

**Om organismens reaktioner mod patologisk cellevekst : 1ste
prøveforelæsning for doktorgraden i medicin, selvvalgt emne / M.
Haaland.**

Contributors

Haaland, Magnus, 1876-1935.
Royal College of Surgeons of England

Publication/Creation

Kristiania : Steen'ske Bogtr, 1909.

Persistent URL

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

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>

M. HAALAND

5.

OM

ORGANISMENS REAKTIONER MOD PATHOLOGISK CELLEVEKST

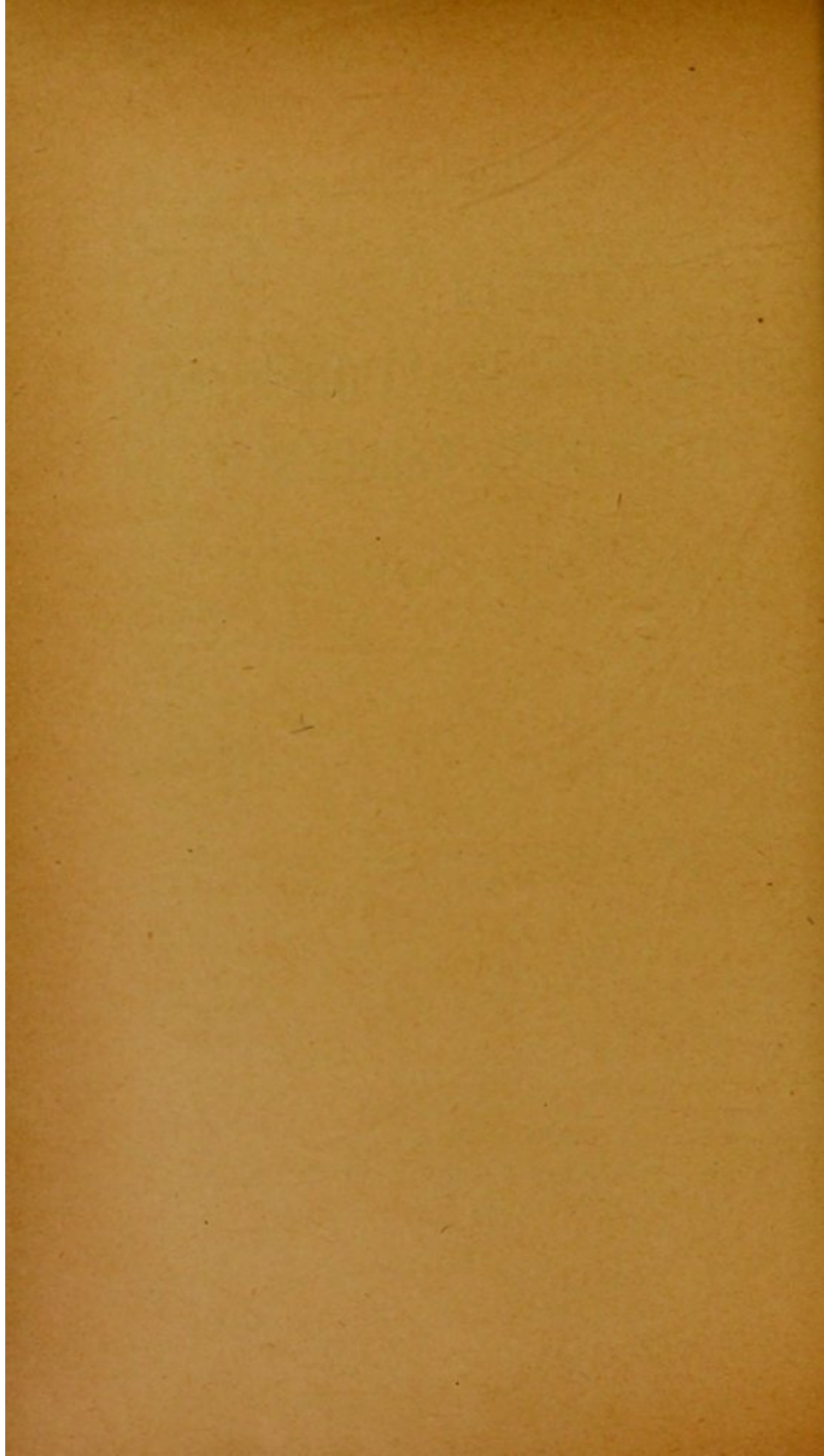
1ste prøveforelæsning for doktorgraden i medicin,
selvvalgt emne.

—*—
SÆRTRYK AF „NORSK MAGAZIN FOR LÆGEVIDENSKABEN“ NO. 11 1909
—*—

KRISTIANIA

STEEN'SKE BOGTRYKKERI

1909





Om organismens reaktioner mod pathologisk cellevekst.

Af

M. HAALAND.

(1ste prøveforelæsning for doktorgraden i medicin, selvvalgt emne.)¹⁾

Den pathologiske cellevekst, vi møder i de forskellige former af «kræft», viser sig som en regel at være en stadig fremadskridende proces, som, overladt til sig selv, sedvanligvis leder til individets undergang. Dog forekommer nu og da tilfælde — meget sjældne tilfælde —, i hvilke kræftsvulster, som ved mikroskopisk undersøgelse med sikkerhed er erkjendte som saadanne og ogsaa klinisk viser sig afgjort maligne, efter ufuldstændig operation eller uden behandling begynder at gaa tilbage og spontan resorberes. Det er selvsagt, at man maa være yderst kritisk, naar det gjælder at bedømme saadanne tilfælde, og kun kan tage saadanne for beviste, i hvilke mikroskopisk undersøgelse har været udført af kjendte mænd og hvor et utvetydigt resultat af denne undersøgelse foreligger. Men selv med denne begrænsning er der i de senere aar kommet frem det ene tilfælde efter det andet, som synes at staa for al kritik og som beviser, at nu og da, om end sjelden, kræftveksten kan komme til en spontan afslutning. Saadanne tilfælde er beskrevet af CZERNY, PIERCE GOULD, ROTTER

¹⁾ Holdt 23de marts 1909.

o. a.¹⁾; det har dreiet sig om bl. a. mamma-karcinomer, malignt adenom af rectum, og særlig hyppig i forhold til de faa beskrevne tilfælde om chorionepitheliom.

Om aarsagerne til disse sjeldne tilfælde af spontan resorption af svulster ved vi saagodtsom intet. At de overhovedet forekommer, viser os betydningen af saa indgaaende som muligt at studere alle de forhold, som influerer paa en kræftsvulsts vekst, baade de, som bunder i indre faktorer i svulstcellen selv, og de, som maa skrives paa den lidende organismes regning. Saalænge vi kun har den menneskelige kræft at holde os til, vil det neppe være muligt at trænge dybere ind i disse problemer, som ifølge sin natur ikke kan løses ved klinisk og histologisk forskning alene. Derimod aabner de overførbare dyrecancere, som vi har lært at kjende i de senere aar, os rig mulighed for ogsaa ved experimentelle metoder at nærme os disse spørgsmaal.

De foreløbige resultater af dette experimentelle arbejde, jeg i det følgende vil omtale, refererer sig kun til vekst af svulstceller indførte i normale organismer af samme art. Hvorvidt disse resultater kan overføres til at gjælde spontane svulster er det endnu for tidligt at fælde nogen dom om. I de spontant syge dyr dreier det sig om vedkommende organismes egne celler, som udvikler sig i en jordbund, de er afpasset for; i vore experimentelle svulster derimod om celler fra et andet individ af samme art, altsaa i en vis forstand fremmede celler, overført paa sunde dyr. Om dette end er en vegtig forskjel, maa vi heller ikke overdrive betydningen heraf. Paa den ene side ser vi, at denne vekst af fremmede celler i normale dyr ikke er forskjellig fra den, som finder sted i det spontant syge dyr af dets egne celler, f. eks. naar de metastaserer til et andet organ, vekstmaaden er i begge tilfælde den samme, ligesom orga-

¹⁾ For literatur se Gaylord, H. R., & Clowes, G. H. A.: On spontaneous cure of Cancer. (Surgery, Gynecology, and Obstetrics, vol. II, no. 6, June 1906.)

nismens reaktion i begge tilfælde er identisk. Paa den anden side har vi ogsaa i den menneskelige pathologi et eksempel paa, at det ikke er nogen uomgængelig nødvendighed, at svulstcellerne maa strengt taget skrive sig fra den samme organisme for at konstituere en egte malign svulst, men at svulstceller, som tilhører ét individ, kan vokse i et andet individ. Et saadant eksempel er chorion-epitheliomet, som er foetus' celler, voksende i moderen. Foetus og moder maa regnes som to forskellige individer og denne forskjellighed kan demonstreres ved biologiske metoder (isohæm-agglutination), idet et serum vel kan være istand til at agglutinere moderens blodlegemer, men ikke foetus', og omvendt (Halban). Chorionkarcinomets vekstbetingelser er saaledes til en vis grad analog med vore experimentelle svulsters. Sammenholdt hermed faar det forhøiet interesse, at spontan absorption, som nævnt, er saa forholdsvis hyppig iagttaget i chorionepitheliom, ligesom ogsaa langt hyppigere i vore transplanterede svulster end i de tilsvarende spontansvulster.

Studiet af de overførbare dyresvulster har vist, at resultatet af podningen i det væsentlige er bestemt af to faktorer: paa den ene side den akkommodationsevne og vekstenergi, som vedkommende svulstcelle sidder inde med, og paa den anden side den podede organismes reaktion. Den første faktor varierer inden vide grænser, ikke kun mellem forskellige svulststammer, men ogsaa inden samme svulststamme, og sandsynligvis ogsaa inden den samme enkelttumor til forskellige tider, og tilsvarende hertil veksler ogsaa organismens reaktion. Men ogsaa hvor vi kan udelukke variationer af den første faktor, ser vi, at den podede organisme kan reagere paa de indførte celler paa forskjellig maade, enten saaledes, at svulstcellen sættes istand til at vokse frit videre, eller under visse omstændigheder saa, at veksten efter kort tid kommer til en afslutning.

Det er til disse organismens reaktioner paa indførte celler, at jeg i denne prøveforelæsning agter at begrænse

mig, særlig til dem, som hemmer cellernes vekst, idet jeg fuldstændig vil se bort fra alle primære forandringer i svulstcellernes egenskaber. Jeg vil forsøge at fremstille saa kortfattet som muligt hvad der berettiger os til at tale om saadanne «reaktioner» og hvad vi for tiden ved om dem, det histologiske billede, hvormed de er associeret, under hvilke forhold de optræder naturligt eller kan fremkaldes kunstig, samt hvad analogier og forskjelligheder de byder til anden immunitet.

Naar vi overfører levende vekstdygtige svulstceller paa normale dyr af samme art, hænder ét af to: enten formaar svulstcellerne at adaptere sig for de forhold, de forefinder, og gro kontinuerlig og danne en svulst; eller de viser sig ude af stand til at gro for længere tid og er resorberet. Hvilken forskjel er der histologisk i organismens reaktion i begge tilfælde?

Først: hvorledes reagerer organismen i de tilfælde, i hvilke svulsten gror progressivt?

Mikroskopisk undersøgelse af podestedet til forskjellige tider efter podningen, af Jensen, samt senere især af Bashford og Murray, har vist, at — fraseet en let betændelsesagtig reaktion i de første 24 timer, som ved liden vævslæsion og streng asepsis er minimal, — er organismens reaktion mod de indførte celler i det væsentlige kun en proliferation af angioblaster og fibroblaster, som leverer kar og sparsomt støttevæv, stromaet, i den nye svulst. Denne normale stromareaktion er til en vis grad specifik for de forskjellige svulstvæv; den er i det væsentlige den samme reaktion, som musens egne normale organceller fremkalder under vekst uden at vække nogen form af betændelsesreaktion tillive, som f. eks. den, vi ser mod fremmede stoffe af enhver art.

Et ganske andet billede møder vi i de tilfælde, i hvilke svulstveksten ikke gaar progressivt videre, men, sedvanlig først efter en foreløbig vekst, kommer til stilstand og til

spontan absorption. Histologisk synes processen i det væsentlige at være den samme, baade hvor saadanne begyndende tumorer kommer til absorption og hvor resorption først indtræder efter lang tids vekst. BASHFORD og MURRAY¹⁾ samt GAYLORD og CLOWES²⁾ har udførlig beskrevet og illustreret det histologiske fund under disse omstændigheder. Det paafaldende er en sterk celleinfiltration rundt de karcinomatøse alveoler, i modsætning til det normale cellefattige stroma. De celleformer, vi finder her, er for det meste rundceller og plasmaceller, samt større enkjernede celler med vakuolært protoplasma, som vi finder overalt, hvor fagocytose gaar for sig, imod hvilke de sparsomme fibroblaster og unge kar, som er dominerende i den normale reaktion, træder i baggrunden.

Om dette kun er det sedvanlige billede af bortskaffen af dødt stof, efterat cellerne er skadet paa anden maade, eller om det tilkjendegiver en reaktion, som er den primære aarsag til svulstcellernes undergang, derom vil jeg ikke for øieblikket forsøge at fælde nogen dom. Dette histologiske billede er konstant i alle tilfælde, i hvilke transplanterede svulster efter kort eller lang tids vekst spontanabsorberes. I det væsentlige det samme billede findes i de sjeldne tilfælde af spontanabsorption af menneskesvulster, som har været undersøgt, og denne parallel er en af grundene til, at jeg har omtalt disse tilfælde i indledningen til dette foredrag, selv om jeg ellers ikke ønsker at udtale nogen dom om, hvorvidt forholdene i transplanterede og spontane svulster er strengt komparable.

¹⁾ Bashford, Murray & Cramer: Action of Radium on Transplanted Mouse Tumours and its Relation to the Spontaneous Arrest of their Growth. (2nd Scientific Report of the Imperial Cancer Research Fund, April 1905.)

²⁾ Gaylord, H. R., & Clowes, G. H. A.: On spontaneous cure of Cancer. (Surgery, Gynecology, and Obstetrics, vol. II, no. 6, June 1906.)

Særlig hyppig og let at studere er denne reaktion i de tilfælde af spontan absorption, som finder sted forholdsvis kort tid efter overføringen i et stort antal transplantable svulststammer, og til denne form af spontan absorption vil vi begrænse os for nærværende. Optræden af denne reaktion falder i det væsentlige sammen med hvad vi kalder

Naturlig resistens.

Svulstcellerne viser sig kun istand til at gro for længere tid i dyr af samme art. Men ogsaa mellem dyr inden samme art viser der sig tydelige forskjelligheder; forskjellig modtagelighed af dyr fra forskjellige racer eller avlsstammer, af gamle og unge individer, af friske og syge, under forskjellig fysiologiske tilstande og maaske endog paavirket af ernæring og hermed beslegtede forhold. I et tidligere foredrag i Medicinsk selskab¹⁾ har jeg omtalt disse forhold udførligt og skal ikke her komme nærmere ind derpaa. Videre viser de forskjellige svulststammer sig yderst forskjellige indbyrdes. Men i al denne forskjellighed er der ét fælles træk; det er, at denne naturlige resistens som regel *ikke* ytrer sig som en forud eksisterende immunitet, som er istand til at udelukke enhver cellevekst fra begyndelsen af. Sedvanligvis finder en vekst sted, som for de første 8—10 dage er omtrent den samme i modtagelige og naturlig resistente dyr, og forskjellen mellem dem kommer først frem i det senere forløb, idet i den ene gruppe svulsten vokser progressivt, medens i den anden efter en vis tids forløb veksten stanser og den dannede svulstmasse absorberes. (Som illustration heraf kan figg. 7, 8, 9 og 10 af det ovenfor citerede arbejde tjene.)

De forskjellige svulster forholder sig, som nævnt, yderst forskjellig med hensyn til spontan absorption og vi kan dele dem i 3 grupper, mellem hvilke der dog findes alle overgange:

¹⁾ Norsk Mag. f. Lægev. 1907, s. 105.

1) Viser forholdsvis sjelden spontanabsorption, naar de først er tilpasset til en muserace. (Som et eksempel herpaa kan Ehrlich's sarkom tjene, som er afbildet i de netop citerede figurer, dog viser ogsaa dette i ugunstige museracer det samme fænomen af midlertidig vekst og absorption.)

2) Andre viser som regel kontinuerlig vekst, men periodevis eller uregelmæssig optræder yderst hyppig spontan absorption af begyndende svulster, uden at forskjelligheder i musene tilsyneladende kan gøres ansvarlig herfor. Et eksempel herpaa er JENSEN'S svulst, paa hvis fluktuationer i engelske mus BASHFORD og MURRAY har henledet opmærksomheden¹⁾).

3) For enkelte svulster er spontanabsorption efter kortere eller længere tids vekst et næsten konstant fænomen. Denne sidste type har hidtil været lidet paaagtet, og da den frembyder mange fordele for studiet af denne form af spontanabsorption, vil jeg dvæle lidt ved en af disse svulster.

I fig. 1 er vist, hvorledes en slig svulst (Carcinoma 206, et solid mammakarcinom) vokser. Som De ser, indtræder en foreløbig vekst i næsten 100 pct. af de podede dyr, og i de fleste af dem naar svulsterne en betydelig størrelse i ca. 14 dages tid, hvorefter imidlertid alle svulster begynder at absorberes, mere eller mindre hurtigt.

Hovedspørgsmaalet er nu, hvorledes *denne* spontane absorption er at forstaa:

1) Er det en udslukken af cellens proliferationskraft, fordi de nye celler ikke er istand til at adaptere sig til forholdene i den nye organisme, ikke kan assimilere dens næringsstoffer? Med andre ord: ligger skylden herfor hos svulstcellen selv? eller

¹⁾ Bashford, Murray og Bowen: The experimental analysis of the growth of cancer. Proceedings of the Royal Society B, Vol. 78, 1906.

$\frac{206}{11C}$ 7-1-09. dose 0.02 gr. Rt Ax.

	14/1	19/1	23/1	28/1	4/2	11/2	25/2
1	●	●	TR				
2	●	●	●	●	●	●	●
3	●	●	●	●	●	●	—
4	●	●	●	●	—	—	—
5	●	●	●	●	—	—	—
6	●	●	●	●	—	—	—
7	●	●	●	●	—	—	—
8	●	●	●	●	—	—	—
9	●	●	●	●	—	—	—
10	●	●	●	●	—	—	—
11	●	●	●	—	—	—	—
12	●	●	●	—	—	—	—
13	●	—	—	—	—	—	—
14	●	—	—	—	—	—	—
15	●	—	—	—	—	—	—

10 cm.

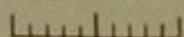


Fig. 1. — Vekstmaade af en svulst, i hvilken spontan tilbagegang efter 2—3 ugers vekst er regelen. Den betydelige vekst i de første 14 dage viser, at musene ikke paa forhaand var immune mod denne svulst. 15 normale mus er podet i høire akselhule med 0.02 gr. svulst af tumor 206, 11te generation, serie c, 7de jan. 09. De erholdte svulster er gjengivet i naturlig størrelse som sorte silhouetter 14de jan., 19de jan. o. s. v.

2) Beror den paa en aktiv veksthemmende indflydelse fra organismens side, udviklet som reaktion paa disse cellers vekst?

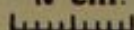
208/9G 22-12-08. Dose 002 Rt. Ax.

8 Days later 2nd inoc.

206/10C 30-12-08, Dose 002 Lt. Ax.

$\frac{29}{12}$	$\frac{2}{1}$	$\frac{8}{1}$	$\frac{11}{1}$	$\frac{16}{1}$	$\frac{21}{1}$
r l	r l	r l	r l	r l	r l
.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.
:	:	:	-	-	-
f	f	f	-	-	-
t	t	t	-	-	-
a	a	a	-	-	-
e	e	e	-	-	-

10 cm.



206/10C 30-12-08

CONTROL to 2nd Inoc.
Dose 002 Lt. Ax.
in NORMAL MICE

	6 1	11 1	16 1	21 1
14	●			
15	●	●	●	
16	●	●	●	●
17	●	●	●	●
18	●	●	●	●
19	●	●	●	●
20	●	●	●	●
21	●	●	●	—
22	●	●	●	●
23	●	●	●	—
24	●	●	●	—
25	●	●	●	—
26	●	●	—	—
27	●	●	—	—
28	●	●	●	—
29	●	●	—	—
30	●	●	—	—
31	●	—	—	—
32	●	—	—	—
33	●	—	—	—

WS
ECG

Fig. 2. — Viser resultatet af to inokulationer af samme svulst udført med 8 dages mellemrum i de samme mus (1—13). Første inokulation udført i høire akselhule (r.) 22de decbr. 08, de erholdte svulster er gengivet punkteret (under r.); 2den inokulation i venstre akselhule (l.), 8 dage senere, 30te decbr. 08; samtidig er 20 normale mus (14—33) podet med samme dose i samme akselhule som kontrol for 2den inokulation; de her ved erholdte svulster er gengivet helt sorte (under l.; første gang under 6te jan.).

Herpaa giver et andet experiment os svaret. Naar vi poder de samme mus for anden gang 8 dage senere med samme svulst i den anden akselhule (fig. 2, 1—13), erholder vi ingen eller kun ubetydelig vekst, medens vi i kontrolserien i normale dyr (14—33) faar en ganske betydelig begyndende vekst.

Dette forsøg viser, at vi har at gøre med en immunitet, som ikke var tilstede ved den første podning, men har udviklet sig i tilslutning til den, endnu før svulsterne fra den første podning har begyndt at vise tydelig tegn paa tilbagegang. Forklaringen paa den spontane resorption af svulsterne efter første podning er med stor sandsynlighed at søge i denne forandrede tilstand i vertsdryret, for hvilken disse celler er særlig ømfindtlige, og ikke i nogen begrænset vekstevne begrundet i indre forhold i cellerne selv. Denne svulst er saaledes istand til at immunisere mod sig selv. Lignende forhold, om end mindre schematisk klare, finder vi for et stort antal transplantable svulster. Det fænomen, vi har kaldt naturlig resistens, er saaledes paa det nøieste knyttet til optræden af en erhvervet immunitet fra den første podning («simultan immunisering»), som dette allerede har været antydnet af Jensen og især fremholdt af Bashford og Murray.

Naturlig erhvervet immunitet.

Denne erhvervede immunitet efter spontan absorption af svulster viser en betydelig grad af specificitet. Først af alt er den udtalt artsspecifik: absorption af rotte-, hunde- eller kattesvulster beskytter ikke mus mod senere podning med musesvulster, medens musesvulster giver beskyttelse. Slutningen herfra er, at der i svulsterne fra forskellige dyrearter ikke kan være tale om noget fælles stof, som giver immunitet, ikke noget holdepunkt for antagelse af et fælles virus.

Med forskellige svulster opnaaes tildels en diffus immunitet mod andre svulster fra samme art, hvad især Ehrlich har betonet (Pan-immunitet). Især hvor store

mængder af tumorvæv har været absorberet, sees denne mere diffuse immunitet. Ved middels og smaa doser erholdes en vis grad af vævsspecificitet, saa at absorption af svulster fra ét væv beskytter langt bedre mod svulster med samme histogenese end mod svulster fra et andet vævssystem. F. eks. forskellige karcinomer beskytter ganske godt mod andre karcinomer, men meget mindre ligeoverfor sarkomer, selv om disse sidstes vekstevne i normale mus ikke er større end karcinomernes.

Fremdeles er den naturlig erhvervede immunitet i mange tilfælde tydelig specifik for den specielle tumorstamme, som har været absorberet, og ikke synderlig virksom for andre svulster, selv fra samme organ og med nøiagtig samme histologiske struktur. Studiet af disse immunitetsreaktioner er skikket til at kaste nyt lys over spørgsmaalet om specificitet af celler og antyder, at cancercellens egenskaber ikke kan forklares ved at supponere udifferentierede embryonale kim eller den maligne omvandling søges i nogen retrograd proces, en «Entdifferenzierung» eller endog «Rückschlag in Urzelle», som har været foreslaaet, men at den tvertom er en udvikling i den modsatte retning, ledsaget af en progressiv «differentiation» ud over den normale celledes grænser.

Kunstig erhvervet immunitet.

For immunitetsforsøg er især de svulster, som slaar an i 90—100 pct., af interesse. Men der er kun yderst faa mus, som er istand til at spontanabsorbere disse svulster, og antallet af mus med naturlig erhvervet immunitet efter podning med disse svulster er derfor yderst ringe. Det var derfor nødvendigt at se sig om efter metoder, ved hvilke man kunde fremkalde immunitet mod disse svulster uden at fremkalde svulstvekst. Udgaaende fra analogien med afsvækket virus i bakteriologien fandt Ehrlich, at man ved podning med større doser af hæmorrhagiske spontan-svulster, som under disse omstændigheder sedvanligvis ikke gav anledning til tumorvekst, kunde fremkalde en betydelig grad af resistens ligeoverfor senere podning med godt

voksende svulster. Hertil er dog en forholdsvis stor dose nødvendig, medens smaa doser ofte viser sig lidet virksomme, især ligeoverfor svulster af forskjellig histogenese.

Et betydeligt skridt fremad var det, da det blev paavist, at podning med normale væv gav en lignende øget resistens mod senere svulstpodning. Bashford og Murray demonstrerede dette først for normalt blod og Schoene for embryo-emulsion. Denne kunstig erhvervede immunitet efter podning med normale væv viser nøiagtig samme forhold som den, vi møder efter absorption af svulstvæv, ogsaa i det væsentlige hvad doser angaar, og vi kan med overveiende sandsynlighed henhøre den immuniserende virkning af spontansvulster, vi netop har nævnt, til deres virkning som musevæv og ikke som noget specifikt for cancer.

Den samme artsspecificitet lader sig fastslaa for den herved opnaaede immunitet; normale væv fra en rotte eller kanin beskytter ikke mus mod musesvulster, medens de forskjellige musevæv giver protektion. Men ikke alle normale væv giver den samme grad af protektion, ogsaa her viser sig tegn paa en vævsspecificitet. Som regel kan siges, at jo mere nærbeslegt det normale væv, som bruges til forbehandling, er med den tumor, som senere indpodes, desto større er resistensen. Strengt specifik kan man dog ikke vente, at disse reaktioner er, saa nær beslegtede som de forskjellige væv er. Hud beskytter godt mod pladeepithelkræft, men ogsaa ganske godt mod forskjellige mamma-svulster. Det er vanskeligt at forene disse iagttagelser over immuniserende virkning af normale væv med antagelsen af et virus i disse svulster.

Vi har altsaa seet, at mus, som engang har overstaaet podning med «virulente» svulster, som regel er resistente mod senere podninger; vi har ogsaa seet, at det er muligt at hidføre saadan øget resistens i mus, som ikke er naturlig resistente, ved podning med mindre vekstdygtige svulster og ved tilsvarende normale væv. Saa langt synes der at

være en parallel med de reaktioner, vi kjender fra den moderne immunitetsforskning. Naar vi nu forsøger — fremdeles i analogi med disse reaktioner — kunstig at afsvække vort virus — vore svulstceller — møder vi uventede vanskeligheder. Hvilket som helst forsøg paa at nedsætte vekstevnen af vore svulstceller for at gjøre dem mere skikkede som materiale for immunisering viser et uforholdsmæssigt fald i deres immuniserende evne. Saasnart vi naar ned til det stadium, at vi kan være tryk, at svulsten ikke vil gro, er ogsaa ethvert spor af immuniserende virkning borte. Michaelis viste, at hvor tumorcellerne var dræbte ved kloroformvand eller ved ophedning, var ogsaa den immuniserende evne tabt. Det kan nu tænkes, at ved disse midler lette kemiske forandringer var fremkaldte, som gjør cancercellen uvirksom som antigen. Talrige forsøg, jeg har anstillet, at immunisere med knuste svulstceller viser, at ogsaa al mekanisk beskadigelse, saasnart cellens vekstevne ophører, samtidig medfører tab af svulstvævets evne til at fremkalde immunitet. Malning til pulver af svulstvæv ved temperatur af flydende luft¹⁾ (ca. -190°) eller udrivning i morter ved 0° ophæver denne evne (se fig. 3, s. 18); det samme gjør simpel gentagen frysning og optøen; ligeledes autolyse, ved opbevaring 24 timer i varmeskab (37°) eller 8—10 dage ved værelsetemperatur i tilsmeltede rør eller ved længere tids opbevaring i iskasse. Svulstcellens liv synes at være nødvendigt, forat den, indført i en organisme, skal være istand til at fremkalde immunitet.

¹⁾ Man maa ikke gjøre sig overdrevne forestillinger om den grad af beskadigelse, som er mulig ved denne fremgangsmaade. Efter $1\frac{1}{2}$ times malning (i Mc Fadyan-Rowland's apparat) sees mikroskopisk fremdeles cellekjerne, som er paafaldende godt bevarede. Det er klart, at naar talrige store kjerne kan undgaa ødelæggelse, er der ingen fare for mikrober f. eks., som maatte være tilstede; og dette faktum, at en simpel malning af svulstvævet, som ikke er istand til at knuse alle kjerne, er nok til at forhindre enhver virkning som antigen, er et af de sterkeste argumenter, som er mig bekjendt, mod teorien om et virus som aarsagen til disse svulster.

Det samme gjælder for normale væv. Hud, som i frisk tilstand giver omtrent komplet beskyttelse mod vor pladeepithelkræft og de forskjellige mammasvulster, mister denne evne, naar cellerne er knuste ved malning i flydende luft, eller ved omhyggelig udrivning i en morter ved 0°.

Vekst for en tid af levende celler og derpaa følgende absorption synes at være nødvendig for at fremkalde den reaktion, som giver immunitet mod svulster. Men vekst i og for sig er ikke tilstrækkelig; hvor veksten vedvarer og svulsten gror videre, optræder ikke denne immunitet o: en voksende svulst gjør ikke den øvrige organisme immun, noget, som jo heller ikke vilde være muligt, al den stund vi ser hver dag, at maligne svulster kan metastasere.

En vis grad af nedsat modtagelighed kan dog sedvanligvis paavises i dyr med voksende svulster, naar de sammenlignes med normale dyr. Graden af denne nedsatte modtagelighed viser sig afhængig af dosen af svulstmateriale anvendt til den første podning og synes derfor at maatte opfattes som en i tilslutning til den første podning optrædende immunisation, som dog ikke har været istand til at hindre den første svulst fra at etablere sig. Fremdeles er mængden af svulstvæv, hvormed vi prøver dyrets resistensgrad, af betydning, idet en større dose tildels synes istand til at overvinde en ringe grad af resistens, som vil være nok til at forhindre vekst fra en mindre dose.

Disse iagttagelser af kvantitative forhold i disse reaktioner leder tanken hen paa antistoffer som de, der optræder efter immunisering med fremmede celler. Kan vi nu paavise lignende immuniserende principer i serum af de med svulstceller podede dyr?

Vi maa her holde klart for øie, at alt det, der har været studeret hidindtil af cytotoxiner, har været fremkaldt ved indsprøjtning i en dyreart af celler fra en anden forskjellig art. At vi paa denne maade ogsaa kan erholde cytotoxiner ved indsprøjtning af cancerceller til en anden dyreart er ikke tvilsomt, men de antistoffer, som derved

fremkaldes, er kun rettede mod den fremmede eggehvide i almindelighed og ikke specielt mod cancercellerne, eller, for at sige det samme paa en anden maade, cancercellerne synes ikke at være tilstrækkelig forskellige fra de andre organceller til at fremkalde specifikke antistoffer med elektiv virkning for disse samme celler. I den experimentelle svulstpathologi spiller derimod hidindtil denne slags immunisering liden rolle; det er ved celler fra forskellige individer *af samme art*, at vi hidindtil har erholdt immunitet, og vore antistoffer, hvis de er der, vil være at sidestille med *isolyser*.

Jensen mente oprindeligt at have opnaaet resultater, som pegte i retning af antistoffer, ved at immunisere kaniner med musesvulster. Gaylord, Clowes og Baeslack troede at paa-vise saadanne antistoffer i serum af mus, som havde spontan-absorberet svulster. Fornyeede undersøgelser fra forskellige hold herover har dog kun givet negative resultater. Det er ikke lykkedes at paavise nogen hemmende indflydelse af serum fra immuniserede dyr, hverken ved at blande det med svulstmateriale *in vitro* og saa indsprøite blandingen eller ved at injicere det samtidig eller senere i det podede dyr. Der er ikke paavist nogen lytisk virkning paa cancer-celler *in vitro*, heller ingen agglutinerende virkning, og selv ikke med metoden for komplementbinding har der ladet sig paavise stoffer i serum, som bindes af cancercellerne (Michaelis). Ogsaa ad indirekte veie, f. eks. ved overførelse af immunitet fra moder til ungerne gennem placentarkredsløbet eller melken, at erholde beviser for existensen af saadanne stoffer er hidindtil mislykket.

Mikroskopiske undersøgelser af hvad der finder sted i immune dyr efter podning giver heller ikke stor indikation for en direkte skadende indflydelse af vævssafterne. Nogle forsøg af denne art, jeg foretog i Rigshospitalets patologisk-anatomiske Institut med Ehrlich's sarkom, viste, at svulst-cellerne aldeles ikke var dræbte med én gang i den im-mune organisme. Disse forsøg er foretagne i en stor

skala af Russell. Svulstcellerne forbliver ilive i den immune organisme for flere dage, kun finder ikke organisation af podestykket ved angio- og fibroblaster sted paa samme maade som i det normale dyr. Svulstcellernes evne til at virke kemotaktisk paa kapillærer og fibroblaster synes at være tabt i den immune organisme. Fra de data, som foreligger op til nu, synes dette mindre at bero paa en indvirkning paa svulstcellerne, end paa en forandring i organismens reaktionsvæv, saaledes at de nu reagerer paa en forskjellig maade paa svulstcellernes kemotaxis. Dette spørgsmaal er dog langt fra endelig opklaret, ligesom det heller ikke er afgjort, hvilken rolle andre histologiske elementer (rundceller, plasmaceller, store phagocyter) spiller i denne reaktion.

Naar vi forsøger at sammenligne denne immunitet mod svulstpodning — transplantationsimmunitet, som Schoene har foreslaaet at kalde den — med immunitetsreaktionerne mod toxiner, bakterier og fremmede celler, synes, der fra hvad vi ved for øieblikket, at existere fundamentale forskjelligheder mellem dem. Immuniteten i den sidste gruppe er i en væsentlig grad bundet til specifikke stoffe, som gaar over i serum, dels som koagulerende principer (agglutinin, præcipitiner; sandsynligvis kan de forskjellige antitoxiner henføres hid), dels som opløsende, lytiske stoffe med komplementbindende egenskaber (de forskjellige lysiner, bakterio-, hæmo- og cytolysiner). Vi har seet, at det ikke har lykkedes at paavise nogen af disse principer i den immunitet, som har beskæftiget os i denne forelæsning. Videre er bakterier, toxiner og fremmede celler som antigen ret bestandige legemer, som ikke influeres ved mekanisk beskadigelse, taaler en god del af thermisk indvirkning og endog kan behandles ved visse kemiske agentia uden at miste sin evne som antigen; denne evne er bundet til eggehvidemolekylet, saavel dødt som levende. I modsætning hertil er de principer, som udløser immunitetsreaktionen mod svulsterne, yderst fragile, synes

at være knyttet til cellens liv og er destrueret ved mekanisk, thermisk og kemisk indvirkning paa cellerne.

Her vil nu kunne indvendes: Er ikke forskjellen mellem virkningen af levende og dødt væv kun et spørgsmål om *mængde* af indført stof? Immunitetsreaktionerne mod svulster er svage reaktioner og maaske ikke udløst i tilstrækkelig grad ved den begrænsede mængde dødt stof, medens, hvor cellerne bliver ilive og vokser nogen tid, større mængder af svulstmateriale kommer til absorption. Hertil kan vi kun svare, at saalænge vi holder os til dødt stof, hjælper det ikke at mangedoble dosen; vi faar fremdeles ikke noget spor af immunitet, men ofte en ganske anden effekt, nemlig

Overømfindtlighed.

Paa dette omraade er iagttagelserne endnu forholdsvis sparsomme. Michaelis fandt en antydning af bedre vekst i mus, som havde været injiceret med ophedet eller kemisk behandlet svulstmateriale. Flexner og Jobling erholdt et lignende resultat med ophedet svulstvær. Sammen med Bashford og Murray har vi iagttaget samme fænomen under visse omstændigheder efter injektion af normale væv, baade fra fremmede og fra samme dyreart. Men konstant synes en vis grad af overømfindtlighed at optræde efter podning med mekanisk knust og autolyseret svulstvær (38° 24 timer). Naar saaledes forbehandlede dyr podes for anden gang, sammen med kontroldyr fra samme kilde, af nøjagtig samme alder og vegt, med lige store, nøjagtig afmaalte doser af svulstmateriale, erholdes som regel et noget høiere procenttal af anslag i de forbehandlede dyr, ligesom ogsaa veksten er noget hurtigere, og den vegt af svulster, som udvikles i den samme vegt af mus til en given tid, er større. Som eksempel kan fig. 3 tjene.

Det er endnu fortidligt at udtale sig om, hvorvidt berøringspunkter existerer med anaphylaxien mod fremmed eggehvide, ligesaa om denne art af hypersensibilitet er

13/4 a Dose 0.025 Rt Ax. 23-1-09.
normal
CONTROL. mice. Av. Wt. 13 gr

	2/2	9/2	16/2	22/2	k 26-2-09.	Wt of Tumour.
1	!	!	!	!	..	2.95 Gr
2	!	!	!	!	..	3.75
3	!	!	!	!	..	4.7
4	!	!	!	!	..	3.5
5	!	!	!	!	..	2.55
6	!	!	!	!	..	1.7
7	!	!	!	!	..	1.55
8	!	!	!	!	..	.7
9	!	!	!	!		Av. Wt. 2.38 Gr.
10	-	-	-	-		

mice treated with "63 carc" ground
at temp. of liquid air $1\frac{1}{2}$ hrs.

15 days previous, 0.10 cc Lt Ax.

Av. Wt. 13 gr

	2/2	9/2	16/2	22/2	k 26-2-09	Wt of Tumour
11	!	!	!	!	.	3.05 Gr
12	!	!	!	!	.	5.1
13	!	!	!	!	.	4.75
14	!	!	!	!	.	3.35
15	!	!	!	!	.	1.85
16	!	!	!	!	.	3.85
17	!	!	!	!	.	3.
18	!	!	!	!	.	1.8
19	!	!	!	!	.	2.
20	!	!	!	!		Av. Wt. 3.21 Gr.

10 cm. 

Fig. 3. — 1—10 er normale mus som kontrol, af 13 gr.s gennemsnitsvegt. 11—20 er mus fra samme avl, af samme vegt, inokuleret 15 dage tidligere med 0.10 cm³ af «carcinoma 63», hvori cellerne var dræbte ved at males til pulver ved temperatur af flydende luft. Samtlige mus er inokuleret 23de jan. 09 med 0.025 cm³ af friskt «carcinoma 63» i højre akselhule, og resultatet af podningen er gengivet som silhouetter for hver uge (1ste chartering 10 dage efter podningen). 34 dage efter podningen er musene dræbte og svulsterne taget ud og veiet. Gennemsnitsvekten af svulsten paa hver mus i kontrolserien er 2.4 gr., i den forbehandlede serie 3.2 gr. d: en forskjel af 25 pct. En lignende forskjel (i enkelte tilfælde op til 100 pct.) er erholdt i et stort antal af eksperimenter; dog har det ikke hidtil været muligt at forstørre forskjellen yderligere ved forandret forsøgsanordning (dose eller tidsinterval mellem podningerne).

knyttet til stoffe, som gaar over i legemsvædskerne, i hvilket fald en analogi med Starling's hormoner vilde være nærliggende.

Immuniteten i de experimentelle svulster er bundet til optræden af en bestemt reaktion, som hidindtil kun kan udløses ved levende celler af samme art. Interessant er det, at der i denne henseende ikke synes at være nogen væsensforskjel mellem cancercellen og den tilsvarende organcelle af samme art. Ved den døde celledes eggehvidestofte opnaar vi ingen immunitet, men kun, saa at sige, at gjøde jordbunden for en følgende vækst af svulstceller. Nogen klar forestilling om disse processer kan vi endnu ikke gjøre os. Fra de iagttagelser, som hidindtil foreligger, synes de at være forskjellig fra al anden immunitet. Et slags omstemning af organismens reaktionsvæv synes at maatte antages, saaledes at de nu reagerer paa en forskjellig maade paa cancercellens kemo-taxis, uden at herved cirkulerende stoffe i serum har ladet sig paavise som ved andre former af immunitet. Cancercellens eggehvidestofte synes ikke at være tilstrækkelig forskellige fra den øvrige legemseggehvide til at virke som antigen og udløse de kjendte immunitetsreaktioner. Disse forhold viser, at cancercellen trods sine maligne egenskaber ligefuldt besidder alle de for vedkommende dyreart og specielle vævscelle eiendommelige egenskaber, uden nye, fremmede kemiske egenskaber, forskellige fra de normale vævs. De modbeviser direkte antagelsen af noget for cancer eget, men for den normale organisme fremmed stof, f. eks. et virus, i disse svulster.

Naar jeg har valgt disse «organismens reaktioner mod patologisk cellevekst» til emne for denne første prøveforelæsning, tiltrods for vort endnu høist ufuldstændige kjendskab til dem, og at de for tiden kun har theoretisk interesse og foreløbig ingen praktisk værdi, er det af flere grunde. For det første udgjør disse reaktioner et nyt afsnit

af immunitetslæren, og synes at repræsentere hidtil ukjendte principer, forskjellig fra anden immunitet. Dernæst kan de gjøre krav paa interesse ved det streiflys, de kaster over selve cancerproblemet, over forholdet mellem cancercellen og den normale organcelle og paa usandsynligheden af noget i cellerne indeholdt, organismen fremmed virus. Vi har her erholdt palpable nye fakta, som teorier over cancer vil være nødt til at tage i betragtning. Men hermed er interessen af disse reaktioner ingenlunde udtømt. Det er en nærliggende tanke, at ligesom absorption af svulster og normale væv formaar at forhindre — eller under andre omstændigheder begunstige — anslag af svulsttransplantationer, de samme reaktioner tør være virksomme ligeoverfor transplantationer af normale væv, en tanke, som Schoene har forsøgt at forfølge experimentelt, uden at dog endelige resultater endnu er opnaaet. Foruden at kaste lys over patologiske processer tør disse reaktioner ogsaa faa betydning for studiet af almindelig biologiske problemer. Vi har her at gjøre med en mekanisme, hvorved vekst af celler kan holdes i schak; at studiet heraf tør bidrage til forstaaelsen af regulering af cellevekst overhovedet er en mulighed, hvorom der dog for tiden ikke kan siges noget mere, da dette paa det nøieste hænger sammen med muligheden af at overføre disse reaktioner, som hidtil kun har været studeret ved hjælp af celler fra andre individer af samme art indførte i normale dyr, paa organismens egne celler i deres eget milieu, som vi staar overfor i de spontane svulster, og de nødvendige data for at dømme herom foreligger endnu ikke.