

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung und Grundlagen	1
1.1. Harnblasenkarzinom	1
1.1.1. Epidemiologie	1
1.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren	2
1.1.3. Einteilung des Harnblasenkarzinoms	3
1.1.4. Therapie des Harnblasenkarzinoms	6
1.1.5. Molekularpathologie zur Harnblasenkarzinom- entstehung	8
1.1.6. Tiermodelle	11
1.2. Taurolidin	12
1.2.1. Eigenschaften	12
1.2.2. Wirkungsweise	14
1.2.3. Experimentelle Erfahrungen mit Taurolidin	17
1.2.4. Klinische Erfahrungen mit Taurolidin	17
2. Zielstellung	19

3. Material und Methoden	20
3.1. In-vitro Versuche	20
3.1.1. Die Zelllinien	20
3.1.2. Bestimmung der Zellaktivität bei unterschiedlichen Inkubationszeiten und Konzentrationen von Taurolidin	21
3.1.3. Bestimmung der Zellaktivität bei unterschiedlichen Zellzahlen und Konzentrationen von Taurolidin	22 23
3.1.4. Versuchsablauf	
3.2. In-vivo Versuche	25
3.2.1. Tierhaltung und Tierpflege	25
3.2.2. Die Zelllinie für die Tierversuche	25
3.2.3. Tumorzellimplantation	26
3.2.4. Therapie mit Taurolidin	26
3.2.4.1. Erster Versuchsansatz	27
3.2.4.2. Zweiter Versuchsansatz	27
3.2.5. Aufarbeitung, Auswertung und Dokumentation der Daten	31
4. Ergebnisse	32
4.1. In-vitro Versuche	32
4.1.1. Einfluss unterschiedlicher Inkubationszeiten und Konzentrationen von Taurolidin auf die Zellaktivitätshemmung	32
4.1.2. Einfluss unterschiedlicher Zellzahlen auf das Ausmaß der Zellaktivitätshemmung durch Taurolidin	38

4.2. In-vivo Versuche	41
4.2.1. Erster Versuchsansatz	41
4.2.2. Zweiter Versuchsansatz	43
5. Diskussion	46
5.1. In-vitro Versuche	46
5.2. In-vivo Versuche	48
6. Zusammenfassung	60
7. Literatur	62
8. Danksagung	68
9. Eidesstattliche Erklärung	69
10. Lebenslauf	70

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Schema zur TNM-Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms 6
- Abbildung 2:** Taurolidin und die im chemischen Gleichgewicht stehenden Derivate und Abbauprodukte 14
- Abbildung 3:** Weibliche Ratte in Inhalationsnarkose 30
- Abbildung 4:** Einfluss der Dauer der Taurolidineinwirkung (24 h, 48 h, 72 h) in unterschiedlichen Konzentrationen (0, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128 $\mu\text{mol/l}$) auf die relative Hemmung der Zellproliferation von humanen Urothel(karzinom)zellen (HCV-29, RT-4, RT-122, J-82; 2000 Zellen/100 μl). Messung 4 h nach XTT-Zugabe 34
- Abbildung 5:** Einfluss der Dauer der Taurolidineinwirkung (24 h, 48 h, 72 h) in unterschiedlichen Konzentrationen (0, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128 $\mu\text{mol/l}$) auf die relative Hemmung der Zellproliferation von AY-27-Harnblasenkarzinomzellen der Ratte (AY-27; 2000 Zellen/100 μl). Messung 4 h nach XTT-Zugabe 35
- Abbildung 6:** relative Zellproliferationsrate (%) von HCV-29-Zellen unter Taurolidin 128 $\mu\text{mol/l}$ 36
- Abbildung 7:** relative Zellproliferationsrate (%) der (Tumor-)/Zellen (HCV-29, RT-4, RT-112, J-82) nach 72 h Taurolidininkubation 128 $\mu\text{mol/l}$ 37
- Abbildung 8:** Einfluss der Zellzahl (2000, 4000, 6000, 8000 Zellen/100 μl) auf die relative Hemmung der Proliferation von Blasen Zellen (HCV-29, RT-4, RT-122, J-82) durch Taurolidin in unterschiedlichen Konzentrationen (0, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128 $\mu\text{mol/l}$) nach 48 stündiger Inkubation. Messung 4 h nach XTT-Zugabe 39

Abbildung 9: relative Zellproliferationsrate von J-82 Zellansätzen mit unterschiedlichen Zellzahlen (2000, 4000, 6000, 8000) unter Taurolidin 128 µmol/l 40

Abbildung 10: Gewichte (g) der Harnblasentumore nach intravesikaler und intravenöser Therapie mit Taurolidin nach dem ersten Versuchsansatz im Vergleich zur Kontrollgruppe 43

Abbildung 11: Gewichte (g) der Harnblasenkarzinome nach intravesikaler und intravenöser Therapie mit Taurolidin nach dem zweiten Versuchsansatz im Vergleich zur Kontrollgruppe 45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unterschiedliche Inkubationszeiten und unterschiedliche Konzentrationen von Taurolidin in den in-vitro Taurolidinversuchen 22

Tabelle 2: Unterschiedliche Zellzahl und unterschiedliche Konzentrationen von Taurolidin in den in-vitro Taurolidinversuchen 22

Tabelle 3: Erster und zweiter Versuchsansatz der in-vivo Taurolidinversuche 27

Tabelle 4: Therapieschema des ersten Versuchansatzes der in-vivo Taurolidinversuche 28

Tabelle 5: Therapieschema des zweiten Versuchansatzes 29

Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis

BCG	Bacillus Calmette Guérin
bFGF	basic fibroblast growth factor
c-Jun	v-jun avian sarcoma virus 17 oncogene homolog (einen Transkriptionsfaktor kodierendes Gen)
Cis	Carcinoma in Situ
°C	Grad Celsius
d	Tag
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FKS	fetales Kälberserum
g	Gramm
h	Stunde
IkappaB	nuclearfactor kappa B inhibitor
IL –1,2,6,8	Interleukin 1,2,6,8
i. v.	intravenös
KG	Körpergewicht
LD 50	mittlere letale Dosis
LPS	Lipopolysaccarid
μ	micro (10^{-6})
Mg	Magnesium
ml	Milliliter (10^{-3})
min	Minuten
nm	Nanometer (10^{-9})
n	Anzahl
nfKappaB	nuclear factor kappa B
OP	Operation
p53	Tumorsuppressorgen
PMN	polymorphkernige neutrophile Granulozyten
PBMC	peripheral blood mononuclear cells
Tau-C1	Taurin-Chloramid
TGF-beta	transforming growth factor beta
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha
TURB	transurethrale Tumorresektion

U	Units (Einheiten)
U/min	Umdrehungen pro Minute
VEGF	vascular endothelial growth factor