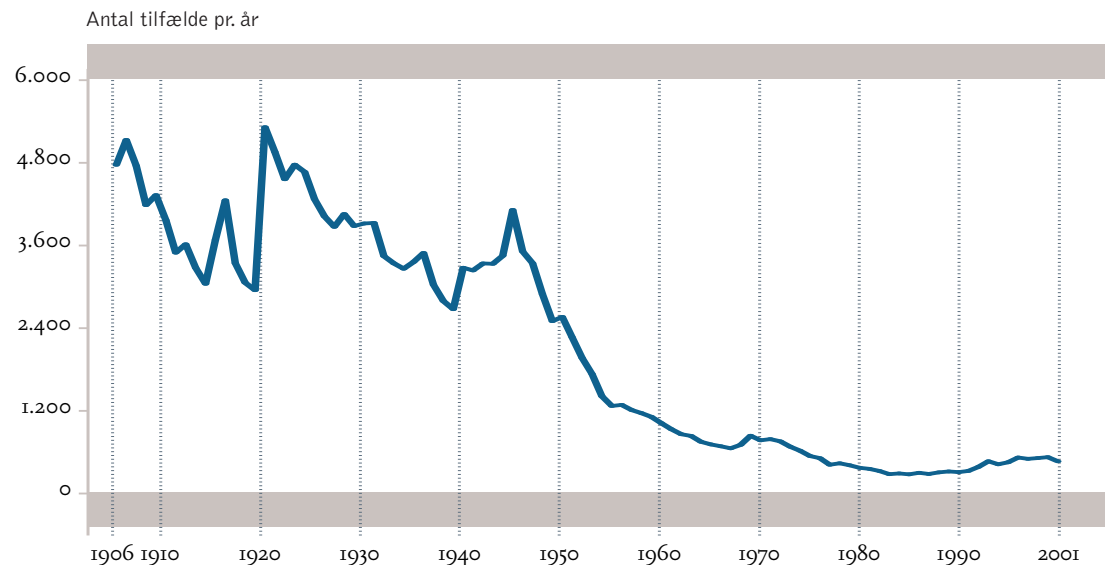
Kemoterapi mod tuberkulose, indfrieede forventninger

Penicillin har kun en meget svag virkning på tuberkelbakterier, men i 1944 opdagede den amerikanske forsker Selmann A. Waxmann et nyt antibiotikum: Streptomycin, som virker kraftigt dræbende på tuberkelbakterier. (Wax-

mann fik Nobelprisen, den medicinske student, som havde udført arbejdet, fik tilkendt licensen).

De første tuberkulosepatienter, der blev behandlet med streptomycin, blev hurtigt bedre, og tuberkelbakterierne forsvandt fra opspytet, men i løbet af 2-3 måneder blev de på ny dårligere og begyndte at udskille tuberkelbakterier. Disse tuberkelbakterier og deres efterkommere var nu helt modstandsdygtige (resistente) over for streptomycin. Det samme gentog sig, da man prøvede at behandle med PAS (paraaminosalicylsyre). K.A. Jensen, som fortsat forskede i tuberkulose, viste imidlertid, at en samtidig behandling med begge stoffer

Figur 120
Forekomst af tuberkulose i Danmark i det 20. århundrede.



kunne forsinke resistensudviklingen så meget, at patienterne kunne nå at komme sig, hvis behandlingen blev sat tidligt nok ind. Senere fremkom andre midler med virkning mod tuberkelbakterier: isoniazid i 1952 og rifampicin i 1970. Hvis man behandlede med tre stoffer samtidig, kunne man som regel undgå resistensudvikling og helbrede langt de fleste patienter. Siden hen er der fremkommet en halv snes virksomme tuberkulosemidler, og man kan nu helbrede praktisk taget alle patienter med en 6 måneders behandling, hvor man de første tre måneder giver kombinationsbehandling med fire forskellige stoffer efterfulgt af tre måneders behandling med to stoffer. Korrekt gennemført giver denne behandling ikke anledning til resistensudvikling, og patienterne bliver smittefrie efter 4-6 uger.

Det betyder, at man kan behandle patienterne i hjemmet efter en kortvarig indlæggelse, hvor man sikrer sig, at patienterne kan tåle behandlingen, og kontrollerer, at de bliver smittefrie.

Nu behøver vi ikke at passe på længere!

Som det ses af kurven figur 120, nåede tuberkulosen sit hidtil laveste niveau i Danmark i 1985. Det samme skete i USA og flere europæiske lande. Allerede omkring 1975 vurderede sundhedsmyndighederne i Danmark, at tuberkulose nu var så sjælden en sygdom, at det ikke kunne

betale sig at foretage screeningsundersøgelser for tuberkulose. Københavns kommunes tuberkulosestation i Ingerslevgade blev som den sidste nedlagt i 1983. Man ophørte også med calmettevaccinationen omkring 1975, lidt varierende fra amt til amt. Nu vaccineres kun børn fra tuberkuløst miljø.

Tuberkulosen blusser op på ny

I 1982 begyndte den verdensomspændende epidemi forårsaget af HIV (Humant Immundefekt Virus). HIV ødelægger det cellulære immunsystem, som normalt beskytter os mod mikroorganismer, der formerer sig inde i vores celler (se side 201). Det gælder især tuberkelbakterier, og én af de hyppigste følgesygdomme til HIV-infektion er netop tuberkulose. Når man behandler tuberkulose hos patienter med dårligt fungerende immunsystem, er risikoen for resistensudvikling blandt tuberkelbakterierne meget større end ved behandling af tuberkulosepatienter med normal immunitet. Konsekvensen er derfor blevet en opblussen af tuberkulose forårsaget af tuberkelbakterier, der er resistente over for alle de vigtigste tuberkulosemidler. Dette er først og fremmest sket i fattige dele af verden, hvor man ikke har mulighed for at gennemføre en regelret behandling med tre eller fire stoffer samtidig. De multiresistente tuberkelbakterier kender ingen grænser, de har således spredt

sig blandt andet i USA, hvor de har forårsaget sygehusepidemier og har smittet i forvejen raske personer blandt personalet.

Udvikling af resistente tuberkelbakterier er også set i lande med et sundhedsvæsen i økonomisk krise, eller i situationer med krig eller indre uroligheder. Her vil man ofte mangle de nødvendige lægemidler, således at man tyr til behandling med kun ét eller to midler. Når hertil kommer, at man ofte savner ressourcer til påvisning af tuberkelbakterier, at befolkningen ofte er underernæret, og at mange mennesker er sammenstuvet i dårlige boliger eller flygtningelejre, er mulighederne for resistensudvikling og spredning af multiresistente tuberkelbakterier store. Vi behøver ikke at gå længere væk end til Rusland og landene på Balkan for at finde sådanne tilstande.

Man har også set en stigning i antallet af tuberkulose tilfælde blandt indvandrere og flygtninge, som har bragt smitten med sig fra hjemlandet. Hidtil har denne opblussen af tuberkulose kun ramt Danmark i beskedent omfang. Vi har dog set en stigning fra 349 tilfælde i 1990 til 548 tilfælde i 2000. (Det er det totale antal nyopdagede tilfælde pr. år hos såvel danskere som indvandrere).

Den sidste røntgenbus blev kondemneret i 1996. Røntgenbusserne blev anvendt til opsøgende arbejde i institutioner og på steder som for eksempel Christiania, hvor tuberkulose var hyppigt forekommende. Den sidste undersøgelse fandt sted i 1994-95. Ved denne

undersøgelse fandt man 6 tilfælde pr. 1.000 undersøgte. I sommeren 2000 lånte man en røntgenbus fra Norge og gennemførte en lignende undersøgelse. Denne gang fandt man 11 tilfælde af behandlingskrævende lungetuberkulose, det vil sige 6 pr. 1.000 undersøgte i dette belastede miljø.

I Grønland er hyppigheden af tuberkulose stadig ca. 200 tilfælde pr. år pr. 100.000, hvilket vil sige ca. 100 tilfælde pr. år.

Når man begiver sig ud på tynd is, risikerer man at falde igennem

Man får ingen advarsel og nøjes ikke med en våd sok, nej! Hele personen kommer ned i det kolde vand, og det er meget svært at komme op igen.

Vi befinder os i dag på temmelig tynd is, når det gælder tuberkulosebekæmpelsen. Nok er tallene ikke særligt foruroligende, bortset fra de grønlandske tal, og man kan da heldigvis stadig helbrede langt de fleste patienter. Men der er en væsentlig forskel på situationen i dag sammenlignet med for 25 år siden, hvor man ophørte med calmettevaccinationen. Der findes nu 25 årgange af børn og unge, som er tuberkulinnegative og derfor stærkt modtagelige for smitte, deriblandt hospitalspersonale og forsorgspersonale. Man regner med, at en patient med lungetuberkulose, hvor man kan finde tuberkelbakterier i opspyt ved mikroskopisk undersøgelse, i gennemsnit smitter 10 i løbet af



ét år. Man kan let forestille sig, at det smittefarlige tilfælde er forårsaget af multiresistente tuberkelbakterier. Man kan også let forestille sig, at smitten finder sted for eksempel i en skole. Ved Aurehøjepidemien i 1942 blev 305 elever udsat for smitte fra én person med lunge-tuberkulose. Blandt de 94, som på smittetids-punktet var tuberkulinnegative, fik 37 lunge-tuberkulose. Blandt de 106 elever, som var calmettevaccinerede fik 2 lungetuberkulose, og blandt de 105 elever, som i forvejen var tuber-kulinpositive, formentlig på grund af tidligere udsættelse for tuberkelbakterier i mælken, fik 4 lungetuberkulose. Hvordan var det gået i dag, hvor ca. 100% ville have været tuberkulinne-

gative på smittetidspunktet? Og hvad ville der være sket, hvis det havde drejet sig om multi-resistente tuberkelbakterier?

Det er ikke kun de andres problem. Det er også vores

Nu ved vi, hvordan tuberkulose smitter, og vi har indført effektive epidemiologiske over-vågningsmetoder. Vi kan forbygge tuberkulose ved calmettevaccination, og vi kan behandle sygdommen med antituberkuløs kemoterapi. Trods dette opstår der årligt 8 millioner nye tilfælde af tuberkulose i verden, og 3 millioner

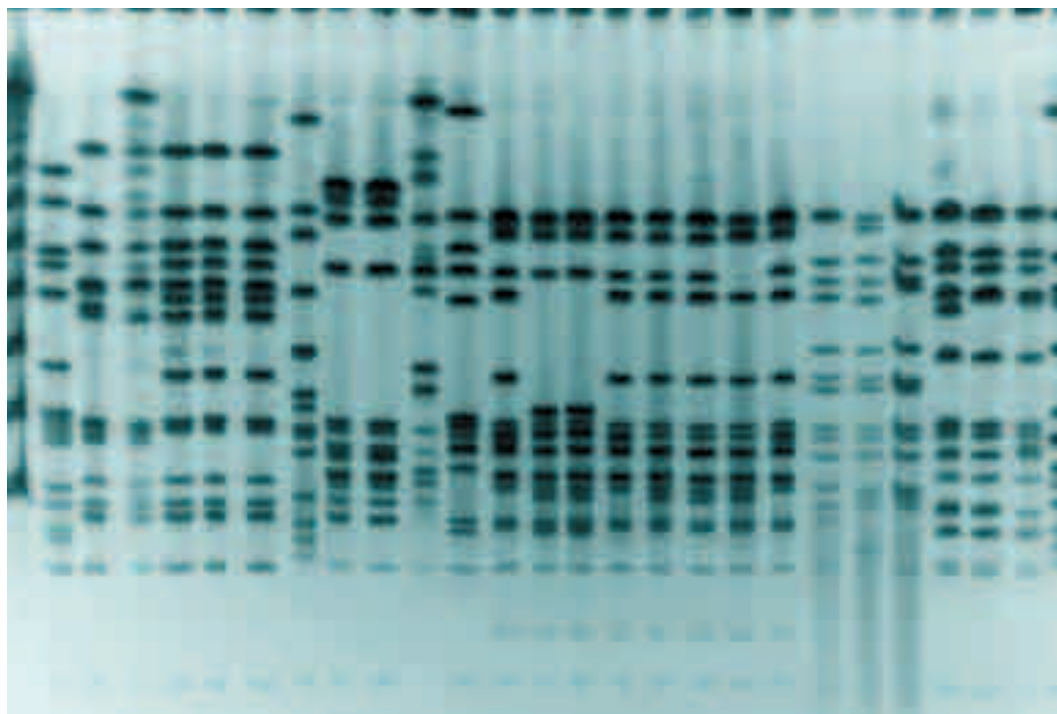
FIGUR 121

"Gertrud Rask forlader
Jacobshavn 1924".

Maleri af Grønlandsmaleren
Emanuel A. Pedersen.

Bekæmpelsen af infektions-
sygdomme i Grønland har
været præget af de vanskelige
samfærdsforhold. Da Statens
Serum Instituts epidemiolog
skulle til Grønland i 1927
tilbragte han en månedstid
på "Gertrud Rask"
på grund af modvind.

FIGUR 122
Typebestemmelse af
tuberkelbakterier med
moderne genteknologiske
metoder giver mulighed
for hurtig opsporing af
smitekilder.



mennesker dør af tuberkulose hvert år. På verdensplan er tuberkulose stadig den alvorligste af alle infektionssygdomme.

I de udviklede lande har vores bestræbelser medført, at tuberkulosen er blevet en yderst sjælden sygdom. Blandt danskere ses således kun 4 tilfælde pr. 100.000 indbyggere pr. år. Hos vores indvandrere er forekomsten 92 tilfælde pr. 100.000 pr. år. Tuberkulosedødeligheden er næsten nul.

Opfordrer denne situation til at ophøre med en national dansk indsats på dette område? Spørgsmålet må besvares med et klart "nej"!

Statens Serum Institut har udviklet og styret en væsentlig del af tuberkulosebekæmpelsen i verden og har været et lysende internationalt eksempel. Vi har inden for egne grænser vist, at det kan lade sig gøre at bekæmpe tuberkulosen, og vi har ydet en stor indsats internationalt ved at gå i spidsen for de store

kampagner. Det havde vi råd til i 1945 efter besættelsesårenes udplyndring. Ingen kan hævde, at vi ikke har råd til at fortsætte denne indsats i dag.

Statens Serum Institut vedligeholder og udbygger beredskabet

Som omtalt produceres der fortsat tuberkulin og BCG-vaccine til verdensmarkedet, og inden for tuberkuloseforskningen er Institutet helt i front. Tuberkuloseimmunologisk Afdeling på Institutet har kortlagt tuberkelbakteriernes arveanlæg og har fundet frem til de bestanddele af tuberkelbakterierne, som i særlig grad vil være egnede til en ny vaccine. En vaccine, der ved hjælp af *rekombinant-teknikken* (genetisk manipulation med et værdiladet ord) kan fremstilles uden at anvende levende tuberkelbakterier og uden at indeholde levende bakterier. Denne vaccine er allerede på gennemprøvningsstadiet i dag.

Statens Serum Instituts glørværdige tuberkuloseafdeling, som i dag videreføres under den mere ydmyge betegnelse "Mykobakterielaboratoriet", der er en del af Sektor for Diagnostik, er stadig ledende på internationalt plan, og laboratoriet varetager referenceopgaver for flere lande, blandt andet Island og Litauen. Her udvikles og anvendes de nyeste diagnostiske metoder. Således klassificeres de forskellige mykobakterier, heriblandt en sværm af

nyopdagede såkaldte atypiske mykobakterier, der angriber patienter med svækket immunitet, som f.eks. patienter med HIV-infektion (se side 199).

Ved anvendelse af genforstærknings-teknik er man nu i stand til at nedsætte den tid, det tager at dyrke og resistensbestemme tuberkelbakterierne fra patientprøver. Endelig kan tuberkelbakterierne typebestemmes ved hjælp af *DNA/RNA-hybridisering* (se side 194) således, at man nu ofte kan opspore smitekilden og udrede de epidemiologiske forhold.

Disse nye metoder muliggør en langt mere præcis kortlægning af smitekilder og smitteveje. Laboratoriet har således vist, at i Danmark er risikoen for smitte fra en indvandrer eller flygtning til en dansker snarere mindre, end den anden vej.

Instituttets placering som det centrale, nationale laboratorium for diagnostik af denne i Danmark relativt sjældne sygdom giver mulighed for at opretholde en høj grad af faglig ekspertise på området og sikrer samtidig den nødvendige overvågning af udviklingen.



FR
VI

København - Indpødnings - Attest.

Indpødnings - Attest
Indpødnings - Attest
Indpødnings - Attest

4.



KAN MAN UDRYDDE
INFEKTIONSSYGDOMME?



Vacciner og vaccination



FIGUR 123
Den Kongelige Kokoppe-
indpodningsanstalt i
Fredericiagade, oprettet
i 1802, hundrede år før
Statens Serum Institut.

Statens Serum Institut burde egentlig hedde "Statens Vaccine og Serum Institut". Vaccine blev indført 100 år før serum, og vaccineudvikling og -produktion er en af Instituttets hovedopgaver i dag.

Allerede i 1796 opdagede Edward Jenner koppevaccinen. I Danmark blev Den Kongelige Kokoppeindpodningsanstalt oprettet i 1802, hundrede år før etableringen af Statens Serum Institut.

Instituttet blev etableret på idéen om at vaccinere dyr og derefter anvende deres serum til at beskytte mennesker mod sygdomme. Det er jo ret beset kun en overgangsforanstaltning, indtil man har gennemført en effektiv vaccination.

I 1931 overførtes Den Kongelige Vaccinationsanstalt, som den nu kaldtes, til Statens Serum Institut, og Vaccineafdelingen blev udskilt fra Diagnoseafdelingen som en selvstændig afdeling under ledelse af Jeppe Ørskov. Siden har forskning, udvikling og produktion af vacciner spillet en fremtrædende rolle i Instituttets virksomhed, som i det følgende vil blive beskrevet i tilslutning til de forskellige sygdomme og deres vacciner. Men først skal baggrunden for vaccinetilvirkning og vaccination før etableringen af Statens Serum Instituts beskrives.



FIGUR 124
Vaccinehuset på Statens Serum
Institut. Bygget i 1931 til produktion
af koppevaccine og til vaccination
af Københavns befolkning mod
kopper. I mange år anvendt til den
såkaldte "udlandsvaccination".



Forebyggelse ved naturmetoden

Immunis er latin og betyder "fritaget". Ordet blev anvendt om patriciersønnerne i Rom, som var fritaget for militærtjeneste og andre ubehagelige pligter. Immunitet blev siden hen betegnelsen for den uimodtagelighed, som opstår efter infektionssygdomme. Man kan kun få pest én gang. De, der havde overlevet pesten, kunne derfor hjælpe de syge og fungere som ligbærere ved senere pestepidemier, men de var ikke immune over for andre smitsomme sygdomme som for eksempel kopper. Immuniteten er således specifik og erhvervet. I dag anvender man derfor betegnelsen "specifik erhvervet immunitet" om denne form for beskyttelse i modsætning til "naturlig immunitet", der ikke er betinget af tidligere kontakt med mikroorganismer og ikke er specifik, men beskytter os mod infektionssygdomme i almindelighed.

Den tanke, at man kunne erhverve immunitet uden først at blive syg, eller i det mindste uden at blive alvorligt syg, var derfor nærliggende.

Sygdommen kopper viser sig ofte i en meget mild form med en dødelighed på omkring 1% (*alastrim*, hvide kopper). Under epidemier optræder den ondartede form med en dødelighed på 50% (*variola major*, sorte kopper). Man indpodede derfor lymfe fra koppepustlerne fra milde tilfælde i huden på raske børn, i håb om at de også fik et mildt tilfælde og derefter var beskyttede mod ondartede kopper resten af livet. Denne procedure kaldte man *variolation* (*variola* er det latinske navn for kopper). Variolationen efterlod kun et enkelt koppear i modsætning til den naturlige sygdoms hundreder af kopar.

Som regel gik det godt, men når det gik galt, gik det rigtig galt, både for den variolerede og variolatøren. Denne blev straffet alt efter forbrydelsens størrelse. Var det en fyrstesøn, som omkom, var straffen døden, var det en person af ringere stand, var straffen mindre. Det samme var honoraret.

Variolation var anvendt i Kina i det 7. århundrede. Idéen blev ført fra Orienten til Europa af Lady Montague, som var gift med

FIGUR 125
Patienter med
variola major
(ondartede kopper).
Fra en epidemi
på de Dansk
Vestindiske Øer.

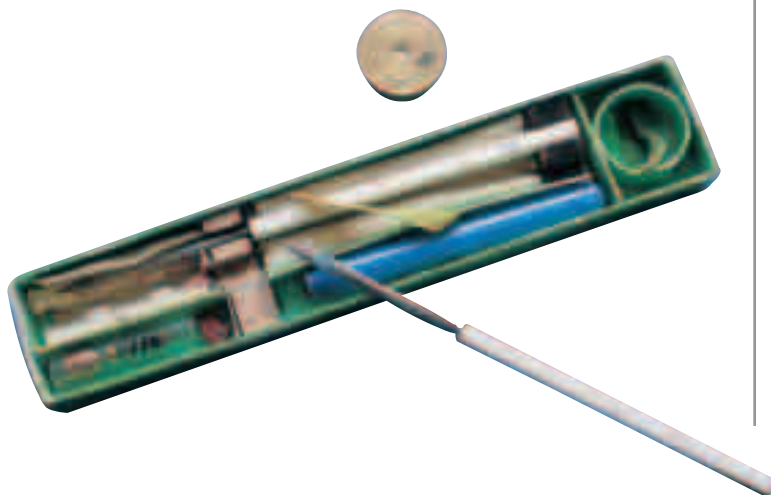


FIGUR 126
Edward Jenner.

den engelske gesandt i Konstantinopel. Hun beskrev i sine berømte "Turkish Letters", hvorledes hun fik sin 6-årige søn varioleret. Da hun kom hjem til London i 1721 rasede der en koppeepidemi. Hun fik nu varioleret sin datter, hvorefter metoden hurtigt spredtes.

I Danmark blev variolationen indført af livlægen Johan Just von Berger. Kronprins Christian, den senere Christian VII, blev varioleret i 1760, og Struense oprettede en variolationsanstalt på gården Solitude uden for Nørreport. Her kunne man variolere seks børn ad gangen. Børnene var sengeliggende, indtil feberen var overstået. Det var en barsk affære. Dødeligheden ved variolation var én ud af tusinde. Det må imidlertid ses på baggrund af den gennemsnitlige dødelighed af kopesygdommen, som var én ud af ti.

FIGUR 127
Koppevaccinationssæt fra ca. 1830. Bemærk kapslen til opbevaring af vaccinationslymfen og vaccinations-lancetten (nålen).
Medicinsk-Historisk Museum.



Avisomtale af koppe-
epidemier i det
nittende århundrede.

BERLINGSKE TIDENDE
18.05.1872

Koppeepidemien i Kjøbenhavn 1871-72

Under denne Overskrift har Dr. F. Trier i "Ugeskrift for Læger" meddelt en interessant Afhandling, af hvilken vi tillade os at meddele følgende Uddrag: Det er for Tiden ottende Gang, siden tvungen Koppeindpodning blev indført (1810), at Kopperne hemsøge Kjøbenhavn i Form af en større Epidemi. Om de tidligere Epidemiers Omfang og Dødelighed gives der en Række udførlige Oplysninger, af hvilke vi maae indskrænke os til at anføre følgende Resultater:

December 1823 til 1825: 401 Syge, 40 Døde.
Nov. 1825 til Juli 1827: 623 Syge, 35 Døde.
September 1828 til Juli 1830: 537 Syge, 30 Døde.
Aug. 1832 til Maj 1837: 11-12.000 Syge, 561 Døde.
Februar 1842 til Maj 1845: 3.500 Syge, 236 Døde.
Juni 1859 til September 1860: 1.444 Syge, 155 Døde.
Juni 1863 til August 1867: 1.846 Syge, 157 Døde.

I det første Halvaar af den nu herskende Epidemi fra 1. Novbr. 1871 til 30. April 1872 er der ialt anmeldt 1.481 Koppesygge og 104 Dødsfald af Kopper.

Hvorvidt den Dalen i de Koppesygges Tal, som i de sidste Uger har vist sig, er et Forbud på, at Epidemien snart vil kunne betragtes som ophørt, er det umuligt at besvare med Sikkerhed ...

Malkepiger uden skæmmende kopar

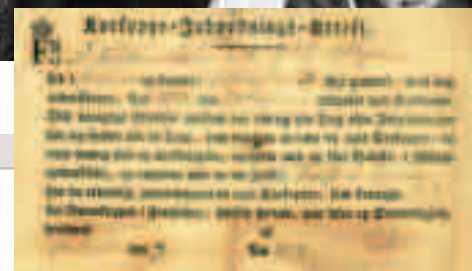
I England havde landbefolkningen iagttaget, at malkepiger, der havde fået pustler på hænderne, fordi de var smittede fra køer med kokopper på yveret, ikke senere kunne få koppper. Under en koppeepidemi i 1774 indpodede en forpagter fra Dorsetshire, Benjamin Jesty, sin kone og to børn med kokopper. De fik en pustel på indpodningsstedet, men undgik at få koppper. Det var en rigelig belønning for mr. Jesty!

Det var den engelske læge Edward Jenner, som i 1796 beskrev proceduren og beviste dens effekt. Han indpodede pustelindhold fra hånden af en malkepige med kokopper i huden på en lille dreng. Drengen fik en pustel på indpodningsstedet, og da den var afløbet, blev drengen lagt i seng sammen med koppesygge patienter uden at få koppper, heller ikke en påfølgende variolation slog an, han var blevet immun. Jenner kaldte proceduren for *vaccination* (*vacca* betyder ko på latin).



FIGUR 128
Jenners vaccination,
karikatur.

FIGUR 129
Der vaccineres i Den
Kongelige Kokoppe-
indpodningsanstalt
i Fredericiagade.
Bemærk hattene!



FIGUR 130
Vaccinationsattest fra 1828.

Jenners vaccination blev hurtig accepteret, især efter at man begyndte at anvende materiale fra vaccinationspustler fra vaccinerede børn, såkaldt "humaniseret lymfe", idet man anså det for risikabelt og uæstetisk at anvende materiale fra køer.

FIGUR 131
Koppeeftersyn. For at være
sikker på, at vaccinationen
var slået an, måtte barnet
fremstilles til eftersyn
7-9 dage efter vaccinationen.
Ved positivt anslag kunne
vaccinationsattesten udstedes.



Må jeg se din dåbsattest og koppevaccinationsattest!

I Danmark indførte Frederik Christian Windsløw koppevaccinationen i 1801 med vaccine, som han havde fået tilsendt af Jenner. I 1802 oprettedes Den Kongelige Kokoppeindpodningsanstalt, og i 1810 blev koppevaccination lovbeftet i Danmark. Inden skolegangen begyndte, skulle alle børn have en koppevaccinationsattest, som viste, at barnet var vaccineret med anslag (udvikling af en koppepustel på vaccinationsstedet) subsidiært, at barnet af lægelege grunde var fritaget for koppevaccination.

I begyndelsen anvendte man "humaniseret lymfe", idet man podede direkte fra de børn, der mødte til eftersyn efter vaccinationen,

til de, der mødte til vaccination. Dette indebar en stor risiko for overførelse af andre sygdomme. Man gik derfor i 1886 over til vaccine fremstillet på landbohøjskolen. Som vaccine anvendtes lymfe fra kalve podet med kokopper (se figur 132 og 133).

I 1909 besluttede regeringens medicinalkommission at overflytte Den Kongelige Kokoppeindpodningsanstalt til Statens Serum Institut fordi: "De nuværende lokaliteter måtte anses for i høj grad utilfredsstillende og uegnede." Det blev de dog ved med at være i de næste 22 år, for overflytningen fandt først sted i 1931. Vaccineafdelingen blev udskilt fra Diagnoseafdelingen, og der blev bygget en ny bygning, som skulle huse stalde og laboratorium samt lokaler til den offentlige koppevaccination i København.

Kopper (variola)

Kopper er én af de mest smitsomme sygdomme, der kendes. Den smitter ved direkte kontakt og indirekte kontakt via klæder, legetøj og lignende. Desuden smitter kopper via indåndingsluften. Kopper smitter således ”i hele huset”, og under koppeepidemier har man set kopper smitte til boliger i læsiden af kopperhospitaller. Sygdommen er forårsaget af virus. Som omtalt findes der to typer koppevirus, der udelukkende angriber mennesker. Derudover findes kokoppevirus (*vacciniavirus*), der angriber køer og en lang række andre dyrearter. De forskellige arter af koppevirus efterlader immunitet over for de andre arter.

Den voldsomme smittefarlighed og den massive immunitet bevirker, at sygdommen forekommer i epidemier, ofte med 10-20 års mellemrum. Når der er født tilstrækkelig mange årgange af børn til at nære en epidemi, bryder den ud, så snart smitte bringes ind udefra. Jo flere årgange, jo større og voldsommere epidemi. Det menes at have været en epidemi af kopper, som udryddede mere end halvdelen af Inka-indianerne, da de først kom i kontakt med de spanske conquistadorer. Dette i kombination med spaniernes ildvåben førte til, at et fåtal spaniere kunne underlægge sig denne stærke kultur.

Sygdommen viser sig efter en inkubationstid (tiden fra smitte til sygdomsudbrud) på 12 dage. Derefter kommer der pludseligt indsættende kulderystelser og høj feber. Efter 3-4 dage kommer der udbrud af udslæt overalt på



FIGUR 132

Fremstilling af koppevaccine på Landbohøjskolen.

Sunde kalve anbringes på et vippebord og pelsen barberes af på bugen, hvor kokoppevirus indpodes i lange ridser.



FIGUR 133

Efter ca. en uge kan kokoppevirus høstes fra blærene i kalvens hud.

FIGUR 134
Isolationstelte på Blegdams-
hospitalet. Teltene var
omgivet af en 10 meter bred
sikkerhedszone, som ingen
måtte overskride. Portørerne,
som bragte forsyninger, stillede
dem uden for sikkerhedszonen
og fløjtede i en fløjte, så de
internerede selv kunne hente
forsyningerne, når portøren
havde fjernet sig.



kroppen, men tættest i ansigtet og på ekstremiteterne, også i håndflader og fodsåler. Udslettet udvikler sig hurtigt til ærtstore blærer, som siden fyldes med pus og i løbet af en uges tid tørrer ind til skorper, der efterhånden falder af, efterladende indsænkede ar, som består resten af livet. Under alvorlige epidemier kunne dødeligheden være næsten 50%. Da det var reglen, at alle blev angrebet af kopper mindst én gang i livet, forstår man, at forældrene lod deres børn variolere trods risikoen ved denne metode. Man forstår også de drastiske forholdsregler med tvungen koppevaccination og de skrappe karantæneforanstaltninger.

Efter indførelsen af tvungen koppevaccination forsvandt sygdommen snart fra det meste af Europa og Amerika.

I Afrika, Sydamerika og Sydøstasien var det vanskeligt at nå befolkningerne med almen koppevaccination. Her fortsatte koppesygdom-

men endnu i nogle år, og af og til opstod der småudbrud omkring importerede tilfælde i den øvrige del af verden.

Det sidste koppetilfælde i Danmark i 1970

Det sidste tilfælde af kopper i Danmark opstod i 1970 hos en norsk student, der var vendt hjem efter en rejse til Nepal. Under hjemrejsen blev han indlagt i Kabul på grund af kolera. Han er formentlig blevet smittet med kopper på dette hospital. Ved hjemkomsten til Danmark blev han på ny syg og blev indlagt på Blegdams-hospitalet med tyfus. Tre dage efter indlæggelsen fik han et voldsomt udbrud af kopper. Det var den mest ondartede form, hvor der er så mange kopper på huden, at de flyder sammen. Det lykkedes ikke at redde hans liv, han døde efter 14 dages indlæggelse. Patienten til-

hørte en religiøs gruppe, der var imod vaccination. Han, såvel som mange af hans bekendte, var derfor uvaccinerede. Det lykkedes at opspore og isolere alle kontakter, som blev vaccinerede og behandlet. I alt blev 600 personer indlagt i mindst 14 dage, isoleret og observeret for koppe. Heldigvis lykkedes det at forebygge sekundære tilfælde.

I Danmark ophørte den obligatoriske koppevaccination i 1976.



FIGUR 135

Den sidste patient med koppe i Danmark blev indlagt i september 1970. På det tidspunkt var man begyndt at nedrive Blegdamshospitalet. Det var ikke uden skadefryd, da personalet kunne stoppe dette arbejde og udnytte byggegrunden til isolationstelte.

WHO erklærer koppesygdommen for udryddet i 1980

I 1967 startede WHO en verdensomspændende kampagne for at udrydde sygdommen. Det skete ved opsporing af sygdomstilfælde, isolation og vaccination. I 1977 påviste man det sidste tilfælde af koppe i Somalia, og i 1980 erklærede WHO koppesygdommen for udryddet.

I 1978 opstod der en laboratorieinfektion med dødelig udgang i England. Siden er det blevet forbudt at arbejde med og opbevare levende koppevirus. Det er planen at destruere al koppevirus, så snart det er lykkedes at kortlægge den genetiske kode (DNA-sekvensen) for virus.

Udryddelsen af koppesygdommen og ophøret med koppevaccinationen er den ultimative triumf for vaccinationskampagnen. Det er kun lykkedes:

- fordi koppevirus kun angriber mennesker.
- fordi der ikke findes sunde smittebærere.
- fordi vaccinen var meget effektiv.



FIGUR 136

I anledning af at WHO i 1980 erklærede koppesygdommen for udryddet, blev der fremstillet en badge til minde om begivenheden.



FIGUR 137

Vaccinia gangrænosum, koppevaccinationskomplikation.

Koppevirus som terrorvåben. Statens Serum Institut opretholder beredskabet

I 1977 kunne man ikke true verdensbefolkningen med et terrorvåben, der spredte koppevirus. Det ville ikke have større effekt i en gennemvaccineret befolkning. I dag 25 år senere, hvor verdensbefolkningen stort set har mistet immuniteten, er koppevirus et af de frygteligste potentielle terrorvåben, så frygteligt, at selv terrorister burde føle sig afskrækkede.

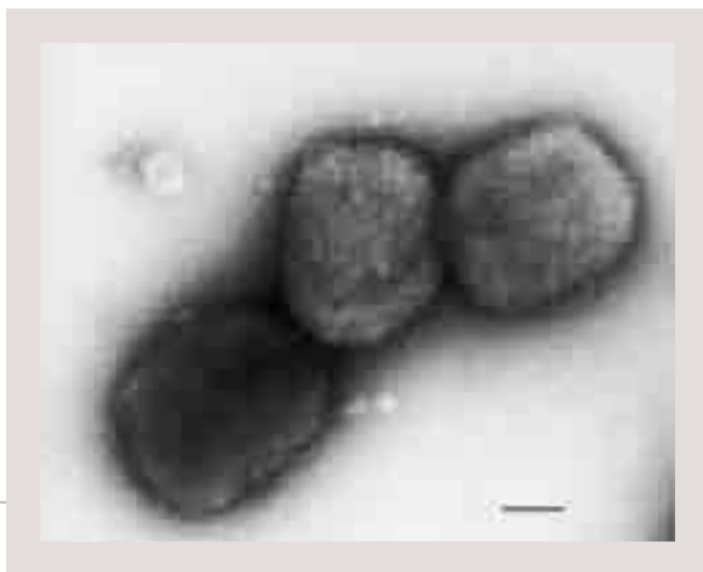
Da man ikke med sikkerhed ved, om terrororganisationer og de stater, der støtter terror, ligger inde med levende koppevirus, er man tvunget til at opretholde et beredskab til genoptagelse af koppevaccinationen. Statens Serum Institut opretholder et sådant bered-

skab. Instituttet har et lager på mindst 5 millioner doser vaccine, nok til at gennemføre en landsomfattende vaccination. Vaccinen er testet for holdbarhed og kan sendes ud med få dages varsel.

Allerede i 1970 kunne man forudsige, at koppevaccinen ville overflødiggøre sig selv. Man har derfor ikke videreudviklet vaccinen i overensstemmelse med det nuværende tekniske niveau. Dette er man nu i gang med at råde bod på.

Et fremtidigt beredskabslager af vaccine vil komme til at bestå af virus dyrket på celler kulturer uden risiko for forurening med andre mikroorganismer. Der er også mulighed for at fremstille en vaccine, der ikke indeholder levende virus, men kun virusbestanddele fremstillet af gærceller eller kolibakterier, som ved genetisk manipulation har fået tilført de gener, som koder for sådanne bestanddele af vaccinevirus (se side 136).

Den tidlige barnealder er det bedste vaccinationstidspunkt. Hvis man i tilslutning til en terroraktion skal til at vaccinere voksne, som ikke er vaccineret tidligere, er hyppigheden af alvorlige komplikationer til vaccinationen betydeligt større (1 pr. 1.000). Dette søger man at imødegå ved at fremstille et lager af *immunoglobulin* (antistoffer) udvundet fra serum fra frivillige donorer, der som led i militærtjenesten for nylig er blevet koppevaccineret. Et sådant immunoglobulin kan afbøde alvorlige vaccinationsreaktioner.



FIGUR 138
Vacciniavirus.
Virus måler
ca. 200x300 nm.
Forstørrelse:
250.000 x.

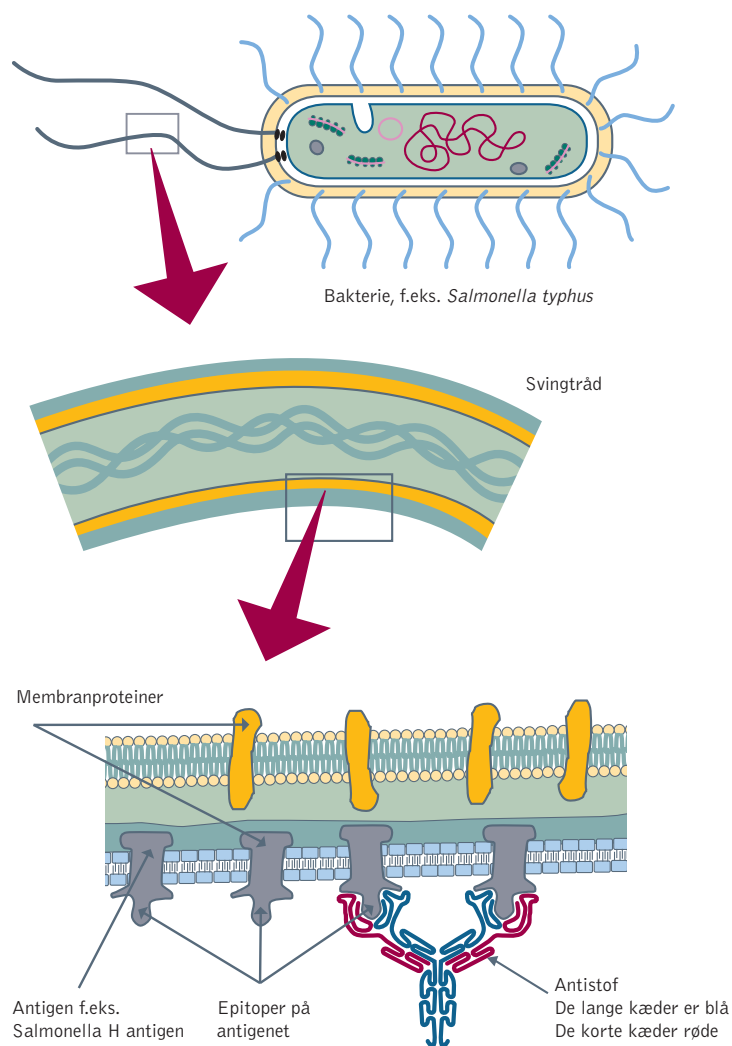
Levende eller dræbte vacciner

Vaccine anvendes nu som fællesbetegnelse for alle de forskellige produkter, som man anvender til stimulation af immunsystemet med henblik på at fremkalde immunitet over for infektionssygdomme. Da man indførte koppevaccinationen vidste man intet om mikroorganismer og deres årsagsforhold til infektionssygdomme.

Nu kender man de mikroorganismer, der er årsag til næsten alle de kendte infektionssygdomme. Man kender også immunsystemets funktion og opbygning i alle væsentlige detaljer. Endelig kender man til opbygningen af de højmolekylære stoffer, som stimulerer immunsystemet (*antigener*), og med forskellige molekylærbiologiske metoder kan man modificere såvel mikroorganismernes angrebsvåben, som værtsorganismens forsvarssystem.

Denne fantastiske udvikling har fundet sted under Statens Serum Instituts funktionsperiode. Den har ført til, at man nu praktisk taget kan "konstruere" nye vacciner.

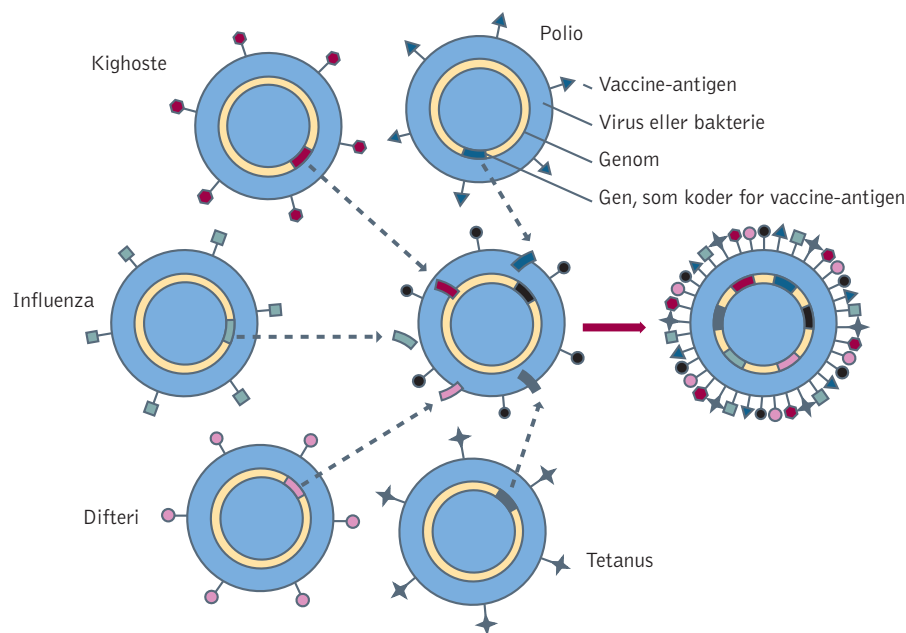
Man skelner mellem levende og dræbte vacciner. I levende vacciner anvender man levende mikroorganismer, som man har udvalgt således, at de kan fremkalde en god immunitet uden at forårsage sygdom. Som eksempel på levende vacciner er allerede beskrevet koppevaccinen, som er en naturligt forekommende mikroorganisme (virus), der fra naturens hånd er dyrepato-gen (i stand til at angribe dyr), men kun forårsager en mild sygdom hos mennesket. Alligevel efterlader den en langvarig immunitet mod koppesygdommen. BCG-vaccinen er et andet eksem-



FIGUR 139

Antigener og epitoper. Antistoffets specifikke antigenbindende dele er rettet mod epitoperne, som er særligt fremstående dele af antigenet. De omkringliggende dele af antigenet bindes mindre specifikt til de nærliggende variable dele af både den korte og den lange kæde.

FIGUR 140
Konstrueret rekombinant vaccine.
Bakterie eller virus, som ved genetisk manipulation har fået overført gener fra forskellige mikroorganismer. Generne koder for de antigener (for eksempel giftstoffer), som man ønsker at vaccinere imod. Som bærer har man valgt en harmløs mikroorganisme, som præsenterer vaccineantigenerne på sin overflade.



pel på en levende vaccine. BCG er en levende såkaldt *attenueret* mikroorganisme (attenuere betyder fortynde eller svække). BCG har man attenueret ved at dyrke den på et kunstigt substrat. Man kan også attenuere mikroorganismer ved at dyrke dem ved lav temperatur eller ved at udvælge genetiske varianter, der har mistet en del af virulensen (evnen til at forårsage infektion).

Levende vacciner har den fordel, at man kun behøver at give en enkelt dosis for at fremkalde en langvarig immunitet. Desuden ligner immuniteten den, som forekommer efter selve sygdommen.

Levende vacciner har den betydelige ulempe, at man ikke kan sterilisere dem. Man kan derfor risikere, at uvedkommende mikroorganismer forurener vaccinen. Man kan også risikere, at vaccinstammen ved at smitte fra den vaccinerede til andre ikke vaccinerede vender tilbage til sin oprindelige sygdomsfremkaldende form.

Dræbte vacciner indeholder ingen levende mikroorganismer. De består enten af hele mikroorganismer, som man har dræbt for

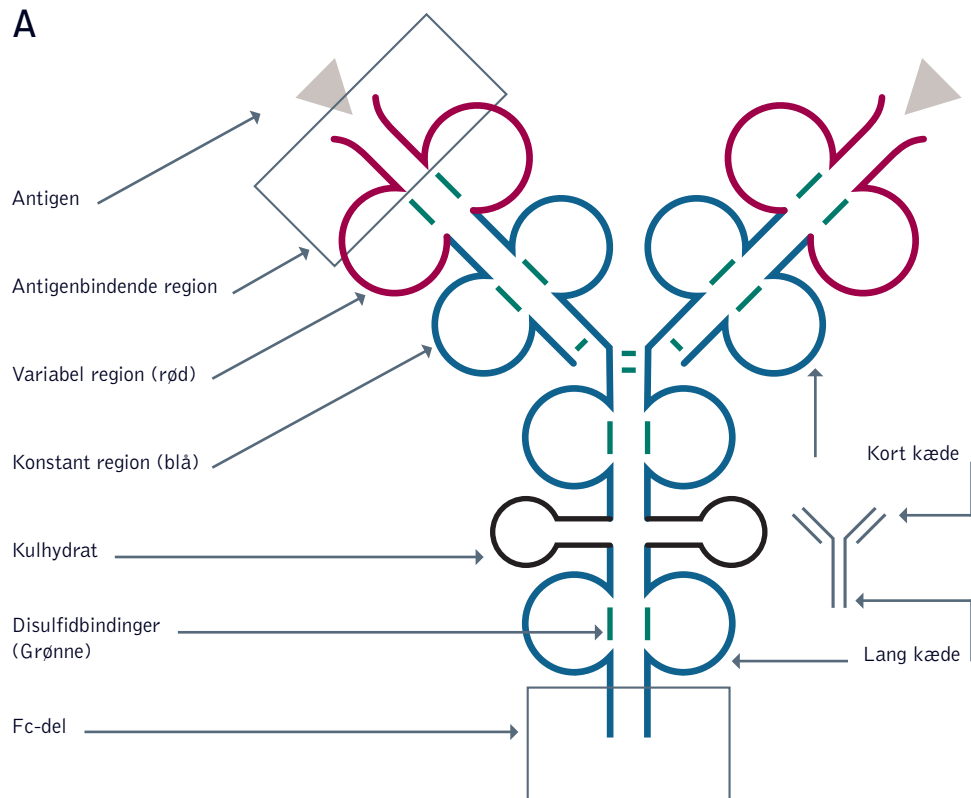
eksempel ved varmebehandling eller ved behandling med bakteriedræbende stoffer for eksempel formalin. De kan også bestå af dele af mikroorganismer, for eksempel afgiftede toksiner (anatoksiner eller toksoider), som det er tilfældet ved difteri- og tetanusvaccinen.

Dræbte vacciner har den store fordel, at de kan steriliseres inden anvendelsen. De er som regel meget holdbare og tåler lagring og transport. De kan ikke smitte uvaccinerede, og de kan ikke genvinde deres virulens og forårsage infektioner.

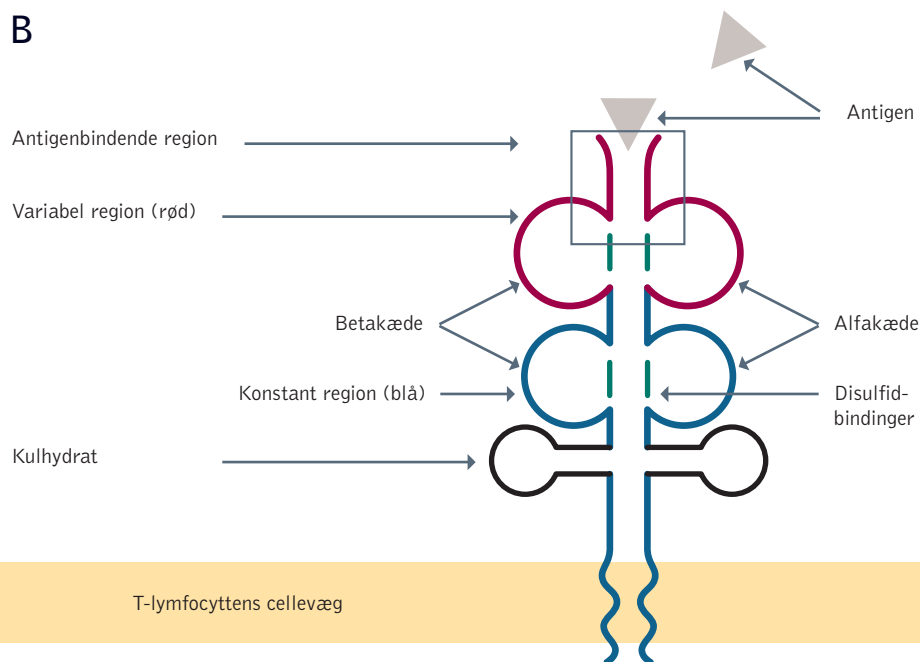
Til gengæld er de som regel mindre effektive end de levende vacciner. Man må gentage vaccinationen flere gange, og immuniteten holder sig ikke så længe.

Efter denne oversigt over grundprincipperne i vacciner og vaccination, skal nogle af de vacciner omtales, som Statens Serum Institut har udviklet og produceret gennem årene. Difteri-, tetanus-, pneumokok-, tuberkulose- og koppevaccinerne er allerede omtalt.

A



B



FIGUR 141

Antistoffernes opbygning:
A viser et antistof, som findes i blod, og B viser et tilsvarende "antistof", som er ansvarlig for den cellulære immunitet. Det er bundet til lymfocytterne og kaldes for en T-celle receptor.

Tyfus, paratyfus, dysenteri og kolera

Medens Pasteur fremstillede sine vacciner af svækkede kulturer af mikroorganismer, forsøgte de amerikanske forskere Daniel Salmon og Theobald Smith at anvende dræbte bakterier til immunisering. Denne anvendelse var selvfølgelig betinget af injektionsnålens opfindelse. Ved at anvende store doser og gentagne injektioner lykkedes det at fremkalde immunitet, men de store mængder dræbte bakterier (10.000.000.000 pr. dosis) fremkaldte betydelige bivirkninger i form af smerter, hævelse, feber og utilpashed. Med denne teknik fremstillede Richard Pfeiffer, Wilhelm Kolle og Almroth Wright vaccine mod tyfus og paratyfus, og Waldemar Haffkine mod kolera og pest.

Disse vacciner var ret lette at fremstille og anvendtes til bekæmpelse af epidemier samt til anvendelse i katastrofe- og krigssituationer. Til dette formål betød det mindre, at immuniteten kun var af kort varighed (få måneder). Man kunne også acceptere de ubehagelige bivirkninger.

Vaccine til nødhjælp

Statens Serum Institut fremstillede de nævnte vacciner allerede før 1. verdenskrig, dels til anvendelse her i landet ved epidemier, dels i meget stor stil til nødhjælpskampagner blandt krigsfanger og flygtninge (se side 67-68). Også under og efter 2. verdenskrig blev der produceret store mængder af disse vacciner til særligt udsatte befolkningsgrupper, herunder til personalet i nødhjælpsorganisationerne og til anvendelse blandt de mange krigsflygtninge fra Østeuropa og Tyskland.

På grund af den kortvarige immunitet har man ikke kunnet anvende disse vacciner i større stil til generel forebyggelse af de pågældende sygdomme. Hertil har forbedring af levnedsmiddelhygien og vandhygien bidraget langt væsentligere. De produceres nu ikke mere, men er afløst af nye og mere effektive vacciner.

FIGUR 142

Russiske krigsfanger tilfangetaget af tyskerne under 1. verdenskrig.

© Scanpix/Corbis/Bettmann.



Kighoste

Kighoste eller *pertussis*, som sygdommen også kaldes (af *per* voldsom og *tussis* hoste), har været kendt og frygtet i flere hundrede år. Navnet er afledt af de karakteristiske hosteanfald, som starter med mange hurtige, tørre, gøende hostestød, hvorunder al luften udåndes, og struben lukkes for indånding. Herefter følger en krampagtig indånding gennem en delvist lukket stemmespalte. Indåndingen foregår med en karakteristisk "kigende" lyd, bedst karakteriseret ved det engelske ord for sygdommen (*whooping cough*). Før lungerne er blevet rigtig fyldt med luft, og medens barnet endnu har voldsom luft-hunger, følger et nyt hosteanfald, og hosteanfaldene kan blive ved i lang tid, så børnene kan føle, at de er ved at blive kvalt. Efterhånden fyldes struben og svelget med sejt slim, og anfaldene ledsages ofte af opkastninger.

Sygdommen starter med et stadie, der ligner almindelig forkølelse. Der er moderat feber og efter nogle dage begynder de karakteristiske hosteanfald, der ofte varer i adskillige uger, om end med aftagende hyppighed. Kineserne kalder sygdommen "hundrede dages hoste".

Kighoste er en børnesygdom, som er hyppigst i alderen fra 6 måneder til 6 år. Den smitter ved indånding og efterlader immunitet, som holder sig i 12 år eller mere. Spædbørn er beskyttede af immunitet overført fra moderen. Sygdommen kan komme igen flere gange i løbet af livet, men er ikke nær så voldsom hos større børn og voksne.

Man regner med, at der stadig forekommer 50 millioner tilfælde i verden pr. år, og at der årligt dør 600.000 børn af sygdommen (1995). Sygdommen forekommer i epidemier med 5-6 års mellemrum. Så snart der er tilstrækkelig mange børn, som endnu ikke er immune, kommer der en ny epidemi.

En problematisk vaccine

Statens Serum Institut optog i årene 1916-1918 studiet af kighoste. Efter indførelsen af serumbehandling af difteri, var kighoste den børnesygdom, som havde den højeste dødelighed.

Det blev bekræftet, at sygdommen var forårsaget af den "Bordetske bacil" (*Bordetella pertussis*), som i 1900 var blevet beskrevet af Jules Bordet fra Pasteurinstituttet i Paris. Det lykkedes at udvikle en let og hurtig metode til at stille den bakteriologiske diagnose.

Allerede i 1916 havde man en varme-dræbt vaccine klar og kunne begynde at vaccinere børn, som havde været udsat for kighostesmitte. Det viste sig, at vaccinen kunne forebygge kighoste, hvis den blev givet inden den formodede smitte. Hvis man vaccinerede meget tidligt i inkubationsperioden, som sædvanligvis er ca. 3 uger, kunne man afsvække sygdommen.

Det viste sig hurtigt, at vaccinen hyppigt forårsagede bivirkninger i form af høj feber, af og til med feberkrampe og neurologiske symp-

FIGUR 143

Jeppø Ørskov. Statens
Serum Instituts direktør
fra 1940.



toimer. Det tog derfor relativt lang tid, før vaccinen blev anvendt i større stil. Det var først omkring 1950, at vaccinen blev benyttet til rutinemæssig børnevaccination. Den indgik i det danske børnevaccinationsprogram fra 1960. Der anvendtes en dræbt helcellevaccine indtil 1997.

En for alle, alle for én

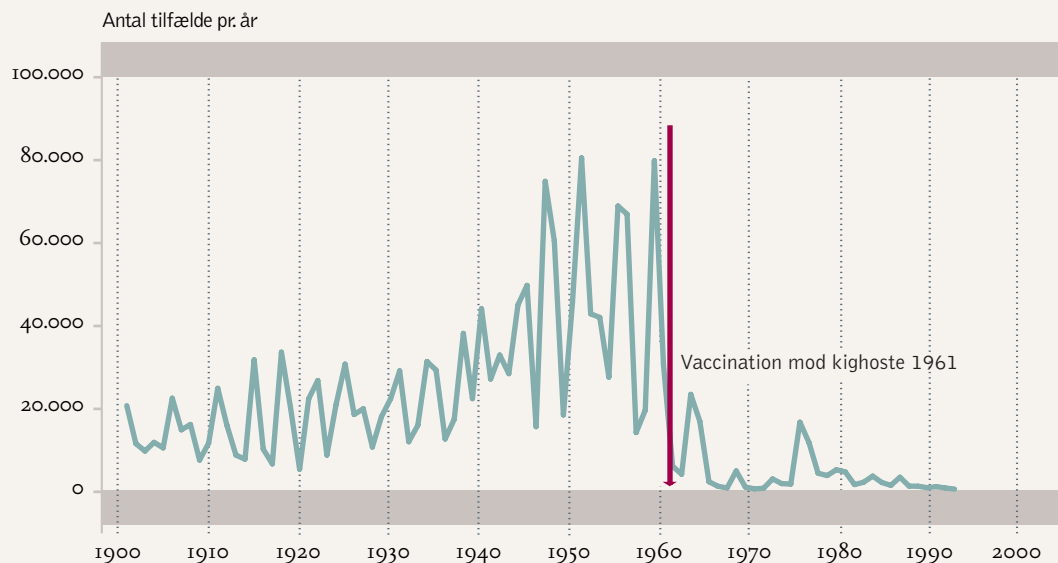
En vaccine, som er behæftet med bivirkninger, får let et dårligt ry. Det dårlige ry virker selvforstærkende, idet alle dårligdomme og ulykker, som opstår i tilslutning til vaccinationen, vil blive tillagt denne. Kighostebakterier har den egenskab, at de virker uspecifikt stimulerende på immunsystemet. Dette giver anledning til, at infektioner som for eksempel forkølelse, der optræder samtidig med vaccinationen, ofte forstærkes og giver voldsommere symptomer end normalt. Den helcellevaccine, som man benyttede indtil 1997, gav i sjældne tilfælde anledning til neurologiske symptomer, som kunne være af blivende karakter. Man opstillede derfor en liste over sygdomme og tilstande, som udelukkede vaccination mod kighoste (kontraindikationer). Det gjaldt således en række neurologiske sygdomme og tidligere anfald af feberkramper.

Når man vaccinerer en hel befolkningsgruppe, oparbejder man en flokimmunitet (*herd immunity*). Når en stor procentdel af

befolkningen er vaccineret, er der ikke nok modtagelige individer tilbage til at vedligeholde en smittekæde. Den pågældende mikroorganisme, i dette tilfælde kighostebakterierne, dør derfor ud. Det vil sige, at de uvaccinerede er beskyttede af de vaccinerede. Det er således en fordel for et barn at være uvaccineret og derfor fri for vaccinationens ulemper og bivirkninger, så længe et flertal af de andre børn er vaccinerede.

Hvem skal så fritages for vaccination? Skal det være de børn, der har den højeste risiko for vaccinekomplikationer, eller skal det være børn af bekymrede forældre, eller af forældre, der ved bedre, eller forældre, der slet ikke er informeret om vaccinationen.

Disse forhold omtales her, fordi netop kighostevaccinationen gav anledning til en offentlig debat om spørgsmålet. Resultatet af denne debat blev først og fremmest en intensiv forskning med henblik på at fremstille en mere sikker vaccine. Denne opgave er lykkedes over alle forventninger med den nye kombinationsvaccine, som omtales i det følgende. Det andet resultat var, at man nåede til enighed om, at ansvaret for de vaccinationer, som anbefales af sundhedsmyndighederne, er kollektivt, hvilket blandt andet vil sige, at erstatningen for alvorlige følger efter vaccination påhviler det offentlige. Debatten medførte endvidere, at der indførtes en anmeldelsespligt og en registrering af vaccinebivirkninger.



Statens Serum Institut på ny først i mål

I 1992 lykkedes det at renfremstille pertussis-toxoid (et afgiftet toksin fra kighostebakterier). Det viste sig, at vaccination med dette toxoid gav en god og langvarig beskyttelse mod kighoste med meget få bivirkninger. Dette renfremstillede toxoid anvendes i Statens Serum Instituts DI-TE-KI-POL-vaccine. Dette er den første vaccine af sin art i verden. Den er anvendt i det danske børnevaccinationsprogram siden 1997. Vaccinen indeholder difteri- og tetanustoxoid og inaktiveret poliovirus frem-

stillet af Statens Serum Institut, samt pertussis-toxoid fremstillet af Amvax (nu Baxter).

Tetanustoxoidet fungerer som et såkaldt "bærer-protein". Det bevirker, at immunsystemets receptorfunktioner stimuleres over for alle komponenterne i vaccinen.

FIGUR 144
Forekomst af kighoste
i Danmark 1900-2000.

Mund- og klovsyge

Mund- og klovsyge er en dyresygdom, som angriber klovbærende husdyr især køer, men også geder, får og svin. Den er meget smittefarlig og kan således smitte via smådråber båret over lange afstande i tåget vejr. Den smitter dog især ved direkte kontakt. Det er en virus-sygdom, som viser sig ved blærer, der senere udvikles til sår. Blærerne er lokaliseret til munddelene og mellemrummet mellem klovene samt yveret. Sygdommen er ledsaget af feber og har en dødelighed på ca. 1%. Det, som gør sygdommen så frygtet, er eftervirkningerne, idet dyrene trives dårligt, og mælkeydelsen ned-sættes betydeligt. Det var derfor et stort frem-skridt, da man i trediverne fremstillede en effektiv vaccine mod denne sygdom. Statens Serum Institut spillede en væsentlig rolle i udvikling og fremstilling af denne vaccine på europæisk plan.

Svend Schmidt, som havde forbedret difterivaccinen ved adsorption på aluminiumhydroxid (se side 140), forsøgte i 1935 i samarbejde med Albert Hansen og H.O. Schmit-Jensen fra Landbohøjskolen at fremstille en tilsvarende aluminiumhydroxid-adsorberet mund- og klovsygevaccine. Denne vaccine viste sig ved forsøg på marsvin at give en god immunitet. Der blev bevillet midler til at fortsætte undersøgelserne, og Svend Schmidt fik stillet en isoleret bygning ("det gamle marsvinehus") til rådighed til de fortsatte forsøg.

Mund- og klovsygeepidemi standset ved grænsen

I 1938 berettede den tyske mund- og klovsygestation på øen Riems om gode resultater på kvæg med en vaccine, som de havde fremstillet ud fra de danske meddelelser. Dr. Thorvald Madsen og Svend Schmidt drog til Riems og studerede de tyske resultater. Ved hjemkomsten drøftedes sagen med landbrugsministeriet, der viste stor interesse. Man enedes om at udbygge statens forsøgsstation på øen Lindholm med isolationsstald til 600 køer, slagtehus, havneanlæg og en bedre færges. Der skulle produktionen af mund- og klovsygevirus foregå.

På Statens Serum Institut blev der i rekordtempo opført en bygning til produktion af den færdige vaccine. Virus blev i særligt sikrede biler transporteret fra Kalvehave til det nye viruslaboratorium på Statens Serum Institut. Svend Schmidt blev udnævnt til afdelingsforstander med Albert Hansen som medhjælp. Allerede i november 1938 blev den første vaccine udsendt, lige tidsnok til at standse en voldsom epidemi, som rykkede nordpå fra Tyskland.

Vaccinen overflødiggjorde sig selv

Vaccinen var meget effektiv, og der produceredes omkring 20 tons vaccine pr. år. På denne

FIGUR 145
Det nye mund- og
klovsygelaboratorium
(1939).



FIGUR 146

Den veterinære forsøgsstation på Lindholm. For at forhindre smitte fra forsøgsdyrene anbragte man forsøgsstationen på en ø i Smålandsfarvandet.



måde lykkedes det at begrænse mund- og klovsygen i Europa så meget, at der kun forekom enkelte sjældne udbrud.

Efterhånden som sygdomsforekomsten aftog, viste det sig, at der af og til fulgte nye udbrud i kølvandet på vaccinationskampagner. Dette skyldes formentlig, at vaccinerede dyr, der udsættes for smitte, ikke bliver syge, men af og til bliver sunde smittebærere. For at komme sygdommen helt til livs var man derfor nødt til at bekæmpe den med det klassiske veterinære

bekæmpelsesmiddel: isolation og nedslagtning af smittede besætninger.

I det europæiske fællesmarked har man valgt at anvende denne metode. Man kan derfor ikke samtidig anvende vaccinen. I tilslutning til det seneste udbrud i Europa i 2001, hvor man i England var nødt til at slagte og destruere mere end 2 millioner husdyr, er man på ny begyndt at overveje vaccination. Der arbejdes derfor på at fremstille en rekombinant vaccine, hvilket vil sige en vaccine bestående af ét eller flere virusantigener fremstillet ved hjælp af gærceller eller andre mikroorganismer, som ved genetisk manipulation har fået overført de gener, der koder for disse vaccinebestanddele. Det sidste udbrud skyldtes formentlig import fra Østen af billigt, ukontrolleret kød. Der er således ikke tale om, at sygdommen er kommet til Europa ved naturlig smitte. At det faktisk har været muligt at holde Europa fri for smitte i mere end tyve år, tyder på, at det vil kunne lykkes helt at udrydde mund- og klovsyge.

FIGUR 147

Ko med mund- og klovsyge. Bemærk betændelsesprocesser med blødninger på tungen.



Poliomyelitis, børnelammelse

Polios betyder grå, *myelitis* betyder betændelse i rygmarven. Poliomyelitis er den latinske betegnelse for en virussygdom, der angriber de grå nerveceller i rygmarven og i hjernestammen. Den danske betegnelse henviser til, at sygdommen især angriber børn og medfører lammelser. Som det vil fremgå af det følgende, er begge betegnelser misvisende. Derfor bruges nu den neutrale forkortelse "polio" for sygdommen.

Polio var kendt i det antikke Ægypten

Muskellammelserne ved polio er slappe. Der kommer slet ikke nerveimpulser fra de angrebne celler i centralnervesystemet frem til musklerne i det angrebne område. Dette medfører efterhånden, at de angrebne muskler svinder ind (*atroferer*) og forkortes, hvorved der kommer fastlåste fejlstillinger i de tilstødende led (kontrakturer), for eksempel spidsfodsstilling, som det ses på figur 148.

Selv om man således havde bevis for, at sygdommen forekom i oldtiden, blev den først beskrevet mere indgående i slutningen af det nittende århundrede. Dette skyldtes, at der kun forekom sjældne og spredte tilfælde. Men i slutningen af det nittende århundrede opstod der enkelte mindre epidemier af sygdommen især i Skandinavien og senere også i USA. Det var den svenske børnelæge Karl Oskar Medin, som først beskrev sygdommen i tilslutning til en epidemi i Sverige i 1890.



FIGUR 148

Billedtavle fra Rhamses d. II.'s grav, der viser en offerscene, hvor præsten Ruma har følger-virkninger af polio i form af muskelsvind og spidsfodsstilling. Ny Carlsberg Glyptoteket, København.

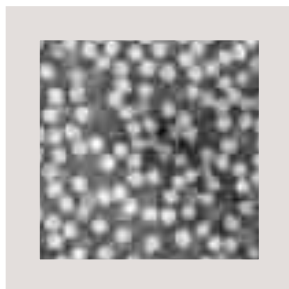
Man får polio af at spise blomsten på æbler!

I begyndelsen af det 20. århundrede opstod der stadig større og større epidemier. I Danmark var der således epidemier i 1933, 1934, 1937, 1952 og 1961. Samtidig ændrede aldersfordelingen sig: Først var det mest børn under 5 år, men i de senere epidemier ramte sygdommen skolebørn og unge, og i de seneste epidemier sås også tilfælde blandt voksne. Allerede omkring 1910 havde man i USA vist, at sygdommen kunne overføres til aber med rygmarvsvæske fra patienter med polio. Det var således åbenbart, at det var en infektionssygdom, men man anede ikke, hvordan den smittede. Nogle mente, at man kunne få polio af at spise æbler uden at skrælle dem og uden at fjerne blomsten; andre mente, at smitten overførtes med myg og fluer. Epidemierne startede altid i sensommertiden.

FIGUR 149
Sukkertoppen, Maniitsoq.
I dette isolerede samfund
havde man polioepidemi i
1914 og 1932. Den ældste,
der fik polio i 1932, var født
ét år efter 1914-epidemien.
© Scanpix



FIGUR 150
Poliovirus
(skanning-elektron fotografi).



Polio smitter gennem afføringen

Den amerikanske forsker John Enders havde i 1948 vist, at man kunne dyrke poliovirus på celler, der ikke tilhørte nervesystemet. Senere viste det sig, at man kunne påvise virus i blodet tidligt i sygdommen, inden lammelserne begyndte. Endelig fandt man poliovirus i afføringen, ikke blot hos de syge, men også hos tilsyneladende raske personer i omgivelserne. Særligt store mængder kunne man finde i afføringen hos spædbørn, som var blevet smittede i tilslutning til eller kort efter fødslen. De var immune over for sygdommen på grund af antistoffer overført fra moderen gennem navlestrengen. Virus kunne derfor ikke trænge ind i blodet og over i centralnervesystemet; men

immuniteten var ikke perfekt, idet virus kunne formere sig i slimhinden i tarmkanalen og udskiltes med spædbarnets afføring.

Polio i Sukkertoppen (Maniitsoq)

I 1914 optrådte der en polioepidemi i Sukkertoppen på Grønland. Af 700 indbyggere døde 37. I 1932 opstod der en ny polioepidemi i Sukkertoppen. Af 2.500 indbyggere døde 20. Ingen af de indbyggere, der havde opholdt sig i Sukkertoppen under epidemien i 1914, fik polio i 1932. Den ældste, der fik polio i 1932, var født ét år efter epidemien i 1914. Dette viser helt klart, at alle modtagelige smittes, og at smitten efterlader en langvarig immunitet.



Polio er en civilisationssygdom

Vi ved nu, at poliovirus tidligere forekom meget udbredt. Kombineret med det, vi kalder dårlig hygiejne, betød det, at alle nyfødte blev smittet med poliovirus straks efter eller endog under fødslen. I denne tidlige periode af livet var de beskyttede mod sygdommen på grund af antistoffer overført fra moderen gennem placenta (moderkagen). De udviklede selv immunitet, der blev opfrisket med mellemrum ved fornyet smitte, og som holdt sig hele livet.

Kun i sjældne tilfælde kunne enkelte individer undgå smitte som nyfødte. Når de så senere blev smittede, havde de mistet immuniteten fra moderen. Derfor skete det, at virus kunne brede sig fra tarmkanalen til

blodet og derfra til centralnervesystemet og forårsage sygdommen polio.

Efterhånden som hygiejnen forbedredes ved indførelsen af toiletter, kloakering, bedre vandforsyning og bedre levnedsmiddelhygiejne, var der flere og flere, der voksede op uden at blive immune. Når der var tilstrækkelig mange, som ikke var immune, var der mulighed for udbrud af epidemier.

Alle får polio, men kun få får lammelse

I august 1933 var der polioepidemi omkring Skive og Holstebro. I 1934 var der en voldsom epidemi i Sønderjylland (se figur 151), som bredte sig op igennem Jylland. I 1935 var epidemien flyttet til Fyn. I 1936 var der ingen epidemi, men i 1937 passerede den Storebælt og bredte sig til Sjælland og København. Disse epidemier viste, at epidemierne hele tiden vandrede til nye områder, hvor der ikke var udviklet immunitet i befolkningen. De viste også, at der var mange sygdomstilfælde, som ikke udviklede sig til typisk polio med lammelser. En del viste sig ved forbigående "rygstivhed", og mange fik kun en forbigående influenzalignende sygdom. Man fik derfor den tanke, at mange mennesker, måske alle, blev smittede, men at kun få udviklede sygdommen, medens flertallet blev immune uden at have været syge.

koler lukkes og
Dans forbydes

Krus: H-Lægen og Sygeplejerske
gdommen breder sig stadig, men
varer sin meget lette Karakter

Børnelamm Odense Gar

Børnelammelsen brede
sig fra Egn til Egn

epidemien i Haderslev har antaget
et uhværligt Omfang

Forsvarsministeren aflyser Efteraarsmanøvrerne.

Sundhedsstyrelsen fandt det uforsvarligt af Hensyn
Faren for Børnelammelse at indkalde de Værneplig-
e, gav Statsminister Stauning Ordre til, at Manøvrerne

14. September 1934

HEILINGSKE TIL NDE

Frygten for Børnelammelse: Tyskland lukker Grænsen for større Antal Børn.

Flertallet af de
Syge undgår
Lammelse.

BØRNELAMMELSEN i Tyskland
B i Tyskland har man været særlig
opmærksom på, at de tyske Lægenes
diagnose har truffet Børnelammelse
som en af de mest færdige af alle
infektive Børn fra Børnelammelse
særlig den senere Tidend
i Tyskland. Forleden gik det
videre af, at den fra Tysk-
land under 11 år ikke må gå.



Det er en af de mange Børn, der er ramte af Børnelammelse.

Det er en af de mange Børn, der er ramte af Børnelammelse.

Spærring som
af Børnelamme

FRA FARA
Landet
Mere Børnelamm
i Nordjylland.

Arme eller den aller
bedrøveligste, som
i de senere Aar er
fortrolig med Sygdom
dum og vunder den
syndeligste Indebefind
Diarrhøi osv. Og for
sige, at Lægen er p
Symptomer. Sygdom
været meget drøftet i
Lægerne det p
lige Tilfælde og fun
strukt. I Virkeligheden
at det er en meget
lignende Misligheder o
Sygdom, man kan sammen
Lammelse indtræder. Man

FARØRIG er vistnok
og mangelbetonet
Kilde i Syden, som sig
at færdig den, og mangel
eller er meget beundret
allegoriske, og mangel
men, men man kan ikke
at rødt, at Kystene i
og i Færdig. Både i Ge
Færdig og Sygdomer i
der, endes at man kan
kan ikke bare end en af

Fra den Kystene
AALBØR, FRA
BØRNELAMMELSES-EPIDEMI
B nu også bredt sig til Nord
hvert der i de sidste Dage er kun
fire Tilfælde af Sygdommen. De f
Patienter blev allerede for et Pa

Politiet i Nyborg forbyd

FIGUR 151
Avisernes omtale af
polioepidemien i 1934.

FIGUR 152
Manuel ventilation af poliopatient,
Blegdamshospitalet 1952.
Medicinsk-Historisk Museum.



Forsøg med rekonvalescentserum mod polio

Dr. Claus Jensen, som på det tidspunkt var Statens Serum Instituts epidemiolog, havde allerede i tilslutning til polioepidemien i 1933 samlet en stor portion serum udvundet af blod fra patienter med overstået polio, såkaldt rekonvalescentserum. Nu prøvede man, om dette serum kunne beskytte børn mod polio. Resultaterne var positive, men ikke overbevisende. Hvis man gav serum tidligt under sygdommen, og denne ikke udviklede sig yderligere, kunne det jo blot være et mildt tilfælde. Man gik videre med idéen og tappede blod fra mødrene og gav det heraf udvundne serum til børnene.

Under 2. verdenskrig fremstillede man i USA såkaldt *gammaglobulin*, som var en særlig oprenset del af serum, der indeholdt antistofferne i koncentreret form. Store forsøg viste, at gammaglobulin havde en beskyttende effekt, når det blev givet tidligt i inkubationstiden, men den beskyttende virkning var kun kortvarig. Det fik derfor aldrig nogen større anvendelse i forebyggelsen af polio.

Polioepidemien i 1952. Den hidtil største og voldsomste epidemi i Europa

Den 24. juli 1952 blev den første patient med polio indlagt på Blegdamshospitalet i København, og allerede i august var samtlige 380

senge i epidemisk afdeling belagt, hvorefter den medicinske afdeling blev inddraget. Senere blev der inddraget sengepladser på adskillige andre københavnske hospitaler. Epidemien sluttede først i januar 1953. På det tidspunkt havde 2.450 patienter fået blivende lammelser, heraf var 262 døde. Alene på Blegdamshospitalet var der indlagt 2.722 patienter med polio, heraf 866 med lammelser.

Der havde jo i de foregående år været enkelte småudbrud af polio. Man var derfor forberedt på sygdommen og rådede blandt andet over en tankrespirator (jernlunge, se figur 153). Det viste sig hurtigt, at et stort antal patienter udviklede lammelser af respirationsmusklerne.



FIGUR 153

Jernlunge på Blegdamshospitalet. Ved at pumpe luft ud og ind af tanken skiftevis udvider og sammenpresser man patientens brystkasse og underliv. Dette fører til en passiv ventilation af patientens lunger. Medicinsk-Historisk Museum.



FIGUR 154
Professor H.C.A. Lassen
foran epidemikortet.

Afdelingens chef, professor H.C.A. Lassen indførte i samarbejde med Bjørn Ibsen, Mogens Bjørneboe og Fritz Neukirch overtryksrespirationen og den intensive behandling af patienter med lammelser. Gennem en åbning til luft-røret på halsens forside (en *trakeostomi*) blæste man luft ned i patientens lunger. Man ansatte og uddannede 200 medicinske studenter til på denne måde at trække vejret for patienterne. De arbejdede i skift døgnet rundt. I de travleste perioder måtte man ventilere op til 70 patienter ad gangen. Adskillige patienter måtte på denne måde ventileres i mange uger. Hos talrige patienter bestod lammelserne resten af livet, hvilket lænkede patienterne til en respirator.

Det var en dramatisk tid, alle forældre var rædselsslagne ved tanken om, at deres børn skulle få sygdommen, og sundhedspersonalet arbejdede under et voldsomt pres. På Epidemihospitalet Blegdamshospitalet blev der med udviklingen af overtryksventilation udført en dåd, som blev berømmet over hele verden. Her blev der taget et kæmpe skridt i udviklingen af moderne intensiv terapi.



FIGUR 155
Dr. Jonas Salk,
skaberen af
den inaktiverede
poliovaccine.

Jonas Salks poliovaccine frigivet til anvendelse i USA i 1955

På grundlag af John Enders dyrkning af poliovirus på vævskultur, blev det nu muligt at studere virus nærmere. Det viste sig, at der var tre forskellige typer (I, II og III). Dr. Jonas Salk i Pittsburg fremstillede en vaccine, som indeholdt inaktiveret (dræbt) virus fra alle tre typer. Salks vaccine blev afprøvet i 1954 ved et kæmpe klinisk forsøg i USA, hvori 1,8 millioner børn deltog. Heraf blev 500.000 vaccineret. Opgørelsen viste, at beskyttelseffekten var ca. 80%. Vaccinen havde ikke vist nævneværdige bivirkninger og blev derfor frigivet til brug 12. april 1955. Der var indtil videre ikke vaccine nok til brug uden for USA

Statens Serum Institut er med

Under 2. verdenskrig var Statens Serum Institut afskåret fra den øvrige verden, både hvad angår informationer og materialer. Dette var

gået ud over virusforskningen. To af instituttets unge medarbejdere studerede derfor i udlandet de nye metoder inden for virusforskningen: Preben von Magnus, som havde været ansat ved Institutet siden 1941, arbejdede med influenzavirus hos den kendte svenske virolog Svend Gard, og Herdis von Magnus, som havde været ansat ved Institutet siden 1944, studerede enterovirus, herunder poliovirus, hos John Enders og poliovaccine hos Jonas Salk.

Instituttets direktør Jeppe Ørskov var en ivrig forkæmper for vaccination. Under indflydelse af den store polioepidemi i 1952 oprettede han et interimistisk poliolaboratorium med Herdis von Magnus som leder. Hos Salk havde

hun fået adgang til at studere vaccineproduktionen i detaljer. Dr. Salk besøgte Statens Serum Institut og medbragte selv vaccinstammerne.

Preben von Magnus hjalp med at udvikle de nødvendige cellekulturer og medier.

Ved en koncentreret indsats lykkedes det at fremstille en dansk poliovaccine mage til Salks vaccine. Da den amerikanske vaccine blev godkendt til brug, havde man på Statens Serum Institut fremstillet et lager af vaccine, som var tilstrækkeligt til at vaccinere én årgang børn i Danmark. Statens Serum Instituts vaccine blev frigivet til brug d. 27. april 1955, 14 dage efter den amerikanske. Ingen andre lande var i stand til at producere poliovaccine på dette tidspunkt.

For at strække vaccinen anvendte man i Danmark to indsprøjtninger i huden (*intrakutant*) af 0,1 ml hver i stedet for 1 ml under huden (*subkutant*), som oprindeligt planlagt. Man kunne herved strække vaccinen, således at man som det første land i verden kunne tilbyde en gratis poliovaccination til alle børn i de fem første skoleklasser. Kampagnen blev startet 1. maj 1955 og blev gennemført uden uheld.

Den amerikanske vaccine trækkes midlertidigt tilbage

Så snart Salks vaccine var frigivet i USA, tog flere private firmaer produktionen op. Det viste sig snart, at der i tilslutning til anvendelsen af

FIGUR 157

Det nye poliohus.



FIGUR 156

Statens Serum Instituts direktør Jeppe Ørskov var en ivrig forkæmper for vaccination. Han deltog også med glæde i det praktiske arbejde.



FIGUR 158

Avisomtale af poliovaccinen, og den danske hjælp til USA.



Social-Demokraten

PRIS 10

LØRDAG

BEREDSKAP

København - fredag den 25. marts 1949

84. Hæfte

Videnskaben har sejret over polioen

Den sikre og uskadelige polio-vaccine en realitet



Indvandringsministeren af den amerikanske regering har den 24. marts i et brev til den danske regering meddelt, at den amerikanske polio-vaccine, som har været udviklet med den største opmærksomhed, virkelig virker. Den amerikanske føderale sundhedsminister har i brevet skrevet, at den amerikanske vaccine er effektiv, uskadelig og kan give en 100 pct. effektiv beskyttelse mod sygdommen. Den 14. marts offentliggjorde den amerikanske regering, at den amerikanske vaccine er effektiv, uskadelig og kan give en 100 pct. effektiv beskyttelse mod sygdommen.

Efter på 11 års tid har præsident Franklin D. Roosevelts død sat modstand den vaccine, som den amerikanske polio-vaccine, som har været udviklet med den største opmærksomhed, virkelig virker. Den amerikanske føderale sundhedsminister har i brevet skrevet, at den amerikanske vaccine er effektiv, uskadelig og kan give en 100 pct. effektiv beskyttelse mod sygdommen. Den 14. marts offentliggjorde den amerikanske regering, at den amerikanske vaccine er effektiv, uskadelig og kan give en 100 pct. effektiv beskyttelse mod sygdommen.

Indvandringsministeren har i brevet skrevet, at den amerikanske vaccine er effektiv, uskadelig og kan give en 100 pct. effektiv beskyttelse mod sygdommen. Den 14. marts offentliggjorde den amerikanske regering, at den amerikanske vaccine er effektiv, uskadelig og kan give en 100 pct. effektiv beskyttelse mod sygdommen.

Vaccine virker næsten 100 pct. effektiv

Indvandringsministeren har i brevet skrevet, at den amerikanske vaccine er effektiv, uskadelig og kan give en 100 pct. effektiv beskyttelse mod sygdommen. Den 14. marts offentliggjorde den amerikanske regering, at den amerikanske vaccine er effektiv, uskadelig og kan give en 100 pct. effektiv beskyttelse mod sygdommen.



Ny spion-arrestation i Sverige

En svensk spion, som har været i Danmark, er blevet arresteret i Sverige. Den svenske regering har offentliggjort, at den svenske spion har været i Danmark i forbindelse med en spionage-operation. Den svenske regering har offentliggjort, at den svenske spion har været i Danmark i forbindelse med en spionage-operation.

Vakcination i USA - ingen Fare her

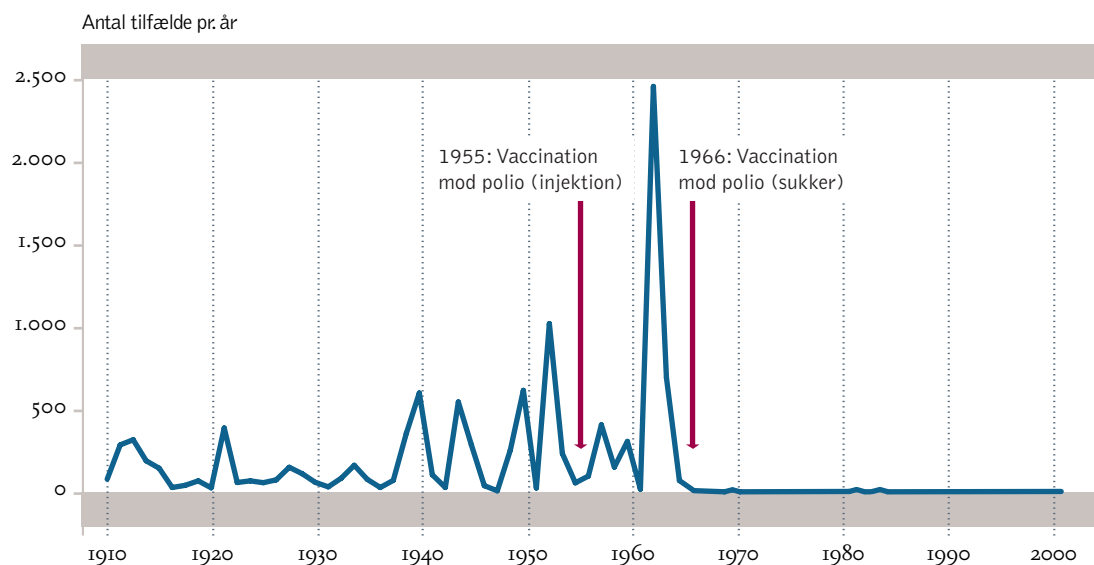
amerikansk

90 pct. effektiv

og på 2 milli

vaccine nok i USA til 30 mil

KBOR, Michigan, tirsdag (RB) - præsident Roosevelts død blev en vaccine mod polio. Præsidenten blev inspireret til kampen mod polio, da han blev ramt af en særlig konfe



FIGUR 159
Forekomst af polio
i Danmark.

vaccinen fra "Cutter laboratories" i Californien opstod 204 tilfælde af polio, heraf 11 med dødelig udgang. Vaccinationskampagnen blev straks standset i USA, og planlagte kampagner i England og Sverige blev ligeledes stoppet. Det viste sig, at der var levende poliovirus type 1 i den pågældende vaccineportion. Inaktiveringen havde ikke været tilstrækkelig, og kontrollen af den færdige vaccine havde svigtet.

I Danmark var vaccinationskampagnen godt i gang, og Jeppe Ørskov og Herdis von Magnus forsikrede offentligheden om, at den danske vaccine var helt sikker. Vaccinationskampagnen fortsatte derfor uden uheld.

USA anmoder Statens Serum Institut om hjælp

Danmark var nu det eneste land i verden, der vaccinerede mod polio. Dr. Salk, der havde

hjulpet så beredvilligt med igangsættelse af den danske vaccineproduktion, anmodede nu Herdis von Magnus om at komme til USA for at rådgive vedrørende kontrolsystemet og vaccinationsprocedurerne. Efter få måneder kom vaccinationerne igen i gang i USA, men i den øvrige verden havde episoden skræmt så meget, at poliovaccinationen blev udskudt i flere år. I 1957 og 1958 var der omfattende polioepidemier i flere europæiske lande. I Danmark havde man forventet en stor epidemi, men der opstod kun 66 tilfælde, de fleste blandt uvaccinerede eller kun halvt vaccinerede.

I løbet af 1956 lykkedes det at udvide vaccineproduktionen så meget, at man kunne tilbyde gratis vaccination til alle mellem 5 måneder og 40 år. Det blev også muligt at øge vaccinedosis, således at man nu anbefalede 3 doser. Fra 1959 gik man over til at vaccinere med 1 ml vaccine subkutant (under huden) 3 gange.

FIGUR 160
Herdis von Magnus.

Modstand mod polio vaccinationen

Trods rædslerne under de foregående års store epidemier var der betydelig modstand mod poliovaccinen de første par år. Modstanden var forståelig set i lyset af den amerikanske vaccineulykke. Dyrebeskyttelsesorganisationerne forsøgte at blokere for anvendelsen af abenyreceller i vaccineproduktionen, og vaccinationsmodstanderne mente ikke, at fordelene ved vaccinationen stod mål med de ukendte farer, som en vaccination kunne indebære. Modstanden må også ses i lyset af det faktum, at der endnu ikke forelå sikre beviser på vaccinsens effekt og ufarlighed.

I denne situation optrådte Statens Serum Instituts direktør Jeppe Ørskov med stor klogskab og autoritet. Fra den store vaccinationskampagne mod difteri i krigsårene var han kendt for sin sikre og tillidsvækkende optræden. Befolkningen havde derfor på forhånd stor tiltro til hans ord. Nu optrådte han igen offentligt som en varm fortaler for vaccinationen, og han bakkede sine medarbejdere op – først og fremmest Herdis von Magnus.

Da det i løbet af de følgende år viste sig, at poliovaccinationen var meget effektiv, og at der ikke var alvorlige bivirkninger forbundet med vaccinen, fik Staten Serum Institut og dets direktør en meget stor prestige. Dette er sikkert en væsentlig årsag til, at det omfattende danske børnevaccinationsprogram har kunnet gennemføres med stor tilslutning og dermed stor effekt.



FIGUR 162
Inger Petersen i
laboratoriet.



FIGUR 161
Preben von Magnus.





FIGUR 163
Den nye bygning til
produktion af IPV
(inaktiveret polio vaccine)
til verdensmarkedet.
Foto: Bjørn Wennerwald.

Sabins levende, afsvækkede poliovaccine ("sukkervaccinen")

Dr. Albert Sabin havde i Cincinnati, USA udviklet en vaccine bestående af afsvækkede stammer af de tre forskellige typer poliovirus. Denne vaccine kunne gives gennem munden, for eksempel opsuget på et stykke sukker. OPV (oral polio vaccine) er den betegnelse, man anvender nu. Salks vaccine benævnes IPV (inaktiveret polio vaccine).

OPV formerer sig i tarmkanalens slimhinder, hvor den dels udløser en lokal slimhindeimmunitet, dels antistoffer i blodet. Slimhindeimmuniteten forhindrer poliovirus' indtrængen i værtsorganismen. Vaccinevirus udskilles med afføringen og kan smitte uvaccinerede personer i omgivelserne. Herved øges flokimmuniteten, men det betyder også, at vaccinevirus kommer i menneskepassager (spredes fra menneske til menneske). Dette muliggør, at vaccinevirus ved tilbage-mutation (ændring af arveanlæggene) til den oprindelige "vilde" stamme, kan generhverve sin tabte virulens (evne til at forårsage infektion). OPV var gennemprøvet meget omhyggeligt, og i slutningen af 1950'erne var OPV givet til flere millio-

ner mennesker uden bivirkninger og med stor effekt. Polio forsvandt simpelthen som dug for solen i områder, hvor OPV blev anvendt. Da vaccinen var billigere og lettere at anvende, afløste den hurtigt IPV i de fleste lande.

I Danmark bliver man ved med at anvende IPV

På grundlag af den vellykkede vaccination med den danske IPV fortsatte man med at anvende denne i Danmark. I 1961 var der imidlertid en mindre epidemi med 141 tilfælde forårsaget af type 1 og 3. Man besluttede derfor at supplere den første vaccinationsrunde med større vaccinedoser.

I 1963 begyndte man at anvende OPV i Danmark. Da man havde kendskab til, at OPV i meget sjældne tilfælde kunne give polio med lammelser, valgte man at fortsætte med IPV og supplere med OPV, først med type 1, siden med type 3 og sidst med type 2. Senere gik man over til at anvende en OPV indeholdende alle tre typer. Denne kombination gav en meget sikker og langvarig immunitet og beskyttede mod de sjældne tilfælde af polio forårsaget af den levende vaccine. IPV blev derfor fra 1959 en fast del af det dan-

ske børnevaccinationsprogram, i 1970 blev den en del af kombinationsvaccinen DI-TE-POL (difteri-tetanus-polio), og fra 1997 blev den nye kighostevaccine føjet til, så vi nu anvender Statens Serum Instituts DI-TE-KI-POL, der var den første vaccine i verden med fire komponenter.

Det danske vaccinationsprogram har været meget effektivt. Der har kun været to tilfælde af polio siden 1961, ét i 1969 og ét i 1976.

IPV-komponenten har sikret mod de sjældne tilfælde af OPV-forårsaget polio, og OPV har givet slimhindeimmunitet i tarmkanalen og har derfor blokeret for import og spredning af vildt poliovirus fra udlandet.

Kan polio udryddes

Det danske program har været ret upåagtet i mange år. Det er kun blevet anvendt i visse dele af Canada og i Israel.

I erkendelsen af, at der endnu i 1990 var 100.000 tilfælde af polio med lammelser og formentlig 10.000.000 tilfælde uden lammelser i verden, har WHO og UNICEF iværksat en international kampagne med henblik på en total udryddelse af poliovirus. Efterhånden som det ene land efter det andet bliver fri for vilde poliovirus, bliver de sjældne tilfælde af polio i tilslutning til anvendelsen af OPV mere synlige. For helt at udrydde poliovirus er man derfor nødt til at ophøre med anvendelsen af OPV.

Så længe man ikke har absolut sikkerhed for, at virus er udryddet, er man derfor nødt til i en årrække at anvende IPV.

Dansk poliovaccine til verdensmarkedet

I Danmark er man nu i jubilæumsåret ophørt med at anvende OPV. Herefter anvendes udelukkende Statens Serum Instituts IPV, som har været anvendt uafbrudt i 47 år uden uheld. Længere end nogen anden poliovaccine.

Der er sket en stadig forbedring af vaccinefremstillingen. Nu producerer man en vaccine, som er totalt fri for animalske proteinstoffer. Risikoen for allergiske bivirkninger er derfor minimal, og den kan ikke overføre andre smitsomme sygdomme som for eksempel kogalskab. I løbet af 2002 tager Instituttet en ny fabrik i brug. Den skal fremstille IPV til Danmark og til eksport.



FIGUR 164
Dr. Sabin.

[illegible]

FRA WASSERMANN, WEIL OG WIDAL
TIL ELISA, PCR OG HYBRIDISERING
DEN DIAGNOSTISKE VIRKSOMHED
VED STATENS SERUM INSTITUT



*H. H. Madsen
med hendes/deres fæst
Søren*

Syfilis



FIGUR 165
"Diagnosestationen til Farlige Epidemiske Sygdomme", også kaldet "Pest- og Kolerahuset", opført i 1910 på et "afsides liggende areal" øst for Institutet.

Kolera og pest i St. Petersburg

Kolera hærgede i 1908-1909 St. Petersburg i en frygtelig epidemi med 15.871 angrebne, hvoraf 6.130 døde. Epidemien var forårsaget af forurenede drikkevand fra floden Neva.

I 1909 var der en stor epidemi af pest, som man mente var ført fra Manchuriet til St. Petersburg med rotter via den transsibiriske jernbane (fuldført i 1904).

Allerede ved Statens Serum Instituts etablering havde man overført den diagnostiske virksomhed vedrørende disse to sygdomme fra

Universitetets Laboratorium for Medicinsk Bakteriologi i Ny Vestergade til et afsides rum i "Serumanstalten", som man dengang kaldte Statens Serum Institut.

Nu, hvor truslen fra disse epidemier var rykket så nær til landets grænser (2 døgn med dampskib fra St. Petersburg til København), sendte Justitsministeriet dr. Thorvald Madsen på en ekspedition til St. Petersburg for at studere epidemierne på stedet og planlægge det danske beredskab.

Ved hans hjemkomst besluttede "Statskontoret for Sundhedsvæsen" at opføre en afsides liggende bygning øst for Institutet til at diagnosticere disse farlige sygdomme. I 1910 opførtes "Diagnosestationen til Farlige Epidemiske Sygdomme", almindeligvis kaldet "Pest- og Kolerahuset". I 1922 blev dette hus indrettet til oprensning af serum og blev nu til "Serumhuset". Det er en smuk og harmonisk bygning, som af denne grund og på grund af sin centrale beliggenhed i det nuværende Institut kaldes for "Juvelen".

Diagnoseafdelingens baggrund

Ved Statens Serum Instituts etablering havde man ikke beregnet plads til diagnostisk virksomhed. Dette var ikke nogen forglemmelse; men skyldtes simpelthen, at der i 1902 ikke fandtes nogen mikrobiologisk diagnostik af infektionssygdomme. Man kunne kun dyrke

FIGUR 166

Paul Ehrlich, en lille mand, altid rygende på en stor cigar; men én af de største videnskabsmænd inden for kemoterapi, immunologi og bakteriologi.



ganske få bakteriearter, og den bakteriologiske teknik var uden terapeutisk betydning, da man jo ikke havde nogen effektiv behandling. Den sparsomme diagnostiske virksomhed havde udelukkende epidemiologisk interesse.

Det var selvfølgelig vigtigt, at man kunne stille den bakteriologiske diagnose på karentesygdommene pest og kolera, så man havde en mulighed for at hindre deres indtrængen i landet. Det var også vigtigt, at man kunne påvise tyfus, paratyfus og dysenteri, så man kunne isolere patienterne og forhindre smitte, og så man kunne opspore smitekilderne ved epidemiske udbrud af disse sygdomme.

Allerede i 1910 havde situationen ændret sig helt: Nu kunne man behandle difteri og stivkrampe med serum, og Paul Ehrlich havde i 1906 fremstillet *salvarsan*, en arsenholdig kemisk forbindelse, som kunne helbrede syfilis. Salvarsan var det første stof, som man kunne kalde et *kemoterapeutikum*, det vil sige et stof, som kunne dræbe bakterierne inde i patienten uden at skade patienten alvorligt.

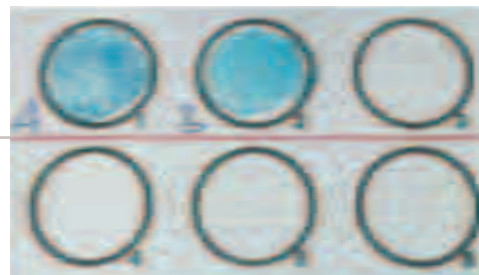
Man havde også udarbejdet metoder til påvisning af antistoffer i blodprøver. Herved var man blevet i stand til at påvise, hvilken bakterieart der var årsag til en sygdom (serologisk diagnostik).

Den første serologiske undersøgelse, man anvendte på Statens Serum Institut, var Widal-reaktionen. Ved denne reaktion sætter man en dråbe serum fra patienten til en opslæmning af tyfusbakterier. Hvis patienten

har antistoffer i blodet mod tyfusbakterier, vil disse klumpe sig sammen til synlige klumper, de *agglutinerer*. Ved at foretage undersøgelsen med fortyndet serum kan man af fortyndingsgraden få et udtryk for, hvor meget antistof der er i serum (*antistofiteten*).

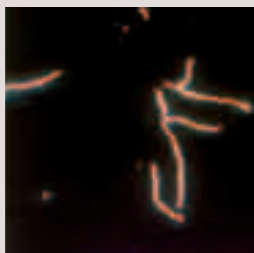
Det er klart, at hvis man har et antistof mod en kendt bakterie, kan man anvende den samme reaktion til at bestemme, om en ukendt bakterie er af samme art.

En tilsvarende serologisk reaktion er *precipitationsreaktionen* eller *flocculationsreaktionen*. Ved denne reaktion kan man påvise et opløst antigen, for eksempel et bakterietoksin. Når man sætter toksin til serum indeholdende antistof imod toksinet, sker der en udfældning af det uopløselige toksin-antitoxin-kompleks.



FIGUR 167

Agglutinationsreaktionen. Den tidligste serologiske reaktion, udarbejdet samtidigt af den engelske bakteriolog Edward Durham og den østriske bakteriolog von Gruber i 1896.



FIGUR 168

Syfilisbakterier er så tynde, at de ikke kan ses ved sædvanlig mikroskopi, men kun ved mørkefeltsmikroskopi, hvor lyset kastes ind fra siden og reflekteres af bakterierne, så de ses som lysende legemer på sort baggrund.

Samtidig mister toksinet sin giftighed, det neutraliseres. Det var denne reaktion Arrhenius og Madsen studerede (se side 134-35).

Wassermann-reaktionen og syfilis

Syfilis var langt ind i det tyvende århundrede en udbredt sygdom, der forårsagede store menneskelige lidelser, psykiske og sociale tragedier, kroniske invaliderende tilstande og talrige dødsfald.

Syfilis er først beskrevet i slutningen af det femtende århundrede, måske ført til Europa fra Amerika sammen med tobak og kartofler af de spanske søfolk, som vendte hjem sammen med Columbus. Mere sandsynligt er det, at syfilis også har eksisteret i andre dele af verden, men i en mere afdæmpet form med epidemisk opblussen i tilslutning til krige, nød og elendighed.

Det var den tyske bakteriolog Fritz Schaudinn, som i 1905 påviste, at syfilis var fremkaldt af en skrueformet bakterie, *Treponema pallidum*. Den kan ikke dyrkes og kan kun ses i mikroskop med anvendelse af en speciel teknik.

Syfilisbakterierne kan ikke tåle indtørring eller afkøling. De kan derfor kun overføres ved direkte kontakt via varme og fugtige slimhinder eller fra moder til foster gennem placenta (moderkagen). Endelig kan de overføres med blod dels som komplikation til blod-

transfusion, dels som det ses hos stiknarkomaner, der deler sprøjte. Syfilis ses derfor væsentligst som en seksuelt overført sygdom (STD = *sexual transmitted disease*) eller som en medfødt sygdom.

Uden behandling er syfilis en kronisk sygdom med en dødelighed på ca. 25%. Sygdommen optræder i tre stadier. Første stadium viser sig 3 uger til 3 måneder efter smitten ved et sår på indgangsstedet for smitten, oftest på genitalorganerne eller i mundhulen. Såret forsvinder i løbet af 1-2 måneder, og sygdommen går derefter over i andet stadium, hvor der er hævede lymfeknuder og hududslæt. Disse symptomer kan forsvinde, hvorefter der kan gå ti år eller mere, før sygdommen bryder ud igen i det tredje stadium. Tilstanden uden symptomer kaldes latent (hvilende) syfilis.

I tredje stadium er der tale om lokaliserede, kroniske infektioner, enten i centralnervesystemet, hjertet, legemspulsåren eller i hud- og bindevæv. I centralnervesystemet angribes

FIGUR 169

Medfødt syfilis.





selve hjernen. Dette fører til demens ofte ledsaget af hallucinationer (vrangforestillinger) og psykotiske symptomer, for eksempel storhedsvanvid (*dementia paralytika*). Der kan også være lammelser og voldsomme smerter i benene (*tabes dorsalis*).

Syfilis smitter fra mor til barn i fosterstadiet. Dette kan resultere i abort eller fødsel af et dødfødt barn eller et barn med svære defekter. Men barnet kan også tilsyneladende være helt normalt ved fødslen, for så senere at udvikle syfilis, der ofte viser sig ved døvhed og forsinket mental udvikling.

Indtil fremkomsten af salvarsan, udviklet i 1908 af Paul Ehrlich, og senere fremkomsten af penicillin i 1943, behandlede man med giftige kviksølvpræparater, der medførte kronisk kviksølvforgiftning med blandt andet hjerne-skade, hårtab og tandudfald til følge. Selv efter behandling fik syfilispatienter derfor ofte en tragisk skæbne, og der var mange af dem!

Denne korte oversigt over sygdommen skal erindre om, hvor rædselsfuld en sygdom det var på den tid, da Statens Serum Institut blev etableret. Man havde ingen effektiv behandling, og man kunne ikke stille diagnosen med sikkerhed.

Det var derfor et vendepunkt, da den tyske bakteriolog August von Wassermann i 1906 beskrev en metode til at påvise antistoffer i blodet hos patienter med aktiv eller hvilende syfilis. Denne reaktion kaldes for Wassermann-reaktionen eller WR og har været en væsentlig årsag til, at det er lykkedes at bekæmpe syfilis.

Diagnoseafdelingen oprettes i 1910

I 1908 havde dr. Harald Boas vist nytten af Wassermann-reaktionen (WR) ved påvisning af syfilis. Han indførte metoden på Statens Serum Institut, og i løbet af kort tid strømmede det ind

FIGUR 170

Oluf Thomsen i laboratoriet 1910. Han var den første afdelingsforstander for Diagnoseafdelingen. I 1920 efterfulgte han Carl Julius Salomonsen som professor i almindelig pathologi ved Københavns Universitet.



FIGUR 171

August von Wassermann, Robert Kochs medarbejder, som i 1906 beskrev en metode til påvisning af syfilisantistoffer i blodet, Wassermann-reaktionen (WR).

med blodprøver fra hospitaler og læger. Dette var stærkt medvirkende til, at Medicinalkommissionen af 1908 besluttede dels at udvide Institutet (se side 36), dels at anerkende dets funktion som landets centrallaboratorium for epidemiologiske og serologiske undersøgelser.

Som en konsekvens heraf oprettedes i 1910 den såkaldte Diagnoseafdeling med dr.med. Oluf Thomsen som leder. Oluf Thomsen havde sammen med Boas og J.R. Mørch forbedret teknikken ved Wassermann-reaktionen og gjort den til en meget specifik og pålidelig reaktion. Den reaktion, som anvendes i dag, er udarbejdet i 1950'erne af Henning

Schmidt i hans disputatsarbejde. Den anvendes til den første undersøgelse af blodprøver. Ved fund af positiv reaktion anvendes nyere immunkemiske metoder (ELISA, se side 192 og 265).

Diagnoseafdelingen viste sig at være en livskraftig størrelse, som formerede sig uhæmmet ved knopskydning. Nyligt opdagede sygdomme og diagnostiske metoder førte til oprettelse af laboratorier, der siden blev til selvstændige afdelinger. Wassermann-reaktionen blev en standardundersøgelse, som man foretog på alle patienter, gravide og bloddonorer. Det blev den mest anvendte blodundersøgelse i det 20. århundrede, og i en lang årrække Institutets største laboratorieaktivitet. Den blev derfor overført til en selvstændig "Wassermann-afdeling". Siden kom der en tuberkuloseafdeling, en salmonellaafdeling (tyfus og paratyfus), en gonokokafdeling, en leptospirøseafdeling (Weils sygdom), en pneumokokafdeling, en streptokokafdeling, en koliafdeling og mange flere.

Inden denne knopskydning omtales nærmere, skal den fortsatte bekæmpelse af syfilis beskrives.



FIGUR 172

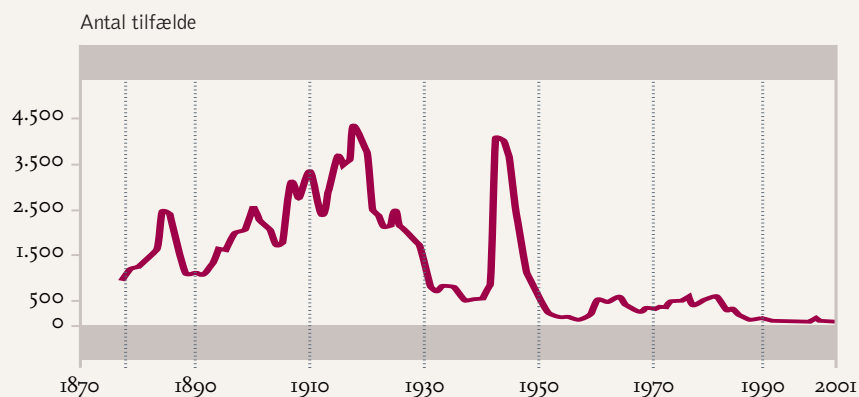
Behandling af patient med syfilis med kviksølvsdampe, ca. 1600. Kuren førte til kronisk kviksølvforgiftning med tab af hår og tænder. Kuren var ofte værre end sygdommen.

Kan syfilis udryddes?

Teoretisk set skulle det være muligt at udrydde sygdommen syfilis. Syfilisbakterierne har ikke noget kendt tilholdssted uden for den menneskelige organisme, og syfilis kan med sikkerhed helbredes med penicillin og andre antibiotika. Der findes ingen sunde smittebærere, men sygdommen kan i lange perioder være næsten symptomløs og dog kunne smitte. Det følger heraf, at hele bekæmpelsen afhænger af, om man har en pålidelig diagnostisk reaktion.

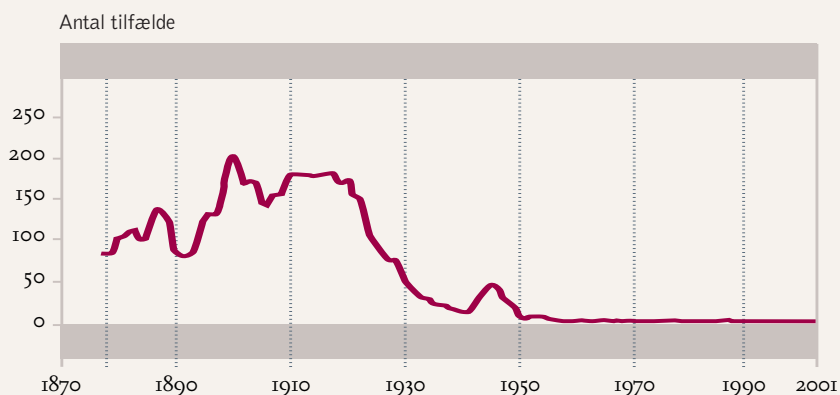
Den omtalte Wassermann-reaktion (WR) er en sådan reaktion. Den bliver positiv hos alle patienter med syfilis og holder sig positiv et stykke tid efter, at sygdommen er helbredt.

Man blev hurtigt klar over disse muligheder, og Statens Serum Institut registrerede derfor fra 1919 alle patienter med positiv WR i et kartotek. Dette kartotek er siden blevet videreført og har været af uvurderlig betydning for behandling og forebyggelse af denne frygtelige sygdom. Man har kunnet opspore smitekilder og kontrollere, om patienterne var blevet endeligt helbredte, og man har kunnet begrænse behandlingen, således, at man ikke behandlede patienter med "ar i blodet", det vil sige patienter, som stadig var WR-positive trods overskåret sygdom. Dette kartotek har fra indførelsen været ført på en sådan måde, at det var let at imødekomme den langt senere indførte registerlovgivnings krav om anonymitet.



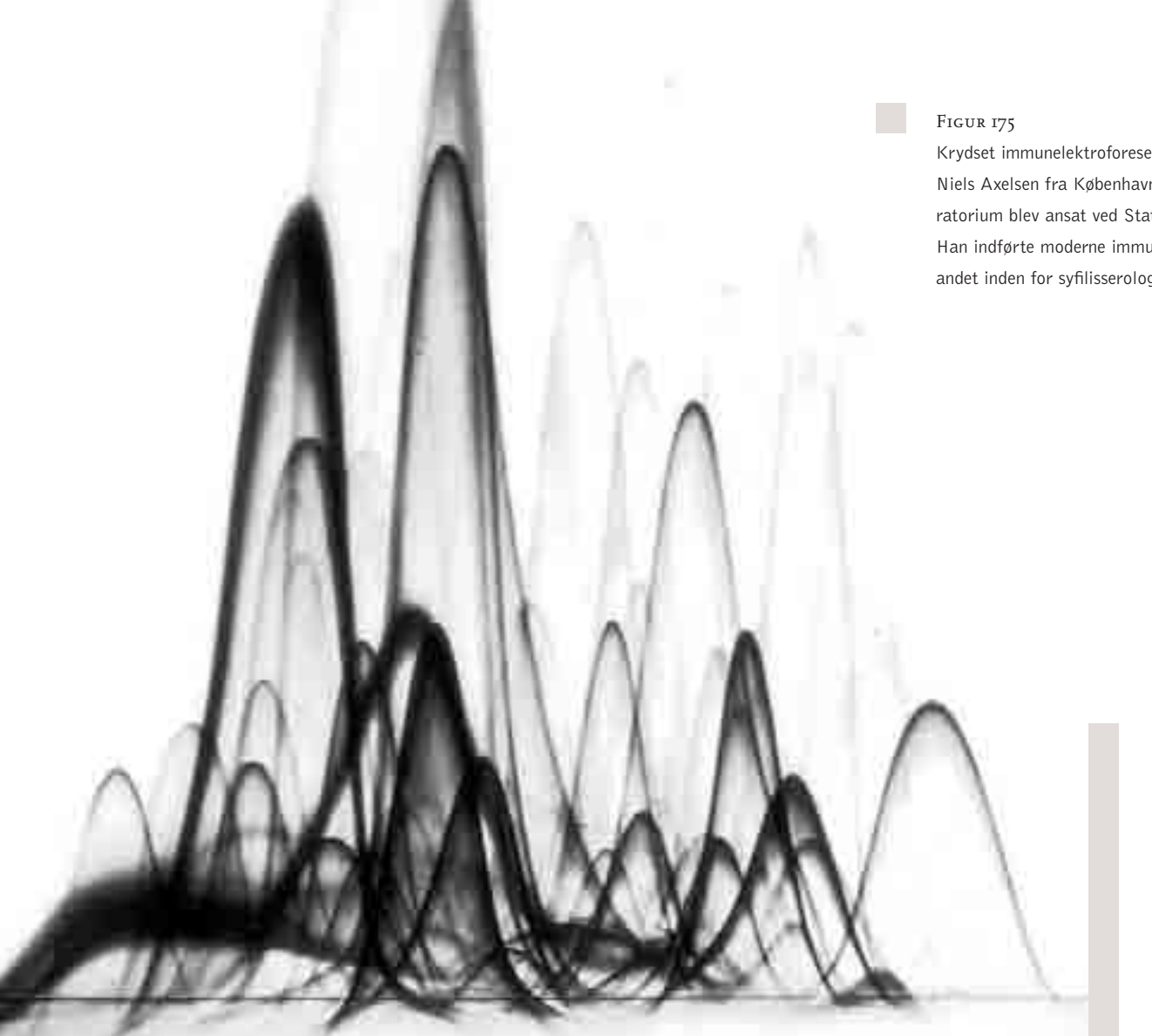
FIGUR 173

Forekomsten af syfilis i Danmark fra 1877 til i dag. Denne kurve er alene på grund af sin lange observationstid enestående i verden. En pålidelig diagnostik og en omhyggelig registrering er forudsætningen for, at det er lykkedes at bekæmpe syfilis.



FIGUR 174

Kurve over antallet af børn med medfødt syfilis i Danmark fra 1877 til nu. Ifølge lov fra 1946 om bekæmpelse af veneriske sygdomme, fik alle gravide kvinder foretaget WR-undersøgelse, og de WR-positive blev behandlet med penicillin. Dette førte til, at medfødt syfilis nu er udryddet her i landet bortset fra enkelte importerede tilfælde.



FIGUR 175

Krydset immunelektroforese. Dr.med.

Niels Axelsen fra Københavns Universitets proteinlaboratorium blev ansat ved Statens Serum Institut i 1977. Han indførte moderne immunkemiske metoder blandt andet inden for syfilisserologien.

Allerede inden WR blev indført, havde man registreret syfilistilfælde på grundlag af den kliniske diagnose. Dette gælder såvel erhvervede tilfælde som medfødte tilfælde. Man har derfor pålidelige oplysninger om forekomsten af syfilis i Danmark siden 1877 (se figur 173 og 174).

Som det fremgår af kurverne stiger antallet af tilfælde af let forståelige grunde i relation til krige. Siden indførelsen i 1910 af en pålidelig

diagnose med opsporing og behandling af smittede personer faldt antallet af tilfælde til et minimum omkring 1940. Under 2. verdenskrig steg tallet på ny til næsten samme niveau, som før bekæmpelsen startede. Efter krigen lykkedes det omkring 1960 at nå ned på et meget lavt niveau, så man nu øjnede muligheden for, at sygdommen lod sig udrydde.

Den menneskelige natur er svag

I 1960'erne oplevede man en seksuel "frigørelse", der førte til en stigning i antallet af syfilis-tilfælde forårsaget af såvel hetero- som homo-seksuel smitte. Man var ikke mere bange for kønssygdomme og uønskede graviditeter, og Tjæreborg og Spies gjorde det muligt at rejse til varmere himmelstrøg og slå sig løs. Samtidig blev kondomer afløst af p-piller, der jo ikke beskytter mod seksuelt overførte sygdomme. Det lykkedes at diagnosticere og behandle de smittede, og den lovpligtige Wassermann-reaktion, som siden 1946 blev foretaget på alle gravide kvinder, hindrede, at denne opblussen førte til et større antal tilfælde af medfødt syfilis med de dermed forbundne frygtelige menneskelige og sociale omkostninger.

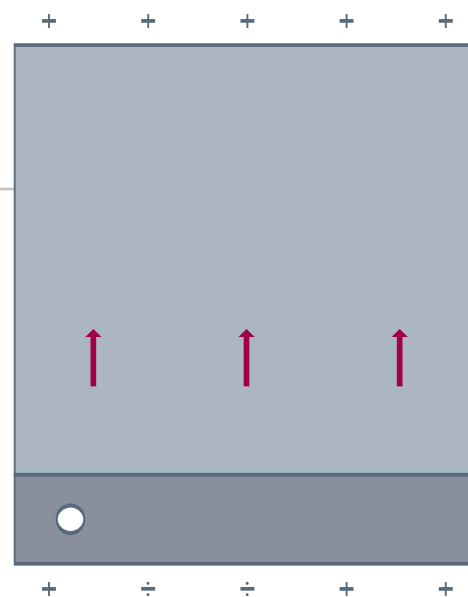
Intet er så galt, at det ikke er godt for noget! AIDS/HIV-epidemien, som her i landet begyndte i 1982, medførte en betydelig ængstelse i befolkningen for seksuelt overførte sygdomme med en deraf følgende propaganda og vejledning i "sikker sex". Dette har resulteret i et stærkt fald i antallet af syfilis-tilfælde her i landet. På basis af

data fra syfilisregisteret turde man i 1983 ophøre i Danmark med at undersøge bloddonorer (ca. 400.000 prøver pr. år). Norge fulgte uden videre Danmarks eksempel, men ingen andre lande har så pålidelige data, at de har turdet følge vores eksempel. Dette viser betydningen af en pålidelig centraliseret laboratorievirksomhed, når der skal foretages besparelser på et rationelt grundlag.

FIGUR 176
Princippet i krydset gelelektroforese.



Krydset immunoelektroforese trin 1:
Man støber en smal strimmel agarosegel på en glasplade. I det runde hul drypper man sin antigenblanding, hvorefter man sætter et elektrisk felt på gelen. Det får antigenerne til at vandre ud i gelen.



Krydset immunoelektroforese trin 2:
Når antigenerne er vandret ud i gelstrimlen støber man en plade af gel, som indeholder antistoffer. Så vender man det elektriske felt 90 grader, hvorefter antigenerne vandrer op i den antistofholdige gel og danner immunprecipitater med antistofferne.

Hvem skal gøre arbejdet, og hvem skal tjene pengene?

Der findes i dag flere forskellige ”diagnostiske kits” til serologisk diagnose af syfilis. De fremstilles kommercielt og tilbydes hospitaler og laboratorier til konkurrencedygtige priser.

Disse ”kits” er af varierende kvalitet, men som regel lette at anvende. Da der på verdensplan foretages så mange tests, er det en god forretning at fremstille sådanne ”gør det selv”-prøver.

Det er relativt let at foretage en screening; men problemerne er knyttet til kontrol og registrering. Der findes en del såkaldte falsk-positive reaktioner, som skyldes andre sygdomme. At afkræfte sådanne falsk-positive resultater kræver omstændelige undersøgelser og gentagne kontroller. Dette betyder, at det er en god forretning at foretage screeningsundersøgelser, jo flere, des bedre forretning; men dermed findes flere positive resultater, der kræver kontrol og udredning. En decentralisering af syfilisdiagnostikken vil derfor let føre til den paradoksale situation, at de decentrale laboratorier tjener pengene, medens de centrale reference-laboratorier bærer omkostningerne.

Syfilisdiagnostikken og den tilhørende kliniske rådgivning udføres her i landet stort set kun af Statens Serum Instituts syfilislaboratorium, som er en del af den klinisk-biokemiske afdeling. Afdelingen er ikke blot ansvarlig for den nationale bekæmpelse af sygdommen,

men er desuden internationalt samarbejds-, reference- og forskningscenter under WHO. På denne måde udnyttes det helt enestående danske erfaringsmateriale i den internationale kamp mod syfilis.

Syfilis er på internationalt plan stadig et kæmpe problem. Dette gælder især udviklingslandene; men betydelige udbrud af sygdommen er også for nyligt set i USA. Et særligt problem udgør landene i den forhenværende Sovjetunion, hvor sygdommen har bredt sig i foruroligende grad som følge af samfundsomvæltningen og det stærkt forøgede samkvem efter murens fald. Vi har således endnu en gang fået syfilis i stort omfang tæt på Danmarks grænser. I de sidste år er der registreret en stigning i antallet af syfilistilfælde i Danmark, væsentligst forårsaget af importerede tilfælde. Stigningen er dog stadig ganske lav og overvåges nøje.

Udviklingen har således vist, at det ikke er nok at bekæmpe de smitsomme sygdomme inden for landets egne grænser. Både af hensyn til os selv og befolkningen i de fattige lande har vi en forpligtigelse til at føre kampen videre.

Statens Serum Institut har en førerposition på dette område. Den bør udnyttes til gavn for de fattige lande og ikke sættes over styr som følge af en decentralisering af diagnostikken.

Diaré sygdomme og levnedsmiddelepidemier

Statens Serum Institut bliver til landets centrallaboratorium for diagnostik af infektionssygdomme

Den ene aktivitet fører den anden med sig! Til produktion af serum hører en dyreafdeling, bakteriologisk dyrkningsteknik, en næringsmiddelafdeling, som kan producere gode substrater til dyrkning af mikroorganismer, og immunologisk teknik, så man kan måle toksiner og antitoksiner. Alle disse forudsætninger var tilvejebragt på Statens Serum Institut. Ud over "Universitetets Laboratorium for Medicinsk Bakteriologi" i Ny Vestergade var Statens Serum Institut det eneste sted i landet, hvor man beherskede den nye mikrobiologiske teknik.

Instituttets grundlægger, professor Carl Julius Salomonsen, var en usædvanlig inspirerende personlighed. Hans kursus i medicinsk mikrobiologi tiltrak mange af tidens mest fremragende læger, som siden søgte ud på "Amager Instituttet" for at arbejde inden for den nye videnskab. Dette resulterede som regel i en doktordisputats, der kvalificerede til en ledende hospitalsstilling. Tilbage i det kliniske arbejde virkede disse læger som Instituttets ambassadører inden for sundhedsvæsenet. De rekrutterede nye medarbejdere til Instituttet, bragte kliniske problemer tilbage til Instituttet og formidlede Instituttets kontakt med klinikerne. Det var Salomonsen, som udløste dette selvforstærkende samarbejde, men det var dr. Thorvald Madsen, som altid sørgede for gode

FIGUR 177
Udenlandsk
gæsteforsker.
Dr. Hideyo
Nogouchi
fra Japan ses her
sammen med
Thorvald Madsen.



arbejdsopgaver, gode arbejdsforhold og megen hjælp. Pladsforholdene og lønnen var ringe til at begynde med, men det videnskabelige miljø og det indbyrdes samarbejde var enestående. Det var også Thorvald Madsen, som tiltrak udenlandske forskere, hvilket i høj grad befrugtede det videnskabelige miljø.

Disse forhold medførte, at de videnskabelige resultater myldrede frem fra Instituttet. Doktordisputaterne raslede ned som modne æbler, når man ryster et frugttræ. Dette udtryk anvendte Finansministeriets tilsynsførende ved Statens Serum Institut, departementschef K.H. Kofoed ved sin tiltræden i 1931. Sikkert ikke i



FIGUR 178
Udenlandsk gæsteforsker i
laboratoriet. Dr. Thalquist
fra Finland.

nogen positiv betydning. Han havde regnet ud, at en disputats gennemsnitligt kostede staten 2.000 kroner. Han pålagde Thorvald Madsen at dæmpe denne forskningstrang, et pålæg, som fik den stik modsatte effekt.

K.H. Kofoed virkede som tilsynsførende ved Statens Serum Institut i mange år. Han blev efterhånden en god ven af Thorvald Madsen, en varm støtte for Instituttet i ministeriet og en ivrig fortaler for den videnskabelige aktivitet, specielt når denne blev finansieret af fondsmidler, som Thorvald Madsen skaffede til Instituttet i en lind strøm.

En af Diagnoseafdelingens første opgaver var at opklare årsagen til de store epidemier af diaré sygdomme, som hærgede landet. I tilslutning hertil påviste C.O. Sonne (senere professor i intern medicin) de giftfattige dysenteribakterier, paradyssenteribakterierne, som siden kom til at bære hans navn (*Shigella sonnei*).

Under den første verdenskrig blev sikringsstyrken indkaldt, og unge mænd fra hele landet blev stuvet sammen i elendige midlertidige kaserner. En uundgåelig følge heraf blev epidemier af ondartet meningitis. Diagnoseafdelingen optog studiet af meningokokkerne, som var årsag til sygdommen, og der blev fremstillet et meningokokserum, som blev anvendt til forebyggelse af meningitis under udbrud i skoler, kaserner og i flådens skibe.

Efter at difteri var aftaget i hyppighed, var kighoste blevet den børnesygdom, som forårsagede flest dødsfald. Det lykkedes at bekræfte,

at den bakterie, som var fundet få år tidligere af Jules Bordet fra Pasteurinstituttet, var årsag til sygdommen. Diagnoseafdelingen udarbejdede som det første laboratorium i verden en diagnostisk metode til påvisning af denne bakterie. Et arbejde, som førte til udviklingen af kighostevaccinen.

Den spanske syge og dens konsekvenser

Da den første verdenskrig sluttede ved våbenstilstanden d. 11. november 1918, og soldater og krigsfanger begyndte at vende hjem, anede ingen, at endnu værre prøvelser og rædsler ventede forude. Allerede i efteråret 1918 havde der været udbrud af influenza blandt soldater i en overfyldt militærforlægning i Kansas i USA. I vinteren 1918-1919 udbrød der imidlertid en verdensomspændende influenzaepidemi. Den døde hen i løbet af sommeren 1919, men blussede på ny op i vinteren 1919-20. I alt døde der ca. 27 millioner mennesker. Dødeligheden var højest blandt unge voksne og blandt ældre mennesker. Særlig voldsom var sygdommen i de store militærforlægninger, hvor soldaterne ventede på hjemsendelsen. I en enkelt amerikansk militærforlægning døde der i løbet af én måned flere soldater af influenza, end der faldt i slaget ved Pashendale, som var et af krigens blodigste slag.

Epidemien blev kaldt ”den spanske syge”, ikke fordi den stammede fra Spanien, men fordi den spanske konge døde som et af de

første ofre for sygdommen. Influenzavirus blev først opdaget i 1933, men den tyske bakteriolog Pfeiffer havde i 1882 påvist en lille stavformet bakterie i svælget hos patienter med influenza. Han kaldte den for influenzabacillen, nu hedder den *Haemophilus influenzae*. Den findes regelmæssigt hos patienter med influenza, men er kun en ledsagebakterie. Det samme gælder pneumokokker, streptokokker og stafylokokker. De nævnte bakterier bidrog imidlertid til den høje dødelighed under epidemien.

For Statens Serum Institut betød epidemien et stigende antal henvendelser fra læger

FIGUR 179

Lille pige med meningokokinfektion, som er en af de voldsomste infektioner, man kender. 18 timer før dette billede blev taget, var den lille pige helt rask. Heldigvis kan sygdommen nu behandles med antibiotika, men diagnosen skal stilles hurtigt.



FIGUR 180
Opspyt fra patient
med lungebetændelse
forårsaget af *Haemo-
philus influenzae*.
Denne bakterie er meget
lille og vanskelig at
dyrke. Derfor overses
den ofte.

og hospitaler om hjælp. Man havde dog ingen hjælp at tilbyde. Man kunne påvise de nævnte ledsagebakterier, men påvisningen fik ingen behandlingsmæssige konsekvenser. Derimod rettedes opmærksomheden i stigende grad mod epidemiologiske problemer.

I mellemkrigsårene oplevede man alvorlige epidemier af streptokokinfektioner, først og fremmest skarlagensfeber, men også af følgesygdommene giftfeber og *glomerulonefritis* (nyrebetændelse). Tyfus, paratyfus og dysenteri samt mildere former for mave-tarm-infektioner gav med jævne mellemrum anledning til epidemier. "Pfeiffers bakterie" (*Haemophilus influenzae*), som ganske vist ikke var årsag til influenza, var sammen med pneumokokker og streptokokker årsag til luftvejsinfektioner og mellem-

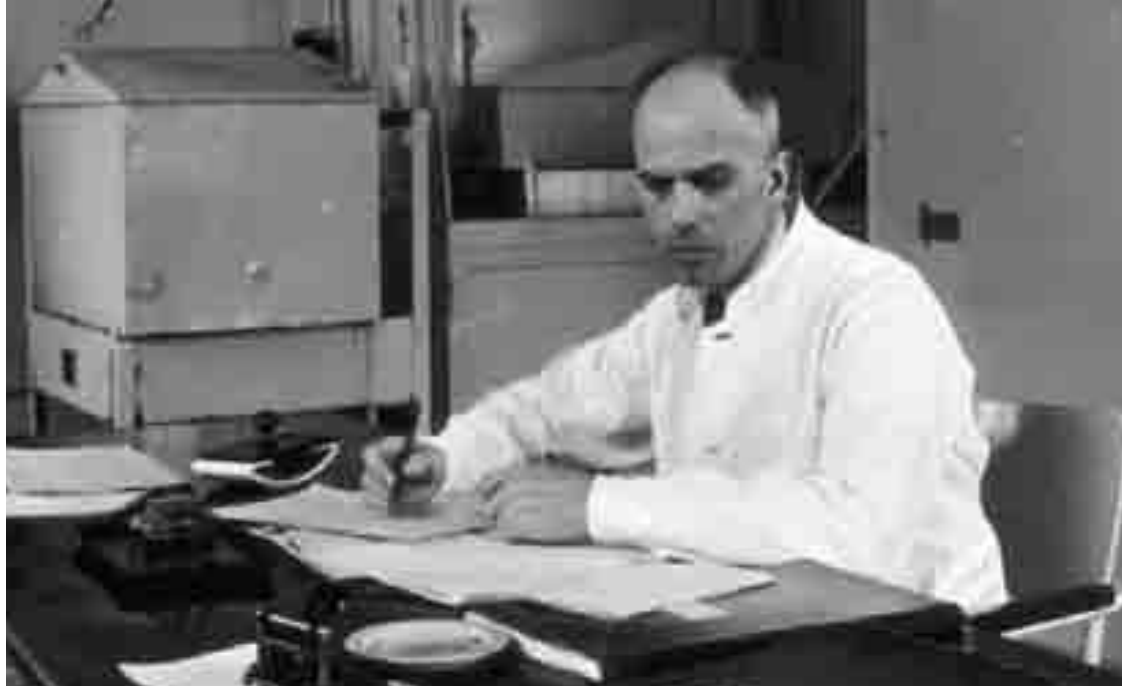
ørebetændelse, og en særlig type af *Haemophilus influenzae* (type b) forårsagede meningitis og strubelågsbetændelse med meget høj dødelighed.

Det var, som om verdenskrigen og den spanske syge havde medført en almen svækkelse af befolkningen og en øget evne hos en del mikroorganismer til at forårsage alvorligere infektioner. Det var en frustrerende situation, fordi man ikke havde nogen effektiv behandling. Man kastede sig derfor over forebyggelsen, dels ved vaccination og serumbehandling, dels ved smitteopsporing og forbedret hygiejne. Dette krævede en stor indsats fra Statens Serum Institut. Man måtte være i stand til at stille en nøjagtig bakteriologisk diagnose og til at finde kendetegn ved de enkelte bakteriestammer, således at man kunne følge deres vej fra smitekilden til patienterne.

Typebestemmelse blev vejen til epidemibekæmpelse

Ved Robert Koch-Instituttet i Berlin arbejdede der en usædvanlig begavet og ihærdig videnskabsmand, dr. Fritz Kauffmann. Han havde studeret salmonellabakteriernes indbyrdes slægtskabsforhold. Salmonellabakterierne kaldes også for de patogene tarmbakterier. De ligner de normale tarmbakterier, men forårsager ofte infektioner som tyfus, paratyfus og mave-tarm-infektioner (musetyfus). Kauffmann





FIGUR 181
Fritz Kauffmann i
laboratoriet.

havde i 1933 sammen med englænderen Bruce White opstillet et skema for identifikation og underinddeling af salmonellabakterierne i arter og typer, det såkaldte Kauffmann-White-skema.

På grund af sin jødiske afstamning blev han afskediget fra Robert Koch-Instituttet. På det tidspunkt havde Thorvald Madsen ved selvsyn set, hvorledes fattigdom og arbejdsløshed i Tyskland efterhånden førte til den nazistiske magtovertagelse og de organiserede jødeforfølgelser. Han var derfor aktiv i den danske komité til hjælp for landflygtige åndsarbejdere. Kauffmann skrev derfor til Thorvald Madsen for at ansøge om en stilling ved Statens Serum Institut. Stor var hans forundring, da han fik det svar, at der desværre ikke var nogen ledig stilling ved Instituttet; men om han var interesseret i en professorstilling i Kina. Thorvald Madsen havde i 1930 besøgt Kina efter anmodning fra de kinesiske sundhedsmyndigheder med henblik på at hjælpe med reorganisering af det kinesiske sundhedsvæsen. Han havde sammen med Rajchmann fra "Folkeforbundet" foreslået, at

landflygtige læger og videnskabsmænd kunne blive ansat i det kinesiske sundhedsvæsen. Kauffmann var på det tidspunkt rejst til Davos i Schweiz for at blive behandlet for lungetuberkulose. Da der heldigvis ikke var nogen ledig stilling i Kina, blev han ansat som assistent i Diagnoseafdelingen. Han kom omgående til København, hvor han fortsatte sit arbejde med inddeling af salmonellagruppens bakterier og hurtigt blev leder af Salmonellalaboratoriet.

Allerede i 1906 var man på Instituttet begyndt at undersøge afføringsprøver for tyfus- og paratyfusbakterier og blodprøver for antistoffer over for disse bakterier ved hjælp af den såkaldte Widal-reaktion. Man kunne herved bekræfte, at epidemier af disse sygdomme ofte udgik fra sunde smittebærere, der efter selv at have overstået sygdommen fortsatte med at udskille de pågældende bakterier i afføringen i årevis.

Det er let at forestille sig, at for eksempel en mejerist eller en kokekone ved uforsigtighed kunne overføre bakterierne fra deres egen



FIGUR 182

Instituttets tilsynsførende, departementchef K.H. Kofoed og Thorvald Madsen. Kofoed mente, at der kom for mange kostbare disputatser fra Institutet; men som det fremgår af billedet, kom han på bedre tanker!

tarmkanal til madvarer og derigennem forårsage en epidemi. Konsekvensen af dette blev, at man oprettede et kartotek over smittebærere. I tilslutning til epidemier forsøgte man at opspore smitekilden. Alle de smittede blev kontrollerede efter overstået sygdom for at se, om de fortsatte med at udskille bakterierne og derfor måtte betegnes som sunde smittebærere. Dette arbejde blev ledet af Sundhedsstyrelsens epidemiolog, som samtidig var ansat ved Statens Serum Institut. Epidemiologen sørgede for, at smittebærerne fik påbud om ikke at beskæftige sig med tilberedning af madvarer eller andre

erhverv, som kunne indebære risiko for udbredelse af smitte. De blev undervist i streng personlig hygiejne og måtte kun anvende deres eget toilet.

Det er klart, at disse foranstaltninger blev langt mere effektive, da det lykkedes Kauffmann at inddele salmonellabakterierne i talrige typer, således at man med stor sikkerhed kunne udpege smitekilden og opklare smittevejen. Alene ved denne foranstaltning lykkedes det i Danmark at bekæmpe tyfus og paratyfus, som i 1910 var årsag til adskillige tusinde tilfælde årligt, medens det i 1938 kun var årsag til 35 tilfælde.

Efter fremkomsten af antibiotika med virkning på salmonellabakterier lykkedes det i 1970'erne at udrydde bakterierne fra bacilbærerne, som herefter slap for de belastende restriktioner. Man kan nu behandle patienter med tyfus og paratyfus uden større risiko for at de bliver bacilbærere. Siden midten af 1970'erne er der kun set importerede tilfælde her i landet, men sygdommen er stadig udbredt i mange udviklingslande, og stigende forekomst af resistens over for antibiotika truer med at gøre behandlingen ineffektiv.

To tusinde forskellige typer salmonellabakterier

Salmonellagruppens bakterier deles i to grupper på grundlag af de sygdomme, de forvolder.

Tyfus og paratyfus udgør den ene gruppe. Det er primært menneskesygdomme, og smitekilden er mennesker. Den anden store gruppe udgøres af de *zoonotiske* salmonellainfektioner, der som navnet antyder, primært er dyresygdomme, der kun lejlighedsvis smitter mennesker via fødemidler. Tyfus og paratyfus er almeninfektioner, der angriber hele legemet, og hvor bakterierne findes i blodet, medens de zoonotiske salmonellainfektioner som regel kun forårsager mave-tarm-infektioner med kvalme, opkastning og diaré (*gastroenteritis*).

Medens bekæmpelsen af tyfus og paratyfus lykkedes relativt hurtigt, var det langt vanskeligere at bekæmpe de zoonotiske salmonellainfektioner. Disse infektioner optræder som regel som fødemiddelepidemier. Der skal mange bakterier til, før de kan forårsage sygdom hos mennesker. Derfor går smittevejen fra dyr via fødemidler som æg og kød. Hvis fødemidlerne ikke opvarmes tilstrækkeligt, kan bakterierne overleve tilberedningen, og hvis fødemidlet dernæst opbevares uhensigtsmæssigt (uden tilstrækkelig afkøling), kan de formere sig, således at de nu optræder i en mængde, som vil forårsage sygdom hos de fleste.

Ved alvorlige fødemiddelepidemier blev der sendt prøver til Diagnoseafdelingen, og hvis der blev fundet salmonellabakterier blev disse typebestemt i Kauffmanns afdeling. Det viste sig hurtigt, at der var et overvældende antal forskellige typer. I dag kendes ca. 2.000 forskellige typer. Hver type blev opkaldt efter

det sted, hvor epidemien først optrådte (f.eks. *Salmonella ballerup*, *Salmonella dublin*, *Salmonella montevideo*). Kauffman berettede om fundene til de internationale tidsskrifter og Salmonellaafdelingen udsendte antistoffer og typestammer til interesserede laboratorier, som så selv kunne foretage typebestemmelse af deres egne stammer. Salmonellaafdelingen var også behjælpelig med at typebestemme tilsendte stammer fra andre laboratorier.

Den Internationale Salmonellacentral

Dette arbejde blev hurtigt meget omfattende og økonomisk belastende for Institutet. Det lykkedes for Thorvald Madsen at skaffe midler fra "The Commonwealth Fund", som var oprettet i 1918 af Mrs. Stephen V. Harkness "to do something for the welfare of mankind." På grundlag heraf kunne man modtage opfordringen fra "The Salmonella Subcommittee of the International Association of Microbiologists" til at oprette den internationale salmonellacentral ved Statens Serum Institut. Dette skete i 1938 med godkendelse af Folkeforbundets Hygiejnekomité. Kauffmann blev leder af centrallaboratoriet, og allerede i 1939 blev der udsendt over 4.000 teststammer og 2.000 portioner diagnostisk antiserum til laboratorier over hele verden.

Disputatsfabrikken

Fritz Kauffmann havde en enorm arbejdsevne og stillede de samme strenge krav til andre, som til sig selv. Han fik hurtigt sat sine medarbejdere i gang med videnskabeligt arbejde. Snart blev Salmonellaafdelingen kaldt for "disputatsfabrikken". I september 1943 måtte han endnu engang flygte for nazisterne. Denne gang til Sverige, hvor han omgående blev ansat hos professor Arvid Lindau ved Lunds Universitet.

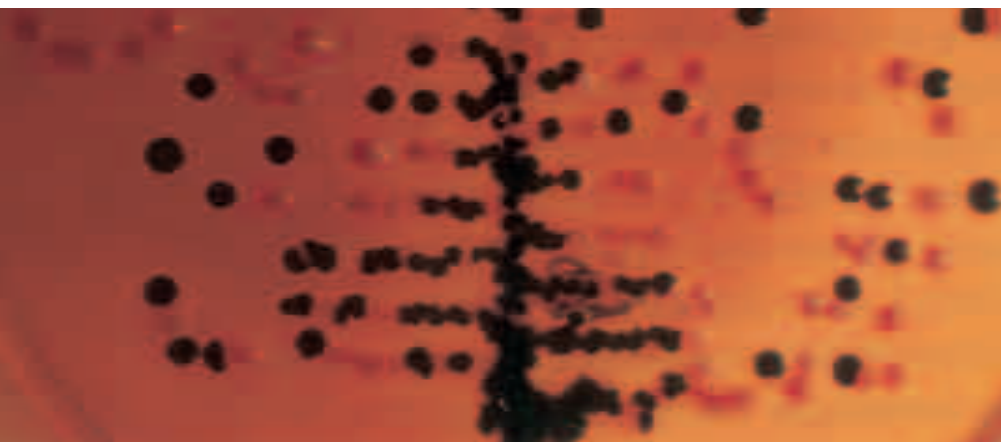
Dette betød på ingen måde, at arbejdet blev afbrudt, snarere tværtimod. Trods afbrydelsen af forbindelsen til Hygiejnekomiteén i Geneve fortsatte Salmonellacentralen sin virksomhed på Statens Serum Institut. Der var jo nok af levnedsmiddelinfektioner under rationeringen i det besatte Danmark. Folk forsøgte at

supplere de sparsomme rationer ved at drage ud på landet og købe kød ved stalddøren. Det var ganske vist forbudt. Der var razziaer i toge og busser, hvor man halede folk, der var belæssede med landbrugsprodukter, ud og konfiskerede de gode ting. Men det var ingen hindring, man kunne jo sagtens have en halv gris på cyklen. Hjemme blev kødet og æggene konserveret, men metoderne var ikke altid helt betryggende, og så fik familie, slægt og venner salmonella-infektioner. Denne situation afspejler sig i de mange danske navne på salmonellabakterierne (*Salmonella give, glostrup, nyborg, amager*).

Heller ikke Kauffman lå på den lade side. Han tiltrak straks unge svenske bakteriologer, som blev sat til at skrive disputater (Sjösted, Möller og Vahlne), alle om kolibakteriernes struktur og inddeling.

Efter krigens afslutning vendte Kauffmann tilbage til Statens Serum Institut. Det lykkedes for Jeppe Ørskov, som nu var direktør for Institutet, og som videreførte Thorvald Madsens internationale arbejde, at få overført Den Internationale Salmonellacentral fra Folkeforbundets regi til WHO-regi i 1948. I denne forbindelse er det værd at bemærke, at Folkeforbundets Hygiejnekomiteé var den eneste del af Folkeforbundet, som overlevede 2. verdenskrig, og som via den såkaldte "Interim Komité" dannede kimen til World Health Organization (WHO). I 1951 blev Den Internationale Salmonellacentral udvidet til også at omfatte kolibakterierne.

FIGUR 183
Salmonellaplade.



Adhæsion – en forudsætning for infektion

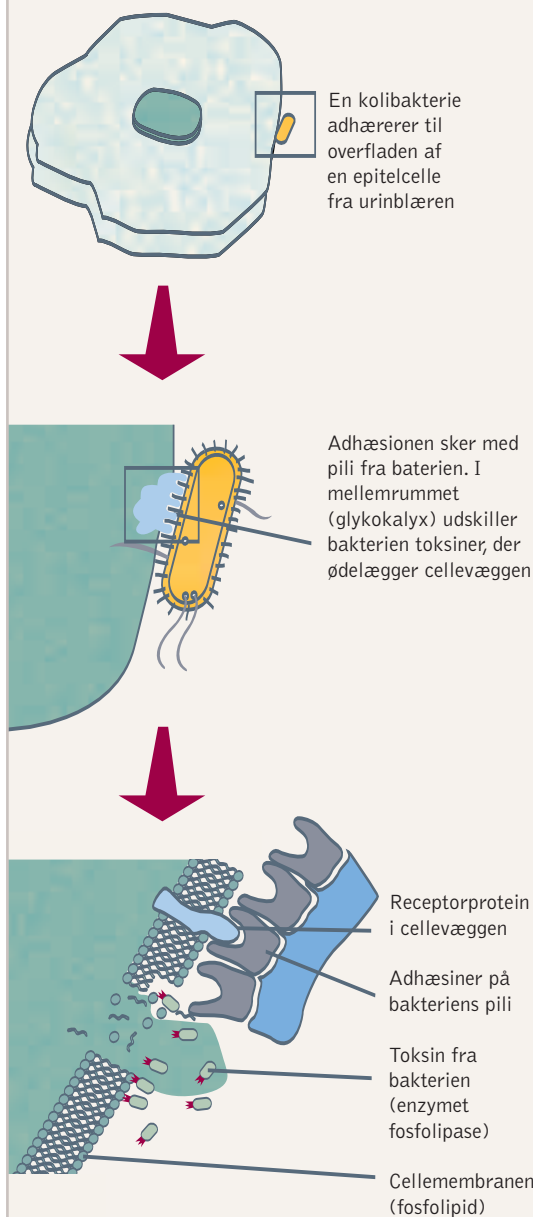
I 1950 lykkedes det Kauffmann at interessere to unge læger i spørgsmålet om serologisk typebestemmelse af andre tarmbakterier: Ida Ørskov blev først ansat med den opgave at typebestemme klebsiellabakterierne efter samme retningslinier som salmonellabakterierne. Hendes mand, Fritz Ørskov, som var søn af direktøren, var fast besluttet på ikke at blive bakteriolog og under ingen omstændigheder at blive ansat på Statens Serum Institut. Kauffmann ville det anderledes, og i løbet af kort tid var også Fritz ansat i afdelingen og i gang med typeinddeling af kolibakterierne. Begge skrev disputats, Idas disputats om klebsiella blev antaget og forsvaret i 1956, én uge før Fritz' om kolibakterierne.

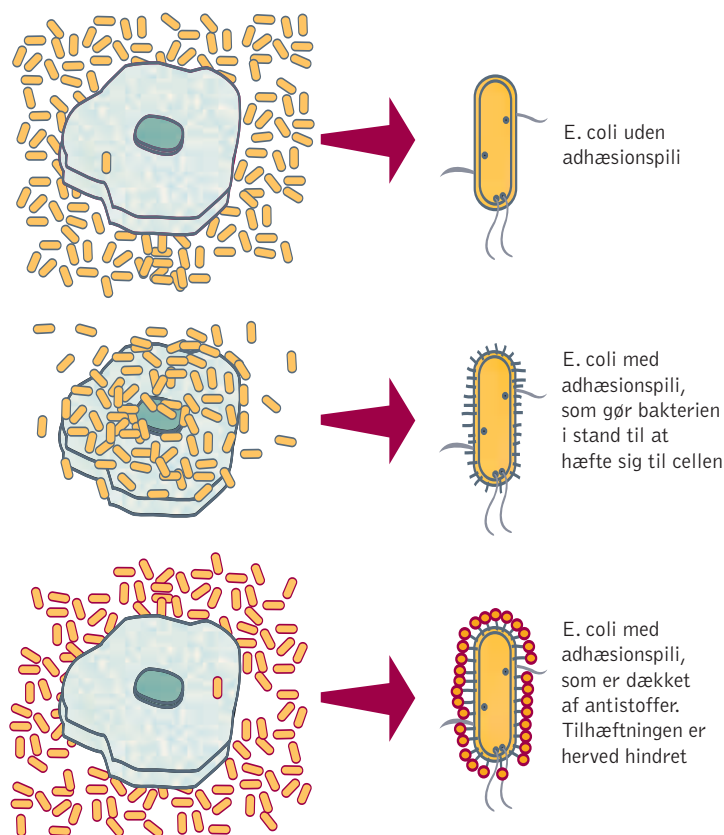
Det viste sig snart, at der ikke blot var tale om to nye disputatser i den lange række, men at to fremragende unge forskere var blev knyttet til Instituttet. De virkede i en menneskealder (indtil 1992) og satte deres præg på udviklingen. Typebestemmelse var ikke blot et redskab til den systematiske inddeling af bakterier; men blev i deres hænder et redskab til opklaring af vigtige sygdommes årsager, smittemåder og smitteveje og dermed forebyggelse og bekæmpelse.

Under arbejdet med typebestemmelse af klebsiellabakterierne bemærkede Ida Ørskov, at der i mange hospitalsafdelinger fandtes en ophobning af samme type klebsiella. Dette

FIGUR 184

Kolibakterie med adhæsionsfimbriæ hæfter sig til oversiden af en urinvejsepitelcelle og opløser cellevæggen med enzymer.





FIGUR 185

Betydningen af adhæsiion for udviklingen af urinvejsinfektioner. Når der er antistoffer tilstede i urinen mod bakteriens adhæsiionspili, kan den ikke hæfte sig fast til cellerne i slimhinden.

tydede på, at der skete smitte i afdelingen med disse bakterier. Nærmere undersøgelser viste, at hospitalsinfektioner med klebsiella var et udbredt problem, som i høj grad skyldtes dårlig hospitalshygiejne. Ved typebestemmelse af klebsiella lykkedes det at opklare smittevejene ved udbrud af urinvejsinfektioner og luftvejsinfektioner, og på basis heraf kunne man gå i gang med en rationel bekæmpelse af disse infektioner. Dette arbejde må i dag betragtes som et pionerarbejde inden for bekæmpelsen af hospitalsinfektionerne.

Senere lykkedes det Ida Ørskov at påvise de såkaldte *adhæsiionsfimbriae* på kolibakterier. Adhæsiionsfimbriae er tynde rørformede dannelser på bakteriernes overflade, som gør dem i stand til at hæfte sig til cellerne i slimhindernes overflade. Denne tilhæftning er af afgørende betydning for bakteriernes evne til at forårsage infektion.

Denne vigtige opdagelse var også afledt af arbejdet med typebestemmelse af koli- og klebsiellabakterierne. Landbohøjskolen havde et problem med diaré sygdom hos smågrise. Fra de syge grise kunne man regelmæssigt dyrke kolibakterier, som blev sendt til den internationale koli-klebsiella-central på Statens Serum Institut. Her fandt Ida Ørskov en ny overfladestruktur som benævntes K88 i rækken af de såkaldte K-antigener, som anvendes til typebestemmelse af kolibakterierne. Ida Ørskov viste, at K88-antigenet var lokaliseret på kolibakteriens fimbriae, og at antistoffer mod K88

kunne hindre kolibakteriernes tilhæftning til slimhinden og dermed ophæve deres evne til at fremkalde sygdom.

Langt senere påviste den svenske forsker Svanborg Edén, at lignende adhæensionspili fandtes hos kolibakterier, der forårsagede urinvejsinfektioner hos børn. På det tidspunkt var man blevet klar over den lokale slimhindeimmunitets store betydning som organismens første forsvarslinie. Der blev påvist sekretoriske antistoffer, det vil sige antistoffer, som udskilles med blandt andet modermælk, urin, spyt, tarmsaft og tårevæske. Disse antistoffer forhindrer bakteriernes adhæsion til slimhinderne og dermed deres evne til at fremkalde sygdom, først og fremmest spædbarnsdiaré. Ida Ørskovs opdagelse af adhæensionspili var således det første skridt til den revolutionerende erkendelse af modermælksens store betydning for forebyggelsen af infektionssygdomme hos spædbørn. En erkendelse, som har haft stor betydning i udviklingslandene, hvor modermælkserstatning i mange tilfælde førte til velnærede spædbørn, der så til gengæld døde af diaré sygdomme.

Spædbarnsdiaré med 50% dødelighed

I børneinstitutioner og hospitaler forekom af og til epidemier af diaré af en særlig voldsom karakter, ofte med en dødelighed på 50%. Man kunne ikke påvise nogen patogen mikro-

organisme som årsag til disse epidemier, men man fik på et tidligt tidspunkt mistanke om, at visse kolibakterier kunne spille en rolle.

Da Kauffmann i samarbejde med Knipschildt, Ewertsen og Vahlne, som alle tre skrev disputatser om emnet, havde udarbejdet en nogenlunde pålidelig serologisk typebestemmelse af kolibakterierne, var det derfor nærliggende at undersøge om de kolibakterier man kunne dyrke fra børn med diaré, tilhørte bestemte typer. Annelise Dupont havde beskrevet en voldsom epidemi i en københavnsk institution med 400 tilfælde af spædbarnsdiaré, hvoraf halvdelen døde. Det blev vist, at tilfældene var forårsaget af kolibakterier af samme type (OIII).

Fritz Ørskov videreudviklede typeinddelingen af kolibakterierne og påviste andre typer, som også kunne forårsage spædbarnsdiaré (O55 og O26). Dette satte i høj grad fokus på typebestemmelsen af kolibakterierne. Klinikerne gik på jagt efter netop de kolibakterier, som kunne forårsage spædbarnsdiaré (de *enteropato-*gene kolibakterier). Man undersøgte afføringsprøver for disse bakterier, isolerede de angrebne børn, indtil udskillelsen ophørte, isolerede smittebærere og gennemførte en forbedret hygiejne i institutionerne. Denne kampagne resulterede i, at disse infektioner blev bragt under kontrol. Samtidig lykkedes det at forbedre behandlingen ved hurtig og effektiv tilførsel af vand og salte. herved lykkedes det at reducere dødeligheden til næsten 0.

Den meget store praktiske nytte af typebestemmelsen af koli og klebsiella medførte oprettelsen af selvstændige afdelinger, hvor Ida og Fritz Ørskov som ledere fortsatte deres arbejde.

I samarbejde med forskere fra Max Planck-Institutet i Heidelberg lykkedes det at påvise det biokemiske grundlag for den serologiske typeinddeling og identificere de polysaccharider og lipopolysaccharider, der udgør kolibakteriernes overfladestrukturer og dermed de forskellige antigener.

I 1957-58 arbejdede Ida og Frits Ørskov hos nobelprismodtageren Joshua Lederberg i USA. Dette samarbejde førte til de følgende års

studier af koliantigenernes genetik og overførbarheden med plasmider af det tidligere omtalte fimbria-antigen K88.

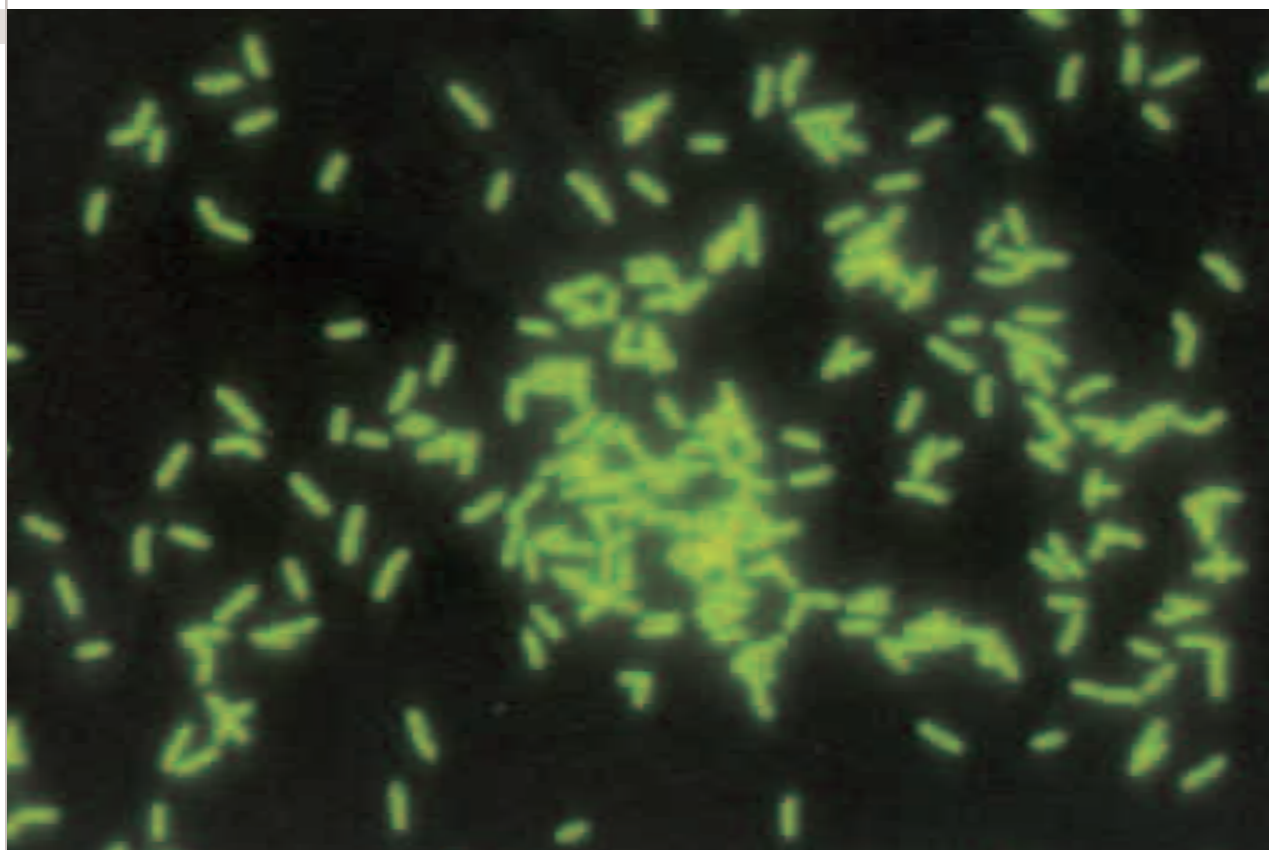
Ris a la mande til 1000 mennesker

Inden for de seneste år er der sket en øgning i antallet af levnedsmiddelbårne infektioner i Danmark. Dette skyldes mange faktorer hvoraf kun de vigtigste skal omtales her:

Som omtalt forårsager de zoonotiske salmonellabakterier som regel kun familieepidemier, fordi det kræver så mange bakterier at

FIGUR 186

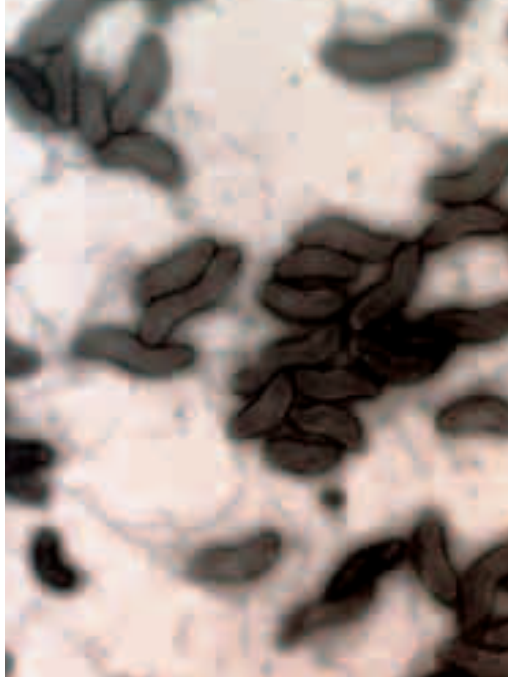
Legionellabakterier, som er synliggjort i mikroskopet efter behandling med legionellaantistof bundet til et grønt fluorescerende farvestof. Fluorescensmikroskopi se side 264.



fremkalde en infektion, at bakterierne skal formere sig i maden efter tilberedning. Moderne massetilvirkning af fødemidler kan gøre sådanne epidemier meget udbredte, som da kokken på Hovedbanegårdens restaurant ved juletid fremstillede en meget delikat ris a la mande. Den var fremstillet af prima råvarer, men for at gøre den ekstra delikat, havde kokken en bøtte med flækkede mandler, som han meget rundhåndet dryssede ud over portionerne inden serveringen. At mandlerne strakte til et par uger, og at den runde hånd ikke var helt ren, førte selvsagt til, at der hurtigt blev tale om et ordentligt bakteriedrys. De mange tilfælde førte til en undersøgelse, som hurtigt pegede på ris a la manden, som alle havde spist. Undersøgelsen viste dog upåklagelige forhold i køkkenet, og prøver af ris a la manden viste, at denne var fri for bakterier. Først en nærmere undersøgelse afslørede bøtten med mandeldrys.

Dybfrysere, køleskabe og mikrobølgeovne

Disse moderne hjælpemidler skulle hjælpe den travle husmoder til hurtigt at servere friske madvarer og skulle nedsætte risikoen for mave-tarm-infektioner. Dette sker da også i langt de fleste tilfælde, men nogle bakterier (for eksempel *Campylobacter* og *Listeria*) er *frigofile*. Det vil sige, at de trives fint ved lave temperaturer. Under slagtning og fabriksmæssig tilberedning kan det vanskeligt undgås, at de dybfrosne kyl-



linger, andebryster og kalkunlår kommer til at indeholde enkelte frigofile bakterier. Dette gør ingen ting; der er så få bakterier, og vi spiser jo ikke rå kalkunlår. Når vi så tilbereder madvarerne i mikrobølgeovnen risikerer vi meget let, at det ydre bliver ristet og lækkert, medens der stadig er iskristaller i marven af knoglerne. Dette gør heller ingen ting, men når vi så gemmer resterne i køleskabet, begynder de overlevende frigofile bakterier at formere sig, og når man så spiser den kolde and 2. juledag, skal der et stærkt helbred til for at undgå at blive syg.

Vagtelæg, postejer, lucernespirer og hjemvendte turister

Industrielle produktionsmetoder, international handel med fødevarer, hurtige transportmidler og fjerne rejsemål er eksempler på nye faktorer, som i høj grad har ændret den epidemiologiske situation og vanskeliggjort diagnostikken af mave-tarm-infektioner og dermed også forebyggelsen og behandlingen. Det har betydet, at

FIGUR 187
Campylobacter, en bakterieart, som forårsager mange tilfælde af levnedsmiddelinfektion.

man til enhver tid må regne med, at et tilfælde af akut diaré i Herstedvester kan være kolera erhvervet dagen før i Bangladesh, at en husstandsepidemi i Valby kan være forårsaget af vagtelæg fra Italien eller luzernespirer fra Ungarn. Man skal være forberedt på mange flere forskellige diagnostiske muligheder, og smittevejene kan være meget krogede og svære at gennemskue.

Hertil kommer, at bakterier som salmonella, koli og enterokokker kan være multiresistente (det vil sige resistente over for alle eller næsten alle antibiotika). Resistensen kan skyldes *plasmider* (små stykker af bakteriernes arvemateriale), som kan overføres til bakterier i vore hjemlige husdyrs tarmkanal, for eksempel gennem importeret foder. Multiresistente bakterier kan opstå og spredes i et miljø med misbrug af antibiotika som tilsætning til dyrefoder (se side 235-237).

For at påvise smitekilden og smittevejen er det ikke mere tilstrækkeligt at anvende den traditionelle serologiske og biokemiske typeinddeling. Der kræves nu en langt mere detaljeret typebestemmelse, som ikke kun omfatter arvelige egenskaber styret af bakteriens genom, men også erhvervede egenskaber betinget af plasmider. Som en konsekvens heraf er man nu i stort omfang begyndt at typebestemme bakterierne i henhold til strukturen af deres genetiske materiale, såvel det, der findes i bakteriernes genom, som det, der findes på plasmider (DNA-typning, ribotypning).

Også et problem for landbrugseksporten

Der findes ca. 2,5 millioner køer, 15 millioner grise, 5 millioner æglæggende høns og 14 millioner slagtekyllinger i Danmark. Det er vigtigt, at holde dette store husdyrhold fri for zoonotiske infektioner, der kan overføres til mennesker med fødemidler. Plantedirektoratet kontrollerer foderstoffer, Veterinærdirektoratet kontrollerer husdyrholdet og slagterierne og Fødevaredirektoratet kontrollerer fødemiddelproduktionen (fra "gris til gaffel").

Det fremgår heraf, at bekæmpelsen af levnedsmiddelbårne infektioner i stigende grad er blevet en international opgave. I Danmark er bekæmpelsen af disse infektioner blevet samlet i Dansk Zoonosecenter, der er etableret i et samarbejde mellem Statens Serum Institut, Statens Veterinære Serumlaboratorium og Veterinær- og Fødemiddeldirektoratet. Dette samarbejde lever fuldt ud op til EU-kommissionens regulativer og beskrives i det europæiske samarbejde som "The Danish Plan".

Dansk Zoonosecenter har inden for de sidste 5 år påvist og bekæmpet adskillige udbrud af levnedsmiddelbårne infektioner hurtigt og effektivt.

Ornithose, brucellose og toksoplasmose

Papegøjesyge

Første februar 1930 ankom M/S Luisiana til København fra Bahia i Sydamerika. På Københavns Red blev skibet bordet af karantænelægen. Mandskabet havde købt 30 papegøjer i Brasilien med henblik på at sælge dem i Danmark med en god fortjeneste. Imidlertid var seks af besætningsmedlemmerne blevet alvorligt syge på sejlturen og måtte indlægges med papegøjesyge på Øresundshospitalet, som dengang var Københavns karantænehospital. Fem af papegøjerne blev sendt til Statens Serum Institut, for at man kunne stille diagnosen. På det tidspunkt kendte man ikke meget til denne sygdom i Danmark. Den var beskrevet i tilslutning til et udbrud i Schweiz i 1880. Den angreb især papegøjer og beslægtede fugle, deraf navnet *psittacosis* (*psittacos* er græsk og betyder papegøje). I enkelte tilfælde smittede den mennesker og forårsagede lungebetændelse og af og til en tyfuslignende sygdom med ret høj dødelighed. Man kunne ikke dyrke mikroorganismen. Dette lykkedes først i 1930 for den engelske bakteriolog S.P. Bedson, som påviste, at sygdommen var forårsaget af en mikroorganisme, som kun kunne formere sig inde i levende celler. Bedson dyrkede den på vævskultur. Det viste sig at være en bakterie, som blev opkaldt efter ham (*Bedsonia*).

I tilslutning til undersøgelsen af papegøjerne på Statens Serum Institut, blev afdelingsforstanderen i Diagnoseafdelingen Martin



Kristensen og tre af hans medarbejdere syge. Martin Kristensen blev indlagt på Blegdams hospitalet og svævede mellem liv og død i et stykke tid. Dette gjorde selvfølgelig et stort indtryk på Instituttets personale, ikke mindst på Thorvald Madsen. Hans forskrækkelse blev ikke mindre en dag, da han i sit arbejdsværelse blev forstyrret af to drenge: hans yngste søn, Steen, og dennes legekammerat Viggo. De kom ind hujende som indianere og svingede med spraglede papegøjefjer. De havde fundet en død papegøje i en autoklavespand i Instituttets

FIGUR 188
Overlæge dr.med.
Martin Kristensen,
som var leder af
Diagnoseafdelingen
fra 1922 til 1958.



FIGUR 189
Fuglefjeld på Færøerne.
©BAM/Per Folkver.

kælder. Formentlig har papegøjen været auto-
klaveret på det tidspunkt. Indianerne slap uden
men. Steen Madsen blev siden medicinsk over-
læge på Centralsygehuset i Næstved, og Viggo
Faber blev overlæge og professor i epidemiske
sygdomme på Blegdamshospitalet.

Papegøjesygen på Færøerne

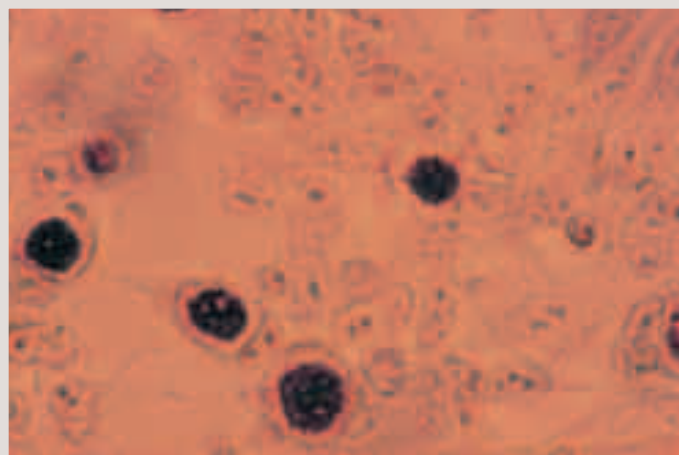
Et par år senere beskrev dr. Arthur Rasmussen
på Færøerne en epidemisk optrædende lunge-
betændelse. Den optrådte hvert år i september
måned og angreb fortrinsvis voksne kvinder.

Det var en alvorlig sygdom med 20-30% dødelighed. Dr. R.K. Rasmussen i Eide fik mistanke om, at sygdommen kunne være den omtalte psittacose. Hvert år i august måned forlader stormfugleungerne fuglefjeldet. De er endnu ikke flyvefærdige og opholder sig i den følgende tid på havet, hvor de fanges. Det er mændenes arbejde at fange dem; men det er kvinderne, som siden renser og plukker dem. Under dette arbejde smittes de ved indånding af støv fra fjer og ekskrementer. Dr. Rasmussen i Eide indsamlede stormfugleunger og prøver af blod fra de syge kvinder. Dette materiale blev på foranledning af Statens Serum Institut sendt til Robert Koch-Instituttet i Berlin, hvor det lykkedes at påvise psittacose-”virus” i fuglenes organer og i de syge kvinders blod. Man fandt tilsvarende antistoffer i blodet hos rekonvalescenterne efter sygdommen.

Stormfuglene på Færøerne er måger (*Fulmarus glacialis*) og ikke papegøjer. Efterhånden blev man derfor klar over, at sygdommen forekom meget udbredt blandt vilde fugle, stuefugle, høns, ænder og kalkuner. Sygdommen hos mennesker er derfor blevet omdøbt til *ornithosis* (*ornithos* er græsk og betyder fugl). Medens de første epidemier havde en høj dødelighed er ornithose i dag som regel en mindre alvorlig sygdom, som oftest viser sig i form af lungebetændelse. Som regel får man mistanke om ornithose, når penicillinbehandling ikke har nogen effekt. Så kalder man sygdommen for primær atypisk pneumoni (kold lunge-

betændelse). Denne sygdom kan være forårsaget af flere andre mikroorganismer, blandt andet legionellabakterier og mykoplasma og kan behandles effektivt med andre antibiotika.

Statens Serum Institut har spillet en stor rolle i opklaringen af ornithose. Det har vist sig, at sygdomsårsagen ikke er et virus, men en bakterie, som kun kan vokse inde i levende celler. Man kalder nu disse mikroorganismer for klamydier. *Chlamydia psittaci* var den første, der blev beskrevet. Siden har man fundet flere beslægtede arter, som forårsager udbredte sygdomme, som for eksempel den ægyptiske øjensygdom (*trakom*), der er årsag til mange millioner tilfælde af blindhed, og den meget udbredte kønssygdom (*klamydia urethritis*), som i dag er en af de vigtigste årsager til barnløshed. For ganske nylig har man fundet, at klamydier forårsager betændelse i blodkarrene og formentlig er en væsentlig årsag til hjertekarsygdomme.



FIGUR 190
Chlamydia trachomatis i en vævskultur. Denne mikroorganisme kan kun formere sig inde i levende celler.

Det var farligt at være bakteriolog

I dag anser man det ikke for specielt risikabelt at arbejde med mikroorganismer i laboratoriet, når blot man overholder de gældende sikkerhedsforskrifter. I de første mange år af Statens Serum Instituts eksistens blev der imidlertid udført et pionerarbejde, som var forbundet med betydelig risiko, fordi man ikke kendte sygdomsårsagerne og mikroorganismernes smittemåder og smitteveje. Her skal kun omtales Martin Kristensens påvisning af kalvekastningsfeberens betydning for sygdommen *brucellose* (svingfeber) blandt mennesker og Borg-Petersens undersøgelser vedrørende Weils sygdom. Begge sygdomme er meget smitsomme også under laboratorieforhold, og har forårsaget mange laboratorieinfektioner, en del med dødelig udgang, fordi disse bakterier kan trænge gennem intakt hud. Kalvekastningsfeber er primært en sygdom blandt køer forårsaget af *Brucella abortus bang* (opkaldt efter den danske veterinær Bernhard Bang). Den forårsager abort (kastning) hos kvæget og kan smitte dyrlæger ved direkte kontakt med sekret fra de syge køer. Martin Kristensen viste, at sygdommen også kunne overføres med mælken, og at den var langt hyppigere hos mennesker end tidligere antaget. Han indførte rutinemæssig undersøgelse for denne infektion i tilslutning til Widal-reaktionen for tyfus og paratyfus. Martin Kristensens og Bangs indsats førte til, at Danmark var det første land, hvor kalvekastning

blev udryddet. I mange år har man kun set brucellose som en sjælden importeret sygdom her i landet.

Weils sygdom er en meget alvorlig sygdom med høj dødelighed. Den angriber især lever og nyrer og overføres fra rotter til mennesker. Borg-Petersen viste, at lignende sygdomme også forekommer i Danmark. Foruden den bakterie (*Leptospira icterohaemorrhagiae*), som forårsager den egentlige Weils sygdom, påviste han lignende bakterier (*Leptospira sejro*), som overføres med mus. Takket være Borg-Petersens konsekvente opsporing af disse sygdomme forekommer de nu sjældent her i landet. Der ses kun enkelte importerede tilfælde og tilfælde blandt mennesker beskæftiget med dambrug.

Toksoplasmose

Toksoplasmose er en sygdom forårsaget af en éncellet parasit, *Toxoplasma gondii*. Parasitten blev påvist hos dyr i 1908. I 1923 påviste man den som årsag til medfødt betændelse i nethinden hos et barn, og i de følgende år fandt man en del tilfælde hos nyfødte som tegn på smitte fra moderen under graviditeten. Det var imidlertid vanskeligt at stille diagnosen, indtil de amerikanske forskere Albert Sabin og Harry Feldman i 1948 beskrev den såkaldte ”dye test”. Princippet i denne test beror på, at parasitten mister sin modtagelighed for et farvestof, når

den er påvirket af antistof. I 1961 beskrev dr. J. Chr. Siim i sin disputats erhvervet toksoplasmose hos voksne.

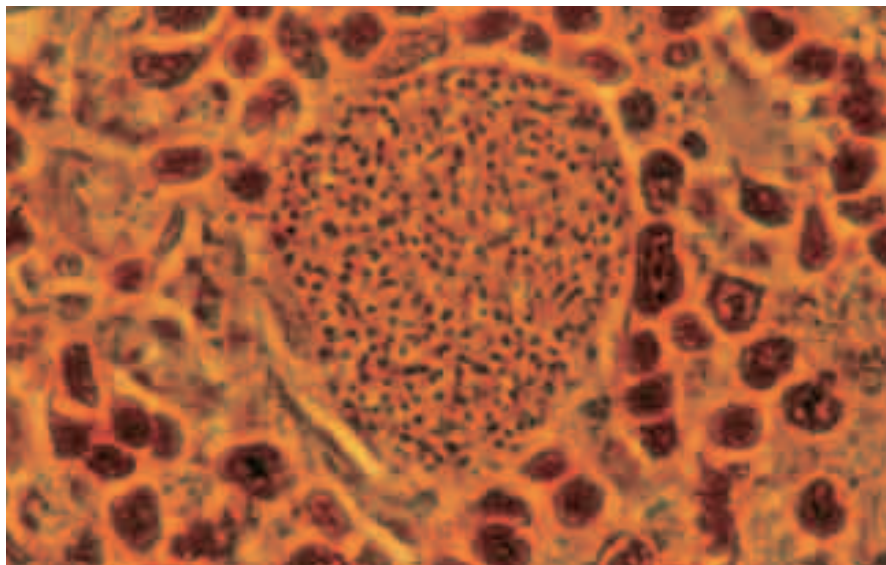
Siim havde siden 1943 været assistent og senere "laborator" i Diagnoseafdelingen, hvor han arbejdede med diagnostik af virussygdomme, blandt andet Paul-Bunnels test til påvisning af mononukleose (populært kaldet kysesyge). Mononukleose viser sig ved feber og svulst af mandlerne og lymfekirtlerne på halsen. Siim fik den tanke, at der kunne være tilfælde af toksoplasmose blandt de patienter, som man mistænkte for mononukleose. Han undersøgte derfor de blodprøver, som var indsendt til undersøgelse for mononukleose, men hvor Paul-Bunnel-reaktionen var negativ. Han fandt her ved syv tilfælde af toksoplasmose. Siim beskrev den erhvervede form for toksoplasmose (Siims disease), som hidtil havde været ret upåagtet.

I 1958 oprettedes Toksoplasmoseafdelingen med J. Chr. Siim som overlæge. I denne afdeling blev der i de følgende år gjort flere vigtige opdagelser vedrørende toksoplasmose. Dr. Knud Aagaard videreudviklede og standardiserede Sabin-Feldman-testen, og i 1969 påviste William Hutchison og Kresten Worck *oocysten* af *Toxoplasma gondii*. En oocyste er resultatet af en kønnet formering. Den kønnede formering foregår i kattens tarm (katten er hovedværten), og oocysten, som indeholder talrige parasitter, udskilles med kattens afføring. Den optages af mus eller fugle, som er mellemværter for parasitten, og katten smittes ved at æde mus.



FIGUR 191
J. Chr. Siim, overlæge
ved Toksoplasmose-
afdelingen fra 1958
til 1985. Faglig direktør
for Statens Serum
Institut 1976 til 1985.

Hermed nåede man frem til en afklaring af toksoplasmosens epidemiologi. Mennesket smittes af katten via dennes afføring eller ved at spise utilstrækkeligt opvarmet kød fra dyr, som er mellemværter (hyppigst får). Smitten er udbredt i hele verden. I visse tropiske og subtropiske lande smittes op til 60% af børnene, på vore breddegrader kun 20-30%. Langt de fleste tilfælde forløber symptomløst, i enkelte tilfælde forekommer feber og lymfeknude-svulst som beskrevet. I Danmark har 27% af de



FIGUR 192
Toksoplasmose i
hjernen hos patient
med HIV-infektion.

gravide kvinder haft toksoplasmose inden graviditeten. De er således immune. Hvis kvinder smittes under graviditeten, kan parasitten trænge over i fosteret og give anledning til medfødt toksoplasmose, som er en alvorlig sygdom, der kan føre til dødfødsel eller alvorligt misdannede fostre. I de fleste tilfælde er børnene dog tilsyneladende raske ved fødslen, men udvikler alvorlig sygdom (blandt andet nethindebetændelse), hvis de ikke behandles.

Inden for de seneste år har toksoplasmose fået yderligere aktualitet, idet det har vist sig, at parasitter, der har overlevet i den immune værtsorganisme, kan aktiveres i tilfælde af svigtende immunitet, særlig i tilslutning til HIV-infektion (se side 199). Dette kan medføre alvorlige symptomer fra centralnervesystemet og øjnene.

I 1990'erne iværksatte Statens Serum Institut et EU-finansieret netværkssamarbejde

med 46 deltagende europæiske laboratorier med henblik på diagnostik og forebyggelse af medfødt toksoplasmose. Som et foreløbigt resultat af denne forskning har man, som omtalt side 284, startet rutinemæssig screening af gravide og nyfødte for toksoplasmose.

Under Siims ledelse fra 1958-1985 blev Toksoplasmoseafdelingen "FAO/WHO Centre for Reference and Research on Toxoplasmosis" og "WHO National Malaria Diagnostic Centre".

I Toksoplasmoseafdelingen foretager man også andre parasitologiske undersøgelser og afdelingen er nu slået sammen med parasitologisk laboratorium. Der foregår nu et intensivt forsknings- og udviklingsarbejde omkring udvikling af en vaccine mod malaria. Dette er imidlertid nutid og skal ikke omtales nærmere i historisk sammenhæng.

Virussygdomme

Påvisning af virus blev først muligt i 1940'erne. Man kunne da dyrke en del virus på cellekultur eller på befrugtede hønseæg. Medens det som regel kun tager 1-2 dage at dyrke bakterier, tager det ofte 14 dage at dyrke virus. Man har ikke nogen universel anvendelig dyrkningsmetode for virus. Det vil sige, at man på forhånd skal vide, hvilket virus man leder efter, for at kunne anvende den rette dyrkningsmetode. De cellekulturer, man anvender, er dyre og besværlige at vedligeholde, og det kræver ofte flere dyrkninger med tilsætning af virusantistof til kulturen (neutralisationsreaktioner) for at bestemme, hvilket virus man har med at gøre.

I de fleste tilfælde måtte man derfor nøjes med den kliniske diagnose, hvilket for mange af virussygdommene er let, fordi de har et karakteristisk symptombillede, for eksempel mæslinger og skoldkopper.

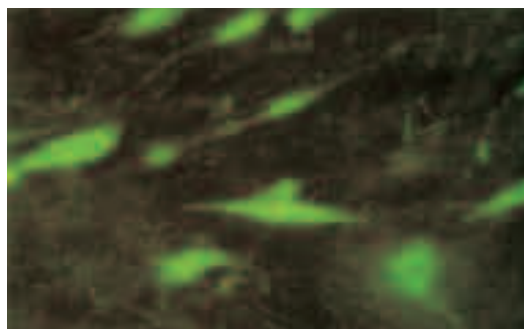
Nøjagtigt som bakterieinfektioner giver virusinfektioner anledning til dannelse af anti-

stoffer. Ved påvisning af disse antistoffer kan man stille den serologiske diagnose, men også til dette formål er det nødvendigt at kunne dyrke virus for at få antigen til reaktionerne.

Da man indtil 1970'erne ikke havde nogen specifik behandling af virussygdomme, og da man først kunne få den virologiske diagnose 14 dage henne i sygdommen, er det klart, at virologisk diagnostik ikke blev anvendt rutinemæssigt, men kun i tilfælde hvor det havde epidemiologisk betydning eller tjente til udforskning af nye sygdomme.

Influenza

Det var så langt, man var nået i efterkrigsårene, da Preben von Magnus vendte hjem efter at have studeret virologi hos den svenske virolog Svend Gard. Det var nu hensigten at udvikle en vaccine mod influenza på samme måde som



FIGUR 193

Til venstre: Vævs kultur af humane fibroblaster inficeret med virus, som har ødelagt enkelte af cellerne.

Til højre: Samme cellekultur efter immunfluorescensfarvning med fluorescerende antistof mod virus.



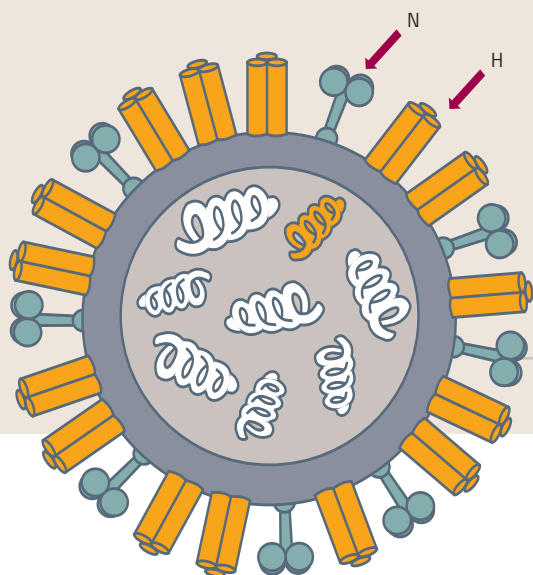
FIGUR 194
Dyrkning af influenzavirus
på hønseæg.

poliovaccinen. Preben von Magnus startede med at påvise influenzavirus. Det kunne dels gøres ved at dyrke virus på befrugtede hønseæg, dels ved den såkaldte hæmagglutinationsreaktion. Influenzavirus binder sig til røde blodlegemer og får dem til at klumpe sammen (agglutinere). Det var ulige lettere at måle antallet af viruspartikler ved at foretage hæmagglutinationsreaktion (se figur 196), end ved at dyrke virus på hønseæg, men von Magnus kunne ikke få resultaterne til at stemme. Når han målte virusmængden ved hæmagglutination, fik han et meget større antal, end når han målte antallet ved dyrkning på hønseæg. Dette viste sig at bero på dannelsen af inkomplette virus, som vel var i stand til at binde sig til røde blodlegemer, men ikke var i stand til at formere sig i befrugtede hønseæg. Dette fænomen kaldes for "Magnus-effekten" og viste sig at være en opdagelse af stor teoretisk betydning for virusforskningen.

Det lykkedes for Preben von Magnus at udvikle en influenzavaccine bestående af inaktiveret influenzavirus dyrket på befrugtede hønseæg. Denne vaccine var imidlertid ikke særlig effektiv, fordi influenzavirus i mellemtiden havde ændret karakter, og fordi vaccinen forårsagede mange tilfælde af overfølsomhedsreaktioner over for hønseæg.

Imidlertid førte studiet af influenzavirus til opdagelsen af dette virus' specielle karakter: På overfladen af influenzavirus findes såkaldte receptorer, der kan binde sig til overfladen af værtsorganismens celler. Denne binding er en forudsætning for at virus kan trænge ind i cellerne og formere sig. Værtsorganismen danner antistoffer mod disse receptorer og forhindrer derved bindingen af virus til cellerne. Dette er til fordel for værtsorganismen, men til ulempe for virus. Imidlertid sker der fra tid til anden ændringer i strukturen af receptorerne på influenzavirus. Man taler om *antigenic drift*, som betegner små ændringer, og *antigenic shift*, som betegner fundamentale ændringer.

Ved små ændringer som følge af antigenic drift kan virus angribe trods tidligere immunitet, men angrebene er ikke så omfattende, sygdommen relativt mild, og ny immunitet i befolkningen bygges hurtigt op. Dette er årsag til de tilbagevendende mindre influenzaepidemier som optræder med nogle års mellemrum. Ved antigenic shift er der tale om så radikale ændringer i virus' overfladestruktur, at det kan angribe uden hensyn til tidligere immunitet.



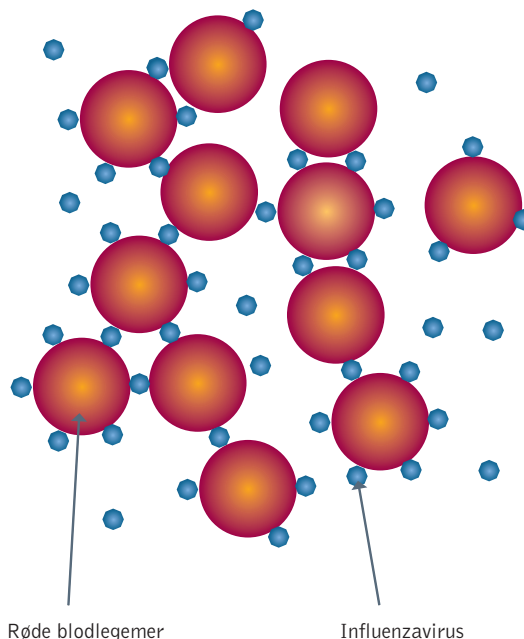
FIGUR 195

Skematisk tegning af influenzavirus. På overfladen af virus er der to forskellige såkaldte receptorer (N og H), som betinger virus' evne til at binde sig til værtsorganismens celler og trænge ind i dem.

Så er der mulighed for voldsomme, verdensomspændende epidemier, som kan være ledsaget af meget betydelig dødelighed. Den spanske syge i 1919 og den asiatiske influenza i 1957 er eksempler på sådanne epidemier.

Den influenzavaccine, man anvender i dag, indeholder antigener fra de forskellige virusstammer, der har forårsaget udbrud inden for de sidste år. WHO har etableret et verdensomspændende netværk af laboratorier, som til stadighed holder øje med, hvilke influenzavirus der er fremherskende. Statens Serum Institut har i mange år huset et af WHO's referencelaboratorier.

Influenzavirus angriber ikke blot mennesker, men også en række dyr, først og fremmest hønefugle og svin. Man mener, at virus kan ændre antigene egenskaber i tilslutning til epidemier blandt husdyr og derfra pludselig springe over til mennesker. Når dette sker, er det et spørgsmål, om man kan nå at påvise virus i tide og fremstille en effektiv vaccine og vaccinere hundreder af millioner mennesker



FIGUR 196

Virusbetinget hæmagglutination. Influenzavirus har specifikke receptorer, der betinger, at virus kan binde sig fast til røde blodlegemer. Som vist på tegningen kan dette få de røde blodlegemer til at klumpe sammen (agglutinere). Denne hæmagglutinationsreaktion kan anvendes til påvisning af influenzavirus. Reaktionen hæmmes af antistoffer mod influenzavirus (hæmagglutinationsinhibition).

i løbet af kort tid. Dette problem er endnu uløst, men Statens Serum Institut er med i det verdensomspændende beredskab.

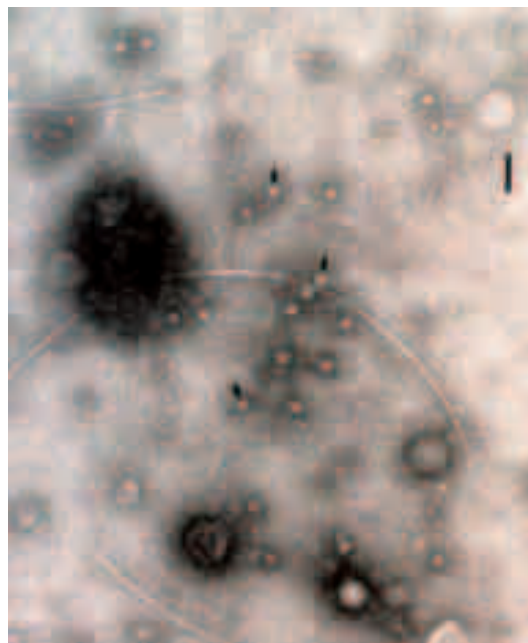
Nye immunologiske metoder til virologisk diagnostik

I løbet af de sidste 30 år er der fremkommet flere nye metoder, som har betydet store fremskridt inden for virusdiagnostikken og virusforskningen.

FIGUR 197

Ved elektronmikroskopi kan man se viruspartiklerne direkte. Billedet viser Calicivirus (den gruppe virus, som er årsag til Roskildesyge) i en afføringsprøve. Metoden er tidsrøvende, men benyttes i tilfælde, hvor andre metoder svigter.

Roskildesyge har i de seneste år optrådt i store udbrud blandt både patienter og personale på sygehuse. På billedet ses også nogle bakteriofager (partiklerne med hale).



Det, som har vanskeliggjort udforskningen af virus, er deres ringe størrelse, som gør, at kun de største viruspartikler kan ses ved almindelig mikroskopi. Ved elektronmikroskopi kan man se virus direkte, for eksempel i afføringsprøver (se figur 197).

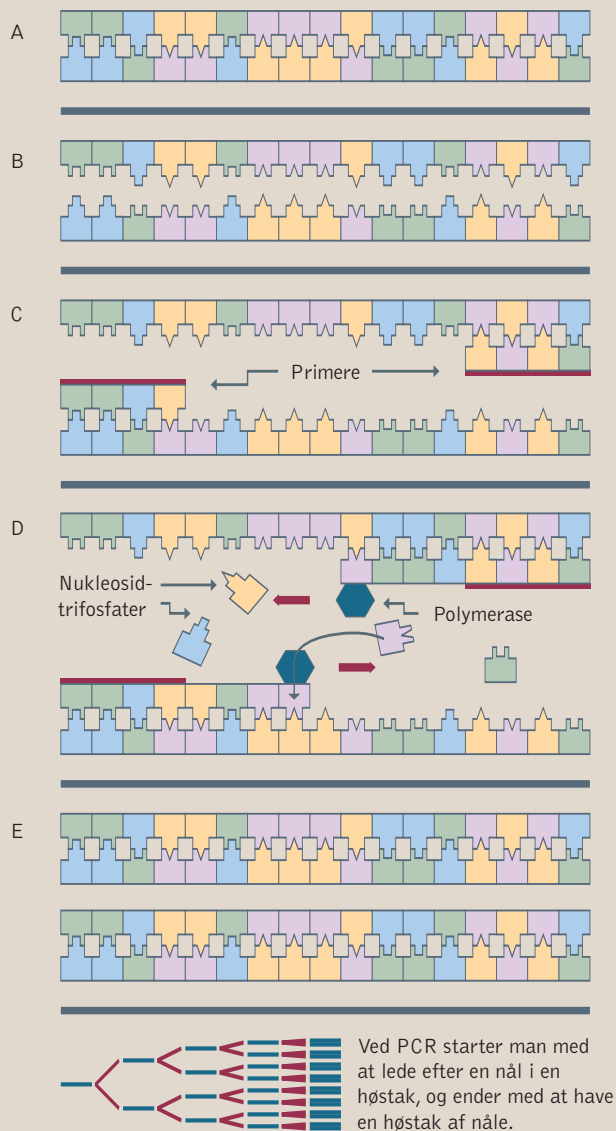
Ved fluorescensmikroskopi (se side 264) anvender man antistoffer imod virus. Disse antistoffer har man koblet til et fluorescerende farvestof, så man kan se dem i ultraviolet belysning. Når organismens celler inficeres med virus, overtager viruspartiklens genom styringen af cellen, således at den virusinficerede celle giver sig til at producere tusindvis af kopier af virus. En celle, der producerer virus, vil binde sådanne antistoffer og blive fluorescerende (selvlysende), så den kan ses ved fluorescensmikroskopi. Metoden anvendes til direkte påvisning af virusinficerede celler i luftvejssekret.

Ved ELISA (se side 265) anvender man en tilsvarende teknik. I stedet for at synliggøre antistof med et fluorescerende farvestof binder man et enzym til antistoffet. Man har valgt et enzym, som omdanner en ufarvet forbindelse til en farvet forbindelse. Ved ELISA anvender man ikke mikroskop, men en ELISA-reader, som er et instrument, der måler intensiteten af farven. Denne intensitet er et mål for antistofmængden.

ELISA har den store fordel, at metoden kan automatiseres, så man hurtigt kan undersøge mange prøver. Den anden store fordel er, at metoden giver et kvantitativt resultat. Det vil sige, at mængden af antistof udtrykkes i tal.

FIGUR 198

Princippet i PCR (polymerase chain reaction).



A

At lede efter et stykke DNA, f.eks. fra en mikroorganismes genom, er som at lede efter en nål i en høstak. Her er "nålen".

B

Ved varmebehandling skilles DNA-strengene ad.

C

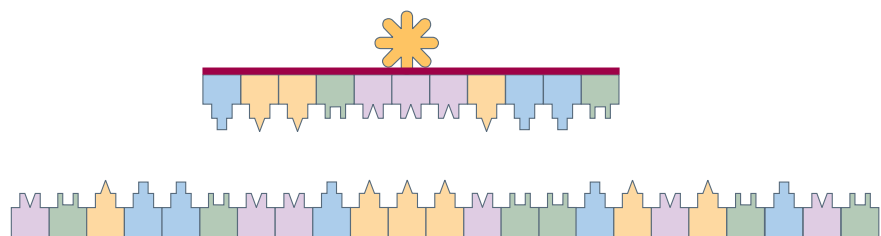
Når man derefter afkøler, kan strengene igen bindes til hinanden, men hvis man har tilsat stort overskud af "primere", der er korte stykker enkeltstrenget DNA, er det disse, der bindes til de tilsvarende sekvenser på hver deres streng.

D

Nu tilsættes *polymerease*, et enzym, som kan forlænge DNA-streng. Enzymet anvender de originale strengene som model for forlængelsen.

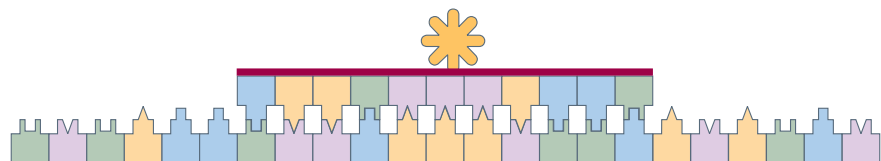
E

Herved er en DNA-dobbelstreng blevet til to identiske DNA-dobbelstrengene. En sådan cyklus varer ca. 5 min. og gentages 20 til 30 gange. Resultatet bliver ca. 1.000.000.000 kopier.

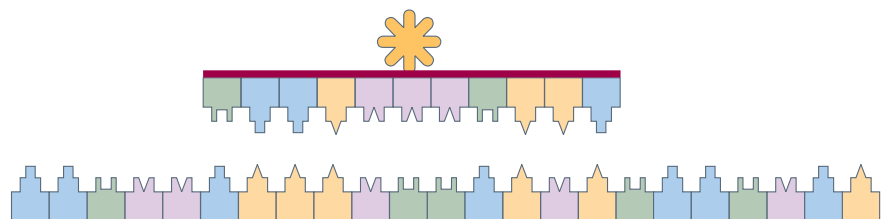


Probe bestående af et stykke DNA fra et kendt virus.
Proben er mærket med en radioaktiv markør eller med
et fluorescerende farvestof eller med et enzym

Enkelt DNA-streng fra ukendt virus



Her passer proben til det ukendte virus. Proben binder sig fast til DNA-strengen som tegn på identitet mellem probens DNA
og det ukendte DNA



Her passer proben ikke, ingen binding, ingen identitet

FIGUR 199
Princippet i DNA-
hybridisering.



FIGUR 200

ELISA for herpes simplex antigen. Hver
prøve anbringes i fire brønde. De to øver-
ste indeholder kontrolantistoffer. De to
nederste antistof mod herpes simplex
virus. Den gulbrune farve viser, at der har
været virus i prøven.

Med ELISA kan man påvise antistoffer over for et kendt virus i patientserum. Man kan også påvise virus, hvis man har fremstillet et antistof mod det pågældende virus.

ELISA er for tiden den helt dominerende metode inden for diagnostikken af virus-sygdomme.

RIA (*Radio Immuno Assay*, se side 266) er en tilsvarende teknik, hvor man mærker antistofferne med en radioaktiv isotop, som man siden kan spore med meget følsomt måleudstyr. RIA har tidligere været anvendt en del, men på grund af ulemperne ved at arbejde med radioaktive isotoper har man nu næsten forladt denne metode.

Har man antistoffer, kan man påvise virus; har man virus, kan man påvise antistoffer. Herved er virologerne kommet i besiddelse af en selvforstærkende teknik. Når man oven i købet nu kan fremstille monoklonale antistoffer (se side 272) mod virus, kan man yderligere gøre denne teknik specifik og følsom, idet man derved kan nå frem til at studere specifikke dele af virus, for eksempel overfladereceptorerne, der betinger virus' evne til at angribe bestemte celler. Man er efterhånden i besiddelse af antistoffer og tilsvarende virus-antigener, hvormed man kan diagnosticere praktisk taget alle de kendte virussygdomme.

Molekylærbiologiske metoder til diagnostik af virussygdomme

Med PCR (*Polymerase Chain Reaction*, se figur 199) er man inden for de sidste 15 år blevet i stand til at påvise *nukleinsyre* (DNA eller RNA), det vil sige selve arvematerialet. I virkeligheden påviser man ikke hele det store genom, men kun ganske korte stykker af genomet. Med PCR efterligner man cellernes egen måde til opbygning af nyt arvemateriale, som er en tro kopi af det allerede eksisterende materiale. Man har blot forøget hastigheden af denne *replikation* (kopiering), således at man ud fra en enkelt kopi kan fremstille millioner af kopier i løbet af få timer.

Med PCR kan man således påvise en enkelt eller ganske få viruspartikler i for eksempel blod eller afføring. Ved at anvende i forvejen kendte stykker af et virusgenom som *probe* (model for replikationen) kan man bestemme, hvilket virus man vil søge efter.

Ved hjælp af PCR kan man fremstille små stykker arvemateriale, som man kan anvende til *hybridisering* (sammenkobling). Arvematerialet findes som en såkaldt dobbeltspiral bestående af to strenge. Når cellen danner nyt arvemateriale spaltes de to strenge fra hinanden, og på hver af de enkelte strenge opbygges en ny streng, som er *komplementær* (passer sammen) til den oprindelige. Ved hybridisering prøver man om et stykke arvemateriale (en probe) fra et kendt virus passer til et stykke arvemateriale af et ukendt virus. Med en sådan

Danidas og Statens Serum Instituts biomedicinske projekt i Kina. Forfatteren underviser en gruppe kinesiske læger i laboratorieteknik. Den kvindelige læge i forgrunden er dr. She Bao-lan, som i Danidas laboratorium i Harbin fandt Shanghai-epidemiens årsag.

kendt probe kan man identificere et ukendt virus. Man har efterhånden opbygget et arsenal af prober, som passer til de forskellige virusarter (og andre mikroorganismer).

Arveanlæggene er bygget op af lange kæder bestående af fire forskellige grundelementer, som man kalder *nukleotider* eller baser. Den indbyrdes rækkefølge af disse baser bestemmer en levende organismes opbygning og funktion. Ved sekventering er man nu i stand til at bestemme rækkefølgen af baser (basesekvensen) i en mikroorganismes genom. Man behøver således ikke mere at gå vejen via immunologisk bestemmelse af mikroorganismernes bestanddele, men kan ved sekventering få indblik i det, vi kalder genbiblioteket (genomet), det vil sige en genetisk konstruktionstegning til hele mikroorganismen.

Sekventering kan i dag udføres fuldautomatisk, og ud fra genbiblioteket kan man få at vide, hvilket virus man har med at gøre, hvilken type det har, og hvordan resistensforholdene er over for antivirale kemoterapeutika.

Hele denne analyse kan udføres i løbet af 4-5 timer og på få genmolekyler af virus' nukleinsyre (DNA eller RNA). Man behøver ikke engang det intakte virus.

Leverbetændelse, smitsom gulsot

Leverbetændelse (hepatitis) er forårsaget af flere forskellige virus, og opklaringen af denne sygdoms-

domsgruppes årsager har været et immunologisk og molekylærbiologisk mesterstykke.

Smitsom gulsot, som nu betegnes hepatitis A, har været kendt og beskrevet siden oldtiden. Sygdommen optræder i epidemier, især under krigsforhold og efter naturkatastrofer. Den rammer især børn og unge og efterlader livsvarig immunitet. Her i landet var der store udbrud under og efter anden verdenskrig, og næsten alle, der har oplevet krigstiden, er stadig immune. Sygdommen smitter gennem vand og fødemidler, som er fækkalt forurenede. Den smitter i øvrigt kun fra syge til sunde ved intim kontakt. Sygdommen er selvbeholdende og fører ikke til vedvarende leverskader. Der forekommer kun få tilfælde her i landet, og de fleste af disse er importerede. Sygdommens forekomst her i landet overvåges af Epidemiologisk Afdeling. Sygdommen er umådeligt udbredt i verden. I Middelhavslandene og Mellemøsten har næsten hundrede procent af den voksne befolkning antistoffer. Der findes en vaccine bestående af inaktiveret virus. Den giver god beskyttelse og anbefales til rejsende i områder med dårlig vand- og levnedsmiddelhygiejne. Diagnosen stilles ved påvisning af antistoffer i blodet og virus i afføringen. Til opklaring af epidemier anvender Instituttet de ovenfor omtalte molekylærbiologiske metoder. Det er nødvendigt med et nationalt beredskab. Efterhånden som en større og større del af befolkningen vokser op uden kontakt med sygdommen, stiger risikoen for alvorlige epidemier.



I slutningen af 1980'erne var der en stor epidemi i Shanghai med over $1\frac{1}{2}$ million tilfælde. Denne epidemi blev opklaret af Danidas laboratorium i Harbin, Kina af dr. Shi Bao-lan, som ses på figur 201, og den serologiske diagnose stilles nu i Kina med et diagnostisk kit fremstillet af dr. Wang Ke-quian, som har studeret metoden hos dr. Bent Faber Vestergaard på Statens Serum Institut. Dette kit fremstilles på "Sino-Danish Biomedical Training Centre" i Beijing (se side 288).

Denne epidemi stammende fra muslinger, som blev avlet i havvand forurenede med spildevand. Der var mange sekundære tilfælde langs de kinesiske jernbaner, som førte flygtninge fra epidemien bort fra Shanghai. Disse tilfælde skyldtes smitte fra togtoiletternes afløb.

Siden 1994 har Statens Serum Institut i samarbejde med Kemisk Institut, Syddansk Universitet i Odense opbygget et hepatitislaboratorium og et hepatitisprojekt i Ægypten. Dette projekt er sponsoreret af Danida. Laboratoriet råder over udstyr til såvel immunologisk

som molekylærbiologisk diagnostik af virussygdomme, først og fremmest hepatitis.

Disse eksempler viser nytten af dansk ulandsbistand inden for epidemibekæmpelsens område.

Australia-antigen

Hepatitis B adskiller sig fra den oven for beskrevne hepatitis A. Den smitter kun gennem blod og serum og kan smitte ved samleje og fra mor til barn i tilslutning til fødslen.

Denne form for leverbetændelse blev først beskrevet i Bremen i 1833. Sygdommen brød ud blandt en stor gruppe skibsværftsarbejdere, som var blevet koppevaccineret. Til koppevaccine brugte man dengang "humaniseret lymfe". I stedet for at få vaccinelymfen fra kalve med kokopper anvendte man lymfen fra vaccinenpustler fra mennesker, som var vaccinerede (se side 130).

Denne humaniserede lymfe var tappet fra en person, som lang tid i forvejen havde haft gulsot. Senere fandt man flere udbrud af en lignende sygdom i tilfælde, hvor man havde anvendt serum eller blod fra mennesker, for eksempel i form af rekonvalescentserum eller ved blodtransfusioner, deraf navnet "serumhepatitis" eller "blodoverført hepatitis".

Alle forsøg på at påvise årsagen til denne sygdom var forgæves. Den kunne ikke overføres til forsøgsdyr, og virus kunne ikke dyrkes og ikke ses. Det store gennembrud skete i 1965, da Blumberg og kolleger i Australien fandt, at serum fra en patient med blødersygdom, som havde fået mange blodtransfusioner, indeholdt et antistof, som reagerede ved gelprecipitation med serum fra en indfødt australier. Det viste sig, at der i australierens serum fandtes et særligt antigen, og de følgende undersøgelser viste, at patienter, som havde fået mange transfusioner, eller som havde haft serumhepatitis, alle reagerede med dette antigen. Det blev kaldt "Australia-antigen".

Nu kunne man stille diagnosen på hepatitis B, og herved opklaredes smittemåder og smitteveje. Det viste sig, at Australia-antigen er små stykker af hepatitis B-virus' kapsid, som levercellerne vedbliver at producere i stor mængde efter infektion med hepatitis B-virus. Nu kalder man australia-antigen for *hepatitis B-surface antigen* (HBsAg). Senere har man påvist andre antigener fra hepatitis B-virus, således HBcAg (kerne antigen) og HBeAg. Disse antigener og deres tilsvarende antistoffer kan med ELISA og PCR påvises i løbet af få timer. Dermed kan diagnosen stilles og sygdomsforløbet og behandlingseffekten følges. Med disse metoder screener man også alt donorblod inden anvendelse.

Australia-antigenet er stadig aktuelt. Da det er en del af virus' ydre overfladestruktur, kan det anvendes til vaccination mod hepatitis B. Tidligere anvendte man antigenet oprenset

FIGUR 202

Statens Serum Instituts
HIV-laboratorium,
opført på rekordtid
og indviet 1986.

Foto: Bjørn Wennerwald.



direkte fra serum fra patienter med kronisk hepatitis B-virusinfektion. Nu anvender man Australia-antigen, som man ved genetisk rekombination har fået gærceller til at producere. Derved har man fået en effektiv vaccine mod hepatitis B, som i Danmark anvendes til at beskytte særligt udsatte, for eksempel visse kategorier af hospitalspersonale. I lande med høj forekomst af hepatitis B kan vaccinen med fordel anvendes mere generelt.

Konstruktionstegning til et ukendt virus

Med kendskab til hepatitis A og B og mulighed for at diagnosticere disse infektioner fandt man ud af, at der i tilslutning til blodtransfusioner og anden smitte via blod forekommer en hepatitisform, som man kalder for "non A non B hepatitis". Det er en langt alvorligere form, fordi den ofte giver anledning til kronisk leverbetændelse, skrumpelever og levercellekræft.

Man kan ikke dyrke dette virus, man har aldrig set det, det kan ikke overføres til dyr, og da man ikke har virusantigen, kan man ikke påvise antistoffer. Men man kendte sygdommen og vidste, at den kunne overføres med blod. Et par store amerikanske bioteknologifirmaer gik sammen om at gennemsøge serum fra patienter for stykker af DNA eller RNA, som var fremmede for det menneskelige genom. Efter millioner af undersøgelser med PCR, sekventering og hybridisering stod man

med brikkerne til et af verdens største puslespil. Med anvendelse af gigantisk computerkraft er det nu lykkedes at beskrive den ukendte viruspartikels genom. Ud fra genomet har man siden konstrueret viruspartiklens strukturer. Selv om man aldrig har set det, ved man nu, hvordan dette virus ser ud. Man har dets konstruktionstegninger i alle detaljer, kan producere dets antigener, hvormed man nu kan stille diagnosen serologisk, og man kan påvise virus ved hybridisering med konstruerede prober.

Dette virus har fået betegnelsen hepatitis C-virus. Man forsøger at udvikle en vaccine til anvendelse i lande, hvor dette virus er meget udbredt, og hvor levercellekræft forekommer med en hyppighed, som er 300-400 gange større end her i landet.

Siden hen er der påvist flere andre hepatitisvirus, og med den moderne teknologi beskrives nye virus og nye infektioner med en hastighed, som tager vejret fra en ældre mikrobiolog!

AIDS og HIV

I løbet af foråret og sommeren 1981 bemærkede man en besynderlig ophobning af *Kaposi sarkom* (en sjælden kræftform) og lungebetændelse med *Pneumocystis carinii* (en sjælden form for kronisk lungebetændelse forårsaget af en svamp) blandt yngre homoseksuelle



FIGUR 203
Arbejde med HIV i
klasse III laboratoriet.

mænd i New York, Los Angeles og San Francisco. Man fandt frem til, at alle patienterne som fællestræk havde voldsomt nedsat immunitet. Senere på året fandt man lignende tilfælde blandt patienter med blødersygdom, som havde modtaget mange blodtransfusioner. Man blev således klar over, at det var en smitsom sygdom, som kunne overføres med blod og ved seksuel kontakt. Sygdommen blev derfor benævnt AIDS (*Acquired Immuno-deficiency Syndrome*). Snart efter fandt man de første patienter uden for USA, i Danmark i sommeren 1982. Det stod derfor klart, at det var en udbredt sygdom, og at man stod lige ved begyndelsen af en epidemi.

Man kendte ikke sygdommens årsag, men da det var en smitsom sygdom, som på daværende tidspunkt var 100% dødelig, satte man alt ind på at påvise årsagen, og allerede i 1984 påviste en amerikansk og en fransk forskergruppe uafhængigt af hinanden det virus, som er årsag til sygdommen. Virus er et såkaldt *retrovirus*, som anvender RNA (*ribonukleinsyre*) i sit genom i stedet for DNA (*deoxyribonukleinsyre*), som udgør genomet i alle celler.

Derefter tog det kun godt et årstid at udvikle diagnostiske metoder til påvisning af virus og antistoffer. Virus blev benævnt HIV (*Human Immunodeficiency Virus*).

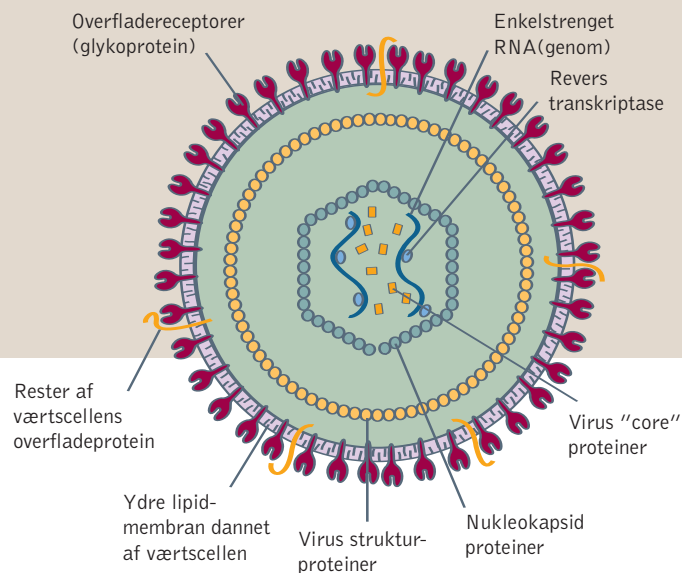
På Statens Serum Institut reagerede man meget hurtigt. Overlæge Bent Faber Vestergaard tog til CDC (Centers for Disease Control) i Atlanta, USA, og hjembragte virus. I løbet af

mindre end et år havde han udviklet ELISA-metoden til påvisning af såvel virus som antistoffer hos patienterne. Arbejdet startede i Tuberkuloseafdelingen, hvor man rådede over laboratoriefaciliteter, der muliggjorde arbejde med farlige mikroorganismer. Allerede i 1985 indførte den nye afdeling en såkaldt konfirmatorisk test (konfirmere = bekræfte), med hvilken man kunne fastslå diagnosen HIV-infektion med fuldstændig sikkerhed i tilfælde, hvor screeningsmetoden havde givet positivt resultat. Tidligt på året 1986 var der etableret et fuldt monteret sikkerhedsklasse III laboratorium i en ny selvstændig bygning, hvor man kunne arbejde på forsvarlig vis med dette nye virus.

Når disse forhold fremhæves her, er det, fordi de viser, hvor væsentligt det er at have et nationalt beredskab i form af et aktivt forskende institut med veluddannede medarbejdere. Danmark er af denne grund blandt de lande, hvor man først kom i gang med at stille diagnosen og opbygge en strategi til bekæmpelse af sygdommen.

En verdensomspændende epidemi

HIV er kun i stand til at trænge ind i og formere sig i de såkaldte CD4-celler, også kaldet T-hjælper celler. Det er celler, som er af afgørende betydning for immunsystemets funktion, særlig den del af immunsystemet, der beskytter os mod infektioner med mikroorga-



FIGUR 204
Humant immundefekt virus,
HIV. Skematisk tegning,
som viser virus opbygning.

nismer, som formerer sig inde i vores celler, for eksempel tuberkelbakterier og virus. Infektionen har et akut stadie med influenzalignende ssymptomer. Derefter kan der gå måneder til år, før sygdommen på ny bryder ud. I hele denne periode formerer virus sig stadig, og patienten er hele tiden smittefarlig. På et tidspunkt er der ødelagt så mange CD4-celler, at immunsystemet bryder sammen, og patienten bukker under for sekundære infektioner og forskellige kræftformer.

Sygdommen er ikke særlig smitsom. Den smitter kun via blod og ved specielle former for seksuel kontakt samt ved overførsel fra mor til barn i tilslutning til fødsel og amning. Derfor troede man, at det var muligt at begrænse udbredelsen ved oplysningskampagner og ved at forhindre overførslen via blod. Denne strategi har vist sig effektiv i velfungerende samfund som Danmark.

Men strategien har ikke været effektiv i udviklingslandene. I løbet af de tyve år, man har kendt HIV-infektionen, har sygdommen

bredt sig over hele verden. Dens epidemiologi har ændret sig, idet der nu i flertallet af tilfælde er tale om smitte ved heteroseksuel kontakt. Der er nu på verdensplan mere end hundrede millioner tilfælde, og epidemien breder sig stadig, særligt i landene syd for Sahara i Afrika, i Sydamerika og i Fjernøsten. Den har nu taget karakter af en klassisk epidemi, idet den fortrinsvis angriber fattige og i forvejen nødlidende befolkningsgrupper.

I de hårdest angrebne områder bryder økonomien sammen, dermed fødevareproduktionen, sundhedsvæsenet og uddannelsessystemet. På den måde bliver epidemien selvforstærkende. Sammen med HIV-epidemien breder sygdomme som tuberkulose og tyfus sig. Hvor disse sygdomme tidligere var bragt under en vis kontrol, breder de sig nu på ny.

Kan HIV-epidemien bekæmpes?

De klassiske metoder til bekæmpelse af epidemier består i at begrænse smitten, opspore og isolere smittebærere, behandle sygdommen og vaccinere befolkningen.

Begrænsning af smitten kræver oplysning og bistand på alle områder. Det er en formidabel opgave, som i bedste fald vil tage mange år at gennemføre. Isolation af smitekilder er en vanskelig opgave. Selv om man kan stille diagnosen og påvise smittebærerne, kan man ikke isolere disse. Det ville betyde at isolere mennesker resten af deres tilværelse. Imidlertid kan man nå langt ved oplysning om sikker seksuel adfærd.

Allerede i slutningen af firserne lykkedes det at fremstille flere kemoterapeutiske midler med virkning på HIV. Det viste sig imidlertid hurtigt, at virus ligesom bakterier kan blive resistente. Ved at kombinere flere forskellige midler kan man imidlertid forhindre resistensudviklingen og om ikke helbrede patienterne så i hvert tilfælde holde dem symptomfri og nedsætte smitefaren meget betydeligt. Denne strategi har vist sig meget effektiv i lande som Danmark, hvor man har råd til at gennemføre behandlingen, er i stand til at kontrollere den og kan motivere befolkningen til smitteopsporing og behandling.

Statens Serum Institut har i denne forbindelse en stor international forpligtelse som et af de relativt få steder i verden, hvor man nu er i stand til ved molekylærbiologiske metoder at påvise HIV og bestemme følsomheden over

for de kemoterapeutiske midler. Denne undersøgelse kan gennemføres på få timer, og processen er automatiseret. Med denne diagnostiske procedure er man i samarbejde med klinikere og epidemiologer her i landet og i udlandet i gang med at finde frem til den optimale behandlingsstrategi. Det sker i kapløb med tiden, idet ukontrolleret behandling fører til resistensudvikling, og resistente virusstammer hurtigt kan spredes og ødelægge de fremtidige forhåbninger til behandlingen.

Det har været vanskeligt at fremstille en effektiv vaccine over for HIV. Alle de sædvanlige metoder til vaccinefremstilling har været resultatløse. Man er nu flere steder i verden ved at gennemføre klinisk afprøvning af nye vacciner. Resultaterne er lovende, men gennemprøvning med henblik på sikkerhed og effekt vil tage lang tid. Også på dette område deltager Statens Serum Institut i udviklingen. I samarbejde med Københavns Universitet, Danmarks Tekniske Universitet og det private firma Bavarian Nordic arbejder man på at fremstille en HIV-vaccine.

Selv om vi står midt i en af de frygteligste katastrofer, som infektionssygdomme hidtil

FIGUR 205
Sukkerstykke med indstøbt
glasrør med miltbrand
og snive, et af de første
eksempler på biologisk terror.
Tilsvarende sukkerstykker
skulle gives til heste og dermed
lamme den russiske krigsmaskine
under første verdenskrig.



har forårsaget, er der grund til optimisme. HIV-epidemien har medvirket til en oprustning inden for den mikrobiologiske teknologi, som vil kunne hjælpe os ved fremtidige udfordringer fra såvel kendte som hidtil ukendte infektionssygdomme.

Biologisk krigsførelse og -terror

Under første verdenskrig foretog Serum-instituttets direktør dr. Thorvald Madsen flere rejser til Rusland for Røde Kors. Fra én af disse rejser hjembragte han materiale, som bevis på et af de tidligste forsøg på biologisk terror. I Røde Kors pakker fra Tyskland til tyske krigsfanger i Rusland blev der fundet uskyldigt udseende sukkerstykker, som viste sig at indeholde tilsmedede glaser med miltbrandsporer og snivebakterier. Snive er en pestlignende sygdom, der især angriber heste. Hensigten var, at krigsfangerne skulle give sukkeret til heste og derved sprede en epidemi blandt heste og kvæg, som kunne lamme den russiske krigsførelse. Af ukendte grunde mislykkedes anslaget.

Siden har der været gjort mange forsøg på at sprede sygdomsfremkaldende mikroorganismer for at svække modstanderen under krige. Der er udviklet de frygteligste mikroorganismer med denne hensigt, og der er stadig nationer, som har sådanne biologiske våben på lager, og som kan tænke sig at anvende dem. At

truslen er meget reel, viste den bevidste spredning i USA i 2001 af miltbrand gennem breve indeholdende miltbrandsporer.

For at imødegå denne form for terror er det nødvendigt at opbygge et effektivt forsvar. Hertil er den moderne bioteknologi af stor værdi, fordi man hurtigt kan identificere sygdomsfremkaldende mikroorganismer, resistensbestemme dem og typebestemme dem. Dette kan gøres uden at opformere mikroorganismerne. Man kan foretage undersøgelsen med genteknologiske metoder på materiale, som man i forvejen har inaktiveret, for eksempel ved autoklaving. Typebestemmelsen kan foretages med så stor nøjagtighed, at man vil kunne opspore spredningskilden.

Regeringen har pålagt Statens Serum Institut at opbygge et beredskab mod biologisk terror, en opgave, som for øjeblikket er ved at blive udført.

Det bedste beredskab består dog i det net af veluddannet personale, som er spredt ud over landet: Læger, sygeplejersker, mikrobiologer og laboratorieteknikere. Dette net har vist sig at kunne håndtere de farligste sygdomsfremkaldende mikroorganismer, som naturen har kunnet frembringe. Naturen er i denne henseende en dreven terrorist.



FIGUR 206
Patient med miltbrand. Patienten var indlagt på Blegdamshospitalet i begyndelsen af 1960'erne. Hun havde pådraget sig smitten ved at vaske sin mands skødeskind (han var skomager, og miltbrandsporer kan findes i importerede dyreskind). Diagnosen blev stillet, patienten behandlet og helbredt, og ingen andre blev smittet.



KVINDE 29 AAR SEPSIS PYEMI STAFYLOCOCCUS AUREUS I BLODET STOP
KRAFTIG KEMOTHERAPI UDEN VIRKNING STOP SYG 3 UGER STOP



FRA PENICILLIN TIL PLASMIDER
DEN DANSKE MODEL



Det klinisk mikrobiologiske speciale under udvikling

Infektionssygdommene har ændret karakter

FIGUR 207
H.C. Andersen læser eventyr for en syg pige. De fleste infektionssygdomme i barnealderen er i dag lette virussygdomme, som er overstået på få dage. For disse sygdommes vedkommende er eventyr bedre end antibiotika. Malet af E. Jerichau-Baumann.

Inden for de hundrede år, hvor Statens Serum Institut har eksisteret, har infektionssygdommene ændret karakter. Dette er sket gradvist og umærkeligt; men ændringen er af fundamental karakter og tæt forbundet med vores anstrengelser for at bekæmpe infektionssygdommene.

De infektionssygdomme, som var fremherskende omkring 1900-tallet, som for eksempel difteri, tyfus og tuberkulose, var forårsaget af smitte med sygdomsfremkaldende (*patogene*) mikroorganismer. Smitten stammede fra andre mennesker, og sygdommene angreb i forvejen

raske personer, som regel børn og unge, som endnu ikke havde haft sygdommene, og som derfor ikke var blevet immune.

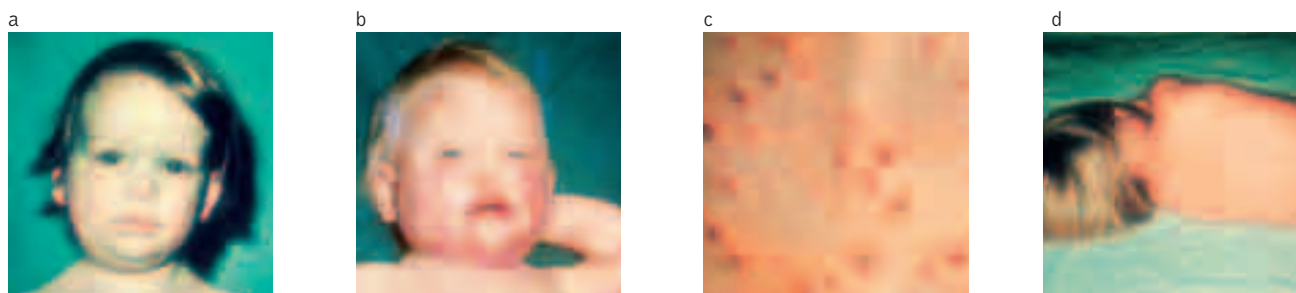
De infektionssygdomme, som er fremherskende i dag, er ofte forårsaget af mikroorganismer, som tilhører vores egen flora. Det vil sige mikroorganismer, som normalt findes på vores hud og slimhinder samt i tarmkanalen. De er ikke i stand til at angribe den raske værtsorganisme; men kan kun forårsage infektioner hos den svækkede værtsorganisme, eller hvis de indføres på steder i organismen, hvor de ikke findes normalt, for eksempel i operationssår eller i urinvejene. De er som regel resistente over for et eller flere antibiotika og optræder ofte som hospitalsinfektioner.

Ændringen i infektionsmønsteret har fundet sted over alt i verden, men først og mest udtalt i de udviklede lande og senest og endnu ikke så udtalt i de underudviklede og fattigste lande. Det er en ændring på godt og ondt, hvor den gode side heldigvis er den helt overvejende.

Lad os se på den gode side først!

Bekæmpelsen af infektionssygdommene, som er Statens Serum Instituts hovedopgave, og som er temaet for denne bog, har som nævnt i indledningen medført en voldsom reduktion i forekomsten af de klassiske infektionssygdomme. Der er al mulig grund til at tro, at





FIGUR 208

Sygdomme, som nu er sjældne, og som formentlig vil forsvinde helt i løbet af få år som følge af vaccination:

- (a) fåresyge
- (b) mæslinger
- (c) skoldkopper
- (d) røde hunde

denne udvikling vil fortsætte. Bedre vacciner, mere effektive vaccinationsmetoder og bedre muligheder for vaccination af befolkningerne i de fattige lande, bedre vand- og levnedsmiddelhygiejne, bedre ernæring, bedre boligforhold og bedre uddannelse er faktorer, som vil forstærke hinanden og formentlig føre til en effektiv bekæmpelse af de klassiske infektionssygdomme også på verdensplan.

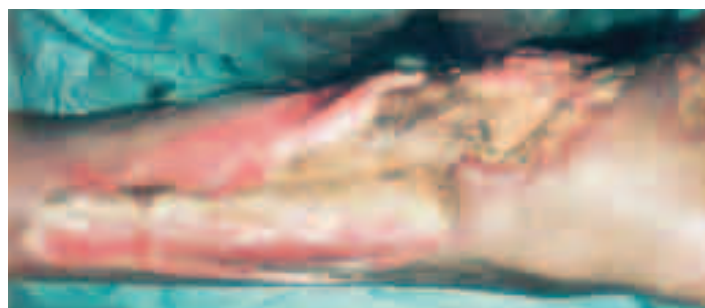
Så kommer vi til den dårlige side!

Problemerne er tæt forbundet med indførelsen af antibiotika i behandlingen af infektionssygdomme. I langt de fleste tilfælde er behandling med antibiotika vellykket. Behandlingen fører til hurtig helbredelse og nedsætter risikoen for udbredelse af smitten til andre.

Imidlertid sker det ikke så sjældent, at bakterierne bliver *resistente* (modstandsdygtige) over for antibiotika. De resistente bakterier bliver ikke udryddet under behandlingen, men har større chancer for at overleve og sprede sig til andre mennesker.

Når vi anvender antibiotika, har de resistente bakterier et særligt fortrin frem for de følsomme: de *selekteres* (udvælges). Med antibiotika har vi således gode midler til at behandle patienterne, men desværre også store muligheder for at påvirke mikroorganismene i uheldig retning. Jo større mængder og jo flere forskellige antibiotika vi anvender, des mere begrundes vi de resistente mikroorganismer, som breder sig på de følsommes bekostning.

Det er galt nok, at vi på denne måde gør mikroorganismene mere og mere resistente. Men værre er det, at vi også gør dem mere og

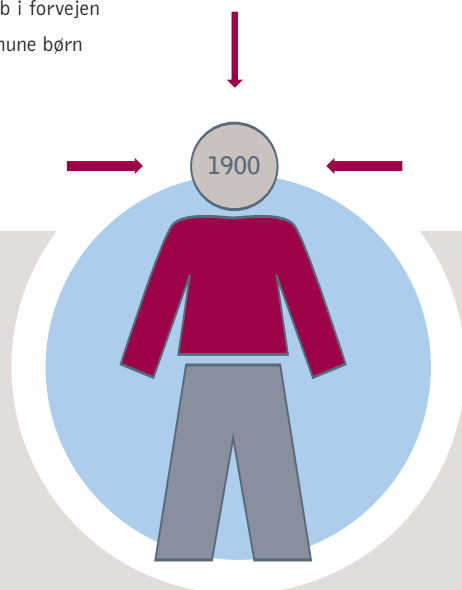


FIGUR 209

Sårinfektion i skinnebessår hos patient med sukkersyge. Patienten har en alvorlig grundsygdom, som let fører til infektion, ofte med resistente bakterier. Typisk eksempel på et nutidigt infektionsproblem. (Efter god behandling af sukkersygen, antibiotisk behandling og hudtransplantation kom patienten sig.)

FIGUR 210

Infektionssygdommene har ændret karakter. Tidligere var de fleste infektionssygdomme forårsaget af udefra kommende smitte med sygdomsfremkaldende mikroorganismer, som ofte angreb i forvejen raske, ikke immune børn og unge.



mere ondartede. Da vi fortrinsvis behandler de patienter, der er mest syge, selekterer vi de resistente bakterier blandt de mest ondartede.

Hvor ondartet en mikroorganisme er i forhold til værtsorganismen, er et sammensat begreb, som vi benævner *virulens*. Virulensen kan for eksempel bestå i dannelsen af toksin, evnen til at undgå de hvide blodlegemer eller evnen til at formere sig særlig hurtigt. I et senere kapitel (side 233-234) vil disse mekanismer blive beskrevet nøjere, men på nuværende tidspunkt er det nok at konstatere, at de resistente bakterier i almindelighed er mere virulente, mere ondartede, end de følsomme.

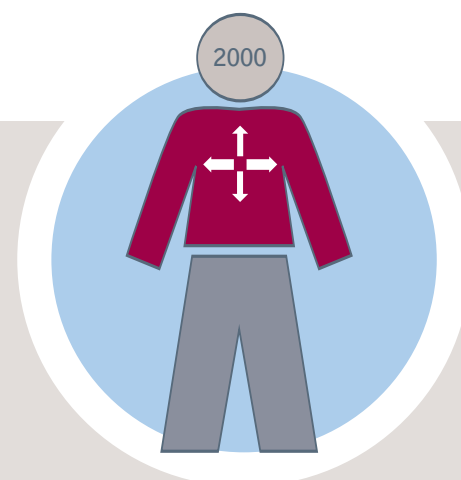
Hvilken rolle har Statens Serum Institut spillet i dette forløb, og hvorledes har det påvirket Instituttet?

Nu er de fleste alvorlige infektioner forårsaget af mikroorganismer, som tilhører vores normale flora, og som kun angriber i forvejen svækkede, ofte ældre mennesker.

Penicillin er ikke noget for Statens Serum Institut!

Flere forskere, deriblandt Pasteur, Dubos og Salomonsen, havde bemærket, at mikroorganismerne ofte bekæmper hinanden med såkaldte antibiotiske midler, ofte i form af enzymer, som opløser de andre bakteriers cellevæg eller forhindrer deres vækst og formering.

I 1928 fandt den engelske bakteriolog Alexander Fleming et antibiotikum, som han kaldte penicillin efter den skimmelsvamp, *Penicillium notatum*, der danner det. Det var vanskeligt at producere og renfremstille tilstrækkeligt penicillin til at behandle blot nogle få patienter, og det var først efter udbruddet af 2. verdenskrig, at det lykkedes englænderne



FIGUR 212
Flemings særtryk.



FIGUR 211
Penicillinets opdager,
Sir Alexander Fleming i sit
laboratorium på St. Marys
Hospital, London 1928.



og amerikanerne ved et storstilet samarbejde mellem flere medicinalfabrikker at fremstille penicillin i stor målestok. De fantastiske resultater, som man opnåede ved at behandle sårede soldater med penicillin, blev omtalt i krigsbuletinerne og nævnt i foråret 1942 i udsendelserne fra England: "BBC kalder Danmark".

K.A. Jensen, som er omtalt i afsnittet om tuberkulose, efterfulgte i 1941 Oluf Thomsen som professor i almindelig pathologi og leder af Universitetets Institut for Almindelig Pathologi, den lærestol og det institut, som Salomonson fik oprettet i 1910.

Som så mange andre aflyttede K.A. Jensen denne udsendelse og fortalte familien rundt om søndagens frokostbord, at han havde besøgt Fleming i hans laboratorium på St. Marys Hospital i 1929. Forfatteren (søn af K.A. Jensen), som dengang var 14 år, fulgte med fra embedsboligen over på Institutet, hvor K.A. Jensen satte substratskåle op i laboratoriet og lod dem stå åbne i en times tid for at fange de svampesporer, der måtte være i luften. Næste søndag gik vi på ny over i laboratoriet for at se på skålene, som nu havde henstået i termostat i en uge. Der var mange svampekolonier på overfladen af substratet. En af kolonierne var grøngul med hvidt "skæg" (*luftmycelie*), og i skægget sad der små gullige dråber. K.A. Jensen rendyrkede de forskellige skimmelsvampe, i alt et par hundrede stykker. Den med de gullige dråber kaldte han "nummer 1". Med bemærkningen: "Lykken er en blomme, den sidder i rumpen på



FIGUR 213

K.A. Jensen med penicillinsvamp, 1944.



FIGUR 215
Resistensbestemmelse fra 1948
med K.A. Jensens lap-metode.
Her har man forbehandlet sub-
stratpladen med antibiotika
opsuget på filtrerpapirskiver.
Efter henstand i køleskab i et
par timer er antibiotika suget
ned i pladen, papirskiverne fjer-
nes, og pladen tilsås med prøve-
materiale, i dette tilfælde pus
fra en byld. Efter 12 timers
dyrkning kan man aflæse resul-
tatet. Såvel hvilke bakterier der
er vokset frem, som deres
resistens.

somme,” forlod han laboratoriet, så vi kunne nå at komme til fodboldkamp.

Det viste sig, at stamme ”nummer 1” producerede meget store mængder penicillin. Det var et lykketræf, især i betragtning af at der senere blev rendyrket adskillige tusinde skimmelsvampe, uden at man fandt en bedre. Det var derimod ikke et lykketræf, at K.A. Jensen og medarbejderne på Institut for Almindelig Pathologi var i stand til uden hjælp udefra at producere og oprense tilstrækkeligt penicillin til at prøve det, først på substratplader med bakterier, så på forsøgsdyr og dernæst på raske forsøgspersoner. Herefter blev de første patienter i foråret 1943 behandlet med det danske penicillin.

Da man jo ikke fortsat kunne producere penicillin på et universitetsinstitut, henvendte K.A. Jensen sig til direktør Jeppe Ørskov på Statens Serum Institut. Ørskov mente ikke, at det var en opgave for Instituttet, og i øvrigt var det vanskeligt under krigen og den tyske besættelse at skaffe råvarer til en produktion. Sundhedsstyrelsen henviste til medicinalindustrien og arrangerede et møde med repræsentanter for de danske medicinalfabrikker. De kunne dog ikke enes om et samarbejde. K.A. Jensen havde i forvejen et samarbejde med Løvens Kemiske Fabrik vedrørende gennemprøvning af stoffer mod tuberkelbakterier. Nu trådte fabrikant Knud Abildgård fra ”Løven” til, han stillede fabrikkens ressourcer til rådighed, og ved kri-



FIGUR 214
Telegrafisk anmodning om penicillin
til en 29-årig kvinde med stafylokok-
blodforgiftning, november 1944.

gens afslutning produceredes dansk penicillin i tilstrækkelig mængde til at dække hjemmemarkedet. Danmark var det eneste land uden for England og Amerika, der producerede penicillin ved krigens afslutning. Den danske produktion var konkurrencedygtig, og efter nogle få år dækkede Løvens Kemiske Fabrik en stor del af verdensmarkedet.

Spiren til klinisk mikrobiologi

Fra første færd var det K.A. Jensen, der fordelte de sparsomme mængder penicillin, der var til rådighed. Det var vigtigt, at der kun blev anvendt penicillin til de alvorligste infektioner, der ikke kunne behandles på anden måde, for eksempel meningitis og blodforgiftning. Var der mangel på penicillin fik børn fortrinsret, og man søgte at behandle med mindst mulige doser og i kortest mulig tid.

At Danmark selv kunne producere penicillin betød, at vi på et tidligt tidspunkt efter krigen fik tildelt ret store rationer af de øvrige antibiotika, der kom frem på dette tidspunkt: streptomycin, aureomycin og chloromycetin. Da K.A. Jensen og hans medarbejdere på Institut for Almindelig Pathologi havde erhvervet betydelige erfaringer i penicillinbehandling, anmodede Sundhedsstyrelsen K.A. Jensen om at forestå fordelingen af antibiotika i de første efterkrigsår og om at udarbejde retningslinierne for antibiotisk behandling.

For at kunne styre behandlingen var det nødvendigt at kunne stille den bakteriologiske diagnose og bestemme, om de fundne bakterier var følsomme over for de forskellige midler. Det var dengang reglen, at langt de fleste bakterier var følsomme. Det, man var på jagt efter, var de resistente bakterier, som fremkom med stigende hyppighed. Derfor kom bestemmelsen af følsomheden over for antibiotika til at hedde "resistensbestemmelse" (*sensitivity testing* på engelsk). Allerede i 1943 havde K.A. Jensen udarbejdet en metode til hurtig resistensbestemmelse af bakterierne over for penicillin. Denne blev nu udvidet til også at omfatte de nye antibiotika.

Der samledes snart en flok unge læger på universitetsinstituttet, som skrev doktorafhandlinger om den kliniske anvendelse af penicillin, om optagelse, fordeling i organismen, udskillelse, doseringsskemaer og virkning på en lang række infektionssygdomme. Det var her, klinikerne kunne få hurtig hjælp og gode råd vedrørende antibiotikabehandling, og det var her til, at de sendte prøverne fra patienterne.

Statens Serum Institut mistede hurtigt terræn på hele dette område, hvilket af let forståelige grunde gav anledning til misstemning. På Institut for Almindelig Pathologi oprettedes en klinisk mikrobiologisk afdeling med lektor Knud Riewerts Eriksen som leder. Afdelingen modtog primært prøver fra Rigshospitalet, men efterhånden også fra hospitaler i hele landet. Lokale bakteriologiske laboratorier, som allerede

FIGUR 216

Preben von Magnus, Statens Serum Instituts direktør fra 1959-1973, gennemførte decentraliseringen af den kliniske mikrobiologi under Instituttets kontrol.



fundtes i tilslutning til epidemiafdelingerne på Marselisborg, Odense og Frederiksberg hospital samt på Blegdamshospitalet begyndte at undersøge kliniske prøver og udføre resistensbestemmelser.

Fra Statens Serum Institut hævdedes det, at det klinisk mikrobiologiske arbejde udførtes af amatører uden bakteriologisk skoling, at metoderne var primitive og svarene upålidelige. Man undersøgte kun prøverne for enkelte bakteriearter, og man foretog ikke en korrekt identifikation af de fundne bakterier.

Fra klinikernes side hævdedes det, at undersøgelsen af prøver på Statens Serum Institut tog for lang tid, man undersøgte alle bakterier i prøven, også dem, som man anså for forureninger, man foretog ikke resistensbestemmelse, og man havde mistet den tidligere så gode kontakt til klinikken.

Statens Serum Institut opretter klinisk mikrobiologiske regionalafdelinger

Direktør Jeppe Ørskov var modstander af at decentralisere den mikrobiologiske diagnostik. Han var bange for, at man ville miste det epidemiologiske overblik, og at man ville sænke standarden af undersøgelserne og hæmme forskning og udvikling på området. Udviklingen af lokale laboratorier lod sig dog ikke standse. Preben von Magnus, som afløste Ørskov som direktør i 1959, indså, at der kun var ét at gøre: Den kliniske mikrobiologi måtte udbygges, men udbygningen måtte foregå på kontrolleret måde og foretages af Statens Serum Institut.

På initiativ af Preben von Magnus, overlæge Juel Henningsen fra Sundhedsstyrelsen og overlæge Hans Lautrop fra Instituttets



FIGUR 217

Aksel Stenderup, Aarhus Universitet, Hans Lautrop, Statens Serum Institut, og Knud Riwerthsen, Rigshospitalet, ved en mikrobiologkongres i 1964. Tre pionerer, som spillede en væsentlig rolle ved oprettelsen af specialet klinisk mikrobiologi.

FIGUR 218
Mikroskopi er et væsentligt
hjælpemiddel til hurtig
diagnostik. Her underviser
forfatteren i mikroskopisk
undersøgelse for tuberkel-
bakterier i Habin i Nordkina.
Direkte mikroskopi af opspyt
er den hurtigste og billigste
metode til opsporing af
smittefarlige patienter.

Diagnoseafdeling besluttede man i 1962 med tilslutning fra Finansudvalget og Folketingets tilsynsførende ved Institutttet at oprette mikrobiologiske regionalafdelinger i Odense, Århus og Ålborg og ved enkelte hospitaler i København: Blegdamshospitalet, Bispebjerg hospital og Frederiksberg hospital.

Efterhånden blev der også oprettet afdelinger i flere amter, således i Vestsjællands Amt, Storstrøms Amt, Vejle Amt og Ringkøbing Amt. Oprettelsen af regionalafdelinger skete så hurtigt, som det var muligt at skaffe veluddannede speciallæger, og så hurtigt, som man kunne skaffe lokaler og økonomiske resourcer.

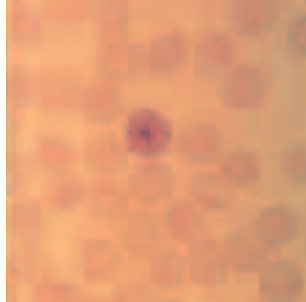
Lautrop afholdt 3-ugers kurser i diagnostisk bakteriologi og der blev oprettet såkaldte

rotationsstillinger ved Statens Serum Institut, hvor de nye kliniske mikrobiologer kunne gennemgå en postgraduat uddannelse i Institutkets forskellige afdelinger.

Institutkets tekniske afdelinger bistod ved indretning af regional-afdelingerne, indkøbsafdelingen og bogholderiet sørgede for hjælp til de nybagte overlæger, og substratafdelingen og dyreafdelingen forsynede afdelingerne med ensartede substrater af høj og kontrolleret kvalitet.

Kort sagt fik de nye regionalafdelinger optimale forhold i Statens Serum Instituts regi. Flere af de kliniske mikrobiologer (blandt andet forfatteren) var fra begyndelsen skeptiske over for tanken om Statens Serum Institut som moderorganisation for klinisk mikrobiologi,





FIGUR 219

Direkte mikroskopi af patientprøver kræver, at mikrobiologen har kontakt til de kliniske læger og er informeret om problemstillingen. Metoden er tidsrøvende og egner sig ikke til centralisering af prøvebehandlingen. Til gengæld resulterer den ofte i, at man umiddelbart kan stille en diagnose og starte en behandling, som ofte haster meget. Her to eksempler: Øverst malariaparasit i udstrykningspræparat, nederst dysenteri-amøbe i afføring.

men den hjertelige modtagelse, vi fik, og den store hjælpsomhed og imødekommenhed, vi mødte, gjorde os hurtigt til loyale "seruminstitutfolk", og sådan betragter vi stadig os selv, takket være først og fremmest Preben von Magnus og Hans Lautrop.

Københavns Amt og senere Frederiksborg Amt valgte selv at udbygge den kliniske mikrobiologi uden tilknytning til Statens Serum Institut.

Klinisk mikrobiologi bliver anerkendt som lægevidenskabeligt speciale

Specialet klinisk mikrobiologi blev formelt oprettet i 1966 ved en bekendtgørelse fra Indenrigsministeriet. Året efter kom Sundheds-

styrelsens bekendtgørelse om uddannelse af speciallæger. Inden da var en del af de mikrobiologer, som havde beskæftiget sig med specialet, blevet speciallæger på en overgangsordning. En væsentlig del af speciallægeuddannelsen består i en teoretisk og praktisk uddannelse under en to-årig ansættelse i en uddannelsesstilling ved Statens Serum Institut. Der ansættes hvert år 3-4 uddannelsessøgende læger i disse stillinger. Stillingerne er forbundet med en intens undervisningsaktivitet og kun få rutinemæssige forpligtelser.

Denne ordning har været til gensidig fordel. Statens Serum Institut har bevaret sin ekspertise inden for det klinisk mikrobiologiske område, på trods af at Instituttet nu kun udfører klinisk mikrobiologiske analyser for Roskilde og Bornholms amter. Via de uddannede speciallæger har Instituttet fået opbygget et netværk, der sikrer tæt kontakt med klinikken og de kliniske problemer.

Ordningen betyder, at de kliniske mikrobiologer, på trods af at de ofte er fagligt isoleret i deres afdelinger, har et moderinstitut, hvor de kan hente hjælp og få opbakning i vanskelige situationer. De kan få opdateret deres uddannelse, og Instituttet kan formidle samarbejde ved løsning af fælles opgaver.

For sundhedsvæsenet betyder ordningen en ensartet høj service, standardiserede mikrobiologiske metoder og et velfungerende samarbejde i den epidemiologiske overvågning af infektionssygdommene.

Efter centralisering følger decentralisering

Det var meget betydelige ressourcer, som blev overført fra moderinstituttet til de klinisk mikrobiologiske regionalafdelinger. Den store vækst i regionalafdelingernes personale medførte en drænering af moderinstituttet. Det var inden for den kliniske mikrobiologi, at fremtidsudsigterne var lyse, det var her forskningen foregik, og det var her, man hurtigt kunne få en fast stilling inden for et interessant område.

Selv om samarbejdet mellem hospitalerne og Statens Serum Institut de fleste steder forløb gnidningsløst, var det dog en besværlig ordning at administrere. Det var en forudsætning, at prøverne skulle koste det samme, hvad enten de blev udført af moderinstituttet eller af regionalafdelingerne. Moderinstituttet skulle betale for leje af lokaler, rengøring og teknisk service. Personalet i regionalafdelingerne var ansat og lønnet af Statens Serum Institut. De kliniske mikrobiologers deltagelse i det kliniske arbejde i form af tilsyn til patienter og deltagelse i konferencer og undervisning af det kliniske personale var gratis serviceydelser. Det var en forudsætning, at en lang række undersøgelser skulle forblive på moderinstituttet af hensyn til den centrale epidemiologiske overvågning og af hensyn til såkaldte stordriftsfordele.

Efter en del diskussion enedes man derfor i 1984 om at overføre de klinisk-mikrobiologiske afdelinger til amtskommunalt regi.

Sygehusene overtog laboratorierne og personalet og fortsatte driften og udbygningen af specialet.

Kort sagt: Statens Serum Institut havde erkendt behovet for decentralisering af den kliniske mikrobiologi. Instituttet havde så at sige "løbet specialet i gang". Nu måtte specialet klare sig selv.

De skiftende administrative tilhørsforhold har selvfølgelig næret både utilfredshed og lokal pavementaltet. Dette har dog ikke hindret en harmonisk udvikling af specialet, som nu med 15 afdelinger dækker landet. Formålet med regionalafdelingsmodellen var at sikre kvaliteten af det klinisk-mikrobiologiske arbejde, at skabe et godt samarbejde mellem afdelingerne indbyrdes og med moderinstituttet, og endelig at sørge for en effektiv epidemiologisk overvågning. Disse mål har specialet formået at bevare og udvikle trods decentraliseringen i amtskommunalt regi.

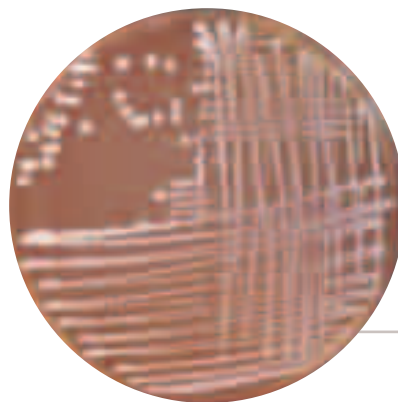
Ved at opretholde en klinisk mikrobiologisk afdeling på Statens Serum Institut med et lokalt serviceområde (Roskilde og Bornholms amter) har man sikret Instituttets fortsatte ekspertise inden for den kliniske mikrobiologi. Dermed har man også bevaret muligheden for undervisning af de kommende klinisk-mikrobiologiske speciallæger.

Hospitalsinfektioner og skærpet sygehushygiejne

Stafylokokkerne breder sig

I 1947 beskrev Mary Barber et udbrud af stafylokokinfektioner blandt sygehuspatienter i Australien. Det var forårsaget af stafylokokker, som var resistente over for begge de to antibiotika, som man ellers havde anvendt med så stor succes til forebyggelse og behandling af kirurgiske sårinfektioner: penicillin og streptomycin. Resistensen over for penicillin var af en besynderlig art, idet de resistente stafylokokker producerede et enzym (*penicillinase*), som nedbrød penicillinet til uvirksomme bestanddele.

I løbet af få år forekom der udbrud på hospitaler over alt i verden med samme slags stafylokokker. Det anslås, at ca. 50 millioner patienter verden over blev smittet med denne stafylokok. Det var, som om anvendelsen af antibiotika havde vækket en slumrende drage. Man antog dengang, at det var den samme bakteriestamme, der bredte sig til hospitaler i hele



FIGUR 220
Substratplade med
Staphylococcus aureus.

verden. Nu antager man, at disse resistente stafylokokker opstod samtidigt flere forskellige steder, og at det var anvendelsen af streptomycin og penicillin, der inducerede denne udvikling.

Hospitalsbakterier og hospitalsinfektioner

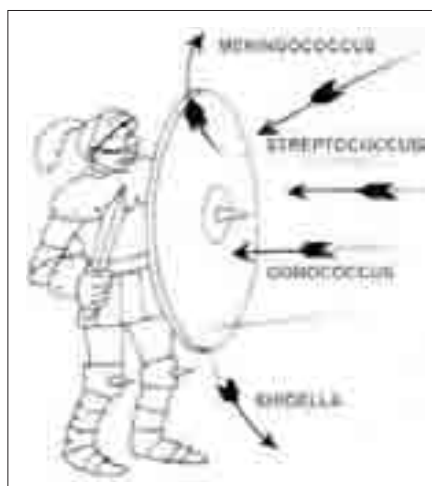
Omkring 1950 bredte de resistente stafylokokker sig også her i landet, og man blev snart klar over, at man stod over for et stort og kompliceret problem. I medierne blev infektionerne betegnet som "byldepesten", og bakterierne blev hurtigt kendt som "hospitalsstafylokokkerne". Der var tale om stafylokokker med speciel evne til at forårsage hudinfektioner i form af bylder (*furunkulose*) og sårinfektioner, dels i form af infektioner i operationssår, dels i form af liggesår. Infektionerne var overordentlig smittefarlige. Så snart patienterne blev indlagt på et



FIGUR 221. Hudinfektion med stafylokokker (furunkulose). Meget smitsom infektion med udbrud af bylder i huden. Sygdommen kunne vare i måneder med udbrud af talrige bylder.

FIGUR 222

Den antibiotiske paraply viste sig at have den stik modsatte virkning, idet den berøvede patienterne den beskyttelse, som den normale flora på hud og slimhinder gav, og derved åbnede op for infektioner med resistente bakterier. Antibiotikaparaplyen er et gammelt lysbillede, som Knud Riewerts Eriksen brugte i sin undervisning af de medicinske studenter. Det har sikkert i høj grad medvirket til den restriktive antibiotikapolitik, specielt hvad angår anvendelsen af antibiotika til profylaktiske formål.



hospital kunne man påvise hospitalsstafylokokkerne på næseslimhinden. De fandtes i hospitalsstøvet og etablerede sig derfor først i næsen. Man kaldte personer med hospitalsstafylokokker i næsen for "næsebærere". Såvel patienter som personale kunne blive næsebærere. Det gjaldt især de, som blev behandlet med antibiotika, der jo udryddede de skikkelige bakterier, som vi normalt huser på næsens slimhinder. Næsebærerne var farlige smittespredere. Hospitalspersonalet kunne let smitte patienterne, og patienterne kunne let smitte sig selv, når de skiftevis pillede næse og fumlede under forbindingerne, eller kradsede sig på huden.



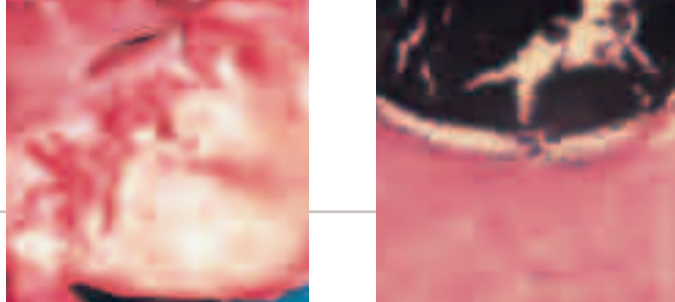
Bakterierne var farlige

De resistente stafylokokker var farlige bakterier. Ganske vist angreb de især patienter, som i forvejen var svækkede, for eksempel operationspatienter og patienter med sukkersyge, men de angreb også af og til helt raske personer, som for eksempel hospitalspersonalet.

Hud- og sårinfektionerne var ubehagelige og langvarige. Det tog ofte mere end en måned, før sårene helede. Værst var det, at de ofte gav anledning til dybe infektioner i form af lungebetændelse og blodforgiftning (*sepsis*) eller infektioner i hjerteklapperne. Sådanne infektioner var næsten altid dødelige, og først i begyndelsen af 1960'erne fremkom der antibiotika, som havde en vis virkning på disse infektioner.

Hospitalshygien var ringe

Hospitalsinfektioner har eksisteret, så længe der har været hospitaler, som en naturlig konsekvens af det faktum, at man her samlede de mest smittefarlige patienter under samme tag som de mest modtagelige, ofte under meget uhygiejniske forhold. Fødselslægen Semmelweis påviste i 1847, at barselseber blev overført via personalets hænder, og kirurgen Joseph Lister påviste, at mikroorganismene var alle steder, og at sårinfektioner kun kunne undgås ved desinfektion af linned, luft og instrumenter



FIGUR 223

Stafylokokendokarditis. Betændelse på hjerteklapperne.

Til venstre ses betændelsesprocesserne på indersiden af hjertet.

Til højre ses et mikroskopisk billede af en sådan betændelsesproces med en hel koloni af stafylokokker. Sygdommen har meget høj dødelighed.

samt patientens hud og kirurgens hænder inden operationen. I slutningen af 1800-tallet havde man opbygget et system af *antiseptik* (desinfektion med kemiske midler som klor og fenol) og *aseptik* (anvendelse af i forvejen steriliserede instrumenter, linned og forbindinger). Med den viden, man samtidig fik om infektionssygdommenes årsager og smitteveje, udvikledes sygehushygiejnen til et højt stade. Smittefarlige patienter blev isolerede i særlige sygestuer eller på epidemihospitaler og hospitalsrengøringen blev effektiv. Personalet anvendte huer, masker og overtrækskitler, og håndvask og hånddesinfektion blev faste ritualer. Lugten af karbol blev karakteristisk for hospitalerne og kunne få sarte personer til at besvime allerede i porten.

I 1940'erne og 50'erne var infektionerne kommet så meget på afstand, at man efterhånden mistede respekten for dem. Skulle patienterne få en sårinfektion, kunne man jo blot behandle med antibiotika – ja man kunne endog udstyre patienterne med "en antibiotisk paraply", idet man gav alle operationspatienter en forebyggende behandling med antibiotika.

Dette førte til en voldsom forringelse af hospitalshygiejnen. Man glemte at vaske hænder, gøre rent, skifte kittel og holde kæft på operationsstuerne. Karbolduften forsvandt og blev erstattet af mados.

Resultatet var skræmmende

Således gik det i begyndelsen af halvtredserne. Stafylokokkerne viste vejen: Hver fjerde operationspatient fik sårinfektioner. De nyfødte spædbørn fik bylder og deres mødre fik brystbetændelse. De medicinske afdelinger blev hurtigt overfyldt med gamle patienter med liggesår, lungebetændelse og septikæmi. Hospitalspersonale blev sendt hjem, når de fik bylder eller blev "næsebærere", og nogle af dem døde. Fra udlandet strømmede det ind med beretninger om "hospitalspesten", og befolkningen var opskræmt og turde ikke lade sig indlægge.

I denne situation handlede man, som man var vant til fra tidligere tiders epidemi-bekæmpelse. Sundhedsstyrelsens epidemiolog, overlæge E. Juel Henningsen, rådførte sig med Statens Serum Institut, og der blev udstedt en række rekommandationer for skærpet hospitalshygiejne og nedsat ekspertkomiteer til bekæmpelse af hospitalsinfektioner. Sygehusforeningens fremsynede formand Povl Andersen-Rosendal tog initiativet til oprettelsen af en afdeling for sygehushygiejne med dr. Kirsten Rosendal fra Statens Serum Institut, dr. Knud Riewerts Eriksen fra Institut for Almindelig Pathologi og dr. Axel Stenderup fra Aarhus Universitet samt en sygeplejerske som rådgiver. Københavns Kommunes Hospitalsdirektorat oprettede et "Centraludvalg til Bekæmpelse af Hospitalsinfektioner" med professor H.C.A. Lassen som formand og Klaus Jensen og senere



FIGUR 224

Den skotske kirurg Joseph Lister opererer under antiseptisk dække af en dampdrevet spray af bakterie-dræbende karboldamp. Lister indførte denne teknik i 1867.

Knud Siboni som faglige sekretærer. På Blegdamshospitalet omdannedes skarlatinaafdelingen (*skarlatina* = skarlagensfeber) til en afdeling for behandling af stafylokokinfektioner med op til 80 sengepladser.

Typebestemmelse er nødvendig

Med henblik på at belyse smitemåder og smitteveje var det nødvendigt at kunne typebestemme stafylokokkerne. Dr. Kirsten Rosendal fra Institutts Streptokokafdeling blev derfor i 1954 sendt til "Central Public Health Laboratory" i Colindale i England for at lære *fagtypebestemmelse* af stafylokokkerne. Fagtypebestemmelsen beror på, at de virus (bakteriofager), der angriber og opløser stafylokokkerne, er meget selektive. Hver bakteriofagstamme kan kun angribe enkelte typer af stafylokokker. Ved at undersøge stafylokokkernes følsomhed

for et helt batteri af forskellige bakteriofager bestemmer man "fagtypen".

I 1956 begyndte Kirsten Rosendal at typebestemme stafylokokkerne. I begyndelsen typebestemtes kun udvalgte stammer; men snart viste typebestemmelsen sig at være et vigtigt redskab til belysning af de epidemiologiske forhold. Fra slutningen af 1950'erne og indtil nu har Institutts stafylokoklaboratorium fagtypebestemt et repræsentativt udvalg af stafylokokker fra hele landet, blandt andet samtlige stammer isoleret fra bloddyrkninger, det vil sige de stafylokokker, som har forårsaget de alvorligste infektioner. Foruden fagtypen registreres resistensen over for antibiotika og andre egenskaber knyttet til stafylokokkerne. Desuden registreres kliniske data vedrørende oprindelsessted, sygdommens art og forløb med mere.

Stafylokoklaboratoriet blev hurtigt omdannet til en selvstændig afdeling for sygehusinfektioner med Kirsten Rosendal som leder.

Kirsten Rosendal trak sig tilbage i 1984. Fagtypeinddelingen og stafylokokregisteret blev videreført af dr.med. Vibeke Thamdrup Rosdahl, og registeret er i dag verdenskendt. Det er det register, som er ført igennem længst tid, og det er det mest konsekvente. Data fra stafylokokregistret danner sammen med de opbevarede stafylokokstammer fundamentet for en stor og stadig aktuel forskning, som har bidraget afgørende til vor nuværende viden om hospitalsinfektioner og resistensudvikling. Registeret har fået fornyet aktualitet i forbindelse med "The Copenhagen Recommendations" (se side 237). Kirsten Rosendals omhyggelige og fremsynede arbejde har således båret frugt til gavn for de næste generationer.

Resistensbestemmelse af bakterier og måling af antibiotika

Med henblik på at kontrollere og standardisere bestemmelsen af bakteriernes følsomhed over for antibiotika, oprettedes i midten af 1950'erne en antibiotikaafdeling. Erna Lund havde allerede gennem nogle år i samarbejde med firmaet "Rosco" udarbejdet en praktisk metode til resistensbestemmelse. Denne metode beror på særlige tabletter med indhold af antibiotika, som anbringes på overfladen af plader med fast næringssubstrat. Pladerne er i forvejen blevet tilsået med den bakterie, som man ønsker at undersøge. Bakteriens følsomhed kan aflæses af



FIGUR 225

Fagtypebestemmelse af stafylokokker. En plade med fast substrat (agar) er tilsået med en stafylokok.

Derefter har man dryppet opslæmninger af forskellige bakteriofager på pladen. Efter dyrkning ser man huller i den sammenflydende stafylokokkultur, hvor der er påført bakteriofager, som har været i stand til at opløse den pågældende stafylokok.

FIGUR 226

Kirsten Rosendal, Statens Serum Institut, og Per Bülow, Århus Kommunehospital, fotograferet i Stafylokokafdelingen 1965. Kirsten Rosendal og Stafylokokafdelingen var samlingspunkt for de unge mikrobiologer under uddannelse på Instituttet. Per Bülow var den første, som kunne dokumentere en klar sammenhæng mellem antibiotikaforbrug og forekomsten af resistente bakterier.





FIGUR 227

Apparat til pådrypning af et sæt af 25 forskellige bakteriofager på pladen med stafylokokkultur med henblik på typebestemmelse.

størrelsen af hæmningszonerne omkring tabletterne. (Hæmningszonen er den zone omkring tabletten, hvor bakterierne ikke kan gro.) Denne metode, kaldet tabletmetoden, konkurrerede med lapmetoden oprindeligt indført af K.A. Jensen. Hver metode havde sine fordele. Lapmetoden anvendte filtrerpapirskiver, som man pådroppede antibiotika (se figur 215, side 211). Den var mere nøjagtig; medens tabletmetoden var meget lettere, og tabletterne langt mere holdbare. Nogle laboratorier anvendte lapmetoden, andre, især regionalafdelingerne, anvendte tabletmetoden. Efterhånden kom der udenlandske metoder på markedet, og resultaterne med de forskellige metoder var ikke overensstemmende.

Antibiotikaafdelingen påtog sig at standardisere metoderne ved udsendelse af teststammer og testsera til de forskellige laboratorier. Dr. Villy Frølund Thomsen og dr. Jørgen Bang udarbejdede standardmetoder til resistensbestemmelse og til måling af antibiotika i legemsvæsker samt til vurdering af aktiviteten af nye antibiotika. Dette arbejde er nu overtaget af "European Quality Control Group", således at resultaterne bliver internationalt sammenlignelige.

Det er også vigtigt, at målemetoderne er uafhængige af de firmaer, der producerer antibiotika. Det har især været vanskeligt at enes om ensartede grænseværdier for følsomheden af bakterier, der betegnes som henholdsvis følsomme eller resistente.

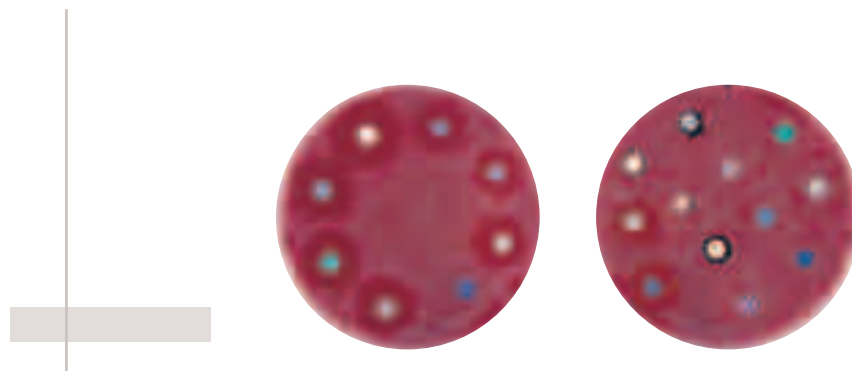
Antibiotikaafdelingen indgår nu i Mikrobiologisk Udviklingsafdeling og har fået vigtige internationale opgaver i forbindelse med "The Copenhagen Recommendations".

Hospitalsinfektionerne, et kompliceret problem

Umiddelbart hjalp det at indføre en skærpet hospitalshygiejne. Stafylokokinfektionerne aftog i hyppighed, og man lærte at behandle dem. Det viste sig dog snart, at det var et langt mere kompliceret problem end de epidemier, man tidligere havde stået over for. Allerede i slutningen af 1950'erne havde Ida Ørskov vist, at urinvejsinfektioner på hospitaler ofte var forårsaget af klebsiellabakterier (se side 178), som var særegne for hospitalsmiljøet. Disse bakterier var dels resistente over for antibiotika, men de besad også virulensegenskaber i form af adhæsionsfimbriae, som gjorde dem i stand til at hæfte sig til slimhinden i urinvejene. Fritz Ørskov viste, at der forekom udbrud af spædbarnsdiaré forårsaget af særlige typer af kolibakterier blandt andet i børneafdelinger. Ove Jessen, som var ansat i Diagnoseafdelingen viste, at pseudomonasbakterien kunne forårsage infektioner i sår, og at disse infektioner ofte skyldtes smitte på hospitaler.

Hospitalsinfektionerne var således ikke kun forårsaget af stafylokokker, men andre bakterier var også i stand til at kunne smitte på

hospitaler og give anledning til hospitalsinfektioner. Det var helt klart, at det især var bakterier, som havde udviklet resistens over for antibiotika, som forårsagede hospitalsinfektioner. Samtidig med, at bakterierne blev mere og mere resistente, skete der også forandringer i hospitalsmiljøet, som begunstigede udviklingen af hospitalsinfektioner: Med nye behandlingsmetoder lykkedes det at holde liv i et tiltagende antal patienter, som tidligere ville være døde. Disse patienter udgør nu et stigende reservoir af svækkede og dermed modtagelige patienter, som let får hospitalsinfektioner. Forbruget af antibiotika steg kraftigt og dermed også antallet af patienter, som netop på grund



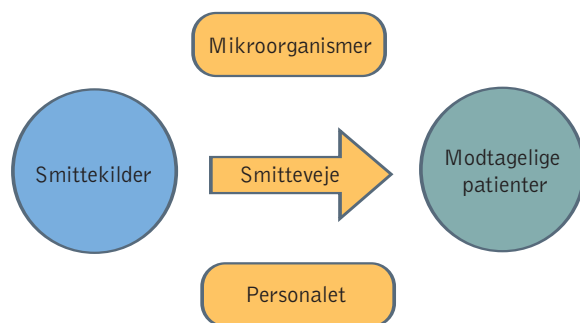
FIGUR 228

Resistensbestemmelse med tabletmotoden. På substratpladen er der udsået en bakterie, som skal resistensbestemmes. Derefter er der lagt tabletter, som indeholder de forskellige antibiotika på pladen. Efter 12 timers dyrkning ved 35 grader kan man tydeligt se hæmningszoner omkring tabletterne. Til venstre: I dette tilfælde er det en følsom bakterie, som viser hæmningszoner over for næsten alle antibiotika. Til højre: I dette tilfælde er det en meget resistent bakterie, som kun har en lille hæmningszone over for ét af de anvendte antibiotika.

FIGUR 229

Hospitalsinfektionernes årsager kan inddeles i fem kategorier:

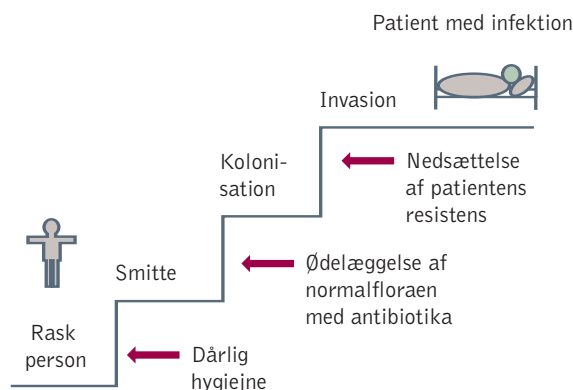
- Smittekilderne er talrige og vanskelige at erkende.
- Mikroorganismene tilhører vores normalflora og er ofte resistente og mere ondartede.
- Smittevejene er ofte mere komplicerede ofte via medicinsk udstyr.
- Personalet har mistet respekten for infektionssygdomme.
- Modtagelige patienter findes i stigende antal som en konsekvens af behandlinger, der holder dem i live trods alvorlige sygdomme.



af antibiotisk behandling var særligt modtagelige for resistente bakterier. De mange nye behandlingsmetoder indebar i sig selv en infektionsrisiko, og indførelsen af nye materialer gav problemer med de hidtil anvendte steriliserings- og desinfektionsmetoder.

Af de ovennævnte grunde blev det i løbet af 1960'erne klart, at hospitalsinfektionerne ikke var et forbigående fænomen, men at de måtte betragtes som et varigt problem, som krævede en stadig overvågning og bekæmpelse. Der måtte en ny strategi til for at begrænse dem. Denne strategi består af tre elementer:

- En stadig forbedring og tilpasning af hospitalshygien.
- En forstærket undervisningsindsats over for alle kategorier af hospitalspersonale med henblik på god hospitalshygien og rationel anvendelse af antibiotika.
- Begrænsning af antibiotikaforbruget såvel til human som til veterinær brug og overvågning af resistensudviklingen.



FIGUR 230

Der skal ofte tre trin til at starte en hospitalsinfektion.

Disse tre elementer er blevet taget op af Statens Serum Institut, de kliniske mikrobiologer og hygiejnesygeplejerskerne i samarbejde med det øvrige sundhedsvæsen. I det følgende skal disse tre elementer beskrives særskilt, selv om de er integrerede dele af et hele.

Den Centrale Afdeling for Sygehushygiejne

Som følge af kommunalreformen i 1970 blev Sygehusforeningen nedlagt, og infektionsbekæmpelsen overgik til Amtsrådsforeningen, hvor de lægelige og sygeplejefaglige konsulenter fortsatte deres arbejde. Det blev nu udvidet til at omfatte besøg på de tilsluttede sygehuse med efterfølgende udarbejdelse af en rådgivende rapport vedrørende hygiejnestatus. Tilsvarende ordninger blev gennemført i Københavns og Frederiksbergs kommune og ved Universitetshospitalerne, hvor der blev oprettet lokale- og centrale hygiejneudvalg.

I 1975 nedlagde Amtsrådsforeningen afdelingen for sygehushygiejne i erkendelse af, at problemet med sygehusinfektioner var så stort, at det krævede en større fælles indsats. Sundhedsstyrelsen fastslog, at koordineringen af det sygehushygiejniske arbejde var en statslig opgave. I en direkte henvendelse til Sundhedsstyrelsen foreslog dr. Alice Reyn, der på det tidspunkt var konstitueret direktør for Instituttet, at opgaven blev overdraget til Statens Serum Institut. Idéen blev bakket op fra Sundhedsstyrelsen, Amtsrådsforeningen og J. Chr. Siim, som netop var udnævnt til faglig direktør i Instituttets nye todelte direktion.

Nu kunne man ikke som i Thorvald Madsens tid oprette en ny afdeling med et penestrøg. Diverse råd, udvalg og nævn måtte høres, men i 1978 blev ”Den Centrale Afdeling

for Sygehushygiejne” (CAS) oprettet, og dr. med. Ole Bent Jepsen ansat som afdelingens leder. Til sin hjælp havde han en sekretær. Med disse begrænsede ressourcer var det en stor opgave at reorganisere og overvåge hygiejnen, ikke alene ved landets sygehuse, men efterhånden også på plejehjem og tilsvarende institutioner.

Afdelingens opgaver var ifølge Sundhedsstyrelsens notat at registrere hospitalsinfektioner, afprøve metoder, midler og apparatur, rykke ud ved hospitalepidemier, under vise, informere, varetage den internationale kontakt på området og den konsultative virksomhed for Sundhedsstyrelsen. I den tid, der blev til overs, skulle der udføres forsknings- og udviklingsarbejde. Det var en ordentlig mundfuld, men heldigvis var Jepsen ikke alene: Han kunne i høj grad udnytte de klinisk-mikrobiologiske afdelinger, som efterhånden fandtes i alle amter. Sygehusene har som omtalt oprettet lokale og amtslige hygiejnekomitéer, som tager sig af de lokale problemer, og som samarbejder med Den Centrale Afdeling for Sygehushygiejne. Der findes i dag et tæt landsdækkende netværk, som forebygger og bekæmper sygehusinfektioner. De vigtigste centrale dele af dette netværk skal kort beskrives.



FIGUR 231
Methicillinresistent
Staphylococcus aureus
(MRSA) er resistent over for
næsten samtlige anvendelige
antibiotika. I stedet for den
viste teknik har Statens
Serum Institut udarbejdet en
metode til hurtig og direkte
påvisning af det gen, som
koder for resistens (Evigene®).



FIGUR 232

Det Faglige Forum for Sygehushygiejne

Samtidig med, at man etablerede CAS (Den Centrale Afdeling for Sygehushygiejne) oprettede man "Det Faglige Forum for Sygehushygiejne", hvor man kunne mødes og drøfte infektionshygiejniske spørgsmål. Dette forum blev oprettet i 1977, og har siden mødtes hvert forår på Statens Serum Institut for at drøfte fælles emner og aktuelle problemer. Mødet er et heldagsmøde og er så vel besøgt, at man fra starten har måttet begrænse deltagerantallet til ca. 100. I møderne deltager repræsentanter fra de amtslige hygiejnekomitéer, Sundhedsstyrelsen, og Amtsrådsforeningen, de kliniske mikrobiologer og hygiejnesygeplejerskerne. I møderne er der repræsentanter for de faggrup-

per, som i særlig grad har berøring med problemerne, for eksempel administratorer, sygehusapotekere, maskinmestre og personale fra steriliseringscentraler.

Møderne organiseres og styres af CAS, og der udsendes et udførligt referat. I tiden mellem de årlige møder arbejder underudvalg med udvalgte emner og rapporterer til de årlige møder. Af og til går bølgerne højt, særlig når man diskuterer undervandsfødsler! Men møderne er i øvrigt præget af et usædvanligt konstruktivt samarbejde og en hyggelig atmosfære, og der træffes mange vigtige beslutninger.

Ved det sidste møde var hovedemnet MRSA (*methicillinresistent Staphylococcus aureus*), en særlig stafylokok, som udmærker sig ved at være resistent over for næsten alle de

antibiotika, man råder over. Den har stor evne til at sprede sig i hospitalsmiljøet og forårsager alvorlige, ofte langvarige infektioner, som er meget vanskelige at behandle. Den er umådelig udbredt over alt i verden. Omkring 1970 var den også hyppig i Danmark, men ved en intensiv indsats lykkedes det næsten at udrydde den i Danmark, og siden har vi været i stand til at holde den ude af vore hospitaler bortset fra sjældne importerede tilfælde. Nu er den så begyndt at dukke op i befolkningen uden for hospitalerne, hvor den har vist sig at smitte, især fra patienter med hudinfektioner. Derfor er man nu i den paradoksale situation, at man må beskytte hospitalspatienterne for smitte udefra, hvor man tidligere måtte beskytte omgivelserne imod smitte fra hospitalspatienterne.

CAS-NYT og andet nyt

Den Centrale Afdeling for Sygehushygiejne udsender fire gange om året et meddelelsesblad, hvor afdelingen kan informere om aktuelle problemer og rapportere om status vedrørende hospitalsinfektioner. Det informerer også om nye tiltag, gennemprøvningsresultater med mere.

"Råd og anvisninger" og "Informationsmateriale" er to andre udsendelsesformer, hvori afdelingen rådgiver om vigtige emner inden for sygehushygiejnen, dels generelle emner som f.eks. kemisk desinfektion og isola-

tion af smittefarlige patienter, dels mere specifikke, for eksempel om sengetøjsdesinfektion og snavsetøj fra sygehuse.

I 1982 udgav afdelingen "Håndbog i Sygehushygiejne" forfattet af overlæge dr.med. Klaus Jensen, overlæge dr.med. Ole Bent Jepsen og professor dr.med. Knud Siboni.

Med henblik på kvalitetsstyring i sygehusvæsenet i henhold til ISO 9000 har afdelingen netop i samarbejde med Dansk Standard udsendt en "Dansk Hygiejnestandard". Det er den første formelle standard inden for sygehusområdet i Europa.

Hygiejnesygeplejerskerne

Hospitalshygiejne blev indført både i sygeplejepsiksis og som fag i sygeplejeundervisningen af Florence Nightingale i 1856. Hun indså allerede dengang, at det er en af sygeplejerskernes hovedopgaver at beskytte patienterne mod smitte. Sygehusforeningen ansatte en sygeplejerske i den sygehushygiejniske afdeling. Stillingen blev som omtalt overført til Amtsrådsforeningens regi, da Sygehusforeningen blev nedlagt. Efterhånden blev der ansat flere sygeplejersker med tilknytning til de amtskommunale hygiejneudvalg. Disse første hygiejnesygeplejersker havde ikke nogen speciel efteruddannelse, men var selvlærte og havde i forbindelse med deres arbejde tilegnet sig en betydelig ekspertise.

Allerede kort efter etableringen af Den Centrale Afdeling for Sygehushygiejne begyndte man at planlægge en specialuddannelse for hygiejnesygeplejersker i overensstemmelse med den britiske model (*infection control nurses*). Det blev overdraget til afdelingen at forestå denne uddannelse. Der har siden været afholdt 4 kurser, og der er uddannet i alt ca. 60 hygiejnesygeplejersker.

Der er nu ansat hygiejnesygeplejersker i alle amter, i centralafdelingen og ved universitetssygehusene. De spiller en central rolle i bekæmpelsen af hospitalsinfektioner. De deltager aktivt i hygiejneudvalgenes arbejde, registrerer hospitalsinfektioner, overvåger hygiejnen i hospitalerne, underviser det øvrige hospitalspersonale og deltager i opklaringsarbejdet ved udbrud af hospitalsinfektioner.

Blodposser med bakterier

Hospitalsinfektioner i forbindelse med anvendelsen af medicinske utensilier, det vil sige hospitalsudstyr som for eksempel blodtransfusionsudstyr, anæstesiapparat, sprøjter, medicin og instrumenter, er et vigtigt problem, fordi udbruddene kan nå at få et stort omfang på kort tid. Sådanne udbrud er ofte vanskelige at opdage, fordi de forekommer spredt på flere afdelinger eller flere hospitaler, og de kan være spredt ud over en længere tidsperiode.

Her skal kort berettes om et sådant udbrud, fordi det illustrerer, hvordan hele det

infektionshygiejniske netværk fungerer. Overlæge Ole Heltberg fra klinisk mikrobiologisk afdeling ved Centralsygehuset i Næstved observerede et tilfælde, hvor en relativt sjælden bakterie fandtes i blodet hos en patient. Det var en bakterie, som findes udbredt i naturen, særligt i vand. Den forårsager kun undtagelsesvist infektioner hos mennesker. Som klinisk mikrobiolog gik han op på afdelingen for at se til patienten. Patienten var opereret nogle dage forinden og havde dagen efter operationen haft lidt feber. Det var derfor, man havde foretaget en bloddyrkning. Nu var patienten rask og skulle snart udskrives. Man havde gemt transfusionssættet, og i det såkaldte pilotglas (et lille reagensglas med blod til forligelighedsprøve) fandt man den samme bakterie. Elleve dage senere fandt dr. Heltberg den samme bakterieart i en bloddyrkning fra en anden patient. Nu var mistanken om en hospitalsinfektion vakt. Patienterne lå på to forskellige afdelinger, den ene var blevet opereret, den anden lå på en medicinsk afdeling. Det eneste, som de to patienter havde til fælles, var, at de begge havde fået blodtransfusion; men blodet var tappet i to forskellige blodbanker. Dr. Heltberg ringede til nogle af sine kolleger på andre klinisk-mikrobiologiske afdelinger for at spørge, om de havde observeret noget lignende. På Hvidovre Hospital havde man netop én lignende infektion. Alle tre patienter havde fået blodtransfusion, og af transfusionsjournalerne fremgik, at alle tre transfusioner var givet med samme

type transfusionsudstyr og med samme batch-nummer.

Mistanken om en sammenhæng var vakt en lørdag formiddag. Om eftermiddagen var samtlige klinisk-mikrobiologiske afdelinger på jagt efter tilsvarende tilfælde. Med hjælp fra de kliniske mikrobiologer, hygiejnesygeplejerskerne og blodbankerne fandt man otte blodportioner, som indeholdt samme bakterie, men som endnu ikke var givet til patienter. Den Centrale Afdeling for Sygehushygiejne oprettede en central, hvor alle resultater blev samlet, og bakterierne typebestemt. Sundhedsstyrelsen og sygehusadministrationerne blev informeret, og man inddrog de blodportioner, der allerede var tappet med det pågældende udstyr. De internationale sundhedsmyndigheder og producenten af det pågældende transfusionsudstyr blev omgående underrettet. Efterfølgende fandt man flere steder i Europa den samme bakterie i blodposser af samme fabrikat og batch-nummer. Alle de fundne bakterier blev typebestemt af Statens Serum Institut. De var af samme *ribotype* (typebestemmelse foretaget ved undersøgelse af bakteriernes arvemateriale). I alt rapporteredes om talrige inficerede blodposser og en del patienter spredt over hele Europa. Udstyr for millionbeløb måtte destrueres, og det endte med, at den pågældende fabrik måtte lukke. Heldigvis blev der ikke rapporteret om dødsfald.

Når dette udbrud omtales, er det fordi, det viser, hvor effektivt det danske system fungerer. Det er en stor fordel at have et decentralt

netværk af klinisk-mikrobiologiske afdelinger som samarbejder med den centrale organisation på Statens Serum Institut.

Episoden blev så vel klarlagt, at der var grundlag for at ændre proceduren for fremstilling og sterilisering af medicinsk engangsudstyr.

Der kunne berettes om flere lignende episoder, hvor det infektionshygiejniske netværk hurtigt og effektivt har stoppet udbrud af hospitalsinfektioner med international udbredelse og opklaret årsagssammenhængen.

Sterilitetskontrol, procedurekontrol og produktkontrol

Allerede i 1907 begyndte man på Statens Serum Institut at interessere sig for sterilitetskontrol i forbindelse med vaccine- og serumproduktionen. Afdelingsforstander i Diagnoseafdelingen dr.med. Martin Kristensen interesserede sig for bakteriernes følsomhed for varme og fandt nogle sporedannende bakterier, som var specielt modstandsdygtige over for de forskellige sterilisationsprocedurer. I 1940'erne indførte han de såkaldte sporeprøver til kontrol af sterilisering med tør varme og autoklavering.

I stedet for at foretage sterilitetskontrol, hvor man udtog stikprøver af det steriliserede gods og undersøgte det for sterilitet, gik man nu over til at udføre procedurekontrol. Ved at lægge sporeprøver ind i steriliseringsovnene og efter-



FIGUR 233
Biologisk indikator
(sporeprøve) an-
bringes i autoklaven
før sterilisering

følgende kontrollere, om alle sporerne er dræbt, får man en langt sikrere kontrol. Sporerne er de mest varmeresistente mikroorganismer, som findes, og i sporeprøverne er der en meget stor mængde sporer. Kan steriliseringsprocessen klare denne belastning, kan man med stor sikkerhed regne med, at godset er steril.

Instituttet forsynede hurtigt landets sygehuse og andre, som anvendte varmesterilisering, med sporeprøver og tilbød at kontrollere steriliseringsprocedurerne. Man udarbejdede også metoder til kontrol af desinfektionsprocedurer, såvel ved varme, som kemisk desinfektion. Efter 2. verdenskrig indførtes strålesterilisering (sterilisering med ioniserende stråling), som er vanskelig at kontrollere. Strålesterilisering er særlig velegnet til sterilisering af medicinsk engangsudstyr som for eksempel injektionssprøjter, katetre og andre plastprodukter, som dårligt tåler varme. Foruden strålesterilisering indførtes kemisk sterilisering med gas, en metode, som især blev optaget af industrien. Denne udvikling medførte, at hele området blev kompliceret og uoverskueligt.

Statens Serum Institut kom til at spille en central rolle i denne udvikling. I 1965 blev der oprettet en egentlig kontrolafdeling med dr. Ebbe Christensen som chef. Han gennemførte et banebrydende arbejde i samarbejde med Risø vedrørende kontrol af strålesterilisering.

Ved strålesterilisering kan man med sikkerhed kontrollere, at godset er blevet bestrålet, og hvor stor en dosis det har modtaget. Om

denne dosis er tilstrækkelig til at sterilisere godset, afhænger af, hvilke og hvor mange mikroorganismer det er forurenet med. For at bestemme den nødvendige dosis må man derfor kontrollere kimindholdet i godset inden strålesteriliseringen. Der er således tale om en biologisk produktkontrol. Dette arbejde blev en vigtig del af grundlaget for det internationale atomenergiagenturs første "Code of Practice for Radiation Sterilization of Medical Products".

Instituttets kontrolafdeling fik snart tillagt vigtige opgaver i forbindelse med udarbejdelsen af internationale standarder for steriliseringsprocedurer og deres kontrol.

Efter Instituttets sektoropdeling i 1991 blev Kontrolafdelingens funktioner videreført i Den Centrale Afdeling for Sygehushygiejne. Ovenstående historie om "blodposeaffæren" viser betydningen af en effektiv kontrol af hygiejnen vedrørende produktion, håndtering og anvendelse af sterile produkter til medicinsk anvendelse. Der udvikles hele tiden nye produkter og procedurer med nye faldgruber. Det kræver en central afdeling med stor ekspertise at følge denne udvikling. At afdelingen samtidig skal tage sig af sygehushygiejnen, skulle indebære en endnu bedre kontrol.

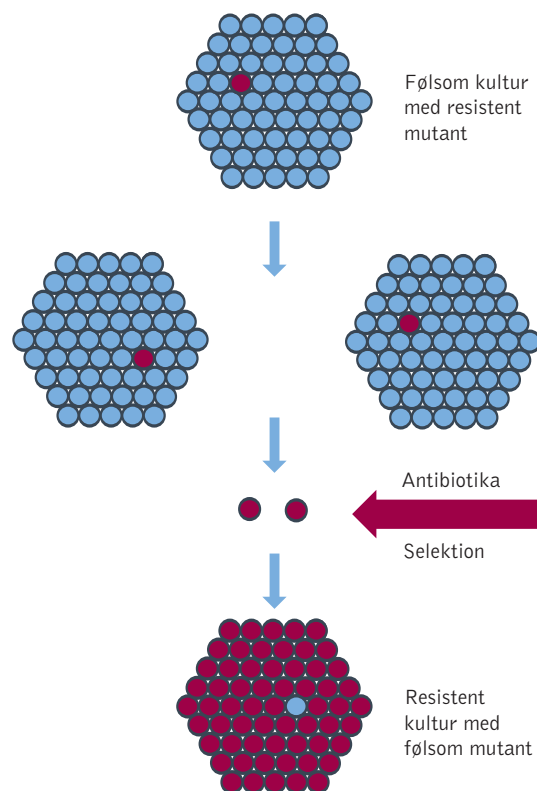
Resistensproblemer og begrænsning af antibiotikaforbruget

Hvordan kan man hindre resistensudvikling?

Da man begyndte at behandle tuberkulose med antibiotika (streptomycin) omkring 1944 blev man meget skuffet. Streptomycinet virkede glimrende; men efter ca. 1 måneds behandling var bakterierne blevet resistente, og så svigtede behandlingen (se side 118). Da penicillinet blev indført, var det et held, at det var K.A. Jensen, som havde så store erfaringer inden for tuberkulosebehandlingen, der udformede retningslinierne for anvendelsen af penicillin og kort efter for de nye antibiotika. Han manede fra første færd til en restriktiv anvendelse af antibiotika og formulerede i 1945 nogle grundprincipper for undgåelse af resistensudvikling. Dr. Knud Riewerts Eriksen, som var lektor i almindelig pathologi hos K.A. Jensen, var hans tro væbner på dette felt. De oplærte en hel generation af læger til restriktiv antibiotikapolitik.

Dette var en atypisk situation. I de fleste andre lande var det medicinalindustrien, der styrede udviklingen på dette område, og man fornærmer sikkert ingen ved at hævde, at medicinalindustrien var alt andet end restriktiv i sin holdning til anvendelsen af antibiotika.

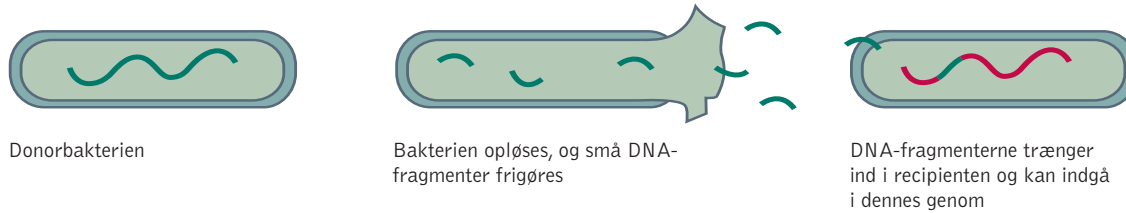
K.A. Jensen trak sig tilbage som professor i 1964, men på det tidspunkt var det helt evident, at misbrug af antibiotika fører til alvorlige problemer med resistensudvikling og hospitalsinfektioner med resistente bakterier.



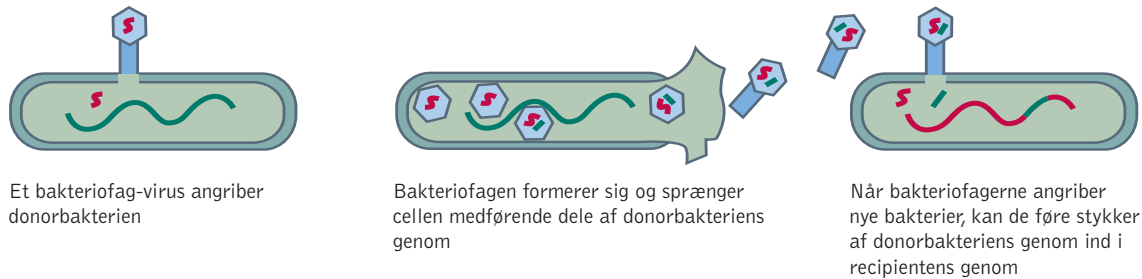
FIGUR 234
Resistensudvikling
ved selektion af
resistente mutanter.

Spørgsmålet, om resistens og virulens er to uafhængige egenskaber hos bakterierne, eller om de er koblet til hinanden, således at anvendelsen af antibiotika ikke blot fører til resistensudvikling, men også til udvikling af mere virulente bakterier, fandt sin løsning i slutningen af 1960'erne med opdagelsen af plasmider (se nedenfor).

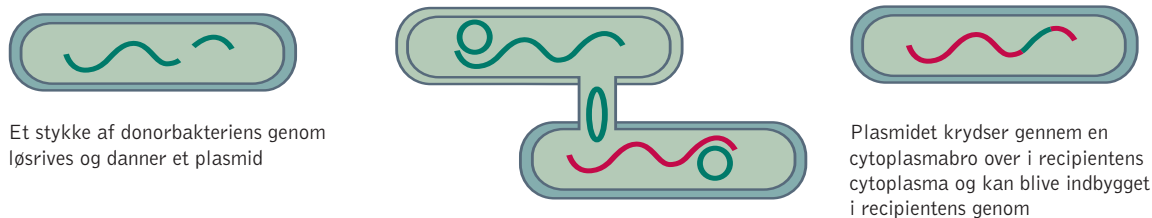
TRANSFORMATION



TRANSDUKTION



KONJUGATION



FIGUR 235

Transformation, transduktion og konjugation. Bakteriernes metoder til udveksling af arvelige egenskaber.

Bakterier kan udveksle gener

Bakterierne har ingen kønnet formering, men formerer sig ved simpel tværdeling. Denne formeringsmåde rummer derfor kun få muligheder for den variation i arveegenskaberne, som er en forudsætning for enhver udvikling. I 1928 opdagede den engelske bakteriolog Griffith, at pneumokokker kunne ændre type, når man behandlede pneumokokker af én type med kogt,

filtreret kultur fra en anden type. Typeskiftet blev forklaret i 1944 af den amerikanske biolog Avery, som viste, at transformationen skyldtes, at små stykker af de kogte pneumokokkers DNA (arvemateriale) under særlige forhold kan trænge gennem de levende pneumokokkers cellevæg og ind i deres kerne, hvor de kan indtræde i genomet (bakteriens gener). Man kalder denne proces for *transformation*.

I 1952 opdagede man, at bakteriofager kunne overføre stykker af DNA fra den ene bakterie til den anden. Man kalder denne proces for *transduktion*.

Ligeledes i 1952 opdagede amerikaneren Joshua Lederberg, at bakterier er i stand til at overføre større dele af deres genom til andre bakterier ved en proces, der på mange måder ligner en kønnet formering. Denne proces kaldes for *konjugation* (se figur 235). På bakteriens overflade sidder der små hår. Med dem kan bakterien hæfte sig til en anden bakterie og danne en rørformet forbindelse, som kaldes for en *sex-pilus*. Herigennem kan den overføre et stykke af sit genom. Et stykke af genomet, som ligger frit i bakteriens cellevæske, og som kan overføres til andre bakterier kaldes for et *plasmid*.

Plasmider er bakteriernes våbenarsenal

Overførelsen af plasmider fra én bakterie til en anden forklarer, hvordan bakterier pludselig kan ændre sine arvelige egenskaber. Plasmider kan indgå i bakteriernes genom og forlade det igen. Under denne proces kan plasmidet efterlade nogle af sine medbragte gener og optage nogle andre, som så kan befordres videre til andre bakterier.

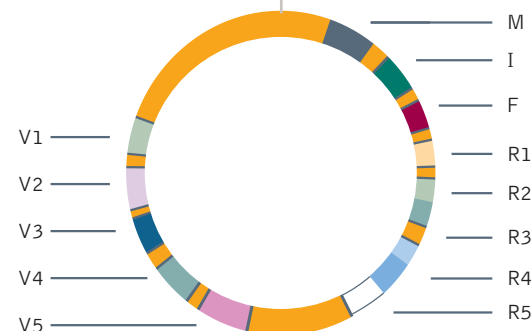
Man ved nu, at de egenskaber, der bevirker antibiotikaresistens hos bakterierne, ofte overføres med plasmider. Man er også i stand

til med molekylærbiologisk teknik at påvise, hvilke egenskaber et plasmid koder for. Det har vist sig, at et typisk plasmid koder for resistens over for flere forskellige antibiotika og samtidig koder for flere virulensegenskaber. Et par eksempler viser den store betydning af dette fænomen.

I løbet af de sidste 25 år, har man registreret en betydelig stigning i antallet af alvorlige infektioner forårsaget af en bakterie, som kaldes *Staphylococcus epidermidis*. Det var tidligere en helt harmløs bakterie, som voksede på huden som en del af vores normale flora. Nu giver den anledning til hyppige tilfælde af sepsis (blodforgiftning) i tilslutning til anvendelsen af plastkatetre i blodårerne. Det er én af de bakterier, som har udviklet resistens over for flest antibiotika, hvorfor infektionerne er meget vanskelige at behandle. Undersøgelser har vist, at den indeholder et plasmid, der koder for resistens over for mindst 8 forskellige antibiotika, og derudover for en speciel virulensegenskab: Den hæfter sig meget fast til plastoverflader.

FIGUR 236

Et plasmid er en selvstændig, overførbart del af en bakteries arvemateriale. M, I og F er genetiske faktorer, som koder for plasmidets formering, overførsel til andre bakterier og indtrængen i bakteriens genom. R1 til R5 er gener, som koder for resistens. V1 til V5 er gener, som koder for virulensegenskaber.





Bakterier med plasmid, som koder for resistens og virulens (rød) formerer sig langsommere end bakterier uden plasmider (blå)

~~Antibiotika~~

~~Antibiotika~~

~~Antibiotika~~

Urinvejsinfektioner udgør en væsentlig del af hospitalsinfektionerne. De er ofte forårsaget af bakterier, som er meget resistente. Analyse af plasmider fra disse bakterier viser, at de koder for resistens over for mange antibiotika, men også for flere virulensfaktorer, således de tidligere omtalte adhæsiionspili, som hæfter bakterierne fast til slimhinden i urinvejene (se side 178), og toksiner, der ødelægger slimhinden.

Det er ikke uden omkostninger for en bakterie at være resistent over for antibiotika. Der skal produceres en række forskellige enzymer, der ødelægger antibiotika. Derfor bliver de resistente bakterier hurtigt udkonkurrerede af følsomme bakterier, så snart der ikke er antibiotika til stede. De smider deres plasmider, nøjagtigt som soldater smider deres udrustning, når man holder op med at skyde på dem. Hvis man derimod fortsætter beskyddningen med antibiotika, måske endog med nye og hidtil uovertrufne antibiotika, så har bakterierne deres forsvar parat i form af resistensplasmider, ligesom soldaterne har våbnene parat i arsenalerne.

FIGUR 237

Uden angreb fra antibiotika mister bakterierne deres plasmider.

Cirkus Siboni

Efter K.A. Jensen tog næste generation over i bestræbelserne for en restriktiv og rationel antibiotikapolitik. I 1965 afholdt Lægeforeningen et tværfagligt kursus i klinisk mikrobiologi. Man ønskede på det tidspunkt at lære om anvendelsen af antibiotika. Dette kursus blev en stor succes, og snart ønskede kredsforeningerne at arrangere lignende kurser rundt om i landet. Klinikerne havde den opfattelse, at de kliniske mikrobiologer var uenige om behandlingen. Resultatet blev, at der blev udarbejdet en række sygehistorier, som mikrobiologerne så diskuterede med klinikerne. Det var Klaus Jensen fra Statens Serum Instituts regionalafdeling ved Blegdamshospitalet, Knud Siboni fra Institutets regionalafdeling i Odense og René Vejls-gård fra Institut for Medicinsk Mikrobiologi, som gennemførte disse kurser. Vi var uenige om mange spørgsmål, men rørende enige om restriktiv anvendelse af antibiotika. Det førte til nogle meget livlige og populære weekendkurser, som Vejls-gård døbte "Cirkus Siboni". De blev afholdt i samtlige lægekredse inklusive Grønland og Færøerne og gentaget flere gange. Senere blev disse kurser kanoniseret af Sundhedsstyrelsen som integrerede uddannelseskurser i den postgraduate speciallægeuddannelse. Endnu en generation af undervisere har taget over, men den nationale enighed om restriktiv antibiotikapolitik holdes stadig i hævd.

FIGUR 238

I 1978 gæstede Cirkus Siboni (Klaus Jensen, Knud Siboni og René Vejlsigård) sygehusene på Grønlands vestkyst. Her det daværende sygehus i Jacobshavn, hvor vi holdt det nordligste kursus i mikrobiologi. Der var 18 deltagere.

Jamen penicillin bruger man da ikke mere!

Det var svaret, når man søgte optagelse af artikler om behandling af luftvejsinfektioner i internationale tidsskrifter. Det var også et argument, som repræsentanterne fra medicinalfirmaerne anvendte, når de reklamerede for nye, bredspektrede antibiotika. Konsensus og evidensbaseret behandling var andre begreber, som truede den restriktive antibiotikapolitik. Det er jo let at opnå konsensus om anvendelse af nye, bredspektrede antibiotika, når de afprøves i lande, hvor restriktiv antibiotikapolitik aldrig har været anvendt, og hvor en stor del af bakterierne er multiresistente.



FIGUR 239

Knud Siboni, fru Klaus Jensen og René Vejlsigård i Torshavn i 1977, hvor vi holdt kursus i klinisk mikrobiologi på Dronning Alexandrines Sygehus.

DANMAP

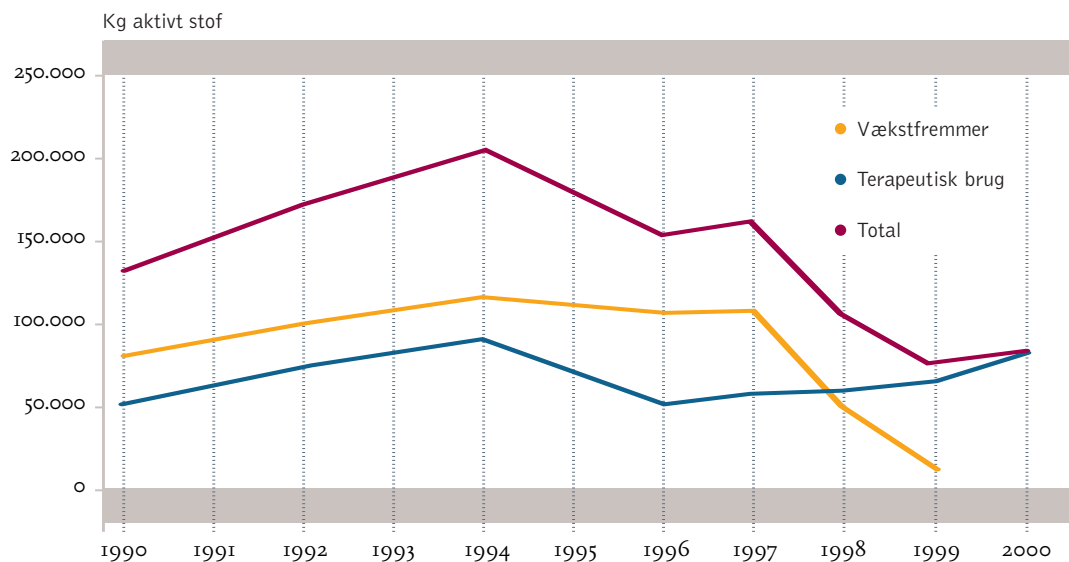
Den stigende forekomst af multiresistente bakterier som årsag til fødemiddel-infektioner har imidlertid medført, at Statens Serum Institut i 1994 indgik i samarbejde med Veterinærdirektoratet, Levnedsmiddelstyrelsen og Lægemiddelstyrelsen. Samarbejdet, som har fået betegnelsen DANMAP, finansieres af Fødevareministeriet og Sundhedsministeriet i fællesskab. Formålet med samarbejdet er, at indsamle information om antibiotikaresistens og antibiotikaforbrug. Registreringen af antibiotikaforbruget omfatter såvel anvendelsen til behandling af mennesker som den veterinære anvendelse til behandling og forebyggelse af sygdomme blandt husdyr. Endvidere omfatter registreringen anvendelsen af antibiotika som tilsætning til dyrefoder.

Antibiotika som tilsætning til dyrefoder går under den meget besnærende betegnelse "vækstfremmere". Som vækstfremmere anvendes antibiotika, som ifølge producenterne ikke anvendes til behandling af mennesker. Det har imidlertid vist sig, at vækstfremmerne er så nært beslægtede med antibiotika til human brug, at der er krydsresistens. Bakterier, som udvikler resistens over for vækstfremmeren avoparcin, bliver samtidig resistente over for vancomycin, som er et af de sidste midler, der kan anvendes til behandling af mennesker inficeret med bakterier, der er resistente over for samtlige andre antibiotika.

FIGUR 240

"The Copenhagen Recommendations".





FIGUR 241

Anvendelsen af antibiotika som vækstfremmere og til behandling i husdyrbruget i Danmark. Kurven viser, at anvendelsen af antibiotika som vækstfremmere er ophørt. Det samlede forbrug af antibiotika i den veterinære sektor er i løbet af de sidste fem år faldet til mindre end en tredjedel af forbruget i 1994. Fra DANMAP 2000

Det har været hævdet, at den veterinære anvendelse af antibiotika og anvendelsen af vækstfremmere ikke har konsekvenser for anvendelsen til mennesker, fordi resistente bakterier fra dyr sædvanligvis ikke forårsager infektioner hos mennesker. Dette er imidlertid helt forkert, men hvad værre er: Resistensen er som omtalt betinget af plasmider, og plasmider kender ingen artsgrænser. Plasmider, der koder for resistens, kan overføres fra tarmbakterier hos grise til tyfusbakterier hos mennesker. Det er nøjagtigt lige som våben, der kan anvendes hvor som helst og til hvad som helst, uanset hvor de er fremstillet. Plasmider, der koder for resistens, er nødvendige for bakterier, der angribes med antibiotika. Om de stammer fra grise eller forkølede småbørn spiller ingen rolle.

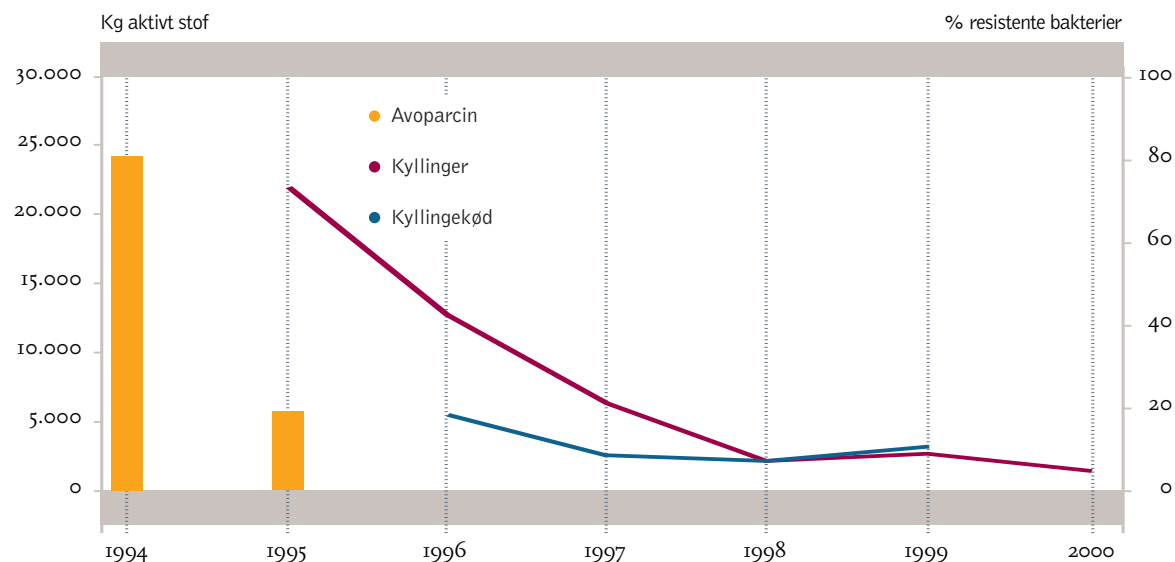
DANMAP-undersøgelserne førte til, at anvendelsen af vækstfremmere ophørte i Danmark og senere i resten af EU. De efterfølgende årsopgørelser har vist, at det har haft en

sikker effekt på forekomsten af resistente bakterier (se figur 241 og 242).

Den danske model

Opmuntret af resultaterne fra DANMAP-projektet tog daværende medicinaldirektør Einar Krag initiativ til en EU-konference med emnet "The Microbial Threat" – truslen fra resistente mikroorganismer. Det blev overdraget Statens Serum Institut med Vibeke Thamdrup Rosdahl og Niels Frimodt Møller i spidsen at organisere denne konference. Einar Krag havde i 1997 deltaget i et møde i Luxembourg blandt "Chief Medical Officers" (det der svarer til den danske betegnelse medicinaldirektør). På dette møde havde man besluttet at rette opmærksomheden mod den stigende forekomst af resistente bakterier.

Konferencen blev sponsoreret af Sundhedsministeriet og Ministeriet for landbrug og



fødevarer i fællesskab. Den fandt sted i september 1998. I konferencen deltog inviterede repræsentanter fra alle EU-landene og de øvrige europæiske lande, WHO samt diverse organisationer involveret i emnet.

Ved konferencen diskuterede man fem væsentlige emner vedrørende bekæmpelsen af resistente bakterier. Resultaterne blev sammenfattet med stor europæisk tilslutning og publiceret i form af en rapport, "The Copenhagen Recommendations" redigeret af Vibeke Thamdrup Rosdahl fra Statens Serum Institut og Knud Børge Pedersen fra Statens Veterinære Serumlaboratorium.

The Copenhagen Recommendations

Man enedes om, at resistensudvikling og spredning af resistente bakterier er et væsentligt problem, som landene må løse i fællesskab. De resistente bakterier kender ingen grænser. For

bedre at kunne bekæmpe dem, må man skaffe oplysninger om såvel hyppigheden af resistente bakterier som forbruget af antibiotika i de enkelte lande. Medlemsstaterne opfordredes til at indføre en restriktiv anvendelse af antibiotika og undgå misbrug. Endelig enedes man om at mødes igen med mellemrum for at følge problemerne op, efterhånden som resultaterne af registreringer indløber.

Den danske model har ført til, at Danmark har verdens laveste forbrug af antibiotika og den laveste forekomst af resistente bakterier. Restriktiv antibiotikapolitik, god hospitalshygiejne og central overvågning har medført, at den gennemsnitlige *prævalens* (hyppighed på et givet tidspunkt) af hospitalsinfektioner i Danmark er faldet fra 22% i 1960 til 8% i 2001. Hermed er prævalensen i Danmark blandt de laveste i de lande, hvor man registrerer den.

FIGUR 242

Anvendelsen af vækstfremmeren avoparcin og forekomsten af avoparcinresistente *Enterococcus faecium* i kyllinger og i kyllingekød. Kurven viser den næsten omgående effekt, som ophøret i anvendelsen af avoparcin har haft på forekomsten af avoparcinresistente bakterier. Helt tilsvarende resultater er fundet i tilslutning til ophør med andre typer af vækstfremmere. Fra DANMAP 2000.

TIL ALLE!
DENNE KASSE INDHOLDER
SERUM
MA IKKE LÆGGES VED.



FRA SPEJDERBLOD TIL
HØJTRENSEDE PLASMAPRODUKTER
KLINISK IMMUNOLOGI

TØRSERUM
LABORATORIUM
ADGANG FORBUDT



Blodtypeserologi og blodtransfusion



FIGUR 243

Karl Landsteiner sammen med Thorvald Madsen under et besøg på Statens Serum Institut i 1925. Landsteiner opdagede ABO-blodtypesystemet i 1901.

Bakteriologiens guldalder i slutningen af det nittende århundrede var også immunologiens guldalder. Det var i stor udstrækning de samme forskere, som beskæftigede sig med de to videnskaber, og de fænomener, man iagttog, var meget lig hinanden. Når bakterier blev udsat for antistoffer, kunne de klumpe sammen (*agglutinere*) eller opløses (*lysere*), og artsfremmede højmolekylære stoffer (*antigener*) kunne udfælde (*precipitere*), hvis de fandtes i opløst form. Når man indsprøjter artsfremmed blod i et forsøgsdyr, dannes der antistoffer mod blodlegemerne og blodplasmaet. Disse antistoffer får de artsfremmede blodlegemer til

at agglutinere (*hæmagglutination*) og opløses (*hæmolysere*) og det artsfremmede plasma til at precipitere.

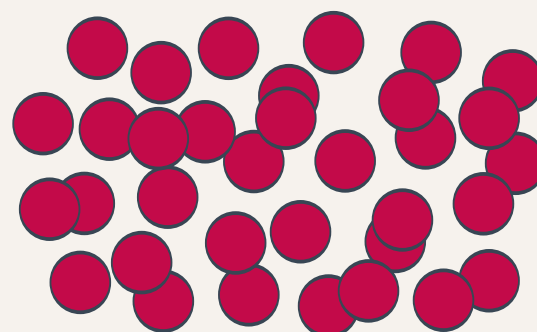
Man betragtede disse fænomener som kunstige, fremkaldt ved indsprøjtning af artsfremmed blod. Paul Ehrlich studerede fænomenerne og opstillede i 1897 sin sidekædeteori for antistofdannelsen (se side 73).

Medens Statens Serum Institut blev indviet i september 1902 sejlede den franske fysiolog Charles Richet rundt i Middelhavet som gæst på Prins Albert af Monacos lystyacht. Richet studerede giftstoffet fra "den portugisiske orlogsmænd", en giftig blæregøple (brandmand).

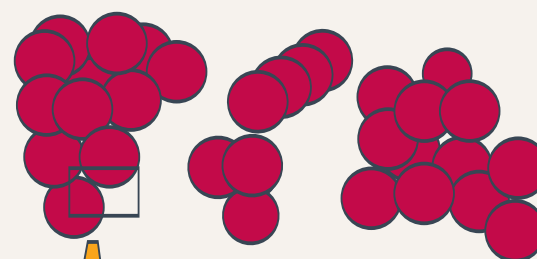
Han sprøjtede giften ind i hunde for at undersøge, om han kunne vaccinere hundene imod de giftige blæregopler. Han bemærkede til sin overraskelse, at der ikke skete noget med hundene ved første indsprøjtning; men når han gentog indsprøjtningen efter nogen tid, blev hundene akut syge og døde. Dette fænomen beskrev han under betegnelsen *anafylaksi* (*ana* = uden, *phylaxis* = beskyttelse) Nu anvendes ordet som betegnelse for en akut overfølsomhedsreaktion.

Året efter viste Maurice Arthus, at indsprøjtning af artsfremmed antigen i huden fremkaldte en akut betændelsesreaktion, hvis individet var gjort overfølsom ved forudgående indsprøjtning af det samme antigen i blodet (Arthus fænomen). Han hævdede, at anafylaksi var et alment fænomen, som skyldtes antistoffer. I 1903 viste Clemens von Pirquet, at enkelte antigener, når de blev indsprøjet i huden, gav anledning til en forsinket hudreaktion med ansamling af *lymfocytter* (en undergruppe af hvide blodlegemer). Dette gjaldt således tuberkulin, som er antigen fra tuberkelbakterier (Pirquets reaktion). Han sammenfattede både de akutte og de forsinkede reaktioner under betegnelsen *allergi* (overfølsomhed), det vil sige immunreaktioner, som tilsyneladende ikke er til fordel for værtsorganismen.

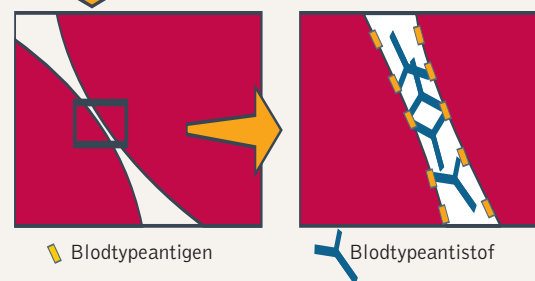
Medens man planlagde indvielsen af instituttet på Amager, opdagede den østrigske forsker Karl Landsteiner i 1901 menneskets blodtype-system. Landsteiner fik Nobelprisen i 1930.



Normale, ikke agglutinerede røde blodlegemer



Agglutinerede røde blodlegemer



Agglutinationen er forårsaget af antistoffer mod blodtypeantigen, som binder blodlegemerne sammen

Blodtransfusion med forhindringer

Landsteiner og hans medarbejdere opdagede, at mennesker har fire forskellige blodtyper: A, B, AB og 0. Det blev senere vist, at disse blodtyper skyldes arvelige forskelle i de røde blodlegemers cellevæg (blodtypeantigener). Landsteiner viste også, at der i blodet findes antistoffer imod disse blodtypeantigener. Blodtypeantistofferne kaldes *isoantistoffer*, fordi de er rettet mod antigener fra samme art, nemlig mennesket. Isoantistofferne findes normalt i blodet, således at individer med type A-blodlegemer har antistoffer mod type B-blodlegemer, og indi-

vider med type B-blodlegemer har antistoffer mod type A. Type 0 har antistoffer både mod A og B, og type AB har ingen antistoffer hverken mod A eller B.

Dette var forklaringen på, at man ikke uden videre kunne overføre blod fra det ene menneske til det andet. Det havde man ellers forsøgt i mange år. Den første blodoverføring fra menneske til menneske fandt sted i 1818. Man tømte blodet fra donor ud i en skål og derfra med en sprøjte ind i modtageren. Problemet ved denne fremgangsmåde var dog, at blodet koagulerede, så man kun kunne nå at overføre ganske lidt. Man forsøgte derfor at lade blodet koagulere og dernæst fjerne koaglet. Herved fik man såkaldt defibrineret blod (se side 253). Den første transfusion fra menneske til menneske med defibrineret blod blev udført i 1847 i København på "Almindeligt Hospital" af overkirurg Søren Eskildsen Larsen efter samråd



FIGUR 245

Transfusion fra lam.

Medicinsk-Historisk Museum.



FIGUR 246

Blodtapning på Statens Serum Institut ca. 1950.

med fysiologen Peter Ludvig Panum. Metoden var dog ikke anbefalelsesværdig. I 1864 opgjorde Panum, at der i alt var foretaget 13 transfusioner i hele Europa med defibrineret blod, alle 13 patienter var døde; men, som Panum anfører, var de meget syge, inden man gav dem blodtransfusion.

Lammeblod er godt, men saltvand er bedre!

I 1873 begyndte man at anvende lammeblod til transfusion. Det gik tilsyneladende noget bedre, formentlig fordi man aldrig nåede at give ret meget, og fordi man kun gav en enkelt transfusion, så man ikke nåede at få dannet antistoffer imod fåreblod. Imidlertid fandt man i 1879 ud af, at en fysiologisk kogsaltopløsning var en god erstatning for blod. Herefter ophørte man indtil videre med blodtransfusion.

Efter Landsteiners opdagelse begyndte man på ny at udføre blodtransfusioner, nu med

donorblod af samme type som patientens. I 1914 opdagede man, at tilsætning af natriumcitrat til donorblodet kunne forhindre, at det koagulerede, og i 1916 fandt man yderligere ud af, at donorblodlegemernes holdbarhed kunne forlænges betydeligt ved tilsætning af salt og glukose til donorblodet. Nu kunne man opbevare donorblodet i op til 26 dage inden anvendelsen. Dette muliggjorde oprettelsen i 1917 af den første mobile blodbank i den britiske hær på slagmarken i Frankrig. Den første rigtige hospitalsblodbank blev oprettet i 1937 på "Cook County Hospital" i Chicago.

Et Seruminstitut må også kunne fremstille serum til blodtypebestemmelse

I 1919 fremkom der i "Hospitals Tidende" en serie på 8 artikler med titlen "Moderne Metoder til Blodtypebestemmelse". Artiklerne var skrevet af Otto Aagaard, som var 1. reservelæge hos professor Røvsing på Rigshospitalets kirurgiske afdeling C. Aagaard redegjorde for de store fremskridt, der var opnået i udlandet inden for dette område, specielt under verdenskrigens sidste år, hvor tusindvis af soldaters liv var blevet reddet ved blodtransfusion. Dette satte fart i anvendelsen af blodtransfusioner i Danmark. I 1926 blev der holdt et møde i Det Medicinske Selskab i København, hvor Otto Aagaard redegjorde for teknikken og de hidtidige danske erfaringer. Lægerne henvendte sig nu til Statens



FIGUR 247

Donorcentralen på Statens Serum Institut ca. 1950.

Serum Institut med henblik på at få hjælp til at fremskaffe serum til blodtypebestemmelse og til at udføre typebestemmelse. Denne opgave blev overladt til dr. Ib Freuchen, der var assistent i Diagnoseafdelingen.

Blodtypeafdelingen blev oprettet i 1928. Indtil 2. verdenskrig var afdelingens væsentligste opgave at fremstille og udsende anti-A- og anti-B-serum til blodtypebestemmelse. Disse testsera blev udsendt i tilsmedede kapillærrør, henholdsvis brune og ufarvede. Hvert rør indeholdt 2-3 dråber serum til typebestemmelse af blodlegemerne ved agglutination på objektglas.

Arbejdet i blodtypeafdelingen tiltog hurtigt. Det første år efter afdelingens oprettelse udsendtes ca. 2.500 rør og allerede ti år senere i 1939 udsendtes ca. 20.000 rør.

Spejdernes og Væbnernes Frivillige Bloddonorkorps

Det hastigt stigende behov for blodtransfusioner gjorde det vanskeligere at skaffe tilstrækkeligt blod og skaffe det tilstrækkeligt hurtigt. Man var henvist til at tappe patienternes familie og bekendte, og i nødsituationer var det et problem at finde donorer med samme blodtype som patienten. Så tappede man donorer blandt hospitalspersonalet.

I 1931 havde den danske spejderleder, landsretssagfører Tage Carstensen under et ophold i England lært om de engelske donorkorps. Han fik tanken at overføre denne idé til Danmark og allierede sig med Statens Serum Instituts direktør dr. Thorvald Madsen og kirurgen Jens Foged på Bispebjerg hospital. Sammen stiftede de i 1932 "Spejdernes og Væbnernes Frivillige Bloddonorkorps". Donorkorpset forlangte anonymitet mellem donor og patient, samt at der ikke måtte ydes betaling til donorer.

Det første donoralarmeringskontor oprettedes i København på Statens Serum Instituts blodtypeafdeling, hvorfra der på alle tider af døgnet kunne rekvireres donorer med den rette blodtype. Bloddonorerne blev så afhentet af Falck og tappet på hospitalsafdelingerne. Blodtypeafdelingen sørgede for blodtypebestemmelse af donorerne og udstedte blodtypekort på basis af to samstemmende blodtypebestemmelser. Det var også blodtypeafdelingen, som stod for de årlige lægeundersøgelser af bloddonorerne.

Ude i landet oprettedes lignende bloddonorkorps med egen lokalbestyrelse. Til koordinering oprettedes en landskomité med Tage Carstensen som mangeårig landsformand. Bloddonorkorpset, som nu betegnes "Bloddonorerne i Danmark" (BID) har i dag ca. 260.000 medlemmer.

Det civile transfusionsberedskab

Under 2. verdenskrig blev der truffet foranstaltninger til et civilt transfusionsberedskab, dels ved at fremstille og oplagre udstyr til tapning af blod fra bloddonorer, dels ved at Instituttet fremstillede humant tørserum. Tørserum blev leveret i sterile flasker beregnet til intravenøs tilførsel efter opløsning i sterilt vand. Tørserum blev anvendt som erstatning for blodtransfusion ved akut blodtab, hvor det ikke kunne lade sig gøre at fremskaffe forligeligt donorblod hurtigt nok. Denne produktion begyndte i 1944 på et dansk fremstillet forstøvningssanlæg. Efter den indledende forstøvningstørring skete der en eftertørring i vakuum. Denne tørserumproduktion blev varetaget af maskinmester Rubin i samarbejde med dr. Hjalmar Larsen. Det blev begyndelsen til Blodfraktioneringsafdelingen, som siden 1964 har forsynet det danske marked med en række vigtige lægemidler udvundet af blodplasma fra donorblod (se side 252).

Som led i katastrofeberedskabet typebestemtes et meget stort antal potentielle bloddonorer såvel af Instituttet som af blodtypecenteret ved Århus Kommunehospital.

Rhesusblodtypen årsag til fosterdød

I 1940 opdagede Wiener og Levin en ny blodtype, som de kaldte for Rhesustypen, fordi man først fandt dette blodtypeantigen på blodlege-



FIGUR 248
Fremstilling af tørserum
under 2. verdenskrig.

FIGUR 249
Beredskabslager af serum.



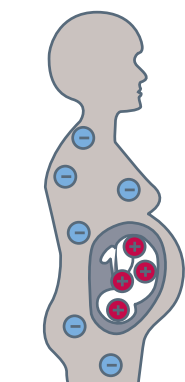
FIGUR 250
Serum til fremstilling
af tørserum ca. 1944.



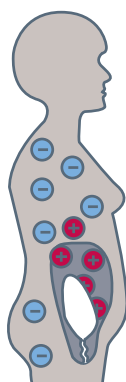
FIGUR 251

Erythroblastosis foetalis og forebyggelse af denne.

1. GRAVIDITET OG FØDSEL



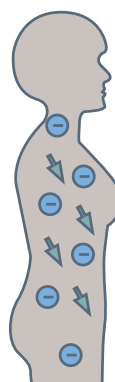
Rh-negativ moder
med Rh-positivt barn



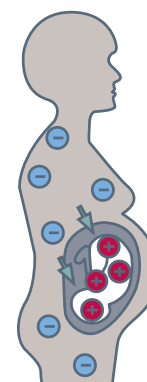
Ved fødslen passerer
bodlegemer
fra barn til moder



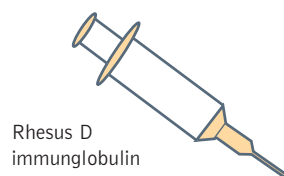
Rhesus-
antistof
dannes



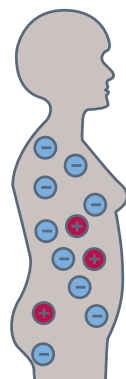
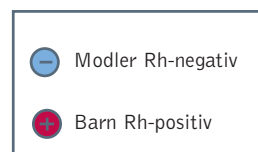
Rhesus-antistof
i moderens blod



Ved næste graviditet
vil antistof reagere
og desturere barnets
Rh-positive celler



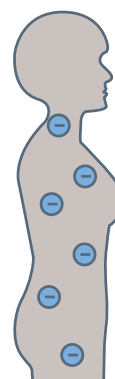
Rhesus D
immunglobulin



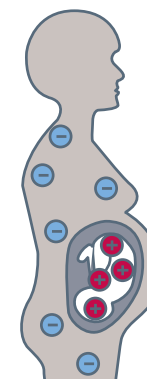
Rh D immunglobulin
indgives inden 72 timer efter
fødsel eller abort



Dannelse af
antistof
forhindres



Ingen antistoffer
i moderens blod



Fosteret udvikles
normalt

mer fra Rhesusaben. Det viste sig, at ca. 85% af befolkningen var Rhesuspositive, medens 15% var Rhesusnegative. Ved transfusion af Rhesuspositivt blod til en Rhesusnegativ person, danner denne antistof mod Rhesusantigenet. Ved gentagne transfusioner af Rhesuspositivt blod kan disse antistoffer forårsage alvorlige transfusionsreaktioner.

En Rhesusnegativ kvinde kan sammen med en Rhesuspositiv mand give ophav til et Rhesuspositivt foster. Herved sker det, at kvinden danner antistof mod barnets blodlegemer. Dette skyldes, at der under svangerskabet kan trænge nogle få Rhesuspositive blodlegemer fra barnet over i moderens kredsløb. En sådan *foetomaternel* blødning (fra foster til moder) forekommer især i tilslutning til fødslen. I tilslutning til den første graviditet fører dette ikke til symptomer hverken hos moderen eller barnet; men ved følgende graviditeter vil moderen allerede fra svangerskabets begyndelse have antistof mod barnets røde blodlegemer, hvis barn nr. 2 også er Rhesuspositiv. Disse antistoffer passerer via placenta over i barnet og ødelægger de røde blodlegemer. Herved opstår sygdommen *erythroblastosis foetalis*, der er en alvorlig sygdom, som ofte fører til fosterdød eller i mindre alvorlige tilfælde til medfødt blodmangel med gulsot, lever- og miltsvulst. Da barnets blodlegemer ødelægges af Rhesusantistofferne, så snart de dannes, sker produktionen af nye blodlegemer på højtryk. Dette bevirker, at der forekommer mange umodne, store og blege blod-



FIGUR 252
Erik Freisleben fotograferet under sit ophold i USA.
Her sammen med Erik Husfelt.

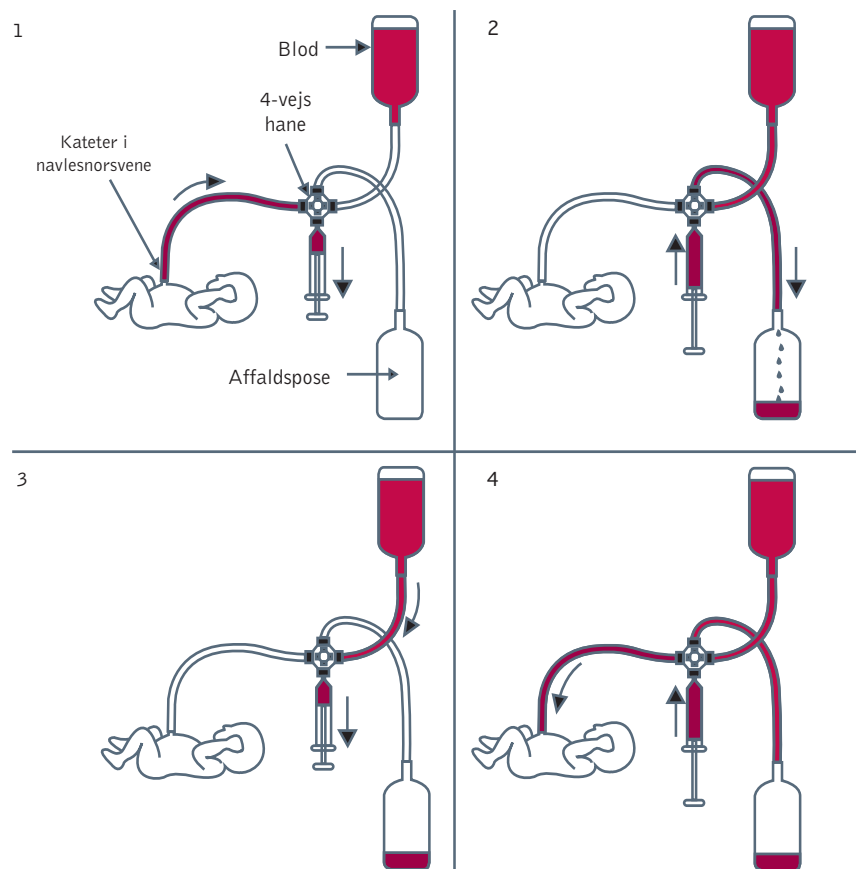
legemer (*erythroblaster*) i barnets blod, deraf navnet på sygdommen.

Da meddelelsen om opdagelsen af Rhesusblodtypen under krigen nåede Blodtypeafdelingen, gik man straks i gang med at skaffe antistofholdige sera til Rhesustypebestemmelse, dels fra Sverige, dels ved at immunisere nogle kaniner med blodlegemer fra Institutts Rhesusaber.

Erik Freiesleben blev i 1945 ansat som heldags-assistent og gik straks i gang med at opbygge Blodtypeafdelingens Rhesuslaboratorium. Han blev sendt på studierejser til Sverige og USA for at studere Rhesusproblemet, moderne blodtypeserologi og opbygningen af blodbanker. Da han kom hjem, opbyggede han med stor dygtighed et moderne blodtypelaboratorium. Alle bloddonorer blev Rhesustypebestemt. Han indførte flere nye metoder og foretog i 1949

sammen med reservelæge Mogens Ingerslev på Rigshospitalets fødeafdeling B den første udskiftningstransfusion på et nyfødt barn med erythroblastosis foetalis. Ved en udskiftningstransfusion udskifter man 90-95% af barnets eget blod med donorblod fra en Rhesusnegativ voksen. Herved kan man fjerne de skadelige antistoffer og de angrebne blodlegemer og næsten øjeblikkeligt bedre barnets kritiske tilstand.

FIGUR 253
Udskiftningstransfusion.

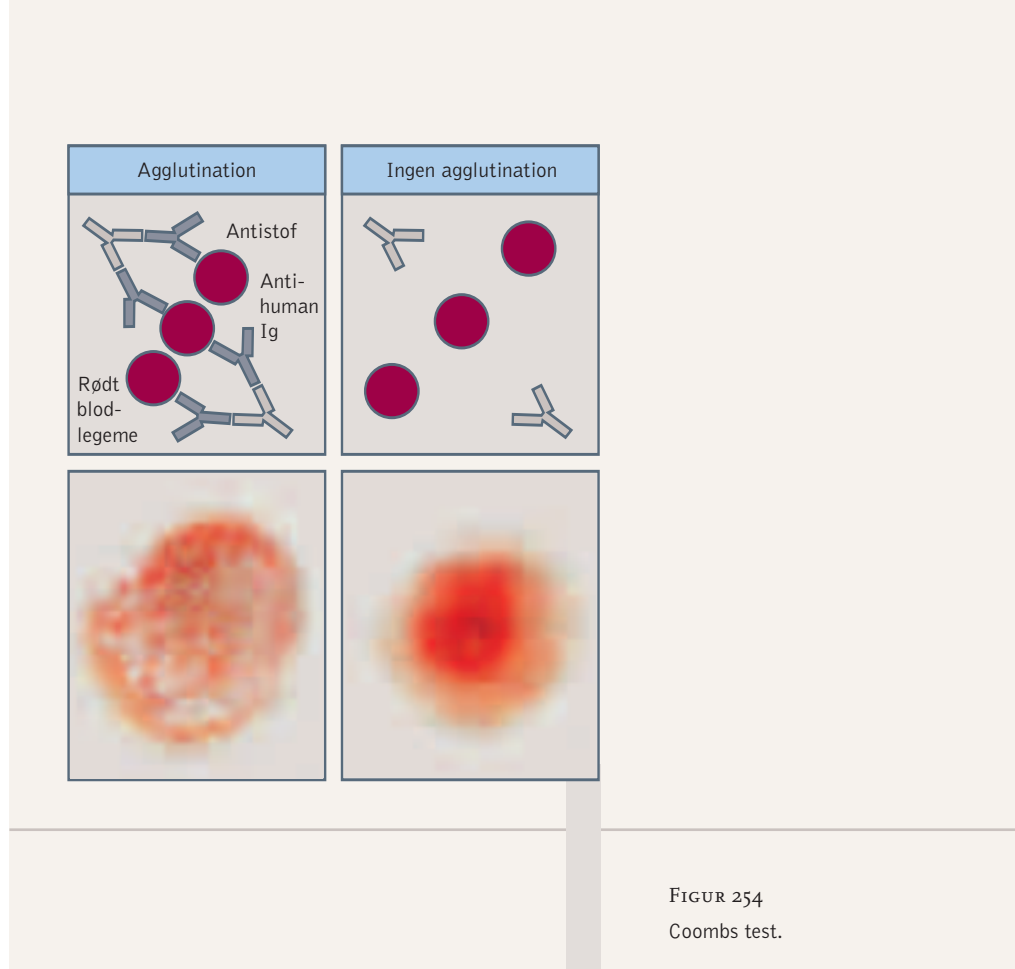


I adskillige år var Freiesleben og Ingerslev til stede ved udskiftningstransfusionerne sammen med en erfaren laborant fra Blodtypeafdelingen, som også instruerede ved udskiftningstransfusioner andre steder i landet. De påviste i deres publikationer en betydelig nedsettelse af dødeligheden hos levendefødte ”Rhesusbørn”.

Freieslebens doktorafhandling om erythroblastosis foetalis blev meget berømmet, og snart blev Blodtypeafdelingen et kendt internationalt center med talrige udenlandske gæster og center for uddannelse af danske blodtypespecialister. Da Poul Marcussen trak sig tilbage, var det meningen, at Freiesleben skulle efterfølge ham som afdelingsforstander for Blodtypeafdelingen; men Rigshospitalet kom Institutet i forkøbet og oprettede landets første blodbank i 1954 med Freiesleben som overlæge.

Forebyggelse af Rhesussygdommen

Freiesleben fortsatte som konsulent ved Statens Serum Instituts blodtypeafdeling, væsentligst med det formål, at udbygge Rhesusundersøgelserne, således at man i videst muligt omfang kunne undgå, at Rhesusnegative kvinder blev sensibiliseret (gjort overfølsomme) med Rhesuspositive blodlegemer. Dette førte til, at man i 1958 ved et cirkulære fra Sundhedsstyrelsen indførte forebyggende Rhesusundersøgelse af alle gravide kvinder i tilslutning til



FIGUR 254
Coombs test.

svangerskabsundersøgelserne. De Rhesusnegative kvinder fik foretaget undersøgelse med henblik på, om de havde dannet antistoffer mod Rhesusantigen, og de blev fulgt med antistofundersøgelser ved følgende graviditeter. Der blev indført en teknik (Coombs test), ved hjælp af hvilken man kunne undersøge, om det nyfødte barn havde bundet antistoffer fra moderen til blodlegemerne som tegn på Rhesussygdom.

Man fandt senere frem til en metode, hvormed man kan forhindre, at Rhesusnegative kvinder danner antistoffer over for Rhesusantigen. Som nævnt sker antistofdannelsen, når Rhesuspositive blodlegemer fra barnet ved en foetomaternal blødning trænger over i

moderen. Hvis man på dette tidspunkt tilfører Rhesusantistof (humant anti-D-globulin) til moderen, vil dette bindes til eventuelle Rhesuspositive blodlegemer overført fra barnet. Derved forhindrer man moderen i selv at danne antistoffer. Man giver en sådan Rhesusprofylakse til Rhesusnegative mødre i tilslutning til fødsel af et Rhesuspositivt barn. Takket være disse foranstaltninger er Rhesussygdommen i dag meget sjælden. I de sjældne tilfælde, hvor den forekommer, er man nu i stand til at foretage udskiftningstransfusion på fosteret i sidste del af graviditeten og derved redde barnet.

Blodtypeserologien decentraliseres

Udviklingen inden for blodtypeserologien medførte oprettelse af blodbanker ved de større sygehuse. En række lægeassistenter ansat ved Blodtypeafdelingen i 1940'erne og 1950'erne blev efterhånden blodbanksoverlæger: Flemming Kissmeyer-Nielsen blev blodbanksoverlæge i Århus, G. Munk Andersen i Odense og Jørgen Andersen blev i 1961 overlæge ved den nyoprettede blodbank ved Statens Serum Institut. Endvidere blev M. Grove-Rasmussen blodbankchef i Boston.

I 1963 blev Statens Serum Instituts blodtypeafdeling og blodbanken slået sammen og senere omdøbt til "Klinisk Immunologisk Afdeling" med Jørgen Andersen som overlæge. Det har vist sig, at blodtypesystemerne, især

Rhesussystemet, er overordentligt komplicerede. Det har desuden vist sig, at der kan udvikles antistoffer over for både hvide blodlegemer og blodplader, som kan forårsage sygdom hos modtageren af blodet. Man har udviklet nye beholdere til det tappede blod, som muliggør opdeling af blodportionerne i flere fraktioner alt efter behovet hos den enkelte patient (plasma, blodlegemekoncentrat, blodpladerigt plasma med flere).

Fremstillingen af testsera til blodtypebestemmelse og fremstillingen af blodtransfusionsudstyr er blevet overtaget af kommercielle firmaer.

Hele denne udvikling har medført, at Statens Serum Instituts blodbank er blevet overflødig. Den blev nedlagt i 1998, og det klinisk immunologiske område blev videreført i "Autoimmunafdelingen" (se side 267).

Udviklingen inden for blodtypeområdet i Danmark blev startet af Statens Serum Institut, som hurtigt fik en ledende international position takket være en stor forskningsindsats på området. Instituttet har så at sige løbet blodtypeserologien – og senere den kliniske immunologi – i gang i Danmark, således at vi i dag har en veludbygget klinisk immunologisk service.

Blodprodukter

Rekonvalescentserum

Under de store epidemier af polio i 1933-35 havde Statens Serum Instituts daværende epidemiolog, Claus Jensen, under sine rejser rundt i landet indsamlet store mængder rekonvalescentserum.

Rekonvalescentserum udvindes af blod fra frivillige, raske donorer, som nyligt har overstået en infektionssygdom, og som derfor må formodes at have antistoffer i stor mængde mod den pågældende mikroorganisme. I lighed med serumbehandling af difteri og stivkrampe havde man store forventninger til behandling af andre infektionssygdomme som for eksempel polio med serum. Da man på daværende tidspunkt ikke havde kendskab til de mikroorganismer, som forårsagede sygdommene, kunne man jo ikke immunisere forsøgsdyr med henblik på fremstilling af terapeutisk serum, og man kunne heller ikke vaccinere mennesker.

Man havde gode erfaringer med at anvende rekonvalescentsera ved en del sygdomme, som for eksempel polio, skarlagensfeber, gulsot og mæslinger. Ved indgift tidligt i sygdommen kunne man mildne den og afkorte forløbet. Ved at anvende rekonvalescentserum tidligt i inkubationstiden (tiden fra smitte til sygdomsudbrud) kunne man ofte helt forhindre, at sygdommen brød ud. Serum blev sterilfiltreret, tilsat et konserveringsmiddel og tappet i ampuller med 10 ml. I de følgende år blev der indsamlet og udleveret mange tusinde portioner

rekonvalescentserum fra Instituttet. Rekonvalescentserum blev givet som indsprøjtning i muskelen, oftest på låret. Det gjorde nederdrægtigt ondt, og de følgende dage humpede man rundt med et ømt lår. Blandt børnene var denne behandling ikke populær. Som ved al anden forebyggende behandling kunne man jo ikke registrere alle de trængsler, man blev befriet for.

Efter ordre fra Forsvarsministeriet

Under krigsforhold har man brug for hurtigt at kunne give blodtransfusion til sårede med stort blodtab. Selv om englænderne allerede under 1. verdenskrig havde oprettet mobile blodbanker ved fronterne, kom man ofte for sent med denne behandling. Når de sårede nåede frem til forbindingspladser og feltlazaretter var blødningen som regel stoppet, men blodtabet havde ofte forårsaget et shock, som det var vanskeligt at få patienten ud af, og som vanskeliggjorde den efterfølgende behandling, hvis patienten overlevede så længe.

Under 2. verdenskrig fik dr. Edwin J. Cohn fra Harvard Universitetet af det amerikanske forsvarsministerium pålagt at fremstille et blod-erstatningsmiddel ud fra plasma. Det skulle kunne gives som intravenøs infusion (indsprøjtning i en blodåre) uden forudgående blodtypebestemmelse. Det skulle være sterilt, koncentreret og holdbart og kunne gives i en fart uden risiko.



FIGUR 255
Blodfraktionering i Statens
Serum Institut ca. år 2000.
Foto: Bjørn Wennerwald.

Det lykkedes for Cohn at fremstille det ønskede præparat på rekordtid. 25% humant albumin havde de ønskede egenskaber. Det var let at transportere og kunne anvendes under vanskelige forhold. Med dette produkt modvirkede man shock og gjorde de sårede transportable, så de ankom i god behold til feltlazaretterne for videre behandling.

Ved Cohns fraktioneringsmetode fremstillede han ikke blot albumin, men han adskilte plasma i flere andre dele (fraktioner), som viste sig at være nyttige plasmaprodukter.

Cohn tog ikke patent på sin metode, men publicerede den i 1946 til almen anvendelse. Med enkelte modifikationer er det den metode, der anvendes den dag i dag over det meste af verden.

Blodfraktionering på Statens Serum Institut

Opdeling af blodet i dets bestanddele kaldes blodfraktionering. Bestanddelene benævnes blodkomponenter. Hovedkomponenterne af donor-

blod er blodvæske (*plasma*) og blodlegemer. Donorblod er tilsat en væske, der forhindrer størkning (*koagulation*). Uden denne væske koagulerer blodet og deler sig derefter i blodkage (*koagel*) og serum. Koagulationen skyldes, at et proteinstof i blodet (*fibrinogen*) omdannes til det uopløselige fibrin. Serum er således plasma uden fibrin, og det er meget holdbart.

Under 2. verdenskrig fremstillede Statens Serum Institut tørserum med henblik på anvendelse i katastrofesituationer, hvor man ikke kunne fremskaffe donorblod og foretage typebestemmelse tilstrækkeligt hurtigt. Der blev oparbejdet et betydeligt beredskabslager, som siden anvendtes til katastrofehjælp.

Umiddelbart efter krigen sendte Institutet en medarbejder til USA for at lære Cohns

fraktioneringsteknik. I 1948 begyndte man at producere normalt humant immunglobulin ud fra donorblod. Immunglobulin er den blodkomponent, som indeholder alle antistofferne. Normalt humant immunglobulin anvendes i lighed med rekonvalescentserum til forebyggelse af infektionssygdomme. Da produktet stammer fra mange donorer og er stærkt koncentreret, er det i de fleste tilfælde ligeså godt eller endog bedre end rekonvalescentserum, som det efterhånden helt har afløst.

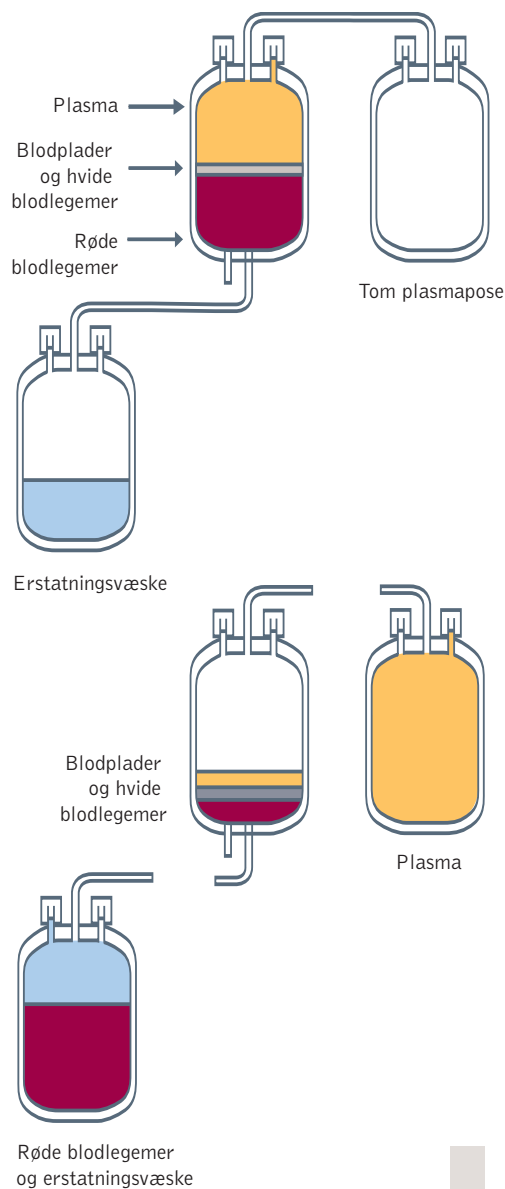
I 1952 begyndte Instituttet produktion af albumin i opløsning til anvendelse som bloderstatningsmiddel ved blødninger og til behandling af albuminmangel, som ses i tilslutning til for eksempel leversygdomme og fejlernæring. Udgangsmaterialet til denne pro-



FIGUR 256

Blodfraktionering. Billedet viser filtre til frafiltrering af mikroorganismer.

Foto: Bjørn Wennerwald.



FIGUR 257

Blodposesystemet. Blodet fra donor opsamles i en steril plastpose, som er forbundet med to andre poser som vist på tegningen. Efter centrifugering klemmes plasma over i den højre pose og de røde blodlegemer ned i den venstre pose. Herefter smeltes plastslangerne over og poserne adskilles.

duktion var uddateret donorblod og blodplasma fra landets blodbanker.

I 1964 oprettede Statens Serum Institut en blodfraktioneringsafdeling under ledelse af overlæge dr.med. Poul Hansen. Det hidtidige arbejde var foregået under snævre forhold i en gammel træbarak fra besættelsestiden. Nu blev Fraktioneringsafdelingen indrettet i tidssvarende lokaler med moderne udrustning.

Blodplasma, en værdifuld gave

Efterhånden er man gået over til at anvende blodkomponenter i stedet for fuldblod til transfusionsbehandling. I almindelighed anvendes en opslemning af røde blodlegemer i en særlig væske, der forlænger blodlegemernes holdbarhed. Herved undgår man en del komplikationer, der er forbundet med transfusion af hvide blodlegemer og blodplader. Ved denne metode bliver der en del plasma til overs. Dette plasma opsamles, fryses og sendes til Statens Serum Institut til videre forarbejdning med henblik på fremstilling af de enkelte plasmakomponenter.

Blodplasma er en gave fra bloddonorerne i Danmark til behandling af danske patienter. Denne gave må ikke udnyttes kommercielt, og de deraf fremstillede lægemidler skal stilles til rådighed for danske sygehuse og patienter for fremstillingsprisen. Der tilføres årligt ca. 85 tons plasma fra danske bloddonorer. Dette plasma opfylder en række krav til sikkerhed og renhed.

Først og fremmest stammer det fra ubetalte raske og velkontrollerede bloddonorer. Det er efter tapningen kontrolleret for indhold af virus, blandt andet forskellige former for hepatitisvirus og HIV. Endvidere indeholder dette plasma til enhver tid antistoffer mod netop de sygdomme, som er fremtrædende i det danske samfund, hvilket betyder, at det deraf fremstillede normale humane immunglobulin indeholder de for danske forhold relevante antistoffer.

National selvforsyning med blodprodukter

Cohn og medarbejdere offentliggjorde som nævnt deres banebrydende metode uden patentering. Den samme holdning var dominerende i de følgende 30 år både i USA og Europa, men efterhånden er fremstillingen af plasmaprodukter blevet kommercialiseret og belagt med patenter, således at en stor del af produktionen i dag finder sted på licensbasis.

Siden 1972 har Statens Serum Institut deltaget i "European Plasma Fractionation Association", et samarbejde med det formål at styrke "not for profit"-fraktionering af plasma og sikre national selvforsyning. Efter flere episoder, hvor plasma fra betalte og dårligt kontrollerede donorer er anvendt til produktion af plasmafraktioner, og hvor dette har forårsaget smitte med blandt andet hepatitis og HIV, anbefaler WHO og EU nu national selvforsyning med blodprodukter.

I Danmark oprettedes i 1980'erne et "Permanent Blodproduktudvalg" under Sundhedsstyrelsen med henblik på at sikre dansk selvforsyning med blod og blodprodukter og fordele dansk plasma til landets producenter af plasmabaserede lægemidler og prissætte disse.

Hvad bruger man plasma til?

Det er allerede omtalt, at plasma anvendes til fremstilling af albumin og normalt humant immunglobulin. Til behandling af de forskellige former for blødersygdom fremstilles antihæmofilifaktorer, således Faktor VIII og Faktor IX. Af fibrinogen (forstadiet til fibrin) fremstilles vævslim til sammenføjning af sår. Af plasma fra udvalgte donorer med særligt højt antistofindhold over for specifikke antigener, for eksempel Rhesus D-antigen, eller infektionssygdomme, for eksempel skoldkopper og hepatitis B, fremstilles specifikke immunglobuliner.

Til fremstillingen af bløderpræparaterne knytter der sig særlige problemer. Disse faktorer er meget labile (uholdbare), og man fremstiller dem derfor af plasma, som er frosset umiddelbart efter blodtapningen, såkaldt "frisk frosset plasma".

Ved en tilfældighed opdagede man en effektiv metode til at opkoncentrere disse faktorer, som kun findes i meget små mængder i plasma. Japanerne leverede i 1956 en stor porti-

on frisk frosset plasma til USA, hvor man på det tidspunkt havde mangel på dette produkt. Da man optøede plasmaet, opdagede man, at det slet ikke indeholdt antihæmofilifaktorer. Dette affødte vrede beskyldninger for snyderi og store erstatningskrav. Heldigvis var der en vaks medarbejder i USA, Judith Pool, som bemærkede, at det optøede plasma indeholdt noget bundfald. Dette bundfald havde man centrifugeret fra, men Judith Pool undersøgte det, inden hun skyllede det ud i vasken. Hun fandt, at bundfaldet kunne opløses ved opvarmning og fældede ud igen ved afkøling til lige over frysepunktet. Dette bundfald indeholdt al aktiviteten, som var forsvundet fra plasma. Herved havde hun fundet en let metode til at udvinde antihæmofilifaktorer fra plasma. Bundfaldet kaldes for *kryoprecipitat* (*kryo* = kulde, *precipitat* = udfældning). Det indeholder foruden faktor VIII flere andre værdifulde proteiner og anvendes som et koncentreret og stabilt udgangsmateriale til fremstilling af blødermedicin.

Smitteproblemer ved anvendelsen af plasma

Man har længe vidst, at en del infektioner kan overføres med blod. Dette problem bliver særligt påtrængende, når man fremstiller plasmaprodukter ud fra plasma fra mange hundrede donorer. Dette betyder jo i sin alvorligste konsekvens, at plasma fra én donor kan smitte

mange hundrede modtagere af plasmaproduktet. Heldigvis indebærer Cohns fraktioneringsmetode en udfældning med alkohol ved lav temperatur. Denne behandling er der meget få mikroorganismer, som kan overleve. Da man i 1970'erne fandt hepatitis B-virus (årsagen til den form for leverbetændelse, som overføres med blod, "serumhepatitis"), blev man klar over, at der var en mulighed for, at dette virus og formentlig andre virus kunne overføres med plasmaprodukter.

Blodfraktioneringsafdelingen havde siden 1965 fremstillet blødermedicin. For at begrænse muligheden for smitte var hver portion fremstillet ud fra kun 4 portioner donorblod. Visse steder i udlandet benyttede man store mængder plasma samlet fra talrige donorer, og ofte fra betalte donorer, heriblandt narkomaner, som gav blod for at få penge til narko. Dette medførte mange tilfælde af hepatitis B blandt blødere, og det understregede vigtigheden af det nationale selvforsyningsprincip.

Da HIV-epidemien startede i 1981 gentog problemerne sig i form af HIV-smitte via blødermedicin. Også denne gang fra blødermedicin fremstillet ud fra plasma af tvivlsom oprindelse og under anvendelsen af usikre produktionsmetoder.

Fra 1976 undersøgte Blodfraktioneringsafdelingen alt plasma for hepatitis B-antigen og fra 1986 for HIV, og siden har man undersøgt alt donorblod for en række andre virus. I 1985 indførtes "tør varmebehandling", og fra 1987

FIGUR 258

Ud fra blodplasma fremstilles en række forskellige lægemidler til behandling af alvorlige sygdomme. Disse lægemidler er fremstillet af Statens Serum Institut ud fra de danske bloddonorers gave af plasma af høj kvalitet. Produkterne er kontrollerede for indhold af smitstoffer og stilles til rådighed til behandling af danske patienter for fremstillingsprisen. Foto: Bjørn Wennerwald.



indførte man kemisk inaktivering af virus i plasmabaserede lægemidler. Siden er der på verdensbasis anvendt ca. 10 millioner portioner, uden at der er rapporteret et eneste tilfælde af smitteoverføring.

Det har ikke kunnet undgås, at forekomsten af smitte med hepatitis B og HIV via plasmaprodukter har kastet en ubehagelig skygge over Statens Serum Institut. Det har ført til mistænkeliggørelse af Instituttets metoder med krav om erstatning og afskedigelser til følge. Lykkeligvis har en grundig dommerundersøgelse frikendt Instituttet for enhver mistanke om udbredelse af smitte via plasmaprodukter.

Instituttets produktionsmetoder og sikkerhedsforanstaltninger er fundet fuldt forsvarlige. Dette har understreget betydningen af national selvforsyning på blodproduktområdet ud fra den gave, som bloddonorerne i Danmark stiller til befolkningens anvendelse.

Hvad skal man nu anvende plasma til?

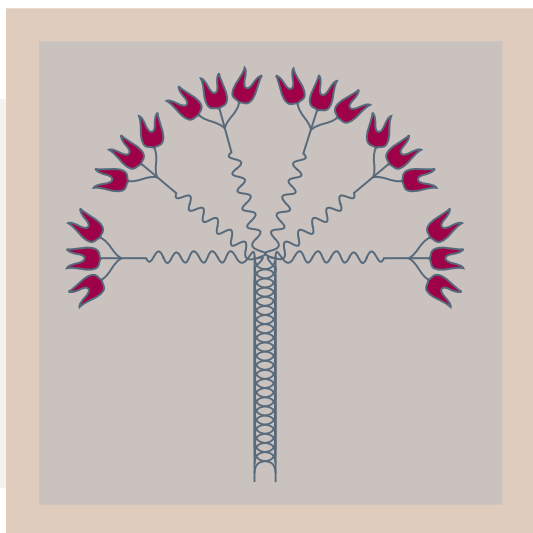
Det er nu lykkedes for medicinalindustrien at fremstille antihæmofilifaktorerne syntetisk. Det har betydet, at der ikke længere er risiko for overførsel af virus. Man er derfor i Danmark stort set gået over til at anvende disse præparater i stedet for plasmabaseret blødermedicin.

Samtidig er anvendelsen af humant albumin faldet meget betydeligt, efter at det har vist sig, at syntetiske bløderstatningsmidler kan

anvendes med større fordel. Efterspørgslen efter plasma er derfor faldet betydeligt. Da Blodfraktioneringsafdelingen således i en overgangsperiode rådede over et overskud af plasma, begyndte man at fremstille andre produkter ud fra plasma. Dette er sket i samarbejde med Immunologisk Udviklingsafdeling, hvor dr.med. Claus Koch og hans medarbejdere har udført et stort forsknings- og udviklingsarbejde.

IVIG, intravenøst immunglobulin

Normalt humant immunglobulin er et flydende plasmaprodukt. Det indeholder alle antistofferne, og det har næsten helt erstattet anvendelsen af rekonvalescentserum til forebyggelse af infektionssygdomme. I 1950'erne og 60'erne opdagede man flere såvel medfødte som erhvervede sygdomme med antistofmangel. Patienter med disse sygdomme bukkede som regel under for infektionssygdomme. Ved tilførsel af store mængder human immunglobulin kunne disse patienter beskyttes effektivt mod infektioner. Dette medførte, at de en gang om ugen måtte have indsprøjtet 10 ml immunglobulinopløsning intramuskulært (i musklen) eller subkutan (under huden). Dette var forbundet med betydelig smerte og efterfølgende ømhed, og en del patienter kunne slet ikke tåle denne behandling på grund af overfølsomhedsreaktioner og blødninger.



FIGUR 259
Mananbindende lektin.

Immunglobulinpræparaterne indeholder aggreger (sammenklumpninger) af antistofmolekylerne. Dette indebærer, at de ikke kan gives intravenøst. Det betyder også, at aktiviteten nedsættes. Det var derfor et stort fremskridt, da det ved enzymbehandling lykkedes at fremstille immunglobulinpræparater, der kunne gives intravenøst uden alvorlige bivirkninger. Imidlertid medførte enzymbehandling og den efterfølgende oprensning, at væsentlige dele af de naturlige antistoffers biologiske virkninger gik tabt.

Det er nu lykkedes for Statens Serum Institut at udvikle og patentere en ny metode til fremstilling af immunglobulin til intravenøs brug, IVIG. Dette præparat er meget rent; det er sikret mod smitteoverførsel ved to forskellige trin i oprensningen. Aktiviteten er meget høj, og præparatet er holdbart i flydende form, hvilket letter anvendelsen.

Der fremstilles nu så store mængder af IVIG, at det kan dække det danske marked. Det gennemprøves nu i Danmark i store kliniske forsøg med henblik på behandling af en række

sygdomme, således kronisk nervebetændelse og betændelse i synsnerven.

Inden for de seneste år har man forskellige steder i verden gennemført kliniske forsøg, som har vist, at humant immunglobulin synes at have effekt over for en række sygdomme, hvor antistoffer spiller en rolle, således ved visse former for abort, astma, dissemineret sklerose og *myasthenia gravis* (muskellammelse).

Immunglobuliner kan ikke fremstilles ved hjælp af rekombinationsteknikken, så inden for dette område er de danske donorerers gave til patienterne stadig uerstattelig, og behovet synes at vokse med nye anvendelsesområder.

MBL, mobiliseringsordren til immunsystemet

I 1989 opdagede en gruppe læger på en børneafdeling i London, at en del børn med hyppige infektioner havde en defekt i immunsystemet. Senere undersøgelser viste, at der hos ca. 4% af befolkningen forekommer en medfødt

mangelsygdom, som viser sig ved alvorlige og stadig tilbagevendende infektionssygdomme hos spædbørn og småbørn. Det drejer sig om luftvejsinfektioner, mellemørebetændelse og meningitis. Sygdommen skyldes mangel på et proteinstof, MBL, som findes normalt i blodet.

MBL er et stort molekyle, som består af op til 18 ens grupper på stilke ligesom en buket tulipaner. Hver "tulipan" er i stand til at binde sig til sukkerholdige strukturer, især sukkerstoffet mannose, som findes på overfladen af bakterier og svampe. "Tulipanerne" er forenet i en fælles stilk, i hvis anden ende der findes en *receptor* (bindende gruppe), som bindes til *makrofager* (store ædeceller). Denne receptor aktiveres, når "tulipanerne" binder sig til overfladen af en bakterie. Et sådant molekyle med bindende grupper i hver ende kaldes en lektin. Det kan lænke bakterier til makrofagerne, som herved aktiveres, så de meget lettere kan *fagocytære* (optage og opløse) bakterierne.

Denne aktiveringsmekanisme er meget vigtig for vores bekæmpelse af bakterier og svampe, lige når angrebet sætter ind. På det tidspunkt har vi endnu ikke nået at danne antistoffer, og immunsystemet er ikke mobiliseret. Det er det mananbindende lektin, som så at sige udsteder mobiliseringsordren til immunforsvaret. Man betegner denne aktivering som "den alternative aktivering" til forskel fra den aktivering af immunsystemet, som overtages af antistofferne, efterhånden som de dannes.

De første 4-5 levemåneder er børn med mangel på MBL beskyttede af antistoffer overført fra moderen. Senere i barnealderen og hos voksne aftager infektionerne, efterhånden som der dannes flere og bedre antistoffer. Voksne med manglende MBL har dog stadig en større tilbøjelighed til at få infektionssygdomme, således HIV-infektion.

Immunologisk Udviklingsafdeling har i de sidste ca. 10 år forsket i MBL. Det er lykkedes at udvikle en målemetode ved hjælp af monoklonalt antistof (se side 273) over for MBL, således at man nu kan undersøge patienter for denne mangelsygdom. Herved kan man undersøge, hvordan det går disse patienter, og man kan undersøge effekten af det MBL, som det er lykkedes at fremstille ud fra donorplasma.

Instituttet producerer nu MBL ud fra restproduktet efter plasmafraktioneringen. Det er et højtuprenset, virusinaktiveret produkt, som er godkendt til behandling af patienter med mangel på MBL. De hidtidige forsøg har vist god effekt af dette præparat.

Dette er blot et af de plasmaprodukter, som Immunologisk Udviklingsafdeling for tiden har under udforskning, og til hvilke der knytter sig store forventninger. Det ser ud, som om donorerne gav efterhånden udnyttet i så høj grad, at der kun bliver vandet tilbage.

Autoimmunsygdomme og vævstyper

Det er væsentligt at kende "selv" fra "ikke selv"

Ifølge Jernes og Burnets teori for dannelsen af antistoffer (se side 77-78) er immunsystemets celler genetisk programmeret til at producere antistoffer imod alle mulige antigener lige fra blæregopler til difteritoksin og hesteserum. Når et antigen kommer ind i organismen, bliver det genkendt af det eller de antistoffer, som det passer til. Denne genkendelse fører til en stimulation af netop de celler, der producerer det pågældende antistof.

Det var længe en gåde, hvordan organismen kunne kende forskel på "selv" og "ikke selv". Peter Medawar og medarbejdere udførte omkring 1950 en række transplantationsforsøg, hvorved de viste, at immunkompetente celler i værtsorganismen (*lymfocytter*) reagerede mod det transplanterede væv, således at transplantatet blev afstødt. Medawar påviste også, at man kan opnå immunologisk tolerance ved at påvirke et forsøgsdyr i fostertilstanden med blod fra et ikke beslægtet dyr. Dette resulterer i, at dyret som voksent er blevet tolerant over for det andet dyrs væv. Man kan derfor transplantere fra det ene dyr til det andet, endog på tværs af artsbarrieren, uden afstødningsreaktioner.

Som vist af den danske immunolog Morten Simonsen kan det også ske, at transplantatet reagerer over for værtsorganismen. Denne reaktion kaldte han for *graft versus host-reaktionen*. Den forekommer i tilfælde, hvor

man har forsøgt at bane vejen for en transplantation ved at undertrykke modtagerens immunreaktion over for det transplanterede væv. Dette fører til, at immunkompetente celler i transplantatet i stedet for selv at blive afstødt, starter en afstødningsreaktion over for værtsorganismen. Ubehandlet ender graft versus host-reaktionen oftest med, at værtsorganismen bukker under.



FIGUR 260

Hudtransplantation. Et stykke hud fra et menneske er transplanteret til et andet menneske. Det øverste billede viser transplantatet få dage senere. Hudstykket er ved at hele ind. Det nederste billede viser transplantatet 14 dage senere, hvor det er ved at blive afstødt af værtsorganismens immunforsvar.

På denne baggrund ved man nu, at der i foster-tilstanden sker en udvælgelsesproces i thymus (bristen), hvorved alle de immunkompetente celler, der reagerer mod organismens egne væv, bliver udryddet, således at organismen efter fødslen ikke er i stand til at reagere immunologisk mod sig selv. Organismen er blevet tolerant over for sig selv.

Vævstypeantigenerne er cellens identifikationskort

For at gøre det lettere for immunsystemet at kende "selv" fra "ikke selv" er alle celler forsynet med et slags "identifikationskort" i form af et sæt af antigener på celleoverfladen, som er helt særegent for det enkelte individ. Man kalder disse antigener for vævstypeantigener. Celler fra andre individer, som ikke har den rette antigene kode bliver elimineret af værtsorganismen. Det samme gælder værtsorganismens egne celler, hvis deres "kode" er blevet ændret, for eksempel fordi de er beskadiget af virus eller omdannet til kræftceller. Det fremgår heraf, at immunsystemet har en vigtig funktion ved at beskytte os mod fremmede organismers celler og mod abnorme celler fra vores egen organisme.

Det er også denne mekanisme, der forhindrer os i at overføre celler fra den ene organisme til den anden, hvad enten det drejer sig om blodtransfusion eller organtransplantation.

Hvis vi alligevel forsøger det, er vi nødt til at tage hensyn til denne normale beskyttelsesmekanisme. Ved blodtransfusion må vi, som omtalt, tage hensyn til blodtypeantigenerne og foretage en blodtypebestemmelse for at kunne transfundere forligeligt blod. Ved organtransplantation, som for eksempel nyretransplantation, er vi nødt til at foretage en vævstypebestemmelse af såvel modtager som giver af organet for at sikre vævstypeforligelighed og undgå afstødning af organet. Ved knoglemarvstransplantation, er vævstypeforligelighed dobbelt nødvendigt, fordi man risikerer, at den transplanterede knoglemarv afstøder den nye værtsorganisme ved den omtalte graft versus host-reaktion.

Vævstypebestemmelse

Det blev ikke Statens Serum Institut, der kom til at spille en hovedrolle i vævstypebestemmelsen her i landet. Flemming Kissmeyer-Nielsen var uddannet i Instituttets blodtypeafdeling, men flyttede til Århus for at oprette en blodbank og en klinisk immunologisk afdeling ved Århus Kommunehospital. Kissmeyer-Nielsen skrev disputats om antistoffer mod de hvide blodlegemer (*leukocyterne*). Sådanne antistoffer kunne ved gentagne transfusioner forårsage alvorlige transfusionskomplikationer. Det viste sig, at disse antistoffer var rettet imod vævstypeantigener på leukocyterne. Kissmeyer-

Nielsen kom således hurtigt i gang med at påvise vævstypeantigener. Omkring 1970 begyndte man at foretage nyretransplantationer i Danmark. Det viste sig da, at der var alt for få organ-donorer og alt for få patienter, til at man kunne finde gode "vævstypematcher". Løsningen på dette problem var at udvide området, således at antallet af patienter blev tilstrækkeligt stort til, at man som regel kunne finde en organmodtager, der vævstypemæssigt udviste god forlidelighed med de få organdonorer. Man oprettede derfor organisationen Scandiatransplant, der førte kartotek over de potentielle organmodtagere i de skandinaviske lande, det vil sige patienter, der er i hæmodialysebehandling på grund af kronisk nyresvigt. Alle disse patienter var på forhånd vævstypebestemt, således at man i kartoteket var i stand til at finde den eller de personer, hvis vævstype bedst matchede de få tilgængelige nyrer fra døde donorer, som regel trafikdræbte personer. Det blev Århus Kommnehospitals klinisk immunologiske afdeling med Kissmeyer i spidsen, som tog dette initiativ.

Autoimmunsygdomme

Horror autoimmunicus (faren for autoimmunitet) er et begreb, som omkring 1900 blev opstillet af Paul Ehrlich, som allerede dengang forudsagde, at der kan opstå sygdomme, der skyldes, at immunsystemet reagerer mod orga-

nismens egne væv. Der skulle dog gå mere end 50 år, før det blev muligt at bevise denne forudsigelses rigtighed. Det havde hidtil været vanskeligt at påvise autoantistoffer undtagen mod røde blodlegemer, hvor man kunne iagttage disse antistoffers virkning i form af agglutination (sammenklumpning) eller hæmolyse (opløsning af de røde blodlegemer). Omkring 1955 havde man renfremstillet humant gammaglobulin (den højmolekylære fraktion af blodplasma, som indeholder antistofferne). Når man sprøjtede gammaglobulin fra mennesker ind i forsøgsdyr, for eksempel kaniner, dannede dyrene antistoffer mod humant gammaglobulin, det vil sige antistoffer mod antistoffer. Med disse anti-antistoffer kan man måle, om organismen har dannet autoantistoffer, og om disse autoantistoffer er bundet til cellerne. Coombs test (omtalt side 249) er en sådan undersøgelse, hvor man kan måle, om der er bundet autoantistoffer til de røde blodlegemer i tilfælde af Rhesusuforlidelighed.

I Statens Serum Instituts fysisk-kemiske afdeling, som blev ledet af den navnkundige dr. phil. Albert Hansen, indførte dr. Palle Eggert Johansen i 1958 den såkaldte "antihumanglobulinkonsumptionstest". Med denne test kan man påvise autoantistoffer rettet mod celler. Sådanne antistoffer forekommer ved en af de alvorligste bindevævssygdomme, *lupus erythematosus disseminatus* (LED). Man indførte også påvisningen af gigtantistoffer (reumatoide faktorer), der forkommer ved ledegigt.

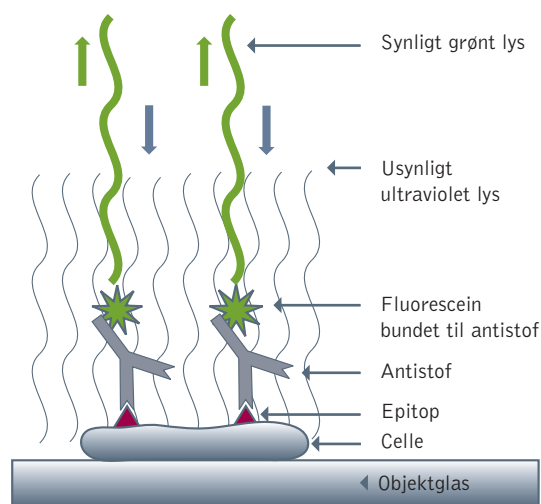
Omkring 1960 arbejdede dr. Viggo Faber i Streptokokafdelingen med sin disputats om streptokokantistoffer. Han begyndte at anvende en ny teknik til påvisning af antistoffer, som viste sig meget velegnet til påvisning af autoantistoffer. Inden dette omtales, skal den grundlæggende teknik beskrives.

Selvlysende antistoffer

Antistoffer kan ikke ses. De kan kun konstateres og måles ved deres virkning på deres tilsvarende antigen, for eksempel ved agglutination af bakterier eller røde blodlegemer eller ved neutralisering af toksiner. Det må derfor betragtes som et af de mest skelsættende fremskridt inden for den moderne immunologi, da Albert Coons fra Harvard University i USA i

slutningen af 1950'erne indførte mærkning af antistoffer med *fluorescein*.

Fluorescein er et fluorescerende farvestof, der ved ultraviolet bestråling udsender et kraftigt grønt lys. Det er muligt at binde dette farvestof kraftigt til et antistof uden i øvrigt at ændre antistoffets egenskaber. Et enkelt eksempel kan illustrere anvendelsen af denne teknik: Hvis man ønsker at påvise en bestemt mikroorganisme i en prøve, kan man anvende et reagens bestående af fluorescein-mærket antistof mod den pågældende bakterie. Hvis man behandler prøven med dette reagens, vil det farvede antistof bindes til bakterien og kun til denne. Når man så belyser prøven med ultraviolet lys, vil bakterien fremstå som et lysende grønt legeme på sort baggrund (se figur 261 og 265). Da de fleste bakterier ligner hinanden i form og størrelse, er det klart, at en farvning med et kraftigt farvestof, som kun farver netop den bakterieart, som man leder efter, er et storartet diagnostisk hjælpemiddel. Man foretager undersøgelsen ved hjælp af et mikroskop, hvor man anvender ultraviolet lys til belysning af præparatet.



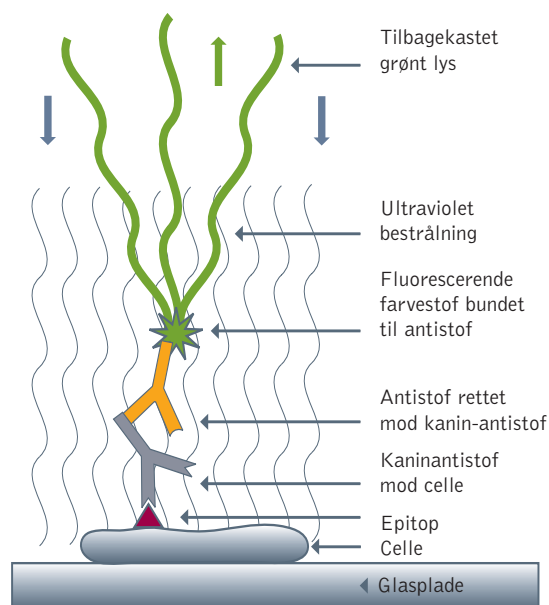
FIGUR 261
Immunfluorescens,
direkte metode.

Immunfluorescensmikroskopi

Man kalder teknikken for immunfluorescensmikroskopi. Der findes i dag mange forskellige raffineringer til denne teknik. I stedet for at anvende det grønt fluorescerende fluorescein kan man anvende et rødt eller gult fluore-

scerende farvestof, eller man kan anvende flere farvestoffer samtidigt, således at forskellige strukturer farves med hver sin farve.

Ofte anvender man en såkaldt sandwich-teknik: I stedet for at fremstille fluorescerende antistoffer mod for eksempel forskellige bakterier, anvender man ét enkelt fluorescein-mærket anti-antistof, som er rettet mod de antistoffer, man benytter. Det kan således være et anti-kanin antistof. Man kan på denne måde fremstille særligt velegnede anti-antistoffer, som er stærkt fluorescerende og har stor bindingsevne (se figur 262).



FIGUR 262
Immunfluorescens,
sandwichteknikken.

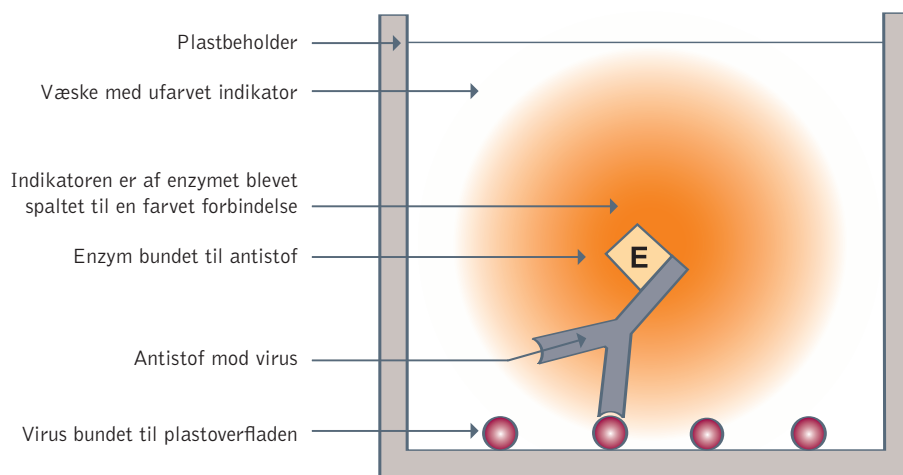
Autoimmunlaboratoriet etableres

Viggo Faber havde været på et studieophold hos immunologen Ivan Roitt i London og havde her lært immunfluorescens-teknikken. Han var blevet opmærksom på forekomsten af autoantistoffer ved en række bindevævssygdomme. Han fluorescein-mærkede et anti-humant globulin, og med dette kunne han påvise autoantistoffer mod en række forskellige vævsbestanddele, således antistoffer mod cellekerner (ANF, anti-nukleær faktor) og mod mitokondrier (cellernes energiproducerende centre). Antistoffer mod skjoldbruskkirtlen, mavesækkens syreproducerende celler, mod binyrebarken, mod spytkirtlerne og mod muskler. Hvert af disse autoantistoffer er forbundet med sin specielle autoimmunsygdom.

Disse analyser blev videreført, efter at Viggo Faber forlod Institutet. Undersøgelserne blev overført til Klinisk Immunologisk Afdeling, hvor de sammen med Rheumalaboratoriet i 1975 blev samlet i Autoimmunlaboratoriet med cand.pharm. Mimi Høier-Madsen som laboratoriets leder.

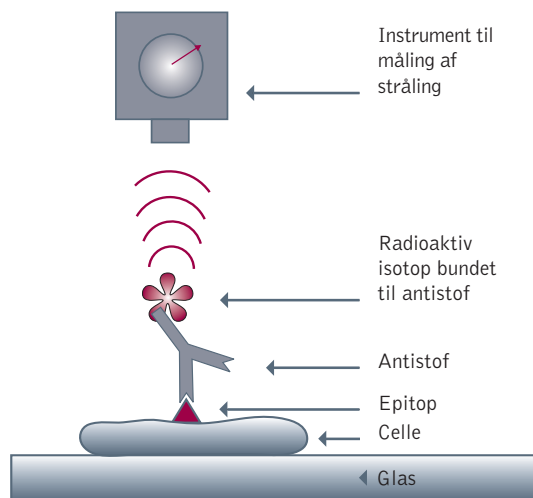
ELISA er ikke "My Fair Lady"

ELISA betyder *Enzymelinked Immunosorbent Assay*. Det er en metode til påvisning af antistoffer i opløsning. Ved immunfluorescens visualiserer (synliggør) man antistof ved at binde det til et farvestof. Ved ELISA visualiserer man antistof ved at koble det til et enzym. Man anvender et enzym, der kan omdanne et



FIGUR 263
ELISA.

FIGUR 264
Radioimmunoassay.



ufarvet substrat til en farvet forbindelse. ELISA foretages i små fordybninger i plastikplader (se figur 263). Man udnytter, at visse plastikoverflader kan binde antigener meget kraftigt (adsorbere, heraf: *sorbent*).

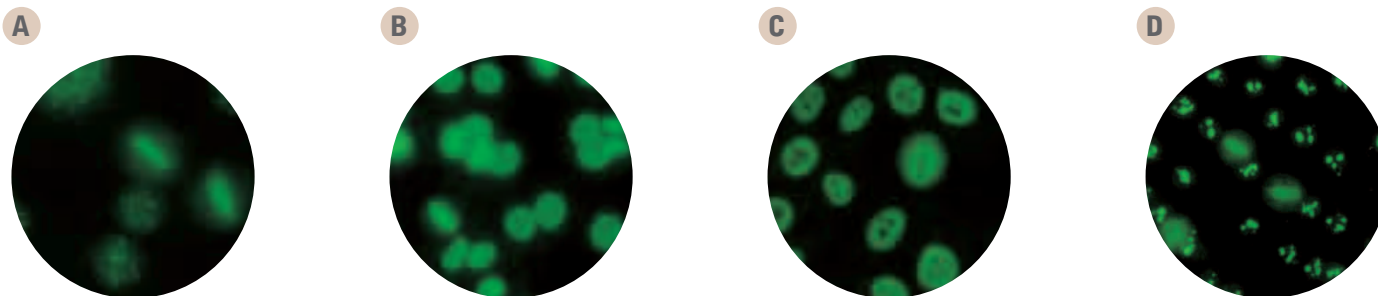
ELISA har den store praktiske fordel, at testen kan automatiseres, og at den kan gøres umådelig følsom.

Endelig har man i afdelingen optaget RIA (*Radio Immuno Assay*), hvor man binder antistof til en radioaktiv isotop, som man så kan følge og måle med strålingsfølsomt apparatur.

Med disse og enkelte andre meget følsomme og specifikke metoder har man udvidet afdelingens undersøgelsesprogram til at omfatte ca. 150 forskellige analyser for autoantistoffer.

Dr. Wiik fra Fabers "Tissekælder"

Da Viggo Faber forlod Statens Serum Institut for at blive overlæge på Københavns Kommune-hospital, mistede han ikke interessen for auto-immunsygdommene. Han indrettede et laboratorium i kælderetagen under 7. afdeling, populært kaldet "Tissekælder". Her arbejdede en ung læge, Allan Wiik, med påvisning af autoimmunantistoffer. Da Viggo Faber blev professor ved Blegdamshospitalet efter professor H.C.A. Lassen, flyttede laboratoriet med til Blegdams-



hospitalet. Her fortsatte Allan Wiik sit disputatsarbejde vedrørende autoantistoffer mod cellekerner. Ved Blegdamshospitalets nedlæggelse i 1975 flyttede han til Rigshospitalets epidemi-afdeling M. Efter en omfattende uddannelse som klinisk rheumatolog (specialist i gigtsygdomme) kom Wiik i 1985 til Autoimmunlaboratoriet som klinisk konsulent. Da Klinisk Immunologisk Afdeling (blodbanken og blodtypeafdelingen) blev nedlagt, fortsatte Autoimmunlaboratoriet med Mimi Højer Madsen som leder. I 1990 blev laboratoriet til en selvstændig autoimmun-afdeling med Allan Wiik som chef.

Kombinationen af en dygtig laboratoriechef, som behersker alle de moderne immunologiske teknikker, og en kliniker med rige erfaringer inden for bindevævssygdommenes klinik, viste sig at være en god idé. Det er lykkedes at påvise flere nye autoantistoffer, heriblandt skal særlig fremhæves ANCA (*Anti-neutrofil cytoplasma-antistof*), der, som navnet siger, er rettet mod de hvide blodlegemer. ANCA forekommer ved en række forskellige betændelsestilstande i karrene, sygdomme, der er alvorlige og ofte dødelige. De kan angribe næsten alle kroppens organer, hyppigt nyrer, lunger, tarm, næse, ører og hals. Disse sygdomme sammenfattes under betegnelsen *småkarsvaskulitter* (betændelse i de små blodkar). *Wegeners granulomatose* er den mest kendte af disse. Afde-

lingen indførte som den første i verden ANCA-testen som diagnostisk metode ved Wegeners granulomatose.

Mange af de autoimmunsygdomme, som man nu kan diagnosticere, er alvorlige, ofte dødelige sygdomme; men kan diagnosen stilles på et tidligt tidspunkt, kan de ofte behandles effektivt med binyrebarkhormoner og medikamenter, der kan stoppe de uensigtsmæssige immunreaktioner. Måling af autoantistoffer kan betragtes som et fingeraftryk af hver enkelt patients sygdom og er tillige vejledende for vurderingen af sygdommenes aktivitet.

I 1988 enedes man om at anvende Statens Serum Instituts metode som international standardmetode. Efter opfordring fra den internationale standardiseringskomité fungerer afdelingen nu som WHO-center for udvikling af referencesera til brug for diagnostik af autoimmunsygdomme. Afdelingen deltager med støtte fra EU-kommissionen sammen med laboratorier i England, Tyskland, Frankrig og Italien i et projekt til vurdering af de diagnostiske metoder på et stort patientmateriale indsamlet fra talrige kliniske centre inden for EU.

FIGUR 265
Immunfluorescens undersøgelse for autoantistoffer mod cellekerner. Til påvisningen anvendes kræftceller, som man har dyrket i en cellekultur. Man sætter patientserum til cellerne. Hvis der er antistoffer mod cellekerner i serum, binder de sig til cellekernerne i kræftcellerne. Derefter vasker man det ikke bundne antistof væk og tilsætter et fluorescerende antistof mod menneske-antistof. Ved påfølgende mikroskopi i ultraviolet lys kan man se, om der har været autoantistoffer mod cellekerner i patientens serum. A, B, C og D viser fire patientsera, som har indeholdt antistoffer mod forskellige dele af cellekernen.

Infektionsimmunologi

Er immuniteten betinget af antistoffer eller celler?

Dette var det store videnskabelige stridspunkt i slutningen af 1890'erne. Den højtbegavede og meget iltre russiske zoolog Elia Metchnikoff havde under sine studier på Sicilien beskrevet vandreceller i de gennemsigtige søstjerne-larver, celler, som angreb og opløste fremmed-legemer. Han kaldte denne proces for *fagocytose* og cellerne for fagocytter (ædeceller). Han fandt fagocyterende celler i alle dyr og mennesker, og mente, at immuniteten over for infektioner skyldtes disse celler (*cellulær immunitet*).

Hans argeste modstander var Paul Ehrlich, som hævdede, at immuniteten beroede på antistoffer i serum (*humoral immunitet*), et synspunkt, som blev bekræftet ved opdagelsen af de antitoksiske antistoffer. De havde begge to lige meget ret og måtte i 1908 dele Nobelprisen i fysiologi og medicin.

At et seruminstitut væsentligst beskæftigede sig med den humorale immunologi lå jo i selve navnet, og i de første 50 år beskæftigede man sig kun lidt med den cellulære immunologi. At fagocytosen var en væsentlig del af immuniteten erkendte man, men den var jo trods alt i høj grad betinget af fagocytosefremmende antistoffer (*opsoniner*), som binder sig til overfladen af mikroorganismer og hjælper de fagocyterende celler med at optage og dræbe dem.

Tuberkuloseforskningen viser betydningen af cellulær immunitet

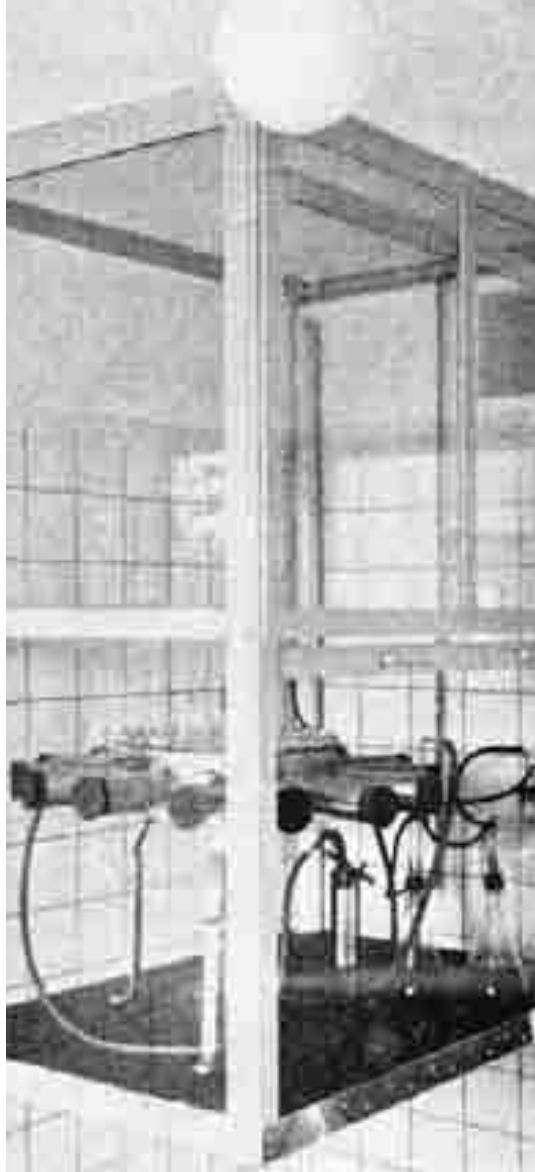
I 1903 beskrev, som allerede nævnt, den australske børnelæge Clemens von Pirquet reaktionen efter indsprøjtning af tuberkulin i huden. Reaktionen er tegn på, at personen har eller har haft tuberkulose. Men er den blot et tegn på overfølsomhed over for tuberkelbakterierne, eller er den også et tegn på immunitet? Dette spørgsmål var af den største betydning for anvendelsen af BCG-vaccinen. De, som bliver vaccineret med BCG, bliver tuberkulin-positive (Pirquet-positive). Det er ikke så heldigt, for så mister man jo et godt diagnostisk middel til at påvise smitte med tuberkulose. Særlig fra amerikansk side blev dette anvendt som et argument mod at BCG-vaccinere alle unge. Yderligere havde man mistanke om, at den positive reaktion var tegn på overfølsomhed over for tuberkelbakterierne, en overfølsomhed, der kunne forværre den tuberkuløse infektion.

Man havde endog eksperimentelle data, der viste dette. Når man havde to grupper marsvin, hvor man havde BCG-vaccineret den ene gruppe og ikke den anden gruppe, og sprøjtede tuberkelbakterier ind i begge grupper, udviklede de BCG-vaccinerede både hurtigere og voldsommere tuberkulose.

Disse forsøg passede slet ikke med de kliniske resultater, der viste god beskyttelse af BCG-vaccinen (se side 109). På Statens Serum Instituts tuberkuloseafdeling arbejdede K.A.



FIGUR 266
Elia Metchnikoff
under et besøg på
Statens Serum Institut.



FIGUR 267

Inhalationsapparatet til studiet af den tuberkuløse infektion hos vaccinerede marsvin, som man smittede med tuberkulose ved indånding af tuberkelbakterier.

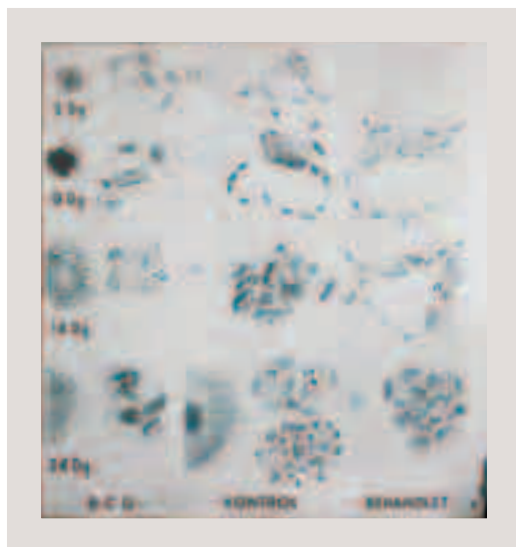
overfølsomhedsreaktioner med vævsdød (nekrose) til følge. De beskyttende makrofager (store ædeceller) kunne slet ikke trænge ind i det nekrotiske væv, hvor tuberkelbakterierne formerede sig uhæmmet og i løbet af kort tid gjorde det af med dyrene.

K.A. Jensen undersøgte imidlertid den naturlige infektion. Han fik Instituttets maskin-afdeling til at konstruere et apparat, med hvilket han kunne inficere marsvinene ved at lade dem indånde en forstøvet opslemning af tuberkelbakterier. En ikke helt ufarlig procedure; men med mange sikkerhedsforanstaltninger gik det godt. Marsvinene blev inficeret med ganske få tuberkelbakterier gennem lungerne. Med få dages mellemrum blev de så aflivet, og lungerne undersøgt mikroskopisk for at se, hvad der skete. Efter mikroskopi af tusindvis af tynde snit dannede han sig et billede af den naturlige tuberkuløse infektion.

Det første, der skete, var, at tuberkelbakterierne blev optaget af makrofager og inden i disse makrofager transporteret ind i lungevævet. Tuberkelbakterierne formerede sig uhæmmet inde i makrofagerne og endte med at sprænge dem og trænge ud i vævet i stort tal. Her blev de så fagocyteret af nye makrofager, og processen gentog sig, indtil organismen udviklede allergi og immunitet. Dette skete øjensynlig samtidigt. Allergien bevirkede, at der opstod nekroser omkring tuberkelbakterierne, og immuniteten bevirkede, at der myldrede lymfocytter og makrofager til. Men nu

Jensen og hans medarbejdere på at adskille tuberkuloseallergi fra tuberkuloseimmunitet. Det lykkedes ikke. Det så ud som om, det var to sider af samme sag. Men den langvarige og intensive udforskning af den tuberkuløse infektion bragte nogle meget vigtige resultater.

Når man skulle undersøge immuniteten efter BCG-vaccination af forsøgsdyr, sprøjtede man meget store doser af tuberkelbakterier ind i dyrene. Dette resulterede i voldsomme



FIGUR 268
K.A. Jensens hånd tegnede
planche som viser
forløbet af den naturlige
tuberkuloseinfektion.

var makrofagerne helt anderledes. De var meget mere aktive, og de tuberkelbakterier, som de optog i sig, formerede sig ikke, men blev opløst.

Hvis allergien og immuniteten indtrådte, før der var dannet for mange tuberkelbakterier, helede betændelsesprocessen op, og dyret kom sig. Hvis der allerede var dannet for mange tuberkelbakterier, blev overfølsomhedsreaktionen så stærk, at der opstod store nekroser, og dyret døde. Hvis dyrene på forhånd var BCG-vaccine-rede, var makrofagerne fra første færd i stand til at dræbe tuberkelbakterierne, og dyrene fik slet ikke nogen infektion.

Dette var den første beskrivelse af mekanismen ved den cellulære immunitet. Resultaterne blev publiceret lige før 2. verdenskrig. K.A. Jensen blev professor i 1941 og fik travlt med sit penicillinarbejde. Den cellulære immunitets naturhistorie blev først udforsket nærmere i slutningen af halvtredserne, og den immune organismes ivrige makrofager blev berømte under øgenavnet "Angry Macrophages" (vrede makrofager).

Tuberculosis Immunization Research Centre

UNAC (United Nation Appeal for Children) var navnet på en verdensomspændende indsamling i efterkrigsårene, som på norsk foranledning blev iværksat for at skaffe midler til UNICEF og den internationale tuberkulosekampagne (se side 113). Danmark tilsluttede sig indsamlingen, men vores finansminister Torkild Kristensen ("Torkild Livrem") var betænkelig på grund af drænet i den slunkne valutakasse. Danmark startede derfor med at skænke 10.000 heste og et parti fisk. Senere blev der indsamlet meget betydelige beløb, og da den internationale tuberkulosekampagne ophørte i 1951, var der et betydeligt beløb til overs. FN's generalsekretær Tryggve Lie foreslog den danske regering, at beløbet skulle anvendes til et internationalt laboratorium, som kunne forske i tuberkuloseimmuniteten. TIRC, som centeret kaldtes, blev etableret på Statens Serum Institut efter aftale med direktør Jeppe Ørskov og medicinaldirektør Johannes Frandsen. Centeret skulle ledes af den schweiziske forsker Hubert Bloch og fungere i samarbejde med WHO's Tuberculosis Research Office ledet af dr. C.E. Palmer fra New York.

Centeret blev indrettet i en ny bygning og blev indviet i 1952. Der blev rekrutteret en række udenlandske forskere, således den schweiziske kemiker og immunolog Ernst Sorkin og den engelske veterinær og immunolog Stephen



FIGUR 270
Ernst Sorkin (til højre) og
Jørgen V. Spärck.

FIGUR 269
Stephen Boyden.

Boyden, som først og fremmest skulle arbejde med at søge efter antigener i tuberkelbakterien, som kunne anvendes til en ny og bedre vaccine. I dette arbejde deltog også dr.phil. J.V. Spärck og dr. Joan Rhodes.

TIRC blev nedlagt i 1962. Det var ikke lykkedes at finde frem til en ny og bedre tuberkulosevaccine. Det skulle tage yderligere 40 år (se side 123). Imidlertid blev der ydet et fremragende forskningsarbejde på laboratoriet. Man fastslog, at cirkulerende antistoffer mod tuberkelbakteriens bestanddele ikke havde nogen beskyttende effekt over for tuberkulose.

Herefter kastede man sig over studiet af den cellulære immunitet og studiet af makrofagerne. Man opnåede en række vigtige resultater. Således opdagede man de cytofile antistoffer, der bindes til makrofager, den passive hæmagglutinationsmetode til påvisning af antistoffer og "Boyden-kammeret" til studiet af makrofagernes vandring. Der var imidlertid

ingen særlig interesse for dette område på Instituttet. Man må huske på, at man endnu ikke havde kendskab til immunologiens grundbegreber, specielt ikke til den cellulære baggrund. Det er tankevækkende, at Ernst Sorkin og Stephen Boyden i TIRC arbejdede med den cellulære immunitet, samtidig med at Niels Jerne i Standardiseringsafdelingen arbejdede med humoral immunitet og sin selektionsteori for antistofdannelsen. Vi ved nu, at cellulær og humoral immunitet er integrerede fænomener inden for immunologien, og at man ikke kan forstå den ene del uden kendskab til den anden del. Tænk hvis disse forskere havde aflagt besøg i hinandens laboratorier og havde fået lejlighed til at arbejde sammen. I stedet blev de spredt, Jerne til WHO i Geneve, Boyden til Canberra i Canada og Sorkin til Davos i Schweiz.

En vigtig forklaring er nok, at man på Statens Serum Institut på det tidspunkt var dybt engageret i de store vaccinationskampagner.

Den immunologiske grundforskning måtte derfor nøjes med en meget lille del af opmærksomheden og ressourcerne.

Ved nedlæggelsen af TIRC fortsatte Joan Rhodes med studiet af makrofager. Hun oprettede et makrofaglaboratorium med tilknytning til Koliafdelingen og opnåede væsentlige resultater for forståelsen af makrofagernes rolle ved infektionssygdomme.

J.V. Spärck blev knyttet til Virusafdelingen; men fik fra 1964 sit eget immunologiske laboratorium, hvor han fortsatte studierne af transplantations- og tumorimmunologi ved transplantation på indavlede musestammer. Han påviste, at værtsorganismens immunrespons over for transplanterede tumorer i en del tilfælde virker fremmede på tumorvæksten.

Kaniner og gulerødder afløses af cellekulturer

At producere antistoffer har fra starten været Statens Serum Instituts hovedopgave. Først drejede det sig om antistoffer til terapeutisk brug, for eksempel difteriantitoxin. Efterhånden som behandlingen med antistoffer (serumbehandlingen) blev afløst af vaccination, hvor antistofdannelsen overlades til den menneskelige organisme, blev mange af "serumhestene" overflødige. Det viste sig dog hurtigt, at behovet for antistoffer til diagnostiske formål voksede med rivende hast, og Institutet udvik-

lede en betydelig ekspertise i produktion af antistoffer både til eget brug og til salg til andre laboratorier her i landet og til eksport. Nu var det kaniner og marsvin, som måtte holde for. Forsøgsdyrafdelingen flyttede til gården Hvidesten, hvor forsøgsdyrholdet blev mønsterværdigt.

Efterhånden som immunologiske metoder blev anvendt i stedse større udstrækning, og brugen blev decentraliseret til hospitalslaboratorier, praktiserende læger og endog til "gør det selv-prøver" (graviditetsprøver), blev produktionen af diagnostiske antistoffer en rentabel sag, som efterhånden er blevet taget op af kommercielle firmaer. Dette gælder dog ikke sera til typebestemmelse, som Institutet stadig fremstiller.

Omkring 1980 lykkedes det for Georg Köhler og Cesar Millstein at få antistofproducerende celler (plasmaceller) til at producere antistoffer i cellekulturer. Det er dog ikke helt lige til, idet plasmacellerne hurtigt ophører med at formere sig, når de dyrkes i kulturmedium. Imidlertid findes der svulster bestående af plasmaceller. Celler fra sådanne svulster er i stand til at vedblive med at formere sig i talrige generationer, men de danner ikke antistoffer. Med molekylærbiologisk teknik er det muligt at hybridisere (sammensmelte) tumorceller med antistofproducerende celler udtaget fra milten af mus, som man har sprøjtet med et antigen. Vævskulturer af sådanne celler har derfor udødeligheden fra tumorcellerne og antistof-

produktionen fra de normale miltceller. Sådanne vævskulturer bestående af *hybrider* (krydsninger) kaldes for *hybridomer* og antistofferne for *hybridomantistoffer*. Man anvender ofte betegnelsen *monoklonale antistoffer*, fordi de antistofdannende cellerne udgør en klon af celler, der alle stammer fra én modercelle.

Statens Serum Institut opretter et hybridomlaboratorium

Hybridomteknikken har mange fordele. Der anvendes kun mus som forsøgsdyr og kun i den indledende fase, hvor man blot behøver nogle få mus. Derefter behøver man ikke at anvende forsøgsdyr til den fortsatte antistofproduktion.

Antistoffer, som produceres ved at immunisere dyr på traditionel vis, såkaldte *polyklonale antistoffer*, indeholder en blanding af mange forskellige antistofmolekyler, som passer til forskellige dele (*epitoper*) af det antigen, som man har immuniseret dyret med. Hvis man for eksempel har anvendt bakterier som antigen, dannes der antistoffer både mod svingtråde, kapsel, forskellige overfladeantigener og stofskifteprodukter, ofte flere hundrede forskellige antistoffer. Man er derfor nødt til påfølgende at oprense de forskellige antistoffer ved besværlige procedurer.

Monoklonale antistoffer består af identiske antistofmolekyler, som kun reagerer med ét antigen og kun med én bestemt epitop på dette

antigen. Når man tager milten fra en immuniseret mus, indeholder den mange tusinde forskellige antistofproducerende celler. Ved en speciel udvælgelsesprocedure kan man vælge netop den celle blandt tusinder, som producerer antistof mod den epitop, man har brug for.

J.V. Spärcks gruppe var den første på Institutet, som tog hybridomteknikken op. Den viste sig at være helt fantastisk nyttig til mange formål, og den blev hurtigt taget op og videreudviklet af flere andre grupper på Institutet, heriblandt af Claus Kochs gruppe i Vaccineafdelingen og af Bennedsens gruppe i Mykobakterieafdelingen. Man blev hurtigt klar over, at dette var spild af kræfter, og i 1982 overførte man al hybridomteknikken til et specielt "hybridomlaboratorium", som yder service til alle, der ønsker hjælp med denne specielle teknik, eller som ønsker at få fremstillet monoklonale antistoffer.

På ny viste Institutet styrken ved denne dynamiske udnyttelse af kræfterne på nye områder. Hybridomlaboratoriet producerer monoklonale antistoffer til Instituttets eget brug og på kontraktbasis til talrige private firmaer inden for bioteknologibranchen.

Der er endnu mange muligheder inden for dette område, og forskningen virker selvforstærkende. Statens Serum Institut er stadig med helt i front, når det gælder fremstillingen af antistoffer.





FRA ASCHHEIM-ZONDEKS GRAVIDTETSTEST
TIL PRÆNATAL DIAGNOSTIK OG GENETISK
KORTLÆGNING



Hormoner og stofskiftesygdomme

Svangerskabsprøver – det haster doktor!

Aschheim-Zondeks svangerskabsprøve tog 7 dage, Friedman-Schneiders prøve tog 3 dage, bufotesten tog 1 dag, og nu kan man aflæse resultatet af en ”gør det selv”-prøve på 10 minutter hjemme i sin egen stue.

I 1927 opdagede Selmar Aschheim og Bernhardt Zondek, at urin fra gravide kvinder ved indsprøjtning i infantile hunmus fremkalder vækst af deres æggestokke med ændringer som ved kønsmodning. De udarbejdede metoden til brug som svangerskabsreaktion, og i 1929 indførtes denne metode i Diagnoseafdelingen på Statens Serum Institut. Det var Thorvald Madsen, som tog initiativet. Han begrundede det med, at der jo skulle benyttes forsøgsdyr til prøven, og forsøgsdyr og forsøgsdyrteknik var man specialister i på Instituttet. I øvrigt kunne Instituttet tjene penge på prøven, og de mange disputatsarbejder skulle jo finansieres. I 1929 var den unge læge H.C.A. Lassen netop i gang med at undersøge forløbet af paratyfusinfektionen hos rotter med A-vitaminmangel. Han fik derfor som bibeskæftigelse at foretage svangerskabsprøverne, en forretning, som hurtigt tiltog i omfang. Lassen blev dr.med. i 1931 og overgik snart til klinisk arbejde. Han blev i 1939 overlæge ved Epidemihospitalet Blegdamshospitalet.

I 1934 var man oppe på at foretage 150 svangerskabsreaktioner pr. måned. Lassen var begyndt på at indføre den hurtigere

Friedman-Schneiders reaktion. Denne reaktion kan aflæses allerede 1 døgn efter indsprøjtning af urin fra gravide kvinder i voksne kaniner. Nu ansatte man en specialist som afdelingsleder, det var Christian Hamburger, som kom fra Universitetets Institut for Almindelig Pathologi, hvor han havde skrevet en banebrydende disputats om *gonadotropinernes* natur. Gonadotropiner er hormoner af proteinnatur, som produceres, dels fra hypofysen, dels fra *chorion*, som er den yderste fosterhinde i *placenta* (moderkagen). Gonadotropinerne stimulerer kønskirtlerne og de hormoner, som dannes der. Så snart det befrugtede æg trænger ind i livmoderens slimhinde, begynder dannelsen af *choriongonadotropin*, som er det hormon, man påviser ved svangerskabsprøverne. Choriongonadotropin stimulerer både de hunlige og de hanlige kønskirtler, en egenskab, som man udnytter ved den såkaldte ”buforeaktion”. Ved denne prøve indsprøjter man urinprøven på voksne hantudser, som reagerer i løbet to timer med udtømmelse af spermatozoer, hvis prøven indeholder tilstrækkeligt med choriogonadotropin.

Bufotesten var meget hurtigere og billigere at udføre. Tudserne kunne bruges flere gange efter en hvilepause, og de var billige at have på kost (melorm). Det var blot vigtigt, at holde huntudserne ude fra burene. Bufotesten indførtes i 1951, efter at J.V. Thorborg havde undersøgt dens pålidelighed i sit disputatsarbejde.

FIGUR 271

Kejser Haile Selasie fra Abessinien (nu Etiopien)
på besøg på Statens Serum Institut. Overlæge Chr. Engbæk
fra Tuberkuloseafdelingen viser tuberkelbakterier.

Hormoner og antihormoner

Choriongonadotropin er som omtalt et proteinstof. Ved at sprøjte det ind i forsøgsdyr, som for eksempel kaniner, kan man få dem til at danne antihormon, det vil sige antistof imod hormonet. Som omtalt side 271 havde Boyden i "Tuberculosis Immunity Research Center" udarbejdet en meget følsom hæmagglutinationsmetode til påvisning af antistoffer. Ved denne metode behandler man røde blodlegemer med garvesyre. Herved bliver de i stand til at binde proteinstoffer, som for eksempel choriongonadotropin, til deres overflade. Ved tilsætning af antihormon vil de klumpe sammen (agglutinere), og ved tilsætning af hormon hæmmer man denne agglutination (hæmagglutinationsinhibition). Man har nu en følsom immunologisk test til påvisning af hormoner. Denne test (HSR = hormonal svangerskabsreaktion) blev indført i 1963. Det betød en kæmpe lettelse for afdelingen, som på det tidspunkt foretog 20.000 biologiske svangerskabsprøver om året. Det betød også, at udførelsen af testen kunne decentraliseres til hospitalslaboratorier og private laboratorier.

Det næste skridt blev fremstilling af monoklonale antistoffer imod choriongonadotropin. Ved hjælp af sådanne antistoffer er der nu fremstillet et "gør det selv"-kit, med hvilket man kan fortage svangerskabsreaktionen på køkkenbordet.



Hormonanalyserne udvides

Med ansættelsen af Christian Hamburger i 1934 kom der fart i udviklingen af hormonanalyserne. Han indførte metoder til kvantitativ bestemmelse af kønshormonerne og hypofysens overordnede kønskirtelstimulerende hormoner. I de første år var hormonbestemmelserne udelukkende biologiske, det vil sige med måling af effekten på forsøgsdyr. Spørgsmålet om biologisk standardisering og fremstilling af standardpræparater var jo et

FIGUR 272
Kejser, Konge og direktør!
Kejser Haile Selassie, Kong
Frederik d. 9. og direktør
Jeppe Ørskov. Statens Serum
Institut har altid været værd
at vise frem, her i 1953.



område, hvor man på Institutet havde store erfaringer. Hormonafdelingen kom derfor til at spille en stor rolle såvel nationalt som internationalt i standardiseringen af hormonpræparater. Efterhånden som disse præparater kom i handelen til patientbehandling, fik hormonafdelingen overdraget Sundhedsstyrelsens kontrolundersøgelser.

Ved opdagelsen af binyrebarkhormonerne (kortison) og det binyrebarkstimulerende hormon (ACTH) i 1940'erne begyndte man at kunne foretage kemiske målinger af hormonerne og deres nedbrydningsprodukter, for eksempel måling af 17-ketosteroider i urin. Hvor det hidtidige argument for at foretage hormonanalyser på Statens Serum Institut var anvendelsen af forsøgsdyr, blev monoopolet nu i praksis opretholdt, fordi man ved de kemiske målinger arbejdede med giftige og eksplosionsfarlige kemikalier, der krævede eksplosionssikre rum og centrifuger og særlige beskyttelsesforanstaltninger, som man ikke uden videre kunne etablere i hospitalslaboratorierne.

En anden årsag til, at hormonanalyserne forblev centraliserede på Institutet, var den specialviden, som blev opbygget i afdelingen, specielt inden for forplantningssystemets hormoner. Hamburger var chef for afdelingen i 40 år og udførte sammen med sine medarbejdere og sammen med kliniske samarbejdspartnere et betydningsfuldt udviklings- og forskningsarbejde. Hormonanalyser blev udviklet til at diagnosticere hormonproducerende tumorer

og hormonmangelsygdomme og til at styre og kontrollere hormonbehandlingen af en lang række sygdomme. Samarbejdet med de klinisk arbejdende læger blev yderligere udbygget ved et omfattende rådgivningsarbejde og ved postgraduat undervisning.

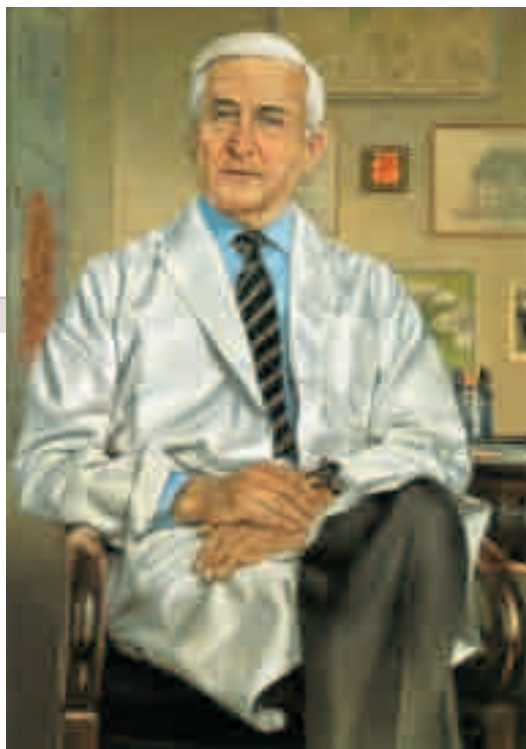
Nye analysemetoder muliggjorde decentralisering af hormonanalyserne

I 1960'erne udvikledes en række immunologiske metoder, som revolutionerede hormonanalyserne. Først indførte man hæmagglutinationsmetoden som omtalt side 277, siden indførtes radioimmunoassay (RIA), hvor man har koplet radioaktive isotoper til antistofferne, senere tilkom ELISA (se side 266) og flere andre metoder, som egner sig til anvendelse i mindre laboratorier. Med udviklingen af disse metoder blev der også i stigende grad markedsført analysekits.

Hormonafdelingen har haft en betydelig andel i udviklingen af disse metoder, og en del af analysearbejdet er efterhånden overgået til hospitalslaboratorierne og private laboratorier; medens kun de meget komplicerede analyser fortsat udføres i Hormonafdelingen.

Som det er beskrevet i tilslutning til andre aktiviteter på Institutet betyder en nedlæggelse af aktiviteter ofte en frigørelse af energi og initiativ på en højst uventet måde. Da Hamburger trak sig tilbage som afdelingsforstander i 1973,

FIGUR 273
Overlæge dr.med. J. Chr. Siim
malet af Niels Strøbek.
Siim var faglig direktør for
Statens Serum Institut
1976-1985.
Foto: Peter Danstrøm.



overtog Svend G. Johnsen ledelsen af afdelingen. Han havde betydelige kliniske erfaringer fra Rigshospitalets endokrinologiske klinik, professor Eggert Møllers "endokrinologiske raritetskabinet", som vi kaldte den daværende afdeling P. Svend G. Johnsen var en meget dynamisk og karismatisk person og en dygtig videnskabsmand. Han bekymrede sig meget over Statens Serum Instituts dalende videnskabelige indsats.

Statens Serum Institut i krise

Det var i begyndelsen af 1970'erne. Statens Serum Institut havde forestået decentraliseringen af den kliniske mikrobiologi med opbygning af adskillige regionale afdelinger. Dette havde tæret på Instituttets ressourcer både økonomisk og personalemæssigt. Mange gode medarbejdere forlod Instituttet til fordel for en karriere inden for klinisk mikrobiologi. Preben von Magnus havde været primus motor i denne decentralisering og samtidig planlagt og gennemført det store nybygningsprogram, der skulle forny Instituttet. Dette byggeri blev allerede i planlægningsfasen forsinket, og fra første færd gik byggeriet skævt med overskridelser af budgettet, store forsinkelser og byggesjusk. Preben von Magnus havde ydet en kæmpeindsats, men blev alligevel, og helt uden grund, inddraget i det, der blev kaldt for Seruminstitutets byggeskandale.

Da von Magnus døde i 1973, var der stor uro om Instituttets fortsatte struktur og ledelse. Der blev ikke ansat nogen ny direktør, men først blev dr.med. Peter Kragh fra Standardiseringsafdelingen og siden dr.med Alice Reyn fra Neisseriaafdelingen konstitueret som direktører.

De videnskabelige medarbejdere nedsatte i 1972 et lokalt forskningsråd, hvor man diskuterede den nedadgående tendens i forskningsaktiviteten. Som formand for forskningsrådet gav Svend G. Johnsen os alle en opsang: "Det kunne ikke nytte noget at jamre. Vi var ikke dygtige nok og havde ikke fulgt med i den internationale udvikling. Vi skulle se til universitetsinstitutterne og de private firmaer, dér anvendte man den nye teknik. Man kunne ikke forske fra 9-17! Hvor var alle de såkaldte videnskabsfolk om aftenen og natten? Der var aldrig lys i Instituttets vinduer om natten!"

Blandt de, der lyttede til Johnsen, var Instituttets kommende faglige direktør J. Chr. Siim. Som en konsekvens af den megen diskussion om Statens Serum Instituts ledelse ansatte man nu to direktører, en faglig og en administrativ. Det blev det ikke dobbelt så godt af!

Siim var faglig direktør fra 1976 til 1985. Han tog konsekvensen af den videnskabelige afmatning og rekrutterede adskillige unge dygtige medarbejdere fra universitetsinstitutterne og fra private institutioner. Hvor strømmen af videnskabelige medarbejdere i mange år var gået fra Statens Serum Institut til universiteter

og hospitaler, gik den nu den modsatte vej. Siim var konstant ude med snøren. Havde han hørt et godt videnskabeligt foredrag, ventede han ved udgangen fra auditoriet og tilbød en stilling på Institutet.

De unge løver

Nils Axelsen, Ivar Heron, Claus Koch, Lars Inge Larsson, Bent Faber Vestergaard, Bent Nørgaard-Pedersen, Nils Strandberg Pedersen og Jens Vuust blev alle rekrutteret udefra. De indførte nye teknikker, som hurtigt fornyede Instituttets arbejde og satte fart i udviklingen.

De er ikke så unge mere; men der kommer heldigvis stadig nye løver og løveunger til. De nævnte viste imidlertid, at det kunne lade sig gøre at forny Institutet og bringe det ud af krisen.

Føllings sygdom

I 1934 henvendte en ulykkelig mor sig til dr. Asbjørn Følling i Oslo. Hendes to børn på 4 og 7 år var mentalt underudviklede, kunne ikke tale eller gå og havde anfald, hvor de græd og hamrede hovedet imod gulv og vægge. Moderen havde bemærket, at børnenes urin havde en ejendommelig moskusagtig lugt. Dr. Følling forfulgte sagen og fandt frem til, at lugten skyldtes forekomst i urinen af et abnormt stof-

skifteprodukt, *fenylpyrodruesyre*. Følling undersøgte urinen fra et par hundrede børn med alvorlig mental underudvikling og fandt 8 med forekomst af det samme ejendommelige stofskifteprodukt i urinen.

Senere påviste dr. Georg Jarvis fra New York, at sygdommen skyldes en arvelig mangel på et enzym, som normalt omdanner den livsvigtige aminosyre fenylalanin til tyrosin, der kan anvendes til opbygning af kroppens æggehvide-stoffer. Hos patienter med denne enzym-mangel ophobes fenylalanin i kroppen og udskilles gennem nyrerne som fenylpyrodruesyre. Jarvis udviklede en kemisk metode til påvisning af fenylpyrodruesyre (fenylketon) i urinen, så man hurtigt kunne påvise sygdommen.

Det store gennembrud kom imidlertid først i 1951, da den tyske læge, dr. Horst Bickel, som arbejdede på Childrens Hospital i Birmingham, viste, at børn med denne sygdom kunne behandles med en diæt med så lidt fenylalanin, at der kun var lige nok til at dække det naturlige behov. Hvis denne diæt bliver startet inden for de første tre uger efter fødslen, vil børnene udvikle sig helt normalt.



Guthries test

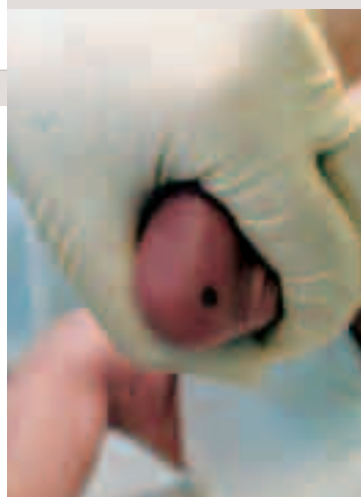
Det næste store skridt fremad skete i 1961, da den amerikanske bakteriolog dr. Robert Guthrie udviklede en metode, hvormed man kunne påvise forøget indhold af fenylalanin i blodet. Som bakteriolog kendte Guthrie en metode til måling af penicillin. Når man suger en penicillinopløsning op på en lille filterpapirskive og anbringer den på overfladen af et næringssubstrat, vil penicillinet hæmme væksten af følsomme bakterier i omgivelserne; der fremkommer en cirkulær hæmningszone uden om papirskiven. Jo mere penicillin, der er i papirskiven, jo større bliver hæmningszonen.

Til måling af fenylalanin benyttede han en bakteriekultur, som ikke kunne vokse på overfladen af et specielt udviklet nærings-substrat, undtagen der var fenylalanin til stede. På dette substrat anbragte han filterpapirskiver, som havde opsuget blod fra patienter. Hvis der var forhøjet indhold af fenylalanin i en blodprøve voksede bakterien ud omkring filterpapiret med den pågældende blodprøve.

Robert Guthrie havde selv en søn med Føllings sygdom, og det viste sig, at der var flere børn i slægten med den samme sygdom. Enkelte nåede at blive behandlet i tide og udvikle sig normalt, andre, deriblandt hans egen søn nåede ikke at komme i behandling tid nok. Guthrie viede sit liv til at forebygge mental retardering ved tidlig diagnosticering og behandling af de tilgrundliggende stofskifte-

sygdomme. Inspireret af sine forsøg med måling af fenylalanin på blod opsuget på filtrerpapirskiver, udarbejdede han en screeningsmetode, hvor han fik blodprøver fra nyfødte børn sendt som blodpletter på filtrerpapir. Når først blodet var tørret ind på filtrerpapiret, viste det sig at være meget holdbart. Det tålte forsendelse og opbevaring. På papiret kunne man notere de nødvendige data, og på senere tidspunkter kunne man stanse små skiver ud af filtrerpapiret og analysere for andre medfødte defekter i stofskiftet. Guthrie rejste jorden rundt og propagerede med stor ihærdighed for screening af alle nyfødte for Føllings sygdom, eller som den nu kaldes PKU (phenyl-keton-uri).

I sit laboratorium udviklede Guthrie metoder til afsløring af andre medfødte sygdomme, som forårsager mental retardering. Han endte med at kunne analysere for ca. 30 forskellige sygdomme. Selv om hver af disse arvelige stofskiftesygdomme kun forekommer relativt sjældent (PKU med en frekvens af ca. 1-4 pr. 10.000 nyfødte), forekommer de tilsammen med en sådan hyppighed, at screeningen har betydet en væsentlig reduktion i antallet af mentalt retarderede personer. Når man betænker, at disse sygdomme, hvis ikke de behandles i tide, er livsvarige, at de indebærer store lidelser for patienterne og deres pårørende og store omkostninger for samfundet, forstår man betydningen af Robert Guthries indsats.



FIGUR 274
Guthrie-test.



Neonatal screening for talrige sygdomme

I 1962 indførtes Guthrie-testen på Statens Serum Institut. Da den udførtes på bakteriekulturer, blev den henlagt til Streptokokafdelingen, hvor dr.med. Erna Lund i forvejen arbejdede med måling af penicillin på filtrerpapirskiver. Allerede det første år udførtes 12.000 analyser for PKU og 3 andre arvelige enzymdefekter. Denne screening, som udførtes i samarbejde med Kennedy Instituttet, blev i 1983 overført til Hormonafdelingen, hvor man i forvejen i samarbejde med Rigshospitalet undersøgte blod fra nyfødte for TSH (*thyreoideastimulerende hormon*).

TSH er et hormon, der dannes i hypofysen, og som stimulerer skjoldbruskkirtlen (*thyreoidea*). TSH er forhøjet i tilfælde, hvor skjoldbruskkirtlen ikke er anlagt eller ikke fungerer, såkaldt medfødt myksødem. Ved medfødt myksødem udvikles barnet meget langsomt både fysisk og intellektuelt, og ubehandlet fører sygdommen til dyb demens. Hvis sygdommen behandles tidligt med thyreoidea-hormon, bliver børnene helt normale. Jo senere behandlingen sættes ind, des alvorligere bliver barnets handicap. Sygdommen forekommer med en hyppighed af 2 pr. 10.000. Det er vanskeligt at stille diagnosen ved fødslen. For at sikre behandling i tide, har man derfor siden 1981 valgt at screene alle nyfødte.

Siden 1983 har Hormonafdelingen således fungeret som landets center for neonatal screening.



Johnsen fratrådte i 1984, og dr.med. Bent Nørgaard-Pedersen, som i adskillige år havde beskæftiget sig med prænatal screening, specielt for medfødte misdannelser, blev hentet til afdelingen. Prænatal screening foretages på blodprøver fra moderen taget under graviditeten. Blodprøverne undersøges for et særligt proteinstof, AFP (*alfafetoprotein*), som er forhøjet ved misdannelser hos fosteret og ved Downs syndrom (mongolisme). Nørgaard-Pedersen forbedrede teknikken og indførte nye undersøgelsesmetoder.

I 1999 indførtes screening for medfødt toksoplasmose (se side 188). Toksoplasmose kan overføres fra moderen til fosteret. Ved fødslen kan barnet være tilsyneladende rask, men sygdommen kan senere udvikle sig og føre til alvorlige handicap. Med neonatal screening kan man påvise sygdommen og behandle den tidsnok til helt at forhindre sygdommen i at udvikle sig.

Som en konsekvens af denne udvikling ændrede Hormonafdelingen i 1989 navn til "Klinisk Biokemisk Afdeling", og Nørgaard-Pedersen fik tildelt et forskningsprofessorat. Siden har man forbedret metoderne og er ved at indføre en helt ny teknik (tandemmassespek-



FIGUR 275
Tandemmassespektrometri.

trometri), hvormed man kan analysere blodprøver for 30 forskellige stoffer, hvis tilstedeværelse hver for sig afslører en medfødt stofskiftesygdom. Denne undersøgelse kan også udføres på en blodplet på filtrerpapir. Man kan således anvende den samme blodprøve fra nyfødte, som i forvejen anvendes til screening for PKU, medfødt myksødem og toksoplasmose. Man udstanser en lille skive på få millimeter i diameter til analysen, som er fuldautomatisk. Man har prøvekørt metoden på blodprøver fra Institutets biobank. Den har vist sig at være meget sikker. De 30 forskellige sygdomme, som kan afsløres på denne måde, er hver især sjældne, men tilsammen er hyppigheden betydelig.

De fleste af disse sygdomme kan behandles effektivt, hvis man kan starte behandlingen straks efter fødslen. Ubehandlet fører de til livsvarige ubodelige sygdomme, som regel med alvorlige mentale handicap til følge. Det er således vældige summer af menneskelig lidelse og sorg, som kan undgås, og store menneskelige og økonomiske ressourcer, der kan spares.

Sektor for Bioteknologi

Som følge af den udvikling, der blev sat i gang af J. Chr. Siim og videreført af Nils Axelsen og Nils Strandberg Pedersen, og som betød rekruttering af forskere udefra, indførtes der adskillige nye bioteknologiske metoder på Institutet.

Hvor Institutets afdelinger tidligere var opbygget i henhold til bekæmpelsen af bestemte mikroorganismer eller sygdomme (for eksempel tuberkuloseafdelingen, salmonellaafdelingen og hormonafdelingen), blev det nu de nye biologiske teknikker, der blev udgangspunkt for nye initiativer og samlingspunkt i nye afdelingsstrukturer.

Immunologien overgik fra et forskningsområde i sig selv til at blive et redskab, der kan anvendes til udforskning af bakterier, virus, parasitter, vævstyper, hormoner og tumorer. Monoklonale antistoffer produceret af celler i vævskultur er blevet et værktøj til at påvise og renfremstille antigener fra mikroorganismer og tumorceller.

Mikrobiologien førte til studiet af bakteriegenetik, og via udforskning af plasmider og bakteriofager førte det til opklaring af genernes opbygning og funktion. Dette førte til udviklingen af den molekylære biologi, der nu er blevet et redskab i sig selv, hvormed man kan påvise enkelt stump af en levende celleds genom, opformere den ved PCR (se side 193) og bestemme rækkefølgen af *nukleotider* (de "bogstaver", som generne er opbygget af). Man kan splitte en

mikroorganismes genom og fremstille hybrider, der kan anvendes som prober til identifikation af ukendte mikroorganismer. Ved hjælp af plasmider (se side 233) kan man indføre genetisk materiale i mikroorganismer og få disse til at producere de produkter, som generne bestemmer. Således kan man få kolibakterier til at producere humant insulin og gærceller til at producere væksthormon. Man kalder denne teknik for *rekombinantteknik*. Den kan anvendes til at fremstille antigener til vaccinebrug fra mikroorganismer, der er vanskelige at dyrke, for eksempel malariaparasitter, eller farlige at have med at gøre, for eksempel tuberkelbakterier. Rekombinantteknikken kan også anvendes til fremstilling af mikroorganismer, som egner sig som bærere af vaccineantigener, såkaldte rekombinantvacciner (se side 136).

Molekylærbiologisk Forskningsafdeling

Udviklingen inden for molekylærbiologien medførte, at Institutet i 1992 oprettede en molekylærbiologisk forskningsafdeling med dr. phil. Jens Vuust som leder. Afdelingen har medvirket til at føre molekylærbiologien frem til et stadie, hvor den i lighed med immunologien kan anvendes som et redskab inden for alle Instituttets forsknings- og udviklingsområder. Ligesom det er lykkedes at screene for medfødte stofskiftesygdomme, er det nu muligt at screene for en række gener, som er knyttet til

adskillige arvelige sygdomme, som for eksempel lungesygdommen cystisk fibrose og flere alvorlige hjertesygdomme. Det drejer sig oftest om recessivt arvelige sygdomme. Det vil sige sygdomme, som kræver et defekt gen fra såvel faderen som moderen for at slå igennem. Hvis man har et normalt gen og et defekt gen, er man anlægsbærer, men har ikke sygdommen. Hvis begge forældre er anlægsbærere, er risikoen for at få et barn, der har sygdommen, ca. 25%. Kan man screene blodprøverne fra Guthrie-testen for sådanne defekte gener, kan man ved genetisk rådgivning undgå, at anlægsbærere føder børn med den pågældende sygdom.

Som omtalt side 195-196 anvendes genteknologiske metoder nu til diagnostik inden for mikrobiologien. Dette har gjort det muligt at arts- og typebestemme mikroorganismer og bestemme deres følsomhed over for antibiotika og antivirale kemoterapeutik, alt i løbet af 4-5 timer, hvor det tidligere tog op til 6 uger. Man undgår også den langt mere risikable dyrkningsteknik, hvor man opformerer farlige mikroorganismer.

Epilog

En personlig erindring

En sommersøndag i 1932 tog min far, K.A. Jensen mig med på Statens Serum Institut. Han skulle efterse nogle tuberkulosekulturer. Jeg var 5 år og blev efterladt i forhallen til den nye laboratoriebygning. Jeg kunne jo ikke komme med op i laboratoriet til tuberkelbakterierne. Mens jeg stod der og ventede, kom der en rar herre, som ville vide, hvad jeg bestilte der. "Nå, så er du KA's søn! Nu skal jeg vise dig en blæksprutte!" Så viste han mig de flotte orthoceratitter i marmorgelænderet. De er der stadig! Det var Thorvald Madsen, som skulle op og tale med far. Jeg fik lov til at vente i haven til direktørboligen og blev budt på saftvand af en rar dame, Thorvalds hustru, Misse Madsen. På vejen hjem købte far flødeskumskager hos "Au Petit Four", det fine konditori på Østerbrogade ved Sortedamssøen. Da vi kom ud derfra, så vi luftskibet "Graf Zeppelin" flyve hen over København. Derfor kan jeg huske, at det var i 1932.



FIGUR 276

Haven til direktørboligen.



FIGUR 277
Graf Zeppelin over
København 1932.
©Scanpix Nordfoto

Da jeg var oppe til 2. del A i mikrobiologi, blev jeg eksamineret af Knud Riewerts Eriksen. Thorvald Madsen og Martin Kristensen var censorer.

Ved min disputats var Martin Kristensen første opponenter. Han startede med at eksaminere mig i græsk og latin og binominal nomenklatur. Min kone, som havde renskrevet disputatsen fik røde ører; hun havde heller ikke observeret, at jeg havde stavet *Staphylococcus aureus* på 6 forskellige måder, og ingen af dem var den korrekte. Senere under handlingen kaldte Martin Kristensen mig for en "dropskoger". Det var ment som en kompliment. Jeg havde ikke sat en ny streg på Bismarcksklumpen, men produceret et helt nyt bolche. Vores 7-årige søn var skuffet over, at han aldrig fik lov at smage det.



FIGUR 278

“Sino-Danish Postgraduate Biomedical Training Centre” (PTC) i Beijing. På initiativ af daværende direktør J. Chr. Siim indledtes i 1982 et samarbejde inden for det biomedicinske område mellem Kina og Danmark, sponsoreret af Danida og Statens Serum Institut. Forfatteren har forestået opbygning og drift af dette center, hvor der indtil nu har været afholdt mere end 50 forskellige kurser for kinesiske læger. Kurserne har været af 2-3 ugers varighed, og har ofte været gentaget to gange hver. Deltagerantal pr. kursus ca. 35. Centret føres nu videre af det kinesiske sundhedsvæsen.

Professor H.C.A. Lassen var anden opponent. Han var min chef på Blegdamshospitalet i de følgende 17 år. Frygtindgydende, charmerende og varmhjertet. Jeg opnåede at stifte et varmt personligt venskab med ”H.C.A.”

Da Blegdamshospitalet blev nedlagt i 1975 flyttede jeg med Statens Serum Instituts afdeling for klinisk mikrobiologi til Hvidovre Hospital.

Selv om jeg således har været ansat ved Statens Serum Institut i 35 år, har jeg i realiteten været i hospitalsvæsenets tjeneste; men som ambassadør for Institutet. Jeg har på nærmeste hold iagttaget Institutets gode hjælp i vanskelige situationer og kunnet følge infektionssygdommenes udvikling og bekæmpelse. Dette er nok den væsentligste grund til den tillid, jeg har til Institutet, og den beundring, jeg nærer for dets indsats.

Under min ansættelse har jeg arbejdet i udlandet: I USA, hvorfra jeg har en del af min uddannelse. I Kina, hvor jeg i en periode på tyve år har været leder af Danidas "Postgraduate Biomedical Training Centre" i Beijing. Endelig har jeg inden for de seneste år virket som underviser ved Instituttets udviklingsprojekter i Litauen og Estland.

Disse steder har jeg mødt en nærmest andægtig beundring for Statens Serum Institut. Denne beundring har rødder helt tilbage fra før første verdenskrig. I "National Institute for Control of Biological and Pharmaceutical Products" i Beijing blev jeg budt ned i den jordskælvsikrede kælder under instituttet og fik forevist deres samling af Statens Serum Instituts internationale biologiske standardpræparater, herunder velbevarede ampuller med standardpræparatet af dysenteritoxin underskrevet af min far i 1927 (mit fødselsår).

Dette blot for at give baggrunden for min adkomst som forfatter til dette jubilæumsskrift. Kan det undre, at jeg betragter Statens Serum Institut med så varme følelser.

Det har været en oplevelse at skildre Instituttets historie i tilslutning til bekæmpelsen af infektionssygdomme og medfødte lidelser. Næsten som at genopleve sin egen tilværelse. Jeg nåede at se næsten alle de sygdomme, som er nævnt, og opleve de store fremskridt i diagnostik, forebyggelse og behandling.

Mange af de seneste fremskridt har jeg ikke omtalt. Man kan jo ikke berette om nutiden

uden kendskab til fremtiden. Hvor ville jeg ønske, at jeg kunne læse de næste kapitler!

Tak til alle de kolleger og venner, som har hjulpet mig med at skrive denne bog. Især tak til de, der har skældt mig ud! Tak til alle de, der ikke er nævnt, og tak til mine læremestre.



Klaus Jensen

FIGUR 279

"Husk at anvende Wilhelm Jensen immersionsolie!"

Dr. Frimodt-Møller og dr. Frank Espersen fra Statens Serum Institut underviser ved PTC i Beijing.



Register

A

Aaby, Peter 88
Aagaard, Knud 187
Aagaard, Otto 243
Abildgård, Knud 211
Afdelingen for Epidemiologisk
Forskning 81, 88
AFP (alfaføtoprotein) 284
agglutinationsreaktionen 161
AIDS 200
alastim 127
albumin, humant 252
allergi 241
alttuberkulin 103
anafylaksi 241
anatoksin 39
ANCA 267
Andersen, G. Munk 250
Andersen Jørgen 250
Andet Artilleriregiment 28
anti-D-globulin 250
anti-nukleær faktor 265
antigen 135
antihæmofilifaktorer 255
antiseptik 219
antistof 58, 135, 137
antitoksin 20
Arrhenius Svante 25, 34, 66
Arthus Maurice 241
Aschheim-Zondeks svangerskabs-
prøve 276
aseptik 219
attenueret mikroorganisme 136

Aurehøjepidemien 121
Australia-antigen 198
autoimmunsygdomme 263
Avery, O.T. 232
aviditet 35, 66
Axelsen, Nils 166, 281, 285

B

Bagger, Sophus 101
bakteriofag 48, 75, 76
Bang, Bernhard 103, 186
Bang, Jørgen 222
Bang, Oluf 117
Barber, Mary 217
BCG-afdelingen 116
BCG-vaccine 106, 116, 123, 268
Bedson S.P. 183
Behring, Emil von 13, 20
Bennedsen, Jørgen 273
Berger, Johan Just von 128
Bernadotte, Folke 111
Bickel, Horst 282
Bie, Valdemar 37, 40
biobanken 90
biologisk standardisering 66
Bjørneboe, Mogens 59, 150
Blegdamshospitalet 9, 15, 37, 132, 149
Bloch, Hubert 270
blodbank 243
Bloddonorerne i Danmark 244
blodprodukter 251
blodtyper 242
Boas, Harald 163

Bordet, Jules 139, 171
Bordetella pertussis 139
Borg-Petersen, Christian 186
børnevaccinations-
program, det danske 88, 140
bornholmerundersøgelsen 109
Boyden, Stephen 270
Brucella abortus bang 186
brucellose 186
Bruun, O. 27
Bülów, Per 221
bufotesten 276
Burnet, MacFarlane 78
børnelammelse 145

C

Calmette 106
calmettevaccine 117
Campylobacter 181
Carstensen, Tage 244
cellulær immunitet 268
Centrale Afdeling for
Sygehushygiejne, den 225
Chamberland, Charles 19
Chlamydia psittaci 185
choriongonadotropin 276
Christensen, Ebbe 230
Clemmensen, A. 29
Clostridium tetani 50
Cohn, Edwin J. 251
Coombs test 249
Coons, Albert 264

Copenhagen Recommendations

223, 237

Crick, Francis 72

cystisk fibrose 286

D

Dale, Sir Henry 69

Danida 114, 197

DANMAP 235

Dansk Hygiejnestandard 227

Dansk Røde Kors 67, 112

Dansk Zoonosecenter 182

Delbrück, Max 77, 78

Den Internationale

Salmonellacentral 176

Den Kongelige Kokoppe-

indpodningsanstalt 126, 130

DI-TE-KI-POL-vaccine 141, 157

Diagnoseafdelingen 101, 160, 163, 276

difteri 18

difteriantitoksin 34, 47

difteriepidemi 9

difteriserum 25

difteritoksin 46

difterivaccination 42

Downs syndrom (mongolisme) 284

dræberstreptokokker 85

Dreyer, G. 25

dysenteri 138

E

Ehrlich, Paul 21, 66, 73, 161, 240,

263, 268

ELISA (Enzymelinked Immuno-
sorbent Assay) 192, 265, 266

Enders, John 146, 150

Engelsted, Sophus 99

epidemibekæmpelse 81

Epidemiologisk Afdeling 88

epitop 135

Eriksen, Knud Riewerts 213, 231

Erythroblastosis foetalis 246

Ewertsen, Harald W. 179

F

Faber, Knud 13, 23

Faber, Viggo 184, 264

Fagligt Forum for Sygehushygiejne
226

fagocytose 58, 268

fagtypebestemmelse 220

Feldman, Harry 186

Fibiger, Johannes 23, 25, 104

Finsen, Niels Ryberg 99

Fleming, Alexander 61, 208

flocculationstest 40

flokimmunitet 140

fluorescensmikroskopi 192, 264

Foged, Jens 244

Folkeforbundet 67

Folkeforbundets

Hygiejnekomite 68, 103

folketuberkuloseundersøgelsen 108,

110

forskningsstationen, Sisimiut,

Grønland 88

forskningsstationen,

Guinea-Bissau 88

Fraktioneringsafdelingen 254

Frandsen, Johannes 110, 270

Freisleben, Erik 247

Freuchen, Ib 244

Friedman-Schneiders graviditets-
test 276

Frosch, Paul 13

furunkulose 217

Følling, Asbjørn 281

Föllings sygdom 281

fåresyge 87

G

gammaglobulin 149

Gard, Svend 151, 189

gigtfeber 85

Gladsaxeepidemien 82

gonadotropin 276

graft versus host-reaktionen 261

Gram, H.C. 59

Griffith, F. 232

Grønland 85

Grove-Rasmussen, M. 250

Guérin, Camille 106

Guinea-Bissau 92

Guthrie, Robert 282

Guthries test 282

H

Haemophilus influenzae 171

Haffkine, Waldemar 138

Hammerich, kommandør Kai 111
 Hansen, Albert 38, 40, 142, 263
 Hansen, Poul 254
 Haurowitz, Felix 74
 Heltberg, Ole 228
 Henningsen, Juel 213
 Henrichsen, Jørgen 62
 hepatitis A 196
 hepatitis B 197, 256
 hepatitis C 199
 Heron, Ivar 281
 HIV 119, 200, 256
 hjerteklapbetændelse 62
 Holm, Johannes 109, 110, 115
 Hormonafdelingen 279
 hospitalsinfektioner 217, 224
 HSR, (hormonal svangerskabs-
 reaktion) 277
 humoral immunitet 268
 Husfelt, Erik 247
 Hutchison, William 187
 hvide busser, de 110
 hvide død, den 98
 Hvidesten 272
 hybridom 273
 hybridisering 195
 hybridomlaboratorium 273
 hygiejnesygeplejerskerne 227
 hæmagglutination 241
 hæmagglutination, virusbetinget 191
 hæmolytisk plaque assay 79
 Høeg, Frk. Louise 24, 34
 Høier-Madsen, Mimi 265

I

Ibsen, Bjørn 150
 ideotypisk netværksteori 80
 immunoelektroforese 166
 immunfluorescensmikroskopi 264
 immunglobulin, humant 253
 immunitet 127
 Immunologisk
 Udviklingsafdeling 258
 influenzavirus 190
 Ingerslev, Mogens 248
 Ipsen, Johannes 71, 80
 IPV (inaktiveret polio vaccine) 156
 isoantistoffer 242
 ITC (international tuberculosis
 campaign) 113
 IVIG (intravenøst immunglobulin) 258

J

Jenner, Edward 126, 128
 Jensen, Bjarne 111
 Jensen, C.O. 104
 Jensen, Claus 40, 69, 81, 149, 251
 Jensen, K.A. 85, 101, 104, 109, 118,
 209, 231, 268
 Jensen, Klaus 227, 234
 Jepsen, Ole Bent 225, 227
 Jerne Plaque Assay, The 80
 Jerne, Niels 71, 72, 75, 77
 jernlunge 149
 Jarvis, Georg 282
 Jessen, Ove 223
 Jesty, Benjamin 129

Johansen, Palle Eggert 263
 Johnsen, Svend G. 281

K

Kaposi sarkom 199
 kapselsvulstreaktion, Neufelds 58
 Karsten, A. 29
 Kauffmann, Fritz 59, 172, 179
 Kieler, Jørgen 111
 kighoste 139, 170
 Kissmeyer-Nielsen,
 Flemming 250, 262
 Kitasato, Schibasaburo 13
 klamydia urethritis 185
 klebsiella 177
 Klinisk Biokemisk Afdeling 284
 Klinisk Immunologisk Afdeling 250
 klinisk mikrobiologi 212
 klon-selektionsteorien 77
 Knipschildt, Hans Erik 179
 Koch, Claus 258, 273, 281
 Koch, H.H. 111
 Koch, Robert 12, 96, 104
 Kofoed, K.H. 169
 Köhler, Georg 272
 kolera 138, 160
 kolibakterier 177
 Kolle, Wilhelm 138
 Kommunehospital 15
 konjugation 233
 koppepidemi 128
 kopper (variola) 127, 131
 koppevaccinationskomplikation 134

koppevaccine 131
Krag, Einar 236
Kristensen, Martin 102, 183, 229
Kristensen, Torkild 270
kvægtuberkulose 103, 106

L

Landbohøjskolen 131
Landsteiner, Karl 241
Larsen, Ahrend 82
Larsen, Hjalmar 245
Larsen, Søren Eskildsen 242
Larsson, Lars Inge 281
Lassen H.C.A. 150
Lautrop, Hans 213
Lederberg, Joshua 180, 233
Leeuwenhoek, Antoni van 11
legionellabakterier 185
Leptospira icterohaemorrhagiae 186
levnedsmiddelepidemier 169
Lie, Tryggve 270
Lind, Poul 115, 117
Lindau, Arvid 176
Linderstrøm-Lang, K. 40
Lindholm 142, 144
Lister, Joseph 218
Listeria 181
Loeffler, Friederich 13, 19
Lübeck-katastrofen 107
Lund, Erna 62, 221, 284
lupus erythematosus disse-
minatus 267
Løvens Kemiske Fabrik 211

Löwenstein-Jensen-substrat 105
Löwenstein, Ernst 105

M

Maaløe, Ole 71, 72, 80
Madsen, Steen 184
Madsen, Thorvald 24, 29, 34, 59,
66, 81, 101, 103, 109, 142, 244
Madsen, V.H.O. 27
Magnus, Herdis von 151, 155
Magnus, Preben von 151, 155, 189,
213, 280
Marcussen, Poul 249
MBL (mananbindende lektin)
259, 260
Medawar, Peter 261
medfødt myksødem 284
Medin, Karl Oskar 145
Melby, Mads 88
meningokokserum 170
Metchnikoff, Elia 268
Millstein, Cesar 272
Molekylærbiologisk
Forskningsafdeling 286
monoklonale antistoffer 273
mononukleose 187
Montague, Lady 127
MRSA (methicillin resistent
Staphylococcus aureus) 226
mund- og klovtsyge 142
Mycobacterium bovis 103
Mycobacterium humanum 103
Mykobakterielaboratoriet 123

mykobakterier 123
mykoplasma 185
mæslinger 87
mæslingevaccination 92
Mølgård, Holger 117
Møller, Niels Frimodt 236
Mørch, J.R. 38

N

Nationalforeningen til
Tuberkulosens Bekæmpelse
99, 109
neonatal tetanus 56
Neufeld, F. 58
Neukirch, Fritz 150
Nielsen, Erling 109
Nightingale, Florence 227
Nissen, N.I. 59
Nogouchi, Hideyo 169
Nørgaard-Pedersen, Bent 281, 284

O

Oldenburg, fyrst 67
opsoniserende, antistof 58
OPV (oral polio vaccine) 156
ornithosis 185

P

Palais des Nations 68
Palmer, C.E. 270
Panum, Peter Ludvig 243
papegøjesyge 183
paratyfus 138, 175

parvovirus B19 92
 Pasteur, Louis 11, 138
 pasteurisering 82, 103
 Pauling, Linus 75
 Pedersen, Knud Børge 237
 Pedersen, Nils Strandberg 281, 285
 penicillin 61, 208
 Permanent Blodproduktudvalg 255
 pest 138, 160
 Petersen, Inger 155
 petussistoxoid 141
 Pfeiffer, Richard 138
 Pirquet, Clemens von 241, 268
 PKU (phenylketonuri) 283
 plasmid 182, 233
 Pneumocystis carinii 199
 pneumokokinfektioner 57
 pneumokokvaccine 62
 polio 145
 polioepidemi 147, 149
 poliovaccine, Sabins 156
 poliovaccine, Salks 150, 158
 poliovirus 146
 PCR (Polymerase Chain Reaction)
 193, 195, 285
 Polymorfien 78
 Pool, Judith 256
 primær atypisk pneumoni 185
 psittacosis 183

R

Rajchman, Ludwik 69
 Ramon, Gaston 169

Rasch, Georg 71
 Rasmussen, Arthur 184
 Rasmussen, N. 24
 Rasmussen, R.K. 185
 rekombinant vaccine 136
 rekombinantteknik 286
 rekonvalescentserum 251
 resistensudvikling 231
 reumatoide faktorer 263
 Reyn, Alice 225
 Rhesusblodtypen 245
 Rhodes, Joan 271
 RIA (Radio Immuno Assay)
 195, 266
 Richet, Charles 240
 Rockefeller Foundation 105, 110
 Roitt, Ivan 265
 Rosdahl, Vibeke Thamdrup 221, 236
 Rosendal, Kirsten 220
 Rostock, Jens Ole 72
 Roux, Émile 13, 19
 røde hunde 87
 røntgenbus 110, 120

S

Sabin, Albert 156, 157, 186
 Salk, Jonas 150
 Salmon, Daniel 138
 salmonella 172
 salmonellainfektion 175, 180
 Salomonsen, Carl Julius
 22, 29, 101, 104, 169
 salvarsan 163

sanocrysin 117
 Saugman, Chr. 100
 Scandiatransplant 263
 Schaudinn, Fritz 162
 Schicks test 40
 Schmidt, Henning 164
 Schmidt, Svend 38, 40, 142
 Schmit-Jensen, H.O. 142
 Sektor for Bioteknologi 285
 Sektor for Diagnostik 123
 selektionsteori, Jernes 78
 Semmelweiss, Ignaz Philippe 218
 Siboni, Knud 220, 227, 234
 sidekædeteorien 73, 74
 Siim, J. Chr. 187, 225, 285
 Simonsen, Morten 261
 skarlagensfeber 84
 småkarsvaskulitter 267
 Smith, Theobald 138
 smittebærere 174
 Solitude 128
 Sonne, C.O. 170
 Sorkin, Ernst 270
 Sørensen, Søren Th. 26
 Spallanzani, Lazzaro 11
 spanske syge, den 171
 Spärck, J.V. 271
 Spejdernes og Væbnernes
 Frivillige Bloddonorkorps 244
 sporeprøver 229
 stafylokokker 217
 stafylokokregisteret 221
 Standardiseringsafdelingen 70

standardpræparater 68
 Staphylococcus epidermidis 233
 Stent, Gunther 72
 steriliseringsprocedurer 230
 stivkrampe 49
 stivkrampebakterier 50
 strålesterilisering 230
 Streptococcus pneumoniae 57
 streptokokinfektioner 172
 streptokokker, hæmolytiske 84
 streptomycin 118
 Struense 128
 Substratafdelingen 73
 Sukkertoppen 146
 sulfonamid 61
 svangerskabsprøve 276
 syfilis 162

T

templateteorien 74
 tetanusantitoksin 51
 tetanustoksin 50
 tetanustoxoid 141
 tetanusvaccine 54
 Thomsen, Oluf 37, 163
 Thomsen, Villy Frølund 222
 TIRC 270
 toksoid 39
 toksoplasmose 186, 284
 Tolderlund, Knud 115
 trakom 185
 transduktion 233
 transformation 232

Treponema pallidum 162
 TSH (thyreoideastimulerende
 hormon) 284
 Tuberculosis Research Office 270
 tuberkelbakterier, resistente 120
 tuberkulin 97, 103
 Tuberkulinafdelingen 116
 tuberkulose 96
 tuberkulose, kemoterapi mod 118
 tuberkuloseimmunitet 269
 Tuberkuloseimmunologisk
 Afdeling 123
 tuberkulosekampagne,
 international 113
 tuberkulosekampagne,
 skandinavisk 112
 tuberkulosestation 110
 tyfus 138, 175
 tyfusepidemi 85

U

UNAC 270
 UNICEF 113, 157, 270

V

vaccinehuset 126
 vacciner 126, 135
 vacciniavirus 131, 134
 variola major 127
 variolation 127
 Vejlefsjord Sanatorium 100
 Vejlsgård, René 234

Vestergaard, Bent Faber
 197, 200, 281
 Villemin, J.A. 96
 Virchow, Rudolf 21
 virologisk diagnostik 192
 Vuust, Jens 281, 286
 vækstfremmere 235
 vævstypeantigener 262
 vævstypebestemmelse 262
 vævstyper 261

W

Walbum, L.E. 34, 37, 38
 Wassermann-reaktionen 162
 Watson, James D. 72
 Waxmann, Selmann A. 118
 Wegeners granulomatose 267
 Weils sygdom 186
 WHO 113, 157
 Widal-reaktionen 161
 Wiik, Allan 266
 Windsløw, Frederik Christian 130
 Worck, Kresten 187
 Wright, Almroth 138

Z

Ziehl-Neelsen-farvning 96, 101

Ø

Ørskov, Fritz 177, 223
 Ørskov, Ida 177, 223
 Ørskov, Jeppe 40, 102, 109, 140,
 151, 176, 211, 213, 270



Statens Serum Institut blev etableret for 100 år siden, den 9. september 1902, for at sikre fremstilling og forsyning af serum til behandling af danske patienter med den dødelige halsbetændelse difteri.

Siden etableringen har Statens Serum Institut bevist sin værdi ved løbende at omsætte forskningsbaseret viden til praktisk forebyggelse og bekæmpelse af smitsomme sygdomme og medfødte lidelser. Instituttet varetager i dag epidemiologisk overvågning, rådgivning og specialdiagnostik samt udvikling og produktion af vacciner, plasmabaserede lægemidler og diagnostiske produkter.

Instituttets historie er levende og fængslende fortalt af dr.med. Klaus Jensen med vægt på, hvordan det i de forløbne 100 år er lykkedes at opklare, forebygge, behandle og bekæmpe infektionssygdommene, og hvilken betydning Statens Serum Institut har haft for denne indsats.

Nils Strandberg Pedersen

*Adm. direktør, dr.med.
Statens Serum Institut*