

PARALLEL VORGENOMMENE BIOLOGISCHE UND POLAROGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN IN DER SERODIAGNOSTIK DES KREBSES

JÓZSEF GELLÉRT, SÁNDOR KOVÁCS, FERENC MOLNÁR
(Tihany, Biologisches Forschungsinstitut und Balassa János-Spital,
Szekszárd, Centrallaboratorium)

Eingegangen: 5. Mai 1963

Einer der Autoren unternahm in Zusammenarbeit mit der Chirurgischen Abteilung des Comitatsspitals von Veszprém Untersuchungen über eine, in der Krebs-Serodiagnostik anwendbare biologische Methode (GELLÉRT und Mitarbeiter, 1961, 1962). Diese Untersuchungen bekräftigen die Feststellungen von NASTIUKOVA (1944), ROSKIN (1946a und 1946b), HARRISON und Mitarbeiter (1948) sowie von EGAN (1950), wonach das Blutserum von Krebskranken die Vermehrung der *Paramecien* hindere. Es ergab sich daher als unsere Zielsetzung, experimentell zu untersuchen, wie die erwähnte Vermehrungshindernde Wirkung in der Dienst eines serologischen Erkennens der Krebskrankheit gestellt werden könnte. Die Wirkung des Krebsserums für sich allein ist nicht genügend, um einen biologischen Testversuch vornehmen zu können, sie muss mit der Wirkung des Serums gesunder Patienten verglichen werden. Im Laufe der Vergleichung gelangen wir auf Grund einer mathematischen Formel zu dem sogenannten Relativ Vitalen Index (RVI), welcher diagnostisch bewertet werden kann. Die vorgenommenen Untersuchungen bewiesen, dass hinsichtlich der auf die Vermehrung des *Parameciums* ausgeübten Wirkung sich Unterschiede zwischen dem Serum des an bösartigen Geschwülsten erkrankten und des gesunden Menschen ergeben. Diesen Unterschied finden wir im *Abb. 1* dargestellt, wo wir die Vermehrung nach einer 24 und 48 stündigen Wirkung ersichtlich gemacht haben.

Den Unterschied in der Wirkung der carcinomen und gesunden Sera haben wir nach einem 24 stündigen Test an den Veränderungen der *Paramecium*-Individuenzahlen abgemessen. Freilich können die Änderungen der *Paramecium*-Individuenzahlen keineswegs für sichere Indikatoren der tatsächlichen Wirkungsunterschiede angesehen werden. Einem biologischen Testversuch kann jedoch nur dann ein diagnostischer Wert zugesprochen werden, wenn nachzuweisen ist, dass das Serum Krebskranker tatsächlich eine andere Wirkung ausübt, als ein gesundes.

Wir müssen also den Mechanismus der Wirkung kennenlernen, das heisst die auf die Spaltungsvorgänge des *Parameciums* ausgeübte Wirkung sowohl des Serums krebskranker, als auch gesunder Personen in allen Einzelheiten untersuchen. Obgleich es bisher noch niemandem gelungen ist, hinsichtlich der auf die Gewebekulturen ausgeübten Serumwirkung einen Unterschied zwischen dem Serum Krebskranker und Gesunder nachzuweisen, so weist das beiliegende Graphikon doch auf, im Vermehrungsrhythmus der *Paramecien* sich äussernde Unterschiede hin, wenn dies auch bloss das Ergebnis einer sekun-

dären Wirkung ist. Durch eine experimentelle Klärung der noch bis jetzt ungelöst verbliebenen Fragen könnten wir wesentlich dazu beitragen, um den in Rede stehenden Unterschied in der Wirkung für serodiagnostische Zwecke ausnützen zu können.

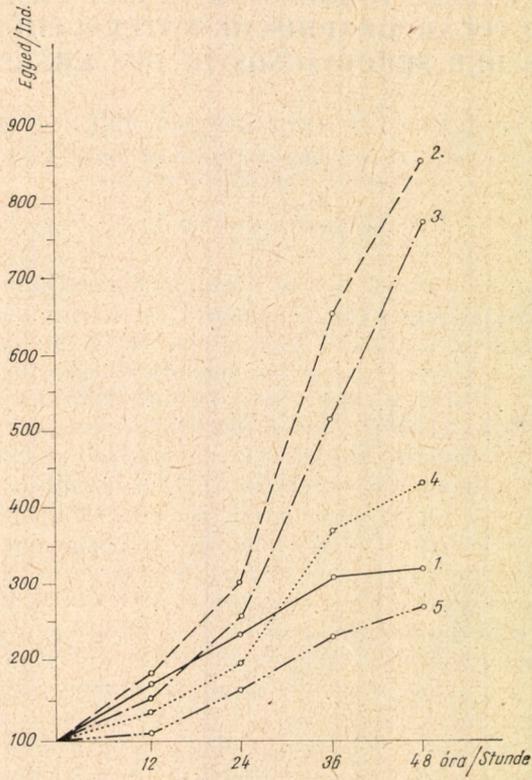


Abb. 1. Vermehrung von *Paramecium caudatum* EHRB. an Strohextract-Nährboden, im Blutserum von gesunden und a Carcinom erkrankenen Menschen 1. Reines Strohextract; 2. Im Blutserum eines gesunden Menschen (Verdünnung 1.8 : 100); 3. Gesundes Serum (Verdünnung 3.6 : 100); 4. Krebskrankes Serum (Verdünnung 1.8 : 100); 5. Krebskrankes Serum (Verdünnung 3.6 : 100). Durchschnittswerte von je 20 Fälle.

1. ábra. *Paramecium caudatum* EHRB. szaporodása szalmafőzetes táptalajon, egészséges ember és rákos beteg vérérszérumában. 1. szalmafőzet; 2. 1.8 : 100-as hígítású egészséges szérum; 3. 3.6 : 100-as hígítású egészséges szérum; 4. 1.8 : 100-as hígítású rákos szérum; 5. 3.6 : 100-as hígítású rákos szérum. 20 eset összegezése.

In unserer Studie wollen wir theoretische Fragen beiseitelassend nur auf die, über Wirkung der verschiedenen Sera eintretenden Veränderungen in der Individuenzahl der *Paramecien* und auf eine eventuelle Anwendungsmöglichkeit dieser Kenntnis in der Serodiagnostik des Krebses hinweisen.

KOVÁCS und Mitarbeiter (1962) haben hinsichtlich der Anwendungsmöglichkeit der Polarographie in der Serodiagnostik des Krebses Untersuchungen vorgenommen. Doch müssen wir bereits hier betonen, dass wir weder im Falle der biologischen, noch der polarographischen Methode noch nicht von einer ausgesprochen auf den Krebs bezüglichen, spezifischen Wirkung oder

Reaktion sprechen können. Dies wird auch durch den Umstand bewiesen, dass bei beiden Methoden die negativen Sera zu einem gewissen Perzentsatz der Fälle ebenfalls eine, für den Krebs charakteristische polarographische Kurve oder einen biologischen Indexwert ergaben und umgekehrt.

Von einer Besprechung der technischen Durchführung der Methoden wollen wir an dieser Stelle absehen, da wir diese in früheren Mitteilungen bereits dargelegt haben (GELLÉRT und Mitarbeiter, 1961, 1962; Kovács und Mitarbeiter, 1962).

Die Zielsetzung unserer in Arbeitsgemeinschaft durchgeführten Untersuchungen war es, die Ergebnisse der durch polarographische und biologische Methoden an ein und demselben Serum vorgenommenen Bestimmungen mit einander zu vergleichen und hiedurch eine gegenseitige Kontrolle der beiden Methoden zu schaffen. Zugleich waren wir auch bestrebt, jene Erfahrungen zu sammeln, welche es ermöglichen, die Bestimmungen hindernden Umstände auszuschalten und dadurch die uns gesteckten diagnostischen Ziele in erreichbare Nähe zu rücken. Wir betonen mit Absicht, dass die Vergleichung sich bloss auf die, mittels der beiden Methoden einzeln erreichten Erfolge bezieht und den, die Ergebnisse bestimmenden Wirkungsmechanismus nicht berührt. Offenbar spielen nämlich in einer, ausgesprochen komplizierte, strukturemische Veränderungen anzeigenden Reaktion ganz andere Faktoren mit, wie z. B. im Falle eines, an lebenden Individuen vorgenommenen biologischen Testversuches. Der nicht carcinomspezifische Charakter unserer Methoden erfordert es auch, die Bestimmungen auch auf die Wirkung des Serums von nicht an Krebs, sondern an anderen Krankheitsformen Leidender aus zu dehnen.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über 262 solcher Untersuchungen, bei welchen die Bestimmungen an demselben Serumstoff mittels der beiden Methoden parallel vorgenommen wurden. Von diesen 262 Fällen stammte das Serum in 99 Fällen von Krebskranken und in 163 von nicht-krebskranken Personen. Die Ergebnisse der Bestimmungen sind in den *Tabellen 1* und *2* zusammengefasst.

Tabelle 1 — 1. táblázat

Mit carcinomen Serum vorgenommene Bestimmungen
Rákos szérummal végzett meghatározások

carcinome Fälle rákos esetek száma 99	für Krebs charakteristisch rákra jellegzetes		für Krebs nicht charakter. rákra nem jellegzetes	
	polarograph.	biologisch	polarograph.	biologisch
	77=78%	60=60%	22=22%	39=39%
	übereinstimmend: 48=48% megegyező:		10=10%	

Laut den Daten der *Tabelle 1* zeigte die Polarographie die Anwesenheit von Carcinoma in 77 Fällen, d. i. zu 78% und der biologische Test in 60 Fällen, d. i. zu 60% an. In den 99 carcinomen Fällen stimmten bei beiden Methoden eine auf Krebs hinweisende Kurve oder Indexwert ergebende Bestimmungen

bei 48 Sera, demnach also in 48% der Fälle überein. Einen negativen, das heisst also eine nicht charakteristische Kurve ergab der polarographische Test in 22 Fällen (22%); der biologische Test ergab in 39 Fällen (39%) gleichfalls negative Indexwerte. Im Falle der, einen negativen Erfolg anzeigenden Sera stimmten die beiden Methoden bei 10 Sera (10%) überein.

Die mitgeteilten Ergebnisse zeigen, dass die polarographischen Bestimmungen zu wesentlich grösseren Prozentsätzen eine richtige positive Kurve ergaben, als die biologische Testierung, doch war auch das perzentuelle Verhältnis der unrichtigen Negativität bei der polarographischen Methode besser. Entsprechend unserer Zielsetzung weist eine Vergleichung der Erfolge beider Methoden auf jene Gesichtspunkte hin, welche wir weiterhin im Auge behalten müssen. Von den 77, mittels des polarographischen Verfahrens eine richtige positive Kurve ergebenden Fällen ergab auch die biologische Testierung in 48 Fällen, d. i. in 62% einen positiven Wert. Im Falle jener 22 Krebskranken-Sera, bei welchen sich polarographisch nicht charakteristische, demnach negative Kurven ergaben, wies auch der biologische Test in 10 Fällen (das sind 45%) auf Negativität des Ergebnisses hin. In Kenntnis der, mittels des polarographischen Verfahrens erreichbaren besseren Resultate können wir feststellen, dass durch gleichzeitig auch auf biologischem Wege vorgenommene Untersuchungen die Ergebnisse des polarographischen Verfahrens verbessert werden können. Vor allem handelt es sich hier um die Frage, welche Umstände in den erwähnten 22 Fällen die polarographisch negative Kurve veranlasst hatten, da diese grundlos einen negativen Wert anzeigte; doch waren hier die Ergebnisse des biologischen Tests ebenfalls, und zwar zu 45% negativ. Wenn nun die weiteren Untersuchungen diese Frage beantworten können, werden wir in die Lage kommen, die Wirksamkeit des polarographischen Verfahrens wesentlich zu verbessern; wenn wir nämlich zu den damit erreichten Ergebnissen die auf biologischem Wege erlangten, ebenfalls negativen Werte hinzuzählen, werden die polarographisch erreichten richtigen Werte von 78% auf 88% verbessert.

Nach den Angaben der polarographisch durchgeführten Bestimmung . . . „hatte sich in operierten Tumorfällen, bei welchen nach Ansicht des Chirurgen keine Metastase der makroskopischen Umgebung zurückgeblieben war, die Reaktion innerhalb von 10 Tagen normalisiert“. (Kovács und Mitarbeiter, 1962). In den untersuchten carcinomen Fällen waren auch die Sera von 4, mit gynaekologischem Krebs operierten Kranken mit inbegriffen, bei denen im Sinne des Obengesagten die polarographische Bestimmung nach der Operation eine Negativität gezeigt hatte, der biologische Test hingegen positiv war. Auch in diesen Fällen wird es Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, zu erforschen, was diese positiven Werte der biologischen Tests verursacht haben konnte, und zwar in Anbetracht der Ergebnisse vorausgegangener Untersuchungen (GELLÉRT und Mitarbeiter, 1961 und 1962), laut welcher das biologische Testergebnis in allen operierten und eine Metastase ausschliessenden Fällen stets negativ war.

Die Ergebnisse der mit den beiden Methoden vorgenommenen Bestimmungen stimmten dagegen darin überein, dass bei Anwendung einer Bestrahlungstherapie die Reaktion bzw. die Wirkung in der Mehrzahl der Fälle negativ wird.

Die Bestimmungen störenden Umstände, sowie der nicht spezifisch-carcinome Charakter der Verfahren machten es notwendig, auch mit dem

Serum an anderen Krankheiten erkrankten Personen parallele Bestimmungen bzw. Testversuche vorzunehmen. In der *Tabelle 2* sehen wir die Ergebnisse von 163, mit nichtcarcinomen Sera vorgenommenen parallelen Untersuchungen perzentuell zusammengefasst wiedergegeben.

Tabelle 2 — 2. táblázat

Mit nicht-carcinomen Sera vorgenommene Bestimmungen
Nem rákos szérummal végzett meghatározások

nicht carcinome Fälle nem rákos eset	f. Krebs nicht charakterist. rákra nem jellemző		f. Krebs charakteristisch rákra jellemző	
	polarogr.	biolog.	polarogr.	biolog.
163	74=45%	70=43%	89=54%	93=57%
	übereinstimmend: 34=20%		53=32%	
megegyező:				

Laut den Angaben ergab die Polarographie in 45% der Fälle (74 Fälle), und der biologische Test in 43% der Fälle (70 Fälle) ein „richtiges“ negatives Ergebnis und in 34 dieser Fälle, das heisst in 20% der Gesamtfälle war das Ergebnis in beiden Verfahren übereinstimmend. Die Anzahl jener Fälle war jedoch grösser, in welchen beide Verfahren eine „unbegründete“ Positivität anzeigten. So wies die Polarographie solche in 89 Fällen (= 54%), der biologische Test in 93 Fällen (= 57%) auf. Bei beiden Verfahren war übereinstimmend die Anzahl der „unrichtige“ Werte anzeigenden Fälle 53, das sind 32% der Gesamtfälle.

Die angeführten perzentuellen Angaben beweisen daher, dass die Zahl jener Fälle, in welchen die Verfahren „unbegründeter Weise“ eine positive Kurve oder einen solchen Indexwert ergaben. Dieses Ergebnis ist jedoch keineswegs ein zufälliges, da wir ja in den mit nicht-carcinomen Sera vorgenommenen Untersuchungen — gerade im Interesse einer Bereinigung der, die Reaktion oder die Wirkung störenden Umstände — absichtlich die fälschlich positive Zeichen ergebenden Sera in grösserer Anzahl testiert hatten. Es handelt sich also um mehr oder weniger gewiss „unrichtige“ Ergebnisse liefernde, ausgewählte Fälle, deren Untersuchung in grösserer Zahl unerlässlich war, wenn wir die Ursache dieser „unrichtig“ positiven Ergebnisse finden wollten. Dass der Perzentsatz der „unrichtige“ Ergebnisse zeigenden Fälle die oben angeführten hohen Werte ergab, ist also eine Folge unserer absichtlich vorgenommenen Auswahl.

Wenn wir auch in den nicht-carcinomen Fällen die Anzahl der bei beiden Verfahren übereinstimmendes Ergebnis liefernden Bestimmungen mit der Anzahl der, mittels des polarographischen Verfahrens erlangten „richtigen“ oder „unrichtigen“ Fälle vergleichen, lässt sich erkennen, dass der biologische Test zu 46% die „richtige“ und zu 59% die „unrichtige“ polarographische Kurve bekräftigt. Eine Vergleichung dieser Ergebnisse weist auf die Notwendigkeit hin, in noch mehr Fällen Beobachtungen, und zwar in erster Linie hinsichtlich der „unbegründeter Weise“ als positiv gefundenen Fälle anstellen zu müssen und die Ursachen davon zu erforschen.

Bei den serodiagnostischen Methoden müssen wir, gerade im Interesse des zu erreichenden Zweckes den höchsten Grad einer möglichst grössten Verlässlichkeit verlangen. Nach STOWELL (1952 und 1958) müssen wir, solange es der Wissenschaft nicht gelungen ist, sich eine ausgesprochene, Krebs-spezifische Reaktion zu verschaffen, uns selbst mit 5% falschen positiven und 10% falschen negativen Ergebnissen begnügen. Die perzentuellen Ergebnisse unserer besprochenen Untersuchungen halten sich alle *unter* den ebenerwähnten Grenzwerten. Das soll uns jedoch nicht entmutigen, da eines der Ziele unserer Untersuchungen eben darin besteht, mit Anwendung der im Laufe der biologischen Untersuchungen erreichten Daten die Vervollkommnung des polarographischen Verfahrens vorwärtszubringen und damit dieser serodiagnostische Methode anwendbar gestalten zu können. Eben im Interesse der Vervollkommnung des Verfahrens müssen wir jene Faktoren und Ursachen zu erkennen suchen, welche im Falle der nicht-carcinomen Sera die unbegründet positiven Zeichen und ebenso auch die unbegründet negativen Zeichen in den carcinomen Fällen ergaben.

Die bisher unternommenen Untersuchungen haben die Aufmerksamkeit auf zahlreiche solche Gesichtspunkte gelenkt, welche wir in der Folge werden beachten müssen. Hier wollen wir die, mit dem polarographischen Verfahren zusammenhängenden Gesichtspunkte nicht näher erörtern, da ja die Autoren (KOVÁCS und Mitarbeiter 1962) in ihrem früheren Artikel darüber bereits berichtet haben. Im Zusammenhange mit dem biologischen Test müssen wir jedoch auf die mit dem verwendeten normal gesunden Kontroll-Serum zusammenhängende Fragen verweisen. Die zu einer diagnostischen Bewertung verwendete Daten ergaben sich aus der, nach 24 Stunden vorgenommenen Vergleichung der Individuenzahlen der im bekannten (Gesund-Kontrolle) und im unbekanntem (carcinomen oder vermutlich-carcinomen) Serum enthaltenen *Paramecien*. Es taucht jedoch die Frage auf, ob die Person, von welcher das fallweise verwendete Gesund-Kontroll-Serum stammte, in der Tat und in welchem Grade als gesund zu betrachten ist, ob sie nicht vielleicht in sich verborgen einen noch nicht fühlbaren carcinomen Prozess mitmachte, was wiederum die Ergebnisse des Tests und damit auch die diagnostische Verwertbarkeit stark zu beeinflussen vermöchte. Zur Klärung dieser Frage haben wir in 26 Fällen zwei normal gesunde Kontroll-Sera angewendet, bei beiden hatten wir separat den bewertbaren RVI-Index ausgerechnet und verglichen. Die erhaltenen Ergebnisse sind aus der *Tabelle 3* zu ersehen.

In dieser Tabelle sind 11 „richtige“ und 15 „unrichtige“ Ergebnisse ergebenden Testdaten angeführt (die Zahlen mit positiven und negativen Vorzeichen stellen die zur Bewertung verwendeten RVI Indexwerte, je nach Kontrollen separat berechnet dar; der Grenzwert ist -20 und die davon in positiver Richtung gehenden Werte weisen auf einen negativen, die in negativer Richtung fortschreitenden auf einen positiven Zustand hin). Wenn wir es nun ausser Acht lassen, ob die diagnostisch bewertbaren RVI-Werte richtig oder falsch waren — für die zu klärende Frage ist dieser Umstand jetzt auch überhaupt nicht wichtig —, so sehen wir, dass die bei Anwendung der doppelten Kontrolle separat erlangten Indexwerte kaum von einander abweichen (auch diese Abweichungen finden ihre Erklärung in der Biologie der zu den Tests verwendeten *Paramecien*). Die Ergebnisse stimmen also überein und lassen hinsichtlich der Bewertbarkeit keinen Zweifel aufkommen. Aus dieser Untersuchungs-Serie wiederum folgt es, dass die Ursache der unrichtigen

Tests (— wenigstens in den aufgezählten 26 Fällen) nicht in der, bei den Tests angewendeten normal Kontrollen, sondern im unbekanntem Serum zu suchen wären. Wir müssen unsere, mittels der zweifachen (eventuell mehrfachen) Kontrolle erlangten Ergebnisse noch mit zahlreichen weiteren Daten ergänzen und zeigt sich in erster Linie eine feinere Untersuchung der unbekanntem Sera für notwendig. Unsere Untersuchungen sind daher auch in dieser Richtung auszudehnen.

Tabelle 3 — 3. táblázat

Durch zweifaches Kontroll-Serum erhaltene Relativ Vitale Index (RVI)
Werte Kétszeres kontroll-szérummal kapott relativ Vitalis Index (RVI)
értékek

Fälle Esetek	für Krebs charakteristische RVI — rákra jellemző RVI		für Krebs nicht charakteristische RVI — rákra nem jellemző RVI	
	1. Kontrolle	2. Kontrolle	1. Kontrolle	2. Kontrolle
Carcinoma	—33	—31		
Carcinoma	—24	—22		
Carcinoma	—28	—29		
Carcinoma			— 1	— 1
Carcinoma			+ 3	+ 6
Carcinoma			—18	—12
Carcinoma			— 9	— 6
Carcinoma			+ 3	+ 6
Carcinoma			+ 9	+12
Carcinoma			— 5	— 7
Pneumonia	—32	—30		
Pneumonia	—37	—38		
Pneumonia	—61	—61		
Pneumonia			—13	—11
Pneumonia			—13	—11
Tbc	—26	—27		
Tbc	—32	—33		
Tbc			— 7	— 8
Tbc			+ 0	— 1
Tbc			—10	—11
Cholecistitis	—44	—45		
Cholecistitis			—13	—11
Cholecistitis			— 5	— 7
Cirrhosis			— 1	— 2
Adenoma	—23	—20		
Hernia	—35	—36		

Die 163, mit nicht-carcinomen Kranken Serum parallel gemachten Untersuchungen haben auf viele solche Fragen hingewiesen, mit welchen wir uns im Interesse unserer Zielsetzung eindringlicher und auch experimentell befassen müssen. Die nicht-carcinomen Sera waren folgende: 67 Tbc (39 aktive und 28 inaktive), 20 Pneumonia, 14 Cholecistitis, 4 Cholelithiasis, 6 Diabetes, 8 Hepatitis, 5 Cirrhosis, 12 Rheuma (8 aktive und 4 inaktive), 9 Ulcus, 4 Gastritis, 3 Appendicitis, 2 Pancreatitis, 2 Bronchitis, 2 Hernia, 1 Nephritis, 1 Arteriosclerosis, 1 Anaemia perniciosa, 1 Infarctus cordis und ein Geschwür. Die Teilergebnisse der Bestimmungen sind in der *Tabelle 4* zusammengefasst.

Bei den 67 Tbc-Sera ergab die Polarographie in den aktiven Fällen stets für Krebs charakteristisch positive, in den inaktiven Fällen dagegen für Krebs

nicht-charakteristische, das heisst, negative Kurven. Demgegenüber ergab der biologische Test sowohl in den aktiven, wie in den inaktiven Fällen zu einem grösseren Prozentsatz positive Indexwerte, wie die Verteilung derselben aus der Tabelle ersichtlich ist. Bei den 20 Pneumonia Sera ergab die Polarographie in 18 Fällen eine positive und in 2 Fällen eine negative Kurve. Dafür stieg beim biologischen Test die Zahl der negative Indexwerte ergebenden Fälle an. In den polarographisch als negativ bestimmten 2 Fällen ergab der biologische Test ebenfalls ein negatives Resultat. Wenn wir den Umstand in Betracht ziehen, dass die an Pneumonia Leidenden in jedem Falle ein Antibioticum und die Tbc-Kranken ein Antituberculoticum erhalten hatten und diese Mittel selbst in niedrigeren Konzentrationen bereits die Vermehrung der *Paramecien* verhindern, lassen sich die mit dem biologischen Test zu einem grösseren Prozentsatz erhaltenen positiven Indexwerte bereits bedingt erklären. Bei Beginn unserer Untersuchungen hatten wir leider an diesen Umstand nicht gedacht, nachträglich wiederum liesse es sich unmöglich feststellen, wie lange Zeit zwischen der Blutentnahme und der medikamentalen Behandlung verfloßen war, das heisst, wie hoch zu dem Zeitpunkt das Medikamenten-Niveau gewesen sein mag. Die polarographischen Untersuchungen bekräftigen jene Literatursangaben, laut welcher sich . . . „bei behandelten Pneumonia-Fällen die Reaktion sich rasch normalisiert und im Falle es sich um einen Tumor handelt, die Reaktion auch trotz einer antibiotischen Behandlung positiv verbleibt“ (Kovács und Mitarb. 1962).

Diese Untersuchungen eifern uns an, unsere Forschungen auch auf die Wirkung von Medikamenten auszudehnen. Wenn nämlich die weiteren Unter-

Tabelle 4 — 4. táblázat

Ergebnisse der mit nicht-carcinomen Sera gemachten Untersuchungen
Nem rákos szérummal végzett vizsgálatok adatai

Fälle Esetek	Zahl Szám	polarograph.		biologisch		übereinstimmend megegyező	
		+	-	+	-	+	-
Tbc: aktiv	39	39	0	24	15	24	0
inaktiv	28	0	28	17	11	0	11
Pneumonia	20	18	2	12	8	12	2
Cholecistitis	14	10	4	9	5	7	2
Cholelithiasis	4	1	3	2	2	0	1
Diabetes	6	2	4	4	2	1	1
Hepatitis	8	0	8	7	1	0	1
Cirrhosis	5	0	5	2	3	0	3
Rheuma: aktiv:	8	8	0	2	6	2	0
inaktiv:	4	0	4	0	4	0	4
Ulcus	9	2	7	5	4	1	3
Gastritis	4	3	1	3	1	3	1
Appendicitis	3	3	0	1	2	1	0
Pancreatitis	2	0	2	1	1	0	1
Bronchitis	2	0	2	1	1	0	1
Hernia	2	1	1	2	0	1	0
Nephritis	1	1	—	1	—	1	—
Arteriosclerosis	1	—	1	—	1	—	1
Anaem. perniciosa	1	—	1	—	1	—	1
Infarctus cordis	1	—	1	—	1	—	1
Geschwür	1	1	—	—	1	0	0

suchungen unsere Voraussetzung und Annahme bekräftigen sollten, wonach die unbegründeten positiven Indexwerte der biologischen Tests eine Folge der antibiotischen oder antituberculotischen Behandlung wären und dass wir ohne diese richtige Werte erhalten hätten, so könnten wir durch eine gleichzeitige Anwendung der beiden Verfahren an demselben Material unserer praktischen Zielsetzung näherkommen.

Wir müssen jedoch auch noch die in den Fällen von Cholecistis gemachten Bestimmungsergebnisse hervorheben, welche sowohl beim polarographischen, als auch beim biologischen Test im Verhältnis fast gleiche und noch dazu überwiegend positive Indikationen geliefert hatten und wo auch die Übereinstimmung zwischen den beiden Ergebnissen genug hohe Werte zeigte. Dies weist wiederum darauf hin, dass beide Bestimmungen „richtig“ waren; wir müssen aber auch die Ursachen der unbegründeten positiven Ergebnisse zu finden suchen. Auf die in der Tabelle aufgezählten übrigen Fälle wollen wir uns nicht weiter einlassen, da ja auch die Anzahl der mit den Sera von, an verschiedenen Krankheiten leidenden unternommenen Bestimmungen so gering ist, dass man daraus Folgerungen (zumindest fallweise Folgerungen) nicht ableiten kann und darf. Wir wollen wenigstens soviel bemerken, dass sich in den letzteren Fällen, — das Ganze global betrachtet, — viel Übereinstimmendes, aber auch viel Widersprechendes in den Bestimmungen der einzelnen Verfahren zeigt, was wiederum recht vielseitige Gedanken und Überlegungen anzuregen vermag.

Die Zahlenangaben der hervorgehobenen Fälle, aber ebenso auch die übrigen Angaben der *Tabelle* drängen uns, die Untersuchungen weiter fortzusetzen und die bisherigen Ergebnisse mit vielen neuen Daten zu ergänzen bzw. uns eindringlicher mit ihnen zu befassen. Die Indexwerte der mit der zweifachen Kontrolle durchgeführten Untersuchungen zeugen davon, dass wir die Erklärung für einen Teil der ungeklärt gebliebenen Fragen in dem unbekanntem Serum zu suchen haben, selbstverständlich auf dem Gebiete des biologischen Tests, da ja der polarographische keines besonderen Kontroll-Serums bedarf. Hierauf weist auch der Umstand hin, dass nach den Daten der *Tabelle* die Ergebnisse der polarographischen und biologischen Bestimmungen in einigen Fällen übereinstimmen, in anderen wieder einander widersprechen. Endgültige Folgerungen können wir freilich nicht ableiten, da uns derzeit nur wenig experimentelle Angaben zur Verfügung stehen.

Es erweist sich weiters als notwendig, bei den biologischen Tests eindringlichere Untersuchungen hinsichtlich der Wirkung, welchen das normal Kontroll-Serum, als auch das unbekanntes Serum auf die *Paramecien* ausübt vorzunehmen. Gleichzeitig ist es aber auch notwendig, für beide Verfahren an einem ausgedehnten und sorgfältig durchforschten Material Daten zu sammeln und die Bestimmungen auf die verschiedensten Erkrankungen, als auch auf die Sera der unter Medikamenten-Behandlung stehenden Personen zu erstrecken. Auf diese Weise wird es gelingen, die störenden Umstände auszuschalten und bei gleichzeitiger Anwendung beider Methoden an einem und demselben Material die diagnostischen Ziele mit der grössten Zuverlässigkeit zu verwirklichen. So wird es auch gelingen, die komplizierte, struktur-chemische Veränderungen anzeigende (technisch leicht nachzuweisende) Reaktion mit jener Wirkung in Einklang zu bringen, welche vielleicht ebendieselbe chemische Veränderung an lebenden Individuen auslöst. Durch die Klärung der biochemisch und biologischen Einzelheiten der Frage wollen wir ein ausgesprochen

praktische Beziehungen zeigendes Erfordernis theoretisch unterstützen und deren Lösungsmöglichkeiten zu finden suchen. Die technische Durchführung beider Methoden ist einfach, so dass sie in jedem Krankenhaus-Laboratorium in der Form von Routine-Untersuchungen einfach und leicht angewendet werden können; sie sind auch gleichzeitig dazu angetan, weitere Fragen aufzuwerfen, welche durch eine Zusammenarbeit der ärztlichen und biologischen Wissenschaften ebenfalls gelöst werden können.

Zusammenfassung

Autoren vergleichen die Ergebnisse ihrer nach einer biologischen und einer polarographischen Methode an ebendemselben Material vorgenommenen Krebs-serodiagnostischen Untersuchungen. Sie gelangen zu der Schlussfolgerung, dass sie, — obgleich es sich nicht um eine Krebs-spezifische Reaktion handelt, — durch die an demselben Material parallel durchgeführte Anwendung beider Methoden ihrem gesteckten Ziel, nämlich einer methodischen Lösung der Frage eines möglichst sicheren Erkennens der Krebskrankheit wesentlich näherrücken zu können. Viele bisher noch unbekannte Faktoren müssen geklärt werden, welche heute noch die Sicherheit des Verfahrens beeinträchtigen und hindern: Die störenden Faktoren sind vor allem in dem, von unbekanntem, das heisst von nur vermutlich krebskranken Personen stammenden Serum zu suchen. Das Serum von nicht krebskranken, sondern an anderen Krankheiten leidenden Personen ergibt aber ebenfalls eine, für Krebs charakteristische polarographische Kurve oder biologische Indexwerte und auch eine Medikamenten-Behandlung kann die Richtung der Reaktion und damit auch die Bewertbarkeit des Ergebnisses beeinflussen. Durch eine enge Zusammenarbeit der ärztlichen und biologischen Wissenschaften kann man an einem spitalmässig wohl umgrenzten und reich ausgedehnten Material durch parallel vorgenommene Untersuchungen die Reaktion störenden Faktoren erkennen und ausschalten, womit der Praxis eine Methode zum Erkennen der Krebskrankheit an die Hand gegeben wird.

LITERATUR

- GELLÉRT, J.—PENKOV, I.—KAMARÁS, L.—JÓZSA, G. (1961): Wirkung des Bluteserums krebskranker Personen auf *Paramecium caudatum* Ehrb. (Rákos betegek vérszérumának hatása *Paramecium caudatum* Ehrb.-re.) — *Annal. Biol. Tihany* **28**, 3—10
- GELLÉRT, J.—PENKOV, I.—JÓZSA, G.—KAMARÁS, L. (1962): Neuere Angaben zur Wirkung des Bluteserums krebskranker Personen auf *Paramecium caudatum* Ehrb. (Újabb adatok a rákos betegek vérszérumának *Paramecium caudatum* Ehrb.-re gyakorolt hatásához.) — *Annal. Biol. Tihany* **29**, 11—16
- HARRISON, J. A.—SANO, M. E.—POWLER, E. N.—SHELLHAMER, R. H.—BOCHER, C. A. (1948): Toxicity for *Paramecia* of sera from cancerous and non cancerous persons — *Federation Proc.* **7**, 306
- KOVÁCS, S.—SZENTGÁLI, GY.—MOLNÁR, F.—GESZTESI, T.—BIRÓ, I. (1962): Polarographie im Dienste der Serodiagnostik des Krebses. (Polarográfia a rák szerodiagnostikájában.) — *Orvosi Hetilap* **47**, 2214—2216
- EGAN, R. M. D. (1950): Investigation of the *Paramecium* toxicity test for the detection of human malignant tumors. — *Cancer* **3**, 26—31

- NASTIUKOVA, O. K. (1944): Malignant growth in man as diagnosticated by blood serum toxicity for *Paramoecia*. — *Comp. Rend. Acad. d. S. c. URSS* **43**, 360—364
- ROSKIN, G. (1946): Cytotoxic factor of blood of cancer patients. — *Am. Rev. Soviet. Med.* **4**, 115—117
- ROSKIN, G. (1946): The toxicity of blood in cancer; serodiagnosis of malignant tumors. — *Am. Rev. Soviet. Med.* **4**, 118—121
- STOWELL, R. E. (1952): Serodiagnostic procedures for cancer. — *The American Surgeon* **18**, 236—239
- STOWELL, R. E. (1958): A summary of the present status of cancer tests. — *Acta Unica Internat. Contre l. Cancer* **14**, 737—744

PÁRHUZAMOSAN VÉGZETT BIOLÓGIAI ÉS POLAROGRÁFIAI RÁK-SZERODIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK

Gellért József, Kovács Sándor és Molnár Ferenc

Összefoglalás

A megelőző vizsgálatok igazolták azokat az irodalmi adatokat, melyek szerint a rákos betegek vérszéruma gátolja a *Paramecium*-ok szaporodását. Szerzők biológiai és polarográfiai eljárással igyekeznek egy olyan módszert kidolgozni, melynek segítségével rutinvizsgálatok formájában válna lehetővé a rákbetegség felismerése. Összehasonlítják a biológiai és polarográfiai módszerrel egyazon anyagon végzett meghatározásaik eredményeit. Arra a megállapításra jutnak, hogy bár ez idő szerint még nem beszélhetünk kifejezetten rák-specifikus reakcióról, a két eljárásnak ugyanazon a szérumanyagon történő párhuzamos alkalmazásával lényegesen megközelíthető a célkitűzés. Sok, eddig még ismeretlen olyan tényezőt kell feltárni, melyek jelenleg még zavarják az eljárások megbízhatóságát. A zavaró tényezők elsősorban a biológiai teszt vonalán az ismeretlen, azaz gyanítottan rákos szérumban keresendők. Más betegségekben szenvedők széruma is eredményez a rákra jellemző polarográfiás görbét vagy biológiai index értéket. Ezért a szerzők nagyobb mennyiségben vizsgálták a nem rákos betegek vérszérumát, olyan válogatott esetekben, melyek többnyire helytelen adatokat eredményeznek. Keresik annak okát, hogy mi eredményezheti az „indokolatlan” negativitást a rákos esetekben, illetve pozitivitást a nem rákos esetekben. A gyógyszeres kezelés is befolyásolja a meghatározások eredményeit. A vizsgálatok sok olyan kérdést vetettek fel, melyeket a biológiai és orvosi tudományok összefogásával tisztázni lehet és kell. Ezzel ki lehet majd zárni a meghatározásokat zavaró körülményeket és így a rákbetegség felismerésének módszerét a gyakorlat kezébe lehet adni. A felmerült kérdések megoldásához kórháziilag jól ellenőrzött és meghatározott, nagyszámú anyagon kell tovább gyűjteni az adatokat és megfigyeléseket.

ПАРАЛЛЕЛЬНО ПРОВЕДЕННЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПОЛАРОГРАФИЧЕСКИЕ СЕРОДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАКА

Й. Геллерт, Ш. Ковач, Ф. Молнар

Резюме

Прежние исследования подтвердили литературные сведения, согласно которым сыворотка крови больных раком подавляет рост туфельки (*Paramecium*). Биологическим и поларографическим методами авторы постарались разработать способ, позволяющий, в виде рутинных исследований, распознавать наличие рака. Сравниваются результаты определений, проведенных на том же материале, биологическим и поларографическим методами. Установлено, что хотя пока ещё нельзя говорить о специфической раковой реакции, но параллельное применение вышеуказанных двух способов на том же материале всё-таки обеспечивает значительное приближение к целовой установке. Приходится раскрывать многочисленные, до сих пор неизвестные факторы, пока ещё мешающие надёжности упомянутых методов. Такие факторы встречаются прежде всего в области био-

логической пробы, в невыясненной, т. е. подозрительной на рак сыворотке. Однако, и сыворотка страдающих другим заболеванием лиц дает характерный для рака поларографическую кривую или величину биологического показателя. Именно поэтому авторы широко изучали сыворотку нераковых больных в отобранных случаях, большей частью давших неправильные данные. Разыскивается причина «необоснованной» отрицательности в раковых и положительности в нераковых случаях. И медикаментозное лечение влияет на результаты определений. Был выдвинут ряд вопросов, которые следует выяснить тесным сотрудничеством биологии и медицины. Это же исключит мешающие определения факторы и передает метод распознавания рака в распоряжение практики. Для успешного решения возникших проблем необходимо ещё дальше собирать данные и наблюдения над определённым, большим материалом, хорошо проверенным в больничных условиях.