

serum showed an interferon activity of 20000 IU/ml (assayed on mouse L-cells challenged with vesicular stomatitis virus, VSV, measured against a reference preparation from NIH/USA. Inactivation of serum was carried out by incubation at 56 °C for 30 minutes.

Antibody synthesis was studied in mice (AKR strain) weighing 20–30 g. Serum (1 ml) containing interferon (SI), or control serum (S) was injected i.p. at the time of antigenic stimulus (2×10^8 sheep red blood cells, SRBC). In some experiments serum treatment was continued for another two days after the antigen was administered. Four days after the antigen treatment spleens were aseptically removed and analyzed by Jerne's Plaque Technique. Mouse leucocytes were cultivated in medium TC 199 with, or without (control) PHA. DNA synthesis was determined by adding ^3H -methyl deoxythymidine ($1 \mu\text{Ci/ml}$) 2 hours before the cells were harvested (48 hours), and measuring the radioactivity in the fraction precipitated in 5% perchloric acid.

Table 1 shows the effect of serum, isolated from mice inoculated with *Brucella abortus* (Buck 19) or untreated, on the antibody synthesis by mouse spleen. Each experimental group consisted of 9 animals and the values shown are an arithmetic mean; the mean deviation in all groups was 15–25%. Irrespective of the source of serum the animals received 1 ml of serum i.p. The data clearly show a strong immunosuppressive activity of serum isolated from animals treated with Buck 19 (SI); whereas serum from control mice (S) has no immunosuppressive activity. It is to be emphasized that the heat-inactivated serum, SI (HI), maintains fully its immunosuppressive activity, though the antiviral activity of these fractions was completely lost (data not shown). This shows that the activity is not due to interferon, but some factor present in the serum which is perhaps associated with interferon.

Table 1. Inhibition of immune response and of DNA synthesis in mouse leucocyte cultures by mouse serum

Treatment	TDR- ^3H -methyl incorporation [cpm/culture] ^b		Plaque-forming cells (PFC) ^c per 10^6 spleen cells [% of control]
	– PHA	+ PHA	
Control	330 (100)	2920 (100)	100
+ SI ^a	140 (42.5)	1445 (49.5)	51
+ SI(HI) ^a	185 (56)	1680 (57.5)	49
+ S ^a	—	—	96

^a SI = Serum containing interferon (20000 IU/ml); SI(HI) = SI heat-inactivated; S = serum from control mouse.

^b The cultures contained 4000 IU/ml of interferon; figures in brackets indicate % of control values.

^c For treatment of animals see text; 100% value designates 2100.PFC/ 10^6 spleen cells.

The data in Table 1 also show that SI inhibits DNA synthesis in mouse leucocytes treated, or not treated with PHA. In both systems a similar type of inhibition was seen. Even in this system the heat-inactivated SI maintains its DNA-inhibiting activity. Since the present study was carried out with whole serum it is doubtful whether the factor is associated with interferon, or induced separately. Fontaine-Brouty-Boye' *et al.* [3] have reported that crude interferon preparations inhibit *in vitro* the multiplication of L and L-1210 cells. They suggested that this inhibition could as well be due to a factor associated with interferon [4].

We acknowledge with pleasure the skilled technical assistance of Mrs. H. Heyland and Mrs. A. Götz. We are indebted to Dr. A. Neufahrt for estimating serum interferon. One of us (B.C.G.K.) was supported by a research grant (No. KO 286/6) from the Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Received August 20 and August 27, 1973

- Gresser, I., *et al.*: Proc. natl. Acad. Sci., USA 63, 51 (1969)
- Webb, D., Braun, W., Plescia, O. J.: Cancer Res. 32, 1814 (1972)

- Fontaine-Brouty-Boye', D., *et al.*: C. R. Acad. Sci. 269, 406 (1969)
- Gresser, I., *et al.*: An. N. Y. Acad. Sci. 173, 694 (1970)

Zyklussynchronisierung aus der G_0 -Fraktion stammender Krebszellen

Ein Schritt im Krebs-Mehrschritt-Therapie-Konzept 1973

M. von Ardenne

Forschungsinstitut Manfred von Ardenne, Dresden-Weißer Hirsch

Bei stärker fortschreitendem Geschwulstwachstum bleibt die Vaskularisation gegenüber dem Wachstum zurück. Folgen sind die zunehmenden Anteile der Nekrosen, aber auch das Überwecheln steigender Anteile von Krebszellen aus der proliferierenden Fraktion in die nicht am Wachstum beteiligte G_0 -Fraktion. Der Stop im Zyklus der Krebszellen aus „Versorgungsmangel“ erfolgt vor allem beim G_1 -S- [1] und beim S- G_2 -Übergang [2]. Dabei könnte der S- G_2 -Übergang entscheidend sein, weil zur Mitosevorbereitung sich der Bedarf an Substrat und Energie fast verdoppelt [3].

Die langzeitige Vervielfachung des Glucose- und O_2 -Stoffwechsels gemäß unserem Therapiekonzept [4–6] bewirkt eine Aufhebung des Versorgungsmangels für die G_0 -Krebszellenanteile und damit ihres Stops im Zellzyklus. Rechnet man damit [7], daß etwa $1\frac{1}{2}$ h nach Beginn der i.v.-Glucoseinfusion und $1\frac{1}{2}$ h nach Beginn der Vervielfachung des O_2 -Stoffwechsels die Versorgungslage in den nekrosenahen Bereichen verbessert ist, so dürften dann etwa die Übergänge in die S-Phase bzw. die G_2 -M-Phasen starten. Besonders für die aus dem S- G_2 -Übergang startenden Zellanteile muß ein sehr hoher Synchronisationsgrad erwartet werden. Folgt unmittelbar nach dem Start der Phasenübergänge ein therapeutischer Schritt mit einer S- G_2 -M-phasenaktiven Kombination, so ergibt sich die Möglichkeit, mit mäßiger Dosierung die sonst sehr therapieunempfindlichen Krebszellen hochgradig zu schädigen. Methoden zur Abtötung speziell der G_0 -Fraktion sind deswegen so wichtig, weil aus dieser Fraktion kommende Krebszellen zum schnellen Wiederheranwachsen der Geschwülste bzw. zu Rezidiven führen; vgl. [4].

Die hier vorgeschlagene Synchronisierungsmethode hat folgende Vorteile:

- Die Synchronisierung ist selektiv für Krebszellen, nicht für Normalzellen.
- Die Vervielfachung des Glucose- und O_2 -Stoffwechsels ergibt eine zeitweilige Herabsetzung der proliferativen Fraktion in den Normalgeweben, so daß eine Steigerung der Belastbarkeit des Organismus festzustellen ist [4].
- Im Rahmen des KMT-Konzeptes 1973 ergibt sich die Synchronisierung als natürlicher Ablauf. Zur Erhöhung des aus der G_0 -Fraktion herausgeführten Anteiles wird in der Zeitspanne von 1 h bis 4 h nach Beginn der i.v.-Glucoseinfusion mit reinem O_2 beatmet. (Gemessener $\dot{p}\text{O}_2$ -Zunahme in Tumoren 60 bis 1000%).

Eingegangen am 23. Juli 1973

- The Cell Cycle and Cancer. Marcel Dekker Inc. New York 1971
- Palme, G., Schiller, S., Roßdorf, B.: In „Aktuelle Probleme der Therapie maligner Tumoren“. Symposium Okt. 1972. Univers. Münster/W.
- Kubitschek, H. E.: J. theor. Biol. 28, 15 (1970)
- Ardenne, M. von: Z. Naturforsch. 27b, 1547 (1972)
- Ardenne, M. von: Arch. Geschwulstforsch. 42 (1973)
- Ardenne, M. von: Dtsch. Ges.-wesen 28 (1973)
- Ardenne, M. von: Theoret. u. experimentelle Grundl. der Krebs-Mehrschritt-Therapie. 2. Auflage. Verlag Volk und Gesundheit. Berlin 1971
- Rajewski, M. F.: Z. Krebsforsch. 78, 13 (1972)
- Klein, H. O., Gross, R., Lennartz, K. J.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 77, 738 (1971)