

Musekræft og experimentel kræftforskning / af M. Haaland.

Contributors

Haaland, Magnus, 1876-1935.

Bulloch, William, 1868-1941

Royal College of Surgeons of England

Publication/Creation

Kristiania : Steen'ske Bogtr, 1907.

Persistent URL

<https://wellcomecollection.org/works/haep5zks>

Provider

Royal College of Surgeons

License and attribution

This material has been provided by This material has been provided by The Royal College of Surgeons of England. The original may be consulted at The Royal College of Surgeons of England. where the originals may be consulted. Conditions of use: it is possible this item is protected by copyright and/or related rights. You are free to use this item in any way that is permitted by the copyright and related rights legislation that applies to your use. For other uses you need to obtain permission from the rights-holder(s).



Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
<https://wellcomecollection.org>



MU

EXPERIMENTE

M.

CONTENT VED BROS

Sup. ult. al

Steck

MUSEKRÆFT

(18)

OG

EXPERIMENTEL KRÆFTFORSKNING

AF

M. HAALAND

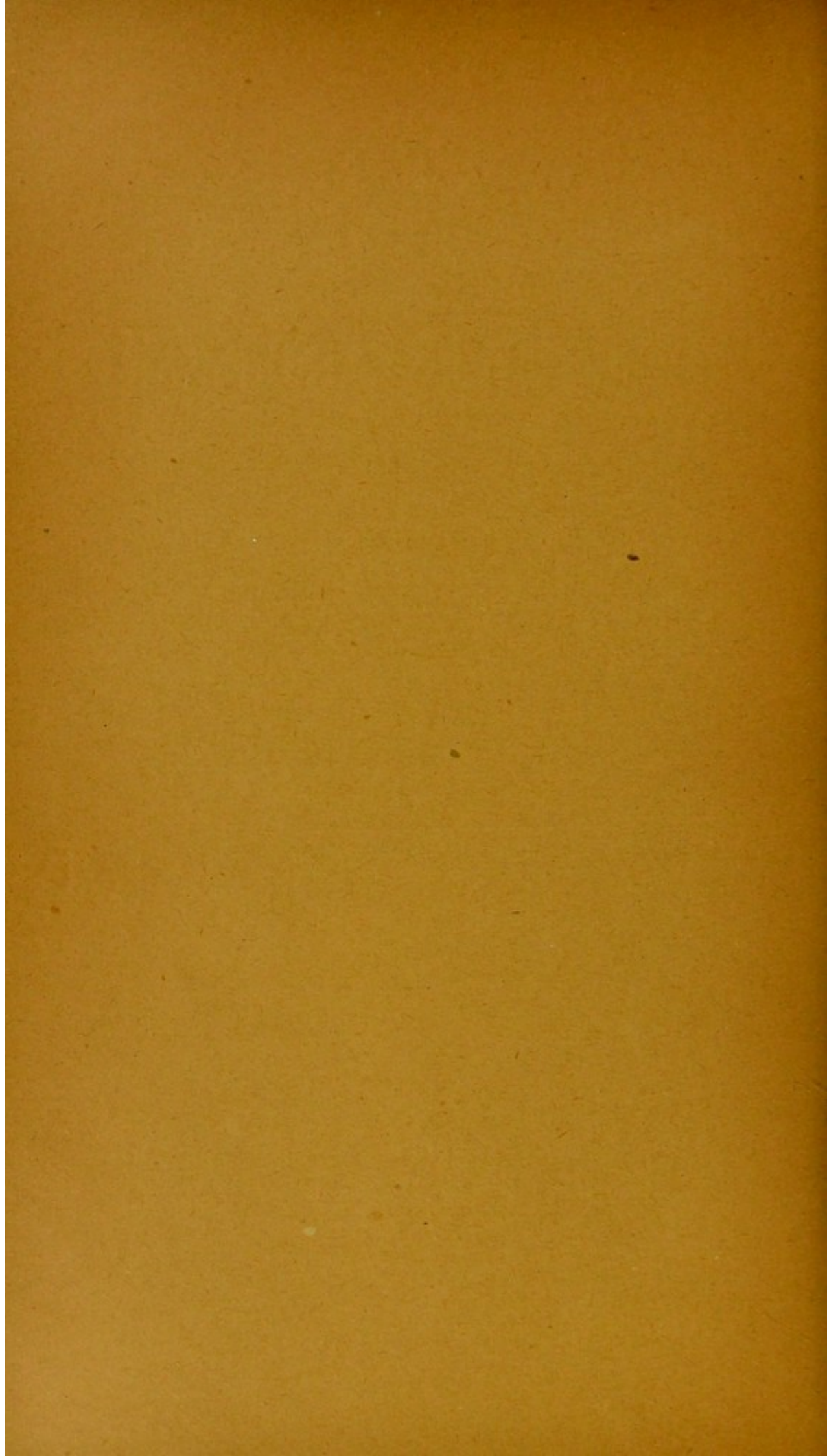
ASSISTENT VED RIGSHOSPITALET'S PATH.-ANAT. INSTITUT

Sep.-aftr. af N. mag. f. lægev. no. 2, 1907.

Kristiania.

Steen'ske Bogtrykkeri.

1907.



Musekræft og experimentel kræftforskning.

Af

M. HAALAND,

assistent ved Rigshospitalets path.-anat. Institut ¹⁾.

Indledning.

Mine herrer!

Den experimentelle pathologi er, som De vil vide, en del af den generelle pathologi; dens maal er ved experimentelt studium af sygdomsprocesser hos dyr at komme til klarhed over de analoge processer i den menneskelige pathologi og finde midlerne til at forebygge og bekjæmpe dem. Et af experimentalpathologiens yngste skud er den experimentelle kræftforskning.

Tiltrods for det kolossale arbeide, som i tidens løb har været ofret paa studiet af kræftsygdommene, er vor kundskab herom paa mange væsentlige punkter endnu meget defekt. Aarsagerne til disse sygdomme er aldeles ikke kjendte og, hvad behandlingen angaar, staar vi temmelig hjælpeløse, hvor ikke kirurgens kniv kan komme til paa et tidligt stadium. I de sidste tiaar af det forrige aarhundrede har den experimentelle forskning formaaet at bringe klarhed i flere tidligere dunkle afsnit af pathologien;

¹⁾ Foredrag i Medicinsk selskab den 5te december 1906.

særlig har den beriget vor kundskab om de infektiøse sygdomme og for deres vedkommende ledet therapien ind i nye spor.

Det laa da nær at forsøge de samme experimentelle metoder ogsaa ligeoverfor kræftsvulsterne; det har heller ikke manglet paa forsøg herpaa. Det materiale, som forelaa, var de menneskelige kræftsvulster; de første forsøg, som dateres lang tid tilbage, gik alle ud paa at forsøge menneskelige cancere overført paa dyr. Imidlertid, alle de forsøg, som anstilledes i denne retning, strandede fuldkomment, og det syntes en tid lang, som om den experimentelle metode, som havde givet saa rige resultater ligeoverfor de infektiøse sygdomme, ikke var anvendelig ligeoverfor svulsterne.

Det var først, da man begyndte at forsøge paa at *overføre svulster fra dyr til dyr inden samme art*, at der gjordes et væsentligt fremskridt: visse svulster hos smaa dyr viste sig overførbare inden samme art. De første iagttagelser af denne slags skyldes Hanau, som i 1889 kunde overføre et hudkarcinom hos en rotte til andre rotter. Hans resultater blev nogle aar uden sidestykke, indtil Moreau, præparator ved Faculté de médecine i Paris, i 1894 kunde vise en musesvulst, som ved overførelse i 100 pct. gav anslag paa andre mus og lod sig dyrke videre i talrige generationer, endog angivelig ved fodring gav positive anslag. Efter Moreau's arbeide var det igjen stille om disse spørgsmaal endel aar, først ved prof. Jensen's offentliggørelse i 1903 om sine vellykkede transplantationsforsøg tog studiet raskt opsving. Jensen's klare og overbevisende arbeide gjorde epoke i kræftforskningen. Ved med gavmild haand at dele ud sit tumormateriale til talrige laboratorier i Europa og Amerika gjorde han det muligt for mange at deltage i denne forskning, for hvilken et egnet materiale er en *conditio sine qua non*. Samtidig med og uafhængig af ham havde Borrel ved Pasteur-institutet i Paris samlet et større materiale af musesvulster, mellem hvilke flere viste sig transplantable.

Det blev ved disse undersøgelser klart, at den hvide mus er forsøgsdyret par excellence for disse studier.

I de sidste aar er der ved talrige laboratorier i Europa og Amerika bleven arbeidet intenst hermed, af centrene for denne forskning nævner vi foruden Paris (Borrel), London (Bashford), Berlin (Michaelis) og fremfor alt Frankfurt a/M, hvor Ehrlich har formaaet at samle et kæmpe-materiale og ved systematisk arbejde efter bakteriologiske principer har opnaaet at bringe frem høist interessante resultater, saavel paa det morfologiske omraade som ogsaa hvad disse svulsters biologi angaar.

Det er ikke min mening at forsøge at give en samlet fremstilling af den experimentelle kræftforsknings historie og af alt, hvad hidindtil foreligger; med hensyn hertil maa jeg faa lov til at henvise til prof. Harbitz' udmerkede oversigter i «Magazinet». Min hensigt er kun at tage frem endel punkter, som forekommer mig at maatte have generel medicinsk interesse.

Det er, som nævnt, væsentlig paa kræft hos mus, at den experimentelle kræftforskning er baseret. Det vil da være nødvendigt først i korthed at omtale de spontant forekommende svulster hos mus, deres histologi og biologi, dernæst de transplanterede svulster og deres forhold.

De spontane svulster hos mus.

Jeg vil begynde med at betone overensstemmelsen mellem svulster hos dyr og svulster hos mennesket. Vistnok kan vi ikke vente, at de svulstformer, vi finder hos dyr, alle skal være fuldstændig *identiske*, hvad det histologiske billede angaar, med de former, vi kjender fra mennesker. Mindre histologiske differencer kan for det meste paavises mellem de forskellige dyrearters celler, og saaledes kan der ogsaa paavises mindre væsentlige histologiske forskelligheder mellem de maligne svulster hos mus og kræft hos mennesket, men forskjellen gaar ikke ud over

histologiske detaljer, og overensstemmelsen, saavel histologisk som biologisk, er saa stor i alle dele, at den, der alvorlig sætter sig ind i disse ting, ikke et øieblik kan være i tvil om, at man i begge tilfælde har for sig samme art af processer, fremkomne ved samme mekanisme og temmelig sikkert opstaaede af de samme aarsager. Da det er i dette punkt, at den experimentelle kræftforskning søger sin *raison d'être*, maa det være mig tilladt at dvæle lidt ved dette punkt og demonstrere endel præparater.

Da det ikke er saa ret mange aar, siden man begyndte at agte paa disse svulster hos mindre dyr, er det neppe rimeligt, at vi paa det nuværende stadium kjender alle de svulstformer, som findes hos mus; bare dyrets ringe størrelse lægger os store vanskeligheder iveien herfor. Imidlertid kjender vi dog allerede eksempler paa musesvulster af omtrent alle de vigtigste grupper.

Hvad nu først *epitheliale svulster* angaar, saa kjender vi karakteristiske eksempler paa *kankroider*, udgaaende fra flerlaget pladeepithel, f. eks. gingiva, som i alle detaljer, saavel histologisk som biologisk, stemmer overens med de menneskelige kankroider, viser *forhorning* i dybden med dannelse af karakteristiske hornperler, *infiltrerer* sine omgivelser, muskler som ben, ulcererer og giver *metastaser til lymfekjertlerne*, som viser samme forhorning. (Fig. 1.)

Vi kjender andre pladeepithelkarcinomer, som ikke viser typisk forhorning, men forøvrigt i alt væsentligt stemmer overens med det førstnævnte. (Fig. 2.)

Vi kjender en anden, mere atypisk kankroidagtig tumor med enestaaende voldsom forhorning.

Endelig har Jensen seet multiple pladeepithelsvulster hos mus, hvis struktur han ikke nærmere omtaler.

Dette var svulster, udgaaende fra flerlaget pladeepithel. Vi har videre talrige eksempler paa svulster, udgaaende fra *kjertelepithel*.

De hyppigste af alle kræftformer hos mus er *adenokarcinomer*, vistnok som regel udgaaende fra mamma; af

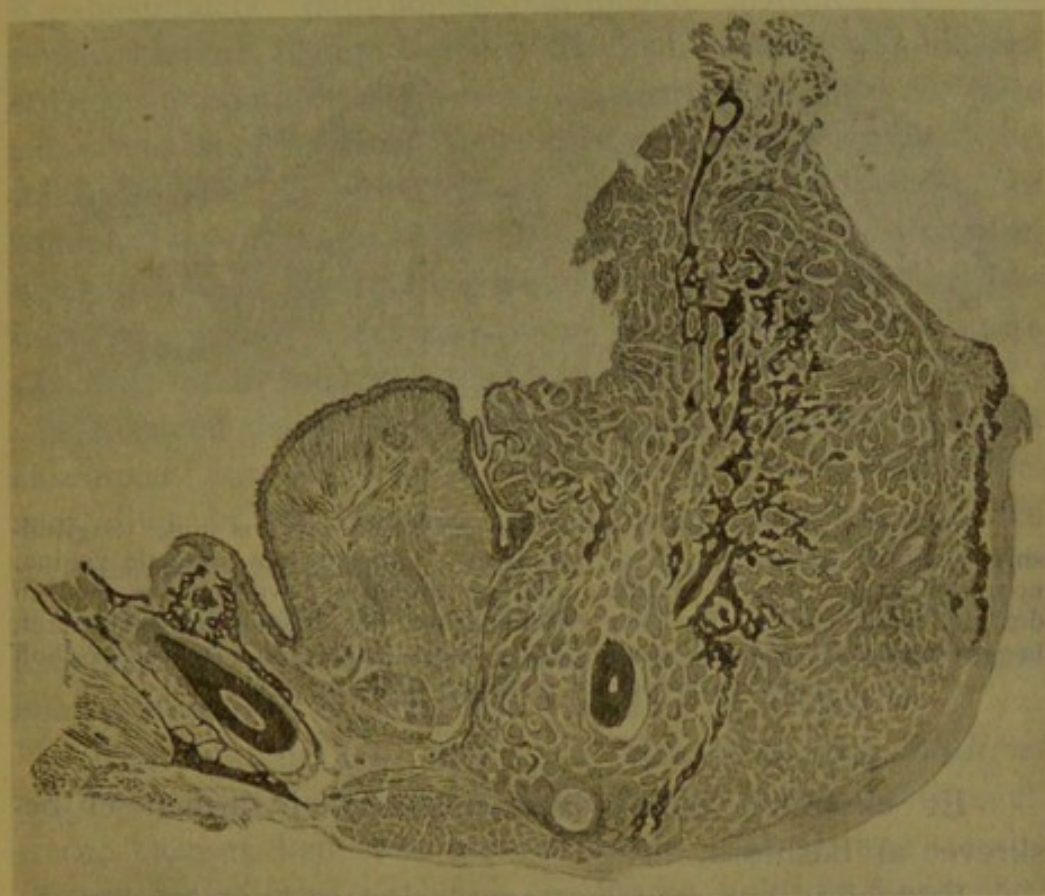


Fig. 1. — *Underkævekankroid hos mus*; transverselt snit gennem underkæven hos en gammel mus, ca. 10 g. forstørret. Tilvenstre den sunde halvdel af kæven med snit af en tand, tilhøre den kankrøst infiltrerede, betydelig forstørrede halvdel, mellem dem tungen, der er trængt over tilvenstre. Tumormassen paa høire side hvælver sig frem i mundhulen, hvor et større kraterformigt ulcus forefandtes, har sprængt underkævens ben (de sorte masser paa fig.) fra hinanden og har brudt igjennem denne og infiltreret muskulaturen paa udsiden. Midt inde i svulstmasserne sees tversnittet af en tand. (Fra Borrel's laboratorium ved Pasteur-institutet i Paris.)

disse svulster er allerede ca. 300 undersøgt. Inden denne store gruppe findes en rig variation af det histologiske billede, lige fra typiske adenomer gennem alle former af adeno-karcinom til egne carcinoma solidum.

Muligens hører *den Jensen'ske tumor* til samme gruppe; den er histologisk et typisk eksempel paa et carcinoma solidum med tidlig optrædende nekrose i svulstalveolerne.



Fig. 2. — *Pladeepithelkarcinom fra clitorisregionen hos mus.* Sagittal-snit gennem vulva, ca. 10 g. forstørret. Tilhøre den normale vagina, noget tilvenstre herfor urethra, allerede indleiret i svulstmasser, med en del af blæren, længer tilvenstre clitorispartiet, der er svulstagtig infiltreret, længst tilvenstre normal slimhinde og hud. (Iagttaget hos prof. Aschoff i det pathologiske institut i Marburg a/L.)

Et eksempel paa cylindercellekræft i tarmen er beskrevet af Bashford.

Endvidere har man iagttaget primære lungecancere.

Dette var de væsentligste kjendte epitheliale svulster. Af *bindevævsgruppen* kjender vi ligeledes allerede flere typer.

Vi kjender et typisk *chondro-sarkom*, udgaaende fra hvirvelsøilen, muligens fra periost, med infiltration af ben og muskulatur, endog af nervestammer. Der eksisterer mellem dette chondro-sarkom og de tilsvarende menneskelige svulster ingen væsentlig forskjel; kun er cellerne hos mus og menneske noget forskellige i størrelse.

Ehrlich har fundet et typisk *chondrom* i abdomen hos en hunmus, denne svulst er let transplantabel med bibehold af sin chondromstruktur.

Endvidere maa regnes herhen de mærkelige Ehrlich'ske *sarkomer*, opstaaede efter længere tids transplantationer af karcinomceller, som det ved professor Ehrlich's imødekommenhed har været muligt at studere nærmere ved

Rigshospitalets patologisk-anatomiske institut; vi skal senere komme tilbage hertil. De kan, m'hrr., paa de opstillede præparater saavel som paa de fremsatte levende tumormus studere disse svulsters forhold baade makro- og mikroskopisk; De ser, at de makroskopisk forholder sig som egne svulster, kun paafaldende ved den enorme størrelse, de kan opnaa, ligesom ogsaa de fleste andre svulster hos mus, som vokser i det subkutane væv, opnaar en hos andre dyrearter usedvanlig størrelse.

Foruden disse yderst maligne svulster kjender vi ogsaa eksempler paa svulster af den samme bindevævsgruppe, som, hvis vi vil beholde den kliniske inddeling fra den menneskelige pathologi i benigne og maligne svulster, vistnok maa betegnes som benigne. De ser her et eksempel paa *multiple ecchondromer*: smaa bruskknuder fra ribbenene hos en mus som et tilfældigt fund ved en sektion.

Endelig kan jeg vise Dem eksempler paa *maligne lymfomer* hos mus; om disse tilstande skal regnes til svulsterne eller ei, kan være mere tvilsomt. I de demonstrerede præparater af nyre og lunge ser De en voldsom hyperplasi af det lymfoide væv omkring karrene, samtidig er alle legemets lymfeglandler og milten enormt forstørret og viser mikroskopisk nøiagtig de samme forandringer, som vi finder i de menneskelige pseudoleukæmier, uden at antallet af de hvide blodlegemer i det perifere karsystem er forøget.

Hvad nu de *spontane svulsters biologiske egenskaber* angaar, kan vi i alle væsentlige punkter konstatere den samme overensstemmelse med de menneskelige svulster. Vi har allerede nævnt, at vi finder kankroider, som i alle detaljer stemmer overens hermed, specielt viser *infiltrativ vækst* med forhornede *metastaser til lymfekjertlerne*. Andre svulster adskiller sig i mindre væsentlige ting fra de menneskelige cancere. Det store gros af mammasvulster vokser saaledes sedvanlig ikke infiltrativt, men overveiende expansivt, mere som en benign tumor.

Man har heraf villet slutte, at disse svulster ikke var

at opfatte som egne maligne svulster. Intet er mere fejlagtigt. At disse svulster vokser som velbegrænsede masser, som kan skrælles ud af det omgivende løse bindevæv, finder vistnok sin forklaring i visse egenskaber ved musens subkutane bindevæv, bl. a. at det er saa umaadelig lakst, at svulsten ikke paa nogen kant finder modstand mod sin vekst, men vokser som i et tomt rum, under bibehold af den sfæroide form. (Ganske andre forhold byder de stramme væv hos mennesket for de voksende svulstceller.) Rigtigheden af denne forklaring synes at fremgaa deraf, at metastaser af disse svulster til andre organer, f. eks. lungerne, vokser udtalt infiltrativt. Ogsaa andre af de spontane svulster viser udtalt infiltrativ vekst, som omtalt for chondro-sarkomet f. eks. Dette er endvidere regelen i flere af de transplanterede svulster, f. eks. sarkomerne, som hurtig fixeres til huden og overordentlig energisk infiltrerer de omliggende væv; De ser her f. eks. et tilfælde, en mus, der er død med komplet paralyse af begge baglemmer og blæreparalyse, som følge af, at tumor, der sidder paa ryggen, har infiltreret hele rygmuskulaturen samt columna vertebralis og vistnok ogsaa medulla spinalis.

Ogsaa de øvrige biologiske forhold stemmer overens med de menneskelige maligne svulsters. De viser den samme grænseløse vekst; kun bliver hos mus de svulster, som udvikler sig i det løse subkutane bindevæv, overordentlig meget sværere, før døden indtræder, end vi sedvanligvis ser dette hos mennesket; de svulster, som udvikler sig i andre organer derimod, medfører almindelig døden paa et tidligere stadium, uden at svulsten opnaar denne excessive størrelse.

De fleste af disse svulster gjenembryder før eller senere huden og ulcererer, døden synes oftest at skyldes emaciation eller infektion, udgaaende fra den ulcererede tumor.

Hvad endelig *metastasering* angaar, maa denne siges at være regelen ved omtrent samtlige disse svulster, som

faar udvikle sig til musens spontane død. Regelen er, at musesvulsterne metastaserer gennem blodbanerne, ved celle-embolier til lungekarrene; vi har dog ogsaa eksempler paa metastase til lymfekjertlerne i det omtalte underkjaevkankroid. Metastaserne i de spontane og i de transplanterede svulster forholder sig fuldstændig paa samme maade, vi omtaler dem derfor sammen noget senere.

De transplanterede svulster.

Det centrale punkt i den experimentelle kræftforskning, det, som har gjort, at den experimentelle kræftforskning i det væsentlige er blevet et studium af kræft hos mus, er den egenskab ved visse musesvulster, at de forholdsvis let lader sig overføre fra mus til mus. Herved er det blevet muligt til enhver tid at erholde et rigeligt egnet materiale til experimentelt studium; herved kan studiet af kræft flyttes fra sygesalene over i laboratorierne.

Et indgaaende studium af, hvad der histologisk finder sted efter indpodning af svulstmasse, har vist, at de ved inokulation vundne svulster udelukkende er at betragte som *transplantationer af svulstceller fra en museorganisme til en anden*. Den største del af den indførte cellemasse bliver nekrotisk, endel af cellerne forbliver derimod ilive og fortsætter sin proliferation, ordner sig paa en bestemt maade og antager sit for hver svulst specielle histologiske særpræg. Efter undersøgelser af Bashford er det den podede mus, som leverer det sparsomme bindevævsstroma mellem karcinom-alveolerne og blodkarrene; foruden at levere dette stroma, er den podede mus's rolle ret passiv; den leverer kun de nødvendige næringsstoffer for de fremmede cellers vekst. Alt efter cellernes vekstenergi, som varierer temmelig sterkt i de forskellige svulster, dannes der efter 4—6 dage, eller først efter 8—14 dage eller endnu senere, en folbar knude paa podestedet, som i et vist antal procent ved-

bliver at vokse ubegrænset og viser alle den maligne tumors egenskaber.

Det er iøjnefaldende, at denne transplantation af svulstceller er nøiagtig samme slags proces som den, der hos samme mus giver svulstmetastaser; det er i begge tilfælde en overføring af levende svulstceller fra et sted til et andet. Vi kan ogsaa betragte disse transplantationer som *metastaser paa et andet individ*. Vi har al grund til at tro, at det er lignende love, som er de bestemmende for, hvorvidt svulstcellerne «slaar an» eller ei i de to tilfælde og vi kan vente ud herfra bedre at forstaa forskellige dunkle forhold ved metastasedannelsen.

Det er ikke alle musesvulster, som hidindtil har ladet sig overføre; det er især de overveiende hyppigt forekommende mammasvulster, som mest har været forsøgt overført, og med hvilke det hyppigst er lykkedes. Det sedvanlige er, at en første gangs overførelse af disse svulster kun lykkes i et meget ringe procenttal, hvorimod, naar det engang er lykkedes at transplantere dem, senere sedvanlig et bedre udbytte kan erholdes. Af og til findes svulster, som allerede ved første overføring giver 50—optil 100 pct.s udbytte; hvorvidt disse tilhører samme gruppe er ikke godt at sige. Foruden disse transplantable mammatumores, har Ehrlich fundet et transplantabelt chondrom, endelig kan maaske to i Borrel's laboratorium optrædende tilfælde af kjævekankroid opfattes som eksempler paa, at ogsaa denne svulst er transplantabel.

De transplanterede svulster bibeholder i alt væsentligt gjennem talrige generationer de spontane svulsters karakterer. Et eksempel paa, at en svulst kan overføres gjennem aarrækker uden at forandre sin histologiske karakter, har vi i Jensen's karcinom, som i 5 aar har holdt sig uforandret gjennem talrige generationer. (Fig. 31, s. 16.)

I andre tilfælde er der i løbet af fortsatte overføringer optraadt eiendommelige forandringer.

Sarkomudvikling.

Høist paafaldende er Ehrlich's iagttagelse af *udvikling af sarkom paa grundlag af fortsatte karcinomtransplantationer*.

Dette merkelige forhold, som endnu staar temmelig uopklaret, er hidindtil af Ehrlich og Apolant konstateret i 3 forskellige karcinomstammer og desuden af Loeb iagttaget i et tilfælde. Det, som foreligger som sikkert, er, at rene karcinomstammer, som i Ehrlich's tilfælde har været overført i talrige generationer og herunder altid kun vist sedvanlig karcinomstruktur med sparsomme, cellefattige stromadrag mellem svulstalveolerne, pludselig uden kjendt aarsag og uden nogen forandring i svulstens vekst begynder at vise et sterkt cellerigt stroma, der antager udseendet af sarkomvæv, som i brede drag afgrænser karcinomalveolerne. Disse to væv, den sarkomatøse mellemsubstans og karcinombobene, ser mikroskopisk ganske forskjellig ud, som De vil se af det demonstrerede præparat.

Denne merkelige forvandling af en karcinomatøs svulst til en blandingssvulst gaar videre ved fortsatte overføringer; det sarkomatøse væv viser overordentlig talrige mitoser og udvikler sig paa det andet vævs bekostning; de velbegrænsede, dunkelt farvede cellehobe, som repræsenterer den karcinomatøse bestanddel, bliver lidt efter lidt borte, saa at tilslut et rent sarkom foreligger. Denne overgang kan ske mere eller mindre raskt, i Loeb's ene tilfælde er den tilendebragt i 1 generation, i Ehrlich's 3 tilfælde var den ene gang ligeledes 1 generation nok (dog fandtes hos enkelte mus endnu i 4de generation efter dette sparsomme karcinomrester), i det andet tilfælde behøvedes 3—4 generationer, endelig for det 3die tilfælde trak overgangen ud over lang tid, mindst 12—14 generationer, over ca. $\frac{3}{4}$ aar, i hvilken tid svulsten beholdt omtrent det samme histologiske udseende af blandingssvulst. (Senere er dog ogsaa

denne tumor spontant blevet rent sarkom, de nærmere oplysninger foreligger endnu ikke.)

Den tid, i hvilken disse svulster har været overført, før en saadan forandring indtraadte, er ogsaa yderst forskjellig, i Ehrlich's tilfælde konstateredes en gang den første begyndelse i 68de generation, en anden gang allerede i 10de generation; 3die gang gjaldt en svulst, der var blandet sammen af 4 forskjellige karcinomer (resp. i 19de, 21de, 23de og 33te generation). Efterat denne blanding var foretaget, blev svulsten dyrket som rent karcinom i 12—14 generationer, før en tydelig forandring til blandingssvulst optraadte. I samtlige Ehrlich's tilfælde er saaledes svulsten lang tid dyrket som rent karcinom; i modsætning hertil skal angivelig i Loeb's tilfælde allerede ved første overføring af et karcinom være erholdt et rent sarkom.

I den diskussion, som har udspundet sig om disse merkelige iagttagelser, har da de forskjellige muligheder været drøftet. Vi skal her i korthed nævne enkelte af de indvendinger, som har været gjort:

1. Har det været indvendt, at der oprindelig kan have foreligget en blandingssvulst, i hvilken først efter mange overføringer den sarkomatøse bestanddel er kommet til sterkere udvikling. Den nøiagtigste histologiske undersøgelse af saavel primærsvulsterne som af de forud for sarkomudviklingen gaaende generationer har intetsomhelst holdepunkt givet for en saadan antagelse.

2. Har det været betvilet, at disse sarkomagtige tumores ogsaa var egne svulster, idet man har holdt det for muligt, at der kun forelaa betændelsesagtige bindevævsproliferationer eller et slags infektiøse granulomer, som kun i det rent ydre skulde have en lighed med egne svulster.

At denne antagelse er grundfalsk, viser blandt mange andre ting den ene omstændighed, at disse tumores giver metastaser som egne svulster ved celleembolier i lungekarrene; den videre udvikling heraf er i alle detaljer den samme, som er kjendt for de menneskelige svulster, og er

aldeles forskjellig fra den maade, hvorpaa et infektiøst granulom breder sig i organismen.

Man kunde endvidere tænke sig en mulighed, som af Ehrlich og Apolant energisk er afvist, nemlig at cellerne i disse to slags væv var de samme, de oprindelige karcinomceller, kun at de i de sarkomatøse partier havde erhvervet en ny egenskab, at vokse anderledes, istedetfor i epithelagtige sammenslutninger uden intercellularsubstans nu mere spredt, diffust infiltrerende bindevævet.

Denne tanke syntes os ikke paa forhaand saa fuldstændig udelukket, den vilde forklare, hvorfor de Ehrlich'ske karcinomer og sarkomer ved immunisationsforsøg forholder sig som samme svulst, idet de gjensidig immuniserer mod hinanden; endvidere forekommer det i den menneskelige pathologi oftere, at en svulst paa et sted viser sedvanlig karcinomatøs bygning, medens paa andre steder disse karcinomceller vokser spredt og infiltrerer bindevævet, saa at man ofte ikke ved at skjelne billedet fra et sarkom.

Idet vi valgte denne antagelse af en forandret vekstmodus af de oprindelige karcinomceller som arbeidshypothese, forsøgte vi histologisk og experimentelt at studere denne mulighed nærmere. Ud fra denne hypothese laa det nær at tænke sig, at en tilbagegang fra de sarkomatagtige svulster til karcinom kunde være mulig. Da det i serier af blandingssvulster syntes, som om den sarkomatøse tilblanding var særlig sterk i de raskt voksende svulster, forsøgte vi dels ved systematisk at overføre de langsomst voksende sarkomer, dels ved at underkaste sarkomcellerne forskellige afsvækkende indflydelser, ophedning, udrivning med glasstøv, podning paa lidet modtagelige racer o. a., om nogen forandring i den antydede retning skulde være mulig. Alle vore forsøg i denne retning har givet et negativt resultat, fra sarkom kan man ikke komme tilbage til karcinom. Det histologiske studium viser, ligesom dette er blevet fremholdt af Ehrlich og Apolant, at cellerne i de karcinomatøse og sarkomatøse partier er fundamentalt

forskjellige, saavel i deres histologiske karakterer, iberegnet farvereaktionerne, som ogsaa i deres forhold ligeoverfor stromaet i svulsten.

Særlig smukt kommer dette frem ved studiet af de nævnte lungemetastaser. Begge svulstarter, saavel karcinomet som sarkomet, metastaserer paa samme maade ved embolier til lungekarrene; ved et flygtigt blik kan disse metastaser se temmelig ens ud.

Naar vi nu nærmere studerer disse celler, medens de endnu er omsluttede af karvæggen og herved isolerede fra det øvrige lungevæv, finder vi flere karakteristiske forskjelligheder mellem disse to svulstarter. Ikke alene er cellerne i karcinommetastaserne mørkere farvede, idet *protoplasmaet* paafaldende sterkt optager kjernefarvestoffe, og deres kjerner anderledes formede, mere ensartet runde, men ogsaa andre væsentlige forskjelligheder foreligger. I karcinommetastaserne ordner cellerne sig tidlig i distinkte hobe, adskilte ved smale stromadrag, medens der mellem de enkelte celler ikke findes nogen intercellularsubstans; derimod kan vi i sarkommetastaserne aldrig paavise nogen saadan ordning af cellerne og udvikling af et egentligt stroma, derimod finder vi ved egnede metoder (Mallory, forskjellige modifikationer af v. Gieson) i disse metastaser, medens de endnu ligger intravaskulært, og før endnu nogen indtrængen af bindevæv fra karvæggen er paaviselig, at der mellem de enkelte celler optræder fine fibriller, som efter farvereaktionerne at dømme maa opfattes som bindevævsfibriller og ligner de fibriller, man ser optræde mellem cellerne i ungt granulationsvæv. Disse fibriller synes at være dannet af svulstcellerne selv, og denne omstændighed, sammenholdt med det foran nævnte, gjør, at vi maa anse disse svulstceller som fundamentalt forskjellige fra karcinomcellerne, og efter al sandsynlighed aflede deres oprindelse fra celler af bindevævsgruppen.

At her saaledes foreligger egne svulster af en ganske anden type end den, man oprindeligt er gaaet ud fra, er

sikkert, og at disse svulster maa opfattes som egne sarkomer synes hævet over enhver tvil; men derimod er forklaringen af, hvad aarsagen til denne forandring kan være, mindre paa det rene.

Af forklaringsmuligheder nævner Ehrlich, at karcinomcellernes chemismus muligens kan forandres under de stadige overføringer, saa at de nu virker irriterende paa bindevævs-cellerne og bringer disse til svulstagtig proliferation. Som en anden mulighed nævner han, at ved siden af karcinomcellerne bliver maaske ogsaa bindevævsceller transplanteret, som da ved rækker af overføringer i nye organismer erhverver en til svulstdannelse førende proliferationskraft. Denne sidste antagelse bliver skarpt imødegaaet af Bashford, som mener at have bevist, at det transplanterede bindevæv altid gaar tilgrunde i den nye organisme, og kun karcinomcellerne fortsætter sin vekst; svulsternes stroma leveres altid af den nye organisme, «verten». I senere publikationer synes Ehrlich tildels at have modificeret denne idé; han antager nu mere, at egenskaber ved selve musen, som transplantationen sker paa, kan spille ind; ligesom man har organismer, der reagerer paa ringe beskadigelser med svulstlignende bindevævsnydannelse — keloid —, saa kan man tænke sig «keloidmus», hos hvem karcinomtransplantationen giver en svulstagtig proliferation af bindevævet; ved at dette overføres sammen med svulstcellerne, øges dets proliferationskraft lige til at konstituere disse yderst virulente sarkomer.

Af de andre muligheder nævner vi blot, at tilhængere af parasittheorien vistnok vil finde denne optræden af sarkom at kunne forklares ud fra deres syn paa svulstætiologien.

Af nogle, endnu ikke helt afsluttede forsøg, vi har anstillet med sterkt knust og filtreret svulstmasse, fremgaar kun disse cellers overordentlig store seiglivethed og evne til at proliferere selv efter den groveste mishandling; derimod er det ikke hidindtil lykkedes, hvor levende svulstceller ved omhyggelig filtration aldeles var elimineret, at

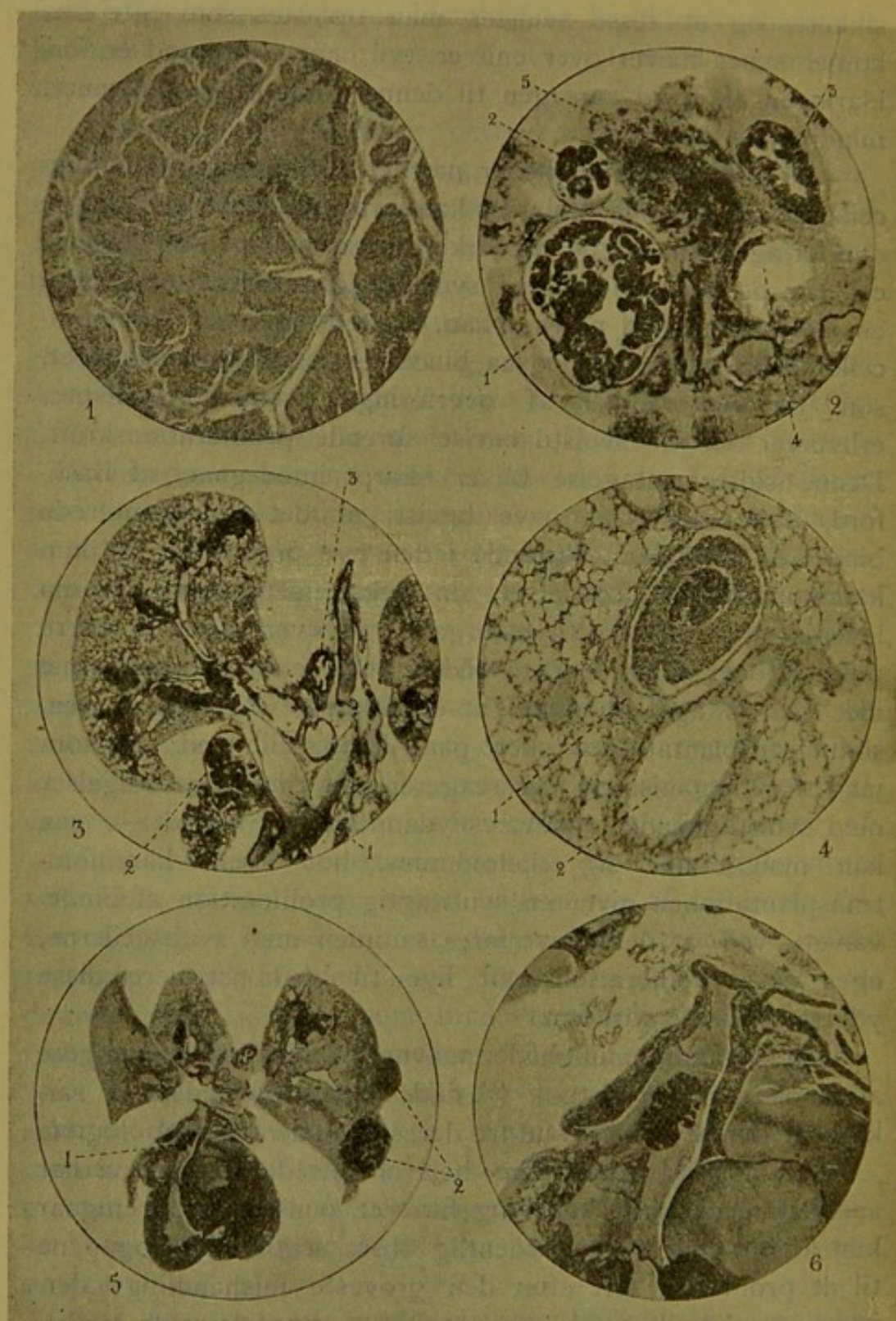


Fig. 3 1-6.

Fig. 3 1-6. — 6 mikrofotografier af Jensen's tumor.

Fot. 1 viser *strukturen* af denne svulst med svag forstørrelse. Svulsten bestaar af store tætpakkede hobe af epithellignende celler, afgrænset fra hinanden ved sparsomme drag af bindevæv; inde i centrum af svulst-alveolerne udbredt nekrose.

Fot. 2 *kontinuerlig svulstvekst i venerne.*

1 og 2, vene subclavia og jugularis dextr., udfyldte af (mørktfarvede) svulstmasser. (3 er spiserøret, 4 luftrøret i tværsnit, 5 lymfeglandel.)

Fot. 3 viser et snit gennem h. lunge og mediastinum i højde med hilus pulmonis, fra samme tilfælde som no. 2. Svag forstørrelse. *Udbredte svulstcelleembolier i lungearteriens grene* (1 = lungearterien). *Vena cava sup. (2) er udfyldt af de samme svulstmasser.* 3 er spiserøret, foran dette luftrøret.

Fot. 4. Type paa en *intravaskulær metastase*, som de almindelig findes ved samtlige maligne musesvulster. Ved siden af en liden bronchialgren (2) sees en arteriegren (1) udspilet af prolifererende svulstceller, der i centrum allerede viser et nekrotisk parti (her mørkere farvet); svulstcellerne har endnu ikke brudt gennem karvæggen. Ingen reaktion fra lungevævets side.

Fot. 5. Snit gennem hjertet (nedad) og begge lunger med meget svag forstørrelse. Samme tilfælde som fot. 2 og 3. 1 er et tværsnit af en *svulststreng, der flatterer frit i høire forkammer* og som kan forfølges i seriesnit helt ud til periferien gennem v. cava sup. etc. (Se fot. 2 og 3.) 2 er større svulstknuder i venstre lunge.

Fot. 6. Samme fritliggende svulststreng inde i høire atrium med sterkere forstørrelse; den har den sedvanlige struktur af Jensen's karcinom. (Fra Borrel's laboratorium.)

erholde nogen svulstvekst. Saaledes har jeg kunnet udrydde sarkomvæv i 5 minutter med rigeligt glasstøv i en porcelæns-morter under gjentagen (3—4 ganges) skiftning af støder, forat ikke her celler skulde blive hængende, som ikke var ordentlig knust, og dog ved injektion af denne masse, hvori jeg mikroskopisk ikke kunde se andet end glassplinter og celledetritus, erholdt de samme ubegrænset voksende svulster, kun efter en noget længere inkubationstid end vanligt.

De transplanterede svulsters biologi.

Hvad nu de *transplanterede svulsters biologiske egenskaber* angaar, saa stemmer de i det hele og store overens med de spontane svulsters. De viser den samme grænseløse vekst, der for visse former, Jensen's karcinom f. eks., overveiende forløber mere expansiv som en forholdsvis mere benign vekstmaade; for andre former er veksten udtalt infiltrativ. De ulcererer og recidiverer efter fjernelse; de metastaserer endelig paa samme maade som de spontane svulster.

Metastaserne finder ved næsten alle musesvulster, spontane som transplanterede, som nævnt, *overveiende hyppigst* sted *gjennem blodbanerne*, som celleembolier til lungekarrene. (Se fig. 3 s og 4.) Denne form af metastaser er overordentlig hyppig og kan ved systematisk mikroskopisk undersøgelse paavises i de allerfleste tilfælde af samtlige svulstformer, saavel spontane som transplanterede svulster, karcinomer som sarkomer, naar svulsten faar udvikle sig til musens naturlige død.

Disse embolisk overførte celler i lungekarrene udvikler sig videre enten ved en kontinuerlig vekst inde i karrets lumen, som da fyldes ud med svulstmasse paa lange strækninger, eller ved at svulstcellerne bryder gennem karvæggen og nu vokser infiltrativt i lungevævet, dels i det løsere væv omkring kar og bronchier — *perivaskulært* og *peribronchialt* —, dels mellem alveolerne — *interalveolært* —,

dels gjennembrydes endelig alveolarvæggen og svulstcellerne fylder alveolarlumenet og vokser videre ind i de tilgrænsende alveoler — *intraalveolært*. Paa denne maade dannes større svulstknuder i lungevævet, inden i hvilke alt lungeparenchym er gaaet tilgrunde, og kun de elastiske fibre i alveolarvæg og kar er tilbage.

Naar vi nu spørger efter den vei, svulstcellerne gaar, for at naa til lungen, kan vi i enkelte tilfælde finde veien rent schematisk angivet. I et tilfælde af Jensen's karcinom, hvor svulsten sad i skulderregionen paa h. side, findes saaledes v. cava sup. og de større, tilsvarende perifere vengrene paa h. side udfyldt af cancertmasse (fig. 3 2), der fra periferien naar lige ind i h. forkammer, hvor en forlængelse af svulstmassen flotter frit i blodstrømmen. At der under saadanne forhold kan komme en formelig udfyldning af art. pulm.s grene med svulstmasse er ganske naturligt. (Se fig. 3 2—6.)

For sarkomerne findes de samme svulstembolier i lungekarrene i ca. $\frac{2}{3}$ — $\frac{3}{4}$ af tilfældene. Det synes, som om disse svulstceller har mere tendens til at vokse gennem kapillargebetet og videre gennem venesystemet; i et tilfælde fandtes kontinuerlig vekst i venerne fra periferien helt ind i v. forkammer, i hvilket svulstmasserne rager frit frem. At vi under disse forhold finder talrige metastaser i de store kredsløbsgrene kan ikke undre os.

Vi finder da ogsaa ved disse sarkomer ikke sjelden metastaser i lever og milt, tildels, som i et par af de opstillede præparater, i overordentlig rigelig mængde. I et af præparaterne vil De finde svulstknuder i myocardiet. (Fig. 4—6.)

Endvidere findes, om end paafaldende sjelden, metastaser til lymfeglandlerne. Vi har allerede nævnt, at et af de spontane underkjævekankroider viste typiske forhornende metastaser til lymfekjertlerne, vi har endvidere seet sjeldne tilfælde af spontane mammatumores, som viser disse metastaser, endvidere kan De i to af de opstillede sarkom-

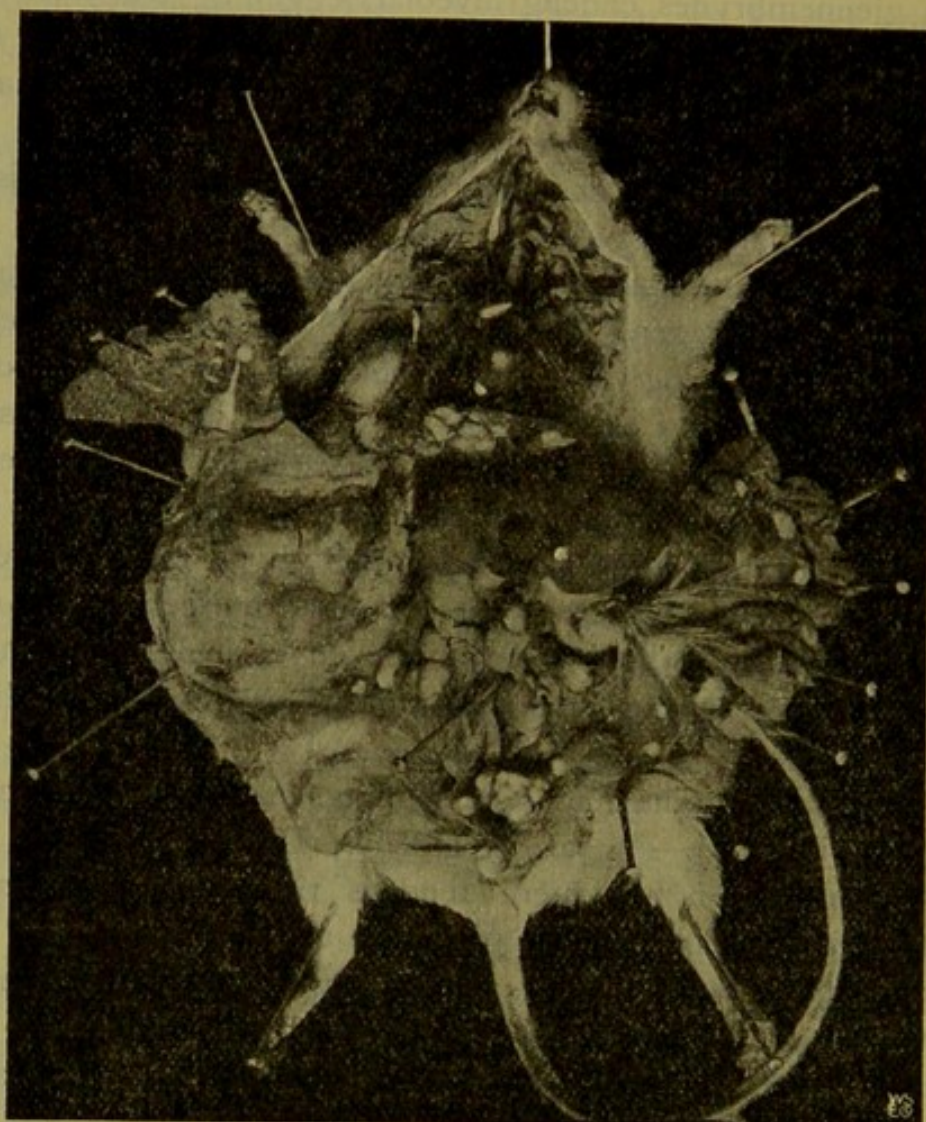


Fig. 4. — *Metastaser af musesarkom.* 75 dage efter podningen.

Tilvenstre (paa dyrets høire side) sees konturerne af den over valnødstore, subkutan liggende og ulcererede, inokulerede tumor, der har infiltreret bugvæggen. Opad i høire axille sees en over bønne stor, svulstinfiltreret lymfeglandel; ligeledes findes en svulstinfiltreret glandel (hampefrøstor) opad i forreste mediastinum. Forreste brystvæg er aabnet og klappet over tilhøire, man ser paa høire side langs sternums rand, tilsvarende til det sted, hvor kommunikerende blod- og lymfekar træder ind i brysthulen fra brystkassens forside, en sammenhængende svulstmasse, nedad som en større knude, der fortsætter sig opover i en smalere svulststreng. I myocard fandtes 2 naalehovedstore svulstknuder. I peritoneum har en rigelig udsæd af svulstknuder fundet sted. Paa undersiden af mellemgulvet sees store svulstmasser, endvidere findes fra naalehoved- til $\frac{1}{2}$ ertstore knuder spredt ud over hele peritoneum, i mesenteriet paa kjønsgjertlerne o. s. v.



Fig. 5.

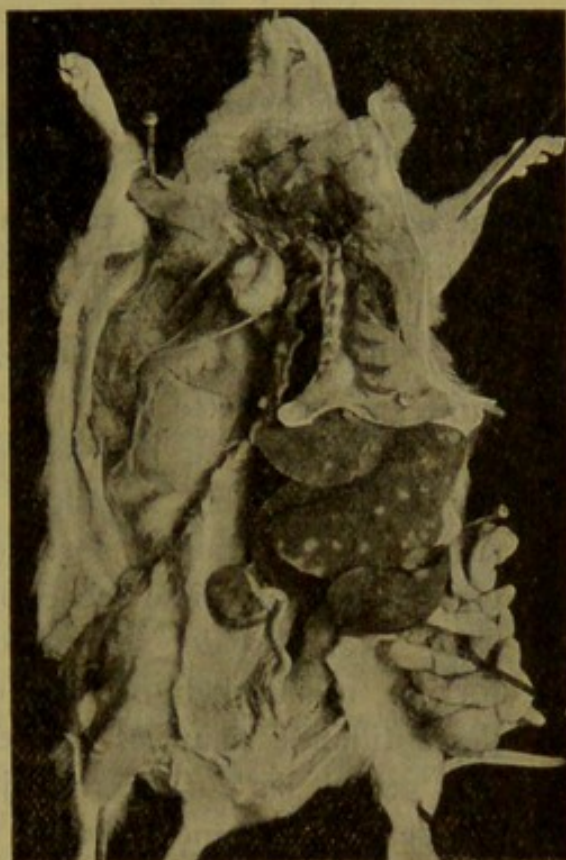


Fig. 6.

Fig. 5. -- *Metastaser af musesarkom.*

Tilhøre den inokulerede svulst. I nedre høire lungelap fortil sees en over hampefrøstor metastase. Leveren er forstørret, tæt gjennemsat med hvidlige svulstinfiltrater, ligeledes er milten forstørret, med endel naalehovedstore, hvidlige, prominierende svulstknuder.

Fig. 6. — *Metastaser af musesarkom.*

Tilhøre den inokulerede svulst. I høire axille en over ertstor svulstinfiltreret lymfekjertel. Forreste brystvæg er aabnet og dreiet om, saa sternums indre (bage). flade vender fortil. Nedad ved sternums rand sees en hampfrøstor svulstknude, som i fig. 4.

Leveren gjennemsat med graahvide naalehovedstore svulstinfiltrater, et par saadanne sees ogsaa i milten.

Tilhøre i peritonealhulen, i høide med milten, sees en ertstor, stilket svulstknude.

tilfælde (fig. 4 og 6) se eksempler herpaa, i et tilfælde saavel til axillarglandelen som til en glandel i forreste mediastinum. (Fig. 4.)

Fremdeles ser man metastatiske knuder af disse sarkomer spredt udover underlivshulen som multiple knuder i mesenteriet og under peritoneums parietale blad, med store svulstmasser under diafragma. (Fig. 4.) Videre er de fundet paa bagsiden af sternum som svulststrenger langs sternums rand (fig. 4 og 6), tilsvarende til forløbet af blod- og lymfekar paa dette sted.

Vi nævnte, at mikroskopiske metastaser i lungekarrene var overordentlig hyppige. I en vis modsætning hertil staar, at der kun i forholdsvis sjældne tilfælde finder en udvoksning af disse cellekonglomerater til større knuder sted. Nøiagtig det samme forhold er konstateret af Schmidt for de menneskelige karcinomer: i lungekarrene kan i de fleste tilfælde paavises masser af karcinomcelleembolier, og dog ser vi saa forholdsvis sjelden større lungeknuder. Vi vil senere komme tilbage til disse forhold, som er saa vigtige for forstaaelsen af metastaseringsprocessen.

Virulensstigning.

Ved at overføres fra dyr til dyr gennem rækker af generationer, hvorved stadig de hurtigst voksende tumores udvælges, synes svulsterne, ifølge Ehrlich's iagttagelser, i visse tilfælde at tiltage i virulens, saaledes at de nu slaar an paa et meget større procenttal af de podede dyr, ligesom ogsaa veksten sker langt hurtigere.

Istedetfor at man ved de første ganges overføring kun i nogle faa procent, op til 10—20 pct., af de podede dyr erholdt tumores, som begynder at vokse efter et par ugers inkubation, kan efter nogen tids overføring tumorudbyttet gaa op i 90—100 pct. af de podede mus, og svulsternes vekstenergi viser sig i den grad øget, at de nu allerede efter 8 dage danner nødstore tumores og efter 2—3 uger

tildels kan have naaet en størrelse, som ikke er langt fra at komme op mod selve musens størrelse.

For at gjøre os en forestilling om, hvilken veksthurtighed det her dreier sig om, vil vi sammenligne denne svulstvekst med den mest rapide cellevekst, vi kjender fra det normale liv: udviklingen af et foster. En mus gaar svanger 3 uger, den kan da føde op til 6 unger af omkring $1-1\frac{1}{2}$ gr.s vegt. $6 \times 1\frac{1}{2} = 9$ gr. synes at være det omtrentlige maximum af hvad normale føtale celler under de gunstigste omstændigheder kan bringe det til i 3 uger. Naar vi hermed sammenligner vore 3 ugers sarkomer, ser vi i mange tilfælde, at veksten ingenlunde staar tilbage for disse føtale celler. Vi har i flere tilfælde erholdt 9-10 gr. svulstmasse efter 3 ugers vekst, og hvis vi regner partiel cystiske svulster med, i ét tilfælde endog 11 gr. svulst paa ca. 3 uger. Naar man betænker, hvilke løse væv museungens organisme er opbygget af, medens denne svulstmasse kun bestaar af en blok af *tætpakkede celler*, synes svulstproliferationen endog at overgaa de føtale cellers vekst. Denne sammenligning gjør ikke noget krav paa videnskabelig nøiagtighed, da vi jo ikke kjender antallet af svulstkim, som har givet anledning til dannelsen af denne masse; den er kun et løst overslag for at give et indtryk af, hvilken enorm vekstenergi disse celler sidder inde med.

Der har været ført megen strid, om svulstcellerne var at anse som normale celler, eller om de, for at blive til svulstceller, maatte have erhvervet nye egenskaber. I dette tilfælde synes der ikke at kunne være tvil om, at jo tumorcellerne virkelig har erhvervet nye biologiske egenskaber, som paa det bestemteste adskiller dem fra alle normale udvoksede celler hos musen. Det er Ehrlich, som har fortjenesten af at have paavist denne virulensstigning; hans forklaring heraf, ligesom hans betragtninger over tumorvekst idethele, fortjener en nærmere omtale, og vil være nødvendige til forstaaelse af de undersøgelser, som senere skal refereres.

Ehrlich tænker sig, ifølge sin bekjendte teori, hver celle udstyret med *receptorer*, umættede affiniteter, som formaar at binde de molekylgrupper, der er nødvendige for cellens liv, vekst og formering. For at disse næringsmolekyler skal kunne fanges ind fra legemets safter, maa disse cellereceptorer have en vis *aviditet* for næringsstoffene. Ehrlich tænker sig nu cellernes normale vekst reguleret derved, at de forskjellige cellereceptorers aviditet er nøiagtig afstemt efter hinanden, saaledes at de gjensidig holder hinanden i ligevegt.

Hvorledes en tumorcelle fra først af opstaar, ved vi for tiden ingenting om, og det er temmelig ørkesløst paa det nuværende standpunkt at debattere de tænkelige muligheder; men naar nu engang en tumorcelle foreligger færdig i organismen, saa maa den for at kunne proliferere og give en tumor besidde en *relativt* højere aviditet for næringsstoffene end de andre legemsceller, for paa deres bekostning at kunne rive til sig det enorme kvantum næringsmolekyler, den behøver til sin ubegrænsede proliferation. Der maa, med andre ord, forat en tumor skal vedblive at vokse, bestaa en forskjel, et *differential mellem legemscellernes og tumorcellernes aviditet*, enten nu dette kommer istand ved en aviditetsøgning hos tumorcellerne eller ved en aviditetsformindskelse hos de øvrige legemsceller.

Da Ehrlich ved at pøde celler fra spontansvulster paa andre mus kun i ganske faa tilfælde (gjennemsnitlig kun et par pct.) faar disse celler til at vokse i den fremmede organisme, slutter han heraf, at cellerne i de spontane svulster som regel ikke besidder nogen særlig øget aviditet, sammenlignet med cellerne hos gjennemsnittet af de podede mus. Naar ikke destomindre disse celler i *en* museorganisme har kunnet vise ubegrænset tumorvekst, saa søger Ehrlich forklaringen hertil i, at der i denne organisme sandsynligvis har foreligget en *nedsat aviditet* hos de øvrige celler i forhold til tumorcellernes aviditet.

Ud fra denne idé kan tænkes en forklaring for, at

cancer fortrinsvis optræder hos ældre individer, hvor vi vel kan antage, at samtidig med begyndende regressive forandringer de forskellige cellegrupperes aviditet idethele er nedsat.

Ved fortsatte overføringer gennem flere generationer ændres svulstcellernes forhold, som før nævnt, idet nu saavel svulsten slaar an hos et stort procenttal af de podede mus, ligesom ogsaa vekstenergien betydelig øges. Ehrlich forklarer dette derved, at ved methodisk at søge ud og kun overføre de mest virulente svulster, hos hvis celler vi maa forudsætte den største aviditet, opnaar man ved *«kunstigt udvalg»* at øge cellereceptorernes aviditet ad maximum, saa at disse svulstceller nu er istand til i hvilken-somhelst museorganisme at rive til sig næringsmolekylerne uden hensyn til de øvrige cellers aviditet.

Visse andre iagttagelser synes at støtte denne Ehrlich's antagelse, at disse svulsters virulens for den væsentligste del beror paa en forøgelse ad maximum af receptorernes aviditet. Svulsttransplantationerne har vist sig at følge de samme love, som gjælder for transplantationer overhovedet: de er kun mulige inden dyr af samme eller meget nærstaaende arter. I overensstemmelse hermed lader disse tumores sig kun overføre paa mus. Naar nu Ehrlich poder sine virulenteste svulster (sarkomer) paa rotter, viser det sig, at selv paa denne fremmede art kan de indførte tumorceller til en begyndelse vokse og formere sig; der dannes i løbet af 5—6 dage en pølseformig tumor, der mikroskopisk ser ganske ud som en tumor af samme alder paa en hvid mus. At det virkelig dreier sig om en assimilation af næringsstoffer fra rottens organisme, anser Ehrlich, efter den størrelse, disse svulster opnaar, for aldeles sikkert. Dette forhold, at disse tumorceller endog er istand til at assimilere næringsstoffer og proliferere hos en fremmed art, hos hvem de efter de almindelige love for transplantation ikke skulde kunne vokse, synes at tale sterkt for, at disse celler besidder en i høi grad øget aviditet for næringsstoffer.

Denne antagne maximale aviditet er dog ikke nok til at svulsten skal kunne udvikle sig videre i rotteorganismen, som den gør det hos mus. Medens nemlig de første 5—6 dage svulstcellernes udvikling er lige i de to dyrearter, indtræder fra omkring 6te dag en indgribende forandring, idet nu rottesvulsten ophører at vokse og raskt resorberes, medens musetumoren fortsætter sin grænseløse vekst.

For at forklare denne høist paafaldende forskjel, drager Ehrlich frem en interessant parallel med visse mikrober, f. eks. influenzabacillen, der for at vokse kræver smaa mængder af bestemte stoffe, in casu hæmoglobin, tilsat næringssubstratet. Paa samme maade antager Ehrlich, at der til sarkomcellernes udvikling foruden de banale næringsstoffer kræves smaa mængder af et bestemt X-stof, som kun forekommer i museorganismen, derimod ikke hos rotterne. Den ringe mængde af dette stof, som er tilstede i de oprindelig indpodede masser, er nok til at svulstcellerne kan udvikle sig de første 5—6 dage; at de desuden kan assimilere næringsstoffer fra rottens organisme, derfor taler den rigelige vekst i denne tid. Derimod, naar dette medbragte stof er opbrugt, kan den videre udvikling af svulstcellerne i rotteorganismen ikke længer finde sted, paa samme maade, som influenzabacillen ophører at vokse paa agar, naar de spor af blod, som kan have fulgt med ved den første udsæd, ved videre overføringer er borte. At der ikke kan være tale om celleopløsende stoffer i rottens serum til forklaring af dette forhold, gjør Ehrlich derved sandsynligt, at han paa 6te dag, naar rottetumoren har naaet sin høieste udvikling og staar i begreb med at resorberes, poder svulstcellerne fra rotte tilbage paa mus og herved iagttager, at cellerne ingenlunde er blevet afsvækkede i rotteorganismen, men, overført til museorganismen igjen, udfolder den samme enorme vekstenergi som tidligere.

Dette er hovedtrækkene af Ehrlich's interessante betragtninger over tumorvekst og fremmede arters immunitet

ligeoverfor tumorcellerne. Denne immunitet, som ifølge Ehrlich's anskuelser beror paa mangelen af et specifikt «vekststof», benævner han *atreptisk immunitet* (af α og τροφω = ernære) i modsætning til de sedvanlige former af aktiv og passiv bakterieimmunitet.

*

Det experimentelle cancerstudiums maal er, foruden at uddybe vor kundskab om de gaadefulde celleprocesser, som fører til cancer, i første linie et praktisk: at studere midlerne til at modstaa eller helbrede sygdommen. Af bakteriologien har vi lært, at en effektiv modstand mod en sygdom bedst baseres paa organismens egne naturlige resistensmidler. Et nøie kjendskab til disse sidste vil derfor for den begyndende experimentelle cancerforskning være uomgængelig nødvendigt.

Naturlig svulstresistens hos mus¹⁾.

Studiet af immunitetsforholdene forlanger først og fremst et høit-virulent podemateriale. Saalænge man arbeider med mindre virulente stammer, f. eks. spontansvulster, ser man, at de fleste mus er immune mod disse svulster. Noget lignende gjælder Jensen's karcinom, som selv i Jensen's egne eksperimenter paa danske mus kun slog an i 40—50 pct. Ved forsøgene paa at overføre dette karcinom paa andre stammer, som det i de forskjellige laboratorier er blevet forsøgt, af Bashford paa engelske mus, af Michaelis paa Berliner-mus, af Borrel og forf. paa franske og russiske mus, viste der sig overalt i begyndelsen store vanskeligheder ved at faa dette karcinom til at slaa an paa

¹⁾ Det efterfølgende afsnit er et resumé af en artikel, der samtidig er under trykning i Tyskland, som et arbeide fra Kgl. Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a/M (direktør: Geh.Med.-Rat Prof. P. Ehrlich) og Rigshospitalets pathologisk-anatomiske institut i Kristiania (direktør: Prof. dr. med. F. Harbitz).

disse fremmede stammer, et forhold, som tildels bedredes noget ved fortsatte overføringer.

Ehrlich forklarer dette forhold ud fra, at disse svulst-cellers receptorer ikke besidder nogen maximal aviditet, ifølge heraf kun er istand til at vokse hos et faatal af mus.

Man skulde nu vente, at de Ehrlich'ske høit-virulente svulster, som slaar an i 90—100 pct. af de podede dyr, ja endog for en tid vokser i rotteorganismen, og for hvis celler vi har antaget en maximal aviditet, i kraft af denne ikke skulde lade sig paavirke af smaa forskjelligheder ved musene, men vokse ensartet hos alle mus.

De efterfølgende undersøgelser er anstillede med en af Ehrlich's sarkomstammer, som prof. Ehrlich var saa venlig at overlade mig til fortsættelse af endel undersøgelser, som var paabegyndt i hans institut. Dette materiale gav i Ehrlich's institut 90—100 pct. udbytte. Da jeg nu forsøgte at føre dette høit-virulente materiale videre i her-værende pathologiske Institut paa en anden musestamme, opnaaede jeg i begyndelsen kun meget ringe udbytte, saa at jeg i flere maaneder havde min fulde hyre med at holde materialet ilive. Da jeg nu overførte dette tilsyneladende lidet virulente materiale paa en anden stamme (den samme, som var benyttet i Ehrlich's institut), blev jeg meget overrasket ved med én gang igjen at erholde 100 pct. udbytte. Dette bragte mig til at forsøge dette materiale paa flere forskjellige stammer; fremgangsmaaden har stadig været den, at jeg *med samme podemasse* og saavidt muligt med *samme kvantum heraf* poder paa samme tid nogle mus af den mest modtagelige stamme (Berliner-mus), for at overbevise mig om materialets godhed, og ligesaa mange mus af den stamme, jeg vil undersøge. For at faa saa ensartede resultater som muligt, vælger jeg, saavidt muligt, *unge mus af samme alder*.

Det viser sig nu, at medens jeg omtrent konstant opnaar svulster hos samtlige podede mus af Berliner-stammen, er udfaldet for de forskjellige andre stammer høist veks-

lende. Som prægnante eksempler herpaa vil jeg anføre enkelte sider af min forsøgsprotokol:

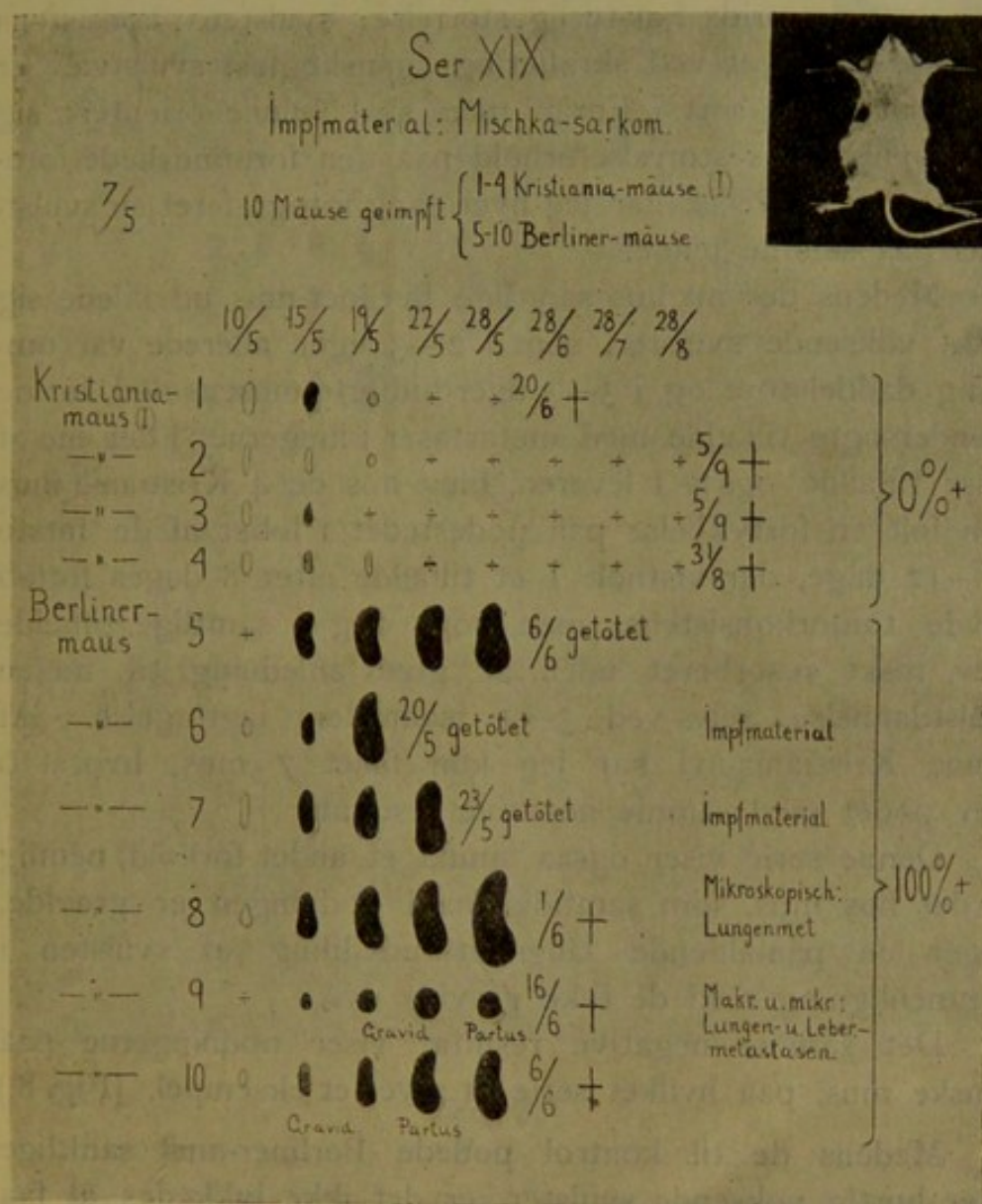


Fig. 7.

I den foreliggende serie 19 er 7de mai 4 unge mus fra en liden Kristiania-avl og 6 Berliner-mus podede med samme mængde af det samme podematerial (fra et 18 dage

gl. sarkom paa en Hamburger-mus). Musene er undersøgt 10de mai, 15de mai o. s. v. De svulster, som føles at udvikle sig, er for hver gangs undersøgelse i protokollen gjengivet i omrids i naturlig størrelse; svulstens konsistens er søgt gjengivet ved skraffering; ganske fast svulstvær er betegnet med sort. Forat man skal kunne orientere sig over svulsternes størrelseforhold paa den formindskede fotografiske gjengivelse, har jeg hver gang fotograferet en svulst-mus paa samme plade.

Medens der nu hos samtlige Berliner-mus udviklede sig raskt voksende svulster, som i 2—3 uger allerede var omkring daddelstore og i 3—5 uger hidførte musens død, for de 2 undersøgte tilfælde med metastaser i lungerne, i det ene af disse tilfælde ogsaa i leveren, blev hos de 4 Kristiania-mus kun følt en fortykkelse paa podestedet i løbet af de første 10—12 dage, der vistnok i et tilfælde efter 8 dages forløb havde tumorkonsistens, men som dog i samtlige tilfælde blev raskt resorberet uden at give anledning til nogen svulstdannelse, selv ved 3—4 maaneders iagttagelse. Af denne Kristiania-avl har jeg kun faaet 7 mus, hvoraf 6 blev podet med samme negative resultat.

Denne serie viser ogsaa smukt et andet forhold, nemlig at der hos mus, som samtidig med podningen er gravide, følger en paafaldende langsom udvikling af svulsten i sammenligning med de ikke gravide dyr.

Det samme negative resultat viser podningerne paa danske mus, paa hvilket serie 51 giver et eksempel. (Fig. 8.)

Medens de til kontrol podede Berliner-mus samtlige viser hurtig voksende svulster, er det ikke lykkedes at faa svulsten til at vokse hos de danske mus. Af disse mus har jeg hidindtil podet 18 med samme negative resultat, dog er i samtlige tilfælde i de første 8 dage en fortykkelse at føle paa podestedet, som i flere tilfælde er langt sterkere fremtrædende, end i denne serie var tilfældet. De danske mus, som har været tidligere podet med Jensen's karcinom, forholder sig ikke væsentlig forskjellig herfra.

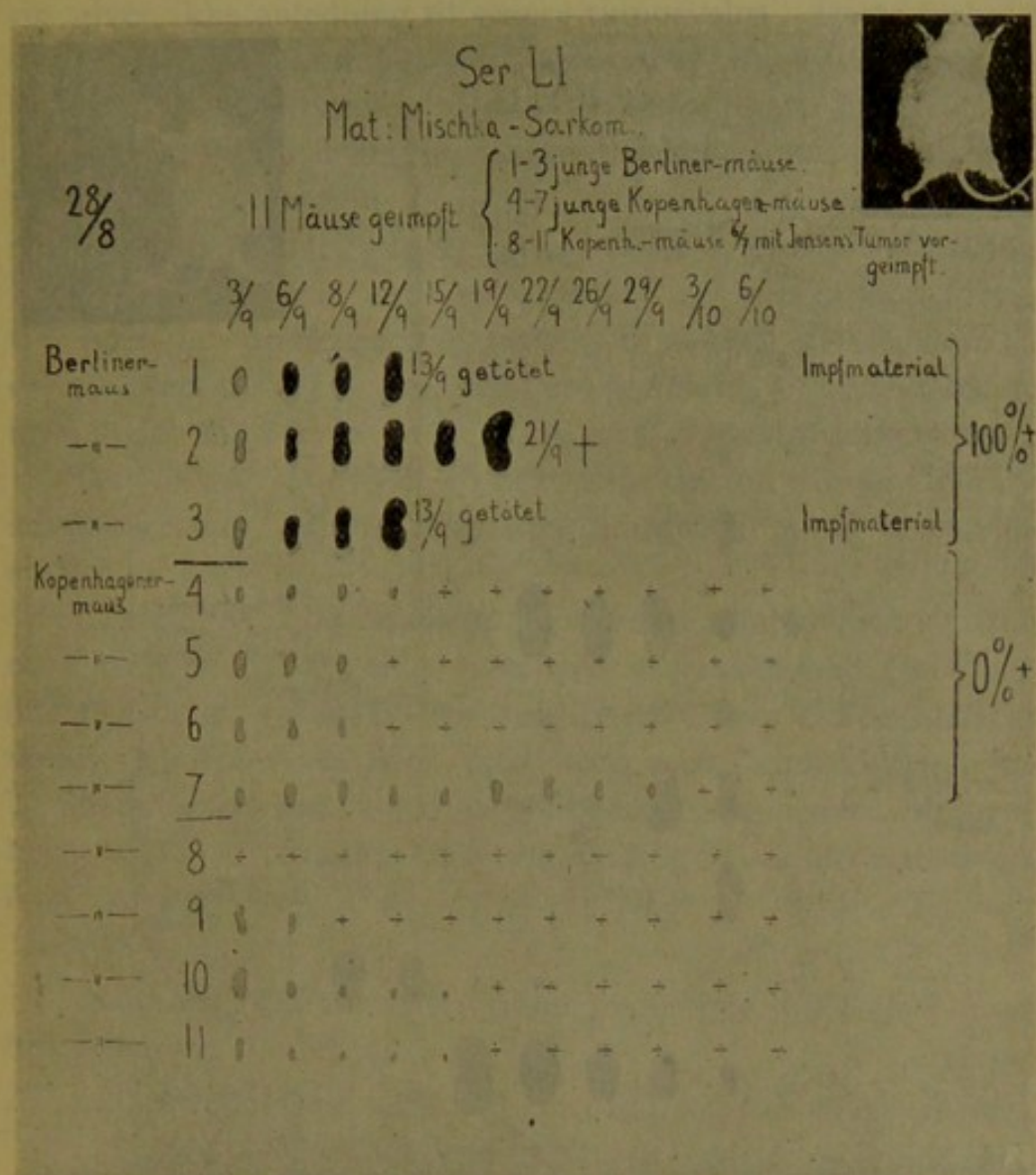


Fig. 8.

Mere modtagelig end de to nævnte stammer er vor Hamburger-stamme, hvoraf jeg hidindtil har podet 143 mus. Serie 17 kan tjene som typisk eksempel paa disse podninger. (Fig. 9.)

Naar jeg poder 4 Hamburger- og 4 Berliner-mus med samme mængde af samme materiale, faar jeg som sedvanlig hos samtlige Berliner-mus uophørlig voksende svul-

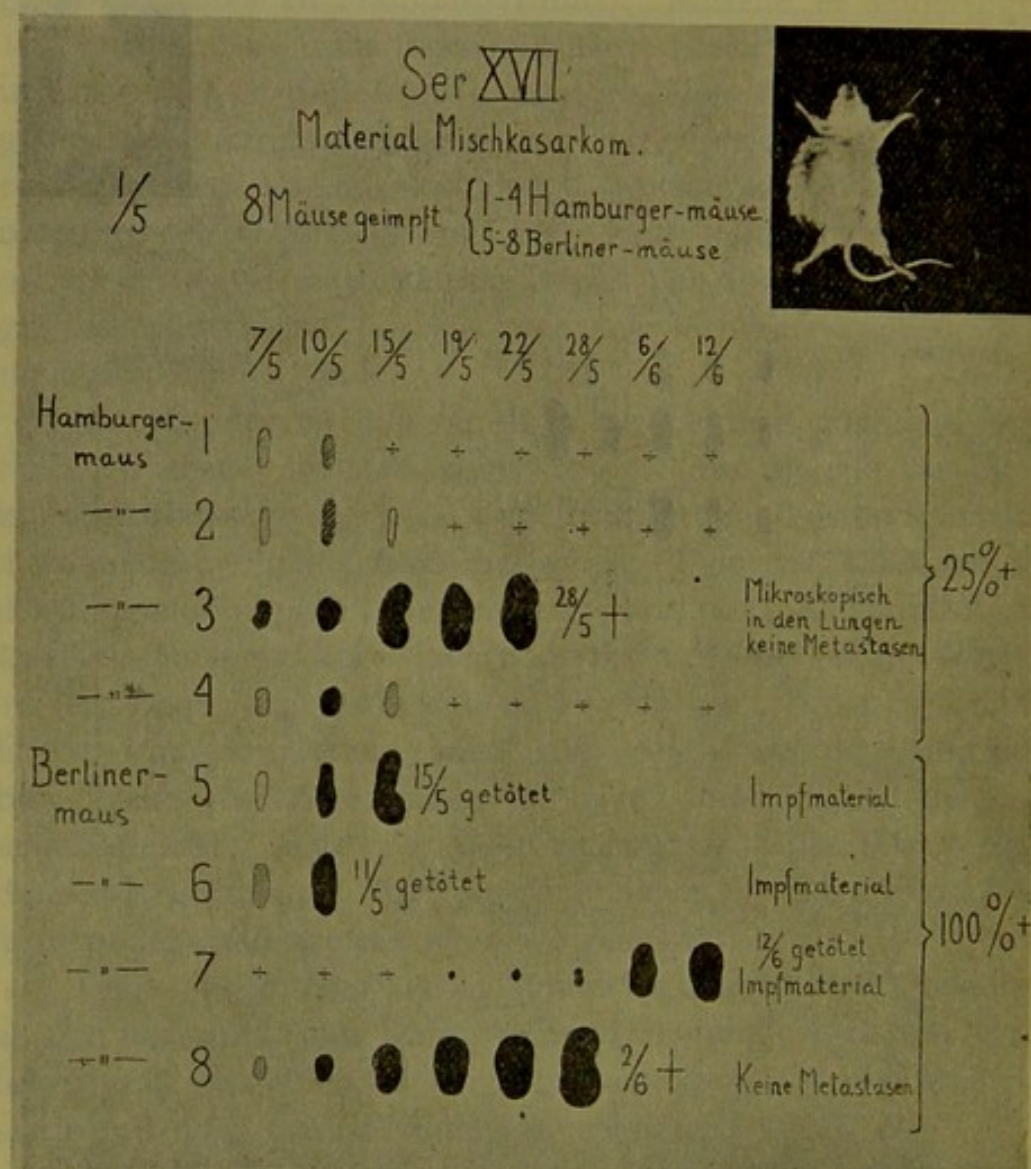


Fig. 9.

ster, medens der kun hos én af de 4 Hamburger-mus udvikler sig en saadan egte svulst. Hos de øvrige føles vistnok i de første 10—14 dage en begyndende svulstlignende fortykkelse paa podestedet, som neppe lader sig adskille fra den begyndende vekst hos Berliner-musene, i ét tilfælde paa 10de dag har fuld tumorkonsistens; men efter 10—15 dage resorberes disse knuder fuldstændig

og giver ikke anledning til senere tumorvekst. Dette forhold er omtrent konstant hos alle disse mus, i begyndelsen en tilsyneladende normal vekst af svulstcellerne, og først fra 10de—12te dag, eller i mange tilfælde endnu senere, indtræder en resorption i de $\frac{3}{4}$ af tilfældene, medens svulsterne kun i ca. 25 pct. vedbliver at vokse. Med denne Hamburger-stamme har jeg arbeidet ret meget den første tid uden at opnaa nogen tydelig tilpasning af svulsten til denne stamme ved overføringer gennem 5 generationer, idet podeudbyttet er omtrent blevet det samme (ca. 25 pct.).

Denne serie viser os et tilfælde af tardiv svulst-udvikling, som ved disse svulster kun forekommer temmelig sjelden.

Endnu en 4de stamme er blevet undersøgt; det er mus fra Ullevaal sygehus, som ved elskværdighed fra sygehusets side er stillet til vor raadighed. Hvor denne stamme skriver sig fra vides ikke med sikkerhed, sandsynligvis fra Tyskland, men har ialfald været dyrket nogle aar ved sygehuset. Denne stamme er ret ømfindtlig, svulsterne slaar an i ca. 50 pct.

*

Naar jeg sammenfatter disse podninger i korthed, saa har resultatet været:

Af 128	podede	Berliner-mus.....	124	svulster = ca. 97 pct.,
« 143	—	Hamburger-mus...	34	— = « 24 «
« 18	—	Kjøbenhavner-mus	0	— = 0 «
« 6	—	Kristiania-mus (I)...	0	— = 0 «
« 15	—	— (II) (Ullevaal)		
			7	svulster = ca. 47 «

*

Det fremgaar heraf, at ogsaa de høit-virulente Ehrlich'ske sarkomer influeres i høi grad af smaa konstitutionelle forskjelligheder ved musene. Det viser sig, at en svulsts virulens ikke er noget absolut, men kun et relativt begreb, i høieste grad afhængig af den musestamme, vi

benytter til podning. Den samme svulst, som ligeoverfor vor Berliner-stamme viser en enorm vekstenergi og slaar an i 100 pct., forholder sig ligeoverfor andre stammer, f. eks. danske mus, Kristiania-mus (I), som et helt uskyldigt agens.

Der spiller øiensynlig ved den experimentelle kræft-overførelse 2 faktorer ind:

- 1) den overførte celledes egenskaber,
- 2) vertens konstitution,

og denne sidstes betydning træder ved de anførte eksperimenter paa det tydeligste frem.

Men desuden viser disse serier et andet merkeligt forhold. Hos omtrent samtlige podede mus, ogsaa dem, hos hvem svulsten ikke «slaar an», iagttager vi i den første uge en fortykkelse paa podestedet. I mange tilfælde naar denne ikke større dimensioner, end at det synes til nød at kunne forklares som en betændelsesagtig reaktion af det omgivende væv (alle inficerede serier er helt ladet ud af betragtning). Men i talrige tilfælde vokser denne fortykkelse paa podestedet langt ud over, hvad der kan forklares paa denne maade, og viser sig som optil hasselnødstore knuder af fast tumorkonsistens, af samme størrelse og konsistens som de jevnaldrende svulster paa Berliner-musene og viser sig ogsaa i tilfælde, hvor sektion er foretaget, ved makro- og mikroskopisk undersøgelse at bestaa af tumurvæv.

Det er først i det senere forløb, at forskjellen mellem modtagelige og ikke modtagelige stammer kommer frem. Medens nemlig svulsten hos Berliner-musene vokser uophørlig videre i samtlige tilfælde, resorberes den dannede svulstknude igjen hos andre stammer.

Vi kjender her igjen det samme forhold, som af Ehrlich er konstateret for podninger paa rotter, kun at veksten i disse tilfælde kan gaa længere end til 5—6 dage. Vi har i vore serier alle overgange fra lette fortykkelser, som ikke med sikkerhed kan adskilles fra betændelsesagtige

reaktioner omkring det indførte svulstvær, til tilfælde, hvor veksten naar hasselnøds eller spansknøds størrelse for saa at resorberes, indtil endelig, i meget sjeldne tilfælde, endnu større, gennem flere uger yppig voksende tumores, som uden kjendt aarsag begynder at gaa tilbage og resorberes uden spor. Et eksempel af denne rigtignok meget sjeldne art viser fig. 11, serie 67, no. 9, os, dennegang hos en Berliner-mus; et andet lignende tilfælde saa vi hos en sarkom-mus, som var sendt os som podemateriale fra Ehrlich's institut; tumor voksede til vel mandelstørrelse, for saa hurtig at resorberes uden spor. At der i disse tilfælde foreligger virkelig svulstproliferation og ikke bare betændelsesagtige processer er saa sikkert, som det af det makroskopiske fund overhovedet er muligt at fastslaa dette; i det i serie 67 gjengivne tilfælde forelaa en 3 cm. lang og 1—1½ cm. tyk pølseformig, *fast* tumor; resorptionen sker uden abscessdannelse.

*

Før vi gaar videre, skal vi kort omtale endel eksperimenter, hvor vi har søgt samtidig at studere 2 *forskjellige svulsters forhold* ligeoverfor de samme musestammer. (Fig. 10.)

Naar jeg blander Jensen's karcinom og Ehrlich's sarkom, en kraftig voksende svulst af hver, malet sammen paa kjødkværn og bagefter paa det intimeste rørt sammen, og saa sprøiter samme mængder af denne masse paa, f. eks. som i foreliggende serie, 6 Berliner-mus og 6 Kjøbenhavner-mus, saa opnaar jeg hos samtlige Berliner-mus yppig voksende svulster, medens Kjøbenhavner-musene foruden den tidligere nævnte fortykkelse paa podestedet, som i løbet af 2 uger igjen resorberes, foreløbig synes at give et negativt resultat. Først i slutningen af 3die uge begynder hos en af Kjøbenhavner-musene et par smaa knuder at udvikle sig til en tumor, der saavel ved sin paafaldende haarde konsistens og knollede overflade som derved, at

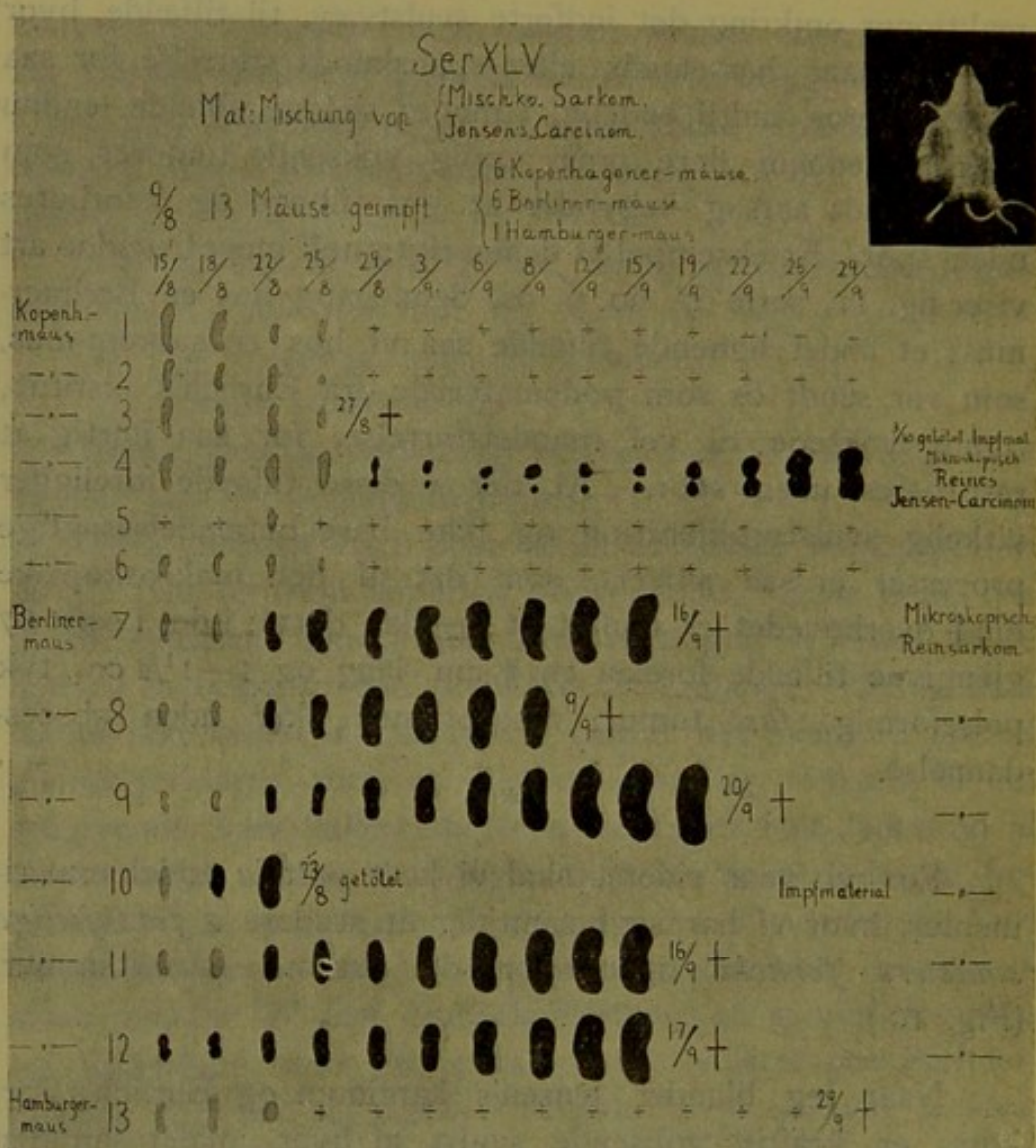


Fig. 10.

den forblev bevægelig under huden og ikke straks fixeredes til denne, som sarkomerne pleier, allerede klinisk gav sig tilkjende som en Jensen-svulst. Naar jeg nu undersøger disse tumores mikroskopisk, finder jeg, at denne tumor paa Kjøbenhavner-mus udelukkende viser et *typisk Jensen-karcinom*, uden spor af sarkomtilblanding, medens samtlige 6 tumores, som er vokset paa Berliner-mus, viser sig som *rene sarkomer*, uden spor af tilblandet karcinomvæv.

Denne serie illustrerer godt, at det ikke er generelle konstitutionsfeil, som gjør en stamme modtagelig i samme grad for alle svulster, men ganske specielle, strengt specifikke faktorer, som tillader udviklingen af en bestemt svulst, medens den samme organisme ligeoverfor andre svulstformer kan være helt immun. Paa samme tid som Kjøbenhavner-stammen er modtagelig for karcinomet, er den immun for sarkomet, og omvendt er Berliner-stammen i høieste grad sensibel for sarkomcellerne, men helt immun for karcinomets elementer.

Paa lignende maade har jeg podet Ullevaal-mus og Hamburger-mus, som begge er noget modtagelige for sarkomet, men ikke synes videre modtagelige for Jensen's svulst med samme blanding. Resultatet blev kun, at der i et tilfælde hos en Ullevaal-mus udviklede sig en tumor, hvori der ved den nøiagtigste mikroskopiske undersøgelse ikke kunde paavises spor af karcinom, men som derimod bestod af rent typisk sarkomvæv.

Det er klart, at for at 2 svulster kan forholde sig saa forskjellig, maa der være indgribende differencer mellem dem. Det følgende forsøg viser ogsaa, at saa er tilfældet. (Fig. II.)

Naar jeg poder 5 Berliner-mus med Jensen's karcinom, resorberes podemassen fuldstændig og jeg erholder ingen svulst. I analogi med Ehrlich's immuniseringsresultater, som vi senere skal omtale, skulde man vente, at der efter denne podning kom en øget resistens ligeoverfor andre svulster. Naar jeg nu 3 uger senere prøver disse mus med sarkom, viser det sig, at denne svulst vokser ligesaa let hos de forud med Jensen's tumor podede mus som paa kontrolmusene. Dette forhold er fuldstændig forskjelligt fra, hvad Ehrlich har fundet ved podning med flere af sine karcinomstammer eller endog med lidet virulente spontan-svulster; i disse tilfælde indtræder almindelig en udtalt immunitet ligeoverfor den paafølgende podning. Naar nu Jensen's tumor viser sig saa blottet for immuniserende evne

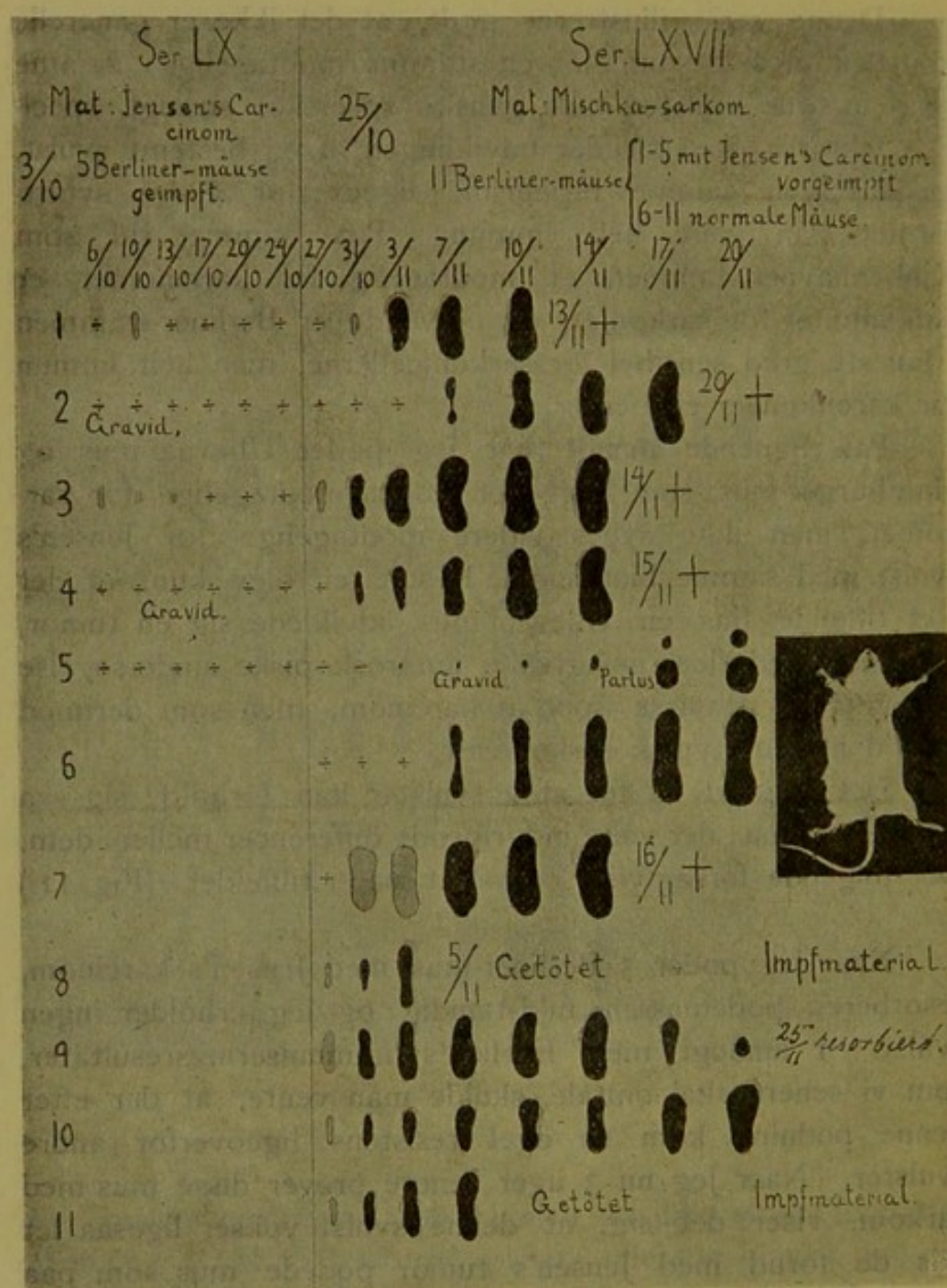


Fig. 11.

ligeoverfor sarkomet, kan dette kun forklares derved, at væsentlige molekylgrupper i de to tumores er forskjellige, eller, ifølge Ehrlich's teori, at de to tumores har helt forskjellige receptorer.

*

Naar vi nu skal gjøre os rede for, hvorpaa denne naturlige immunitet hos visse musestammer beror, ligger det efter analogier fra bakteriologien og læren om cytolysinerne først og fremst nær at tænke paa antistofte i serum, som kunde virke opløsende paa cancercellerne eller ialfald hindre deres udvikling, ligesom man kjender hæmolysiner i normalt serum. Det ligger saameget mere nær at tænke paa saadanne stoffe, som det allerede af Jensen og end mere ved Ehrlich's interessante immuniseringsforsøg er i høi grad gjort sandsynligt, at saadanne stoffe findes i den kunstig immuniserede organisme.

Hvis nu den naturlige svulstimmunitet hos mus be-roede paa saadanne stoffe, skulde vi vente at kunne paa-vise dem i serum og ved injektion af større mængder serum fra resistente stammer tydelig at kunne nedsætte Berliner-musenes modtagelighed.

Dette er imidlertid ikke lykkedes mig. Naar jeg dekapiterer 12 Hamburger-mus, opfanger alt blod i et sterilt kar og, naar serum er afsat, paa 3die dag sprøiter 0.5 cm³ serum paa hver af 8 Berliner-mus og nu 12 timer efter poder disse 8 mus + 8 kontrolmus, der ikke har modtaget noget serum, med samme sarkommasse, erholder jeg i dette tilfælde ingen forskjel i modtagelighed hos de 2 grupper, idet svulster hos samtlige udvikler sig paa samme maade.

Det samme er tilfældet, naar jeg istedetfor Hamburger-mus tager de langt mindre modtagelige Kjøbenhavner-mus; serum fra 16 Kjøbenhavner-mus, som tidligere har været podet med Jensen's svulst, sprøites i dose af 0.5 cm³ paa 5 unge Berliner-mus, samtidig podes disse mus med sarkom¹⁾. Fra samme kasse, hvorfra jeg tager disse 5 mus, tager jeg 5 andre mus, af samme alder og størrelse og født af samme forældre, og poder dem til kontrol med samme svulst-

¹⁾ Til alle disse podninger er brugt forholdsvis store doser sarkommasse, ca. 0.1—0.2 gr.

masse, men uden serum. Resultatet ser De paa den demonstrerede planche:

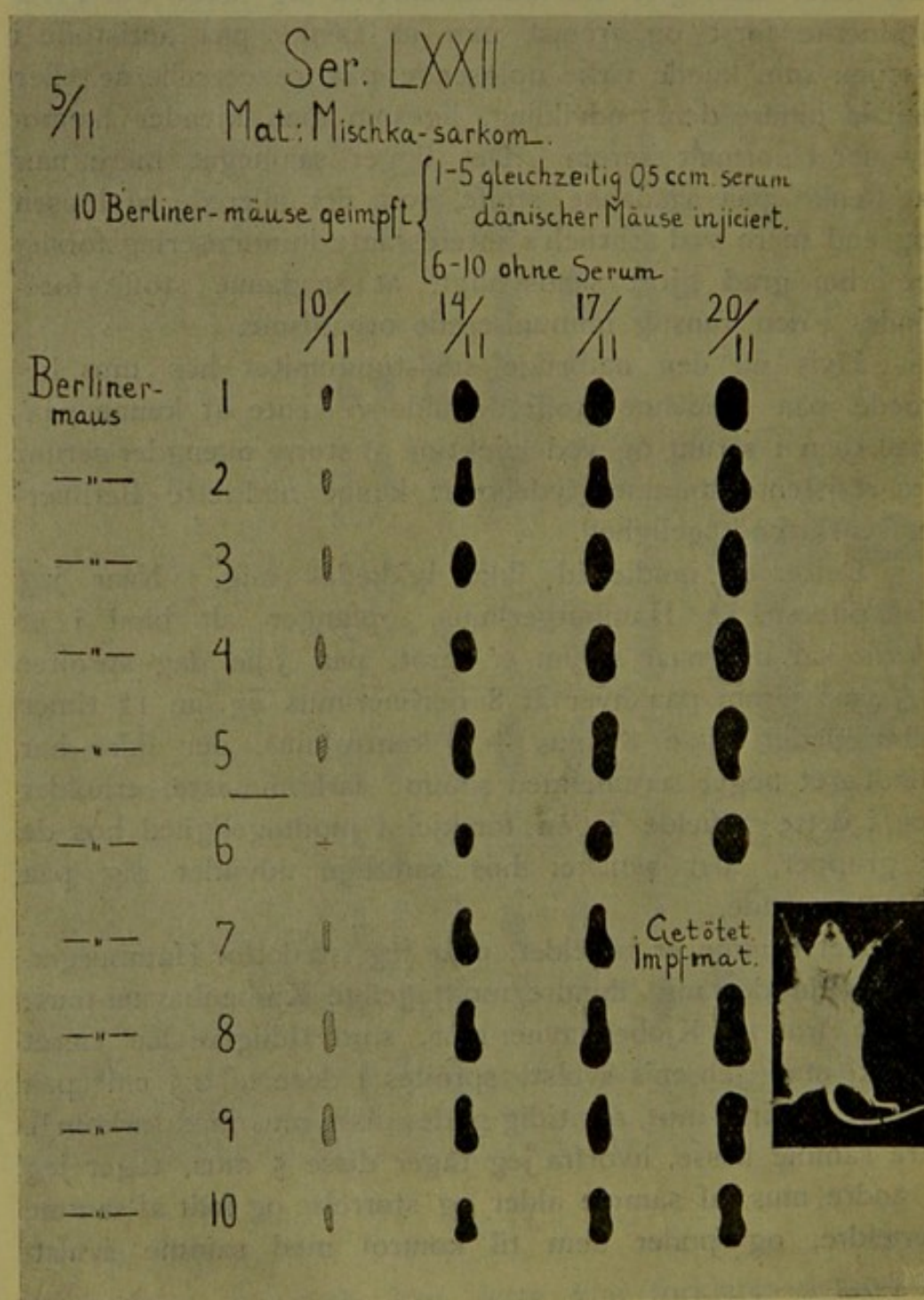


Fig. 12.

Hos samtlige disse mus udvikler der sig tumores med nøiagtig samme veksthurtighed hos de serumbehandlede dyr som hos kontroldyrene. Nogensomhelst indflydelse af serum synes i dette tilfælde udelukket, det skulde da være, at man muligens finder, at svulsterne udvikler sig raskere hos de serumbehandlede dyr.

I disse forsøg er rigtignok ikke taget hensyn til, at der kan tænkes den mulighed, at der ved den efterfølgende sarkompodning er brugt for store mængder podematerial, til at dette kan neutraliseres af smaa mængder antistoffer i det normale serum. Jeg vil ved fortsatte eksperimenter tage specielt hensyn til dette punkt, men det synes dog rimeligt, at selv om kun en liden del af podematerialet sattes ud af virksomhed ved antistoffer i serum, det da vilde være muligt at opdage, at disse tumores ialfald udviklede sig noget langsommere, men, som De ser, er ikke den ringeste forskjel at konstatere.

Mine forsøg er vistnok endnu ikke talrige nok for at kunne tillade en endelig dom, men det synes efter det, som hidindtil foreligger, ikke overveiende sandsynligt, at den normale svulstimmunitet hos mus skyldes tilstedeværelsen af antistoffer i serum, men derimod fuldt paa krævet at søge efter andre forklaringsmuligheder herfor.

*

Vi har allerede sagt, at den prolifération af svulstcellerne, som finder sted i den første tid, i høi grad er analog med den af Ehrlich ved podning paa rotter konstaterede vekst. Det ligger da nær at forsøge Ehrlich's forklaring af rotte-immuniteten paa vore iagttagelser. Som nævnt, antager Ehrlich et specifikt x-stof, som er nødvendigt for svulstcellernes prolifération, og som findes i den ene dyreart, men mangler hos den anden. For de nævnte forsøg med blanding af Jensen-karcinom og Ehrlich-sarkom paa Berliner-mus og Kjøbenhavner-mus synes i virkeligheden den Ehrlich'ske forklaring meget tiltalende: sarkom-

cellerne forlanger visse stoffe, som kun findes hos Berliner-stammen, derimod ikke hos Kjøbenhavner-musene; omvendt trænger karcinomet ganske andre stoffe, som kun findes hos de danske mus. Vor paavisning af, at sarkom- og karcinomcellerne er biochemisk forskellige, udstyret med forskellige receptorapparater, stemmer ogsaa ganske godt hermed.

Saa sandsynlig denne aandfulde forklaring er, hvor det gjælder 2 saa forskellige organismer som mus og rotte eller til nød 2 saa forskellige musestammer som Berliner- og Kjøbenhavner-mus. saa synes det os dog meget vanskeligt herved at forklare den forskjel, vi er vidne til mellem dyr af samme stamme. Og naar tumorcellerne hos ét dyr udvikler sig i 6 dage, hos et andet i 12, hos et tredje i 18, før veksten ophører og cellerne resorberes, saa synes det ikke naturligt at antage dette forhold beroende paa mangel eller tilstedeværelse af et bestemt stof. Her synes mere komplicerede forhold at spille ind.

*

Den experimentelle kræft indtager en særegen stilling ligeoverfor alle andre experimentelle sygdomme. Det er overalt erkjendt, at en experimentel tumor i det væsentlige er at opfatte som *en kultur af svulstceller i den podede mus's organisme*. Musen spiller herved foreløbig en ret passiv rolle, den tjener os kun som *næringssubstrat*, paa hvilket vi dyrker vore svulstceller, — kun at dette nærings-substrat selv er et levende væsen, som bruger til sin egen stofveksel lignende stoffe som de, svulstcellerne trænger.

Vi kan da til forklaring af den naturlige resistens anskue forholdet paa en af to maader: enten holder vi fast ved billedet af en kultur, hvorved næringssubstratets kemiske sammensætning stadig spiller en stor rolle for, hvorvidt cellekulturen lykkes eller ei, eller vi kan i overensstemmelse med Ehrlich's betragtninger anskue det mere under formen af en kamp om næringsmolekylerne mellem svulstcellerne

og legemscellerne; kun i det tilfælde, at svulstcellernes aviditet for disse næringsstoffer er relativt højere end vedkommende mus's egne celler, vil svulstcellerne kunne udvikle sig til en tumor. Vi ser nu af Ehrlich's erfaringer fra overføring af spontantumores, at disse svulster i begyndelsen overføres vanskelig, senere ved overføringer *inden samme stamme* stadig lettere, indtil man hos disse mus faar svulsten til at slaa an i 100 pct. Men samtidig viser virulensen sig overfor mus af andre stammer ikke væsentlig øget. Vistnok viser sig i en række tilfælde en begyndende proliferation af svulstcellerne, men en blivende vekst kan ikke finde sted, og forsaavidt forholder disse høit-virulente svulster sig ligeoverfor andre stammer omtrent som de spontantumores, vi gik ud fra.

Det ligger da nær at antage, at «virulensen» i det væsentlige beror paa en tilpasning af svulstcellerne til bestemte kulturforhold hos den enkelte musestamme. Vi ser af de citerede eksperimenter, at disse forhold kan variere endel hos forskellige musestammer, og den tumorcelle, som ved tilpasning af sine receptorer efter den ene stammes aviditetsforhold er blevet istand til her at assimilere de nødvendige næringsstoffer paa de andre cellers bekostning, behøver derfor ikke eo ipso at have sine receptorer saa afstemt, at de, overført i en anden, noget forskjellig organisme, her med held kan konkurrere med denne organismes celler om de til tumorcellens vekst nødvendige næringsmolekyler.

Den naturlige svulstresistens hos visse musestammer skulde efter dette være en slags *atreptisk immunitet* — for at bibeholde Ehrlich's udmerkede udtryk — begrundet deri, at svulstcellerne ikke kan kultiveres i organismer, for hvis ernæringsforhold de ikke er nøiagtig akkommoderet.

*

Man kunde nu tro, at den naturlige svulstimmunitet hos mus, som vi i det forangaaende har vist eksempler paa, kun beroede paa konstante stamme- eller race-eiendommelig-

heder ved musene. Men nu synes visse iagttagelser at vise, at det ikke alene er denneslags forhold, som kan spille en rolle, men ogsaa andre, mere labile faktorer hos dyr af samme stamme.

Den mest paafaldende iagttagelse er følgende:

Da jeg forlod Ehrlich's institut midt i december 1905, var Geheimrat Ehrlich saa velvillig, foruden det nævnte sarkommateriale, endnu at give mig med endel normale mus fra institutet for at benytte dem til podning, indtil jeg kunde komme i orden i herværende institut. Disse mus blev ikke straks benyttet, men opbevaret som en helligdom, for med tiden af disse dyr at avle frem en særlig modtagelig stamme. Først 3 maaneder senere, 15de marts, blev 6 af disse mus podet med høit-virulent materiale, som kom direkte fra Ehrlich's institut. Til min forbauselse slog kun én tumor an hos disse mus, medens der hos de andre efter en begyndende vekst, som hos 2 mus dannede hasselnødstore faste knuder, indtraadte fuldstændig resorption. Næste gang blev 20de juni 3 *ganske unge* mus fra samme stamme podet med virulent materiale med negativt resultat. Senere har jeg under de gunstigst mulige betingelser podet endnu 10 *unge* mus fra samme stamme med ligesaa mange jevnaldrende Berliner-mus som kontroldyr; medens der hos disse sidste i samtlige tilfælde har udviklet sig ubegrænset voksende svulster, har hos de førstnævnte mus *ikke i noget tilfælde svulsten* kunnet vokse i længere tid, men efter en tilsyneladende normal vekst i omkring 8—10 dage hører denne vekst op og alt bliver raskt resorberet, ligesom vedføjede planche viser (fig. 13):

Det er ved disse podninger ganske ligegyldigt, om jeg poder med materiale, som gennem mange maaneder har været dyrket paa min Berliner-stamme, eller med materiale, som kommer direkte fra Ehrlich's institut; resultatet bliver i begge tilfælde det samme.

Jeg har selvfølgelig nøie overveiet, om her skulde kunne

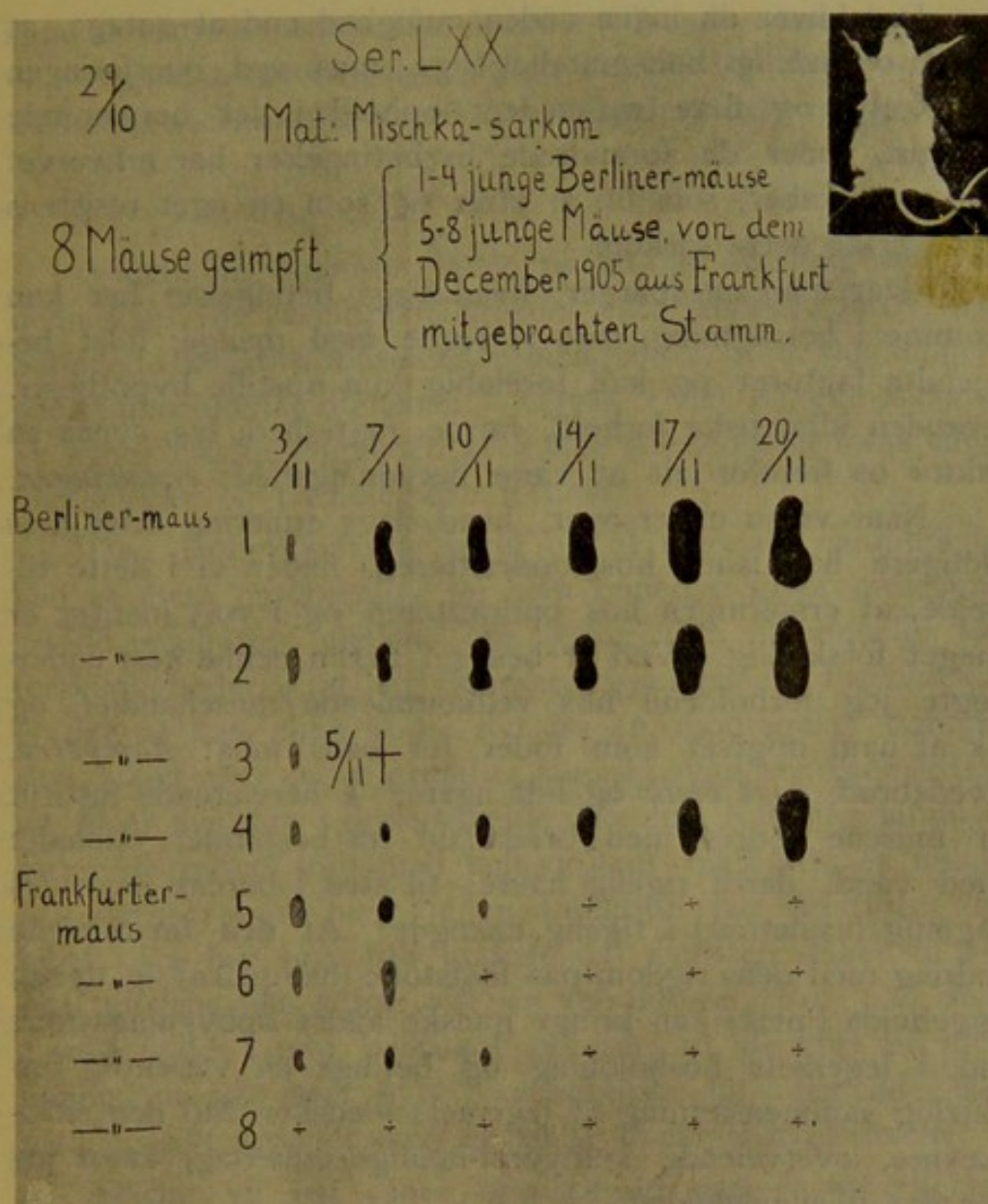


Fig. 13.

foreligge nogen mulighed for forveksling af disse mus, f. eks. med immune mus fra Ehrlich's institut. Efter mundtlig konference med professor Ehrlich og hans præparator, hr. Göldner, maa jeg holde denne mulighed for aldeles udelukket. En forveksling med mus fra andre stammer i vort institut er fuldstændig udelukket.

Der bliver da ingen anden mulighed end at antage, at disse oprindelig høit modtagelige mus ved overføringen til Norge og flere maaneders ophold i det herværende Institut under de forandrede livsbetingelser har erhvervet nye egenskaber, som bl. a. ytrer sig som en øget resistens ligeoverfor dette sarkom.

Naar man nu spørger, hvad slags betingelser her kan komme i betragtning, maa vi regne med mange, lidet bekjendte faktorer og kan foreløbig kun opstille hypoteser. Foruden klimatiske forhold, varme, fugtighed, lys, synes en faktor os fremfor alt at være betydningsfuld: *ernæringen*.

Naar vi nu undersøger, hvad slags ernæring disse mus tidligere har faaet hos opdrætteren, finder vi i dette tilfælde, at ernæringen hos opdrætteren og i vort institut er meget forskjellig. Ved et besøg i Berlin denne høst undersøgte jeg forholdene hos vedkommende musehandler, og fik af ham opgivet som foder for hans mus: *hampefrø*, hvedebrød, *kogt melk* og lidt havre. I herværende institut er musene fodret med brødaaffald fra hospitalet, opblødet med vand, dertil rigelig havre; til strø i burene anvendes sagmug (naaletrær) i rigelig mængde. At den førstnævnte fodring med dens rigdom paa fedtstoffer (hampefrø) og dyrisk eggehvide (melk) kan bringe ganske andre opbygningsstoffer ind i legemets husholdning og betinge en væsentlig forskjellig sammensætning af legemets vædske end den sidstnævnte, overveiende kulhydrat-holdige ernæring, anser jeg for slet ikke udelukket.

Først videre undersøgelser vil kunne vise os, om den forskjellige ernæring virkelig kan fremkalde konstante konstitutionsforandringer, som giver sig udtryk i en nedsat modtagelighed ligeoverfor sarkomet. Jeg har allerede her villet nævne disse iagttagelser i korthed, ikke for paa det nuværende stadium af undersøgelserne at drage vidtgaaende slutninger deraf, men kun for at vise, at kulturbetingelserne for svulstcellerne ikke bare veksler i de forskjellige stammer, men ogsaa inden den samme stamme under indflydelser.

som vi vistnok endnu ikke kjender tilbunds, men dog med en vis grad af sandsynlighed kan henhøre til de forandrede livsbetingelser, særlig da til den forandrede ernæring.

*

Videre iagttagelser lærer os nu, at det ikke alene er denneslags, af raceforskjelligheder eller ændrede livsforhold betingede konstitutionseiendommeligheder, som kan influere paa tumormodtageligheden. Ogsaa i det enkelte individs liv synes modtageligheden at kunne veksle under forskjellige fysiologiske og patologiske forhold.

Den daglige erfaring lærer os, at unge dyr ialmindelighed er mere modtagelige og som podedyr giver mere ensartede resultater, medens hos ældre dyr individuelle forforskjelligheder gjør sig sterkere gjældende. Paafaldende er det, at naar man poder dyr fra en modtagelig stamme, som af en eller anden grund er alvorlig syge, ser kachektiske ud, slaar svulsten i disse tilfælde ikke an. Naar jeg sammenfatter de serier, som med høit-virulent materiale er anlagt paa Berliner-mus, hvor ingen infektion har forstyrret forløbet, saa har hos 128 podede dyr svulsten slaaet an hos 124, medens kun 4 har vist sig refraktære. For 3 af disse 4 mus findes i min protokol noteret, at de kort tid efter podningen har seet syge, kachektiske ud, den 4de blev med hensigt sprøjet med en ringe mængde svulstmasse.

Særlig vil jeg gjøre opmærksom paa en iagttagelse, som jeg allerede tidligere har kort omtalt, nemlig at *graviditeten* synes at udøve en tydelig hemmende indflydelse paa svulstveksten. Naar man poder modtagelige mus, som befinder sig i begyndelsen af en graviditet, ser man meget ofte en paafaldende langsom udvikling af tumor i sammenligning med de andre mus, som er podede med samme tumormasse, men ikke er gravide. Eksempler af denne art vil man finde i serie 19 (fig. 7) og 67 (fig. 11). Denne slags resistens mod svulsterne viser sig intimt knyttet til

den bestaaende gravide tilstand, idet efter stedfunden partus svulsten sedvanligvis udvikler sig med normal hastighed.

Vi har her en paafaldende parallel med en kjendsgjerning fra den menneskelige pathologi, nemlig, at en lungetuberkulose ofte staar stille under graviditeten, for at udvikle sig saameget raskere efter stedfunden partus.

Denne iagttagelse taler meget til gunst for, at vi, i overensstemmelse med Ehrlich's anskuelser, kan betragte tumorveksten i en organisme som en kamp mellem de forskjellige cellers aviditeter. Den enkleste forklaring af denne tilsyneladende resistens under graviditeten synes at være, at fostrene, som udvikler sig, lægger i stor maalestok beslag paa organismens disponible næringsstoffer; der vil nødvendigvis maatte bestaa en kamp mellem tumorcellerne og de fœtale celler om næringsmolekylerne, som fordeles efter de sterkeste aviditeter. At tumorudviklingen i denne organisme i hurtighed staar tilbage for, hvad vi ellers opnaar i andre organismer, er ganske naturligt, og vi har i dette forhold hos gravide mus det smukkeste eksempel paa ren *atrepsi*, om end denne form af atrepsi sedvanlig ikke er istand til fuldstændig at ophæve tumors vekst. At ingen antistoffer spiller en rolle ved denne resistens, fremgaar deraf, at der, som nævnt, efter stedfunden partus sedvanlig finder en normal udvikling af tumor sted.

*

Der vil vistnok ved fortsatte undersøgelser kunne anføres mange flere eksempler paa forhold, der tangerer spørgsmaalet om naturlig svulstresistens hos mus. Vi har seet, at forhold, betinget i musenes stamme, muligens i ernærings- o. a. vilkaar, endelig i forskjellige fysiologiske og patologiske tilstande, kan influere paa svulstmodtageligheden.

Spredte iagttagelser synes endnu at pege hen paa, at modtageligheden for svulstceller er ikke lige stor i de forskjellige organer. Mange eksempler fra den menneskelige

pathologi lægger en saadan tankegang nær: udbredte metastaser af en svulst til bestemte organsystemer, f. eks. til bensystemet, medens de andre organsystemer kan være helt fri; endvidere det forhold, at f. eks. større svulstknuder er forholdsvis sjældne i lungerne, medens dog mikroskopiske embolier i lungekarrene er saa overordentlig hyppige, som af Schmidt paavist for de menneskelige karcinomer, og som vi har kunnet vise for forskjellige typer af muse-svulster.

Naar vi forsøger experimentelt at komme dette nærmere, ser vi f. eks., at svulstpodningerne lykkes ulige lettere i det subkutane væv end i peritoneum. Medens jeg ved subkutane podninger paa Hamburger-mus temmelig konstant erholder 25 pct. tumores, er det i de samme serier ved 11 ganges intraperitoneal podning ikke en eneste gang lykkedes mig at faa en tumor til at vokse i peritoneum hos denne stamme; i et af tilfældene udviklede sig derimod en tumor i stikkanalen gennem huden og det subkutane væv. Dette synes at lægge den tanke nær, at forskjellige lokaliteter af legemet kan byde en forskellig modstand mod sarkompodningerne.

Vi gaar dernæst over til:

Erhvervet og kunstig fremkaldt svulst-immunitet hos mus.

De iagttagelser, som hidtil foreligger paa dette gebet, er noksaa sparsomme, og væsentlig knyttet til Jensen's og Ehrlich's navne. Ved omtale heraf vil vi forsøge at følge samme inddeling som for bakterieimmuniteten.

Hvad først *en aktiv erhvervet immunitet* angaar, saa er det fastslaaet for de experimentelle svulster ligesom for saamange infektiøse sygdomme, at en gangs gennemgaaelse af sygdommen giver varig immunitet mod denne svulstform. De mus, som engang har overstaaet *podning med virulent materiel*, er som regel ogsaa ved senere podninger refrak-

tære. Dette er fastslaaet paa et større antal dyr af Ehrlich; de forsøg, vi har gjort paa at inficere paany de af vore Hamburger-mus, som engang har overstaaet podningen, er alle faldt fuldstændig negative ud, medens kontrolserierne paa Berliner-mus giver 100 pct. anslag.

Det næste skridt var at forsøge, om man ved *mindre virulent materiale* kunde opnaa samme immuniserende virkning. Det er Ehrlich's fortjeneste at have vist, at man ved at pøde med lidet virulente spontantumores kan opnaa en betydelig grad af resistens ligeoverfor de virulenteste svulster. I Ehrlich's forsøg opnaaedes i 66—94 pct. immunitet, hvor modtagelige mus *én* gang forud var podet med spontantumores, hvis anlagsprocent Ehrlich sætter til omkring et par procent (og, hvis man benytter de hyppig forekommende hæmorrhagiske tumores, endnu meget lavere, ikke over $\frac{1}{5}$ pct.). Det synes saaledes ikke at være tvilsomt, at man med en enkelt injektion af disse meget lidet virulente svulster kan opnaa en betydelig immunisatorisk effekt, og det er at forudse, at man ved gjentagne podninger vil opnaa et mere fuldkomment resultat.

Høist interessant er Ehrlich's iagttagelse, at denne immunitet ikke kun gjælder den svulst, som er benyttet til inokulation, men til en vis grad er en mere universel immunitet, en slags *pan-immunitet* mod svulster. De mus, som er gjort immune mod karcinom, er ogsaa bleven immune mod sarkomerne, ja, der lader sig endog paavise en tydelig resistens ligeoverfor Ehrlich's transplantable chondromer. Med disse Ehrlich'ske resultater synes vore tidligere refererede iagttagelser om forholdet mellem Jensen's tumor og sarkom at staa i skarp modsætning. Til forklaring heraf maa det være tilladt at henpege paa, at Ehrlich's forsøg alle gjælder svulster, *som er dyrket frem paa den samme stamme*, medens vore gjælder 2 forskellige svulster, tilpasset for 2 forskellige musestammer.

De forsøg, vi har gjort paa *kunstig afsvækning* af høit-virulente svulstceller dels ved langvarig opvarmning,

dels ved mekanisk beskadigelse (knusning ved glasstøv), er endnu ikke saa langt komne, at vi tør udtale nogen endelig dom herom. En langvarig ophedning synes at fremkalde en betydelig afsvækning af virus; men afsvækningen ad denne vei synes ikke at kunne drives over en vis grænse, uden at den immunisatoriske effekt af en enkelt injektion lider sterkt. Nogen tids vekst af svulstcellerne i organismen synes at være nødvendig for at opnaa en betydeligere grad af immunitet.

Det foranstaaende gjaldt podninger med levende celler. Naar vi nu forsøger ved injektion af døde svulstceller eller cellefri emulsioner at opnaa immunitet, synes forsøgene hidindtil at have strandet. Saaledes har Michaelis ikke erholdt noget spor af immunitet efter injektion af svulstceller, som var dræbt ved kloroform. Efter en mundtlig meddelelse har han ligeledes med svulstceller, som ved ophedning er sikkert dræbte, ingen virkning opnaaet. Om der ved gentagne injektioner lader sig paavise nogen nedsettelse i modtageligheden, er ikke afgjort.

Hermed stemmer ogsaa overens, at jeg ved en enkelt injektion af filtreret svulstemulsion ikke erholder nogen immunitet.

Fremgangsmaaden var: 2 større sarkomsvulster knustes sterkt i morter med glasstøv, massen opslemmedes i 7 cm³ saltvand og macereredes ved værelsetemperatur en times tid, nu filtreres og 1 cm³ af filtratet injiceres til hver af 5 Berliner-mus. Ved podning af disse mus med virulent sarkommasse 6 uger senere udviklede der sig hos 4 af disse mus normalt voksende svulster, medens der hos den 5te, der befandtes gravid 8 dage efter podningen og saaledes af denne grund maa ansees for mindre modtagelig, efter en begyndende vekst indtraadte en fuldstændig resorption.

Hvorvidt der ved ernæringsforandringer, som vi tidligere har antydnet, experimentelt kan opnaaes konstante ændringer i musenes modtagelighed for svulster, er det forbeholdt fremtidige eksperimenter at afgjøre.

Hvad nu en *passiv immunitet* angaar, saa er iagt-

tagelserne herover endnu langt mindre sikre end de for den aktive immunitet anførte. Jensen udtaler i sit arbejde i 1903 i forsigtige ordelag, at det synes at være muligt at fremstille et serum mod disse svulster, han gjentager dette i 1905 i de samme forsigtige ord, uden at fremlægge experimentelle data til gunst herfor.

Af Gaylord, Clowes og Baeslack er i begyndelsen af 1905 offentliggjort en kort note i *The Med. News* (14de januar 1905), hvori de angiver, at injektion af serum fra mus, som er spontant helbredet efter injektion af Jensen's tumor, foraarsager en rapid retrogression af disse svulster hos podede dyr. Saavidt mig bekjendt, er senere ingen videre meddelelser herover fremkommet. Naar man tænker paa vore iagttagelser over, hvilken betydning musenes konstitution spiller selv for de høist-virulente svulster, og at selv hos de naturlig immune mus en begyndende udvikling af svulstcellerne finder sted, som kan forveksles med begyndende virkelige tumores, vil man uvilkaarlig maatte stille sig skeptisk til angivelser af denne slags, saameget mere naar de er anstillede med et material, som ikke er maximal virulent (5: giver 100 pct. anslag) ligeoverfor den benyttede stamme.

Efter analogier fra cytolyisinernes række skulde man vistnok vente ved injektion af cancerceller at opnaa antistoffer i de podede dyrs serum. Det synes dog at være merkvaerdig vanskeligt at paavise deres tilstedeværelse. Jeg har hidindtil kun faa eksperimenter at støtte mig til for at fælde en selvstændig dom, men i en serie, hvori serum af 12 tidligere podede og refraktære Hamburger-mus indsprøitedes i dosis af 0.5 cm³ til 8 unge Berliner-mus, der 12 timer senere podedes med sarkom¹⁾, erholdtes normalt voksende svulster i 4 af tilfældene, medens resultatet for de 4 øvrige ligesom for kontrolserien ødelagdes ved infektion af podemassen

¹⁾ Parallelserie til det tidligere refererede forsøg med injektion af normalt Hamburger-serum.

med abscesdannelse, hvorfor vi intet kan slutte af disse 4 sidstes forhold. Det synes dog af de 4 førstes forhold at fremgaa, at dette serum ikke i nogen nævneværdig grad er istand til at hemme sarkomets udvikling. Muligens er det nødvendigt at pøde mange gange for at opnaa paa-viselige antistoffer i serum, muligens maa man ved prøvepodningen kun bruge ganske smaa kvantiteter sarkommasse; — disse ting forbeholder jeg mig i senere eksperimenter at tage hensyn til.

Vi har seet under omtalen af den naturlige svulstimmunitet hos mus, at der her sandsynligvis gjør sig ganske andre faktorer gjældende end de, vi kjender fra studiet af immuniteten i de infektiøse sygdomme, fra læren om hæmolysiner og øvrige cytolysiner. I læren om hæmolysinerne synes den erhvervede immunitet ihvertfald for en væsentlig del at bero paa samme principer, som ligger til grund for den naturlige resistens. Det ligger da nær at forsøge at tænke sig den erhvervede svulstimmunitet ud fra samme synspunkter som den naturlige resistens. Kan vi overføre idéerne om atreptisk svulstresistens til ogsaa at gjælde den erhvervede immunitet?

Vi tænker os da som arbejdshypothese, at podning med levende svulstceller og deres vekst i organismen for nogen tid fører med sig, at visse næringsstoffer rives ud af cirkulationen; disse samme stoffer er ogsaa nødvendige for andre cellers daglige liv. Deraf følger, at disse celler, for ikke at skades dybt i sin ernæring, maa reagere, hvis de er istand til det, med en aviditetsøgning for disse stoffer, som vi, ifølge Ehrlich's teori, kan tænke os som en nydannelse af receptorer. Dersom disse celler er reaktionsdygtige, vil i løbet af kort tid deres aviditet for disse stoffer kunne være øget i den grad, at de nu bliver de seirende ligeoverfor svulstcellerne, der nu maa gaa tilgrunde af mangel paa de stoffer, der er nødvendige for deres tumorvekst.

Det følger af sig selv, at disse organismer ogsaa for fremtiden viser en forhøiet modstandskraft ligeoverfor svulstpodning σ : de er blevene immune. Men denne immunitet beror ikke paa stoffe, som kredser i blodet, tvertom paa egenskaber ved selve cellerne; hvis vi ser sagen i lys af den Ehrlich'ske teori, kan vi tænke os, at de nydannede receptorer ikke afstødes og kredser i blodserum som anti-stoffe, men bliver siddende paa cellerne. (Analogier hertil synes vi at have i det stadium af vævsoverømfindtlighed, som er iagttaget under immunisering med tetanus- og difterigift.) Hvis hypotesen stemmer med de virkelige forhold, vil det vise sig, at dyrets serum, trods den solide immunitet, ikke kan benyttes som kurativt princip, idet det ikke indeholder nogen stoffe, som hindrer kræftcellernes vekst.

Paa lignende maade, blot i en anden retning, tænker vi os, at en stammes modtagelighed for en svulst opstaar. I denne kappestrid mellem svulstcellen og de tilsvarende legemsceller, hvis receptorer er indrettet for samme slags næringsmolekyler, lykkes det undertiden svulstcellen at øge sin virulens relativt mere end de andre tilsvarende celler, der af en eller anden grund hos denne stamme er mindre udviklingsdygtige. Resultatet er, at ved stadige overføringer stiger svulstens virulens i betydelig grad, *men i hovedsagen kun overfor den samme stamme, paa hvilken den er fremdyrket*. Overført paa andre stammer træffer den andre aviditetsforhold hos cellerne, ligeoverfor hvilke svulstcellen, tiltrods for den forhøiede aviditet, den har erhvervet ligeoverfor den enkelte stamme, ikke kan gjøre sig til herre, *men efter en kortere eller længere tids kamp maa bukke under*.

Vi har i det forangaaende seet eksempler paa, at de stoffe, for hvilke de forskjellige tumores paa denne maade er indstillede, kan være ganske forskellige, *naar disse tumores er fremelskede paa forskellige musestammer*. Derimod synes det af Ehrlich's erfaringer at fremgaa, at

forskjellige slags tumores, fremelskede paa *samme* stamme, i det væsentlige har samme receptorgrupper og er indstillede for samme slags stoffe.

Idet vi altsaa tænker os virulensens væsen i en — gjerne gennem kunstigt udvalg stedfindende — tilpasning af svulstcellerne for de i organismen tilstedeværende betingelser, maa vi opstille det spørgsmaal, om det alene er for de gennem flere generationer dyrkede svulster, at en saadan tilpasning kan finde sted. Ogsaa i de enkelte svulsters liv ser vi af og til fænomener, som kan bringe os til at tænke paa en saadan efterhaanden stedfindende tilpasning. Vi sigter til metastasedannelsen, hvor endnu ukjendte faktorer afgjør, om de embolisk overførte kim skal afdø eller udvikle sig videre.

At en organisme efter længere tids bestaaen af en primær tumor tilsidst gjennemsættes med metastatiske knuder, tænker Ribbert (Deutsche med. Wochenschr. no 42, 1906) sig forklaret derved, at vævene efterhaanden vænner sig til visse, fra karcinomcellerne producerede gifte og nu ikke mere reagerer imod dem, men rolig lader karcinomcellerne vokse. Efter de nævnte iagttagelser synes det at kunne tænkes, at svulstcellerne efter længere tids vekst i organismen mer og mer fuldkomment akkommoderer sig for dens forhold og derved vinder en øget virulens for denne organisme, som tillader dens metastatisk overførte celler at overvinde de forskjellige organers atrepsi.

Vi har tidligere nævnt, at det synes, som om de forskjellige organer ikke byder de samme kulturbetingelser for svulstcellerne, saaledes synes peritoneum at være relativt immun. Men i to tilfælde af svulster, som har vokset i organismen resp. 54 og 75 dage, opnaar vi talrige store peritoneale knuder. Dette synes at kunne forklares paa en af 2 maader, enten ved, at svulstcellerne ved lang tids vekst i organismen har opnaaet øget aviditet for denne organismes forhold, som tillader dem at overvinde peritoneums sedvanlige atrepsi, eller ved at museorganismen er i det hele svækket

ved svulstens langvarige vekst, saa at herved ogsaa peritoneums naturlige resistens nedsættes under det normale.

Ehrlich har, for at forklare det paafaldende misforhold mellem de talrige mikroskopiske svulstembolier i lungekarrene og de forholdsvis sjeldne større makroskopisk synlige lungeknuder, antaget en anden form af atrepsi, begrundet deri, at den raskt voksende svulst saa fuldstændig forbruger organismens vekststoffer, at de under ugunstigere ernæringsforhold staaende embolisk overførte celler ikke kan erholde nødvendige næringsstoffer til sin vekst. I god samklang hermed staar det, at de større makroskopiske metastaser overveiende findes ved længere tid varende, langsomt voksende svulster, hvor denne form af atrepsi skulde komme mindre i betragtning.

Muligens spiller ogsaa disse forhold ind, vi er dog tilbøjelige til at antage lignende forhold for lungekarrenes vedkommende, som vi har nævnt for peritoneum: en højere grad af resistens ligeoverfor svulstcellerne end det subkutane væv; denne maa først overvindes, enten ved at organismen svækkes i det hele ved svulstens vekst, eller ved at svulstcellernes vekstevne øges ved tilpasning for vedkommende organisme gennem længere tids vekst. Ud fra samme synspunkter tænker vi os forklaringen for den paafaldende vekst i visse organsystemer, f. eks. i ben-systemet, som vi saa ofte træffer ved de menneskelige cancere.

Den experimentelle kræftforskning er endnu i sin barndom; man kan foreløbig ikke direkte pege paa praktiske resultater, som kan anvendes i therapien mod kræftsygdommene, men der aabnes dog syn for de forskjellige momenter, som influerer paa en kræftsvulsts opstaaen og vekst, ligesom muligens ogsaa for de principer, efter hvilke dens bekjæmpelse kan finde sted.

De refererede undersøgelser er egnede til at belyse konstitutionens betydning for kræftsygdommene. Der fore-

ligger ingen grund til at tro, at disse konstitutionelle faktorer kun spiller en rolle for de experimentelt overførte svulster, tvertom maa vi antage, at de ogsaa for de spontane svulster er af fundamental betydning.

Hidindtil har man væsentlig tænkt sig svulst udviklingen som vekst af embryonale eller afsprængte celler, andre har antaget en impuls af en ukjendt parasit.

Den experimentelle kræftforskning viser, at dette ikke er nok; der maa endnu et konstitutionelt moment til for at en svulstcelle skal kunne udvikle sig til en tumor.

Vi kommer saaledes delvis tilbage til de gamle begreber om konstitutionelle anlæg for svulster, om end i modificeret skikkelse; de transplantable musesvulster sætter os istand til at underkaste disse konstitutionelle faktorer en experimentel forskning. De nævnte eksperimenter kan maaske give anledning til forskellige tydninger; de hidtil foreliggende kjendsgjæringer synes os bedst at kunne forklares ud fra Ehrlich's opfatning af tumorvekst som en kamp mellem celleaviditeter.

Tilslut tillader jeg mig at udtale min bedste tak til hr. prof. dr. F. Harbitz og Nansenfondets bestyrelse for den velvillige understøttelse de har ydet mine undersøgelser.





