

Bij planten zouden dus gezwollen, ook als zij onder den invloed van parasieten ontstaan, langs osmotischen of chemischen weg tot stand komen. Het zijn juist de intercellulaire parasieten, die op deze wijze haar afscheidingsproducten kunnen doen werken op het plasma.

SMITH is eens door het Rockefeller Institute aangezocht om over dierlijke kankers te werken. Hij heeft zich echter tot zijn werk bij planten bepaald. Misschien is het gelukkig dat deze subtiele werker zich tot de meer eenvoudige plantentumoren beperkt, omdat men allicht uit het mechanisme van de eenvoudige gezwollen het ontstaan van de gecompliceerde dierlijke kankers zal leeren begrijpen.

November 1921.

---

(Uit het Laboratorium van het ANTHONI VAN LEEUWENHOEK-huis).

## PROBLEMEN UIT DE SEROLOGIE VAN HET CARCINOOM,

DOOR

Dr. N. WATERMAN te Amsterdam.

---

Ingevolge het tot mij gerichte verzoek, de serodiagnostiek van het carcinoom met u te behandelen, zal ik een kort overzicht over den stand onzer kennis op dit terrein geven.

Terwijl naar ik veronderstel, bij de tot nu toe gehouden klinische besprekingen, bij de behandeling van het experimenteele carcinoom van dieren bij de beschouwingen over de aetiologische factoren, en symptomatologie in het algemeen, gegevens van uitwendigen, zichtbaren en voelbaren aard op den voorgrond hebben gestaan, en de kankerziekte grootendeels zal zijn geïdentificeerd met het bestaan van een gezwel, wilde ik, als kleine minderheid, met u bespreken, wat het organisme doet, waarin het gezwelproces gezeteld is. Kanker toch is een ziekteproces bij mensch of dier, en kan niet zonder meer worden gelijkgesteld met het bestaan van een kwaadaardig gezwel alleen.

Daarom de vraag: Wat doet het organisme bij kankerlijders? of doet het misschien niets? en laat het zich passief door den tumor invadeeren? Men zou het bijna zeggen, gegeven de klinische ervaring, die leert, dat, bij alle verschillen *in tempo* van ontwikkeling, *spontane genezingen* van het carcinoom bij den mensch, indien zij al voorkomen, toch uiterst zeldzaam zijn. Men moet echter daarbij een ding niet uit het oog verliezen en wel, dat het kwaadaardige gezwelproces, zooals dat klinisch wordt waargenomen, veeleer als een eindstadium moet worden beschouwd,

als het slotbedrijf van een treurspel, dat vermoedelijk al jaren aan het afspeelen is. Wat in dien tusschentijd in het organisme gebeurt, ontgaat onze kennis, voornamelijk toch ook, omdat wij in onze studie daarbij afhankelijk zijn van de verschijnselen, die de lijders vertoonen of opmerken en die meestal de aandacht ontgaan. En reeds onmiddellijk wil ik dan voorop stellen, dat een voornaam werk in de toekomst ligt in de constructie van een verfijnde symptomatologie op de basis van verruimde physiologische inzichten en methoden.

Het spreekt van zelf, dat de aandacht zich bij de studie kankerproces in het organisme begeeft naar het onderzoek van het bloed, *het „milieu intérieur”*, dat alle afwijkingen van het organisme weerspiegelt. Die aandacht is al oud; de oude humoraal-pathologie toch zag in het carcinoom het gevolg van een dyskrasie, een verkeerde menging der sappen, een naïef instinctieve opvatting die, niettegenstaande VIRCHOW en alle ontdekkingen op cellulair gebied, met onverminderde kracht in de volks-overtuiging voortleeft. Nu schijnt het onweersprekelijk, dat wij thans in onzen cirkelgang een herleving eener humoraal-pathologie op modernen grondslag meemaken (men denke slechts aan de leer der interne secretie) en het zou wel eens kunnen zijn, dat ook hier bij de tegenstelling cellulair of humoraal-pathologie, het schema van these, antithese en synthese, tot dieper inzicht voerde.

De studie van het bloed werd natuurlijk nog intensiever ter hand genomen op het voetspoor van hetgeen bij de infectieziekten gevonden werd. Men hoopte, dat de serologie, die bij de infectieziekten van zoo eminent practisch nut was gebleken, ook diensten zou kunnen bewijzen, voor een vroegtijdige carcinoom-diagnostiek. Des te meer hoopte men dit, omdat door velen toch een parasitaire aetiologie voor waarschijnlijk werd gehouden, en men dus slechts de methoden bij herkenning van andere infectieziekten in gebruik, grosso modo had na te volgen. Men zag hier echter het reeds boven geschetste gemis aan klinische verschijnselen over het hoofd. En toch zonder verschijnselen kennis kan een vroegtijdige serologische diagnostiek geen sprake zijn.

Aan pogingen daartoe heeft het natuurlijk toch niet ontbroken. Het moet m. i. hier wel als een bezwaar worden gevoeld, dat uit den aard der zaak de methoden der immuniteitsleer grotendeels zijn ontwikkeld door bacteriologen. Het wordt toch in den laatsten tijd hoe langer hoe waarschijnlijker, dat de immuniteitsreacties slechts een bijzondere groep vormen in de verschijnselen van de algemeene physische- en colloïed-chemie en niet kunnen worden begrepen zonder een algemeene kennis van deze hoofdvakken. Ik houd dan ook de scheiding van serologie en algemeene physiologie voor principieel onjuist en tot wanverhoudingen aanleiding gevend. Ik wil dit met een enkel voorbeeld, juist op carcinoomgebied, illustreeren.

Een van de weinige verschijnselen van eenige, hoewel niet absolute, beteekenis, die wij bij het carcinoom, niet alleen van de maag, maar ook op andere plaatsen van het lichaam bezitten,

is het ontbreken of gereduceerd zijn van het vrije zoutzuur in den maaginhoud na proefontbijt. Hoewel reeds meer dan 40 jaar bekend, is het pas door de ontwikkeling der fysisch-chemische methoden in de laatste jaren mogelijk, het verschijnsel te bestudeeren en de beteekenis er van na te gaan. Toch in 1906 pas kon BENJAMIN MOORE in Liverpool 1) met eenigermate voldoende methode waarschijnlijk maken, dat het bloed van gezwellijders een duidelijk hooger en graad van titratie-alcaliteit bezit dan dat van normale personen en vele andere lijders. Maar er moest nog 10 jaar van ontwikkeling dezer methoden voorbijgaan, voordat een Amerikaansche, Miss MAUD MENTEN 2), een leerlinge van MICHAELIS, met behulp van de waterstof-electrode kon aantonen, dat het serum van gezwellijders een lagere  $H^1$ -ionen-concentratie, dus een lageren actueelen zuurgraad bezit, ten opzichte van ander serum. Niet alleen dus dat deze fysisch-chemisch bepaling in het bloed een begin van verklaring gaf van het bekende verschijnsel bij het chemisch maagonderzoek, ook direct diagnostisch, echt, sero-diagnostisch in hooger en zin, zou het verschijnsel kunnen worden toegepast. Worden de gegevens van MENTEN nader bevestigd, dan zou inderdaad het ontbreken van deze verhoogde bloed-alcaliteit in een gegeven geval tegen de diagnose carcinoom pleiten.

Daarmee is echter de beteekenis van een dergelijk elementair fysisch-chemisch verschijnsel de reactie nog niet uitgeput. Bekend is toch, in welke mate fermentatieve processen, *het groei en deelingsproces* van cellen en dus ook van gezwellen, in belangrijke mate invloed ondervinden van minimale verschillen in reactie van het omgevend milieu. De proeven van MOORE en ROAF 3) aan *Echinus esculentus* geven hiervan fraaie voorbeelden.

Hier hebben wij dus een voorbeeld op welke wijze het organisme de *ingroei van een kwaadaardig gezwel zou kunnen bevorderen of vertragen*. Maar nog verder staan toch volgens de onderzoekingen van HENDERSON, BARCROFT en anderen, alle fysisch-chemische systemen in nauw verband met elkaar. Reactie, chloorionen-verdeeling in bloedcellen en plasma, de verhouding haemoglobine-oxyhaemoglobine werken alle op elkaar, en ten slotte is ook volgens de bekende formule,  $Ca = K \frac{H^1}{HCO^3}$ , van RONA door HAMBURGER bevestigd, ook de concentratie van vrije calcium-ionen in het bloed van het bicarbonaatgehalte afhankelijk. En wie nu bekend is met het feit, hoe in het kwaadaardige gezwel de verhouding van de verschillende alcali-ionen onderling een zeer merkwaardige is, al is hier het laatste woord nog lang niet gesproken, dien zal het ook duidelijk zijn, hoe men uit de kennis van een betrekkelijk eenvoudige fysische constante een inzicht zou krijgen betreffende de invloed van „milieu intérieur” op gezwelontwikkeling. Die mogelijkheid hangt echter grootendeels af van

1) *Biochemical Journal* 1906.

2) *Journal of Cancer Research* 1917, Vol. III.

3) *Phil. Trans. Royal Soc.*, Vol. 76—77.

de methoden die ons ten dienste staan. Men beschouwe het hier gegevene slechts als een voorbeeld, van de wijze waarop, de sero-diagnostiek, de studie van het „milieu intérieur”, zich m. i. heeft te ontwikkelen en zich te emancipeeren van de oudere empirische methoden.

Ik ga thans enkele van deze bespreken, die op de studie van het carcinoom zijn toegepast. Er zijn er echter nog al tamelijk veel en ik zal dus alleen even stilstaan bij de voornaamste.

a. De *anti-tryptische* werking van het bloed bij carcinoom. Brengt men trypsine-ferment in aanraking met gestold bloedserum volgens LÖFFER, dan zal dit gestolde eiwit worden verteerd. Toevoeging van bloedserum heeft nu in het algemeen een remmenden invloed op dit proces. Het bleek nu, dat bloedserum, van carcinoom patiënten dit anti-tryptisch vermogen in hooge mate bezit. Practisch bestaat dit in 98 pCt. der gevallen. Echter ook bij talrijke andere ziekteprocessen komt de verhooging der anti-tryptische werking voor (graviditeit, en algemeen bij koortsachtige processen, waarbij eiwitontleding optreedt), zoodat het verschijnsel niet als differentiaal-diagnostische methode kan worden aangewend, hoewel een ontbreken van verhoogd anti-trypsinegehalte een verschijnsel van beteekenis is en er door sommige klinici nog wel rekening mee wordt gehouden.

b. De complementbindingsmethode volgens VON DUNGERN ga ik slechts kort voorbij. Het spreekt van zelf, dat na het succes van de reactie van WASSERMANN het beginsel van complementbinding ook voor het carcinoom is toegepast. VON DUNGERN meende in het bezit te zijn van een werkzaam carcinoom-antigeen, dat met carcinomateus serum, doch evenzeer met luetisch serum reageerde, maar de methode heeft zich niet verder ontwikkeld en is in den steek gelaten voor de volgende.

c. De reactie van FREUND-KAMINER. Van een geheel ander beginsel gingen deze Weenske onderzoekers uit; zij stelden zich onmiddellijk de vraag: „Wat doet normaal serum of serum van gezwelrijders, tegenover de carcinoomcellen zelf, niet tegen hun produkten?

Zij bevonden die werkzaamheid tweeledig:

α Terwijl serum van normale personen samen gebracht met een suspensie van gezwelcellen op bepaalde wijze vervaardigd, in een telkamer van THOMA-ZEISS tot oplossing brengt, is in het algemeen gezwelserum daartoe niet of althans in veel mindere mate in staat.

β Niet alleen vonden zij dus, dat serum van kankerlijders carcinoomcellen niet tot oplossing brengt, het bevat bovendien volgens deze onderzoekers een stof, die carcinoomcellen tegen oplossing beschut. Immers, terwijl ook verdund normaal serum nog zijn oplossende werkzaamheid behoudt, verliest het deze, wanneer de verdunning met serum van kankerlijders plaats grijpt.

De oplossende stof in het normale serum zou een in aether oplosbaar stikstofvrij vetzuur zijn, de beschuttende stof een globuline gebonden aan colloïdale-koolhydraat groepen.

Onlangs berichten FREUND en KAMMINER er over, dat ook in de

weefsels, die in praecancreusen toestand verkeerden, zooals onder invloed van teer, roet, nicotine, enz., dezelfde verschillen zouden bestaan als in het serum: gemis aan Ca-lytische stof, aanwezigheid van Ca-beschuttende stof. Verdere onderzoekingen moeten worden afgewacht te meer omdat reeds de meeningen over de oorspronkelijke serumreactie zeer uiteenloopen. Specifiek is zij zeker niet (positief bij tuberculose, zwangerschap, navelstrengbloed) en regelmatig de 100 pCt. naderend zeker ook niet. Daarbij is de techniek zeer ruw, al trachtten den laatsten tijd KORITSCHONER en MORGENSTERN 1) de reactie met behulp van de refractometrische methode te verfijnen. Belangwekkende gezichtspunten zijn zeker aanwezig, in verband met *omschrijving en begrip van dispositie tot carcinoom*, praktisch effect is vooralsnog niet te verwachten.

d. *Meiostagmine-reactie*. Ik wil thans even langer stilstaan bij deze reactie van ASCOLI en IZAR, nu weer een reactie, op *physisch-chemische grondslag*. Het beginsel is u bekend. Alle vloeistoffen bezitten een bepaalde oppervlakte-spanning, een moleculaire kracht die den samenhang der deeltjes beheerscht, en zoo ook de druppelgrootte bepaalt. Een van de gemakkelijkste methoden om deze moleculaire kracht te meten is die met behulp van den stalagmometer van TRAUBE (demonstratie). Het aantal druppels is daarbij dus omgekeerd evenredig met de oppervlakte-spanning. Brengt men nu een bepaald gezwel-extract, een zoogenaamd antigeen, gedurende bepaalden tijd en temperatuur in aanraking met verdund serum van verschillende personen, dan blijkt, na afkoeling en meting met den stalagmometer, dat de serummengsels van carcinoomlijders in het algemeen een lagere spanning bezitten dan die van normale personen en lijders aan andere ziekten. Hierop nu is een sero-diagnostische methode gebaseerd. Bedraagt bij verschillende juist gekozen verdunningen het druppelverschil tusschen normaal en gezwel-serum meer dan  $1\frac{1}{2}$  druppel dan mag men tot een positieve reactie besluiten. Het verschil, laat zich objectief weergeven (demonstratie). In het algemeen reageeren door elkaar genomen de sera van kankerlijders ongeveer 85 pCt. *positief*, waarbij valt op te merken dat de zieken met inwendige gezwellen veel prompter reageeren, dan die met aandoeningen van de huid.

Wat de verklaring betreft: Klaarblijkelijk is kankerserum in mindere mate in staat de door de antigeentoevoeging vrijkomende vetzuren te binden, dan normale sera. Er moet echter onmiddellijk aan worden toegevoegd, dat er andere ziekte-toestanden zijn, waarbij ook positieve reacties voorkomen; het zijn al weer als steeds dezelfde (diabetes, zwangerschap, laatste stadia van tuberculose). Hoewel deze vormen betrekkelijk weinig diagnostisch in aanmerking komen, bewijzen zij toch, dat de reactie niet streng specifiek is. Dat is op zich zelf geen onoverkomelijk bezwaar, men denke aan de reactie van WASSERMANN. Een grooter bezwaar is, dat de bereiding van een goed antigeen zoo lastig is en dat het zoo moeilijk is dit te conserveeren. Daardoor lijdt de

1) *Bioch. Zeitschr.* Bd. 108, 1920.

bedrijfszekerheid der reactie op het oogenblik nog in hooge mate. Het bereiden en bewaren van een goed antigeen staat dan ook in het middelpunt van het werk. Gezwelextracten zijn zeer ongelijkwaardig, pancrasextracten al beter, maar vereischen voortdurende titratie, het beste zijn linol-ricinolzuur-mengsels, die echter gemakkelijk oxydeeren en onwerkzaam worden. Kunnen deze bezwaren in de toekomst worden ondervangen, dan zal de reactie zeker een plaats in het routine-onderzoek verkrijgen. Zij biedt met de vereenvoudigingen, die ook tot stand zullen komen, maar waarop ik thans niet kan ingaan, nog de beste practische diagnostische mogelijkheid, te meer daar de reactie al vrij vroegtijdig kan optreden en volstrekt niet aan cachexie gebonden is, al is een positieve reactie prognostisch ongunstig. Zooals ik u in het begin al heb uiteengezet vindt ook de serologische diagnostiek haar grenzen in de symptomatologie; pas wanneer de lijder met klachten komt (ik kan er niet genoeg op drukken) komt een serologische diagnostiek in toepassing, en dan ook weer dikwijls veel te laat. Daarbij komt dan nog, dat zelfs al ware deze reactie ideaal, zij toch nog geen *topische diagnose* mogelijk maakt, wat toch noodig zou zijn, met het oog op de moderne opvatting van een gezwel als een oorspronkelijk plaatselijk ziekteproces, met plaatselijke behandeling als gevolg daarvan.

Belangwekkender voor mij dan ook dan het practisch-diagnostische nut is het *physisch-chemisch begrip der oppervlaktespanning*, dat zij in de gezwelstudie betreft. De onderlinge verhouding toch der oppervlaktespanningen van celgrenzen en bloed beheerscht toch niet alleen ten deele de morphologische verhoudingen, maar zeker ook voor een deel het opnemen of afgeven der verschillende stoffen van en naar de cel. Deze spanning beheerscht de oplosbaarheid van andere organische stoffen. In het algemeen hebben stoffen, die de oppervlaktespanning verlagen, om met TRAUBE te spreken, een geringen „Haftdruck” en verzamelen zich volgens het theorema van GIBBS aan de oppervlakte. Een bekend voorbeeld hiervan is de laag van vetachtige stoffen, die zich aan het oppervlak vormen. Men kan zich nu voorstellen, welk een invloed dergelijke processen, als in het theorema van GIBBS worden behandeld, die wij op gebrekkige wijze in vitro aantoonbaar konden maken, in vivo zullen hebben. En nu is het juist zoo belangwekkend, dat al die stoffen, die in de chemische carcinoom-aetiologie van beteekenis zijn gebleken, teerprodukten, „Scharlachoel,” aniline-verbindingen, tot de oppervlaktespanning verlagende stoffen, met geringen „Haftdruck” moeten worden gerekend. Daardoor krijgt deze studie der oppervlaktespanning in bloed en weefsel bij het carcinoomproces, een diepere en meer essentiele beteekenis.

e. Ten slotte een paar woorden over de reactie van ABDERHALDEN, met behulp waarvan het mogelijk zou zijn niet alleen aan te geven, dat in het lichaam een gezwel aanwezig is, maar ook in welk orgaan deze gezeteld is. Het beginsel is u bekend. Tegen elk vreemd eiwit, dat parenteraal in het organisme wordt gebracht, vormt

dit fermenten, die oplossing daarvan bewerken. Komen dus splitsingsprodukten van een ziek orgaan in de circulatie, dan ontstaan daartegen specifieke fermenten; bestaat er een gezwel, dan ontstaan daartegenover eveneens fermenten. Uit het aantoonen van deze zou men dus in staat zijn niet alleen te diagnoseeren, dat een gezwel aanwezig is, maar ook door de secundaire verwoesting daarin, in welk orgaan. Zooals u echter bekend is, zijn deze onderzoekingen van ABDERHALDEN slechts door een kleine minderheid bevestigd. Ik zelf kon onlangs met de uiterst gevoelige refractometrische methode geen standvastigen ontleding van bepaalde gezwelwitstoffen vinden. Van een praktische toepassing en toetsing van deze reactie is dus voorloopig geen sprake.

### *Samenvatting.*

Vat ik mijn voordracht nu nog eens kort samen, dan heb ik het volgende willen betoogen: Het kwaadaardige gezwelproces speelt zich in ons geheele organisme af; zonder kennis van de verschillende reacties van het organisme voor en na die gezwelontwikkeling komen wij er niet. Zeer terecht heeft men dus naar veranderingen gezocht in het „milieu interieur”, het bloed. Wij houden dus rekening met de ontwikkelingsmogelijkheid van een verbeterde, gereinigde humoraal-pathologie, in synthese met de cellulair-pathologische opvatting.

Bij het eigenaardige studieobject, waarvoor alsnog geen parasitisch agens mag worden aangenomen, passen niet zonder meer de empirische methoden uit de serologie der infectieziekten. Trouwens in het algemeen dient de immuniteitsleer verder te streven naar het scheppen van een bredere basis, voornamelijk ook met behulp der algemeene physische chemie. Uit het gemis van dergelijke methodische studies o. a. is voor een goed deel te verklaren, dat wij over de meest elementaire eigenschappen van serum, plasma en bloed bij het carcinoomproces nog niet juist zijn ingelicht.

In engere beteekenis van het woord, bestaan wel eenige serodiagnostische methoden, die allen theoretisch interessant zijn. Practisch heeft, althans wanneer haar bedrijfszekerheid kan worden verbeterd, alleen nog de meiostagminereactie beteekenis. Theoretische beteekenis heeft deze reactie ook, door de invoering van het begrip van oppervlaktespanning in de gezwelpathologie.

October 1921.