



KARL UND VERONICA CARSTENS-STIFTUNG

Fördergemeinschaft: NATUR UND MEDIZIN

Die folgende Information wird Ihnen von der Karl und Veronica Carstens-Stiftung zur Verfügung gestellt. Ziel der Stiftung ist die Integration von Naturheilkunde und Homöopathie in die Schulmedizin. Wir verfolgen dieses Ziel, indem wir Forschung fördern und eigene Projekte verwirklichen, unter anderem durch:

- ▶ [Nachwuchsförderung](#)
- ▶ Europas größte wissenschaftliche [Fachbibliothek](#) für Naturheilkunde und Homöopathie
- ▶ [KVC Verlag](#) – medizinischer Fachbuchverlag für Homöopathie, Naturheilkunde und andere komplementärmedizinische Verfahren

Wir freuen uns über Ihr Interesse an unserer Arbeit.

Kontakt:

Karl und Veronica Carstens-Stiftung
Am Deimelsberg 36
45276 Essen

Telefon: +49 (0)201-56305-0

Fax: +49 (0)201-56305-30

e-Mail: info@carstens-stiftung.de

Internet: www.carstens-stiftung.de

Bitte besuchen Sie auch die Homepage
unserer Fördergemeinschaft [NATUR UND MEDIZIN](#).

Untersuchungen über die Wirkung von Infusionen langkettiger Ozonide auf den Sauerstoffstatus maligner Tumoren

- Zwischenbericht -

O. Thews und P. Vaupel

Fragestellung

Viele humane Tumoren sind im Vergleich zum umgebenden Normalgewebe schlecht mit Sauerstoff versorgt, so daß aufgrund des ausgeprägten Ungleichgewichts zwischen O₂-Angebot und O₂-Verbrauch große sauerstoffarme (hypoxische) Areale im Gewebe entstehen. Diese Tumorphypoxie ist ein wichtiger Faktor, der die Effizienz verschiedener therapeutischer Maßnahmen bei der Behandlung von Malignomen maßgeblich vermindert. Aktuelle Studien ergaben darüber hinaus, daß dem Sauerstoff eine bedeutende Rolle für die Malignität (z.B. Wachstumsgeschwindigkeit) und das metastatische Potential (z.B. Entstehung von lokalen Rezidiven und Fernmetastasen) zukommt. So zeigte sich, daß hypoxische Tumoren sowohl lokal aggressiver wachsen als auch häufiger metastasieren, so daß Patienten mit hypoxischen Tumoren eine signifikant niedrigere Überlebenschance haben als Patienten, bei denen die Tumoren besser mit O₂ versorgt sind.

Aus diesem Grund ist es von besonderem therapeutischen Interesse, die Sauerstoffversorgung maligner Tumoren sowohl kurz- als auch längerfristig zu verbessern. Langkettige Ozonide mit ihrer hohen Kapazität O₂ zu binden und diesen protracted über einen längeren Zeitraum abzugeben, stellen eine interessante Substanzklasse dar, mit deren Hilfe man die lokale Sauerstoffspannung in Tumoren möglicherweise verbessern kann. Ziel der laufenden Untersuchung ist es daher, zunächst zu prüfen, ob eine Infusion einer Emulsion langkettiger Ozonide biologisch verträglich ist und ob sich durch die Sauerstoff-speichernde Eigenschaft der Ozonide die O₂-Versorgung maligner Tumoren verbessern läßt.

Material und Methoden

Tiere: Die in-vivo Untersuchungen wurden an männlichen Sprague-Dawley Ratten (Körpergewicht 200-300 g) durchgeführt. Alle Tierversuche wurden durch die zuständige Ethikkommission geprüft und genehmigt.

Tumoren: Als Tumormodell wurde das experimentelle DS-Sarkom der Ratte verwendet. Diese Sarkome wurden subkutan auf dem Fußrücken der Hinterpfoten durch Injektion von 0,4 ml DS-Tumorascites (ca. 10⁴ Zellen/µl) induziert. Die Untersuchungen wurden durchgeführt, nachdem die Tumoren

ein Volumen zwischen 0,5 und 2,5 ml (ca. 6 bis 10 Tage nach Implantation) erreicht hatten. Das Tumorgewicht überschritt somit nicht 1% des Körpergewichts, d.h., es wurden Tumorgößen gewählt, die sich auch bei Tumorpatienten finden lassen, so daß eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die klinische Situation möglich ist.

Versuchsdurchführung: Nach Erreichen des gewünschten Tumolvolumens wurden die Tiere mit Pentobarbital (40 mg/kg) narkotisiert und auf ein heizbares OP-Bett gelegt. Anschließend wurde ein venöser Zugang zur Applikation der Rizol-Emulsion sowie für zusätzliche Narkotikagaben in die Vena jugularis gelegt. Über einen in der Arteria carotis plazierten Katheter wurde der mittlere arterielle Blutdruck kontinuierlich verfolgt. Über diesen Zugang wurden auch Blutproben entnommen, um den arteriellen Sauerstoffstatus sowie den Anteil des oxidierten Hämoglobins (Methämoglobin) zu messen. Während des gesamten Versuchs atmeten die Tiere spontan Raumluft.

Rizol-Infusion: Die Rizol-Stammlösung wurde als 20%ige Emulsion über den venösen Katheter kontinuierlich infundiert. Die Wahl einer 20%igen Emulsion orientierte sich an der heutzutage gebräuchlichen Konzentration für Fettemulsionen (z.B. Lipofundin®) bei der parenteralen Ernährung. Die Rizol-Emulsion wurde mit einer Pumpe kontinuierlich mit einer Geschwindigkeit von 2 bzw. 4 ml/h für jeweils 30 min infundiert. Das hierbei infundierte Volumen der Emulsion entspricht, übertragen auf den Menschen, einer Infusion von 500 bis 1000 ml, ein Volumen, das für die Anwendung an Patienten realistisch ist.

Messung der Sauerstoffspannung im Tumorgewebe: Die Messung der O_2 -Spannung (Sauerstoffpartialdruck, pO_2) im Tumorgewebe erfolgte polarographisch mittels einer Kathodenelektrode (LICOX pO_2 , GMS, Kiel-Mielkendorf). Diese Elektrode besitzt eine ca. 5 mm lange Goldkathode, die umgeben von einer gasdurchlässigen Teflonmembran ist. Durch eine über eine Referenzelektrode angelegte Polarisierungsspannung wird der an der Kathode befindliche Sauerstoff reduziert, so daß es zu einem dem O_2 -Partialdruck proportionalen Stromfluß kommt. Über eine mit Luft bzw. reinem Stickstoff durchgeführten Kalibrierung läßt sich der gemessene Strom einem pO_2 zuordnen. Für den Versuch wurde die pO_2 -Elektrode im Zentrum des Tumors plaziert. Mit dieser Elektrode wurde der Tumor- pO_2 mindestens 30 min vor Beginn der Rizol-Infusion und während der gesamten Dauer der Infusion sowie noch 15 min nach Ende der Infusion erfaßt.

Statistische Auswertung: Die Auswirkungen der Rizol-Infusionen auf die Tumoroxygenierung, den arteriellen Blutdruck sowie den Methämoglobinanteil des Blutes wurde mittels des zweiseitigen Wilcoxon-Test für verbundene und unverbundene Stichproben ausgewertet.

Ergebnisse

Verträglichkeit von Rizol in-vivo: Die angewandten Dosierungen der Rizol-Infusionen wurden von den Tieren grundsätzlich gut vertragen. Es kam zu

keinen bedrohlichen Veränderungen in Herz-Kreislauf-Parametern oder im Säure-Basen-Haushalt der Tiere. Signifikant war jedoch ein Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks von 133 mmHg auf 113 mmHg während der Infusion ($p=0.002$), der jedoch zumeist nach Beendigung der Infusion vollständig reversibel war. Auch konnte durch Rizol keine übermäßige Bildung von Methämoglobin beobachtet werden. Im Mittel wurde ein MetHb-Anteil von 1% gemessen, der geringfügig aber statistisch nicht-signifikant mit der verwendeten Rizol-Dosierung (2 bzw. 4 ml/h) korreliert.

Tumoroxygenierung bei Rizol-Infusionen: Die Tumoroxygenierung nahm während der Rizol-Infusion signifikant ($p=0.04$) zu. So verbesserte sich der mittlere Tumor- pO_2 von initial 31 mmHg auf 38 mmHg während der Infusion. Diese Verbesserung der Oxygenierung war in einigen Fällen nach Beendigung der Infusion reversibel. An einigen Tumoren wurde keine Beeinflussung des mittleren Tumor pO_2 durch Rizol beobachtet. Die durchschnittliche Änderung der Tumoroxygenierung zeigte nur eine geringe (statistisch nicht-signifikante) Abhängigkeit von der infundierten Rizoldosis. Bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 2 ml/h nahm der mittlere Tumor pO_2 um 7 mmHg zu, bei 4 ml/h betrug die Zunahme 8 mmHg.

Schlußfolgerungen

In den bisherigen Versuchen erwies sich Rizol (in 20%iger Emulsion) als für parenterale Infusion geeignete und verträgliche Substanz, die zu keinen bedrohlichen Veränderungen von Herz-Kreislauf-Parametern oder im Säure-Basen-Status führte. Auch ist die Bildung von Methämoglobin durch die Ozonide in einem akzeptablen Ausmaß geblieben.

Rizol führt bei der gewählten Applikationsform zu einer signifikanten Verbesserung der Tumoroxygenierung. Weitere Studien müssen jedoch untersuchen, warum diese Effekte (auch in ihrem längerfristigen Verlauf) tumorspezifisch unterschiedlich ausfallen. Insbesondere wäre es von Interesse, tumorspezifische Eigenschaften (z.B. Tumolvolumen oder Tumoroxygenierung zu Beginn der Behandlung) zu identifizieren, welche die positive Wirkung von Rizol maßgeblich beeinflussen.

Dr. Oliver Thews und Prof. Dr. Peter Vaupel
Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Universität Mainz
Duesbergweg 6, 55099 Mainz