310. beretning fra forsøgslaboratoriet

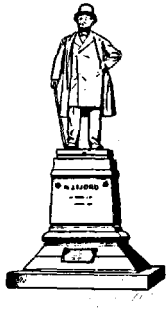
Udgivet af Statens Husdyrbrugsudvalg

Undersøgelser over kongenit porfyri hos svin

Af

Torben K. With, Hjalmar Clausen og N. J. Højgaard-Olsen

Congenital Porphyria in Pigs (Summary)



KØBENHAVN

1959

STATENS HUSDYRBRUGSFORSØG

Statens Husdyrbrugsudvalg

Forstander *Johs. Petersen-Dalum*, Hjallese, formand,
gårdejer *S. Grue-Sørensen*, Hjerm,
(valgte af De samvirkende danske Landboforeninger),
konsulent *Henning Rasmussen*, Aarhus,
parcellist *Th. Larsen*, Rye, Kirke-Saaby,
(valgte af De samvirkende danske Husmandsforeninger),
forstander *L. Lauridsen*, Gråsten, næstformand,
(valgt af Det kongelige danske Landhusholdningsselskab),
proprietær *K. Røhr Lauritzen*, Demstrupgård, Sjørslev,
(valgt af Landsudvalget for Svineavlens Ledelse),
gårdejer *N. L. Hessellund Jensen*, Malling,
(valgt af Landsudvalget for Fjerkræavlen),
gårdejer *J. Gylling Holm*, Tranebjerg, Samsø,
(valgt af De samvirkende Kvægavlsforeninger med kunstig sædoverføring).

Udvalgets sekretær: kontorchef, landbrugskandidat *H. Ærsøe*.

Landøkonomisk Forsøgslaboratorium

Dyrefysiologisk afdeling

Forstander: professor *P. E. Jakobsen*.
Forsøgsleder: cand. polyt. *I. G. Hansen*,
— lic. agro. *Grete Thorbek*.

Husdyrbrugsafdelingerne

Forsøg med kvæg:
Forstander: professor *L. Hansen Larsen*.
Forsøgsleder: landbrugskandidat *K. Hansen*,
— landbrugskandidat *Johs. Brolund Larsen*,
— landbrugskandidat *E. O. Nielsen*,
— landbrugskandidat *Preben E. Andersen*.

Forsøg med svin, heste og pelsdyr:
Forstander: professor, dr. *Hj. Clausen*.
Forsøgsleder: landbrugskandidat *Fr. Haagen Petersen*,
— landbrugskandidat *N. J. Højgaard Olsen*,
— landbrugskandidat *R. Nørtoft Thomsen*,
— lic. agro. *A. Madsen*.
Beregner: landbrugskandidat *Per Jonsson*.

Forsøg med fjerkræ:
Forsøgsleder: lektor, landbrugskandidat *J. Bælum*.

Avlsbiologiske forsøg:
Forsøgsleder: lektor, dr. agro. *J. Nielsen*.

Kemisk afdeling

Forstander: cand. polyt. *J. E. Winther*.
Afdelingsleder: ingeniør *H. C. Beck*,
— mejeribrugskandidat *K. Steen*.

Kontor og sekretariat

Kontorchef: landbrugskandidat *H. Ærsøe*.
Fuldmægtig: landbrugskandidat *H. Bundgaard*.
Bogholder: *Sv. Vind-Hansen*.

Udvalgets, forsøgslaboratoriets og afdelingernes adresse er:
Rolighedsvej 25, København V.
Tlf. Luna 1100 (omst.)

310. beretning fra forsøgslaboratoriet

Udgivet af Statens Husdyrbrugsudvalg

Undersøgelser over kongenit porfyri hos svin

Af

Torben K. With, Hjalmar Clausen og N. J. Højgaard-Olsen

Congenital Porphyria in Pigs (Summary)

I kommission hos August Bangs forlag,
Ejvind Christensen.
Vesterbrogade 60, København V.
Trykt i Frederiksberg Bogtrykkeri
1959

INDHOLD

Forord 3

Indledning
Kemiske forhold 5
Porfyrinuri og porfyri 7
Tidligere undersøgelser over porfyri hos svin 9

Egne undersøgelser
Forsøgsmaterialet 10
Dyrenes udvikling og levedygtighed 15
Kemisk analyseteknik 19

Analyseresultater
De nyfødte grises tænder 21
Knogler og tænder hos ældre grise 23
Urin og fæces 25
Organer 28

Resultater af de kvalitative porfyrinanalyser 28

Arvegangen 30

Diskussion 32

Resumé 35

Summary in English 36

Forord.

I årene 1951–54 forekom der på Thistedegnen et betydeligt antal tilfælde af *kongenit* (medfødt) *porfyri* hos svin, der bl. a. viser sig ved en mere eller mindre stærk mørkfarvning af de nyfødte grises tænder og af dyrenes knogler. Sådanne svin kan, hvor lidelsen er stærkere udtalt, ikke anvendes til bacon eller til konsum i fersk tilstand, men kun til fremstilling af konserves. Overdyrlæge *S. K. Jørgensen,* Thisted Andels-Svineslagteri, tog straks sagen op til nærmere undersøgelse, og det lykkedes ham at påvise, at fremkomsten af de angrebne dyr kunne føres tilbage til anvendelsen af en ganske bestemt orne. Dette tydede på, at lidelsen var betinget af arvelige anlæg. Ved i de forskellige besætninger, hvor den pågældende orne havde været benyttet, at undersøge farven af svinenes tænder, lykkedes det overdyrlæge Jørgensen at forhindre, at angrebne dyr blev anvendt til avl, og ved denne energiske indsats opnåede man at eliminere den ubehagelige sygdom.

Det måtte imidlertid være af betydning at få gennemført mere indgående undersøgelser, ikke alene over lidelsens nedarvning og dens eventuelle indflydelse på svinenes frugtbarhed, levedygtighed og væksthastighed, men også over kliniske og biokemiske spørgsmål i forbindelse med dens udvikling. Gennem landskonsulent *Rs. P. Jeppesen* fik overdyrlæge Jørgensen Landsudvalget for svineavlens Ledelse interesseret i sådanne undersøgelser, og De samvirkende danske Andelsslagterier gik ind på til sådanne forsøg at bekoste anskaffelsen af 2 sopolte, døtre af den pågældende orne, der havde udbredt lidelsen, og som begge var angrebet af sygdommen.

Statens Husdyrbrugsudvalg gik ind på, at de 2 sopolte blev anbragt på Favrholm, den ene af statens forsøgsgårde ved Hillerød, hvor alle de i denne beretning omtalte forsøg er gennemført under den daglige ledelse af forsøgsleder *N. J. Højgaard-Olsen.* Forsøgslaboratoriets afdeling for forsøg med svin havde imidlertid ikke mulighed for at gennemføre de i forbindelse med sådanne undersøgelser nødvendige meget specielle kemiske analyser. Det lykkedes imidlertid afdelingen at komme i forbindelse med dr. med. *Torben K. With,* Rigshospitalet, senere overlæge for centrallaboratoriet ved Centralsygehuset i Svendborg. Dr. With har forestået alle de i forbindelse med forsøgene gennemførte kemiske undersøgelser og skrevet størsteparten af beretningen. Den specielle undersøgelse over lidelsens arvegang er foretaget af forsøgsleder, lektor, dr. agro. *Jens Nielsen.*

Til de kemiske undersøgelser har dr. With foruden fra andelsslagterierne modtaget støtte fra Statens almindelige Videnskabsfond (lægevidenskabelig afdeling) til studier over porfyrinstofskiftet hos mennesker og dyr. En del

af undersøgelserne er foretaget på laboratoriet på Rigshospitalet, afdeling A, og forsøgsledelsen vil gerne hermed takke professor, dr. med. *K. Bröchner Mortensen* og hospitalsapoteker, dr. phil. *S. A. Schou* for »husly« og værdifuld hjælp.

Udmærket teknisk assistance er ydet af laboratorieassistenterne *Tove Nielsen, Karen Jacobsen, Marianne Rubin* og *Inge Jansen*. En særlig tak skylder forsøgsvirksomheden det engelske tidsskrift »*Endeavour*« for udlån af farvekliché og konservator *J. V. Holm*, Københavns Universitets medicinsk-anatomiske institut, der har foretaget de vanskelige fluorescensfotografier af præparaterne.

Sidst – men ikke mindst takkes overdyrlæge *S. K. Jørgensen*, Thisted, og professor *C. Rimington*, London, for deres værdifulde assistance.

Forsøgslaboratoriet, den 28. december 1958.

Hjalmar Clausen.

Indledning.

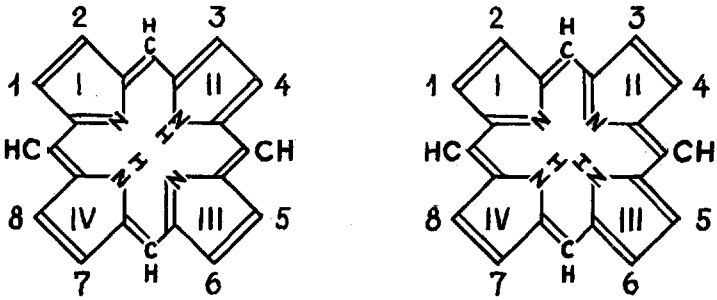
Kongenit porfyri er en stofskifteforstyrrelse, der optræder hos mennesket og forskellige husdyr; hidtil er den beskrevet hos svin og kvæg. Den har været anset for en stor sjældenhed og erkendes som regel kun efter dyrenes slagtning ved knoglernes rødligbrune misfarvning. Lejlighed til at studere levende dyr med porfyri har man for svins vedkommende kun haft een gang – nemlig i New Zealand *(Clare & Stephens,* 1944) – indtil overdyrlæge *S. K. Jørgensen* fandt lidelsen hos svin i Thisted i 1951 (Jørgensen & With, 1955; *Jørgensen,* 1956) og underkastede såvel de slagtede som de levende dyr et nærmere studium.

Kemiske forhold.

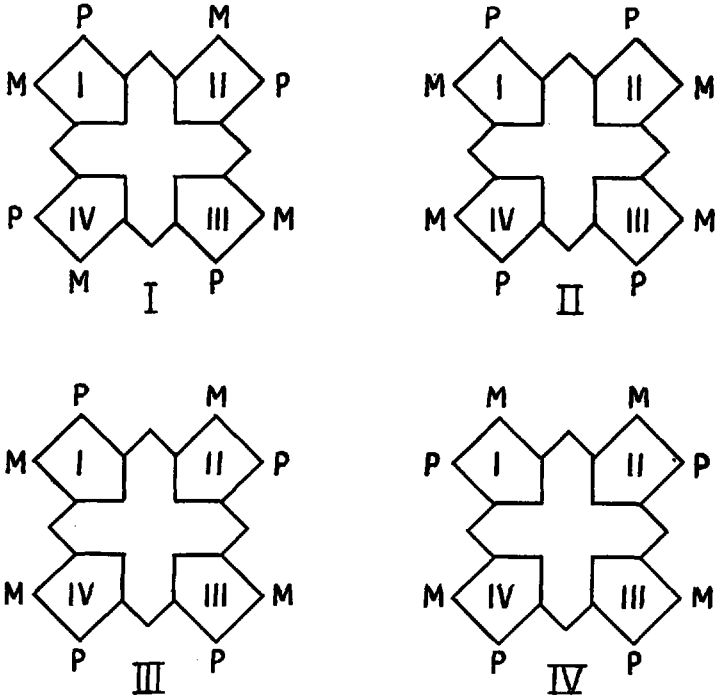
Porfyrinerne er kemisk set cykliske tetrapyrroler – altså fire pyrrolkærner (figur 1, I–IV) forbundet i en ring – og er alle afledet af et bestemt grundskelet, *porfin.* Formlen for dette kan skrives på to forskellige måder (figur 1), og i ældre arbejder om porfyriner ses anført snart den ene skrivemåde, snart den anden. Forholdet er det, at den virkelige formel svarer til en mellemtilstand mellem de to formler – den tilstand, der er forbundet med det mindste tænkelige energiindhold i molekylstrukturen – et fænomen, som kaldes mesomeri.

Af porfinets formel kan porfyrinerne afledes ved at erstatte de med tallene 1–8 betegnede brintatomer (H) i figur 1 med forskellige kemiske grupper, f. eks. methyl (M = $-CH_3$), eddikesyre (E = $-CH_2COOH$) og propionsyre (P = $-CH_2CH_2COOH$). Erstattes de fire brintatomer med methyl og de fire andre med propionsyre, får vi *koproporfyrinerne* (figur 2), der ses at indeholde fire COOH-grupper. Erstatter vi derimod fire brintatomer med eddikesyre og fire med propionsyre fås *uroporfyrinerne,* der indeholder 8 COOH-grupper, som let kan konstrueres ud fra figur 2 ved at erstatte M (methyl) med E (eddikesyre). Såvel koproporfyrin som uroporfyrin forekommer i fire forskellige såkaldt isomere former, betegnet I, II, III og IV. Disse fire former har samme molekylvægt og summationsformel og adskiller sig kun ved forskelle i strukturformlerne. Kun I og III er hidtil påvist i naturen – altså koproporfyrin I, koproporfyrin III, uroporfyrin I og uroporfyrin III.

Foruden kopro- og uroporfyrinerne findes der i naturen mere kompliceret sammensatte porfyriner, hvoraf de vigtigste forekommer i blodets røde farvestof, *hæmoglobinet,* hvis porfyrin – kaldet *protoporfyrin* – er bundet til jern, samt ikke mindst i planternes bladgrønt – *klorofyllet,* hvor porfyrinet



Figur 1.
De to porfinformler – i virkeligheden kun een forbindelse (mesomeri). De otte brintatomer (H) i positionerne 1–8 er ikke indtegnede.



Figur 2.
De fire koproporfyriner. M = $-CH_3$; P = $-CH_2 — CH_2 — COOH$

er bundet til magnesium. Disse porfyriner er biologisk af fundamental betydning, ja, det er ikke overdrevet at sige, at de er nødvendige for alt højere liv, idet klorofyllet er betingelsen for planternes udnyttelse af sollyset til syntese af kulhydrat, og hæmoglobinet er betingelsen for alle højere dyrs ånding. Porfyriner findes ikke blot hos højere dyr, men også hos alle lavere dyr, ja, selv hos bakterier, med undtagelse af lavtstående anaerobe former.

Og hos de højere dyr findes porfyrinerne ikke blot i blodfarvestoffet, men tillige i alle celler i de såkaldte cytokromer, farvestoffer af fundamental betydning for cellernes ånding, som indeholder en porfyrin-jernforbindelse bundet til æggehvidestof.

Svarende til porfyrinernes store biologiske betydning har de ærværdig palæontologisk ælde, idet de kan påvises i aflejringer fra tidligere jordperioder, helt tilbage til den ældre silurtid (ca. 300 millioner år). De dannes i organismernes stofskifte af ganske elementære bestanddele såsom aminosyren glycin, ravsyre og eddikesyre, der altid forekommer i det intermediære stofskifte. De har således ikke karakter af vitaminer, og deres biologiske virkning er indskrænket til deres virksomhed som bestanddele af åndingskatalysatorer; der er ikke tale om nogen hormonvirkning.

De biokemiske processer, hvorved porfyrinerne syntetiseres i organismen, er i de sidste år vidtgående klarlagt ved hjælp af studier med isotopmærkning (indgift af forskellige stoffer, bl. a. aminosyren glycin mærket dels med tungt kvælstof, dels med radioaktivt kulstof); man sidder derfor nu inde med en betydelig viden på dette punkt. Det vil dog føre for vidt at komme ind på disse forhold her. Man må indskrænke sig til at henvise interesserede læsere til en instruktiv oversigtsartikel af *Rimington* (1955). Af interesse er det imidlertid at vide, at uroporfyrin og koproporfyrin er gennemgangsled i den normale porfyrinsyntese hos de højere dyr, hvis endeprodukt er det i blodfarvestoffet forekommende protoporfyrin, som har to karboksylgrupper (COOH-grupper), mens koproporfyrinet har fire COOH-grupper og uroporfyrinet otte. Det er videre vist, at der foruden disse porfyriner dannes mellemformer, f. eks. med 5 og 6 karboksylgrupper; disse benævnes efter antallet af karboksylgrupper f. eks. 5-karboksylporfyriner og 6-karboksylporfyriner og kan påvises i minimale mængder med papirkromatografiske metoder.

Angående porfyrinernes kemiske egenskaber og de metoder, hvorved de bestemmes, skal man indskrænke sig til at henvise til to oversigtsartikler (*With,* 1949; 1958, 3). Derimod skal porfyrinsygdommene, de såkaldte *porfyrier,* kort omtales.

Porfyrinuri og porfyri.

Normalt udskilles små mængder koproporfyrin med afføringen (galden) og urinen, og minimale mængder uroporfyrin kan ligeledes påvises i urinen med specielle fintmærkende metoder. Ved en række forskellige sygdomme er denne porfyrinudskillelse forøget, og man taler da om *porfyrinuri.* I modsætning til denne moderate sygelige forøgelse af porfyrinudskillelsen taler man om *porfyri,* når der foreligger dybtgribende – som regel *arveligt betingede* – forstyrrelser af porfyrinstofskiftet *(porfyrinsyntesen).* Ved porfyrier udskilles dels væsentligt større mængder porfyrin end ved porfyrinuri, dels er det andre porfyriner, der dominerer, således oftest uroporfyrin; porfyriner med andre antal karboksylgrupper f. eks. 6 kan spille en rolle, og også

koproporfyrinudskillelsen forøges; i modsætning hertil er det koproporfyrinet, der dominerer ved porfyrinurierne. Forholdene er dog ret komplicerede, idet lette tilfælde af porfyri meget vel kan give mindre porfyrinudskillelse end svære tilfælde af porfyrinuri, og omhyggelig undersøgelse kan derfor være nødvendig for at udrede den virkelige sammenhæng.

Den sygelige forstyrrelse ved porfyri består i, at der dannes uroporfyrin – og i mange tilfælde tillige koproporfyrin og andre porfyriner – i abnormt store mængder, hvilket giver anledning til udskillelse med urinen og aflejring i organerne, især i knogler og tænder. Porfyrinerne synes nemlig – uvist hvorfor – at aflejres i væv, hvor intensiv kalkaflejring finder sted. Den brune farve af hønseæg skyldes således også et porfyrin (protoporfyrin).

Det er imidlertid ikke alle former for porfyri, hvor selve uroporfyrinet er det egentlige, primære produkt af den abnorme porfyrinsyntese; ved andre former for porfyri, den såkaldte akutte porfyri, standser porfyrinsyntesen ved en forløber for uroporfyrinet, det såkaldte *porfobilinogen*, en meget simpel forbindelse (en monopyrrol), der udskilles i urinen og her giver anledning til dannelse af forskellige porfyriner, især uroporfyrin. Da der ikke optræder abnorme mængder porfyrin i blodserum ved denne type porfyri, fremkommer der her ingen porfyrinaflejring i knogler og tænder. Der er således en væsensforskel mellem denne – såkaldte akutte – porfyri og de to typer porfyri, hvor der aflejres porfyrin i knoglerne, og som er kendt under betegnelserne *medfødt (kongenit)* og *kronisk porfyri. Det er den medfødte form for porfyri, der forekommer hos husdyrene.* Spontant opstået, arveligt betinget, akut porfyri er udelukkende fundet hos mennesket og viser et ganske andet sygdomsbillede. I de sidste år er det lykkedes hos forsøgsdyr (smågnavere, hønsefostre) ved forskellige forgiftninger eksperimentelt at fremkalde sygdomsbilleder, der ligner menneskets akutte porfyri meget, men sådant er ikke beskrevet hos større husdyr. Den akutte porfyri skal derfor ikke omtales nærmere her, men udelukkende den medfødte porfyri. I denne sammenhæng skal det lige nævnes, at man hos mennesket skelner mellem medfødt porfyri og kronisk porfyri (tardiv kutan porfyri), som først giver sig til kende ved højere alder. De hos dyrene beskrevne tilfælde svarer til den medfødte form hos mennesket.

Et vigtigt symptom på den medfødte porfyri – hos mennesket og hos kvæget – er *fotosensibiliseringen.* Herved forstås, at porfyrinerne gør huden abnormt modtagelig for sollyset, så bestrålingsbeskadigelser opstår. Disse kan i svære tilfælde være ganske lemlæstende, mens de i lette tilfælde indskrænker sig til et ubetydeligt ekzem. *Ejendommeligt er, at fotosensibilisering aldrig er iagttaget hos svin med porfyri* (sml. nedenfor).

Det skal også bemærkes, at man har tillagt isomeritypen af de udskilte porfyriner (sml. figur 2, typerne I–IV) væsentlig betydning, idet endepunktet for den normale porfyrinsyntese – protoporfyrinet – er af isomeritypen III, og typen I derfor må antages at svare til en dybtgribende synteseforstyrrelse, idet den ikke vil kunne dannes af type III uden fuldstændig åbning af porfin-

ringen og påfølgende ny genopbygning af ringen. Type I anses for særlig karakteristisk for medfødt porfyri, type III for akut porfyri, men nye undersøgelser har dog vist, at forholdene i denne henseende er mere komplicerede, end man tidligere mente. Af teoretiske grunde er en isomerianalyse af de påviste porfyriner således af interesse, og der er derfor blevet gennemført isomerianalyser af uroporfyrinet fra de i dette arbejde omtalte grise.

Tidligere undersøgelser over porfyri hos svin.

Blandt de første beskrivere af knogler hos pattedyr med porfyri indtager de danske undersøgere *Valdemar Poulsen* (1910) og *Møller-Sørensen* (1920) en fremtrædende plads. Førstnævntes arbejde er intet mindre end et fremragende pionerarbejde, der endnu i dag kan læses med udbytte og giver en forbavsende klar og udtømmende beskrivelse. De mest systematiske undersøgelser på slagtehusmateriale skyldes dog østrigeren *Koller* (1944), der kom til det resultat, at porfyri ville påvises betydeligt hyppigere, end det nu er tilfældet, dersom man ved kødkontrollen havde opmærksomheden specielt henvendt derpå og anvendte fluorescens af knoglerne i Wood's lys som hjælpemiddel til diagnosen.

Studiet af porfyri hos *levende dyr* har kun været muligt for kvægets vedkommende i Sydafrika i årene 1936–1940, hvor *Fourie, Rimington* og medarbejdere gennemførte meget smukke og grundige undersøgelser; for svins vedkommende foreligger kun de ovenfor omtalte iagttagelser af *Clare & Stephens,* der omfatter et fåtal af grise og har karakter af en ganske kort, foreløbig meddelelse, der ikke er blevet efterfulgt af senere mere udførlige redegørelser.

Som omtalt i forordet optrådte der i 1951–54 på Thistedegnen en ret stærkt udbredt porfyri blandt slagterisvinene. Overdyrlæge *S. K. Jørgensen,* Thisted Andels-Svineslagteri, iagttog, at porfyrien allerede manifesterede sig ved en sortbrun misfarvning af de nyfødte grises hjørnetænder og benyttede dette forhold til at bekæmpe sygdommen, idet han fik gennemført, at grise, der havde misfarvede hjørnetænder, ikke blev benyttet til avl. Videre kunne Jørgensen påvise, at samtlige i Thisted iagttagne tilfælde af porfyri kunne føres tilbage til en bestemt orne. Da denne orne blev udsat, og grise, der ved fødslen havde sortbrune hjørnetænder, ikke blev anvendt til avl, lykkedes det hurtigt at få porfyrien under kontrol.

Interessen for porfyrien skyldtes ikke, at dyrene blev syge eller utrivelige, idet de angrebne dyr på få undtagelser nær, så vidt det var muligt skønsmæssigt at bedømme i praksis, var fuldstændig raske og trivedes normalt. Nogen nedsat frugtbarhed hos de angrebne avlsdyr blev heller ikke iagttaget i Thisted. Det var knoglernes misfarvning – rødlig, i sværere tilfælde rødbrun til sortbrun – der gav sygdommen dens betydning, idet denne misfarvning af knoglerne bevirkede, at de angrebne dyr ikke kunne anvendes

til bacon eller til konsum i fersk tilstand, hvorfor kødet måtte udnyttes bedst muligt til fremstilling af konserves.

Ved et studium af avlsforholdene, forsåvidt disse kunne konstateres ved besøg hos leverandører af angrebne svin, mente *Jørgensen* (1956) at kunne fastslå, at porfyrien hos svinet er betinget af et enkelt dominant gen, og at arvegangen følger Mendels lov. Hans materiale var dog ikke tilstrækkeligt til at dokumentere dette med fuld sikkerhed. Det var således påfaldende, at porfyri hos svin skulle nedarves dominant, når den hos kvæg (*Fourie,* 1939, *Jørgensen* m. fl. endnu ikke publiceret) og mennesker (*Cockayne,* 1935) nedarves recessivt. Endvidere nødvendiggjorde iagttagelsen af nye spredte tilfælde af porfyri hos svin (Thisted 1956, Lemvig 1956 og Ærø 1957) en nærmere efterprøvning af *Jørgensens* enkle opfattelse af arvegangen, idet det ikke er lykkedes at påvise nogen forbindelse mellem disse tilfælde og de i 1951–54 på Thistedegnen forekomne.

Egne undersøgelser.

Forsøgsmaterialet.

Inden overdyrlæge *Jørgensen* fik nedkæmpet porfyrien hos slagterisvinene i Thisted, lykkedes det at sikre to gylte, der begge var angrebet af lidelsen, for videre undersøgelser. De to gylte var helsøstre og døtre af den orne, til hvilken de fundne tilfælde på Thistedegnen kunne føres tilbage. De blev bl. a. med assistance af gdr. *Jens Kirk,* »Thousgaard«, medlem af avlscenterudvalget for 5. distrikt, købt hos gdr. *Edvard Christensen,* Skinnerup pr. Thisted, og overført til Favrholm, en af statens gårde ved Hillerød. De i det følgende omtalte undersøgelser er gennemført med disse to helsøstre og deres afkom. De er betegnet som Thisted I og Thisted II eller forkortet Th I og Th II (senere kun I og II).

Th I og II blev løbet henholdsvis den 13. september og 14. september 1952 med forsøgsgårdens normale orne »Andre«. Th I farede den 6. januar 1953 og fik 10 grise (Th I, 1–Th I, 10), medens Th II farede den 7. januar 1953 og fik 8 grise (Th II,1–Th II, 8). Resultaterne fra undersøgelser foretaget på de nyfødte grises afklippede hjørnetænder (forkortet »nf. tænder«) er anført i tabellerne 1 og 2.

Tabellerne indeholder oplysninger om fluorescensen af nf. tænderne i Wood's lys og om resultaterne af kvantitativ analyse for porfyrin på disse tænder. Analyserne på tænderne fra disse 2 kuld grise blev dog først foretaget ca. 1 år efter fødslen, på de opbevarede tænder, idet man på tidspunktet for grisenes fødsel endnu ikke havde udarbejdet metoden til analyse af tænder og knogler (With, 1955). Da porfyrinet er praktisk talt ubegrænset holdbart i det hårde tandvæv, spiller denne forsinkelse af analysen dog ingen rolle. Desværre var dog ikke tænder fra alle dyrene opbevarede, hvorfor enkelte analyseresultater mangler.

Tabel 1.

Th I's første kuld. Fader »Andre«.
Soen løbet 13. september 1952, faret 6. januar 1953.

Gris nr.	1	2	3	4[1])	5	6	7	8	9	10
Køn	o	o	o	so	o	so	so	o	so	o
Fluorescens af nf. tænder	(+)	++	++	+	÷	÷	+	÷	+	++
µg porfyrin pr. g nf. tand	12*)	51	109	29	0	7*)	32	0	15*)	45

[1]) Grisen I,4 blev slagtet 5. februar og i frosset tilstand medbragt til professor Rimingtons laboratorium i London.
*) Usikker analyse (se teksten side 22).
o = ornegris.

Tabel 2.

Th II's første kuld. Fader »Andre«.
Soen løbet 14. september 1952, faret 7. januar 1953.

Gris nr.	1	2**	3	4	5	6	7	8
Køn	o	so	o	so	so	so	o	so
Fluorescens af nf. tænder	++	++	++	÷	÷	++	++	+
µg porfyrin pr. g nf. tand	132	*)	*)	0	0	38	41	*)

*) Ingen analyse.
**) Grisen II,2 døde spontant 19. februar og blev som luftpost sendt til London.

Søerne Th I og II blev senere løbet med en anden af forsøgsgårdens normale orner, »Elm«, henholdsvis 7. maj og 22. april 1954. Oplysninger om afkommet herfra (Th I, 11–Th I, 18 og Th II, 9–Th II, 21) findes i tabellerne 3 og 4.

Tabel 3.

Th I's andet kuld. Fader »Elm«.
Soen løbet 7. maj 1953, faret 31. august 1953.

Gris nr.	11	12	13	14	15	16	17	18
Køn	o	o	o	o	o	so	so	so
Fluorescens af nf. tænder	++	++	+	+	+++	÷	++	++
µg porfyrin pr. g nf. tand	132	165	45	17*)	114	33*)	4*)	40

*) Usikker analyse (se teksten side 22).

Tabel 4.

Th II's andet kuld. Fader »Elm«.
Soen løbet 22. april 1953, faret 13. august 1953.

Gris nr.	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Køn	o	so	o	o	o	o	so	so	so	so	so	o	so
Fluorescens af nf. tænder	(+)	+	(+)	+++	(+)	++	(+)	+++	(+)	+++	+++	+	(+)
µg porfyrin pr. g nf. tand	0	6*)	0	52	10*)	36	4*)	54	0	168	94	91	6*)

*) Usikker analyse (se teksten side 22).

Tabellerne 1–4 illustrerer udfaldet af parring af en af porfyri angreben so med en normal orne. For nærmere at studere arveligheden udtoges derefter blandt grisene en stærkt angreben orne (stærk fluorescens af nf. tænder) – Th II, 1, kaldet »Ask« og som reserve Th I, 2, kaldet »Lind« – samt en orne uden sikker tandfluorescens i nf. tænder (Th I, 1, kaldet »Gran«). Videre udtoges to sogrise med stærk fluorescens af nf. tænderne (Th II, 6 og I, 10) og to uden fluorescens (Th II, 4 og II, 5). Planen var at parre efter skemaerne: (1) orne med stærk fluorescens af nf. tænder med so med stærk fluorescens; (2) orne med stærk fluorescens med so uden fluorescens; (3) orne uden fluorescens med so med stærk fluorescens; (4) orne uden fluorescens med so uden fluorescens.

Den praktiske udførelse af denne plan stødte imidlertid på vanskeligheder, idet flere af de udtagne avlsdyr dels ikke ville blive brunstige, dels viste sig ufrugtbare. Om dette forhold kan tilskrives porfyrien, er dog usikkert, idet man må regne med en betydelig indavl i forsøgene, da de to stammødre (Th I og Th II) var helsøstre og blev parret med de samme orner. De grise, der skulle parres i avlsforsøgene, var derfor overordentlig nærbeslægtede. At selve porfyrien skulle betinge ufrugtbarhed og nedsat brunst er en rimelig antagelse, men stemmer ikke med, at Th I og II viste god fertilitet med normale orner, ligesom *Jørgensens* iagttagelser i Thisted taler for normal frugtbarhed hos porfyri-svinene.

Forsøget med parring af en orne og en so, begge med udtalt porfyri, resulterede i 4 levende grise; soen døde af yverbetændelse dagen efter fødselen, og grisene døde kort efter. Kun to grise var angrebne af porfyri, og efter analysen af nf. tænderne ikke i højere grad end tilfældet var med grise, hvor een af forældrene var normale. Forsøgets resultat er angivet i tabel 5.

Tabel 5.

So II,6 (nf. tænder 38 μg/g) løbet med »Ask«. (II,1: nf. tænder 132 μg/g)
Soen løbet 5. februar 1954, faret 30. maj 1954.

Gris nr.	1	2	3	4
Køn	o	o	so	so
Fluorescens af nf. tænder	(+)	+++	+++	(+)
μg porfyrin pr. g nf. tand	0	112	75	12*)

*) Usikker analyse (se teksten side 22).

Gris nr. 1 blev ligget ihjel af soen 1 dag gammel. Knoglerne blev undersøgt og viste ligesom tænderne ingen porfyri.

Forsøget med en so uden porfyri (II, 4) og en orne med udtalt porfyri (»Ask«, II, 1) måtte opgives, da gylten ikke viste brunst, hverken spontant

Tabel 6.

Porfyri-gylt nr. 72 (datter af II, 1) løbet med normal orne »Guy«
11. februar 1955, faret 5. juni 1955.

Gris nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Køn	o	o	so	so	so	so	o	so	so	so	o	so
Fluorescens af nf. tænder	++	+	+	++	++	÷	÷	(+)	÷	++	+++	++
µg porfyrin pr. g nf. tand	44	98	85	43	39	12*)	2*)	7*)	8*)	92	202	47

*) Usikker analyse (se teksten side 22).

eller efter hormonbehandling. Soen blev slagtet 7. februar 1955 og viste ved post-mortem undersøgelsen ingen tegn på porfyri.

På samme måde gik det med forsøget med parring af en orne uden porfyri med en so med udtalt porfyri (I, 1 med I, 10), dog viste gylten her brunst, men den blev ikke drægtig, og siden kom den ikke i brunst igen, så forsøget måtte opgives.

Endelig blev en orne og en so uden fluorescens af nf. tænderne (I, 1 og II, 5) parret; dette forsøg faldt tilfredsstillende ud og blev gentaget 3 gange, og der kom 3 kuld på henholdsvis 7, 12 og 9 levende grise. *Samtlige disses nf. tænder var normale, uden fluorescens.* Tre af grisene af andet kuld døde i diegivningsperioden. Deres knogler undersøgtes og viste ingen fluorescens. Videre blev soen løbet en gang med gårdens normale orne og fik også her helt normalt afkom. Endelig blev ornen »Gran« (I, 1) løbet med een af gårdens normale søer (so nr. 58) og fik med denne 7 normale grise uden fluorescens af nf. tænderne. Soen II, 5 slagtedes 30. april 1954 og viste ved post-mortem undersøgelsen ingen tegn på porfyri.

På dette tidspunkt af forsøgene var svinestammen ved at uddø, idet man havde slagtet Th I og Th II, efter at deres kuld nr. 2 var vænnet fra, da man mente at have materiale nok i det forhåndenværende afkom. Dette forhold skyldtes en række uheldige omstændigheder, nemlig dels den ovenfor omtalte infertilitet, dels at avlsornen »Ask« blev så svært angrebet af sin porfyri, at den døde, og at den som reserve udtagne orne viste sig infertil. Ved et tilfælde havde man imidlertid løbet en af gårdens normale gylte (nr. 48) med »Ask«, og blandt de herved fremkomne grise fandtes dyr med porfyri. Da man ikke opdagede dette, før grisene var vænnet fra, foreligger der her ikke analyse af nf. tænder, hvorfor det ikke kan oplyses, hvor mange af dem, der var angrebet af porfyri. De af kuldet tiloversblevne 8 slagterisvin blev undersøgt, og to viste tegn på porfyri. Den ene af disse blev slagtet, og knoglerne viste smuk fluorescens. Den anden (gylt 48/56 = nr. 72) blev udtaget til avl og blev 11. februar 1955 løbet med gårdens normale orne »Guy«. Den farede 5. maj 1955 og fik 12 grise. Disses forhold illustreres i tabel 6.

Af dette kuld blev sogrisen 72/10 og ornegrisen 72/7 overført til Svendborg til videre studier. Gylten viste ikke brunst trods kraftig hormonbehandling og blev derfor slagtet (sml. nedenfor). Ornegrisen var utrivelig og måtte slagtes. Den viste ingen tegn på porfyri ved post-mortem undersøgelsen. So nr. 72 ville ikke blive brunstig igen og blev derfor slagtet 28. november 1955. Knoglerne viste tydelig fluorescens.

Dyrenes udvikling og levedygtighed.

Tabellerne 1–6 omfatter ialt 55 grise, hvoraf kun een var *dødfødt.* Denne dødfødte gris (II, 20) viste tydelig fluorescens af nf-tænder, og disse indeholdt 91 μg porfyrin pr. g nf.-tand.

Tabel 7. Grisenes fødselsvægt.

	Negative fund: ÷, (+)		Positive fund: +, ++, +++	
	Antal grise	Gns. vægt v. føds. kg	Antal grise	Gns. vægt v. føds. kg
Tabel 1	4	1,08	6	0,95
» 2	2	1,50	6	1,37
» 3	1	1,50	7	1,53
» 4	6	1,38	6	1,25
» 5	2	1,05	2	1,00
» 6	4	1,33	8	1,39
Gns. af kuld	(6)	1,31	(6)	1,25
» » grise	(19)	1,29	(35)	1,29

Tabel 7 viser *fødselsvægten* af de 54 levendefødte grise. Ved vurderingen af, om grisene ved fødselen var angrebet af kongenit porfyri, er anvendt fluorescensen af de nyfødte grises tænder, idet +, ++ og +++ er regnet for positive, medens ÷ og (+) er regnet for negative fund.

Den gennemsnitlige fødselsvægt svinger stærkt fra kuld til kuld. Den har i to tilfælde været højest hos grisene med positive, i fire tilfælde hos grisene med negative fund. Beregnes fødselsvægten som simpelt gennemsnit af kuld, har grisene med negative fund vejet 0,06 kg mere end grisene med positive fund, men beregnes fødselsvægten som gennemsnit af samtlige grise, har den været ens for begge grupper. *Der er således ikke fundet nogen sikker forskel i fødselsvægten mellem grise med negative og positive fund.*

I tiden fra fødsel til fravænning ved en alder af 8 uger er 9 af de 54 grise døde, deraf 5 med negative og 4 med positive fund. *Angreb af porfyri har således ingen indflydelse haft på grisenes levedygtighed i de første 8 uger.*

Grisenes vækst fra fødsel til fravænning. Grisene har gået sammen kuldvis hos de respektive søer, og de er alle fodret og plejet ens. Udover de 9 døde grise blev 1 aflivet og sendt til dr. *With* til undersøgelse i London, medens 5 grise fra so nr. 72 blev sat i pleje hos en anden so. Materialet omfatter derfor 39 grise, og resultaterne fremgår af tabel 8.

Tabel 8. Grisenes tilvækst fra fødsel til fravænning ved 8-ugers alderen.

	Negative fund ÷, (+)			Positive fund +, ++, +++		
	Antal grise	Vægt i kg ved fødsel	Vægt i kg ved fravænning	Antal grise	Vægt i kg ved fødsel	Vægt i kg ved fravænning
Tabel 1	2	1,20	17,2	5	0,96	12,8
» 2	2	1,50	13,6	5	1,36	11,5
» 3	1	1,50	18,5	7	1,53	17,6
» 4	5	1,46	13,7	6	1,25	11,5
» 6	4	1,33	8,7	2	1,20	9,7
Gns. af kuld	(5)	1,40	14,3	(5)	1,26	12,6
» » grise	(14)	1,39	13,1	(25)	1,29	13,3

Grisenes gennemsnitsvægt ved fravænningen svinger stærkt fra kuld til kuld og fra gruppe til gruppe, men det må man også vente ved et så lille materiale. Betragter man de enkelte kuld hver for sig, er der en tendens i retning af, at grisene med positive fund har vokset langsommere indtil fravænningen end grise med negative fund. Beregnes fravænningsvægten imidlertid som gennemsnit af de enkelte grise, har der praktisk taget ingen forskel været på de to grupper. *En statistisk beregning har vist, at der ingen sikker forskel har været i fravænningsvægten mellem grise med negative og positive fund.*

Svinenes udvikling efter at de har nået en levendevægt af 20 kg er vist i tabel 9. Kun grisene fra tabellerne 1–4 har kunnet anvendes ved denne opgørelse, idet alle 4 grise i tabel 5 døde inden fravænningen, og grisene i tabel 6 blev anvendt til fodringsforsøg og derfor fodret forskelligt. Ingen gris er død under kontrolfodringen, men en ornegris (I, 2) blev allerede ved en vægt af 34 kg udtaget til avl, og er udeladt af opgørelsen, der derefter omfatter 10 grise med negative og 22 grise med positive fund.

Grisene fra hvert kuld har gået sammen i samme sti, og det har derfor ikke været muligt at beregne de enkelte grises foderforbrug. Alle 4 kuld er fodret ens. Den daglige tilvækst er udregnet for hver enkelt gris for nøjagtig samme vækstperiode indenfor samme kuld. Derimod er vækstperioderne ikke ens for de forskellige kuld. For Th I's første og Th II's andet kuld er vækstperioden 20–84 kg, for Th II's første kuld fra 20–79 og for Th I's andet kuld fra 20–90 kg. Dette skyldes, at enkelte grise af de forskellige kuld er taget ud til andre forsøg. Beregningen af grisenes daglige tilvækst omfatter derfor kun vækstperioden indtil den slutvægt, ved hvilken den *første gris* er fjernet fra holdet. Dette bevirker, at opgørelsen for alle grise *inden for samme kuld* omfatter nøjagtig den samme vækstperiode og derfor direkte kan sammenlignes, medens tilvæksttallene ikke kan sammenlignes *fra kuld til kuld.* Af samme årsag kan der ikke udregnes en samlet gennemsnitlig tilvækst for grise med henholdsvis negative og positive fund.

Ved en nærmere gennemgang af resultaterne i tabel 9 vil man se, at der ikke er noget sikkert tegn på, at grise med kongenit porfyri vokser langsommere end de normale grise. I Th I's første kuld er de to grise med negative fund i gennemsnit vokset hurtigere end grisene med positive fund, men det modsatte er tilfældet i Th II's første og Th I's andet kuld, medens tilvæksten praktisk taget er ens for begge grupper i Th II's andet kuld.

Der er heller intet som helst, der tyder på, at grise inden for samme kuld med meget stærk fluorescens af nf. tænder (+ + +) vokser langsommere end grise med mindre kraftig fluorescens (+ og + +). Endelig er der grund til at fremhæve, at gris nr. II, 1 (ornen »Ask«), der senere viste sig at være stærkt angrebet af lidelsen, havde den største daglige tilvækst i vækstperioden 20–79 kg inden for det pågældende kuld. »Ask« blev i løbet af sommeren mere og mere sløj og mistede ædelysten. Den blev leveret til slagteriet, men

Tabel 9. Svinenes væksthastighed efter at de har nået en vægt af 20 kg.

Negative fund: ÷, (+)							Positive fund: +, ++, +++						
		Ved kontrolfodringens							Ved kontrolfodringens				
		begyndelse		slutning					begyndelse		slutning		
Gris nr.	Fluorescens af nf. tænder	alder dage	vægt kg	alder dage	vægt kg	Daglig tilv. g	Gris nr.	Fluorescens af nf. tænder	alder dage	vægt kg	alder dage	vægt kg	Daglig tilv. g
I, 1	(+)	71	20,5	169	84,0	648	I, 3	++	85	20,0	202	84,0	547
I, 6	÷	62	19,9	169	84,5	604	I, 7	+	62	19,9	178	84,3	555
							I, 9	+	78	20,1	199	84,0	528
							I, 10	++	90	20,1	209	84,2	538
Gns.		67	20,2	169	84,3	626	Gns.		79	20,0	197	84,1	542
II, 4	÷	80	19,9	210	79,0	455	II, 1*)	++	82	20,2	176	78,9	624
II, 5	÷	72	20,3	181	79,4	541	II, 3	++	77	20,0	182	79,0	562
							II, 6	++	84	20,0	210	79,0	468
							II, 7	++	80	20,0	181	79,2	586
							II, 8	+	113	20,0	234	79,5	492
Gns.		76	20,1	196	79,2	498	Gns.		87	20,0	197	79,1	546
I, 16	÷	72	20,0	217	90,0	483	I, 11	++	75	20,2	210	90,0	517
							I, 12	++	62	20,0	189	90,0	551
							I, 13	+	72	20,0	198	89,5	560
							I, 14	+	61	20,1	197	89,7	512
							I, 15	+++	78	20,0	198	90,1	584
							I, 17	++	74	19,9	199	90,1	562
							I, 18	++	75	20,1	201	90,0	555
(Gns.)		72	20,0	217	90,0	483	Gns.		71	20,0	199	89,9	549
II, 9	(+)	69	20,3	180	84,0	574	II, 10	+	73	19,8	215	84,2	453
II, 11	(+)	74	20,1	214	84,1	457	II, 12	+++	76	20,0	202	84,0	508
II, 13	(+)	73	19,8	196	84,4	525	II, 14	++	89	20,1	222	84,0	480
II, 15	(+)	94	20,1	235	84,4	456	II, 16	+++	74	20,0	201	84,1	505
II, 21	(+)	69	20,3	202	84,0	479	II, 18	+++	84	19,9	216	84,0	486
							II, 19	+++	82	20,1	211	84,2	496
Gns.		76	20,1	205	84,2	498	Gns.		80	20,0	211	84,1	488

*) Orne II, 1, »Ask«, anvendt til avl ved de senere undersøgelser.

døde spontant. Post-mortem undersøgelse 23. august 1954 blev udført af dyrlæge *K. Grønlund-Thomsen,* der afgav følgende obduktionserklæring:

> Stærkt blodfyldte lunger og lever. Hjertesækken udspilet af seropurulent væske. Hjertet fibrinbelagt. *Knoglerne mørke til blåsorte. Tænder og ledbånd ligeledes mørkfarvede,* mens brusk og sener var ufarvede. Diagnose: Pericarditis serofebrinosa acuta; porphyria congenita. Dødsårsag: Hjertelammelse forårsaget af pericarditen.

Det i denne forsøgsberetning omtalte materiale tyder således på, *at dyr, angrebne af kongenit porfyri, har samme fødselsvægt, samme levedygtighed, samme vægt ved fravænningen og samme tilvækst op til en levendevægt af 79–90 kg som grise, der ikke er angrebne af lidelsen.* Ingen af grisene viste tegn på fotosensibilitet, hvilket stemmer med *Jørgensens* iagttagelser fra Thisted og *Clare & Stephens* fra New Zealand.

Den tidligere omtalte nedsatte seksuelle aktivitet og frugtbarhed kan næppe tilskrives porfyrien, men skyldes formentlig den stærke indavl. Antal grise ved fødselen i de 5 ikke indavlede kuld: 10, 8, 8, 13 og 12, eller i gennemsnit 10,2, må betegnes som normalt, især når man tager i betragtning, at tre af kuldene stammer fra 1-lægs søer.

Kemisk analyseteknik.

Som kilde til Wood's lys anvendtes en Osram HQW 500 analyselampe med tilhørende drosselspole. Belysningen foretoges i mørkt rum, hvorved fluorescens af tænder, knogler, porfyrinopløsninger og papirkromatogrammer træder meget tydeligt frem med klar rød farve. For vandige porfyrinopløsninger må det erindres, at fluorescensen svinder i zonen omkring porfyrinernes isoelektriske punkt (pH 3–4). Sml. også *With* (1957, 1).

Porfyrinmålingerne foretoges spektofotometrisk i et Hilger Uvispek fotoelektrisk spektrofotometer med kvartsprisme og kvartskyvetter (model H. 700, 304/54.534) med den af Rimington og medarbejdere angivne korrektion. Beregningsgrundlaget er beskrevet hos *With* (1955, 2).

Urinen opsamledes til analyse fra smågrisene i stofskiftebure; fra de ældre dyr, som var for store til de forhånden værende stofskiftebure, var opsamlingen vanskeligere, så det kun undtagelsesvis lykkedes at få prøver. Indtil oktober 1955 udførtes de kvantitative urinanalyser med den af *Askevold* (1951) beskrevne analyseteknik, idet man dog vaskede æteren med jodopløsning som angivet af *Schwartz* og medarb. (1951). Fra nævnte tidspunkt gik man over til at anvende den af *Dresel, Rimington* og *Tooth* (1956) angivne cyklohexanonmetode til ekstraktion af uroporfyrin, som elskværdigst stilledes til disposition af professor Rimington, inden den blev offentliggjort.

Til *kvalitativ analyse* af porfyriner adsorberedes først på talcum (Pharmacopea danicas præparat) efter indstilling af pH til 3–4. Efter vaskning med destilleret vand og tørring, foretoges enten direkte eluering med acetoneammoniak (acetone 5 pct. i 2 N ammoniakvand) og lutidin-papirkromatografi på eluatet, eller også eluueredes som ester med påfølgende rensning. For knoglers og tænders vedkommende var det nødvendigt at gennemføre esterifikation med påfølgende rensning for at få brugelige papirkromatogrammer.

Til *esterifikation* tørredes det vaskede talkumadsorbat først i en vakuumekssikkator, hvorefter porfyrinet elueredes med en esterifikationsblanding bestående af 5 volumenprocent ren koncentreret svovlsyre i absolut metanol (destilleret uden luftens tilgang over magnesiumspåner og jod). Efter henstand natten over med denne blanding sugedes væsken fra, og der skylledes efter med kloroform (Pharmacopea danica). Senere undersøgelser har vist, at henstand 3–4 døgn inden ekstraktionen giver væsentlig mindre emulsionsdannelse end henstand natten over. Derpå tilsattes endnu lidt kloroform og mættet natriumacetat til neutralisation på kongopapir, hvorefter der tilsattes destilleret vand til faseadskillelse indtrådte. Kloroformfasen skiltes så fra i skilletragt, og vandfasen extraheredes med kloroform, til den ikke mere viste fluorescens i Wood's lys, når den holdtes op for lampen i et tyndvægget reagensglas. De forenede kloroformekstrakter vaskedes derpå i skilletragten to gange med destilleret vand. Ikke sjældent dannedes der herunder emulsioner, så der gik temmelig lang tid, inden man opnåede tilfredsstillende adskillelse af faserne. Til at hjælpe herpå kan anvendes centrifugering. Ammoniakvaskning tjener til at konstatere, om esterifikationen af porfyrinerne har været fuldstændig, idet fri porfyriner ved alkalisk reaktion modsat porfyrinestre vil gå over i vandfasen, så denne viser rød fluorescens. Man må under vurderingen heraf ikke forveksle fluorescens af i vandfasen opslemmede kloroformdråber med fluorescens af selve vandfasen. Ved anvendelse af den beskrevne esterifikationsteknik har man aldrig set ufuldstændig esterifikation. Kloroformopløsningen af esteren tørres nu ved at filtrere gennem et dobbelt papirsfilter fugtet med frisk vasket, tør kloroform, og der eftertørres med vandfri calciumklorid.

Esteren kan nu renses ved kromatografi fra en opløsning i kloroform (Pharmacopea danica) gennem en kort søjle magnesiumoxyd (styrke IV, standardiseret efter Brockmann & Schodder). Yderligere kromatografisk separation kan foretages på magnesiumoxyd eller aluminiumoxyd med den af *Nicholas & Rimington* (1949, 1950) angivne teknik. Sml. også With (1957, 3; 1958, 1).

Den kromatografisk rensede ester, eller de ved videre kromatografi separerede fraktioner underkastedes papirkromatografi efter lutidinmetoden, efter at esteren var hydrolyseret til frit porfyrin ved påvirkning af inddampningsresten fra kloroformopløsningen i 36 timer med 7 N HCl i lukket glas, afdampning i vacuumekssikkator over fosforpentoxyd og natriumhydroxydtabletter, og opløsning af inddampningsresten i 2 N ammoniakvand.

Til lutidinkromatografien anvendtes først den af *Nicholas & Rimington* (1949, 1950) angivne descenderende teknik med destilleret kommerciel rå lutidin; senere gik man over til at anvende descenderende teknik med ren 2,6-lutidin, men efter marts 1956 gik man efter et besøg hos *L. Eriksen* over til at anvende dennes ascenderende teknik, der er simplere i udførelsen og som regel giver lige så gode resultater.

Til papirkromatografisk separation af uroporfyrinerne I og III anvendtes den af *Falk & Benson* (1953) angivne dioxanmetode, der på Rigshospitalet i laborant *Tove Nielsens* hænder gav brugelige resultater, mens det aldrig er lykkedes at få sådanne i Svendborg, og det til trods for rigelig tilgang af gode præparater af uroporfyrin I og III (sml. With, 1957, 3).

Ved *fæcesanalyser* undersøgtes tørstofindholdet ved vejning før og efter tørring i varmeskab. Prøver på 1–2 g ekstraheredes med iseddike-æther (10 volumenprocent ren iseddike i narkoseæther) ved rystning i centrifugeglas med glasprop, indtil der ikke gik mere porfyrin over i ætheren, hvilket bedømtes ved dennes fluorescens i Wood's lys. Dernæst vaskedes to gange med destilleret vand i skilletragt, een gang med fortyndet jodopløsning som angivet af *Schwartz* og medarb. (1951) og sluttelig atter to gange med destilleret vand. Derpå ekstraheredes ko-

proporfyrinet med 0,1 N HCl i små portioner (2–5 ml ad gangen), indtil der ikke gik mere fluorescens over i saltsyren. Dernæst ekstraheredes protoporfyrinfraktionen med 1,5 N HCl på samme måde. Så måltes porfyrinindholdet i HCl-ekstrakterne spektrofotometrisk, og beregning foretoges med de i *With's* (1955, 2) meddelelse angivne konstanter.

Analyse af *knogler* og *tænder* foretoges med den af *With* (1955,1) angivne teknik.

Kemiske analyser af andre *organer* foretoges efter findeling og behandling med koncentreret saltsyre natten over. Derefter neutraliseredes (kongopapir) med mættet natriumacetat, tilsattes destilleret vand til passende konsistens, hvorefter koproporfyrinet ekstraheredes med 0,1 N HCl protoporfyrinfraktionen med 1,5 N HCl, mens uroporfyrinet ekstraheredes af vandfasen med cyklohexanon. Således behandledes disse organekstrakter på samme måde som urinen. Ved vurderingen heraf må imidlertid erindres, at protoporfyrinfraktionen må påregnes for største delen at være opstået fra hæmoglobin i blod og væv under påvirkning af den stærke saltsyre, således at denne fraktion ikke repræsenterer i vævene præformeret porfyrin. Yderligere kontrolleredes identiteten af de tilstedeværende porfyriner ved adsorption af det fortyndede saltsure porfyrinekstrakt på korte søjler af talkum eller fullerjord, eluering herfra med ammoniakvand og lutidinkromatografi på saltsure ekstrakter fra æther og cyklohexanon; dette gav dog ikke brugelige kromatogrammer for uroporfyrinets vedkommende.

Isolering af porfyrinet i krystallinsk tilstand fra knogle foretoges ved at ekstrahere den knuste knogle med 7 N HCl, adsorbere til talcum og derefter gå frem som beskrevet af With (1958, 1, 2). Mikrosmeltepunktsbestemmelser foretoges med et aggregat fra Gallenkamp, London.

Analyseresultater.

De nyfødte grises tænder.

Analyseresultaterne på nf. tænderne ses af tabellerne 1–6. I tabellerne 10–12 er de sammenlignet med analyser af knogler og tænder hos de ældre dyr, samt urin. Man bemærker, at der kunne påvises små mængder porfyrin også i tænder, der ikke ved direkte inspektion viste fluorescens. I disse tilfælde kom fluorescensen først frem, når tænderne blev ekstraheret med saltsyre. *Derfor opstod spørgsmålet om forekomsten af porfyrin i tænderne hos normale, nyfødte grise.*

Ved undersøgelse af nf.-tænderne fra *32 normale grise* fordelt på 3 kuld fandt vi i intet tilfælde fluorescens ved direkte inspektion, men i 8 dog svag fluorescens og i eet særdeles tydelig fluorescens af det saltsure ekstrakt. Kvantitativ måling gennemførtes kun på det sidstnævnte tilfælde og viste 5 μg porfyrin pr. g tandvæv.

Dette fund var forbavsende, men et nærmere studium af litteraturen oplyste dog, at *Derrien & Turchini* (1925) fandt rød fluorescens af tænderne hos unge pattedyr, bl. a. hos svin.

Som følge heraf gentoges undersøgelserne på *normale grises* nf. tænder for at få nøjere kvantitative data, og 35 grise fordelt på 5 kuld blev undersøgt. Der fandtes kun fluorescens af de saltsure ekstrakter i 7 tilfælde, og

fluorescensen var stedse svagt udtalt. I intet af tilfældene viste tænderne fluorescens ved direkte inspektion. Kvantitative målinger viste i alle de 7 tilfælde under 1 μg pr. g tandvæv (0,1–0,7 μg pr. g). Disse ekstrakters fluorescens svarede i styrke til fluorescensen af de syv svagt fluorescerende ekstrakter fra den første observation på normale grise, og man tør derfor regne med, at porfyrinindholdet i disse 7 grises nf. tænder også må have været under 1 μg pr. g.

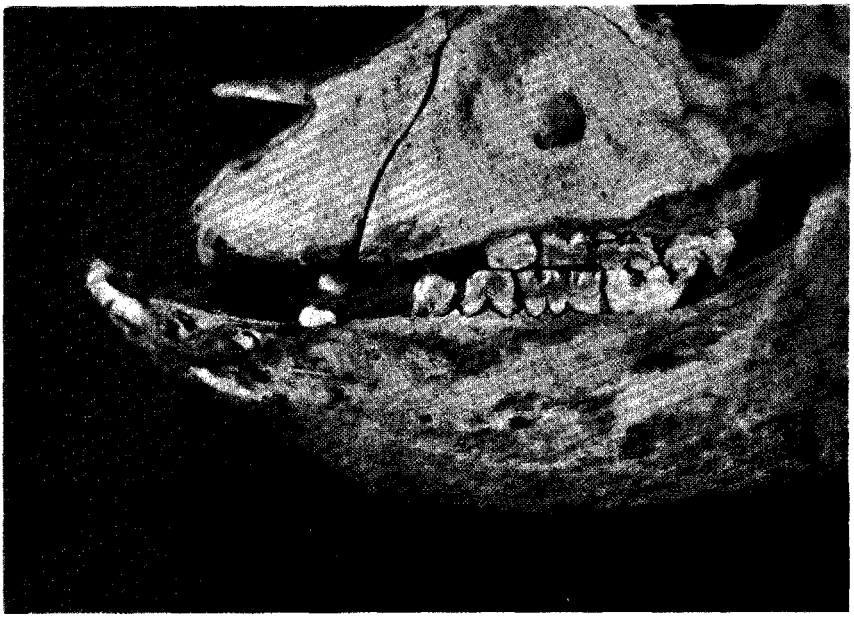
Disse undersøgelser på 67 normale grise viste således kun i eet tilfælde et porfyrinindhold i nf. tænderne på 5 μg pr. g, hos 14 et ganske lavt porfyrinindhold (under 1 μg pr. g), og hos resten intet påviseligt porfyrin. Der kan således efter disse undersøgelser højst påvises porfyrinmængder af størrelsesordenen 5 μg pr. g hos 2 pct. af normale grise, under 1 μg pr. g hos ca. 21 pct. og hos de resterende ca. 77 pct. intet porfyrin.

Ved analyserne af nf. tænderne fra de normale grise var der altid rigeligt materiale til rådighed, nemlig ca. 400 mg tandvæv. Derimod måtte mange af analyserne af nf. tænderne fra grisene med porfyri udføres med langt mindre mængder materiale, således i enkelte tilfælde helt ned til 5 mg tandvæv, idet man var henvist til materiale, der var opbevaret op til halvandet år efter grisenes fødsel, da metoden til kvantitativ analyse af tænder og knogler først blev udarbejdet i sommeren 1954. Selv om selve opbevaringen af tænderne denne relativt lange tid ikke kan formodes at have indflydelse på porfyrinindholdet, fordi tandvæv er meget fattigt på organiske bestanddele, blev analyserne for flere af grisenes vedkommende behæftet med en ikke ringe usikkerhed på grund af de små materialemængder, der var til rådighed. Det forstås let, at man ved meget porfyrinrige tænder kan få en sikker analyse med en prøve af tandvæv på 5–10 mg, mens man for tænder, der er relativt fattige på porfyrin, først kan få brugelige kvantitative målinger, når man disponerer over 100 mg tandvæv eller derover.

På grund af denne usikkerhed er en del af angivelserne af porfyrinindholdet i nf. tænderne i μg pr. g i tabellerne 1–6 og 10–12 forsynet med en stjerne for at markere, at de ikke kan anses for fuldt pålidelige. De tal, der ikke er markeret således, er derimod sikre, idet der her forelå tilstrækkeligt materiale.

Selvom der kun foreligger få milligram tandvæv, kan man få en sikker måling, dersom det saltsure ekstrakt af tanden viser tydelig rød fluorescens i Wood's lys. Kan en sådan fluorescens ikke påvises, kan man kun gå ud fra, at tanden ikke indeholder abnormt store porfyrinmængder, hvis man til sin analyse har anvendt 100 mg tandvæv eller derover.

Ved gennemgang af tabellerne 1–6 ses, at samtlige grise med et ved ekstraktionsanalyse sikkert påvist sygeligt forøget porfyrinindhold i nf. tænderne viste over 25 μg pr. g nf. tand. Ved undersøgelserne af normale grises nf. tænder fandtes derimod under 1 μg pr. g med undtagelse af et enkelt dyr, der viste 5 μg pr. g. Der er her set bort fra de tal, der er markeret med stjerne på grund af den usikkerhed, hvormed de er behæftede.



Figur 1. Kranium fra let tilfælde af porfyri (so nr. 72) fotograferet i almindeligt lys.

Figur 2. Kranium fra let tilfælde af porfyri (so nr. 72) fotograferet i Wood's lys.

Figur 3. Spoleben fra svært tilfælde af porfyri (ornen »Ask««, II, 1) fotograferet i almindeligt lys.

Figur 4. Spoleben fra svært tilfælde af porfyri (ornen »Ask«, II, 1) fotograferet i Wood's lys.

Figur 3 og 4 er udlånt fra »Endeavour«, London.

Fotografierne til figur 1 og 2 er optaget af konservator J. V. Holm med følgende teknik:

Fluorescensfotografering af fig. 1 og 2. Objektet er fotograferet i et mørkt værelse med: Kodak dagslys Ektachrome film 9 × 12. Filter Wratten nr. 85. Optik Meyer Satz Plasmat 4,5 22,3 cm. Afstand til objekt 50 cm. Lampetype Osram HQW 500 120 W. Lampeafstand til objekt 40 cm. Afblænding af objektiv Bl. 8. Exponering: 60 minutter.

Fotografering uden fluorescens. Kodak dagslys Ektachrome film 9 × 12. Filter Wratten nr. 85. Optik Meyer Satz Plasmat 4,5 22,3 cm. Afstand til objekt 50 cm. To lamper Philips type Argaphoto B, 500 Watt. Lampeafstand fra objekt 70 cm. Afblænding af objektiv Bl. 22. Exponering: 4 sec.

På grund af materialets begrænsede størrelse og den nævnte usikkerhed, hvormed en del af analyserne er behæftet, kan man kun drage begrænsede slutninger om sammenhængen mellem porfyrinkoncentrationen i nf. tænderne og optræden af andre symptomer på porfyri senere i grisenes liv. Dog synes det efter betragtning af tabellerne 10–12 berettiget at slutte, at grise med under 5 μg pr. g nf. tand må betragtes som normale, mens grise med over 25 μg pr. g må betragtes som lidende af porfyri, og bærere af det hertil svarende arveanlæg. Om grise med værdier mellem 5 og 25 μg pr. g oplyser materialet intet, men det må dog betragtes som overvejende sandsynligt, at også sådanne dyr lider af porfyri. Som anført nedenfor kan man af fund af forhøjede porfyrimængder i nf. tænderne kun slutte, at dyrene er bærere af arveanlægget. Dette fund oplyser intet om, hvorvidt de senere vil udvikle en manifest porfyri.

Knogler og tænder hos ældre grise.

I tabellerne 10–12 med tilhørende fodnoter er der givet en skematisk oversigt over analyser af knogler på grisene samt undersøgelser på tænderne *efter* nyfødthedsperioden, og disse fund er sat i relation til fundene på nf. tænderne og i urinen. Hvor udtalte forandringer, der er tale om, fremgår af foranstående farvefotografier.

Man bemærker, at med undtagelse af ornen »Ask« (II, 1), der var den eneste af grisene, der frembød sygdomstegn på grund af sin porfyri, viste alle andre grise, for hvilke der foreligger både analyse af nf. tænder og analyser af tænder eller knogler senere i livet, *væsentlig lavere analysetal ved de senere analyser end for nf. tændernes vedkommende.* Man kan derfor ikke bekræfte *Jørgensens* antagelse, at aflejringen i tænderne er progressiv. Nu må det imidlertid erindres, at aflejringen i tænder og knogler ikke er diffus, hvilket tydeligt fremgår ved betragtning af de nedslidte tænder i kæben af en gris med medfødt porfyri. Den røde farve ses her at være lokaliseret til dentinlaget lige indenfor emaillen. Dersom en tand kun er lidet slidt, kan der på kindtænder forekomme farvede ringe med en lille farvet plet indeni, fordi disse tænders overflade er uregelmæssig, så randen af tanden bliver slidt hurtigere end et lavere liggende parti i midten, hvor den under emaillen liggende dentin derfor ses som en rød ø. Ved betragtning i Wood's lys viser de rødlige partier smuk rød fluorescens, men fluorescensfarven frembyder iøvrigt samme anatomiske fordeling som ved betragtning af den røde farve med det blotte øje, dog med den forskel, at også de for det blotte øje ufarvede dele af dentinen fluorescerer svagt rødt; derfor kan forholdene i visse tilfælde fremtræde klarere for det blotte øje end i Wood's lys.

Aflejringen af porfyrinet i tænderne hos de undersøgte grise synes derfor fortrinsvis at være forbundet med emaillens dannelse, selvom porfyrinet ikke er aflejret i emaillen selv, men i den tilgrænsende dentin. Det er muligt, at *Jørgensens* iagttagelse af progressiv misfarvning bedømt med det blotte øje kan være korrekt, idet vore analyser jo ikke siger noget om porfyrinindholdet

i det tynde, porfyrinholdige lag dentin lige under emaillen, som bestemmer tandens farve, men derimod er et udtryk for *det gennemsnitlige porfyrinindhold i hele tanden.* Og jo større tanden bliver, jo større bliver de porfyrinfattige indre dele af dentinen i forhold til det tynde porfyrinholdige ydre lag, idet førstnævnte vil vokse proportionalt med kubus, sidstnævnte med kvadratet. Således er vore kvantitative målinger ikke uforenelige med *Jørgensens* kvantitative skøn over tandfarven.

At porfyrinindholdet i knogler og tænder ikke er ens hverken fra den ene knogle eller tand til den anden eller forskellige steder i samme knogle eller tand er påvist af *With* (1955, 1), og dette forhold må ret beset betragtes som på forhånd venteligt. Til belysning af denne variation tjener tabellerne hos *With* (1955); tallene i hans tabel 1 stammer fra Ask's knogler, mens »Pig I« og »Pig II« i hans tabel 2 refererer til Th I og Th II. Til disse eksempler kan føjes følgende tal stammende fra det svære tilfælde af porfyri hos et svin, som konstateredes i Thisted i marts 1956. Filspåner fra underkæbens kompakte knoglevæv indeholdt 80 µg pr. g, fra lårbenets kompakte knoglevæv 57 µg pr. g, fra tand 42 µg pr. g og fra ribben (frisk med marvvæv) 118 µg pr. g. Videre følgende resultater fra Ærø-grisen (sommeren 1957): Tåknogle 27 µg/g, skulderblad 33 µg/g, lårben 23 µg/g.

De varierende mængder porfyrin i knogler og tænder kan være udtryk for, at porfyrinproduktionen varierer, men kan også ses som udtryk for, at aflejringen af kalksalte i knoglevævet sker med varierende tempo, idet mange iagttagelser tyder på, at porfyrinaflejring er intimt knyttet til aflejring af kalk i vævene (ossifikationscentre i spæde dyreungers knogler, æggeskaller, *Derrien,* 1924; *Koller* 1942). Således behøver variationer i knogle- og tandvævs porfyrinindhold ikke at skyldes variationer i organismens produktion af porfyriner, men kan muligvis simpelthen forklares ved variationer i forbeningsprocessernes intensitet. Den intermitterende porfyrinudskillelse hos grisene (sml. nedenfor) tyder dog på, at i det mindste en del af uregelmæssighederne i porfyrinaflejringen i knoglesystemet skyldes variationer i dyrenes porfyrinproduktion.

Undersøgelse af so nr. 72's grise (tabel 12) viste nogle bemærkelsesværdige uoverensstemmelser mellem nf. tændernes porfyrinindhold og porfyrinindholdet af tænder og knogler på et senere tidspunkt i dyrenes liv. Grisene 72,2 og 72,3, der i nf. tænderne viste henholdsvis 98 og 85 µg/g, manglede begge fuldstændig porfyrin i mælketænder, afbrækkede da dyrene var ca. 6 måneder gamle, og videre viste undersøgelse af henholdsvis over- og underkæbens tænder og knogler ved slagtningen 2 måneder senere overhovedet ingen fluorescens. Lignende forhold frembyder I, 16 (tabel 11). Disse iagttagelser viser med sikkerhed, at *selv høje porfyrinkoncentrationer i nf. tænderne kan forekomme hos dyr, der ved en alder af ca. ½ år ikke viser påviselige porfyrinmængder i tænder og knogler.* Dette fund har stor betydning for studiet af sygdommens arvegang, idet dyr med så høje porfyrinkoncentrationer i nf. tænderne som 85 og 98 µg/g utvivlsomt må anses for

bærere af arveanlægget (sml. fundene hos normale grise, side 22), og ikke desto mindre kan det altså forekomme, at sådanne dyr i udvokset tilstand overhovedet ikke udviser noget som helst tegn på, at dette er tilfældet.

Urin og fæces.

Resultaterne af de foretagne urinanalyser er opført i tabellerne 10, 11 og 12, hvor de er sat i relation til indholdet af porfyrin i tænder og knogler. Der har kun været mulighed for at foretage nogle få analyser på hver gris på grund af de praktiske vanskeligheder ved urinopsamlingen, og kun ved en enkelt undersøgelsesrække var det muligt at opsamle døgnproduktionen af urin.

Tabel 11 viser, at udskillelsen af porfyrin med urinen kan vise betydelig variation, idet alle urinprøverne fra de ca. 3 måneder gamle grise kun viste meget små mængder porfyrin, hvis der overhovedet kunne påvises noget. Det må dog her huskes, at disse analyser foretoges med *Askevolds* metode, der ikke er egnet til påvisning af mindre mængder uroporfyrin, som med sikkerhed ville kunne påvises ved cyklohexanmetoden, som imidlertid på dette tidspunkt ikke var udarbejdet. Der kan derfor godt have været tale om udskillelse af sikkert patologiske mængder porfyrin hos de 3 måneder gamle

Tabel 10.

Urinundersøgelser. Første kuld efter Th I og Th II født hhv. 6. januar og 7. januar 1953.

Nr.	nf. tand µg/g	Urin 23-24/6-53 totalporfyrin i µg per 100 ml	per 24 tim.	Urin 7/8-53 kopro-pf. µg/100 ml	uro-pf. µg/100 ml	Urin 17-22/9-53 kopro-pf. µg/100 ml	uro-pf. µg/100 ml	Urin 22/8-54 kopro-pf. µg/100 ml	uro-pf. µg/100 ml
I, 1	12[1]			0,6	0				
I, 2	51	3	33	9	20	1,6–6,8	8–28		
I, 3	109	20	330						
I, 10	45			2,5	40	1,5–4,4	1,4–9,2		
II, 1	132[2]	60	1650	8	600			563	3540[3]
II, 3	++[4]	20	640			0	1–5		
II, 4	0[5]			0	0				
II, 5	0[6]			2	0				
II, 6	38			50	380	0,4–2,7	30–38		

[1]) Slagtet marts 1954. Kranium viste ingen fluorescens. Tandanalysen usikker (sml. teksten side 22).

[2]) Ornen »Ask« døde af porfyri 23. august 1954. Knoglerne viste 100–160 µg/g.

[3]) Denne urinportion stammer fra det døde dyrs blære.

[4]) Ingen analyse af nf. tænder, kun skøn over fluorescensen, der betegnedes »++«.

[5]) Slagtet 7. februar 1955. Ingen fluorescens af knogler eller tænder.

[6]) Slagtet 30. april 1954. Ingen fluorescens af knogler eller tænder.

grise, men utvivlsomt dog i væsentlig mindre mængder end hos de samme dyr to måneder senere. For kontrollens skyld analyserede vi også døgnurinen fra en normal gris på samme alder, der ikke var beslægtet med porfyrinsvinene, og denne viste 2,0 µg koproporfyrin pr. 100 ml. urin og 22 µg pr. døgn, men intet påviseligt uroporfyrin. Grisen II, 19 viste ved 3 måneders alderen en koproporfyrinkoncentration, der ganske svarede til den normale

Tabel 11.

Urinundersøgelser. Andet kuld efter Th I og Th II
født hhv. 31. august og 13. august 1953.

		Urin 11-15/11 53		Urin 16-19/12 53				Urin 16/1 54	
Nr.	nf. tand µg/g	kopro-pf. µg/100 ml	uro-pf. µg/100 ml	kopro-pf. µg/100 ml	uro-pf. µg/100 ml	kopro-pf. µg/24 tim.	uro-pf. µg/24 tim.	kopro-pf. µg/100 ml	uro-pf. µg/100 ml
I, 11	132[1])	0	0	2,5	41	37	597		
I, 12	165	0	0	1,5	30	57	1140		
I, 13	45	0	0	0	0	0	0		
I, 14	17[6])	0	0	4,4	23	32	115	6	55
I, 15	114	0	spor	1,9	65	50	1715	2	48
I, 16	33[2])	0	0	0	68	0	340		
I, 17	4[6])	0	0	11	109	200	1960		
I, 18	40	0	0	10	107	71	750		
III, 19	0	0	0	0	0	0	0		
II, 10	6[6])	0	0	0	0	0	0		
II, 11	0			1,1	0	36	0		
II, 12	52[3])	8	spor	3,9	267	100	9800	0,7[4])	spor
II, 13	10[6])	0	0	0	0	0	0		
II, 14	36	0	0	1,3	55	33	1200		
II, 15	4[5]), [6])	0	0	0	0	0	0		
II, 16	54	0	0	9,2	64	200	1400	2,5	40
II, 18	168	9	spor	1,6	95	47	2600	0	spor
II, 19	94	2,3	spor	0	79	0	3000	4,6	61
II, 21	6[6])	0	0	1,0	0	31	0		

[1]) Slagtet 5 måneder gammel. Smuk rød fluorescens af knogler.
[2]) Slagtet 5 måneder gammel. Ingen fluorescens af knogler eller tænder.
[3]) Ornen »Bob«. Slagtet januar 1956, 2½ år gammel. Knogler viste tydelig fluorescens, men indholdet af porfyrin var ret lavt, 9,5 µg/g i lårbenets kompakta og 9,8 µg/g i skulderbladet. Bløddelene viste intet påviseligt porfyrin.
[4]) Urinen fra blæren ved slagtningen januar 1956 undersøgtes. Der var her 26 µg/100 ml for koproporfyrin. Uroporfyrinanalysen gik tabt.
[5]) Slagtet 5 måneder gammel. Knogler og tænder viste ingen fluorescens.
[6]) Analyserne usikre. Se teksten side 22.

kontrolgris', selvom den i nf.tænderne viste 84 µg/g og i urinen to måneder senere viste store uroporfyrinmængder.

Grise med under 25 µg/g i nf. tænderne viste i urinen intet uroporfyrin og af koproporfyrin kun koncentrationer af samme størrelsesorden som den normale kontrolgris eller mindre. Dog er der to undtagelser herfra, nemlig I, 17, der til trods for, at den kun viste 4 µg/g i nf. tænderne, alligevel udskilte betydelige mængder af både uro- og koproporfyrin 8 måneder gammel, men her var analyserne af nf. tænderne usikre.

Denne iagttagelse viser, at nf. tændernes forhold ikke er noget sikkert kriterium for, om dyrene får porfyri, men kun oplyser, at de er bærere af arveanlægget. Dette kan senere manifestere sig ved aflejringer i knogler og tænder, og udskillelse i urinen hos det udvoksede dyr, eller det kan forblive latent, så der intet porfyrin kan påvises hos det udvoksede dyr.

De højeste værdier for porfyrin fandtes hos »Ask« (II, 1) i urinen taget fra blæren post-mortem, svarende til dette dyrs progressive og dødelige porfyri. Iøvrigt ses af tabellerne, at efter ½ års alderen udskilte de af porfyri angrebne dyr pr. 100 ml urin porfyrinmængder af nogenlunde samme stør-

Tabel 12.

Undersøgelser af knogler, tænder og urin på so nr. 72's grise, født 5. juni 1955*).

Nr.	nf. tand µg/g	Bemærkninger
1	44	Tand afbrækket 19. december 1955, 5 µg/g
2	98	Tand afbrækket 19. december 1955, intet porfyrin. Slagtet 12. januar 1956. Tryne intet pf.
3	85	Slagtet 12. januar 1956. Underkæben viste intet porfyrin i knogle eller tænder.
5	39	Tand afbrækket 19. december 1955, 8,5 µg/g. Slagtet 6. februar 1956. Tand 11,7, knogle 7,3 µg/g.
6	12	Tand afbrækket 19. december 1955, intet porfyrin.
7	2	Slagtet december 1955. Utrivelig fra fødslen. Der påvistes pleuritis, men ingen tegn på porfyri ved obduktionen.
8	7	Tand afbrækket 19. december 1955, ingen porfyrin, slagtet 12. januar 1956. Trynen viste ingen fluorescens af knogler eller tænder.
10	92	Afbrækket hjørnetand 10. december 1955, 41,5 og fortand 14,6 µg/g. Urin 14. september 1955 kopropf. 20 og uropf. 125 µg/100 ml. 31 oktober hhv. 5 og 120 µg/100 ml, 4. maj 1956 hhv. 17 og 71 µg/100 ml. Slagtet 4. maj 1956, tydelig fluorescens af knogler.
11	208	Fortand afbrækket 19. december 1955, 2,9 og hjørnetand 18 µg/g. Slagtet 23. januar 1956. Kæben viste tydelig fluorescens af såvel knogle som tænder.

*) So nr. 72 viste selv ved slagtningen 28. november 1955 39,5 µg/g porfyrin i en kindtand og 21,8 µg/g i underkæbens kompakte benvæv. De af grisene afbrækkede tænder var alle mælketænder.

relsesorden ved de forskellige undersøgelsestidspunkter; den store variation, som fandtes fra 3. til 5. måned, som iagttoges hos grisene af Th I og II's andet kuld (tabel 11), gentoges ikke senere. Urinanalyserne er imidlertid ikke gennemført i tilstrækkeligt stort omfang til nærmere at belyse eventuelle mindre variationer, men dog nok til at vise, at der ikke er nogen udpræget korrelation mellem porfyrinindholdet i nf.-tænderne og den senere udskillelse med urinen.

Hos alle dyrene dominerer udskillelsen af uroporfyrin over udskillelsen af koproporfyrin. Dette forhold skal nærmere omtales nedenfor.

Det tilføjes, at der aldrig påvistes porfobilinogen i urinen hos nogen af grisene, undersøgelse herfor foretoges dog kun hos Th I og II's grise.

Fæcesundersøgelser udførtes kun på enkelte af grisene (Th I og II samt II, 12 (»Bob«) og 72,10); der udskiltes ad denne vej intet uroporfyrin, kun beskedne mængder koproporfyrin (5–10 μg pr. g fæces) foruden en protoporfyrin-fraktion, som ikke kan påregnes at have patologisk betydning, da størstedelen af dens porfyrin formentlig er exogent (stammende fra foderet eller tarmbakterierne).

Organer (Bløddele).

Organanalyser udførtes – med undtagelse af knogler – kun på to grise, nemlig 72/10 og en gris med udtalt porfyri, der blev slagtet i Thisted i marts 1956. Begge disse grise – et let og et svært udtalt tilfælde – viste fluorescens af milten (både kapsel og snitflade), det svære tilfælde tillige af lungen. Leveren viste derimod ikke i noget af disse tilfælde fluorescens lige så lidt som nyrer eller muskulatur. Gris 72/10 viste 15 μg uroporfyrin og 1,2 μg koproporfyrin pr. g milt; Thisted-grisen viste 46 μg uroporfyrin og 2,7 μg koproporfyrin pr. g milt og i forskellige knogler 42–118 μg porfyrin pr. g.

Det er bemærkelsesværdigt, at milten viser så højt et porfyrinindhold, selv hos de lettere tilfælde. Det samme har *With* fundet i et tilfælde af medfødt porfyri hos kvæg. Leveren synes at spille en sekundær rolle ved porfyrinstofskifteanomalien ved den kongenite porfyri, hvilket svarer godt til *Watson's* opfattelse, at stofskifteforstyrrelser ved denne porfyriform ligger i knoglemarven. (Sml. *Schmid* et al., 1954).

Resultaterne af de kvalitative porfyrinanalyser.

For en række grises vedkommende foretoges papirkromatografisk fraktionering af porfyrinerne fra urin, nf. tænder og knogler efter lutidinmetoden, hvorved porfyriner med forskelligt antal karboksylgrupper adskilles fra hinanden. Desuden foretoges i enkelte tilfælde på urin, knogler og tænder esterificering og rensning af uroporfyrinet og papirkromatografisk undersøgelse af den rensede uroporfyrinester med *Falk & Benson's* metode, hvorved man kan skelne mellem uroporfyrinerne I og III. Disse papirkromatografiske undersøgelser er dels foretaget under to studieophold på *Rimingtons* laboratorium i London, dels her i landet.

Urinen fra Th I og II underkastedes lutidinkromatografi efter esterifikation og hydrolyse, og den rensede uroporfyrinester underkastedes papirkromatografi efter *Falk & Benson's* dioxanmetode. De samme undersøgelser gennemførtes på urinprøverne fra december 1953 fra grisene I, 11, I, 15, I, 16, I, 17, I, 18, II, 12 og II, 21.

Hos Th I og Th II påvistes kun uro -og koproporfyrin med stærk overvægt af det første. Dioxankromatografien viste, at uroporfyrinet fortrinsvis bestod af uroporfyrin I, men med små mængder af uroporfyrin III tilblandet. Hos I, 11 fandtes kun koproporfyrin og porfyriner med 5 og 6 karboksylgrupper, men ingen uroporfyrin. Hos I, 15 fandtes uroporfyrin og små mængder koproporfyrin. Hos I, 16 fandtes samme forhold som hos I, 11, dog var der kun meget lidt koproporfyrin. Hos I, 17 fandtes uroporfyrin, et porfyrin med 6 karboksylgrupper og lidt koproporfyrin. Hos I, 18 fandtes koproporfyrin samt porfyriner med 5 og 7 karboksylgrupper. Hos II, 12 fandtes uroporfyrin og mindre mængder af et porfyrin med 6 karboksylgrupper. Hos II, 21 fandtes kun koproporfyrin.

Således fandtes ret komplicerede forhold, og en »klassisk« porfyrinanalyse, hvor der kun sondres mellem kopro- og uroporfyrin, ville give et ufuldstændigt billede. Derfor er en lutidinkromatografi altid påkrævet for at give pålidelig oplysning om de i urin fra svin med porfyri forekommende porfyriner, og den sædvanligvis anvendte fraktionering i ætheropløseligt porfyrin (koproporfyrin) og ætheruopløseligt porfyrin (uroporfyrin), der ved porfyri hos mennesker og kvæg gør god fyldest, slår ikke til hos svin, hvor det således ikke er berettiget at kalde det ætheropløselige porfyrin for koproporfyrin og det ætheruopløselige – som kan extraheres fra vandfasen med cyklohexanon ved pH 1,5 – for uroporfyrin; thi porfyriner med intermediært antal karboksylgrupper mellem koproporfyrinets (4 karboksylgrupper) og uroporfyrinets (8 karboksylgrupper) forekommer hos porfyri-svinene ifølge vore undersøgelser i mængder af samme størrelsesorden som selve kopro- og uroporfyrinets. For svineuriners vedkommende bør man derfor kun tale om ætheropløseligt og ætheruopløseligt porfyrin, hvorfor de i beretningens tabeller anførte betegnelser »koproporfyrin« og uroporfyrin« ikke er ganske korrekte. Imidlertid viser urinanalyserne – både med *Askevold's* metode og med cyklohexanonmetoden – at mængden af ætheruopløseligt porfyrin (uroporfyrin) er betydeligt højere end mængden af ætheropløseligt porfyrin (»koproporfyrin«), idet forholdet er omkring 10 : 1. *Herved adskiller svinets medfødte porfyri sig fra kvægets, hvor uroporfyrin og koproporfyrin som regel udskilles i nogenlunde lige store kvantiteter* (sml. *Jørgensen & With,* 1955).

De ovenfor nævnte iagttagelser er alle gjorte på relativt porfyrinfattige uriner. Man kan derfor ikke udelukke, at urin fra svin med svær porfyri og tilsvarende høj porfyrinkoncentration kan afvige fra det beskrevne og nærme sig sammensætningen af det fra porfyri hos kvæg og mennesker kendte med overvejende indhold af uroporfyrin (8 karboksylgrupper) og koproporfyrin

(4 karboksylgrupper) og kun små mængder af porfyriner med mellemliggende antal karboksylgrupper.

Som omtalt foretoges også en række papirkromatografiske undersøgelser af *knogler* og *tænder*. Man forsøgte her at forsimple teknikken ved at undlade esterifikationen, men denne teknik gav ikke for knogle- og tandekstrakternes vedkommende brugelige kromatogrammer. Derimod fik man pæne kromatogrammer efter esterifikationen. Sådanne analyser udførtes på knoglerne af grisene I, 4 og II, 2 samt på tænderne af I, 2, I, 3, I, 10, II, 1, II, 3, II, 6, II, 7 og II, 8, idet alle disses nf. tænder ekstraheredes under eet; videre undersøgtes nf. tænderne af I, 12, I, 13, I, 14, I, 15, I, 17 og I, 18 hver for sig på samme måde. Alle disse analyser af tænder og knogler viste uroporfyrin som hovedmængden af det tilstedeværende porfyrin, men ved siden heraf var der et 6-karboksylporfyrin samt små mængder koproporfyrin i alle nf. tænderne undtagen I, 13 og I, 14, som kun indeholdt uroporfyrin og 6-karboksylporfyrin, men ikke koproporfyrin. På blandingsekstraktet af nf. tænderne af de omtalte grise af første kuld udførtes tillige dioxanpapirkromatografi a. m. *Falk & Benson* på den rensede ester, hvorved der påvistes, at det tilstedeværende uroporfyrin overvejende bestod af uroporfyrin I med tilblanding af små mængder uroporfyrin III. Knoglerne af I, 4 og II, 2 indeholdt kun uroporfyrin, der ligeledes overvejende bestod af I-isomeren. Modsat i urinen var uroporfyrinet således dominerende i knogler og tænder, og koproporfyrin og intermediære porfyriner spillede kun en underordnet rolle her.

Endelig foretoges sommeren 1958 på »Ask"s opbevarede knogler isolation af uroporfyrinet som krystallinsk ester og mikrosmeltepunktsbestemmelse af denne, hvilket viste smeltepunkt 296°, svarende til praktisk talt rent uroporfyrin I.

Arvegangen.

En analyse af arvegangen må ske på grundlag af nf. tændernes forhold, idet arveanlægget hos ældre dyr kan forekomme latent.

I tabellerne 1–6 er der givet to sæt vurderinger af tænderne, nemlig en skønsmæssig efter fluorescens, hvor der er anvendt betegnelserne ÷, (+), +, ++ og +++, samt en kvantitativ, hvor mængdeforholdet af porfyrin i tænderne er anført som µg porfyrin pr. g nf. tand. I vurderingen er +, ++ og +++ samt tal over 25 µg/g, der ikke har fået betegnelsen »usikker analyse«, regnet for positive fund, medens ÷ og (+) samt tal, der har fået betegnelsen »usikker analyse«, er regnet for negative fund. De positive fund betegner altså dyr med porfyri, og de negative fund betegner sunde dyr.

Optællingen af positive og negative fund giver efter disse kriterier følgende resultater for materialet i tabellerne 1, 2, 3, 4 og 6, der alle vedrører kuld, hvor kun det ene forældreindivid havde porfyri.

Efter den skønsmæssige vurdering er der ialt 34 positive og 17 negative fund, og efter den kvantitative vurdering er der henholdsvis 27 og 21.

Tabel 13.

	Efter skønsmæssig vurdering		Efter kvantitativ vurdering	
	Antal positive	Antal negative	Antal positive	Antal negative
Tabel 1	6	4	5	5
» 2	6	2	3	2
» 3	7	1	5	3
» 4	7	6	6	7
» 6	8	4	8	4
Ialt	34	17	27	21

Af afkom efter forældre, der begge havde porfyri, er der kun det i tabel 5 anførte antal. Af de pågældende fire grise forholdt de to sig positive og de andre to negative ved begge vurderingsmetoder.

I bestræbelsen for at finde frem til den foreliggende arvegang er det naturligt først at afprøve den simpleste mulighed, nemlig om det drejer sig om en recessiv lidelse, der er monofaktorielt betinget.

At det *ikke* kan dreje sig om en recessiv lidelse, fremgår imidlertid af følgende:

Søer, der var lidende af porfyri og derfor ifølge denne hypotese skulle være af typen pp, har ved parring med tre sunde orner givet kuld, hvoraf en del af grisene havde porfyri. For at dette skulle kunne lade sig gøre, må alle tre orner have været hetorozygoter, været af typen Pp, men i betragtning af lidelsens relativt ringe udbredelse, og i betragtning af, at den aldrig tidligere er konstateret i besætningen på statens gårde, er der kun yderst ringe sandsynlighed for dette.

I det tilfælde, hvor begge forældre havde porfyri, blev der født fire grise. Såfremt det skulle dreje sig om en recessiv lidelse, skulle alle fire grise være recessive ligesom forældrene, være af typen pp. Alle fire grise skulle følgelig have porfyri, hvilket ikke var tilfældet.

Selv om materialet ved sidstnævnte kombination kun er meget lille, udgør det alligevel et meget værdifuldt supplement til det øvrige materiale, og alt taget under eet må konklusionen blive, at det ikke kan dreje sig om en recessiv lidelse.

Den næste mulighed, der er at afprøve, er, om det kan dreje sig om et dominant forhold.

Er dette tilfældet, må dyr med porfyri være af typerne PP eller Pp, og de sunde dyr må være af typen pp.

Såfremt der iøvrigt ikke forekommer komplicerende forhold, vil avl mellem homozygotiske bærere af anlægget og sunde dyr, PP × pp, give afkom, hvor alle grise er af typen Pp. Alt sådant afkom vil følgelig have porfyri. I nærværende materiale er der imidlertid ingen af dyrene, der har givet grise, hvor alle havde porfyri. De pågældende avlsdyr med porfyri må derfor have været af typen Pp, hvilket også er sandsynligst, da lidelsen ikke er særlig stærkt udbredt.

Ved avl mellem heterozygoter og sunde dyr, Pp, × pp, vil halvdelen af afkommet være af typen Pp, og den anden halvdel af typen pp. Halvdelen vil altså have porfyri, og da dette også nogenlunde var tilfældet i nærværende materiale, tyder resultaterne på, at der er tale om en sådan nedarvning.

Ved avl mellem heterozygoter, Pp × Pp, vil afkommet spalte ud i forholdet 1 PP : 2 Pp : 1 pp. Der vil fremkomme porfyri-grise såvel som sunde grise, og da dette jo også var tilfældet ved den forekommende kombination af denne art, tyder også dette på denne form for nedarvning. Man må her også regne med muligheden, at PP kan være en lethal kombination.

De fundne spaltningstal er dog ikke helt som de teoretisk forventede, men afvigelsen er dog ingenlunde større, end hvad der ofte vil være tilfældet ved et materiale af dette omfang, især når man tager i betragtning, at man ved den kvantitative vurdering skønsmæssigt har sat grænsen mellem negative og positive fund til 25 μg/porfyrin pr. g nf.-tand. Som helhed må resultaterne siges at godtgøre hypotesen om, at lidelsen nedarves dominant. Materialet støtter således *Jørgensens* antagelse om, at lidelsens nedarvning er betinget af et dominant gen. Noget andet er, at dette kan manifestere sig meget vekslende, noget som også kendes fra menneskets akutte porfyri, der ligeledes nedarves dominant, og hvor latente tilfælde forekommer hyppigt (*Waldenström*, 1937, 1956, *Gates*, 1946).

Diskussion.

Iagttagelser af praktisk interesse som ønskes fremhævet, knyttede sig til slagtningen af gris nr. 72/10, som fandt sted på Svendborg Andels-Svineslagteri og overværedes af et større antal dyrlæger – slagteriets over- og reservedyrlæge, kredsdyrlægen, stadsdyrlægen og en praktiserende dyrlæge. Alle disse dyrlæger var enige om, at grisen, som led af en lettere porfyri, hvilket umiddelbart kunne erkendes ved inspektion af knoglerne i Wood's lys, ville have passeret kødkontrollen uden anmærkning, dersom man ikke på forhånd havde været underrettet om dens porfyri. Heraf kan drages den slutning – overensstemmende med *Jørgensen's* og *Koller's* opfattelse – at *det store flertal tilfælde med lettere porfyri hos svin såvel som hos kvæg ikke erkendes ved den rutinemæssige kødkontrol.* Kun de virkeligt svære tilfælde opdages, dersom kontroldyrlægerne ikke er specielt opmærksomme på porfyri, eller der anvendes specielle hjælpemidler (analyselamper).

Det må således antages, ikke mindst på grund af iagttagelsen af nye tilfælde af porfyri hos svin på slagterierne i Thisted i marts 1956, Lemvig i juli 1956 og Svendborg (Ærø) 1957, at medfødt porfyri hos svin her i landet er væsentligt mere udbredt, end man hidtil har regnet med. Det er endvidere af interesse, at *Jørgensen* gennemførte avlsforsøg med forældrene til Thisted-tilfældet fra 1956 og fandt alt afkommet normalt. Videre fandt han ved undersøgelse af de kuld, hvori Thisted- og Lemvigtilfældene forekom, at de angrebne grises søskende var normale. Disse iagttagelser støtter stærkt den

opfattelse, at sporadisk forekommende tilfælde af porfyri hos svin må skyldes nye mutationer.

Hertil kommer, at undersøgelserne har vist, at dyr, der er tilsyneladende sunde med normal tandfarve, og som ved obduktion trods indgående undersøgelser ikke viser tegn på porfyri, alligevel kan være bærere af arveanlægget, altså lide af *latent porfyri*. Foruden de ovenfor omtalte iagttagelser, der direkte dokumenterer dette forhold, kan yderligere et par fund, der taler i samme retning, nævnes. Ornen »Ask«s afkom med den normale gylt nr. 48 (16 grise) blev ganske vist ikke undersøgt for porfyri ved fødselen, hvorfor analyser af nf.-tænderne mangler, men ifølge *Jørgensen* og vore iagttagelser over arvegangen, må man regne med, at omkring halvdelen af disse grise har vist sikre patologiske værdier i nf. tænderne. Da »Ask"s faderskab til disse grise blev erkendt, var grisene 5 måneder gamle, og på dette tidspunkt viste kun to af de da tiloversblevne otte grise tegn på porfyri. Dette kan næppe forklares på anden måde, end at de fleste af de grise, der havde porfyrin i tænderne ved fødselen, viste en gradvis aftagen af porfyrinaflejringen i deres organisme, idet ingen af disse grise blev standset af kødkontrollen på slagteriet. Et andet forhold tydende i samme retning er iagttagelserne på grisene II, 2 (død 2 måneder gammel: fluorescensgrad af nf.-tænder ++) og I, 4 (slagtet 1 måned gammel; 29 μg/g i nf.-tænderne). Disse grise blev undersøgt af Rimington's laboratorium i London, og knoglerne af den ved to måneders alderen døde gris viste betydelig svagere fluorescens end knoglerne af den i alderen een måned slagtede, selv om fluorescensgraden af nf.-tænderne ved direkte inspektion var tydeligt stærkere for den efter to måneder døde end for den efter een måned slagtede. Dette tyder stærkt på en gradvis aftagen af porfyrinaflejringen i knoglesystemet i løbet af de første to levemåneder hos grisen II, 2.

Denne forekomst af latent porfyri – at arveanlægget kan forefindes hos dyr, der ved slagtningen ikke viser tegn på porfyri – kan måske forklare fremkomsten af det nye porfyritilfælde hos et svin i Thisted i 1956, efter at sygdommen tilsyneladende var udryddet, uden at man behøver at fravige *Jørgensens* hypotese om simpel dominant arvegang. Thi der kan være tale om nedarvning gennem en so, der var bærer af arveanlægget uden som udvokset at vise tegn på porfyri, således at tilfældet på denne måde kan føres tilbage til det oprindelige udbrud af porfyri, men der kan muligvis også være tale om en eventuel ny mutation – en antagelse, som støttes af Ærø-tilfældet. Arvegangen kan dog ingenlunde anses for udtømmende belyst med *Jørgensens* og de i denne beretning omtalte undersøgelser. Selv om vore undersøgelser også synes forenelige med en simpel dominant arvegang, kunne lidelsen dog muligvis også være betinget af mere end een arvefaktor. Yderligere studier over arvegangen under hensyntagen til de indhøstede iagttagelser om sygdommens overførsel gennem tilsyneladende normale svin er påkrævet for at belyse forholdene tilbunds. Og ikke mindst undersøgelser af kombinationer af dyr, der begge er bærere af arveanlæg for porfyri vil være

af interesse; de eneste dyr af denne art i materialet var de i tabel 5 omtalte, der døde kort tid efter fødslen.

Ved knogleanalyserne har det stedse været påfaldende, at porfyrinindholdet i forhold til knoglernes farve var forbavsende lavt. Dette var specielt fremtrædende for den svært angrebne »Ask«, men også ved analysen af knoglerne fra grisen I, 4, der slagtedes 1 måned gammel og transporteredes i frossen stand til London og analyseredes på Rimingtons laboratorium. Dette fund forklares naturligt ved, at hovedparten af knoglernes farvestoffer ikke er porfyriner, men ledsagende pyrrolfarvestoffer, hvis natur ikke er nærmere kendt – en iagttagelse, der stemmer med angivelser om menneskets medfødte porfyri og med prosektor *W. Kiær's* histologiske undersøgelser på *Jørgensen's* grise (sml. *Jørgensen,* 1956). Dette forhold kendes også for farvestoffet i urinen fra mennesker og kvæg med medfødt porfyri. (Sml. With, 1958, 2).

Da en analyse af nf. tænderne er simpel og let, må det anses som rimeligt at sikre sig mod porfyri ved at foretage sådanne analyser på ornegrise, der agtes anvendt til avlsformål. Ved at undgå anvendelse af grise med påviselig fluorescens i nf. tændernes HCl-ekstrakt til avl udelukkes en overførelse af arvefaktoren til afkommet. Da det store flertal af normale grise viser HCl-ekstrakter af nf. tænderne, der er helt fri for rød fluorescens, er det uden praktisk interesse, at man ved en kvalitativ fluorescensprøve som skitseret kan komme til at udskyde enkelte normale orner som mistænkelige for porfyri, når det blot lykkes at eliminere alle porfyri-orner ved prøven.

En sådan fluorescensprøve forudsætter ikke noget kostbart apparatur, idet spektrofotometrisk måling er unødvendig. Blot ekstraktion af nf. tænderne, helst alle 4 hjørnetænder, så man får så meget tandsubstans som muligt, i et tyndvægget reagensglas med et par millimeter 1,5 N saltsyre, således som angivet af *With* (1955, 1), og betragtning af ekstrakterne i Wood's lys i et mørkt rum vil være fuldt tilstrækkeligt for formålet. En analyselampe som den ovenfor beskrevne koster i anskaffelse 100–200 kr. og er simpel at anvende og billig i drift. Lamper af denne type har været i brug i længere tid på forsøgsgården Favrholm og andelsslagteriet i Thisted og fungeret tilfredsstillende. Især på vore slagterier vil sådanne lamper kunne være til god nytte ved afsløring af tvivlsomme tilfælde af porfyri, og undersøgelser af nf. tænder fra ornegrise, der ønskes anvendt til avl, kunne f. eks. henlægges til slagterierne, hvis man da ikke foretrækker at centralisere dem på et enkelt sted for hele landet, hvilket let vil kunne lade sig gøre, da analysematerialet let kan forsendes.

Analyse af ornegrisenes tænder vil dog ikke i første omgang kunne garantere porfyriens fuldstændige udryddelse, da overførsel fra sogrise stadig vil kunne finde sted. Men en gennemført kontrol med ornegrisene må antages meget hurtigt at reducere antallet af tilfælde stærkt, idet alle større udbrud af porfyri – således som *Jørgensen* beskrev i Thisted – vil stamme fra orner, mens udbrud stammende fra søer ifølge sagens natur vil blive langt mere begrænsede. Det er dog muligt, at man også burde gennemføre en systematisk kontrol med de på avlscentrene fødte sogrise.

Résumé.

Der forelægges genetiske, kliniske og biokemiske undersøgelser over medfødt porfyri hos svin, udført i fortsættelse af *Jørgensen's* undersøgelser over samme lidelse hos svin på Thistedegnen. Mens *Jørgensen* var henvist til iagttagelser på materiale i marken, kunne man på dyr af hans materiale gennemføre mere systematiske og kontrollerede iagttagelser. Man har i alt væsentligt kunnet bekræfte hans iagttagelser og konklusioner. De vanskeligheder ved at forklare arvegangen som værende betinget af en enkelt dominant arvefaktor, som er fremkommet – herunder ikke mindst opståen af nye tilfælde af porfyri hos svin rundt om i landet – kan muligvis forklares ved variationer i arvefaktorens manifestation, men ialtfald tilfældet Ærø kan næppe have sammenhæng med Thistedstammen og må antagelig skyldes en ny mutation. *Jørgensen's* undersøgelser i forbindelse med de nye tilfælde fra Thisted og Lemvig i 1956 tyder på, at de isolerede tilfælde af porfyri hos svin må skyldes nye mutationer. Der er fundet tre sikre tilfælde, hvor svinene som nyfødte viste tydelige tegn på porfyri (udtalt fluorescens af hjørnetænderne), men hvor der ved ½ års alderen ikke kunne påvises tegn på porfyri selv ved obduktion. Nogen forklaring på denne stærkt varierende penetrans er man ikke i stand til at give, men ganske lignende forhold kendes fra menneskets akutte porfyri, der også nedarves dominant. Her vil nærmere undersøgelser være nødvendige på nyt materiale. Det er vist, at kun et fåtal af de angrebne svin får sygdommen i så høj grad, at det erkendes ved den rutinemæssige kødkontrol på slagterierne, og endnu færre får kliniske symptomer af sygdommen. Det store flertal af tilfældene bliver aldrig erkendt, og sygdommen er derfor antagelig mere udbredt, end man har regnet med hidtil.

Trods det ufuldkomne kendskab til den medfødte porfyri hos svin, sidder man nu inde med muligheder for ved ganske enkle og økonomisk overkommelige midler at sikre en udryddelse af sygdommen; et arbejdsprogram til dette formål skitseres.

Litteraturfortegnelse.

Askevold, R. (1951). Scand. J. clin. Lab. Invest. *3*, 318.
Brockmann, H. & Schodder, H. (1941). Berichte d.deutsche Chem. Gesellsch. *74*, 73.
Clare, T. & Stephens, E. H. (1944). Nature *153*, 252.
Cockayne, E. A. (1935). Inherited Abnormalities of the Skin and its Appendages, London, s. 105–106.
Derrien, E. (1924). C. r. Soc. Biol. *91*, 634.
Derrien, E. & Turchini, J. (1925). Ibidem *92*, 1030.
Dresel, I. I. B., Rimington, C. & Tooth, B. E. (1956). Scand. J. clin. & Lab. Invest. *8*, 73.
Eriksen, L. (1953). Ibidem *5*, 155.
Falk, J. & Benson, A. (1953). Biochem. J. *55*, 252.
Fourie, P. J. J. (1956). Onderstepoort J. Vet. Sci. *7*, 535.
Fourie, P. J. J. (1939). Ibidem *13*, 383.
Fourie, P. J. J. (1953). Ibidem *25*, 231.
Fourie, P. J. J. & Roets, G. S. C. (1939). Ibidem *13*, 369.
Gates, R. R. (1946). Human Genetics, New York (p. 528).

Jørgensen, S. K. (1956). Nord. Veterinærmed. *8,* 562.
Jørgensen, S. K. Endnu ikke publiceret.
Jørgensen, S. K. & With, T. K. (1955). Nature *176,* 156.
Koller, R. (1942). Tierärtzl. Rundschau *48,* 77.
Koller, R. (1942). Die Porphyrine in der Tierheilkunde I, II, trykt som manuskript, Wels, Østrig.
Møller-Sørensen, Aa. (1920). Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskoles årsberetning, s. 122.
Nicholas, R. E. H. & Rimington, C. (1949). Scand. J. clin. & Lab. Invest. *1,* 12.
Nicholas, R. E. H. & Rimington, C. (1950). Biochem. J. *48,* 306.
Poulsen, V. (1910). Om ochronotiske tilstande hos mennesker og dyr. Disp. Kbh.
Rimington, C. (1936). Onderstepoort J. Vet. Sci. *7,* 567.
Rimington, C. (1955). Endeavour *14,* 126.
Rimington, C. & Sveinsson, S. L. (1950). Scand. J. clin. & Lab. Invest. *2,* 209.
Schmid, R., Schwartz, S. & Watson, C. J. (1954). A. M. A. Archives Int. Med. *93,* 157.
Schwartz, S., Zieve, L. & Watson, C. J. (1951). J. Lab. & Clin. Med. *37,* 843.
Sveinsson, S. L., Rimington, C. & Barnes, H. D. (1949). Scand. J. clin. & Lab. Invest. *1,* 2.
Waldenström, J. (1937). Acta med. Scand., Suppl. 82.
Waldenström, J. (1956). Acta Genetica. *6,* 122.
With, T. K. (1955, 1). Biochem. J. *60,* 703.
With, T. K. (1955, 2). Scand. J. clin. & Lab. Invest. *7,* 193.
With, T. K. (1957, 1). Ibidem *9,* 208.
With, T. K. (1957, 2). Ibidem *9,* 395.
With, T. K. (1957, 3). Ibidem *9,* 398.
With, T. K. (1958, 1). Biochem. J. *68,* 717.
With, T. K. (1958, 2). Scand. J. clin. & Lab. Invest. *10,* 297.
With, T. K. (1958, 3). Ugesk. f. Læger. *120,* 743.

Summary in English.

Congenital Porphyria in Pigs. Studies on Living Animals.

by
Torben K. With, Hjalmar Clausen and *N. J. Højgaard-Olsen.*
from
The Central Laboratory of the County Hospital, Svendborg, Denmark.
The National Research Institute on Animal Husbandry, Department for Experiments with Pigs, Horses and Furred animals.
The State Experimental Farm Favrholm.

Contents.

	Page
Preface	3
Introduction. On Porphyrins and Porphyrias	5
The material	10
Weight gain etc. of the porphyria pigs and their symptoms	15
The technique of chemical analysis employed	19
Analytical results I. The canine teeth of the newborn pigs (called the nb-teeth; in Danish nf. tænder).	21
Analytical results II. Teeth and bones of the older pigs	23
Analytical results III. Urine and faeces	25
Analytical results IV. Organs with the exception of bones and teeth	28
The results of the qualitative porphyrin analyses (paper chromatography)	28
Genetic analysis of the material	30
Discussion	32

Page
References 35
Summary in English 36
English text to the tables 39
Summary in Danish 35

Congenital porphyria in pigs has been regarded as a very rare condition. It has only once been described in the living pig *(Clare & Stephens,* 1944). In 1951 the veterinarian *S. K. Jørgensen* (1956) found may cases in Thisted county in Denmark and studied them in live pigs as well as in carcasses.

The offspring of two sows with porphyria from Jørgensens material were studied. These two sows – named Th I and Th II in the tables – were of the same litter. The breeding experiments performed are briefly summarized in the English text of our tables (pp. 39–40).

The discovery of Jørgensen that the teeth of newborn pigs with porphyria show definite – brownish or dark – discoloration due to deposits of porphyrins mixed with other pigments, was a great help in the study of the hereditary transmission of the condition. *With* (1955, 1) was able to develop a method for quantitative determination of porphyrin in teeth and bones, and this method was applied to our pigs. In the tables the porphyrin concentration of the canine teeth of the newborn pigs (called nb-teeth; in Danish nf. tænder) are given in micrograms per gramme (μg/g). All our pigs were of the Danish Landrace.

It was found that some normal pigs have small amounts of porphyrin in their nb-teeth, and investigation of the teeth of 67 normal newborn pigs of 8 different litters showed demonstrable amounts of porphyrin in 16; with one exception the concentration was below 1 μg/g, but a single piglet showed as much as 5 μg/g in the nb-teeth. The porphyria-pigs showed above 25 μg/g – the maximal figure being 208 μg/g. The analyses marked *) in the tables are not fully reliable owing to the small amount of material available. If the porfyrin contents is low or moderate at least 100 mg tooth is required.

An important finding was that several pigs with definitive pathological porphyrin concentrations in the nb-teeth later in life were completely without signs of porphyria even at post mortem examination, *i. e.*, a latent form of congenital porphyria exists in pigs like the latent forms of human acute porphyria. This is necessary to know to understand the hereditary transmission of porphyria in pigs. *Jørgensen* (1956) suggested that it was transmitted by simple Mendelian dominance, i. e. bound to a gene P, the normal pigs being (p, p) and the porphyria pigs (P, p) or (P, P). Our results are in agreement with this hypothesis of the hereditary transmission of porphyria in pigs, but the heredity of the condition is not yet sufficiently studied; especially studies of homozygote pigs (P, P) are lacking. In one of our litters (Table 5) the father and mother were both (P, p), but there were only four pigs and they all died soon after birth. It is pointed out that the combination (P, P) may be lethal.

The breeding experiments were only successful to a limited degree which was, however, due to inbreeding and not – or at least only partly – to the

porphyria of the pigs. The weight gain and general health of the porphyria pigs was normal and with the exception of coloured teeth and bones they showed no pathological symptoms. There was only one exception from this, the boer II, 1 – called "Ask" – who developed frank porphyria and died spontaneously from this condition. In this animal the deposit of porphyrin in the skeleton was progressive, but in all other animals the deposit was deminishing or completely vanishing as the pigs matured. A point of special interest is that not a single animal showed the slightest photosensitivity.

The reason why some animals develop frank porphyria while others only develop a slight porphyria with some discoloration of teeth and skeleton being the only symptoms, and yet others develop a completely latent condition not demonstrable even at post mortem examination, this we cannot explain. All we can say is that it cannot be due to the first of the three mentioned types of pigs being homozygotes, because the boar "Ask" was definitely heterozygote.

The fact that porphyria may be completely latent, *i. e.* may be transmitted trough apparently normal pigs, although it seems to be caused by a dominant hereditary factor may explain the peculiar findings of *Jørgensen* at *Thisted.* He succeeded in an apparently complete eradication of the condition from the pigs of Thisted; the first case was discovered at Thisted Cooperative Bacon Factory October 1951 and the last February 1954. But unexpectedly a fresh case appeared March 1956, and while all the former cases of porphyria at Thisted could be traced back to a single boar introduced for breeding at Thisted in 1951 or to its daughters, it was not possible to establish such a connection between the 1956-case and the original boar. The new case might be a descendant from the original boar in which the condition has passed unnoticed at birth as well as port-mortem. Further, other independent cases have appeared at Thisted, Lemvig South of the Limfjord in 1956 and in the island Ærø in southern Denmark 1957. These cases are most likely due to a fresh mutation, a view which is strongly supported my the fact that the cases at Thisted and Lemvig appeared in clinically normal litters, born of normal parents; and, furthermore, it was ascertained in the Thisted cases that the following offspring of the parent animals was completely normal.

It was also established – as previously pointed out by *Koller* (1944) as well as by *Jørgensen* – that the majority of pigs with porphyria show only slight but definite discoloration of the bones, and that such cases will as a rule pass the veterinary routine meat control unnoticed. And consequently we believe that congenital porphyria in pigs is more common than generally believed.

Analysis of the organs of the animals showed that the spleen is rich in porphyrin in animals with pronounced porphyria, showing about the same concentration as the bones. The liver and kidney contained considerably less porphyrin. The blood only contained demonstrable amounts of porphyrin in the pronounced cases.

Chemical studies showed that the excreted porphyrins are uro- and to a lesser degree coproporphyrins; porphyrins with 5, 6 and 7 carboxyl groups were, however, also found in appreciable amounts. In the teeth and bones the great majority of the porphyrin was uroporphyrin, but small amounts of coproporphyrin and 6 carboxyl porphyrin were also present. The uroporphyrin was found to be uroporphyrin I with admixture of small amounts of uroporphyrin III by paper-chromatographic micro-analysis with *Falk & Benson's* method. By micromelting point determination on crystalline uroporphyrin ester prepared from the bones of the boar "Ask", a melting point of 296° C was found corresponding to practically pure uroporphyrin I.

A simple plan for the complete eradication of porphyria in pigs is proposed. It consists of performing semi-quantitative estimations of the porphyrin content of the nb-teeth of all male pigs selected for breeding purposes by dissolving the teeth in dilute hydrochloric acid and examining the solution in Wood's light. Only pigs with teeth showing absolutely no red fluorescence of this solution are to be used as breeding boars.

English Text to the Tables.

Table 1: The first litter of the sow Th I. Served 13.9.1952, farrowed 6.1.1953. The father of the litter was the normal boar »Andre«.
Pig No. 4 was brought to Professor Rimingtons laboratory for study in frozen condition one month old. o = male, so = female.

» *2:* The first litter of the sow Th II. Served 14.9.1952, farrowed 7.1.1953. Pig No. 2 died spontanously on 19.2. and was sent by air mail to Professor Rimingtons laboratory for study. The father was the normal boar »Andre«.

» *3:* The second litter of the sow Th I. Served 7.5.1953, farrowed 31.8.1953. The father was the normal boar »Elm«.

» *4:* The second litter of the sow Th II. Served 22.4.1953, farrowed 13.8.1953. The fatter was the normal boar »Elm«.

» *5:* The litter of the sow II, 6 (nb-teeth 38 μg porphyrin per g) with the boar »Ask« (II, 1; nb-teeth 132 μg per g).
Served 5.2.1954, farrowed 30.5.1954.

» *6:* The litter of the sow No. 72 (daughter of »Ask« = II, 1) and the normal boar »Guy«. Served 11.2.1955, farrowed 5.6.1955.

» *7:* Average birth weight of piglets in the different litters (tables 1—6). Left: pigs without, right: pigs with porphyria (No. of pigs, average weight at birth).

» *8:* Weight of piglets at weaning (56 days old). Left: pigs without, right: pigs with porphyria. (No. of pigs, average weight at birth and weaning).

» *9:* Daily gain of pigs from a live weight of 20 kilos and onwards. Left: pigs without, right: pigs with porphyrin. (No of pigs, fluorescence of nb-teeth, age and weight at the beginning and end the test period, daily gain).

» *10:* Studies on the urines of the first litters of Th I and Th II, born on 6.1. and 7.1.1953 respectively.
Footnotes:
1. Slaughtered March 1954. The skull showed no fluorescence.
2. The boar »Ask«. Died from porphyria 23.8.1954. The bones showed between 100 and 160 μg porphyrin per g.
3. This urine sample was from the urinary bladder taken post mortem.

4. No quantitative analysis of the porphyrin in the nb-teeth, only a rough estimation of the intensity of the fluorescence in Wood's light, designated as two plus.
5. Slaughtered 7.2.1954. No fluorescence of bones or teeth in Wood's light.
6. Slaughtered 30.4.1954. No fluorescence of bones or teeth in Wood's light.

Table 11: Studies on the urines of the second litters of Th I and Th II, born on 31.8 and 13.8.1953 respectively.
Footnotes:
1. Slaughtered months old. Beautifull fluorescence of the bones.
2. Slaughtered 5 months old. No fluorescence of bones or teeth.
3. The boar »Bob«, slaughtered January 1956, 2½ years old. The bones showed distinct red fluorescence, but the porphyrin content was rather low, 9.5 μg/g in the compact substance of the femur and 9.8 μg/g in the scapula. In the soft organs no porphyrin was demonstrable.
4. The urine from the bladder at the post mortem at the age of 2½ years. was also analysed and showed 26 μg coproporphyrin per 100 ml; the uroporphyrin analysis was unfortunately lost.
5. Slaughtered 5 months old. Bones and teeth showed no fluorescence.
6. Analyses of questionable value because of too little material.

» *12:* Studies on bones, teeth and urine the offspring of sow No. 72.
Pig 1. Tooth broken off 19.12.1955, 5 μg/g.
Pig 2. Tooth broken off 19.12.1955 no porphyrin. Slaughtered 12.1. 1956. The teeth and bones of the snout showed no red fluorescence in Wood's light.
Pig 3. Slaughtered 12.1.1956. The lower jaw showed no red fluorescence of teeth or bone.
Pig 5. Tooth broken off 19.12.1955, 8.5 μg/g. Slaughtered 6.2.1956. Tooth then 11.7, bone 7.3 μg/g.
Pig 6. Tooth broken off 19.12.1955, no porphyrin.
Pig 7. Slaughtered December 1955. Did badly from birth. At post mortem pleuresy but no signs of porphyria.
Pig 8. Tooth broken off 19.12.1955, no porphyrin. Slaughtered 12.1. 1956. The teeth and bones of the snout showed no red fluorescence in Wood's light.
Pig 10. Canine tooth broken off 10.12.1955, 41.5 μg/g, incisor tooth 14.6 μg/g. Urine 14.9.1955 coproporphyrin 20, uroporphyrin 125 μg/100 ml; 31.10.1955 and 120 μg/100 ml respectively, and 4.5.1956 17 and 71 μ/100 ml respectively. Slaughtered 4.5.1956. At post mortem slight but definite porphyria which was not discovered on routine veterinary meat inspection.
Pig 11. Incisor tooth broken off 19.12.1955, 2.9 μg/g, canine tooth 18 μg/g. Slaughtered 23.1.1956. The lower jaw showed distinct red fluorescence of both bone and teeth.
Footnote *) Sow No. 72 showed at the post mortem 28.11.1955, 39.5 μg/g in a molar tooth and 21.8 in the compact bone of the lower jaw. The tooth broken off from the pigs were all milk teeth.

» *13:* Survey of the cases from Tables 1–6. Cases divided in positive and negative according to qualitative evaluation of the fluorescence of the nb-teeth (left) and according to quantitative analysis (right).