

Gesetzmäßigkeiten der Substratversorgung, der Zellkinetik und der Therapiemechanismen im Interkapillarraum der Krebsgewebe

Laws of Substrate Supply, of Cell Kinetics and of Therapy Mechanisms
in the Inter-capillary Region of Cancer Tissue

M. von Ardenne und A. von Ardenne

Forschungsinstitut Manfred von Ardenne, Dresden-Weißer Hirsch

(Z. Naturforsch. 30 c, 91–106 [1975]; eingegangen am 28. Juni/21. Oktober 1974)

Gewidmet dem Andenken an Max Bürger, Leipzig

Diffusion Field Equation, Hyperglycemia, Cancer Cell Proliferation, Inter-capillary Region,
Cancer Multi-step Therapy

Up to now, the microtopography of glucose and O_2 concentration in the intercapillary region of tumour tissue has been determined under the simplifying assumption that substrate consumption is constant up to the periphery of the envisaged cylindrical space around a capillary. The general diffusion field equation presented in this paper takes into account that substrate consumption decreases in the unsaturated region of cancer cell glycolysis and respiration so that — compared to former computations — the critical supply radii needed for maintained proliferation increase by a factor of almost 1.8. With the aid of its general solution and the discussed parameters, the laws governing substrate supply, cell kinetics and therapy mechanisms in the intercapillary region of intact and treated tumour tissue are presented and discussed. The essential results there are as follows: — Even in case of hyperglycemia it is glucose supply (and not the O_2 supply) which determines proliferation and proliferation rate. — Under the conditions of longtime-hyperglycemia (400 mg%), the tumour volume being accessible to the attack of cancerostatica or radiation, is almost three times as high as under standard conditions. — For glucose (and cancerostatica) the time constant for interactions between circulation and tumour tissue near the necrotic region is equal to or greater than 400 min. This is why stimulation of cancer cell glycolysis in the most therapy-resistant cancer cell portions (*i. e.*, increased proliferation rate and tumour hyperacidification) can only be achieved if hyperglycemia is maintained for 24 hours or more. — Therapeutically treated cancer tissue is characterized by the discussed changes in the diffusion field of glucose and O_2 as well as a drop in the interaction time constant for glucose.

1. Die Bedeutung der Gesetzmäßigkeiten im Interkapillarraum der Krebsgewebe für den Kampf gegen die Krebskrankheit

Die verwirrende Vielfalt der Erscheinungen beim Krebsgeschehen hat in der Vergangenheit zu einer Bevorzugung empirisch gewonnener Maßnahmen bei der Bekämpfung der Krebskrankheit geführt. Die Vielfalt der Erscheinungen begegnet uns besonders bei den verschiedenen Tumorarten, den mit dem Tumoralter eintretenden Veränderungen, den Tumor-Wirt-Beziehungen, den unterschiedlichen Metastasierungsvorgängen und schließlich bei den zwei bis drei Zehnerpotenzen betragenden Unterschieden der Empfindlichkeit gegenüber therapeutischen Maßnahmen. Aus der geschilderten Situation ergibt sich die Aufgabe, die Gesetzmäßigkeiten zu erkunden,

welche dem so komplexen Geschehen zugrunde liegen.

Die Gesetzmäßigkeiten beziehen sich im wesentlichen auf drei Bereiche des Krebsgewebes:

1. Neubildung von Kapillaren
2. Schädigung von Kapillaren in der Wachstumsphase und evtl. durch die Therapie (Stasen, Verschlüsse)
3. Verhältnisse im Interkapillarraum

Für die Problematik der Therapie sind die Gesetzmäßigkeiten der Kapillarschädigung und des Interkapillarraumes zu betrachten. Die Frage der Kapillarschädigung und der therapeutischen Aufgabe, den Funktionsausfall aller Kapillaren der Krebsgewebe selektiv auszulösen, wird in einer getrennten Veröffentlichung untersucht. In der vorliegenden Arbeit wird davon ausgegangen, daß die Kapillaren funktionstüchtig sind (und unter dieser Annahme eine maximale Therapiewirkung angestrebt). Für die erste Phase eines Therapieprozesses trifft diese

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. h. c. M. von Ardenne, Forschungsinstitut, X-8051 Dresden, Zeppelinstraße 7.



Dieses Werk wurde im Jahr 2013 vom Verlag Zeitschrift für Naturforschung in Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. digitalisiert und unter folgender Lizenz veröffentlicht: Creative Commons Namensnennung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz.

Zum 01.01.2015 ist eine Anpassung der Lizenzbedingungen (Entfall der Creative Commons Lizenzbedingung „Keine Bearbeitung“) beabsichtigt, um eine Nachnutzung auch im Rahmen zukünftiger wissenschaftlicher Nutzungsformen zu ermöglichen.

This work has been digitalized and published in 2013 by Verlag Zeitschrift für Naturforschung in cooperation with the Max Planck Society for the Advancement of Science under a Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Germany License.

On 01.01.2015 it is planned to change the License Conditions (the removal of the Creative Commons License condition "no derivative works"). This is to allow reuse in the area of future scientific usage.

Voraussetzung immer zu, denn die Kapillarschädigung ist ein Zeit beanspruchender Vorgang. Falls eine Kapillarschädigung eintritt, so darf das lokale therapeutische Ziel als voll erreicht angesehen werden, denn mit Eintritt des Funktionsausfalles kommt es zur homogenen Vernichtung aller Krebszellen im Versorgungsraum der betroffenen Kapillare.

In dem skizzierten größeren Problemkreis besitzen die auch für die Kapillarschädigung wichtigen Gesetzmäßigkeiten im Interkapillarraum der Krebsgewebe eine Schlüsselstellung. Sie haben die Parameter des Interkapillarraumes als Ausgangsgrößen (z. B. Vaskularisationsparameter: Interkapillardistanz, Kapillarlänge, Kapillardurchmesser, Wandwerte von Blutglukose und pO_2 am arteriellen sowie venösen Ende der Kapillare). Die Analyse der Gesetzmäßigkeiten im Interkapillarraum der Krebsgewebe wird durch die Tatsache sehr erleichtert, daß bei den meisten Krebszellarten durch Fortfall hormoneller bzw. membrankontaktbedingter Wachstumssteuerung ein einfacher Zusammenhang zwischen Höhe des Substratangebotes und Proliferationsgeschwindigkeit (Zellkinetik) besteht.

Die quantitative Analyse der Mikrotopographie der Konzentration von Glukose, O_2 -Partialdruck und Milchsäure im Interkapillarraum ist die Grundlage für Abschätzungen zur Verteilung von Zellproliferationen und Nekrotisierung. Sie bildet zusammen mit einer quantitativen Analyse der Vaskularisationsparameter (in Funktion von Art und Alter der Krebsgewebe) den Schlüssel zum tieferen Verständnis vieler bekannter Erscheinungen, wie mit der Zahl von Therapieprozessen sowie mit ihrem Alter zunehmende Resistenz der Krebsgewebe gegenüber Cancerostatica und ionisierender Strahlung, mit ihrem Alter zunehmende Nekrotisierung, das Entstehen von Krebsrezidiven und schließlich das beschleunigte Wiederauwachsen von nicht total therapiegeschädigten Tumoren. Die besondere Bedeutung des Vordringens der experimentellen und theoretischen Forschung in den gut überschaubaren Interkapillarraum der Krebsgewebe liegt darin, daß die Mikrotopographie der Wirkungsstärke therapeutischer Maßnahmen bzw. Schritte quantitativ darstellbar wird und ebenso auch die Änderung dieser Topographie im Interkapillarraum durch Manipulierung (langzeitige Steigerung des Glukose- und O_2 -Angebotes) sowie durch therapeutische Zellauslichtung (Einstoß-Therapie gegen therapeutisch

unberührtes Krebsgewebe, Resistenzausbildung bei Therapiewiederholungen). Bei hinreichend exakter Erfassung der Gesetzmäßigkeiten ergeben sich quantitative Aspekte für die Bekämpfung der Krebserkrankung, z. B. für die Therapiegestaltung, für die Wahl günstiger Therapiezeitpunkte und besonders auch für die Verringerung der Wahrscheinlichkeit von Krebsrezidiven.

2. Theoretische Methodik. Gesetzmäßigkeiten der Glukose- und O_2 -Versorgung im Interkapillarraum unter Berücksichtigung der Abnahme des Substratverbrauches im ungesättigten Bereich von Glykolyse und Atmung der Krebszellen

2.1. Die mathematische Berücksichtigung der Abnahme des Substratverbrauches im ungesättigten Bereich von Glykolyse und Atmung als Voraussetzung für die quantitative Analyse der Gesetzmäßigkeiten im Interkapillarraum der Krebsgewebe

In den wenigen bisher auf Grund der theoretischen Ansätze von Krogh¹ und Thews² durchgeführten Arbeiten zur Ermittlung der Konzentrations-Mikrotopographie von Glukose und O_2 im Interkapillarraum der Krebsgewebe³⁻⁸ wird von der vereinfachenden Annahme ausgegangen, daß der Substratverbrauch bis zur Peripherie des betrachteten die Kapillare umgebenden Zylinderraumes konstant bleibt. Diese Annahme bedeutet eine nur für die erste grobe Betrachtung zulässige Vereinfachung. Für die exakte Erfassung der Gesetzmäßigkeiten im Interkapillarraum ist es notwendig, die Abnahme des Substratverbrauches im ungesättigten Bereich von Glykolyse und Atmung der Krebszellen (mathematisch) zu berücksichtigen, denn tief im ungesättigten Bereich liegt (unter Normalbedingungen) der Substratstoffwechsel jener Zellfraktionen in den Krebsgeweben, welche ihre Therapieresistenz bestimmen. Wie sehr es darauf ankommt, die bisher vorgenommene Vereinfachung zu vermeiden, illustriert die Tatsache, daß bei der hier vorgelegten strengeren Berechnung die kritischen Radien für noch Proliferation-ermöglichende Glukoseversorgung sich im untersuchten Beispiel gegenüber der bisher angewendeten Berechnungsweise von $R_{Gk-krit} = 21,5 \mu m$ auf $38,5 \mu m$, d. h. um den Faktor 1,8 vergrößern.

2.2. Abschätzungen zur Größe des Glukoseverbrauchs im gesättigten und ungesättigten Bereich der Krebszellenglykolyse bei intaktem Krebsgewebe

Die Größe des Glukoseverbrauchs im gesättigten und ungesättigten Bereich der Krebszellenglykolyse ergibt sich aus ihrer „Glykolyse-Kennlinie“, welche die anaerobe Gärung der Krebszellen als Funktion der Glukosekonzentration c_{GK} darstellt. Felder von Glykolyse-Kennlinien für Krebszellen verschiedener Art finden sich bereits in ⁹⁻¹¹ und ¹². Nach diesen Arbeiten wird die in Abb. 1 wiedergegebene Glyko-

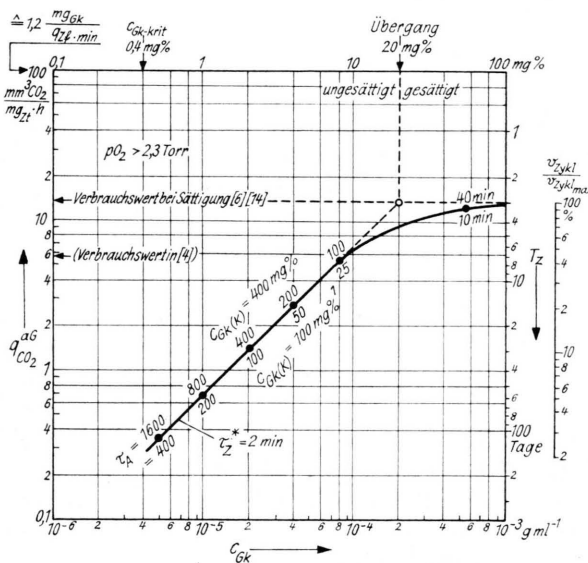


Abb. 1. $q^a_G = f(c_{GK})$ -Kennlinie menschlicher Krebszellen mit der Zeitkonstante des Glukoseverbrauchs $\tau_Z^* = 2$ min (Durchschnitts-Modell). Richtwerte zum Zusammenhang zwischen Glukosekonzentration im Interkapillarraum c_{GK} , Glukosevergärung $q^a_{CO_2}$ und Zellverdopplungszeit T_Z bzw. Zyklusgeschwindigkeit v_{Zykl} . Arbeitspunkte für verschiedene Werte der Zeitkonstante τ_A des Glukose-Milchsäure-Austausches zwischen Kreislauf und Krebsgewebe bei den Blutglukosekonzentrationen $c_{GK(K)} = 100$ und 400 mg %.

$$^1 \tau_A = \tau_Z^* (c_{GK-K} / c_{GK(K)}).$$

lyse-Kennlinie menschlicher Krebszellen als ungefähr repräsentativ für Tumorarten mittlerer Wachstumsgeschwindigkeit (Zellzykluszeit 55 Stunden im Sättigungsbereich) angesehen. Für langsamer wachsende Krebsgeschwülste verschiebt sich diese Kennlinie etwas nach rechts unten ¹⁰. Zu der in der Darstellung rechts vorgenommenen zahlenmäßigen Verknüpfung zwischen Glykolysewert und Zellzykluszeit T_Z , welche in späteren Abschnitten als Beispiel benutzt wird, sei auf Richtwert-Angaben in ¹³ verwiesen.

Als kritische Glukosekonzentration, bei deren Unterschreitung auch bei noch hinreichendem Sauerstoff-Partialdruck ($pO_2 > 2,3$ Torr) die Krebszellenproliferation nahezu endet, wird gemäß ¹³ und in Übereinstimmung mit ⁴ die Konzentration $c_{GK-krit} = 0,4$ mg % angesehen.

Der weiter unten den Berechnungen zugrunde gelegte Glukoseverbrauchswert bei Sättigung ist in der Darstellung mit eingetragen und stimmt mit dem in ^{6, 14} benutzten Zahlenwert überein.

Die Glukoseverbrauchswerte im ungesättigten Bereich hängen bei gegebener Krebszellart (charakterisiert durch ihre Glukose-Verbrauchs-Zeitkonstante τ_Z^*) von der Blutglukose-Konzentration und dem Wert der Zeitkonstante τ_A des Glukose-Milchsäure-Austausches zwischen Kreislauf und Krebsgewebe ab. Der Wert von τ_A steigt mit zunehmendem Zellabstand R von der Kapillarachse stark an. Die in der Darstellung auf der Glykolyse-Kennlinie eingetragenen Arbeitspunkte entsprechen für die angegebenen Zeitkonstanten-Werte dem Gleichwerden von Glukoseangebot bei 100 bzw. 400 mg % Blutglukose und Glukoseverbrauch. Aus den niedrigsten Meßwerten der Glukosekonzentration in menschlichen Tumoren ($0,5$ mg %) ⁹ und aus dem Verlauf der Glykolyse-Kennlinie läßt sich abschätzen, daß in den Krebsgeweben der Glukose-Verbrauchswert lebender Krebszellen im ungesättigten Bereich und bei großer Kapillarentfernung R auf bis zu 5% des Verbrauchswertes bei Sättigung absinkt.

2.3. Abschätzungen zur Größe des O_2 -Verbrauchs im gesättigten und ungesättigten Bereich des Atmungsstoffwechsels der Krebszellen bei intaktem Krebsgewebe

Die Größe des O_2 -Verbrauches im gesättigten und ungesättigten Bereich des Atmungsstoffwechsels der Krebszellen ergibt sich aus ihrer „Atmungs-Kennlinie“, welche den O_2 -Verbrauch der Krebszellen als Funktion des O_2 -Partialdruckes pO_2 darstellt. Eine durch elektrochemische Messung ^{12, S. 228} gewonnene Atmungs-Kennlinie für Krebszellen ist in Abb. 2 wiedergegeben. — In der Darstellung oben sind die pO_2 -Bereiche eingetragen, welche ungefähr mit den verschiedenen Zellfraktionen in den Krebsgeweben korrelieren. Diese Eintragung berücksichtigt folgende Ergebnisse: Bei hoher Glukosekonzentration endet die Krebszellenproliferation erst bei pO_2 -Werten < 1 Torr, wie in ¹⁵ gezeigt wird. Daß bei sehr niedriger Glukosekonzentration ein O_2 -Ver-

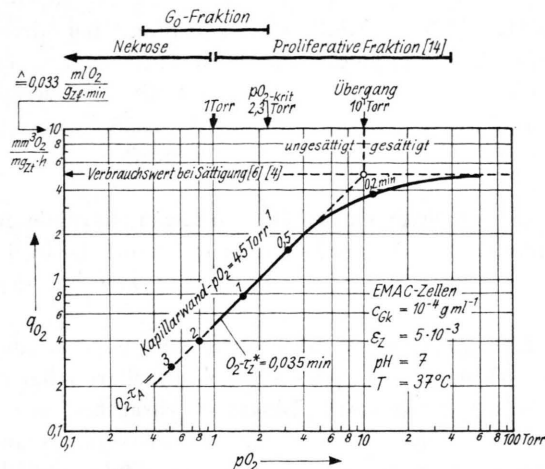


Abb. 2. $q_{O_2} = f(p_{O_2})$ -Kennlinie von Krebszellen. Übergang von gesättigter zu ungesättigter Krebszellen-Atmung bei etwa $p_{O_2} = 10$ Torr. ○ Meßpunkte. Elektrochemische Messung [ref. 12, Seite 228]. ● Arbeitspunkte für Gleichheit Angebot—Verbrauch. $O_2 - \tau_L^*$ = Zeitkonstante des O_2 -Verbrauchs im Krebsgewebe. $O_2 - \tau_A$ = Zeitkonstante des O_2 -Austausches Kreislauf—Krebsgewebe.

¹ $O_2 - \tau_A = \tau_L^* \cdot \text{Kapillarwand-}p_{O_2} / p_{O_2}$.

brauch, also ein Lebenbleiben von Krebszellen (in der G_0 -Fraktion) auch noch bei Werten $p_{O_2} \approx 0,5$ Torr gegeben ist, zeigen die p_{O_2} -Messungen im Ehrlich-Mäuse-Ascites-Karzinom bei dem relativ hohen Tumoralter von 13 Tagen in ¹⁶.

In dieser wie in späteren Darstellung ist als kritische Sauerstoffkonzentration der Wert $p_{O_2} = 2,3$ Torr durch einen Pfeil hervorgehoben, weil (unter dem in Krebsgeweben bei solchen p_{O_2} -Werten stets gegebenen Glukosemangels, siehe Abschnitt 2.6.) aus in ^{17, 18} dargelegten Gründen (Umschlag Atmungsstoffwechsel in Gärungsstoffwechsel) bei Unterschreitung dieses Wertes ein schnelles Ansteigen der Anteile von Zellen der G_0 -Fraktion und von nekrotisch werdenden Zellen gegeben ist.

Der unten den Berechnungen zugrunde gelegte O_2 -Verbrauchswert bei Sättigung ist in der Darstellung mit eingetragen und stimmt mit den in ⁶ und ⁴ benutzten Zahlenwerten überein. Die Verbrauchswerte im ungesättigten Bereich hängen bei gegebener Krebszellenart im wesentlichen von dem Wert der Zeitkonstante τ_A des O_2 -Austausches zwischen Kreislauf und Krebsgewebe ab. Der Absolutwert von τ_A für Sauerstoff erreicht nach Messungen bzw. Angaben in ^{19, 20} Werte zwischen 0,18 min (1 g-DS-Karzinom) und 3,4 min (20 g-DS-Karzinom). Mit zunehmendem Zellabstand R von der Kapillarachse steigt der $O_2 - \tau_A$ -Wert mit der weiter

unten dargestellten Gesetzmäßigkeit an. Aus den niedrigsten Meßwerten der O_2 -Konzentration in Krebsgeweben (0,5 Torr)¹⁶ und aus dem Verlauf der Atmungs-Kennlinie läßt sich abschätzen, daß in den Krebsgeweben der O_2 -Verbrauchswert lebender Krebszellen im ungesättigten Bereich und bei großer Kapillarentfernung R auf bis zu 8% des Verbrauchswertes bei Sättigung absinkt.

2.4. Allgemeine Lösung der Diffusionsfeldgleichung der Substratkonzentration im Interkapillarraum unter Berücksichtigung der Abnahme des Substratverbrauches im ungesättigten Bereich von Glykolyse und Atmung der Krebszellen

Bei der Berechnung der Konzentrations-Mikrotopographie von Glukose und O_2 im Interkapillarraum der Krebsgewebe wird von der Diffusion des Substrats aus einer zentralen Kapillare in den umgebenden zylinderförmigen Gewebebezirk ausgegangen und in allen bisherigen Untersuchungen näherungsweise angenommen, daß der Substratverbrauch in dem Gewebezylinder eine konstante Rate q aufweist (Bereich I). Wie in Abschnitt 2.1. erläutert, ist jedoch in Wirklichkeit, sobald die Stoffwechselkapazität nicht abgesättigt ist, der Verbrauch q inkonstant (Bereich II), wobei er eine lineare Funktion des Angebotes ist. Es wurde auch schon darauf hingewiesen, daß gerade die therapeutisch kritischen Krebszellfraktionen mit ihren Stoffwechselwerten tief im ungesättigten Bereich liegen. Die bisherige vereinfachende und nur eine rohe Näherung darstellende Art der Berechnung des von der Kapillare versorgten zylindrischen Bereiches ist auf der linken Seite der Tab. I dargestellt. Bei Berücksichtigung der Abhängigkeit des Verbrauchswertes vom Angebot erfährt dieser Bereich eine sehr bedeutende Erweiterung. Die Berechnung der zugehörigen Lösung der Diffusionsfeldgleichung für die Substratkonzentration im Interkapillarraum unter Berücksichtigung der Abnahme des Substratverbrauches im ungesättigten Bereich ist auf der rechten Seite in Tab. I ausführlich dargestellt. Die Symbolik ist in Tab. II zusammengefaßt.

Unser Problem wird durch die allgemeine Diffusionsfeldgleichung erfaßt, wobei im Bereich I der Verbrauch als konstant und im Bereich II als linear von der Konzentration abhängig angenommen wird. Die Betrachtung des stationären Falles vereinfacht das Problem, so daß im Bereich I eine Bernoulli'sche Differentialgleichung und im Bereich II eine Bes-

$$\begin{aligned} \dot{c} &= D \Delta c - q \\ \dot{c} &= 0 \\ \frac{d^2 c}{dr^2} + \frac{1}{r} \frac{dc}{dr} - \frac{q}{D} &= 0 \\ \left\{ \begin{array}{l} c > c_{ij} \rightarrow q = \text{konst} \\ c < c_{ij} \rightarrow q = \alpha \cdot c \end{array} \right. \\ c > c_{ij} \rightarrow q = \text{konst} & \quad c < c_{ij} \rightarrow q = \alpha \cdot c_{II} \\ c_I(r) + \frac{1}{r} c_I'(r) - \frac{q}{D} = 0 & \quad c_{II}(r) + \frac{1}{r} c_{II}'(r) - \frac{\alpha}{D} c_{II}(r) = 0 \\ c_I \Big|_{r=R_K} = c_K & \quad c_{II} \Big|_{r=R_{ij}} = c_{ij} \\ c_I' \Big|_{r=R_Z} = 0 & \\ c_I(r) = c_K + \frac{q}{4D} (r^2 - R_K^2) - \frac{q}{2D} R_Z^2 \ln \frac{r}{R_K} & \quad c_{II}(r) = \frac{c_{ij}}{i H_0^{(1)}} \cdot i H_0^{(1)} \left(i \sqrt{\frac{\alpha}{D}} \cdot r \right) \end{aligned}$$

Hankel'sche Funktion 1. Art².

Tab. I. Berechnung der allgemeinen Lösung der Diffusionsfeldgleichung für die Substratkonzentration im Interkapillarraum unter Berücksichtigung der Abnahme des Substratverbrauches im gesättigten (links) und ungesättigten (rechts) Bereich von Glykolyse und Atmung der Krebszellen.

¹ Siehe ref. 1, 2, 4, 21.

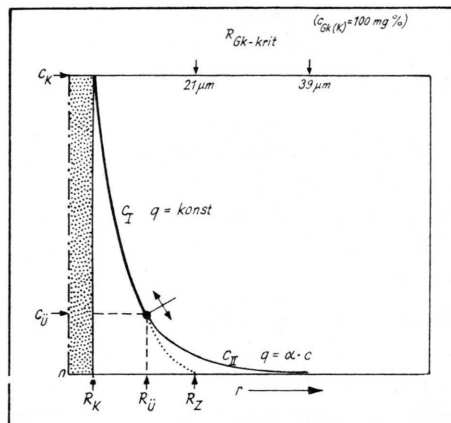
² Zur Ermittlung von $H_0^{(1)}$ siehe ref. 22.

sel'sche Differentialgleichung erhalten wird. Die Randbedingungen, die in beiden Bereichen zur Lösung führen, sind in Tab. I angegeben. Die Berechnung der Kurvenverläufe in beiden Bereichen wurde mit dem OLIVETTI-Tischrechner „Programma P 602“ durchgeführt.

2.5. Wahl der Gleichungsparameter für intaktes Krebsgewebe

Die Wahl der Gleichungsparameter für die weiter unten gebrachten zahlenmäßigen Ausrechnungen erfolgt mit der Zielsetzung, einen möglichst großen Erkenntnisgewinn für den Fall menschlicher Krebsgewebe (großer bzw. mittlerer Wachstumsgeschwindigkeit) sowie für die Weiterentwicklung des Konzeptes der Krebs-Mehrschritt-Therapie (KMT)^{23, 24} zu erzielen. Glücklicherweise sind die aus dieser Sicht extrapolierten Zahlenwerte der Gleichungsparameter nicht wesentlich verschieden von jenen Zahlenwerten, die bei Anwendung der allgemeinen Diffusionsfeldgleichung auf das vielfältig untersuchte DS-Karzinom der Ratte einzusetzen wären.

Bekanntlich tritt zwischen dem arteriellen und dem venösen Ende der das Gewebe versorgenden Kapillaren ein Konzentrationsabfall bei den Substraten Glukose und O_2 ein, der bei O_2 in etwa 20% der Kapillarlänge, von ihrem arteriellen Ende an ge-



Tab. II. Symbolik zur allgemeinen Lösung der Diffusionsfeldgleichung.

- r = Radius, von der Kapillarachse gemessen;
- c = Konzentrationswert, z. B. Glukosekonzentration oder O_2 -Partialdruck;
- D = Diffusionskoeffizient;
- q = Verbrauch an diffundiertem Substrat;
- α = Verbrauchskonstante = $\Delta q / \Delta c_{II}$ (ermittelt aus Abb. 1 und 2);
- R_K = Kapillarradius;
- c_K = mittlere Konzentration in der Kapillare;
- R_U = Radius } an der Übergangsstelle
- c_U = Konzentration } zwischen c_I und c_{II} ;
- R_Z = Fiktiver Versorgungsbereich (Rechengröße) Krogh-scher Zylinder;

$H_0^{(1)} = H_0^{(1)} \left(\sqrt{\frac{\alpha}{D}} R_U \right)$ = Hankel'sche Funktion am Punkte (R_U, c_U) .

¹ Verhältnis: Radien 1,9:1 bzw. Volumina 3,6:1! Gleichungsparameter wie in Abschnitt 2.5.

rechnet, sehr beträchtlich ist⁴. Letzteres gilt besonders, wenn O_2 -Mehrschritt-Maßnahmen zur Anwendung kommen. Zur Erleichterung der Übersicht beschränken wir uns in den folgenden Beispielen auf die Darstellung der Gesetzmäßigkeiten für die Kapillarenmitte und haben die nachstehend genannten Gleichungsparameter als repräsentativ für die Kapillarenmitte gewählt.

Gleichungsparameter für Glukose:

a. Glukosekonzentration an der Kapillarwand $c_{GK-K} = 100$ und $400 \text{ mg} \% \pm 1$ bis $4 \cdot 10^{-3} \text{ g ml}^{-1}$. Zahlenwert gemäß KMT-Konzept 1974²⁴. Der erstgenannte Wert liegt etwas niedriger als die für die Ratte in ⁴ und ⁶ angenommenen um $150 \text{ mg} \%$ liegenden Werte.

b. Glukosekonzentration bei Übergang von gesättigter zu ungesättigter Glykolyse der Krebszellen $c_{GK-U} = 20 \text{ mg} \% \pm 2 \cdot 10^{-4} \text{ g ml}^{-1}$. Zahlenwert gemäß Glykolyse-Kennlinie Abb. 1.

c. Diffusionskoeffizient für Glukose in intaktem Krebsgewebe $D_{Gk} = 9 \cdot 10^{-9} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$. Zahlenwert wie in ⁴ zugrunde gelegt.

d. Glukose-Verbrauchswert bei Sättigung $q_{Gk} = 16 \text{ mg}/100 \text{ g} \cdot \text{min} \triangleq 13 \text{ mm}^3 \text{ CO}_2/\text{mg}_{Zt} \cdot \text{h}$. Zahlenwert gemäß Glykolyse-Kennlinie in Abb. 1 und in Übereinstimmung mit ⁶ und ¹⁴. Der Zahlenwert liegt etwas höher als der in ⁴ zugrunde gelegte Verbrauchswert.

e. Wertbereich der Zeitkonstante des Glukose-Milchsäure-Austausches zwischen Kreislauf und (intaktem) Krebsgewebe $Gk - \tau_A \approx 10$ bis 400 min für den Fall $c_{Gk(K)} = 100 \text{ mg}\%$ und 40 bis 1600 min für den Fall $c_{Gk(K)} = 400 \text{ mg}\%$ (Wertbereich zwischen der Konzentration $c_{Gk(U)}$ und Nekrose). Zahlenwerte gemäß Abb. 1 und durch direkte τ_A -Bestimmungen bei Messungen zum Zeitverlauf der „optimierten Tumorübersäuerung“ ^{12, 25}.

f. Äußerer Kapillarwand-Radius $R_K = 4 \mu\text{m}$. Zahlenwert in Übereinstimmung mit ⁴.

Gleichungsparameter für Sauerstoff:

a. Sauerstoff-Partialdruck an der Kapillarwand $pO_2 = 45$ Torr bzw. unter O_2 -Stoffwechselverbesserung nach KMT-Konzept 1974 62 Torr. Zahlenwerte in Übereinstimmung mit ⁴.

b. Sauerstoff-Partialdruck bei Übergang von gesättigtem zu ungesättigtem Atmungsstoffwechsel der Krebszellen $pO_{2(U)} = 10$ Torr. Zahlenwert gemäß Atmungskennlinie Abb. 2.

c. Diffusionskoeffizient für Sauerstoff in intaktem Krebsgewebe $D_{O_2} = 3 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$. Zahlenwert abgeleitet aus einer Verknüpfung der im vorangehenden Unterabschnitt gebrachten allgemeinen Diffusionsfeldgleichung mit direkten Messungen ²⁰ der Zeitkonstante $O_2 - \tau_A$ am DS-Karzinom der Ratte mit Tumormassen $m_t = 1$ bzw. 5 bzw. 20 g. Unser Wert liegt wesentlich niedriger als der in ⁴ zugrunde gelegte Wert $1,6 \cdot 10^{-5}$ und wesentlich höher als der in ⁶ begründete Wert $8 \cdot 10^{-7}$.

d. Sauerstoff-Verbrauchswert bei Sättigung $q_{O_2} = 1,6 \text{ ml}/100 \text{ g} \cdot \text{min} = 5 \text{ mm}^3 \text{ O}_2/\text{mg}_{Zt} \cdot \text{h} = 8,52 \text{ Torr s}^{-1}$. Zahlenwerte gemäß Atmungskennlinie in Abb. 2 und in Übereinstimmung mit ^{4, 6}.

e. Wertbereich der Zeitkonstante des O_2 -Austausches zwischen Kreislauf und (intaktem) Krebsgewebe $O_2 - \tau_A \approx 0,2$ bis 3,5 min (Wertbereich zwischen dem Partialdruck $pO_{2(U)}$ und Nekrose). Zah-

lenwerte gemäß Abb. 2 und durch direkte τ_A -Bestimmungen am DS-Karzinom verschiedener Tumormasse ²⁰.

f. Äußerer Kapillarwand-Radius $R_K = 4 \mu\text{m}$ wie für Glukose.

2.6. Wahl der Gleichungsparameter therapierter Gewebe

Schon während eines langzeitigen Therapieprozesses mit wachsender Abtötung von Krebszellen, besonders aber nach Therapieprozessen mit hochprozentiger Abtötung (Zellauslichtung), ändern sich die Zahlenwerte der Diffusionskoeffizienten, der Verbrauchswerte bei Sättigung und der Austauschzeitkonstanten (Parameter c, d und e in 2.5.). In Abhängigkeit von dem Grad der Zellauslichtung verändert sich sowohl die Diffusionsbehinderung (durch Zellmembranen, Mesenchymeinlagerung usw.) als auch die Verbrauchsdichte.

Bei klassischer Therapie mit Cancerostatica oder ionisierender Strahlung erstreckt sich die Zellauslichtung hauptsächlich auf jene Bereiche des Interkapillarraumes, wo Glykolyse und Atmungsstoffwechsel der Krebszellen nahezu gesättigt erfolgt. Zur Annäherung an diesen Fall erscheint es zweckmäßig, die Wertänderung der genannten Gleichungsparameter nur für den gesättigten Bereich in der Gleichung Abschnitt 2.4. vorzunehmen.

Bei der KMT erstreckt sich die Zellauslichtung auf den gesättigten und ungesättigten Bereich von Glykolyse und Atmung. Deshalb wird in Abschnitt 4 die Wertänderung der genannten Gleichungsparameter für den gesättigten und ungesättigten Bereich der allgemeinen Diffusionsfeldgleichung vorgesehen.

Um quantitative Vorstellungen über die Gesetzmäßigkeiten im Interkapillarraum nach Therapieprozessen zu erschließen, sei (unter Vernachlässigung der posttherapeutischen Mesenchymeinlagerung, Abschnitt 4.2.4.) angenommen, daß bei einer vorsichtig eingesetzten Zellauslichtung von nur etwa 50% folgende geänderte Zahlenwerte als repräsentativ angesehen werden dürfen:

Diffusionskoeffizient für Glukose in therapiertem Krebsgewebe

$$D'_{Gk} = 2 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1};$$

Glukose-Verbrauchswert in therapiertem Krebsgewebe

$$q'_{Gk} = 8 \text{ mg}/100 \text{ g} \cdot \text{min};$$

Diffusionskoeffizient für Sauerstoff in therapiertem Krebsgewebe

$$D'_{O_2} = 6 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1};$$

Sauerstoff-Verbrauchswert in therapiertem Krebsgewebe

$$q'_{O_2} = 0,8 \text{ ml/100 g min} = 4,26 \text{ Torr s}^{-1}.$$

3. Ergebnisse

3.1. Ausrechnung der Konzentrationsverteilung von Glukose und O_2 im Interkapillarraum intakter Krebsgewebe mit Berücksichtigung der Abnahme des Substratverbrauches im ungesättigten Bereich von Glykolyse und Atmung der Krebszellen

Die Ausrechnung der Glukosekonzentration in Abhängigkeit von der Kapillarachsenentfernung R

unter Wahl der in Abschnitt 2.5. genannten Gleichungsparameter bringt Abb. 3 B für den Krebsgewebe-Normalfall. Eingetragen ist hier der Kurvenverlauf für Annahme eines konstanten Substratverbrauches (bisherige vereinfachende Berechnungsart) und für die Annahme des unterhalb der Sättigungskonzentration abnehmenden Substratverbrauches (Berechnungsart gemäß Abschnitt 2.4.). Die kritische Glukosekonzentration, bei der unter noch hinreichendem O_2 -Partialdruck die Krebszellenproliferation endet, $c_{GK-krit} = 0,4 \text{ mg\%}$, ergibt sich nach der bisherigen Berechnungsart bei einem Wert $R_{GK-krit} = 21 \mu\text{m}$ und bei der Ausrechnung nach Abschnitt 2.4. bei einem $R_{GK-krit} = 39 \mu\text{m}$, also bei einem fast doppelt so großen Zahlenwert. Diese Gegenüberstellung (siehe auch Tab. II) beweist, daß die bisher vorgenommene Vereinfachung für eine feinere Analyse der Gesetzmäßigkeiten im Interkapillarraum der Krebsgewebe nicht zulässig ist.

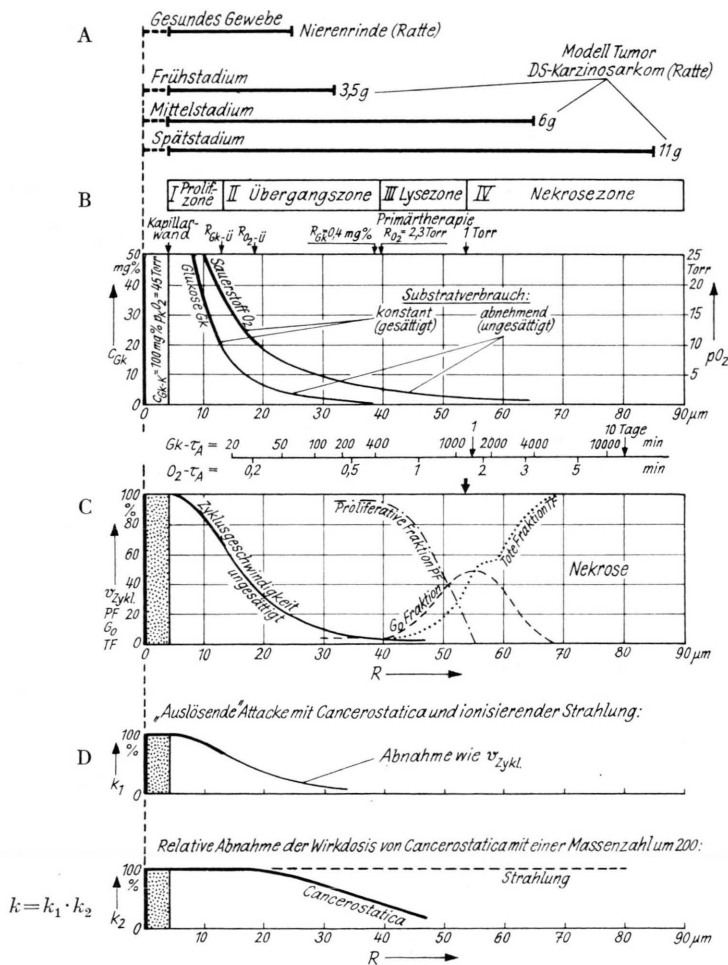


Abb. 3. Die Gesetzmäßigkeiten der Substratkonzentrationen (B), der Krebszellkinetik (C) und der Wirkung von Cancerostatica bzw. ionisierender Strahlung (D) im Interkapillarraum der Krebsgewebe unter Berücksichtigung der Änderung des Substratverbrauches im ungesättigten Bereich von Glykolyse und Atmung der Krebszellen. Zum Vergleich sind in (A) die Streubereiche der Kapillarachsenentfernung für Tumoren verschiedener Stadien angegeben. Richtwerte $R_K \approx 4 \mu\text{m}$.

Auch für Sauerstoff ergibt sich bei mathematischer Berücksichtigung der Abnahme des Substratverbrauches im ungesättigten Teil der Atmungskennlinie eine sehr wesentliche Vergrößerung der kritischen (bei 2,3 bzw. 1 Torr liegenden) Radien, wie die Ausrechnung des pO_2 -Verlaufes in Abhängigkeit von der Kapillarachsenentfernung R für den Krebsgewebe-Normalfall in Abb. 3 B zeigt.

Vergleichsweise sind in Abb. 3 A die Streubereiche der Distanz R Kapillarachse – Krebszelle für Tumoren verschiedener Stadien und für Normalgewebe nach Messungen in ⁴ eingetragen.

Die mathematische Klärung der Abnahme der Substratkonzentrationen auch für den ungesättigten Bereich ermöglicht es jetzt, die Zeitkonstanten Substrataustausch Kreislauf – Krebsgewebe erstmalig mit der Kapillarachsenentfernung R unmittelbar in Beziehung zu setzen. Die Ausrechnung der Skalen für die Glukoseaustausch-Zeitkonstante und für die O_2 -Austausch-Zeitkonstante ist in Abb. 3 B unten mit eingetragen und speziell in Abb. 4 wiedergegeben.

Für die Zeitkonstante τ_A des Glukose-Milchsäure-Austausches sind etwa ab $R \approx 39 \mu m$ Werte $Gk - \tau_A > 400 \text{ min}$ zu erwarten. Erst bei Hyperglykämie-Zeitspannen, die diese Größe überschreiten, kann sich in den kapillarferneren Bezirken der Krebsgewebe die durch Hyperglykämie beabsichtigte Stimulierung des Gärungsstoffwechsels wesentlich auswirken.

Die Ausrechnung des Verlaufes der Glukose- und O_2 -Konzentrationen im Interkapillarraum der Krebs-

gewebe bei Langzeit-Hyperglykämie und O_2 -Stoffwechselverbesserung nach KMT-Konzept 1974 ²⁴ bringt Abb. 5 B. Die unter KMT-Bedingungen eintretende starke Vergrößerung der Radienwerte wirkt sich im Krebsgewebevolumen mit dem Quadrat der eintretenden Radienvergrößerung aus.

3.2. Gesetzmäßigkeiten der Zellkinetik im Interkapillarraum intakter Krebsgewebe unter Berücksichtigung der Änderung des Substratverbrauchs im ungesättigten Bereich von Glykolyse und Atmung der Krebszellen

Aus dem Verlauf der errechneten Kurven in Abb. 3 B geht hervor, daß der Abfall der Glukosekonzentration bis zu dem schon besprochenen, für die Proliferation kritischen Wert von $0,4 \text{ mg}\%$ bei einer Kapillarentfernung $R_{Gk-krit}$ liegt, welcher kleiner ist als der ebenfalls schon diskutierte für den Rückgang der proliferativen Fraktion kritische Wert $R_{O_2} = 2,3 \text{ Torr}$. Diese Feststellung bleibt sogar, wie die Kurvenverläufe in Abb. 5 B erkennen lassen, dann noch fast gültig, wenn die Glukosekonzentration im Blutkreislauf langfristig gegenüber ihrem Normalwert vervierfacht wird. Diese Feststellungen haben grundlegende Bedeutung: Nicht die O_2 -Versorgung, wie bisher von den meisten Autoren angenommen wurde ²⁶⁻²⁸, ist der Engpaß der Krebszellenproliferation und nicht sie bestimmt die für die Therapieempfindlichkeit maßgebende Proliferationsgeschwindigkeit der Krebszellen im Gewebe. Engpaß und die bestimmende Größe ist vielmehr, wie wir schon seit 1966 angenommen haben ^{9, 10, 13},

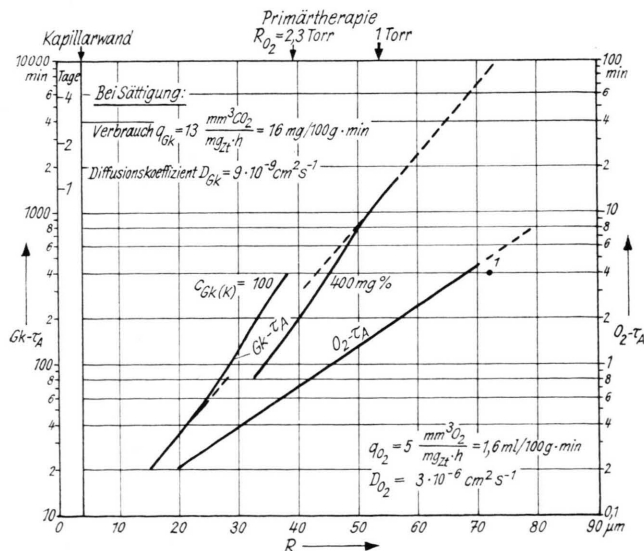


Abb. 4. Zeitkonstante τ_A des Glukose-Milchsäure-Austausches bzw. des O_2 -Austausches Kreislauf – Krebsgewebe als Funktion der Distanz R Kapillarachse – Krebszelle. Randbedingungen: q - und D -Werte wie angegeben. $T = 37^\circ C$. Gewebe DS-Karzinom (Ratte).

¹ $Gk - \tau_A$ nach Abb. 7 bei therapiertem Gewebe (theoretisch)!

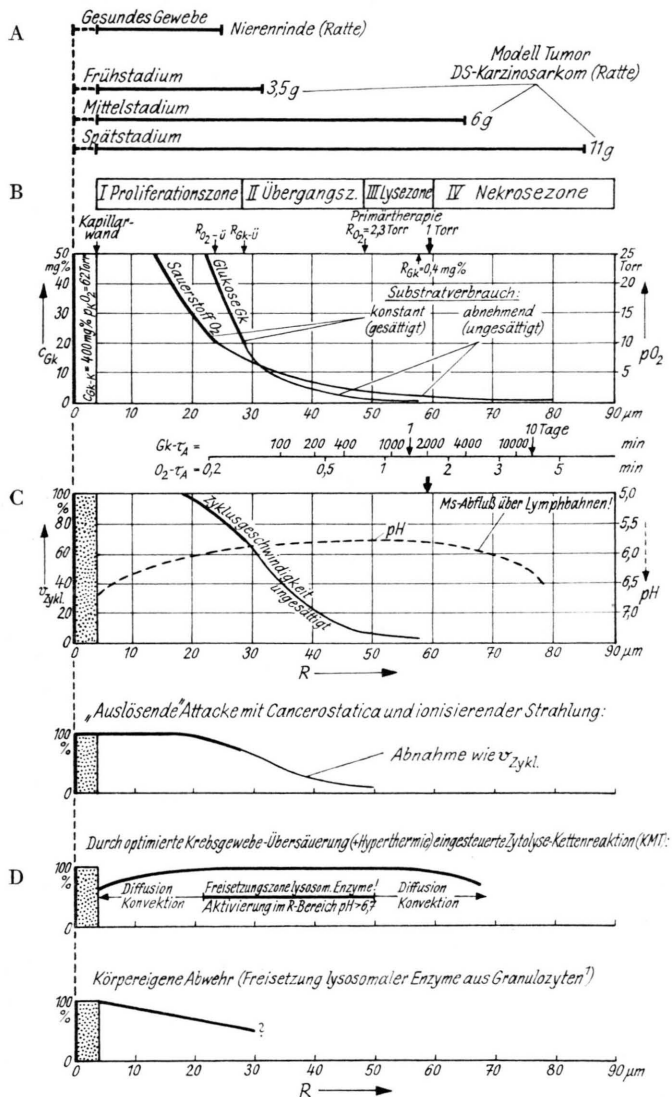


Abb. 5. Die Gesetzmäßigkeiten der Substratkonzentrationen (B) und der Therapie-Parameter bzw. -Wirkungen (C und D) im Interkapillarraum der Krebsgewebe unter den Bedingungen des KMT-Konzeptes 1974 sowie unter Berücksichtigung der Änderung des Substratverbrauches im ungesättigten Bereich von Glykolyse und Atmung der Krebszellen. Richtwerte $R_K \approx 4 \mu\text{m}$. Zum Vergleich (A) Streuung der R-Werte für verschiedene Tumorstadien.

die Glukoseversorgung*. Daß diese Feststellung, wie wir gesehen haben, sogar bei Vervierfachung der Glukosekonzentration noch gültig bleibt, bedeutet, daß die im KMT-Konzept während des Hauptprozesses vorgesehene zeitweilige Vervielfachung der Krebszellenglykolyse (selektive Vervielfachung der Proliferationsgeschwindigkeit und der Gewebeübersäuerung) in den Geweberäumen mit ungesättigtem Substratverbrauch nahezu ihre volle Wirkung erreicht. Dies gilt streng, wenn die Dauer der

* Diese Aussage verschärft sich beim naturnäheren 4-Kapillarenmodell⁴⁵ durch die Summation, also fast Vervierfachung des pO_2 -Wertes im Bereich der großen R-Werte. Bestimmung der Nekrosegrenze in Krebsgeweben fast allein durch die Glukoseversorgung!

Langzeithyperglykämie (und der O_2 -Stoffwechselverbesserung) so lange ausgedehnt wird, daß sich stationäre Verhältnisse der Glukosekonzentration und der Zellkinetik auch in solchen kapillarfernen Gebieten ausbilden, wo die Zeitkonstante $Gk - \tau_A$ hohe Werte erreicht.

Nach Abwarten stationärer Konzentrationsverhältnisse liegt das Maximum der Tumorübersäuerung unter KMT-Bedingungen wie in Abb. 5 C angedeutet ist, mit einem Wert $\text{pH} \approx 5,7$ etwa bei dem R -Wert, wo die Glukosekonzentration auf ihre kritische Größe $0,4 \text{ mg}\%$ abgesunken ist.

Nachdem gezeigt wurde, daß die Glukosekonzentration am Krebszellort ihre Gärungsgröße und da-

mit ihre Zyklusgeschwindigkeit bestimmt, läßt sich die Abnahme der Zyklusgeschwindigkeit als Funktion der Kapillarentfernung R extrapolieren. Hier wird — wie in ¹³ — die Annahme zugrunde gelegt, daß die Gärungsgröße der Krebszellen etwa ihrer Proliferationsgeschwindigkeit im Zellzyklus proportional ist. Mit dieser Annahme über den funktionellen Zusammenhang und mit Nutzung der Skala in Abb. 1 recht als Beispiel ergeben sich die Verläufe der Zyklusgeschwindigkeit als Funktion der Kapillarentfernung R , welche in Abb. 3 C für die normalen Bedingungen im Krebsgewebe und in Abb. 5 C für KMT-Bedingungen dargestellt sind. Der Vergleich der beiden Verläufe läßt erkennen, daß in den Geweberäumen mit Kapillarentfernungen zwischen etwa 15 bis 50 μm bei langzeitiger Hyperglykämie (400 mg%) eine Vervielfachung der Zyklusgeschwindigkeit eintritt. Es vervielfacht sich damit gerade in diesen Geweberäumen, welche für die Resistenz der Geschwülste sehr wesentlich sind, die Empfindlichkeit gegenüber ionisierender Strahlung und Cancerostatica!

Bei den in Abb. 3 C durch Pfeile gekennzeichneten Kapillarentfernungen $R_{O_2=2,3 \text{ Torr}}$ und $R_{O_2=1 \text{ Torr}}$ liegen die nach ⁸ zur Bildung von Krebszellen führenden Krebszellanteile mit extrem langsamer Proliferationsgeschwindigkeit und der Hauptanteil der G_0 -Fraktion. Wegen ihrer äußerst geringen Empfindlichkeit gegenüber Cancerostatica und ionisierender Strahlung sind diese Anteile mit einem *einzigen* Therapiestoß klassischer Art kaum zu schädigen*. Nur die Nutzung einer ein- bis mehrtägigen Besserung ihrer Versorgungslage (Langzeit-Hyperglykämie und O_2 -Stoffwechselverbesserung) und von den zellkinetischen Daten nicht abhängiger Therapie-mechanismen (lysosomale Zytolyse-Kettenreaktion, körpereigene Abwehr) bieten einen Ausweg. Dieser Ausweg ist bei der KMT²⁴ gezielt beschritten und z. T. in Abb. 5 sowie Abschnitt 4. aus der Sicht unserer Theorie dargestellt.

Zur Kontrolle der Theorie und der ihr zugrunde gelegten Gleichungsparameter wurden Mikrofotographien eines HE-gefärbten Schnittes aus einem Tumor des Spätstadiums (mit großen Interkapillardistanzen) angefertigt und gemäß Abb. 6 B und C **

* Bei Frühstadien der Krebsgewebe, wo gemäß Abbn. 3 A, B und C der Wert $R_{O_2=2,3 \text{ Torr}}$ noch nicht erreicht wird, fehlen diese kritischen Zellanteile noch, so daß eine andere, viel günstigere Lage besteht.

** Abb. 6 siehe Tafel auf Seite 100 a.

ausgewertet. In guter Übereinstimmung mit unseren Berechnungen liegt für Kapillaren von etwa 8 μm Durchmesser und normale Krebsgewebebedingungen der Übergang von vitalem zum nekrotischen Gewebe bei einem Wert $R \approx 53 \mu\text{m}$! Der gleiche Wert ergab sich auch als Mittelwert aus 50 mikrometrischen Messungen am gleichen Präparat und an analogen Präparaten.

4. Diskussion und Schlußfolgerungen. Gesetzmäßigkeiten der Therapiemechanismen im Interkapillarraum intakter und therapierter Krebsgewebe

4.1. Gesetzmäßigkeiten bei der Primärtherapie. Fall therapeutisch unberührtes Krebsgewebe

4.1.1. Wirkungsstärke von Cancerostatica und ionisierender Strahlung in Abhängigkeit von der Kapillarentfernung

Nach Abschnitt 3. ist für den ungesättigten Bereich der Krebszellen-Glykolyse in erster Näherung eine Proportionalität zwischen Stärke der Glykolyse bzw. Glukosekonzentration am Zellort und der Zyklusgeschwindigkeit v_{zykl} gegeben. Hieraus folgte der in Abb. 1 rechts dargestellte Zusammenhang zwischen relativer Zyklusgeschwindigkeit der Krebszellen und Glukosekonzentration c_{GK} am Zellort sowie die Ableitung der in Abb. 3 C und in Abb. 5 C gezeichneten Kurvenverläufe über die Größe der Zyklusgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Kapillarachsenentfernung. Für sehr viele gegen den Krebs eingesetzte Mittel gilt, daß ihre therapeutische Wirkung der Zyklusgeschwindigkeit der Krebszellen proportional ist. Für Agenzien solcher Art sind in den Abbn. 3 D und 5 D Richtwerte ihrer relativen Wirkungsstärke als Funktion der Kapillarachsenentfernung eingetragen. Eindrucksvoll wird das Vordringen hoher Wirkungsstärke zu größeren Kapillarachsenentfernungen erkennbar beim Vergleich der beiden Kurvenzüge. Wird für Erreichung stationärer Glukose-Konzentrationsverhältnisse und Zellkinetik z. B. angenommen, daß die therapeutische Schädigung dann endet, wenn Zyklusgeschwindigkeit bzw. Wirkungsstärke auf 20% ihres Maximalwertes abgesunken sind, so ergibt die Ausrechnung: Das direkt mit Cancerostatica bzw. Strahlung (reduzierte Dosis!) attackierte Krebsgewebenvolumen ist unter den Bedingungen langzeitiger Hyperglykämie (400 mg%) um den Faktor 2,9 größer als

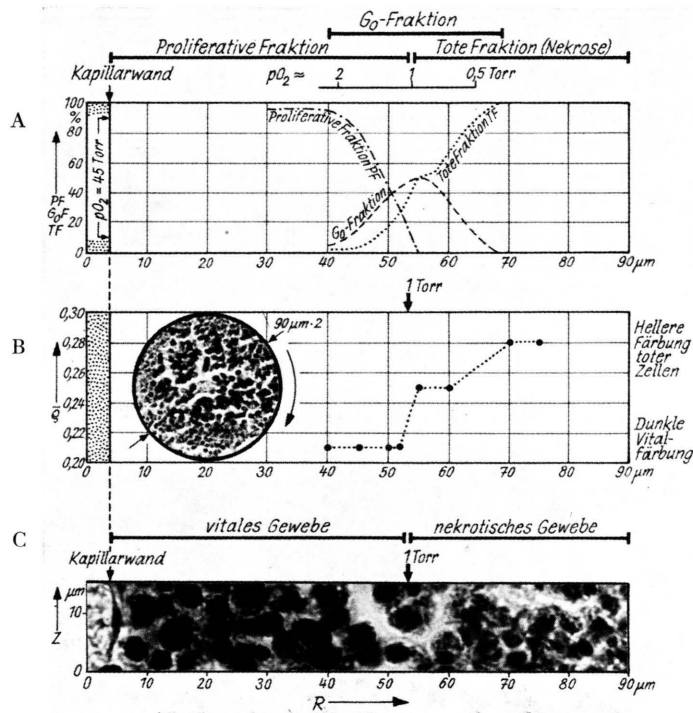


Abb. 6. Verlauf des Anteiles der vitalen Krebszellfraktionen (PF, G₀) in einem Spätstadium-DS-Karzinomarkom als Funktion der Ristanz R zur Kapillarachse nach den Ergebnissen dieser Arbeit (A) und nach Mikrotopographien gefärbter 6 μm-Schnitte (B und C). Berechnungen und histologische Befunde zeigen übereinstimmend die Lage des Überganges vom vitalen zum nekrotischen Gewebe bei $R \approx 55$ mm.

unter normalen Bedingungen. In Wirklichkeit ist dieser Faktor noch größer anzunehmen, weil unter KMT-Bedingungen bei Nutzung der gegen die G_0 -Zellen gerichteten Synchronisationsmethode²⁹ und bei Auslösung der lysosomalen Zytolyse-Kettenreaktion³⁰ die Wirkungsstärke des Therapiemechanismus erheblich in Richtung größerer R -Werte verschoben wird.

Zur Abnahme der Wirkungsstärke mit R (Absinken der Zellzyklusgeschwindigkeit) überlagert sich bei Cancerostatica noch die Abnahme ihrer Wirkdosis aus pharmakokinetischen Gründen. Der Rückgang der Wirkdosis für Cancerostatica mit hohem Diffusionskoeffizienten und geringem Verbrauch im Krebsgewebe ist in Abb. 3 D auf Grund unserer früheren Mitteilung³¹ abgeschätzt. Dieser Wirkdosisrückgang dürfte auf unter 25% in jenem R -Intervall gehen, in welchem sich die kritischen Krebszellanteile mit extrem langsamer Proliferationsgeschwindigkeit und die Anteile der G_0 -Fraktion befinden. Dieser Wirkdosisrückgang entfällt bei Anwendung ionisierender Strahlung. Aus diesem Grunde sollte gegen Krebsgewebe mit hoher Austausch-Zeitkonstante (erkennbar durch Messungen gemäß²⁰), z. B. gegen Tumoren in mittleren oder späten Stadien bei der Primärtherapie ionisierende Strahlung (Herddosis z. B. 500 bis 800 r) eingesetzt oder mit eingesetzt werden. Die Anwendung ionisierender Strahlung (mit herabgesetzter Herddosis) hat gegenüber Cancerostatica den Vorteil, daß strenge Vorschriften der zeitlichen Programmierung²⁴ viel genauer als bei Cancerostatica (Größe und Streuung der τ_A -Werte) befolgt werden können.

4.1.2. Maximale Kapillarentfernung für Stimulierung der Krebszellenglykolyse in Abhängigkeit von der Hyperglykämiedauer

Von hoher Bedeutung für Therapiegestaltung und Programmierung sind die gefundenen hohen Zahlenwerte der Glukoseaustausch-Zeitkonstante $G_k - \tau_A$ bei Annäherung an den interkapillaren Krebsgewebebezirk kritischer Resistenz (bei $R_{O_2=1 \text{ Torr}}$). Die Zunahme dieser Zeitkonstante bedeutet, daß die Stimulierung der Krebszellen-Glykolyse (Steigerung der Proliferationsgeschwindigkeit und der Tumorübersäuerung) in diesen kritischen Bezirken nur dann gelingt, wenn eine so lange Dauer der Hyperglykämie besteht, daß trotz des hohen Zeitkonstanten-Wertes noch hinreichend stationäre Verhältnisse

der Glukosekonzentration und der Zellkinetik sich bei der Primärtherapie einstellen.

Es erscheint möglich, im Zuge weiterer Forschung die Hyperglykämiedauer dadurch auf mehrere Tage in späterer Zeit auszudehnen, daß beim Menschen ein zeitlich begrenzter quasi-diabetischer Zustand künstlich eingesteuert wird (beispielsweise Glukose-Infusionsautomaten³² oder durch Insulin-Antikörper). Eine Stabilisierung der Niere und der Blut-Hirn-Schranke mit Hilfe der O_2 -Mehrschritt-Methode¹² könnte hierbei das Patientenrisiko stark einschränken.

Erst bei mehrfacher Vervielfachung des Blutzuckerwertes genügt auch für kapillarfernere Krebszellen mit herabgesetzter Zyklusgeschwindigkeit (z. B. 10 bis 20% v_{Zyklmax} , $c_{Gk} \approx 2$ bis 4 mg%, $G_k - \tau_A = 400$ bzw. 200 min, $R \approx 45$ bzw. 40 μm) die Vervielfachungs-Zeitdauer der Bedingung für die Beschleunigung des Zyklus der kapillarferneren Krebszellanteile: $\Delta t \approx 3 G_k - \tau_A + (\text{Krebszell-Zykluszeit bei } c_{Gk} = 2 \text{ bis } 4 \text{ mg}\%)$.

4.1.3. Wirkung der Zytolyse-Kettenreaktion in Abhängigkeit von der Kapillarachsenentfernung. Auslösung einer Großherdnekrose

Nach unseren Vorstellungen über den Mechanismus der lysosomalen Zytolyse-Kettenreaktion^{30, 33, 34} und nach dem in Abb. 5 C in Übereinstimmung mit^{4, 10} mit eingetragenem pH-Verlauf dürften unter den zugrunde gelegten KMT-Bedingungen Zellanteile, die im Hohlzylinderraum zwischen etwa $R = 20 \mu\text{m}$ und $R = 35 \mu\text{m}$ in ihrer empfindlichen Phase von der auslösenden Attacke geschädigt werden, die Zytolyse-Kettenreaktion durch Freisetzung lysosomaler Enzyme einleiten. Die freigesetzten Enzyme diffundieren aus diesem Hohlzylinderraum in Richtung zunehmender und abnehmender R -Werte. Da auch die Übersäuerung mit R noch etwas ansteigt, werden die nach außen gelangenden lysosomalen Enzyme besonders stark aktiviert und schädigen Krebszellen, deren zellkinetische Empfindlichkeit außerhalb des betrachteten Hohlzylinders nach Abb. 5 C sehr schnell abnimmt. Die von den Enzymen zu überwindende Strecke zwischen Hohlzylinder und dem Raum der gegen die Primärtherapie resistesten Krebszellanteile (innere Begrenzung bei $R \approx 45 \mu\text{m}$) liegt daher in der Größe von nur etwa 10 bis 30 μm . Das ist eine Strecke, die bei der z. B. im KMT-Konzept 1974 auf 27 h verlängerten Hy-

perglykämiedauer auch von Enzymen leicht überwunden wird.

Dies darf ohne Kenntnis der maßgebenden Diffusionsparameter behauptet werden, weil wir bei jüngsten Versuchen mit nach einer neuen Ganzkörper-Methode verstärkten Übersäuerung des DS-Karzinomsarkoms (intratumoral gemessene pH-Werte 5,6 bis 5,7) ³⁵ feststellen konnten, daß die Kettenreaktion der Krebszellenschädigung bei diesen Tierexperimenten bereits kurz davor steht, „kritisch“ zu werden. Es wurden nämlich mit Übersäuerungs-dauern von wenigen Stunden bei 37 °C und ohne Gabe von Cancerostatica bzw. Strahlung sowie ohne Gabe von Vitamin A Wachstumsverzögerungen des DS-Karzinomsarkoms von 12 bis 16 Tagen bzw. totale Tumorregressionen beobachtet, welche ohne Zytolysekettenreaktion bei gleicher Tumorgroße ($m_t \approx 10$ g) erst mit einer Cancerostatica-Dosis von 100 bis 150 mg kg⁻¹ Ifosfamid erzielt werden konnten.

Ein weiterer Effekt der Zytolyse-Kettenreaktion (hohe Verstärkbarkeit durch Hyperthermie) besteht darin, daß sie im Zusammenwirken mit gleichzeitig in der terminalen Strombahn ausgelösten Stasen zur Vernichtung oder Verschließung der feinsten Krebsgewebekapillaren beiträgt und damit die angestrebte homogene Großnekrose der Krebsgewebe selektiv auslöst.

4.2. Gesetzmäßigkeiten bei Therapiewiederholung (Fall therapiertes Krebsgewebe)

4.2.1. Mikrotopographie der Substratkonzentrationen therapierter Gewebe bei Vernachlässigung des posttherapeutischen Mesenchym-einbaus

Nach Maßgabe der erzielten Krebszellen-Abtötungsquote sollten sich (bei obiger Vernachlässigung) durch einen Therapieprozeß die Substratverbrauchswerte q für Glukose und O₂ in der Diffusionsfeldgleichung mehr oder weniger stark vermindern. Ebenfalls in Abhängigkeit von der Abtötungsquote sollten sich die Werte der Diffusionskoeffizienten D für Glukose und O₂ im therapeutischen Krebsgewebe erhöhen.

Grundsätzlich ändert sich die differentielle Abtötungsquote im Interkapillarraum mit dem R -Wert. Für einen Therapieprozeß klassischer Art, der nur Cancerostatica bzw. ionisierende Strahlung einsetzt, findet die Krebszellenabtötung überwiegend in jenen Bezirken des Interkapillarraumes statt, wo Substratsättigung gegeben ist. Um über diesen Fall

quantitative Vorstellungen zu gewinnen, bietet der Rechnungsgang gemäß Tab. I die einfache Möglichkeit, für den gesättigten Bereich (Bereich I der Rechnung) mit herabgesetzten q -Werten und erhöhten D -Werten des therapierten Krebsgewebes und für den ungesättigten Bereich (Bereich II der Rechnung) mit den für intaktes Krebsgewebe geltenden Werten zu rechnen. Untersuchungen dieser Art für verschiedene Abtötungsquoten sind erfolgt.

Bei der KMT greift die Krebszellenabtötung wegen der zunächst mit Kapillarachsenentfernung zunehmenden Krebsgewebeübersäuerung und wegen der lysosomalen Zytolyse-Kettenreaktion tief in den ungesättigten Bereich der Substratkonzentrationen hinein. Um quantitative Vorstellungen für die Veränderungen der Substrat- und Zellkinetik-Topographie durch den KMT-Prozeß zu erschließen, ist es daher richtig, sowohl für den Bereich I als auch II mit den veränderten q - und D -Werten zu rechnen.

Vorstehende Überlegungen wurden schon in Abschnitt 2.6. angedeutet. Dort finden sich auch die für eine etwa 50-prozentige Krebszellenabtötung unter obiger Vernachlässigung als repräsentativ angesehenen q - und D -Werte genannt. Die mit den so geänderten Gleichungsparametern berechnete Mikrotopographie der Substratkonzentrationen im Interkapillarraum eines therapierten Krebsgewebes ist in Abb. 7 A eingetragen. In Abbn. 7 B und C ist die Veränderung der Mikrotopographie dieses Gewebes unter KMT-Bedingungen sowie die entsprechende Änderung der Zyklusgeschwindigkeit wiedergegeben. Der Vergleich der Kurvenverläufe mit den entsprechenden Verläufen in Abbn. 3 und 5 läßt die bei Vernachlässigung der Mesenchymreaktion theoretisch mögliche (zeitweilige!) Verbesserung der Mikrotopographie im Interkapillarraum durch eine im günstigsten Zeitabstand vorangehende Therapie erkennen. Obwohl hier für den Tag der Primärtherapie nur eine Abtötungsquote von etwa 50% angenommen ist, sind bei dem eingezeichneten „ R -Wert höchster Resistenz für Primärtherapie“ die Konzentrationen von Glukose und O₂ so angehoben, daß die in diesem Bereich noch vitalen Zellen zu einer relativ hohen Zyklusgeschwindigkeit gelangen (Grund für das oft beobachtete schnelle Wiederwachsen von nach einer Therapie teilweise regressierten Tumoren).

Bemerkenswert ist weiter der aus unseren Rechnungen folgende Befund, daß unter obigen Annahmen die Zeitkonstante des Glukose-Milchsäure-Aus-

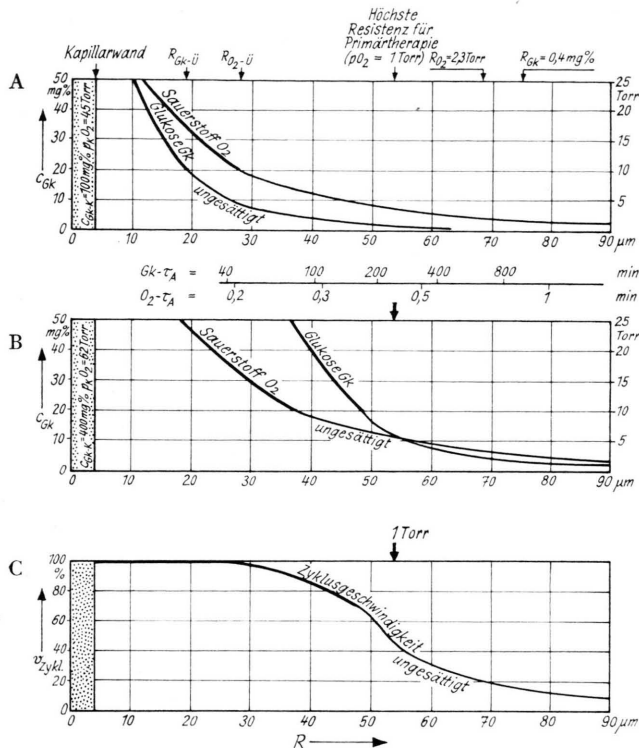


Abb. 7. Mikrotopographie der Substratkonzentrationen eines therapierten Krebsgewebes unter Normalbedingungen (A) und unter KMT-Bedingungen (B). Zyklusgeschwindigkeit der Krebszellen in Abhängigkeit von der Kapillarachsenentfernung bei einem therapierten Krebsgewebe unter KMT-Bedingungen (C). Theoretischer Grenzfall „Keine Ausbildung mesenchymaler Resistenz“.

tausches für therapiertes Krebsgewebe in den nekrosenahen Bezirken sehr stark zurückgeht (in unserem Beispiel auf ein Fünftel bis ein Zehntel!).

4.2.2. Hauptvorgänge nach einem Krebstherapie-Prozeß

Ein Informationsspeicher zu den verschiedenen positiven und negativen Folgen eines Krebstherapie-Prozesses ist in Tab. III zusammengestellt. Zur besseren Nutzung beteiligter positiver Vorgänge oder zur Milderung von Vorgängen mit negativen Folgen ist es wichtig, über quantitative Unterlagen zum zeitlichen Ablauf der einzelnen Vorgänge zu verfügen. Für fast alle Vorgänge der Gruppe 1 unserer Tabelle lassen sich solche Hinweise durch intratumorale O_2 -Messungen mit Mikroelektroden gewinnen (Bestimmung des pO_2 -Wertes und der Zeitkonstante $O_2 - \tau_A$)^{19, 20}. In³⁶ wurden zwei Beispiele für Messungen des pO_2 -Wertes im Zentrum von DS-Karzinomen der Ratte während ihrer Regressionen nach Krebszellenabtötung gebracht. Nach den erhaltenen pO_2 -Wert-Verläufen ist ein zweiphasiger Mechanismus anzunehmen. In der ersten 1 bis 3 Tage nach der Krebszellenabtötung ablaufenden Regressionsphase vervielfacht sich der intratumorale pO_2 -

Wert durch die schon diskutierte Änderung der Gleichungsparameter q und D , und in der zweiten Phase schrumpft der Streubereich des Kapillarabstandes stark zusammen. Diese Verbesserung der Vaskularisation erreicht ihre Grenze etwa am 10. bis 12. Tage nach dem Primärprozeß.

4.2.3. Theorie der Resistenzausbildung bei Wiederholung von Therapieprozessen. Schlußfolgerungen aus der „mesenchymalen Resistenz“ für das therapeutische Vorgehen

Die Betrachtungen des Abschnittes 4.2.1. setzen voraus, daß sich bei Therapiewiederholungen keine wachsende Resistenz der Krebsgewebe gegen das Agens ausbildet. Diese Voraussetzung ist, wie aus zahlreichen experimentellen Beobachtungen hervorgeht, meist nicht erfüllt. Die Ursachen dieser folgenreichen Erscheinung sind noch kaum erforscht. Wir nehmen an, daß auch fortschreitende Diffusionsbehinderung durch sich kapillarnah einlagerndes Mesenchym^{40, 38} Abb. 4, 41 wesentlich zur Resistenzzunahme der Krebsgewebe bei Wiederholung von Therapieprozessen beiträgt⁴². Das ist ein Mechanismus (Spalte 2.1.3. in Tab. III), dessen Ablauf durch das Gleichungssystem Tab. I hinreichend zu

Tab. III. Die verschiedenen positiven und negativen Folgen eines Krebstherapie-Prozesses.

Art des Vorganges	Vorgang		Folgen	Zeitintervall nach Primärtherapie	Nutzung (Milderung)	Literatur (Bemerkungen)
Vorgänge mit zum großen Teil positiven (nutzbaren) Folgen	1.1 Abnahme der Zahl lebender Krebszellen		Multiplikation der maximalen Krebszellen-Abtötungsquoten bei mehreren Prozessen	2. bis 3. Tag 10. bis 12. Tag	bei Optimaldistanz-Nachtherapie, bei Therapie-wiederholungen	[13] [23]
	1.2 Abnahme des Substratverbrauchs q und Zunahme des Diffusionskoeffizienten D)	1.2.1 für Glukose-Bereich I	Steigerung der Proliferationsgeschwindigkeit und damit Empfindlichkeit der Krebszellen im Bereich II	2. bis 3. Tag	beim KMT-Konzept 1973 bei KMT-Variante mit Voraustherapie	[13] [23] [20]
		1.2.2 für Glukose-Bereich I und II	Rezidive mit schnellem Wachstum	10. bis 30. Tag		[8] [9] [13]
		1.2.3 für O_2 -Bereich I	Überleitung von Krebszellen aus G_0 -Fraktion in proliferative Fraktion (zusammen mit 1.2.1 und 1.2.2)	Während der KMT-Haupttherapie und 2. bis 3. Tag	beim KMT-Konzept 1973 (Synchronisationstherapie gegen G_0 -Krebszellen) und 1974	[23] [24] [29]
		1.2.4 für Bereich I und II				
	1.3 Verbesserung der Vaskularisationsparameter		Verkleinerung des Streubereiches der Interkapillardistanz	10. bis 12. Tag (fakultativ)	bei KMT-Variante mit Nachtherapie	[20] [24] (Verjüngung Tumorstadium)
	1.4 Abnahme der Zeitkonstanten τ_A des Substrataustausches		Verkleinerung von $G_k - \tau_A$ in nekrosenahen Bereichen auf bis $1/10$ und weniger	2. bis 3. Tag	Genauere Innehaltung der zeitlichen Vorschriften im KMT-Konzept 1974	[24] [29] [30] (Zytolyse-Kettenreaktion und G_0 -Synchronisation)
	1.5					

2	2.1	Zunahme der Therapie-resistenz ¹	2.1.1 Abnahme der körpereigenen Abwehr	Restaggregat von Krebszellen bleiben vital und führen zu Rezidiven	2. bis 15. Tag	(Minderung der Dosis von Cancerostatica und Strahlung im KMT-Konzept)	[24] [37] [47] (Stimulierung Abwehr, Steigerung Therapie-selektivität)
Vorgänge mit negativen Folgen		2.1.2 Zunahme der biol.-chemischen Resistenz	2.1.1 Abnahme der körpereigenen Abwehr	Abnehmende Empfindlichkeit der Zellen gegen das Agens	mit der Zahl Wiederholungen steigend	(Übergang zu anderen Agenzien)	(Bekannte Theorie der Resistenzausbildung gegen Antikrebstmittel)
		2.1.3 Zunahme der mesenchymalen Resistenz	2.1.2 Zunahme der biol.-chemischen Resistenz	Diffusionsbehinderung durch Mesenchym (im Bereich I und II)	ab 2. Tag	Siehe Abschnitt 4.2.4 (Hemmung Kollagensynthese im Intervall zwischen Therapieprozessen, z. B. Cortison)	[38. Abb. 2. Mesenchym-anteile] (Neue Theorie der Resistenzausbildung gegen Antikrebstmittel) [42]
	2.2	Toxische Nachwirkungen	2.2.1 Abklingen der toxischen Wirkung von Cancerostatica	Toxische Vorbelastung des Patienten bei Sekundärtherapie	bei den meisten Cancerostatica viele Tage	(Wahl von Cancerostatica mit kleiner Abklingkonstante)	[38. Abb. 4]
	2.3		2.2.2 Abbauprodukte aus dem Krebsgewebezerfall	Toxische Zusatzbelastung des Patienten bei Sekundärtherapie	4. bis 6. Tag	(O ₂ -Mehrschritt-Methodik) (z. B. Erhöhung der α ₂ -Globulinfraction, vieltägige Stimulierung der Abwehr)	[12] [39] [47] vieltägige Stimulierung der Abwehr

¹ Umgangen im KMT-Konzept 1974 durch starke Einstoß-Attacke gegen therapeutisch noch unberührtes Krebsgewebe.

erfassen ist. Die Ausrechnungen für mesenchymale Diffusionsbehinderung und reduzierte q -Werte werden in⁴² veröffentlicht. Aus Sicht unserer Mesenchym-Theorie der Resistenzausbildung bei Wiederholung von Therapieprozessen sind Versuche nahelegend, diese kritische Erscheinung durch Hemmung der Mesenchymproliferation bzw. der Kollagensynthese im Zeitintervall zwischen Therapieprozessen zu mildern (z. B. Gabe gemäß⁴³ von Prednisolon und keine Gabe von Vitamin C in diesem Intervall). Der angestrebte Effekt konnte bei ersten Labortierversuchen solcher Art nur bei Therapie-Zeitdistanzen um 10 Tage, und nur in geringer Stärke beobachtet werden.

Da es sich bei der Mesenchymreaktion (Resistenz-ausbildung) um einen im lebenden Organismus fest verankerten, langfristig nicht ausschaltbaren Mechanismus handelt, ergeben sich folgende Schlußfolgerungen:

1. Das jungfräuliche Krebsgewebe ist zur Umgehung von Resistenzausbildung durch einen einzelnen superstarken Schlag anzugreifen. Ein Weg hoher Verträglichkeit hierzu ist der programmgetreue Einsatz der Krebs-Mehrschritt-Therapie²⁴ mit 38 bis 39 °C – 24 h – Spontanhyperthermie und vieltägiger Stimulierung der körpereigenen Abwehr bei therapeutisch nach unberührten Patienten. Ziel dieses Angriffes ist die totale Mitschädigung der Krebsgewebe-Kapillaren⁴⁴ und damit die Ausbildung einer Großherdnekrose der Krebsgewebe⁴⁶ bei möglichst hohem Status der körpereigenen Abwehr.
2. Vernichtung evtl. überlebender Krebszellklone durch künstlich bis zu drei Wochen stimulierte körpereigene Abwehr^{24, 47}.

Trotz der Ergebnisse dieser Arbeit, die wesentliche Gesetzmäßigkeiten im Interkapillarraum therapeutisch unberührter bzw. therapierter Krebsgewebe mathematisch erfassen, bleiben bei der großen Zahl und Komplexheit der miteinander verknüpften Vorgänge noch viele für die Bekämpfung des Krebses wichtige Fragen ungeklärt und im Dunkeln. Möge das hier Vorgetragene auch bei der quantitativen Untersuchung der noch offenen Fragen helfen.

Die Durchführung dieser Arbeit erfolgte im Auftrag des Ministeriums für Gesundheitswesen der DDR, Berlin, innerhalb des Komplexthemas „Krebs-Mehrschritt-Therapie“ (Thementräger Forschungs-

institut Manfred von Ardenne) unter der Wissenschaftskonzeption Geschwulstkrankheiten. Für verschiedene Hinweise haben wir den Herren G. Thews

und P. Vaupel, Mainz, sowie unseren Mitarbeitern H. G. Lippmann und P. G. Reitnauer herzlich zu danken.

- ¹ A. Krogh, J. Physiol. (Lond.) **52**, 391 [1918/19].
- ² G. Thews, Acta biother. (Leiden) **10**, 105 [1953].
- ³ P. Vaupel, W. Braunbeck, V. Schulz, G. Günther u. G. Thews, 7th Europ. Conf. Microcirculation, Aberdeen 1972. Part II. Bibl. anat. **12**, 527 [1973].
- ⁴ P. Vaupel, Habilitationsschrift der medizinischen Fachbereiche. Universität Mainz, 1973.
- ⁵ M. von Ardenne u. F. Rieger, Studia Biophys., im Druck.
- ⁶ F. Rieger, Archiv Geschwulstforsch. **43**, 52 [1974].
- ⁷ M. von Ardenne u. F. Rieger, Archiv Geschwulstforsch. **43**, 25, 106 [1974].
- ⁸ M. von Ardenne, Wiener Klin. Wochenschr. **86**, im Druck, [1974].
- ⁹ M. von Ardenne, J. Elsner, W. Krüger, P. G. Reitnauer u. F. Rieger, Klin. Wochenschr. **44**, 503 [1966].
- ¹⁰ M. von Ardenne u. F. Rieger, Z. Naturforsch. **21b**, 472 [1966].
- ¹¹ M. von Ardenne u. P. G. Reitnauer, Z. Naturforsch. **21b**, 841 [1966].
- ¹² M. von Ardenne, Theoretische und experimentelle Grundlagen der Krebs-Mehrschritt-Therapie. 2. Auflage. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1970/71.
- ¹³ M. von Ardenne, Z. Naturforsch. **27b**, 1547 [1972].
- ¹⁴ P. Vaupel, H. Günther u. J. Grote, Z. Krebsforsch. **77**, 17 [1972].
- ¹⁵ E. Negelein, I. Leistner u. L. Jänchen, Acta Biol. Med. germ. **16**, 372 [1966].
- ¹⁶ M. Frimmer u. Z. J. Zubrzycki, Biochim. Biophys. Acta **66**, 440 [1963].
- ¹⁷ D. Hegner u. H. Glossmann, Z. Naturforsch. **20b**, 234 [1965].
- ¹⁸ H. Starlinger u. D. W. Lübbers, Pflügers Arch. **337**, 19 [1972].
- ¹⁹ M. von Ardenne u. P. G. Reitnauer, Oncologie **29**, 364 [1974].
- ²⁰ M. von Ardenne, Z. ärztl. Fortbildung **68**, im Druck.
- ²¹ G. Thews, D-Glucose und ihre verwandten Verbindungen in Medizin und Biologie. Enke-Verlag, Stuttgart 1966.
- ²² E. Jahnke u. F. Emde, Tafeln höherer Funktionen. 5. Aufl. Teubner, Leipzig 1952.
- ²³ M. von Ardenne, Therapie d. Gegenwart **113**, 48 [1974].
- ²⁴ M. von Ardenne, Radiobiol. Radiother. **16**, im Druck [1975].
- ²⁵ M. von Ardenne, P. G. Reitnauer u. D. Schmidt, Acta biol. med. germ. **22**, 35 [1969].
- ²⁶ I. F. Tannock, Brit. J. Cancer **22**, 258 [1968].
- ²⁷ I. F. Tannock, Brit. J. Radiol. **45**, 515 [1972].
- ²⁸ R. H. Thomlinson, Brit. Med. Bull. **29**, 29 [1972].
- ²⁹ M. von Ardenne, Naturwissenschaften **60**, 483 [1973].
- ³⁰ M. von Ardenne u. P. G. Reitnauer, Z. Naturforsch. **29c**, 425 [1974].
- ³¹ M. von Ardenne u. A. von Ardenne, Arzneimittel-Forsch., im Druck.
- ³² M. von Ardenne, G. Böhme u. P. G. Reitnauer, Z. med. Labortechn. **10**, 306 [1969]. Ferner **14**, 363 [1973].
- ³³ M. von Ardenne, R. A. Chaplain u. F. Rieger, Z. Krebsforsch. **72**, 258 [1969].
- ³⁴ M. von Ardenne u. F. Rieger, Archiv Geschwulstforsch. **40**, 51 [1972].
- ³⁵ M. von Ardenne u. P. G. Reitnauer, Archiv Geschwulstforsch. **45**, im Druck [1975].
- ³⁶ M. von Ardenne, Physikal. Med. u. Rehabil. **14**, 321 [1973].
- ³⁷ M. von Ardenne u. P. G. Reitnauer, Archiv Geschwulstforsch. **45**, im Druck [1975].
- ³⁸ M. von Ardenne, Archiv Geschwulstforsch. **42**, 324 [1973].
- ³⁹ M. von Ardenne u. R. A. Chaplain, Z. ges. inn. Med. **26**, 175 [1971].
- ⁴⁰ S. Peel u. D. M. Cowen, Brit. J. Cancer **27**, 72 [1973].
- ⁴¹ W. Oberwittler u. W. H. Hauss, Act. gerontologie **2**, 147 [1972].
- ⁴² M. von Ardenne u. A. von Ardenne, Archiv Geschwulstforsch. **45**, im Druck [1975].
- ⁴³ W. H. Hauss, G. Schmitt, R. Winter u. K. Papavassiliou, Münch. med. Wochenschr. **116**, 485 [1974].
- ⁴⁴ T. Cavallo, R. Sade, J. Folkman u. R. S. Cotran, Amer. J. Pathol. **70**, 345 [1973].
- ⁴⁵ P. Vaupel, H. Hutten u. G. Thews, VIII. Conf. on Microcirculation. Europ. Soc. Microcirculation. Le Touquet 1974.
- ⁴⁶ M. von Ardenne, Radiobiol. Radiother. **16**, im Druck [1975].
- ⁴⁷ M. von Ardenne u. P. G. Reitnauer, Nachweis hervorragender cancerostatischer Eigenschaften einer immunstimulierenden in übersäuerten Tumor aktiven Verbindung kleiner Molekülmasse. In Vorbereitung.