

6. Zusammenfassung

In unseren Zellversuchen wurde der Effekt von Taurolidin auf die Proliferationsaktivität humaner Harnblasen(karzinom)zellen unterschiedlicher Differenzierung (HCV-29, RT-4, RT-112, J-82) und Harnblasenkarzinomzellen der Ratte (AY-27) untersucht. Hierfür wurden für die untersuchten Zelllinien Well-Platten angesetzt, denen Taurolidin für unterschiedliche Einwirkungszeiten und in unterschiedlichen Konzentrationen hinzugefügt wurde. Anschließend wurde die Zellproliferationsaktivität in den Zellkulturen gemessen. Je höher konzentriert und je länger Taurolidin dem Zellansatz zugesetzt wurde, desto deutlicher wurden die Harnblasen(karzinom)zellen in ihrer Proliferationsaktivität gehemmt. Die Wirkung von Taurolidin war im Zellversuch nicht spezifisch für Tumorzellen, insofern normal differenzierte HCV-29 Harnblasenzellen ebenfalls in ihrem Wachstum gehemmt wurden. Im Anschluss wurde die Wirksamkeit von Taurolidin auf das Harnblasenkarzinom im Tierversuch untersucht. Hierzu wurden bei weiblichen Fischer Ratten (F344) Harnblasenkarzinome durch Injektion von AY-27 Harnblasenkarzinomzellen in die Muskularis der Harnblase generiert. Im ersten Versuchsansatz, in welchem den Versuchstieren 2×10^6 Tumorzellen injiziert wurden, kam es bei den Ratten unter lokal-intravesikaler Therapie mit Taurolidin 2% zu einer signifikanten Förderung des Tumorwachstums, im Vergleich zu mit NaCl behandelten Tieren der Kontrollgruppe. Auch durch die systemisch-intravenöse Taurolidintherapie 2% konnte im ersten Versuchsansatz keine Tumorreduktion bei den Versuchstieren erzielt werden. Die Tumorgewichte der systemisch mit Taurolidin therapierten Tiere waren im Vergleich zur Kontrollgruppe tendenziell ebenfalls erhöht. Im zweiten Versuchsansatz konnte zwar bei veränderten Versuchsbedingungen (Verringerung der Tumorzellinjektion zur Harnblasenkarzinomerzeugung auf 2×10^4 Zellen, lokale 1%ige Taurolidintherapie, systemische Blocktherapie über je 1 Woche mit Taurolidin 2%) eine Stimulation des Tumorwachstums unter Taurolidintherapie verhindert werden. Taurolidin bewirkte jedoch ebenfalls keine Hemmung des Tumorwachstums.

Die Ergebnisse könnten zeigen, dass neben der Zellzahl, mit welcher bei den Versuchstieren Harnblasenkarzinome erzeugt wurden, die Wahl des Therapieschemas mit unterschiedlichen Taurolidinkonzentrationen als auch unterschiedlichen Darreichungsintervallen von Taurolidin und Beginn mit der ersten Taurolidingabe für die Wirkung von Taurolidin eine Rolle spielen. Die Förderung des Tumorwachstums durch

lokal-intravesikale Therapie mit 2%igem Taurolidin im ersten Versuchsansatz könnte für eine tumorproliferationsfördernde Wirkung von Taurolin in höheren Konzentrationen sprechen, welche bei systemisch-intravenöser Gabe 2%igem Taurolidins durch Verdünnung mit dem Blut der Ratten bzw. bei lokal-intravesikaler Gabe von mit NaCl auf 1% verdünnten Taurolidins eventuell nicht, bzw. abgeschwächt zum Tragen kam. Bei der Therapie des Harnblasenkarzinoms des Menschen könnte Taurolidin möglicherweise durch seine antiproliferative bzw. abtötende Wirkung auf Tumorzellen ein Anwachsen freier Harnblasenkarzinomzellen, die durch chirurgische Tumorsektion aus dem Tumorzellverbund freigesetzt werden sollen **(25;34)**, verhindern. Somit würde Taurolidin Metastasierungsvorgängen durch Tumorzellversprengung entgegenwirken. Im Zellversuch war die erzielte Wachstumshemmung durch Taurolidin jedoch nicht selektiv für Tumorzellen. Aufgrund seiner unspezifischen Wirkung könnte Taurolidin daher gleichzeitig auf weitere Zellen, beispielsweise der Immunabwehr, hemmend wirken, die bei der Tumorbekämpfung eine Rolle spielen und so das Wachstum nach chirurgischer Resektion verbliebener Tumorzellen begünstigen. Aufgrund einer möglichen, das Tumorstadium stimulierenden Wirkung von Taurolidin in unserem ersten tierexperimentellen Versuchsteil kann eine Anwendung bei urologischen Tumoren gegenwärtig nicht empfohlen werden. Der Pathomechanismus für diese Wirkung ist bisher nicht geklärt. Eventuell sollte sogar die bisherige Anwendung von Taurolidin bei anderen Tumoren in der Klinik überdacht werden.