

Aus der Klinik für Kleintiere
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig
und
der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

**Beeinflussung der chronischen Strahlenreaktion an der Harnblase (Maus) durch
Applikation von Prostaglandin-Synthesehemmern**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von
Silvia Krakau, geb. Lenk
aus Meißen

Leipzig, 2002

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Literaturübersicht	5
2.1.	Tumorepidemiologie	5
2.1.1.	Tumorinzidenzen beim Tier	5
2.1.2.	Tumorinzidenzen beim Menschen	7
2.2.	Anatomie und Histologie der Harnblase	7
2.3.	Strahlenfolgen an der Harnblase beim Menschen	10
2.3.1.	Symptomatik und Dokumentation der Strahlenfolgen an der Harnblase des Menschen	10
2.3.2.	Akute Reaktion: Verlauf, Inzidenz und Dosisabhängigkeit	15
2.3.3.	Chronische Folgen: Verlauf, Inzidenz und Dosisabhängigkeit	16
2.4.	Strahlenfolgen an der Harnblase beim Tier	18
2.4.1.	Klinische Daten	18
2.4.2.	Experimentelle Daten	18
2.4.2.1.	Methoden zur Bestimmung von funktionellen Strahlenfolgen an der Harnblase	19
2.4.2.2.	Miktionsfrequenz	19
2.4.2.3.	Zystotonometrie und zystometrische Ergebnisse	20
2.4.2.4.	Zeitlicher Verlauf der Strahlenreaktion und Dosisabhängigkeit bei der Maus	22
2.4.2.5.	Auswirkungen einer Fraktionierung der Bestrahlung	24
2.5.	Histologische Strahlenfolgen an der Harnblase	25
2.5.1.	Akute Strahlenfolgen am Urothel	25
2.5.2.	Chronische Strahlenfolgen am Urothel	25
2.5.3.	Chronische Veränderungen der Blutgefäße	26
2.5.4.	Chronische Strahlenfolgen in der Muskelschicht	26

2.6.	Pathogenese der Strahlenfolgen an der Harnblase	27
2.7.	Prostaglandine (PG)	30
2.7.1.	Allgemeines	30
2.7.2.	Prostaglandinsynthese	31
2.7.3.	Produktion und Wirkung von Prostaglandinen an der Harnblase	33
2.7.4.	Strahlenwirkung auf die Prostaglandinsynthese	34
2.7.5.	Prostaglandin-Synthesehemmung	35
3.	Tiere, Material und Methoden	36
3.1.	Versuchstiere und Haltung	36
3.2.	Versuchsdurchführung	36
3.2.1.	Narkose	37
3.2.2.	Bestrahlung	37
3.2.2.1.	Bestrahlungsanlage	37
3.2.2.2.	Dosimetrie	38
3.2.2.3.	Bestrahlungstechnik	38
3.2.3.	Zysto(tono)metrie	39
3.3.	Medikamente	42
3.3.1.	Acetylsalicylsäure (ASS)	42
3.3.2.	Indomethazin	42
3.4.	Experimente	43
3.4.1.	Kontrollgruppe K0	43
3.4.2.	Placebogruppe P0	43
3.4.3.	Behandlungsversuche	43
3.4.3.1.	Applikation in der akuten Phase	44
3.4.3.1.1.	Applikation bei manifester Reaktion (A11)	44
3.4.3.1.2.	Prophylaktische Applikation in der akuten Phase (A1-A10)	44
3.4.3.2.	Applikation in der Latenzphase vor der chronischen Reaktion (L12-L13)	45
3.4.3.3.	Applikation bei manifester Reaktion in der späten Phase (C14-C18)	46

3.5.	Statistische Auswertung	46
4.	Ergebnisse	48
4.1.	Beschreibung der Harnblasenspeicherfunktion	48
4.2.	Charakterisierung der akuten und chronischen Strahlenreaktion der Harnblase (Kontrollversuch K0)	49
4.2.1.	Zeitlicher Verlauf	50
4.2.2.	Dosisabhängigkeit	52
4.2.3.	Zusammenhänge zwischen den einzelnen Reaktionsphasen	53
4.2.4.	Gewichtsverlauf und Nebenwirkungen	55
4.3.	Behandlungsversuche	57
4.3.1.	Natriumchloridlösung (Placebogruppe P0)	57
4.3.2.	Applikation vor bzw. in der akuten Phase	58
4.3.2.1.	Applikation von ASS bei manifester Akutreaktion (A11)	58
4.3.2.1.1.	Behandlungserfolge	59
4.3.2.1.2.	Einfluss der Behandlung auf die Dosis-Wirkungsbeziehungsbeziehung und den Verlauf der Strahlenreaktion	61
4.3.2.2.	Prophylaktische Applikation von ASS	62
4.3.2.2.1.	Systemische Applikation von ASS (A1-A6)	63
4.3.2.2.2.	Lokale Applikation von ASS (A7-A10)	64
4.3.3.	Prophylaxeversuch in der Latenzphase (L12, L13)	65
4.3.3.1.	Systemische Applikation von 112,5 mg/kg ASS (L12)	66
4.3.3.1.1.	Einfluss der Behandlung auf den Verlauf und Dosiseffekt-Beziehung	66
4.3.3.2.	Systemische Applikation von 75 mg/kg ASS (L13)	67
4.3.3.2.1.	Einfluss der Behandlung auf den Verlauf und die Dosis-Wirkungsbeziehungen	68
4.3.3.3.	Gewichtsverlauf bei prophylaktischer Behandlung mit ASS	69
4.3.4.	Applikation bei manifester Reaktion in der Spätphase (C14-C18)	71
4.3.4.1.	Systemische Behandlung mit ASS	71
4.3.4.1.1.	Applikation von 75 mg/kg ASS (C14)	71
4.3.4.1.2.	Applikation von 112,5 mg/kg ASS (C16)	72
4.3.4.2.	Lokale Behandlung mit ASS (C15)	73
4.3.4.3.	Lokale Behandlung mit Meglumin (C18)	74

4.3.4.4.	Lokale Behandlung mit Indomethazin (C17)	75
4.3.4.5.	Einfluss der Behandlung in der Spätphase auf deren Verlauf	76
4.4.	Vergleichende Betrachtung der Dosis-Wirkungsbeziehungen aller Versuche	76
5.	Diskussion	78
5.1.	Experimentelles Modell	78
5.1.1.	Zeitlicher Verlauf und Dosisabhängigkeit der Strahlenreaktion	79
5.2.	Beeinflussung der Strahlenreaktion	80
5.2.1.	Einsatz von Natriumchloridlösung in der akuten Phase	81
5.2.2.	Einfluss der Applikation von NSAID vor bzw. in der Akutphase auf die chronische Strahlenreaktion	82
5.2.2.1.	Prophylaktische Applikation in der Akutphase	82
5.2.2.2.	Therapeutische Applikation in der Akutphase	82
5.2.3.	Applikation in der Latenzphase	83
5.2.4.	Behandlung in der Spätphase	83
5.3.	Pathogenese der Strahlenfolgen an der Harnblase	84
5.4.	Ausblick	86
6.	Zusammenfassung	88
7.	Summary	90
8.	Literaturverzeichnis	92

Abkürzungsverzeichnis

AK1	Akute Phase 1
AK2	Akute Phase 2
COX	Cyclooxygenase
DEK	Dosis-Effekt-Kurve
ENCR	European Network of Cancer Registries
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GAG	Glykosaminoglykan (e)
PG	Prostaglandin (e)
LENT/SOMA	Late Effects in Normal Tissues / subjektive Empfindungen, objektive Veränderungen, Management, analytische Ergebnisse
Lig.	Ligamentum
MHV	mouse hepatitis virus
MVM	minute virus of mouse
NSAID	nicht-steroidale Antiphlogistika (non steroidal anti-inflammatory drugs)
p.irr.	post irradiation
PPS	Pentosanpolysulfat
Reo3	Reovirus type 3
RTOG	Radiation Therapy and Oncology Group
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SEM	Standardfehler des Mittelwertes (Standard error of the mean)
Sendai	Sendai-Virus
SP	Spätphase
TD	Toleranzdosis
TGF- β	Transforming Growth Factor β
TME	Theiler murine encephalomyelitis virus

1. Einleitung

Krebserkrankungen zählen zu den häufigsten Todesursachen bei Hund und Katze (KASER-HOTZ et al. 1994). Bei ca. 50 % der Hunde mit einem Alter von über 10 Jahren verläuft eine Tumorerkrankung direkt oder indirekt tödlich (WYNDER u. GORI 1977). Auch beim Menschen stellen tumoröse Erkrankungen einen großen Anteil aller Erkrankungen dar. Jährlich wird bei ca. 0,4 % aller Menschen in der EU eine Tumorneuerkrankung diagnostiziert. Im Vergleich zum Menschen mit einer Erkrankungshäufigkeit von nahezu 50 % erkranken Hunde genau so häufig, Katzen weniger oft (DORN 1976).

Die Behandlung der Wahl bei den meisten soliden Malignomen stellt die operative Therapie dar. Der alleinige oder kombinierte Einsatz weiterer Therapiemöglichkeiten; wie Bestrahlung oder Chemotherapie ist abhängig von der jeweiligen Tumorart, der Tumorgröße, der Lokalisation und der Metastasierung. Eine Zusammenfassung der wesentlichen Einteilungskriterien erfolgt in der TNM-Klassifikation (HÄRING u. ZILCH 1992). Dabei beschreibt „T“ mit den Graden T1-T4 die Ausdehnung des Primärtumors, „N“ das Fehlen (N0) bzw. das Vorhandensein (N1/N2) von regionären Lymphknotenmetastasen und „M“ das Fehlen oder Vorhandensein (M1/M2) von Fernmetastasen. Bei infiltrativ wachsenden Tumoren ohne Fernmetastasen bietet die Strahlentherapie gute Heilungsaussichten.

Die Strahlentherapie hat in der Tiermedizin eine lange Geschichte. Sie erlangt heute zunehmend Bedeutung als Therapieform für benigne und maligne Erkrankungen. Der erste Anwender der Strahlentherapie beim Tier war der deutsche Physiker und Tierarzt Richard Eberlein, welcher auch der 1. Präsident der Deutschen Radiologischen Gesellschaft war (GILLETTE 1997). Einen großen Einfluss auf die Entwicklung der Strahlentherapie in der Tiermedizin hatte auch der ehemalige Direktor der tierärztlichen Hochschule Wien, Alois Pommer. Pommer bestrahlte erstmals um 1930 chronisch erkrankte Tiere. Er beschreibt die Methoden zur Bestrahlung von Tumoren, einschließlich der Dosen und Fraktionierungsprotokolle (Gillette 1997; STEWART 1986). Diese Behandlungsprotokolle sind die Grundlage für weitere, auch heute noch gültige Entwicklungen (GILLETTE 1997; KASER-HOTZ et al. 1994).

In den USA erfolgt der Einsatz der Strahlentherapie in größerem Umfang als in Europa. Jedoch ist anzumerken, dass diese Behandlungsmodalität auch hier zunehmend an Bedeutung gewinnt, wie das Beispiel der ETH Zürich illustriert. Von einer weiteren Ausdehnung des Einsatzes der Strahlentherapie in den nächsten Jahren kann ausgegangen werden (GAVIN 1997; LA RUE et al. 1995). Dazu tragen eine zunehmende Anzahl von Publikationen,

verbesserte Behandlungsbedingungen, weiterentwickelte Technologie in Diagnostik und Strahlentherapie und damit sinkende Komplikationsraten bei (GAVIN 1997). Eine Spezialisierung, wie sie für andere Fachgebiete üblich ist, hält GILLETTE (1997) im Bereich der Strahlentherapie für erstrebenswert.

Die Möglichkeit der dreidimensionalen bildgebenden Diagnostik, verbunden mit einer verbesserten Planung und Durchführung der Strahlenapplikation, bei welcher auch Positionierungseinrichtungen aus der Humanmedizin genutzt werden (LA RUE et al. 1995), verbessern die Therapieergebnisse. Als äußerst günstig für die therapeutische Strahlenanwendung in der Veterinärmedizin sieht GAVIN (1997) die steigende Verfügbarkeit von Linearbeschleunigern mit einer Leistung von 4-25 MeV.

Bei der radioonkologischen Therapie ist eine Strahlenbelastung von Normalgeweben unvermeidlich. Das Bestrahlungsvolumen muss stets größer sein als das diagnostizierte Tumorumfolumen, da von Mikroinfiltraten in der Umgebung ausgegangen werden muss. Zudem befinden sich im Ein- und Austrittskanal der Strahlung, aber auch im Tumor selbst, immer normale Gewebsstrukturen. Aus diesem Grund können in der Folge einer Strahlenbehandlung Nebenwirkungen auftreten. Bei der Bestrahlungsplanung wird deshalb die Dosis durch die Toleranz des betroffenen Normalgewebes limitiert. Die auftretenden Nebenwirkungen lassen sich in akute und chronische Strahlenfolgen einteilen, deren willkürliche Trennung in der Humanmedizin bei 90 Tagen liegt (SEEGENSCHMIEDT 1993).

Für eine nebenwirkungsarme Behandlung ist aus biologischen Gründen eine Fraktionierung, d.h. eine Aufteilung der Dosis grundsätzlich sinnvoll (HALL 1988; DÖRR u. TROTT 2000). Ein konventionelles Bestrahlungsprotokoll in der humanmedizinischen Strahlentherapie besteht aus 30-35 Fraktionen von 2 Gy, welche über einen Zeitraum von 6-7 Wochen verabreicht werden. In der Tiermedizin erfordert jedoch jede einzelne Strahlenapplikation eine Narkose, womit das Risiko für die Tiere, aber auch die Kosten erhöht werden. Im Vergleich zur Humanmedizin ergeben sich daraus für die Veterinärmedizin Bestrahlungsprotokolle mit weniger Fraktionen und damit höheren Dosen pro Fraktion. Nachteil dieser Protokolle ist die erhöhte Gefahr von Nebenwirkungen (KASER-HOTZ et al. 1994; DÖRR et al. 1996; DÖRR u. TROTT 2000), welche wiederum die Akzeptanz des Verfahrens schmälern können. Weitere Schwierigkeiten bei der Anwendung der Strahlentherapie in der Tiermedizin entstehen aus dem noch nicht flächendeckenden Angebot und den daraus resultierenden, zum Teil zu weiten Anfahrtswegen für die Patientenbesitzer.

Tumoren des Beckenbereiches sind häufig invasiv (MARKS et al. 1995), so dass die Strahlenbehandlung allein oder in Kombination mit Chemotherapie und chirurgischer Intervention in der Regel die optimale Therapie darstellt.

Bei Bestrahlungen im Bereich des kleinen Beckens, d.h. von Malignomen von Prostata, Zervix/Uterus, Rektum und Blase, sind die kritischen Normalgewebe hauptsächlich der Darm und die Harnblase. Bei einem konventionellen Behandlungsprotokoll in der Humanmedizin tritt die akute Reaktion der Harnblase 4-6 Wochen nach Therapiebeginn auf und ist gekennzeichnet durch Pollakisurie, Nykturie, Dysurie und z.T. Hämaturie (MARKS et al. 1995; MIKHAILIDIS et al. 1987; WIEGEL et al. 2000). Diese Veränderungen sind in der Regel reversibel, die Blasenfunktion ist nach mehreren Monaten wiederhergestellt. Die sich anschließende, beschwerdefreie Latenzzeit ist dosisabhängig und kann Monate bis Jahre betragen. Die in der chronisch-progressiv verlaufenden Phase auftretenden, irreversiblen Symptome entsprechen denen der akuten Phase, hier steht ebenfalls die verminderte Speicherkapazität im Vordergrund (WIEGEL et al. 2000). Bei entsprechend aggressiven Behandlungsprotokollen mündet die Fibrosierung der Blasenwand in den pathologischen Endzustand einer radiogenen Schrumpfbilase. Seltener treten bei den heutigen Behandlungsprotokollen strukturelle Veränderungen wie Fistelbildung auf. Die Gesamtheit der funktionellen Störungen, vor allem Pollakisurie und Nykturie mit ihren physischen und psychischen Folgen, beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten in der Humanmedizin erheblich. Dies gilt für die akute wie auch die chronische Phase der Reaktion. Ähnliche Komplikationen treten auch in der Tiermedizin auf. Hier beeinträchtigt das häufige Miktionsverlangen der Patienten (Hund) das tägliche Leben der Besitzer. Zudem besteht in der Human- wie auch in der Tiermedizin eine erhöhte Infektionsgefahr.

Die pathophysiologischen Abläufe, welche zur Manifestation der akuten und chronischen Strahlenfolgen führen, sind nicht vollständig geklärt. Bekannt ist jedoch, dass die akute Strahlenreaktion im Gegensatz zu anderen „normalen“ Akutreaktionen, z.B. der Epithelien von Haut und Gastrointestinaltrakt, nicht mit einer Denudation einhergeht (DÖRR 1992; DÖRR et al. 1992; WIEGEL et al. 2000). Experimentelle Untersuchungen konnten in den letzten Jahren die Pathogenese der akuten Strahleneffekte teilweise abklären. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Grundlage für die akute Reaktion eine Störung der urothelialen Barriere sowie eine initial primär strahleninduzierte, später sekundäre Freisetzung von Prostaglandinen ist (WIEGEL et al. 2000). Anzumerken ist, dass die akute Barrierestörung auch die chronischen Strahlenfolgen im Sinne einer konsekutiven Komponente beeinflusst

(Dörr u. BECK-BORNHOLDT 1999; DÖRR u. BENTZEN 1999; KRUMSDORF et al. 1999).

Ein Anstieg der Synthese bzw. Freisetzung von Prostaglandinen kann eine Erhöhung des Tonus des M. detrusor vesicae zur Folge haben und so die verminderte Blasenkapazität in der akuten Phase nach einer Bestrahlung erklären. Im Verlauf der chronischen Phase treten urotheliale Veränderungen auf. Diese können ebenfalls eine sekundäre Freisetzung von Prostaglandinen bedingen, die so auch an der chronischen Reaktion beteiligt sein können (KRAFT et al. 1996; WIEGEL et al. 2000). Eine exogene Hemmung der Prostaglandinsynthese könnte demzufolge dazu führen, dass der Grundtonus der Blase normalisiert wird und damit auch die Speicherkapazität auf ein normales Niveau zurückgeführt bzw. auf diesem gehalten wird.

Die vorliegenden Versuche wurden am Modell der Mäuseharnblase durchgeführt, welches durch LUNDBECK et al. (1989a) etabliert und durch DÖRR (1992) modifiziert wurde. Hauptziel dieser Versuche ist die Prüfung der Möglichkeit einer Beeinflussung der in der akuten und chronischen Phase auftretenden Funktionsstörungen durch eine Modulation der Prostaglandinsynthese. Zur Hemmung der Prostaglandinsynthese werden die nicht-steroidalen Antiphlogistika Acetylsalicylsäure (ASS) und Indomethazin verwendet. Die Gabe erfolgt systemisch (intraperitoneal) oder lokal (intravesikal). Weiterhin soll geprüft werden, in welchem Ausmaß eine Beeinflussung der akuten Reaktion durch nicht-steroidale Antiphlogistika die Manifestation der Spätphase beeinflusst. Die Nachbeobachtung aller Versuche erfolgt deshalb bis mindestens 310 Tage nach Bestrahlung, um alle auftretenden Spätreaktionen zu erfassen.

2. Literaturübersicht

2.1. Tumorepidemiologie

2.1.1. Tumorinzidenzen beim Tier

Eine genaue Angabe von Tumorinzidenzen bei Tieren ist aufgrund der unvollständigen Dokumentation kaum möglich (BOMHARD 2001).

Eine Studie der Universität Glasgow zeigt in Untersuchungen von >21.000 Gewebeproben eine Inzidenz von 58,7 % für alle Tumoren beim Hund (RICHARDS et al. 2001). Das Risiko einer malignen Tumorerkrankung liegt beim Hund bei ca. 35-50 % (KESSLER u. BOMHARD 1997; STÜNZI u. WEISS 1990). Eine Übersicht über Inzidenzen der häufigsten Tumoren beim Hund zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Tumorinzidenzen beim Hund

Tumorart	Inzidenz ca. in %	REFERENZ
Mammatumoren	15-55	KESSLER u. BOMHARD 1997, KELSEY ET AL. 1998; MOE 2001; RICHARDS ET AL. 2001
männliches Genitale	3-16	KELSEY et al. 1998; STÜNZI u. WEISS 1990
Weichteilsarkome	15	KESSLER u. BOMHARD 1997; MAULDIN 1997
Lymphatische Leukose	6-14	KESSLER u. BOMHARD 1997; KELSEY et al. 1998
benigne mesenchymale Tumoren	10	KESSLER u. BOMHARD 1997
Mastzelltumoren	9-14	KESSLER u. BOMHARD 1997; KALDRYMIDOU et al. 2002
odontogene Tumoren	6-14	KESSLER u. BOMHARD 1997; KELSEY et al. 1998
Melanome	6	KESSLER u. BOMHARD 1997
Osteosarkome	4	KESSLER u. BOMHARD 1997
Herz	0,19	WARE u. HOPPER 1999
andere Tumoren	20	KESSLER u. BOMHARD 1997

Zu den Gruppen mit einem erhöhtem Risiko einer Tumorerkrankung bei Hunden und Katzen zählen Tiere > 10 Jahre sowie unkastrierte weibliche Tiere (RICHARDS et al. 2001). Die frühe Kastration der Hündin ist für die Inzidenz von Mammatumoren von grosser Bedeutung. Die Durchführung der Ovarhysterektomie vor der ersten Läufigkeit führt zu einer signifikanten Erniedrigung der Inzidenz (SORENMO et al. 2000; KELSEY et al. 1998). Der Einsatz von Östrogen-Gestagen-Präparaten führt dagegen zu einer Erhöhung des

Tumorrisikos. Dabei der Anteil benigner und maligner Tumoren mit jeweils 50 % gleichmäßig verteilt. Eine Häufung des Auftretens von Mammatumoren bei Pudel, Terrier, Cocker Spaniel und DSH weist auf eine genetische Disposition hin (SECOND SERIES, Vol. VII, WHO, 1999). Die Studie von MOE (2001) zählt außerdem Englisch Springer Spaniel und Dachshunde zu den Rassen mit dem höchsten Erkrankungsrisiko an Mammatumoren. Für viele Tumortypen sind Rassedispositionen erkennbar. Beim Hund erkranken Boxer, DSH, Berner Sennenhund, Cocker Spaniel und Rottweiler besonders häufig. Dagegen diagnostiziert man bei Foxterrier, West Highland White Terrier, Münsterländer, Retriever und Dobermann seltener Tumoren (BOMHARD 2001). Blasentumoren treten beim Hund eher selten auf; sie umfassen ca. 0,5 % aller malignen Erkrankungen (OSBORNE et al. 1968). Dabei handelt es sich mit einer Inzidenz von 88 % meist um Übergangszellkarzinome (ROCHA et al. 2000). Das Risiko einer Tumorerkrankung beträgt bei der Katze ca. 30 % (STÜNZI u. WEISS 1990). Dabei ist die Inzidenz einer malignen Tumorerkrankung bei der Katze mit ca. 70-75 % bald doppelt so gross wie die vergleichbare Zahl beim Hund (STÜNZI u. WEISS 1990; KESSLER u. BOMHARD 1997). Eine Übersicht über die Inzidenz der häufigsten Tumore bei der Katze zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Tumorinzidenzen der häufigsten Tumoren der Katze

Tumorart	Inzidenz ca. in %	Referenz
Lymphatische Leukose	32	KESSLER u. BOMHARD 1997; NELSON u. COUTO 1998
Mastzelltumoren	17	KESSLER u. BOMHARD 1997
Weichteilsarkome	7-18	MAULDIN 1997; KESSLER u. BOMHARD 1997
benigne epitheliale Neoplasien	20	KESSLER u. BOMHARD 1997
Melanome	3,7	VAN DER LINDE-SIPMAN et al. 1997

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich wird, sind ein Drittel aller Tumoren bei Katzen hämopoietischen Ursprungs, davon sind ca. 90 % Lymphome (NELSON u. COUTO 1998). Mammatumoren stehen nach den Tumoren des hämolympathischen Systems und den Hauttumoren an dritter Stelle der Häufigkeit (STÜNZI u. WEISS 1990; KESSLER u. BOMHARD 1997). Dabei sind 70-90 % der Mammatumoren als maligne einzustufen, wobei die Diagnose meist bei Katzen im Alter von 10-12 Jahren erfolgt. Hier scheinen Siam- und Perserkatzen eine Erkrankungsprädisposition zu haben (MORRISON et al. 1998).

2.1.2. Tumorinzidenzen beim Menschen

Tumoren zählen zu den häufigsten Krankheitsbildern beim Menschen. Generell kann davon ausgegangen werden, dass nahezu jeder zweite Mensch im Laufe seines Lebens an einem Tumorleiden erkrankt und etwa jeder vierte daran verstirbt. In den 15 Mitgliedsstaaten der EU erkrankten im Jahr 1990 706.900 Männer und 644.200 Frauen an Tumoren, wobei nicht-melanotische Tumoren der Haut ausgenommen sind. Im selben Jahr sterben in der EU 497.500 Männer und 398.200 Frauen an einem Tumorleiden (BLACK et al. 1997).

Die Organverteilung der Tumorerkrankungen zeigt geschlechtsspezifische Unterschiede. So erkrankten 21 % der Männer an Lungenkrebs, 13 % an Tumoren des Dickdarms, 12 % an Prostatumoren und jeweils 7 % an Tumoren von Blase und Magen (BLACK et al. 1997). Tumoren im Beckenbereich, also von Prostata, Rektum und Blase stellen somit ca. 1/3 aller neuen Tumordiagnosen dar. Bei Frauen steht mit 28 % der Brustkrebs an erster Stelle, gefolgt von 15 % Krebserkrankungen im Bereich des Dickdarms, 6 % der Lunge, 5 % des Uterus und 5 % des Magens (BLACK et al. 1997). Tumoren der Beckenorgane ergeben hier ca. 20 % aller Neudiagnosen (MARKS et al. 1995).

Die Strahlentherapie wird häufig als zusätzliche Therapie nach operativer Tumorentfernung und/oder in Verbindung mit Chemotherapie eingesetzt. Sie ist außerdem die primäre Therapie bei inoperablen soliden Tumoren. Die verschiedenen Tumorentitäten zeigen eine unterschiedliche Sensibilität gegenüber der Bestrahlung. Besonders gut sprechen Tumoren der Haut, des Uterus, des Ösophagus, des Anus und der Mamma an (HÄRING u. ZILCH 1992).

2.2. Anatomie und Histologie der Harnblase

Die Harnblase, Vesica urinaria, ist ein häutig-muskulöses Hohlorgan, welches zur Aufnahme, Sammlung und Ausscheidung des Urins dient. Man unterscheidet topographisch Scheitel, Vertex vesicae, Körper, Corpus vesicae, und Hals, Cervix vesicae. Die Harnblase ist mit drei Bändern befestigt. Die Seitenbänder, Ligg. vesicae lateralia, entspringen am Peritoneum der Beckenwand und ziehen zur Seitenwand der Harnblase. Das ventrale Blasenband, Lig. vesicae medianum reicht vom Beckenboden bis zum Nabel. Die Ureteren treten an der dorsalen Blasenwand ein, zwischen ihnen liegt die Basis eines kleinen Schleimhautfeldes, des Trigonum vesicae (KOCH u. BERG 1990; NICKEL et al. 1987).

Der intraperitoneale Teil der Harnblase ist von Bauchfell, der retroperitoneale von Bindegewebe umgeben. Darunter befindet sich eine äußere und eine innere longitudinale, sowie eine mittlere transversale Schicht aus glatter Muskulatur, in der die Muskelzellen netzartig miteinander verbunden sind (WALDEYER u. MAYET 1987). Die drei Muskelschichten sind nur am Blasen Hals deutlich voneinander zu unterscheiden, in den übrigen Gebieten kommt es zu einer Auflösung der Schichtung (CAROLL 1992; REUTER 1992). Blasenscheitel und Blasen Hals werden von Muskelschleifen umgeben, welche von Bedeutung für den Verschluss der Harnblase sind, die äußere Schicht fungiert dabei als unwillkürlicher Sphinkter (CAROLL 1992).

Unter der Schleimhaut der Harnblase befindet sich als innere Auskleidung eine ausgeprägte Submukosa (KOCH u. BERG 1990; NICKEL et al. 1987). Das Bindegewebe enthält ein Netz von arteriellen und venösen Gefäßen sowie Lymphkanälen, einige elastische Fasern und Enden sensorischer Nerven (KOSS et al. 1985).

Das Übergangsepithel (Urothel, Abbildung 1) besteht aus 3 bis 4 Zellschichten (HICKS 1975).

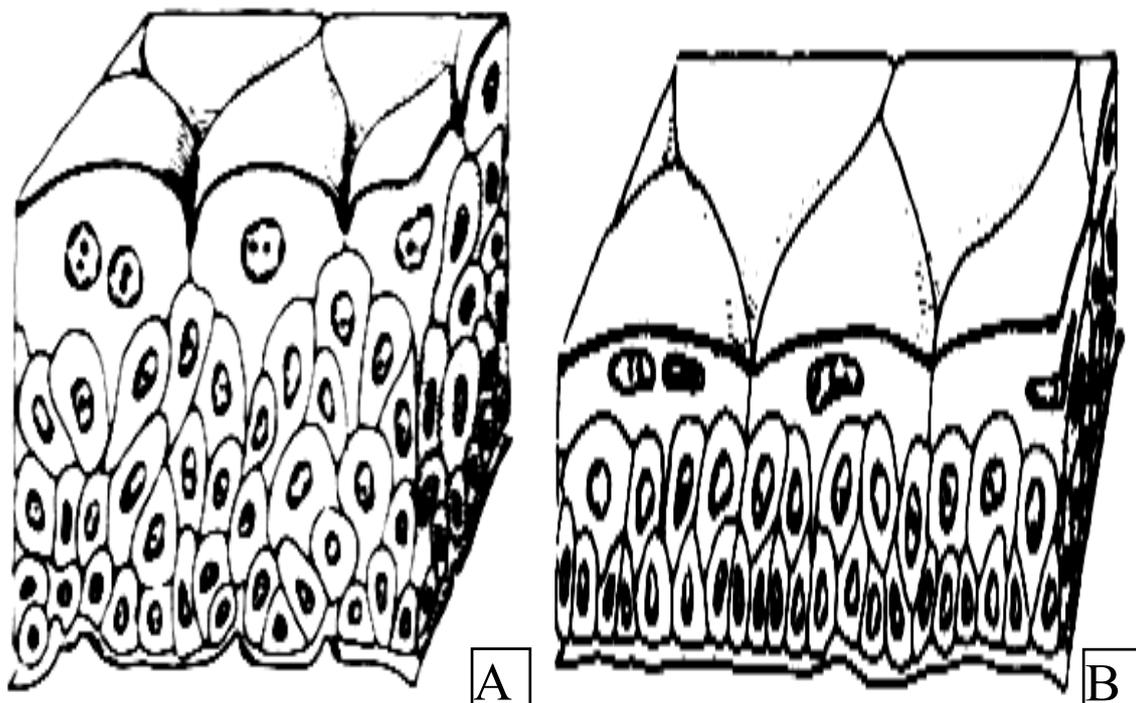


Abbildung 1: Aufbau des Urothels

Die Abbildung A zeigt das Übergangsepithel bei entleerter Blase, Abbildung B stellt das Übergangsepithel bei gefüllter Blase dar. Deutlich sichtbar wird die unterschiedliche Form der Zellen abhängig vom Füllungsgrad der Blase.

Auf der Basallamina sitzen die Basalzellen (HICKS 1975). Über die Schicht der Intermediärzellen zur superfizialen Schicht nimmt die Größe der Zellen und auch der Zellkerne zu (BOORMAN et al. 1994; HICKS 1975; JOST 1989). In der entleerten Blase erscheinen die Zellen kubisch, in der gedehnten Blase besitzen sie eine flache Form (BOORMAN et al. 1994). Die Oberflächenzellen („umbrella cells“, Regenschirmzellen) sind sehr große, hochspezialisierte Zellen, welche regenschirmartig über den Intermediärzellen liegen und über Tight junctions miteinander verbunden sind (HICKS 1966; KOSS et al. 1985; MARKS et al. 1995; STEWART 1986). Diese Tight junctions schränken die Passage kleiner Ionen und Moleküle ein (FELLONS u. MARSHALL 1972; KOSS et al. 1970; HICKS 1966). Die luminale Oberfläche des Urothels ist von einer dreischichtigen Membran überzogen, welche auch als „asymmetrische Einheitsmembran“ bezeichnet wird (FAWCETT et al. 1986; HICKS 1966; KOSS et al. 1969; NEWMAN u. ANTONAKOPOULOS 1989). Ihr Aufbau aus dicken, starren Plaques und dünneren Regionen, die als Scharniergebiete fungieren, ermöglicht bei Blasenkontraktion eine Faltung der Urotheloberfläche und ein Einstülpfen fusiformer Vakuolen ins Plasma (HICKS 1975). Bei zunehmender Ausdehnung strecken sich Zellen und Scharniere wieder (HICKS 1966; HICKS 1975; PORTER et al. 1967).

Die chemische Zusammensetzung der luminalen Membran mit einem hohen Anteil an Cerebrosiden hat große Bedeutung für deren Impermeabilität (HICKS et al. 1974; KETTERER et al. 1973). Die Glykosaminoglykanschicht, welche das Übergangsepithel säumt, verhindert außerdem ein Anheften von Bakterien, Proteinen, Mikrokristallen und Ionen (PARSONS et al. 1975; PARSONS 1990).

Für eine normale Funktion der Harnblase ist eine Interaktion zwischen Mukosa, Muskularis und neurovaskulären Strukturen als funktionellen Untereinheiten notwendig (MARKS et al. 1995). Die Harnblase wird sympathisch innerviert von den Rückenmarksnerven T11-L2. Die parasympathische Innervation geht aus von S2-S4 und ist wichtig für die Kontraktion der Blase (REUTER 1992).

Die normale Speicherkapazität der Harnblase eines gesunden, erwachsenen Menschen beträgt ca. 400-500 ml (MARKS et al. 1995). Von der Füllung der Blase ist auch ihre anatomische Lage abhängig. Die leere Blase liegt hinter der Symphyse des Schambeines im kleinen Becken. Bei zunehmender Blasenfüllung dehnt sie sich erst lateral aus, um sich dann im weiteren Verlauf nabelwärts unter das Bauchfell zu schieben (WALDEYER u. MAYET 1987).

Die Harnblase der Maus misst ca. 4-8 mm im Durchmesser und liegt median kranial der Schambeinsymphyse. Gewöhnlich enthält sie 0,1-0,2 ml Harn, kann aber bei übermäßiger

Dehnung, z. B. bei externer Füllung in Narkose, bis zu 1 ml Harn aufnehmen (BOORMAN et al. 1994).

2.3. Strahlenfolgen an der Harnblase beim Menschen

Die Strahlentherapie ist neben zytostatischen oder chirurgischen Maßnahmen eine wesentliche Therapieoption bei der Behandlung bösartiger Tumoren. Im Beckenbereich handelt es sich dabei vor allem um Malignome von Prostata, Zervix/Uterus, Rektum und Harnblase. Das Planungszielvolumen (PTV), welches die gesamte, zur Tumorbehandlung vorgesehene Strahlendosis erhält, ist stets größer als das diagnostizierte Tumolvolumen. Das Planungszielvolumen beinhaltet grundsätzlich mehr Normal- als Tumorgewebe, sowohl als Reststrukturen, z.B. Gefäße, im Tumor, wie auch im Sicherheitsabstand um den Tumor. Auch im Ein- und Austrittskanal der Strahlung befinden sich Normalgewebe. Teile dieser Normalgewebe werden mit z.T. erheblichen Strahlendosen belastet und können klinisch manifeste Effekte entwickeln. Die applizierte Dosis muss somit einen Kompromiss darstellen zwischen der Wahrscheinlichkeit der lokalen Tumorkontrolle einerseits und der akzeptierten, zu erwartenden Häufigkeit an Nebenwirkungen andererseits.

Im Falle der Bestrahlung der Neubildungen im Bereich des Beckens treten Nebenwirkungen vor allem an Darm und Harnblase auf. Die Strahleneffekte an der Harnblase manifestieren sich hauptsächlich in funktionellen Störungen der Speicherfunktion und führen zu erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität der betroffenen Patienten. Diese Problematik steht im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit.

2.3.1. Symptomatik und Dokumentation der Strahlenfolgen an der Harnblase des Menschen

Ein einheitliches Klassifizierungsschema für frühe und späte Strahlenreaktionen wurde durch RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) und EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) erstellt (COX et al. 1995). Nach der willkürlichen Festlegung der RTOG/EORTC treten akute Strahlenreaktionen von Tag 1-90 nach Bestrahlungsbeginn auf, chronische Reaktionen ab Tag 90 (SEEGENSCHMIEDT u. SAUER 1993). Die Einteilung erfolgt in 5 Schweregrade (Tabelle 3).

Tabelle 3: Allgemeines RTOG/EORTC-Schema zur Klassifizierung von Strahlenreaktionen

Grad 0	<i>keine</i> Veränderungen
Grad 1	<i>leichte</i> Nebenwirkungen spontanes Abklingen ohne Therapie, keine Beeinträchtigung der Primärtherapie
Grad 2	<i>mäßige</i> Nebenwirkungen ambulante Behandlung mit geringen Mitteln, wesentliche Dosismodifikation oder Therapieunterbrechung notwendig
Grad 3	<i>schwere</i> Nebenwirkungen Hospitalisierung mit intensiven medikamentösen und supportiven Maßnahmen inkl. Chirurgie notwendig, längere Verzögerung und Unterbrechung der Behandlung und wesentliche Dosismodifikation notwendig
Grad 4	<i>lebensbedrohliche</i> Nebenwirkungen führen unbeeinflusst zum Tod des Patienten, sofortige intensiv-medizinische Maßnahmen erforderlich, Therapieabbruch

Die akuten Nebenwirkungen für das Urogenitalsystem (und Niere) nach dem System der RTOG/EORTC sind in Tabelle 4, die chronischen Strahleneffekte der Harnblase in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 4: Akute Strahlenreaktionen am Urogenitalsystem (und Niere) gemäß der RTOG/EORTC-Einteilung (nach SEEGENSCHMIEDT 1998)

Grad 0	normal
Grad 1	Wasserlassen / Nykturie 2mal häufiger als sonst; (geringe) Dysurie und Harndrang, keine Medikamente
Grad 2	Wasserlassen und Nykturie viel häufiger als sonst, <1mal/h; (mäßige) Dysurie, Harndrang, Blasenkrämpfe, lokale Anästhetika nötig (z.B. Phenazonpyridin)
Grad 3	Wasserlassen und Nykturie sehr häufig, >1 mal/h; (ausgeprägte) Dysurie, Beckenschmerzen und Blasenkrämpfe, regelmäßig zentral wirksame Analgetika (Narkotika) nötig; ausgeprägte Hämaturie mit oder ohne Blutkoagula
Grad 4	(lebensbedrohliche) Hämaturie, Bluttransfusionen nötig; akute Blasenobstruktion, nicht infolge Hämaturie oder Blutkoageln; Ulzeration oder Nekrose

Tabelle 5: Chronische Strahlenreaktion an der Harnblase gemäß RTOG/EORTC-Graduierung (nach SEEGENSCHMIEDT 1998)

Grad 0	keine Veränderungen
Grad 1	geringe Schleimhautatrophie; geringe Teleangiektasie, Harndrang gering verstärkt; Mikrohämaturie
Grad 2	mäßig verstärkter Harndrang; generalisierte Teleangiektasie; zeitweilig Makrohämaturie; Polyurie: >6x/d oder <1x/h
Grad 3	massiver Harndrang >1x/h und Dysurie; ausgeprägt generalisierte Teleangiektasie (oft mit Petechien); häufig Hämaturie; stark reduzierte Blasenkapazität <150-100 cm ³
Grad 4	Nekrose; Perforation, Fistel, schwere Blasenkontraktur; stark reduzierte Blasenkapazität <100 cm ³ ; schwere hämorrhagische Zystitis; Zystektomie nötig

Die akute Strahlenreaktion der Harnblase wird im englischen Sprachgebrauch als „radiation/postradiation cystitis“ oder „radiation-induced cystitis“ bezeichnet, obwohl deutlich entzündliche Veränderungen nicht vorliegen, bzw. auf sekundären Infektionen beruhen. Zum typischen klinischen Bild zählen Pollakisurie, Dysurie, Zystospasme und z.T. Hämaturie (KÜMPER u. PENNING 1970; WIEGEL et al. 2000).

Ein alternatives System zur Erfassung von chronischen Strahlenfolgen unter Einbeziehung der subjektiven, für den Patienten bedeutsamen Empfindungen erfolgt in Form des LENT-Systems (Late Effects in Normal Tissues; RUBIN et al. 1995; PAVY et al. 1995). Das LENT-Schema spezifiziert die Nebenwirkungen anhand der SOMA-Parameter:

S ubjektive Symptome	(z.B. Schmerz)
O bjektive Symptome	(z.B. Perforation)
M anagement = Behandlung	(z.B. Arzneimittelapplikation)
A Analyse	(z.B. weitergehende Laboruntersuchungen, bei der Blase auch Zystometrie)

Für die Harnblase ist die Einteilung nach dem SOMA-Schema in Tabelle 6 dargestellt. Diese Kriterien ermöglichen einen objektiven Vergleich verschiedener Behandlungsprotokolle hinsichtlich der Nebenwirkungen. Ein Problem bei der vergleichenden Auswertung von Ergebnissen aus klinischen Studien ist jedoch vor allem die unzureichende Veröffentlichung der Nebenwirkungen. Oftmals fehlen diese Informationen oder Angaben zur Bestrahlungsdosis in der Literatur gänzlich (DÖRR et al. 1995).

Das LENT/SOMA-Schema stellt eine Erweiterung der RTOG/EORTC-Kriterien dar. Durch Kombination der Einzelbewertungen im LENT/SOMA-Schema kann eine Gesamtbewertung der Folgen einer Strahlentherapie erhoben werden. Dieses Schema berücksichtigt alle durch onkologische Maßnahmen (Chirurgie, Chemotherapie, Radiotherapie) ausgelösten Spätfolgen.

Tabelle 6: Bewertungssystem für späte Strahlenfolgen an der Harnblase gemäß LENT/SOMA

Grad	1	2	3	4
<i>subjektiv</i> Dysurie Miktionsfrequenz Hämaturie Inkontinenz Harnfluss	gelegentlich 3-4 h Intervall gelegentlich < wöchentlich evtl. schwach	intermittierend 2-3 h Intervall intermittierend < täglich intermittierend	persistierend 1-2 h Intervall persistierend < 2x /d evtl. Obstruktion	therapieresistent stündlich therapieresistent therapieresistent Obstruktion
<i>objektiv</i> Hämaturie Endoskopie max. Volumen Residualvolumen	mikroskopisch evtl. Atrophie o. Teleangiiektasie ohne Blutung > 300-400 cm ³ < 25 cm ³	interm. makrosk. konfluierende Atrophie o. Te- leangiiektasie mit Blutung > 200-300 cm ³ > 25-100 cm ³	persist. makrosk. Ulzerationen in Muskulatur > 100-200 cm ³ > 100 cm ³	hartnäckig Perforation, Fis- teln < 100 cm ³ > 100 cm ³
<i>Management</i> Dysurie Frequenz Hämaturie/ Tele- angiiektasie Inkontinenz Harnfluss	ohne Narkose Alkalisierung Eisentherapie	ohne Narkose Spasmolytika evtl. Transfusion oder Kauterisa- tion interm. Schutz < 1x/d Katheter	Narkose Narkose Transfusion oder Koagulation Schutz oder Ka- theter Dilatation, > 1x/d Katheter	chirurgische In- tervention Zystektomie chirurgische In- tervention Dauerkatheter Dauerkatheter chir. Intervention
<i>Analyse</i> Zystoskopie volumetrische Analyse Kontrastradiographie Ultraschall Elektromyographie	Bewertung der Schleimhautoberfläche Bewertung der Blasenkapazität in ml Beurteilung der Ulzerationen, Kapazität und Kontraktilität Bewertung der Wanddicke, des Hohlraumes und der Fistelbildung Bewertung der Sphinkteraktivität			

LICHTENAUER u. REME (1975) sowie MAIER (1972) beschreiben akute Strahleneffekte an der Harnblase als das klinische Bild einer Zystitis mit Tenesmen, Pollakisurie und Hämaturie. Die Spätreaktion charakterisieren sie mit Hämaturie bis hin zu Massenblutungen und Ulzera. Endzustand ist eine „Strahlen-Schrumpfbhase“.

Als relativ strahlenresistent mit einer Toleranzdosis von 50-65 Gy in 21-49 Tagen beschreiben MORRISSON u. DEELEY (1965) die Harnblase. Die frühen Reaktionen während der ersten Monate nach Bestrahlung werden mit Hyperämie, Ödemen und geringer Frequenzsteigerung dargestellt. Als Reaktionen der späten Phase, 10 Monate bis 10 Jahre nach der Bestrahlung, werden Hämaturie, Dysurie und irreversible Frequenzsteigerung genannt.

Auf einer Zusammenstellung aus Datenbanken sowie Erfahrungen und Meinungen von Klinikern beruht die von EMAMI et al. (1991) erstellte Tabelle zur Toleranzabschätzung verschiedener Organe in Abhängigkeit vom bestrahlten Volumen. Als Endpunkte für die Blasenreaktion nutzt er dabei den Volumenverlust und Blasenkontrakturen. Die Toleranzdosis kann als TD 5/5 (5 %ige Wahrscheinlichkeit von Komplikationen innerhalb von 5 Jahren nach Behandlung) bzw. als TD50/5 (50 %ige Wahrscheinlichkeit von Komplikationen innerhalb von 5 Jahren nach Behandlung) angegeben werden. Die TD 5/5 Werte für die Bestrahlung von 2/3 bzw. 3/3 des Blasenvolumens werden mit 80 bzw. 65 Gy, die TD 50/5 Werte mit 80 bzw. 85 Gy festgelegt. Der TD 50/5 Wert wird als rein spekulativ angesehen, weil das gesamte Blasenvolumen kaum Dosen in dieser Größenordnung erhält (EMAMI et al. 1991). Es ist jedoch anzumerken, dass Strahlenreaktionen an der Harnblase häufig auch noch später als nach 5 Jahren, d.h. nach dem in der Radioonkologie üblichen Nachsorgezeitraum, auftreten (PEREZ et al. 1984; WIEGEL et al. 2000). Bei entsprechend längerfristigen Untersuchungen kann gezeigt werden, dass die Häufigkeit von Blasenreaktionen auch bei Dosen im Bereich von 50-55 Gy diejenige der Darmreaktionen übersteigt (PEREZ et al. 1984). Die Strahlenempfindlichkeit der Harnblase wird somit häufig deutlich unterschätzt.

Generell treten an der Blase morphologische Veränderungen gegenüber den funktionellen Störungen in ihrer Bedeutung in den Hintergrund. Die späte Fibrose muss als Sekundärreaktion auf die Funktionsbeeinträchtigung, nicht als primäre Strahlenfolge verstanden werden (WIEGEL et al. 2000).

2.3.2. Akute Reaktion: Verlauf, Inzidenz und Dosisabhängigkeit

Eine akute Reaktion tritt bei 23-80 % der Patienten mit Beckenbestrahlung auf (AMDUR et al. 1990; DUNCAN et al. 1986; SACK et al. 1987; PILEPICH et al. 1987). Die große Varianz in der Häufigkeit ergibt sich aus der Variabilität der zur Anwendung kommenden Bestrahlungsprotokolle (Gesamtdosis, Fraktionierung, Gesamtbehandlungszeit, bestrahlte Volumina). Tabelle 7 zeigt Inzidenz und Schweregrad der akuten Blasenreaktionen für die jeweiligen Tumorlokalisationen. Aufgrund der lückenhaften Dokumentation der meisten Studien (siehe 2.3.1.) können nicht immer vollständige und genaue Angaben gemacht werden.

Tabelle 7: Akute Strahlenfolgen an der Harnblase.

Der überwiegende Teil der akuten Strahlenfolgen beschränkt sich auf leichte Formen (Grad 1-2). Die Angaben + bzw. - beschreiben das Vorhandensein bzw. das Fehlen von Symptomen, ohne dass genauere Angaben in der Literatur zu finden sind. Die Literaturangaben stellen umfassende Beispiele dar, ohne jedoch den Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben.

Tumorlokalisation	Dosis in Gy	Inzidenz Grad 1-2	Inzidenz Grad 3-4	Bemerkungen	Referenz
Uterus	40-45	verminderte Kapazität, steigender Tonus	selten	Normalisierung im ersten Jahr nach Bestrahlung	KÜMPER et al. 1975 ; MONTANA u. FOWLER 1989
Cervix		8-12 % Frequenzsteigerung , Dysurie	in wenigen Fällen hämorrhagische Zystitis und Fisteln		KOTTMEIER 1964 ; FLETCHER et al. 1980 ; MARKS et al. 1995
Prostata „großes Feld“	40-50	59 % für Blase und Darm, Blasenvolumen 70 %	-	statistisch signifikante Folgen	PILEPICH et al. 1987 ; ZIEGLER et al. 1984 ; MARKS et al. 1995
Harnblase	50-60	+	+		JACOBI et al. 1979 ; FÜLLER et al. 1986; FÜLLER et al. 1989

Die *akuten Veränderungen* beginnen bereits unter der Radiotherapie und sind meist vollständig reversibel. Ein Abklingen der Symptome ist in der Regel nach wenigen Wochen festzustellen (KÜMPER u. PENNING 1970).

Die ED₅₀, d.h. diejenige Dosis bei der in 50 % der Fälle eine akute Strahlenreaktion (Grad 2-3) zu erwarten ist, liegt für die akute Reaktion bei Applikation von 5x2 Gy/Woche bei ca. 60 Gy (DÖRR, mündliche Mitteilung).

Die Inzidenz der akuten Strahlenfolgen unterscheidet sich in Abhängigkeit von der Lokalisation des bestrahlten Tumors. Aufgrund der anatomischen Verhältnisse liegt bei Bestrahlung eines Prostatakarzinoms meist die gesamte Blase im sog. „großen“ Behandlungsfeld, aber nicht im kleineren „Boostfeld“ (HANFMANN et al. 1998). Dennoch treten bei Prostatakarzinom-Patienten statistisch signifikante Strahlenfolgen an der Blase auf. Bei der Bestrahlung von Uterus- oder Rektumkarzinomen befindet sich die Blase zu einem geringeren Teil im Behandlungsfeld. Dies verringert folglich den Anteil auftretender Reaktionen nach der Bestrahlung (HANFMANN et al. 1998). Starke Nebenwirkungen treten besonders bei der Bestrahlung des Harnblasenkarzinoms auf, sind jedoch häufig nicht von tumorbedingten Veränderungen zu unterscheiden. Die geringsten Strahlenfolgen sind bei Untersuchungen von FÜLLER et al. (1989) hier bei einer fraktionierten Dosis von 1,5 Gy täglich, Gesamtdosis 60 Gy, zu erwarten.

2.3.3. Chronische Folgen: Verlauf, Inzidenz und Dosisabhängigkeit

Die auf die akute Strahlenreaktion folgende symptomlose Latenzzeit ist dosisabhängig. Diese Latenzzeit kann einen Zeitraum von 5-10 Jahren übersteigen (PEREZ et al. 1994). Bei den üblichen Nachbeobachtungszeiträumen von nur 5 Jahren werden aus diesem Grund nicht alle chronischen Nebenwirkungen erfasst. Die an der Harnblase auftretenden Nebenwirkungen bei Bestrahlung von Prostatatumoren, bei der die Blase mit einer Dosis von 50-55 Gy belastet wird, steigen von 5 % in 2-5 Jahren nach der Bestrahlung auf 8 % nach 10 Jahren. Nach dieser Zeit umfassen die Reaktionen der Harnblase einen größeren Prozentsatz als die Darmreaktionen (PEREZ et al. 1994). Das Risiko für das Auftreten von chronischen Blasenreaktionen steigt mit zunehmender Einzel- und/oder Gesamtdosis (FÜLLER et al. 1989; MARKS et al. 1995).

Die Dokumentation chronischer Strahlenfolgen ist in der Literatur unvollständig. Tabelle 8 zeigt die Angaben über chronische Strahleneffekte für die einzelnen Tumorlokalisationen.

Table 8: Chronische Strahlenfolgen an der Harnblase.

Die chronischen Strahlenfolgen sind in ihrer gesamten Inzidenz als geringer zu bewerten als die akuten Strahlenfolgen. Dabei scheint es aber zu einer Steigerung der Strahlenfolgen von Grad 3-4 zu kommen. Genaue Aussagen sind aufgrund der unvollständigen Dokumentation und oft zu kurzen Nachbeobachtungszeit nicht möglich. Die Quellen sind Beispiele für Strahlenfolgen in der chronischen Phase.

Tumorlokalisation	Dosis in Gy	Inzidenz Grad 1-2	Inzidenz Grad 3-4	Bemerkungen	Referenz
Uterus	40-45	+	seltene hämorrhag. Zystitis bzw. Fistelbildung	Symptome noch 3 Jahre nach Bestrahlung	KÜMPER et al. 1975; PEREZ et al. 1984; POURQUIER et al. 1987; MONTANA et al. 1989
Cervix	40-50	60 % Dranginkontinenz, bei 15 % verminderte max. Blasenkapazität	in wenigen Fällen hämorrhagische Zystitis und Fisteln		BEHR et al. 1990; SISMONDI et al. 1998
Prostata	40-50 (70) großes Feld	gesamt 21 %, 5 % urethrale Strikturen, Pollakisurie	0-10 %; davon 2 % Zystitis und Hämaturie, 0,27 % Fisteln und chron. hämorrhagische Zystitis	statistisch signifikante Folgen	PEREZ et al. 1994; PILEPICH et al. 1987; ZIEGLER et al. 1984; MARKS et al. 1995; RANEY et al. 1993
Harnblase	50-65	+	10-30 %	bei Nachbeobachtung ≥ 5 Jahre steigen späte Reaktionen	ABRAHAMSEN et al. 1990; DUNCAN et al. 1986; JACOBI et al. 1975; FÜLLER et al. 1986; FÜLLER et al. 1989; PEREZ et al. 1994; QUILTY et al. 1985

2.4. Strahlenfolgen an der Harnblase beim Tier

2.4.1. Klinische Daten

Die Therapie von Blasentumoren bei Hund und Katze unterscheidet sich in der Durchführung von der Therapie in der Humanmedizin. Eine Teilresektion ist aufgrund häufig auftretender Rezidive meist nicht erfolgreich. Außerdem ist die partielle Zystektomie problematisch, da der Erhalt der Blasenfunktion schwierig ist (NICKEL et al. 1987). Der Einsatz der Strahlentherapie des Übergangszellkarzinoms ist prinzipiell möglich, hat jedoch geringen Erfolg. Die mittlere Überlebenszeit beträgt selten mehr als 9 Monate nach der Bestrahlung. Der experimentelle Einsatz einer palliativen Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika zeigt eine Tendenz zur Verlängerung der Überlebenszeit (KNAPP et al. 1994).

2.4.2. Experimentelle Daten

Eine intraoperative Verabreichung von Einzeldosen von 20 Gy auf die Harnblase wird von Hunden gut toleriert, bei höheren Dosen kommt es zu Vernarbungen und Verschluss der Harnleitermündungen (KINSELLA et al. 1988).

Bei einer experimentellen Bestrahlung der Blase von Hauskatzen mit insgesamt 60 Gy (2x5 Gy/Woche) wird eine Verminderung des Körpergewichtes bis >30 % festgestellt. Eine akut um bis zu 40 % verminderte Kapazität der Blase wird ab 20-30 Gy beobachtet. Die Blasenkapazität steigt im Beobachtungszeitraum von 3 Monaten wieder an, ohne den Ausgangswert zu erreichen (PUST et al. 1982). Eine Behandlung der chronischen Strahlenfolgen erfolgt durch intravesikale Instillation von Hydrocortison, Bepanthen[®] oder Actihämyl[®]. Die Verabreichung des Corticoids vermindert die Strahlenreaktion möglicherweise durch eine Hemmung der Entzündung in der subakuten und chronischen Phase. Gleichzeitig kommt es aber auch zu einer Verminderung der regenerativen und reparativen Prozesse am Urothel. Bepanthen[®] führt möglicherweise zu einer ungeordneten Hyperregeneration des Übergangsepithels. Die relativ geringsten strahlenbedingten Veränderungen am Übergangsepithel treten bei Behandlung mit Actihämyl[®] auf. Actihämyl[®] begünstigt eine zusätzliche Einschleusung von Glucose in die Zelle und stellt der Zelle energiereiches Phosphat zur Verfügung. Damit kommt es zu einer Aktivierung des zellulären Energiestoffwechsels. Außerdem besitzt Actihämyl[®] eine positive Wirkung gegen Hypoxie und führt zu einer besseren Sauerstoffausschöpfung der Gewebe. Die Wirkungsweise der Substanz ist noch nicht vollständig

geklärt, jedoch sind die positiven Wirkungen auf Strahlenschäden in der Literatur beschrieben (PUST et al. 1982).

2.4.2.1. Methoden zur Bestimmung von funktionellen Strahlenfolgen an der Harnblase

Wie in 2.3.1. dargestellt, stellen Störungen der Blasenfunktion das Leitsymptom der Strahlenreaktion dar. Wichtigster Endpunkt in experimentellen Arbeiten ist deshalb die Erfassung der Blasenspeicherkapazität. Zur Untersuchung der Blasenspeicherfunktion unterscheidet man invasive und nicht-invasive Techniken.

Eine invasive Technik der Zystotonometrie ist die chirurgische Implantation eines Katheters über Laparatomie. Invasiv implantierte Katheter werden für Kurzzeitstudien an Katzen (MAGGI et al. 1986) und an Ratten (YAKSH et al. 1986) genutzt. Bei den Untersuchungen von YAKSH et al. (1986) ist die zeitliche Grenze der Versuchsdauer 4 Wochen. Ein Risiko bei chirurgisch implantierten Kathetern ist die hohe Infektionsgefahr und die Möglichkeit der Steinbildung in der Blase. Sie sind deshalb für Langzeitstudien nicht geeignet. Auch ist eine Beeinträchtigung der Blasenfunktion durch den operativen Eingriff oder den Katheter selbst nicht ausgeschlossen.

Nicht-invasive Methoden zur Beurteilung der Blasenspeicherfunktion sind die Erfassung der Miktionsfrequenz und die transurethrale Zystometrie.

2.4.2.2. Miktionsfrequenz

Die Erfassung der Miktionsfrequenz bei Mäusen wird von STEWART et al. (1978) beschrieben. Die lokale Bestrahlung der Harnblase erfolgt mit Einzeldosen von 10 bis 40 Gy, die Nachbeobachtungszeit beträgt 16 Monate. Spezielle Käfige, in denen die Tiere einzeln gehalten werden, besitzen einen Drahtboden, unter welchem absorbierendes Papier mit einer Geschwindigkeit von 15 cm/h durchgezogen wird. Die auf dem Papier befindlichen Urintropfen werden gezählt und ausgemessen. Über eine Referenzkurve wird das Urinvolumen bestimmt. Die Messungen werden über 24 h durchgeführt, um den Einfluss diurnaler Variationen auszuschließen. Nachteil dieser Methode ist der Zeitaufwand, der die Häufigkeit der Messung begrenzt. Somit ist eine detaillierte Erfassung der akuten Phase nicht möglich.

Unbestrahlte Tiere zeigen ein sehr konstantes Miktionsverhalten mit einer durchschnittlichen Frequenz von 0,3/h (STEWART et al. 1981). Kontrolltiere produzieren im Durchschnitt $3,0 \pm 0,2$ ml Urin in 24 h, wobei ein ausgeprägter Tagesrhythmus berücksichtigt werden muss. Dieser äußert sich in einer niedrigen Frequenz zwischen 14.00 Uhr und 20.00 Uhr und der höchsten Frequenz zwischen 0.00 Uhr und 3.00 Uhr.

Die Erfassung der Miktionsfrequenz wird auch bei Kaninchen für strahlenbiologische Untersuchungen eingesetzt (KÖHLER et al. 1992). Nach einer fraktionierten Bestrahlung der gesamten Blase (5 Fraktionen/Tag) mit Gesamtdosen von 36 bzw. 39 Gy zeigt sich eine signifikant gesteigerte Miktionsfrequenz im Verlauf von ca. 2 Jahren. Bei einer alleinigen Bestrahlung der kranialen oder kaudalen Abschnitte der Blase mit gleichen Dosen kommt es nur zu einem leichten Anstieg der Frequenz, was den Volumeneffekt verdeutlicht.

2.4.2.3. Zystotonometrie und zystometrische Ergebnisse

Die Zysto(tono)metrie ist ein in der Humanmedizin routinemäßig genutztes Verfahren zur quantitativen Erfassung der Blasenfunktion (BEHR et al. 1990; TORRENS 1987). Die transurethrale Zystotonometrie ist eine nicht-invasive Methode, bei welcher über einen Harnröhren-Katheter die Beziehung zwischen intravesikalem Druck und Blasenvolumen erfasst wird. Sie dient zur Bewertung der Detrusoraktivität, der Blasenkapazität und der Blasencompliance (ABRAMS et al. 1990). Die Blasencompliance ergibt sich aus dem Quotienten von Volumenzunahme und Druckänderung.

Aufgrund ihrer Wiederholbarkeit ist die Zystometrie die Methode der Wahl für Langzeituntersuchungen an der Blase. LUNDBECK et al. (1989 a, b) adaptiert diese Methodik zur Anwendung bei Mäusen. Als positive Reaktion nach der Bestrahlung wird eine Reduktion des Blasenvolumens bei 20 mm Hg auf 50 % des vorher ermittelten Kontrollwertes bewertet.

DÖRR (1992) modifiziert und erweitert die von Lundbeck etablierte Methode. Im Unterschied zu Lundbeck werden zur Ermittlung des Ausgangswertes 3 Kontrollmessungen anstatt einer einzelnen vor der Bestrahlung durchgeführt. Auch wird die Tageszeit der Messung konstant gehalten. Die Messungen werden bei einem Blaseninnendruck von max. 30 mm Hg beendet, um eine Überdehnung der Blase zu vermeiden.

Die Ergebnisse der zystometrischen Messungen unterliegen verschiedenen endo- und exogenen Faktoren:

Es existiert ein ausgeprägter diurnaler Rhythmus der Blasenkapazität (DÖRR 1992; VALE et al. 1993). Ein Anstieg der Blasenkapazität ab 13.00 Uhr führt zu einer maximalen Speicherkapazität gegen 19.00 Uhr. Nach 19.00 Uhr fällt das Volumen wieder ab, um zwischen 1.00 Uhr und 13.00 Uhr ein Plateau bei 30-50 % des Maximalwertes zu erreichen. DÖRR (1992, 1993) untersucht verschiedene technische Einflussfaktoren der Zystometrie (Kathetergröße, Füllungsrate) sowie endogene Faktoren wie Alter, Gewicht, Zyklusstand, Rektaltemperatur und Blasenvolumen vor der Behandlung.

Katheter mit einem Außendurchmesser von 0,6 mm und 0,8 mm unterscheiden sich bezüglich der maximalen Volumina, die zu erreichen sind, bevor Flüssigkeit am Katheter vorbei aus der Blase austritt. Bei 0,8 mm Kathetern werden 350 µl bei einem Druck von 70-80 mm Hg beobachtet. Dies wird auf den engeren Sitz des größeren Katheters in der Urethra zurückgeführt. Bei diesen Volumina ist eine Überdehnung der Blase nicht auszuschließen, weshalb in allen weiteren Versuchen die Füllung bei 25 mm Hg abgebrochen wird. Es wird grundsätzlich der dünnere Katheter (0,6 mm) verwendet.

Bei sinkenden Füllungsrate unter 0,1 ml/min ist ein zunehmend früheres Auslaufen der Flüssigkeit am Katheter vorbei zu beobachten. Füllungsrate $>0,1$ ml/min ergeben dagegen konstante Werte (DÖRR 1992). Den Einfluss der Blasenentleerung bzw. Blasenfüllung mittels Katheter vor der Messung untersucht DÖRR (1992). Bei einer Entleerung der Blase 30 min vor der Messung sinkt die Kapazität auf 80 %; bei 1,5 h wird ein Minimalwert der Kapazität von 60 % erreicht. Umgekehrt steigt die Kapazität bei einer Blasenfüllung bis zu 10 mm Hg, wenn diese 30 min bis 1,5 h vor der Messung durchgeführt wird, auf 120 %. Werden die Intervalle auf 2-3 h verlängert und die Narkose dazwischen beendet, so fällt das Volumen bis auf 70 %; dies wird auf die üblicherweise auftretende Miktions während der Wachphase zurückgeführt (DÖRR 1993).

Endogene Faktoren wie Alter, Gewicht, Zyklusstand und Rektaltemperatur haben nach Untersuchungen von DÖRR (1993) keinen Einfluss auf das Zystometrie-Ergebnis. Eine deutliche Altersabhängigkeit der Blasenfunktion fehlt, lediglich bei jungen Tieren unter 75 Tagen sind größere Volumina zu beobachten. Eine fehlende Altersabhängigkeit der Speicherfunktion bei Mäusen beschreiben auch LUNDBECK et al. (1989). Bei Untersuchungen am Menschen wird im Altersbereich von 13-64 Jahren ebenfalls keine Altersabhängigkeit der Blasenkapazität festgestellt (POULSEN et al. 1989). Eine Abnahme der Compliance mit steigendem Alter, zwischen 5-7 Monaten und 22-24 Monaten, wird dagegen bei Ratten beobachtet (CHUN et al. 1988). In einem Gewichtsbereich von 16-38 g sind bei Mäusen keine systematischen Veränderungen der Speicherfunktion nachzuweisen (DÖRR 1993). Die Anästhesie, welche

zur Zystometrie beim Tier nötig ist, führt zu einem Absinken der Rektaltemperatur auf Werte zwischen 32 und 37,3 °C. Diese Temperaturänderungen haben auf die Ergebnisse der Zystometrie ebenfalls keinen Einfluss (DÖRR 1993).

LUNDBECK u. STEWART (1989) untersuchen die Reaktion nach Bestrahlung an zwei verschiedenen Mäusestämmen. Ein Vergleich von Messungen der Miktionsfrequenz und der Zystometrie liefert für beide Methoden vergleichbare Ergebnisse. Ein deutlicher Unterschied wird in der Radiosensitivität der Tierstämme in Bezug auf die Blasenreaktion festgestellt. C3D2F1 Mäuse sind deutlich empfindlicher als Mäuse des Stammes C3H/HcA.

2.4.2.4. Zeitlicher Verlauf der Strahlenreaktion und Dosisabhängigkeit bei der Maus

Bei der Strahlenreaktion der Harnblase unterscheidet man auch im Tierversuch grundsätzlich drei Phasen. Der reversiblen, akuten Phase folgt eine symptomlose Latenzzeit, an welche sich eine chronische Phase mit irreversiblen Veränderungen anschließt.

Bei der Maus tritt die *akute Phase* innerhalb der ersten 30 Tage nach der Bestrahlung auf und umfasst beim einzelnen Tier ca. 3-9 Tage (DÖRR u. SCHULTZ-HECTOR 1992). Nach einer Einzeitbestrahlung mit 13 bzw. 18 Gy wird eine vollständige Wiederherstellung der Blasenfunktion zwischen Tag 25-30 beobachtet. Die maximale Anzahl an Reagenten findet sich von Tag 7-14, die minimale Blasenkapazität tritt im Intervall von Tag 6-15 auf. Bei einer Einzeldosis von 19 Gy registrieren DÖRR u. KRAFT (1997) in der akuten Phase 52 % Reagenten und in der chronischen Phase 86 %. Die ersten Reagenten in der akuten Phase treten hier am Tag 6, die letzten in der akuten Phase am Tag 26 auf.

In neueren Analysen konnte eine Auftrennung der akuten Phase in zwei Wellen nachgewiesen werden (DÖRR u. BECK-BORNHOLDT 1999). Das erste Maximum in der Anzahl neu diagnostizierter Reaktionen wird am Tag 6 p. irr. beobachtet, nach einem Abfall an Tag 15/16 kommt es am Tag 23 zu einem zweiten Maximalwert von neu reagierenden Tieren. Für beide Wellen der akuten Phase ergeben sich unterschiedliche ED₅₀-Werte, d. h. Dosen, bei denen eine Reaktion bei 50 % der Tiere zu erwarten ist. Die ED₅₀ für die akute Phase I beträgt 21,7±4,1 Gy, für die akute Phase II 19,3±3,9 Gy (DÖRR u. BECK-BORNHOLDT 1999). Im Vergleich dazu finden LUNDBECK et al. (1988) für die gesamte akute Phase eine ED₅₀ von 17,2 Gy, DÖRR u. SCHULTZ-HECTOR (1992) eine ED₅₀ von 18,3 Gy und DÖRR (1995) eine ED₅₀ von 18,2 Gy.

Reaktionen ausschließlich im ersten Teil der akuten Phase können in der Analyse von DÖRR u. BECK-BORNHOLDT (1999) bei 20 % der Tiere, nur in der akuten Phase II bei 55 % der Tiere, in beiden Wellen der akuten Phase bei 25 % der Tiere nachgewiesen werden. Von Bedeutung ist, dass Zusammenhänge zwischen den einzelnen Phasen existieren. So ist die Manifestation einer Reaktion in der zweiten Welle der akuten Phase abhängig von der Reaktion in der ersten Welle. Eine während Tag 1-15 auftretende Reaktion erhöht das Risiko für eine Reaktion zwischen Tag 16-30 von 43 % auf 78 %. Die Verminderung der Blasenkapazität in der Spätphase weist einen Zusammenhang mit einer positiven Reaktion in der zweiten Welle der akuten Phase auf. Eine positive Reaktion von Tag 16-30 steigert das Risiko für Spätfolgen von 33 % auf 80 % (DÖRR u. BECK-BORNHOLDT 1999).

Die zwischen akuter und chronischer Reaktion liegende Latenzzeit ist dosisabhängig. Diese Abhängigkeit ist nicht linear (DÖRR u. BENTZEN 1999). Bei einer mittleren Dosis beträgt die Latenzzeit bei C3H-Mäusen ca. 5-6 Monate. Nach Tag 250 finden DÖRR u. BENTZEN (1999) keine Reagenten mehr.

Bei Untersuchungen der Miktionsfrequenz (STEWART et al. 1978) werden 3 Mon. p. irr. keine signifikanten Veränderungen festgestellt. Da keine früheren Messungen durchgeführt werden, kann die akute Phase in diesen Untersuchungen nicht dargestellt werden. Die Miktionsfrequenz steigert sich 5-8 Monate p. irr.. Der Schwellenwert liegt bei 15 Gy. Die maximale Frequenz wird 12 Monate p. irr. erreicht, wobei die Tiere der höheren Dosisgruppe (25 Gy) eine frühere Reaktion zeigen (STEWART et al. 1978).

Für die chronische Phase wird die ED₅₀ bei C3H-Mäusen für Einzeitbestrahlung mit 18,7±2,4 Gy beschrieben (DÖRR u. BECK-BORNHOLDT 1999). In anderen Experimenten wird von DÖRR u. BENTZEN (1999) eine ED₅₀ von 15,6±4,2 Gy bzw. 18,0±2,0 Gy beschrieben.

Bei zystometrischen Untersuchungen an der Ratte wird die erste Reduktion der Speicherkapazität 4-6 Wochen p. irr. beobachtet (VALE et al. 1993). Bei einer Bestrahlung mit 15 und mit 20 Gy reagieren jeweils 30 % der Tiere, bei 25 Gy zeigen 34 % eine positive Reaktion. Nach 10-12 Wochen kommt es zu einer anhaltenden Reduktion der Harnblasenaktivität. Dabei reagieren bei 15 Gy 38 %, bei 20 Gy 40 % und bei 25 Gy 48 % der Tiere. Bei einer Bestrahlung mit 10 Gy wird während der 6 Monate dauernden Studie keine Veränderung der Blasenfunktion festgestellt (VALE et al. 1993).

KINSELLA et al. (1988) unterzieht Hunde einer intraoperativen Blasenbestrahlung mit 20-40 Gy. Innerhalb von 4 Jahren p. irr. werden bei keinem der Hunde Funktionsstörungen der Harnblase beobachtet, 3 Tiere sterben an bilateraler Hydronephrose infolge einer

Ureterstenose. Die fehlende Blasenreaktion muss auf die Bestrahlung nur eines Teilvolumens zurückgeführt werden.

2.4.2.5. Auswirkungen einer Fraktionierung der Bestrahlung

Durch Fraktionierung der Gesamtdosis der Bestrahlung kann die Inzidenz von Strahlenreaktionen vermindert werden. An der Harnblase wird in strahlenbiologischen Untersuchungen zu diesem Phänomen als Endpunkt die Verminderung des Blasenvolumens auf weniger als 50 % des individuellen Ausgangswertes betrachtet (DÖRR u. SCHULTZ-HECTOR 1992; DÖRR 1993; DÖRR u. BENTZEN 1999). Die ED_{50} für die akute Phase kann von 18,3 Gy bei Verabreichung einer Einzeldosis auf 38,0 Gy bei Bestrahlung mit 10 Fraktionen, mit Intervallen von mindestens 8 h zwischen den Fraktionen, gesteigert werden (DÖRR u. SCHULTZ-HECTOR 1992). Dieser Effekt wird als gering eingestuft. Für die chronische Phase ist in diesen Untersuchungen eine Steigerung von 15,6 Gy auf 39,5 Gy möglich (DÖRR u. BENTZEN 1999).

In einer Untersuchung des Einflusses der Fraktionierung auf die Spätreaktion der Harnblase stellen STEWART et al. (1984) nur einen relativ geringen Fraktionierungseffekt fest. Es werden 1-20 Fraktionen von 2,5-10 Gy über 1-2 Wochen verabreicht. Eine Erhöhung der Miktionsfrequenz findet sich 10-14 Monate nach der Bestrahlung. Eine Auswertung eines Fraktionierungs-Experimentes von LUNDBECK et al. (1989) durch BENTZEN et al. (1992) erbringt weitere Daten für die Spätphase. Die Tiere werden mit Einzeldosen (5-30 Gy) oder mit fraktionierten Dosen (insgesamt 16-60 Gy in 2-10 Fraktionen über 4-4,5 Tage) bestrahlt (LUNDBECK et al. 1989). Bei der Auswertung wird eine Steigerung des ED_{50} -Wertes von 15 Gy bei 1 Fraktion auf 28 Gy bei 10 Fraktionen festgestellt (BENTZEN et al. 1992).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die akute Reaktion eine nur sehr geringe Abhängigkeit von der Dosis-Fraktionierung zeigt, während diese für die chronische Reaktion deutlicher ausgeprägt, jedoch im Vergleich zu den meisten anderen Strahlenspätfolgen ebenfalls relativ gering ist.

2.5. Histologische Strahlenfolgen an der Harnblase

2.5.1. Akute Strahlenfolgen am Urothel

FÜLLER et al. (1986) stellen bei ihren Untersuchungen der Harnblasenwand bei Kaninchen nach verschiedenen Fraktionierungsprotokollen (Einzeldosen 5-20 Gy oder Gesamtdosis 30-75 Gy, bei 1,5-20 Gy pro Fraktion) fest, dass die Frühreaktion hauptsächlich in Urothel und Submukosa stattfindet. Sie beschreiben ödematöse Veränderungen, zelluläre Vakuolisierung, Desquamation und leukozytäre Infiltrationen. Ein Strahlenfrühödem beim Menschen beschreiben auch KÜMPER u. PENNING (1970) und LICHTENAUER u. REME (1975). Mit steigender Gesamtdosis nehmen die histologischen Veränderungen zu.

Ausführliche Untersuchungen an der Harnblase der Ratte ergeben, dass 1 Mon. p. irr. das Urothel bis auf wenige nekrotische Basalzellen, eingewanderte Makrophagen und vermehrt Lysosomen normal erscheint (ANTONAKOPOULOS et al. 1982).

DÖRR et al. (1998) stellen nach einer Bestrahlung mit 20 Gy bei ihren Untersuchungen keine Denudation des Urothels fest. Es kommt zu Veränderung der Expression von Uroplakin, einem Strukturmolekül, welches Bestandteil der urothelialen Barriere ist (ECKHARDT et al. 1997). Änderungen treten ebenfalls in der Expression von CK 18, einem Differenzierungsmarker (ECKHARDT et al. 1997) sowie von CD 44, einem Zellkommunikationsmolekül (NOACK u. DÖRR 1999) auf. Diese Veränderungen weisen auf eine strahleninduzierte Veränderung der Zellfunktion hin; eine Beteiligung an der akuten Reaktion der Harnblase kann nicht ausgeschlossen werden (WIEGEL et al. 2000; DÖRR et al. 1998).

2.5.2. Chronische Strahlenfolgen am Urothel

Histologische Veränderungen in der Spätphase sind frühestens nach 3 Monaten und bei Dosen >30 Gy zu erkennen. Zu diesem Zeitpunkt weisen Intermediär- und Basalzellen Kernunregelmäßigkeiten, Zellödem, eine Zunahme zytoplasmatischer Elemente, sowie sehr große Lysosomen auf (MARKS et al. 1995).

Fokale Hyperplasien des Urothels und geringe Atypien finden sich 6 Mon. p. irr. (MARKS et al. 1995). STEWART (1986) stellt dagegen bei der Maus bei einer Bestrahlung mit 25 Gy im histologischen Bild nach 6 Monaten keine signifikanten Veränderungen fest.

Nach 9 Monaten tritt ein Verlust der normalen Oberflächenzellen auf, aus dem eine Beeinträchtigung der Barrierefunktion des Urothels resultiert (STEWART 1986). 12 Monate nach

der Bestrahlung fallen ausgedehnte atypische, z.T. polypöse Hyperplasien sowie fokale Zelldepletionen des Urothels auf (KRAFT et al. 1996). Die urothelialen Veränderungen zeigen eine umgekehrte Korrelation zur Blasenkapazität (KRAFT et al. 1996).

Die Oberflächenzellen sind klein und immatur und nicht mehr von der typischen luminalen Membran bedeckt. Desweiteren werden deformierte Mitochondrien, ein hypertropher Golgiapparat sowie vermehrt Lysosomen und Ribosomen festgestellt (ANTONAKOPOULOS et al. 1982). Nach 6-12 Monaten ist im Tiermodell (Maus) eine dosisabhängige Proliferation mit Verlust der normalen Differenzierung zu beobachten (STEWART 1986). Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 25 Gy oder mehr kommt es 18 Monate p. irr. nicht zu einer Wiederherstellung normaler Oberflächenzellen bei der Maus (STEWART et al. 1980). Bei der Ratte werden ab 20 Mon. p. irr. urotheliale Tumoren gefunden (ANTONAKOPOULOS et al. 1982).

2.5.2. Chronische Veränderungen der Blutgefäße

Die Blutgefäße der Blasenwand zeigen 3 Mon. p. irr. einige ödematisierte Endothelzellen und subzelluläre Schäden. Nach 6 Monaten ist die Ausdehnung des sarkoplasmatischen Retikulums und die Bildung einer mehrschichtigen Basallamina um Blutkapillaren auffällig.

Hyperplastische Endothelzellen der subepithelialen Kapillaren und eine perivaskuläre Fibrose sind 12 Mon. p. irr. vorhanden und können zu einem Gefäßverschluss und daraus folgender lokaler Ischämie führen (MARKS et al. 1995).

2.5.3. Chronische Strahlenfolgen in der Muskelschicht

In der frühen chronischen Phase sind bei der Ratte morphologisch keine Veränderungen der Kollagenexpression zu erkennen, eine Fibrose der Blasenwand ist erst zu sehr späten Zeitpunkten zu beobachten (ANTONAKOPOULOS et al. 1982). Die glatte Muskulatur zeigt Zellödeme und fokale Zellnekrosen, sowie im weiteren Verlauf eine Hypertrophie der Muskelschichten. Eine Zunahme der Anzahl an Fibroblasten führt zu progressiver Kollagenablagerung zwischen und um die Muskelfasern mit der Konsequenz des Muskelzelltodes (ANTONAKOPOULOS et al. 1982). Bei der Maus zeigen die Muskelschichten 180 Tage nach der Bestrahlung eine progressive Fragmentation der

Muskelfaserbündel und eine interstitielle Fibrose (KRAFT et al. 1996). Eine strahleninduzierte Zunahme ist auch bei den Kollagen-Subtypen I und III erkennbar. Kollagen tritt im Epithel, in der Submukosa und im Bindegewebe der Muskelschichten auf.

2.6. Pathogenese der Strahlenfolgen an der Harnblase

Die Pathogenese der akuten Strahlenfolgen an der Harnblase unterscheidet sich grundsätzlich von Strahlenreaktionen anderer Gewebe und ist bis heute nicht vollständig geklärt. Bei der akuten Strahlenreaktion der Harnblase liegt keine Denudation des Urothels vor (DÖRR et al. 1992), wie dies bei anderen akuten Strahlenreaktionen infolge der Beeinträchtigung der Zellproduktion zu beobachten ist. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der ersten akuten Effekte nach bereits 3 Tagen und einem Zellverlust ist aufgrund der langen Umsatzzeit des Urothels, die der Zelldepletion vorausgehen muss, nicht zu erwarten. Die Mindestdauer des Zellumsatzes beträgt bei Nagern zwischen 105 d und 220-320 d (FARSUND 1975; JOST 1989).

Als mögliche Ursachen für die akuten Strahleneffekte an der Harnblase infolge einer Bestrahlung werden eine Störung der urothelialen Barriere oder eine Veränderung in der Freisetzung von Prostaglandinen diskutiert.

Bei einer Zerstörung der urothelialen Barriere könnte der hyperosmolare Harn mit seinen zytotoxischen Bestandteilen an die sonst geschützten Zellen des Urothels gelangen. Eine derartige Schädigung kann beim Kaninchen durch Farbstoff-Penetration durch das Urothel nachgewiesen werden. Die Farbstoffkonzentration wird nach Bearbeitung des Blasengewebes spektrophotometrisch gemessen (MONSON et al. 1991; LEVIN et al. 1990). Diese direkten Untersuchungen sind bei der Maus infolge der geringen Masse an Blasengewebe jedoch nicht anwendbar (ECKHARDT et al. 1997; ECKHARDT u. DÖRR 1998).

Bei der Maus kann der Zustand des Urothels anhand der Expression bestimmter Proteine, z.B. Uroplakin III, beurteilt werden. Uroplakin ist Bestandteil der Urothel-Plaques und kann als ein Indikator für die Funktion der Urothelbarriere angesehen werden. Nach Bestrahlung findet sich früh eine Abnahme der Uroplakin-Expression, die mit der Funktionsstörung korreliert ist. Auch andere Veränderungen in der Proteinexpression des Urothels im Zusammenhang mit der akuten Strahlenreaktion können gezeigt werden (ECKHARDT et al. 1997; ECKHARDT u. DÖRR 1998). Diese betreffen u. a. CD44, ein Glykoprotein der Membranen und Rezeptor für die Hyaluronsäure der extrazellulären Matrix.

Den bedeutendsten Bestandteil der urothelialen Barriere stellt die oberflächliche Glykosaminoglykan- (GAG-)schicht dar. Beim Menschen treten bei einer Zerstörung der GAG-Schicht durch Instillation von Protaminsulfat bei gesunden Probanden Symptome auf, wie sie auch bei der akuten Strahlenreaktion beobachtet werden. Eine Verminderung der Symptomatik gelingt in diesen Untersuchungen durch Instillation von Heparin oder PPS, was auf eine Wiederherstellung der Barrierefunktion zurückgeführt wird (PARSONS et al. 1990).

In Untersuchungen an Mäusen wird gezeigt, dass sich die akute Strahlenreaktion durch intravesikale Gabe von GAG, wie Heparin oder Pentosanpolysulfat, vermindern lässt (KRUMSDORF et al. 1998). Die prophylaktische Gabe von Heparin von Tag 16-30 führt zu einer deutlichen Verminderung der Strahlenfolgen sowohl in der akuten Phase II wie auch in der chronischen Phase. Diese Untersuchungen zeigen indirekt die Störung der urothelialen Barrierefunktion bei der akuten Strahlenreaktion (KRUMSDORF et al. 1999). Die Behandlung manifester Reaktionen wie auch die prophylaktische Gabe in der 2. Welle der akuten Phase mit GAG führt zu einer deutlichen Erhöhung der ED₅₀-Werte der chronischen Phase.

Die zweite Hypothese zur Pathogenese der akuten Strahleneffekte geht von einer veränderten Prostaglandinsynthese aus. Diese kann primär strahleninduziert oder auch sekundär infolge der Barriestörung durch Gewebsirritationen bedingt sein. Der Einfluss der Prostaglandine (PG) auf den Blasentonus ist bekannt (ANDERSON 1982; ANDERSON u. KOHN 1978; BULTITUDE et al. 1976; POGGESI et al. 1980). Eine Freisetzung von PG erfolgt auch nach anderen Noxen, wie Blasendehnung (GILMORE u. VANE 1971; POGGESI et al. 1980; KHALAF et al. 1979), Traumata oder anderen Irritationen (PIPER u. VANE 1971). Die Freisetzung selbst kann aus dem Urothel wie auch aus dem Gefäßendothel erfolgen. Ein Einsatz von Cyclooxygenase-Hemmern in der akuten Phase, welche die Prostaglandinsynthese unterbinden, zeigt im Tiermodell (Maus) eine Modulation der Blasenfunktion. Dies weist auf die Beteiligung der Prostaglandine an der Strahlenreaktion hin (EHME 1998, KOI et al. 2001).

Eine signifikante Verbesserung der Blasenkapazität während einer manifesten akuten Strahlenreaktion wird bei intravesikaler Instillation von Azetylsalizylsäure (ASS) in einer Konzentration von 5 und 10 mg/ml nach 24 h festgestellt. Die systemische Gabe (intraperitoneal) von 112,5 mg/kg ASS bei manifester Akutreaktion zeigt ebenfalls eine deutliche Restauration des Blasen Volumens nach 24 und 48 h. Im Gegensatz dazu führt die prophylaktische Gabe von ASS vor bzw. mit Bestrahlungsbeginn jedoch zu einer Verstärkung der Strahlenreaktion (DÖRR et al. 1997).

Eine Beeinflussung der Strahlenreaktion der Blase ist auch durch die Applikation essentieller Fettsäuren in der akuten Phase möglich. Die Gabe von 100 µl bzw. 200 µl essentieller Fettsäuren führt in der akuten Phase zum Verlust der Dosisabhängigkeit. Im Verlauf der Spätphase treten abhängig vom Zeitraum der Applikation (vor, während oder nach der Bestrahlung) Unterschiede in der ermittelten ED₅₀ auf. Bei Gabe der essentiellen Fettsäuren vor und nach der Bestrahlung kommt es zu einer Steigerung der ED₅₀ (JUSTUS 2001).

Die späte Strahlenreaktion der Harnblase weist einen Zusammenhang zwischen Veränderungen des Urothels und den Funktionsstörungen auf (KRAFT et al. 1996). Hier liegt eine fokale epitheliale Denudation vor, daneben aber auch fokale polypöse Bezirke mit Hyperproliferation (KRAFT et al. 1996; STEWART et al. 1981). Auch ein Verlust von spezialisierten Superfizialzellen wird beschrieben (ANTONAKOPOULOS 1982; STEWART et al. 1981). Durch das Fehlen der normalen Superfizialzellen kommt es möglicherweise zum Verlust der Barrierefunktion. Darauf kann, ähnlich wie in der akuten Phase, die beobachtete Steigerung der Miktionsfrequenz bzw. Reduktion der Speicherkapazität beruhen (HICKS 1975; KRAFT et al. 1996).

Ausgehend von einer sekundären Beteiligung der Prostaglandine an der Ausbildung der chronischen Reaktion der Blase werden in der vorliegenden Arbeit NSAID als Hemmer der Prostaglandinsynthese eingesetzt. Da bisher keine Arbeiten über den Einsatz zur Modulation der chronischen Phase vorliegen werden unterschiedliche Zeitpunkte des Einsatzes gewählt. Unter Berücksichtigung der konsekutiven Komponente wird der Einsatz in der Akutphase, wie auch in Latent- und Spätphase getestet.

2.7. Prostaglandine (PG)

2.7.1. Allgemeines

Prostaglandine wurden 1933 von Euler in der Samenflüssigkeit entdeckt und erhielten ihren Namen nach dem damals angenommenen Herkunftsort, der Prostata (VOET u. VOET 1984). Heute ist bekannt, dass PG in fast allen Körperzellen, außer in Erythrozyten, gebildet werden und als parakrine Faktoren ihre Wirkung direkt am Freisetzungsort entfalten. PG haben eine kurze Wirkdauer und werden enzymatisch inaktiviert. Gemeinsam mit Prostacyclin und Thromboxan A₂ werden PG als Prostanoiden zusammengefasst. Der im Molekül enthaltene Zyklopentanring ist eine Prostansäure (siehe Abbildung 2).

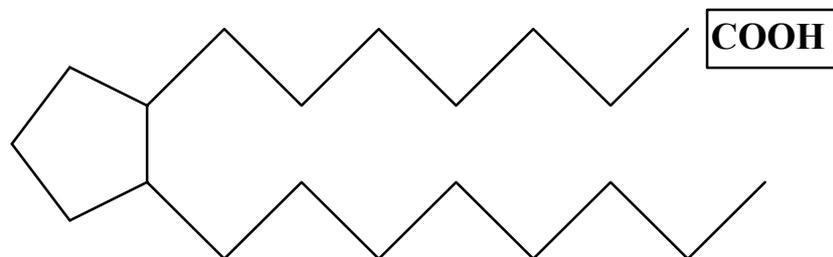


Abbildung 2: Strukturformel der Prostansäure

Das Grundgerüst der Prostansäure besteht aus 20 Kohlenstoffatomen. Prostaglandine sind chemische Derivate der Prostansäure.

Ausgangspunkt für den Syntheseweg ist die aus Membranen freigesetzte oder exogen zugeführte Arachidonsäure, eine Fettsäure aus 20 C-Atomen. Aus dieser werden über den Cyclooxygenaseweg die PG, über den Lipoxygenaseweg Leukotriene gebildet (Abbildung 3). Diese beiden Mediatorgruppen besitzen wie die Arachidonsäure 20 C-Atome und werden als Eikosanoide zusammengefasst (LÖSCHER et al. 1991). Die Abspaltung der Arachidonsäure aus der Membran kann auf vielfältige Stimuli hin geschehen, z.B. mechanische, chemische, neuronale Einflüsse oder Entzündungsreize. Eine Speicherung der Produkte erfolgt nicht.

Heute sind 9 verschiedene PG-Familien bekannt: PG A, B, C, D, E, F_α, F_β und G und I (PAVLAKIS et al. 1983). Es existieren verschiedene Subtypen von PG-Rezeptoren, z.B. Rezeptortyp IP in glatter Muskulatur, Thrombozyten, Monozyten und T- Lymphozyten oder Typ FP in glatter Gefäßmuskulatur.

Die Bindung eines Liganden an den Rezeptor führt zur Aktivierung der G-Proteine. Diese wiederum interagieren entweder mit dem System der Adenylatcyclase oder sie beeinflussen

Ionenkanäle (THIERAUCH et al. 1994). Über die Adenylatcyclase kann die Bildung von cAMP aus ATP stimuliert bzw. gehemmt werden (ESTLER 1990). Die durch cAMP aktivierte Proteinkinase A spielt über Phosphorylierung von Proteinen eine Rolle in der Regulation der Gentranskription. Die Proteinkinase A hat auch Bedeutung in der Signalübertragung, sie hemmt z.B. die Aktivierung der Phospholipase C. Die Beeinflussung von Ionenkanälen ist abhängig vom besetzten Rezeptortyp und dem daraus resultierenden aktivierten G-Protein. Bei Bindung an den IP-Rezeptor wird z.B. das G-Protein G_S aktiviert, welches u. a. Kaliumkanäle öffnen kann.

Zwischen ATP und PG bestehen Interaktionen (ANDERSSON et al. 1982; DEAN u. DOWNIE 1978; DOWNIE u. LARSSON 1981). Bei der Umwandlung von ATP zu ADP freiwerdende Energie stimuliert die Synthese von PG. Aufgrund der unterschiedlichen Effekte der einzelnen PG kann eine große Anzahl physiologischer Vorgänge reguliert werden, z.B. die Thrombozytenaggregation durch Thromboxan, Bronchokonstriktion und -dilatation, die Aktivität glattmuskulärer Organe, die Produktion von Magenschleim u.v.a.. Die pathophysiologische Bedeutung der PG liegt vor allem in ihrer Rolle als Entzündungsmediatoren; u.a. sind PG verantwortlich für die Schmerzauslösung.

2.7.2. Prostaglandinsynthese

Die Umwandlung der Arachidonsäure in PGH_2 erfolgt über zwei Reaktionen, welche beide von der PGH-Synthase=Cyclooxygenase (COX) katalysiert werden. Zuerst wird die Arachidonsäure infolge Cyclooxygenase-Aktivität umgewandelt zum instabilen Produkt $PG G_2$, danach durch die Peroxidase-Aktivität dieses Enzyms zu $PG H_2$ (SMITH 1992; MIYAMOTO et al. 1976; LANEUVILLE et al. 1994). $PG H_2$ stellt den Ausgangspunkt für die Synthese aller weiteren PG dar.

Die Cyclooxygenase ist das Schlüsselenzym der PG-Synthese (Abbildung 3). Das Enzym liegt in verschiedenen Formen vor, welche eine ähnliche Primärstruktur besitzen. Der Unterschied liegt in der Verteilung beider Isoformen. Die von der COX 1 (=PGHS-1), auch konstitutive Cyclooxygenase bezeichnet, gebildeten Prostaglandine sind wichtige Mediatoren für die gastrointestinale Schleimproduktion, die Nierenfunktion, die Blutfluss-Regulation und die Blutplättchenfunktion. COX 2 (=PGHS-2) wird in gesundem Gewebe fast nicht angetroffen, wird aber in Reaktion auf äußere Stimuli in wenigen Minuten synthetisiert. Als auslösendes Agens können Endotoxine, Zytokine oder Interferon fungieren (JONES et al. 1993; KUJUBU

et al. 1993; FLETCHER et al. 1992; DE WITT u. MEADE 1993). Die Produktion von COX 2 erfolgt in Monozyten, Epithelzellen, Mastzellen oder Endothelzellen (FRÖLICH 1995). Die durch die COX 2 nachfolgend synthetisierten Prostaglandine spielen eine bedeutende Rolle für den Entzündungsverlauf.

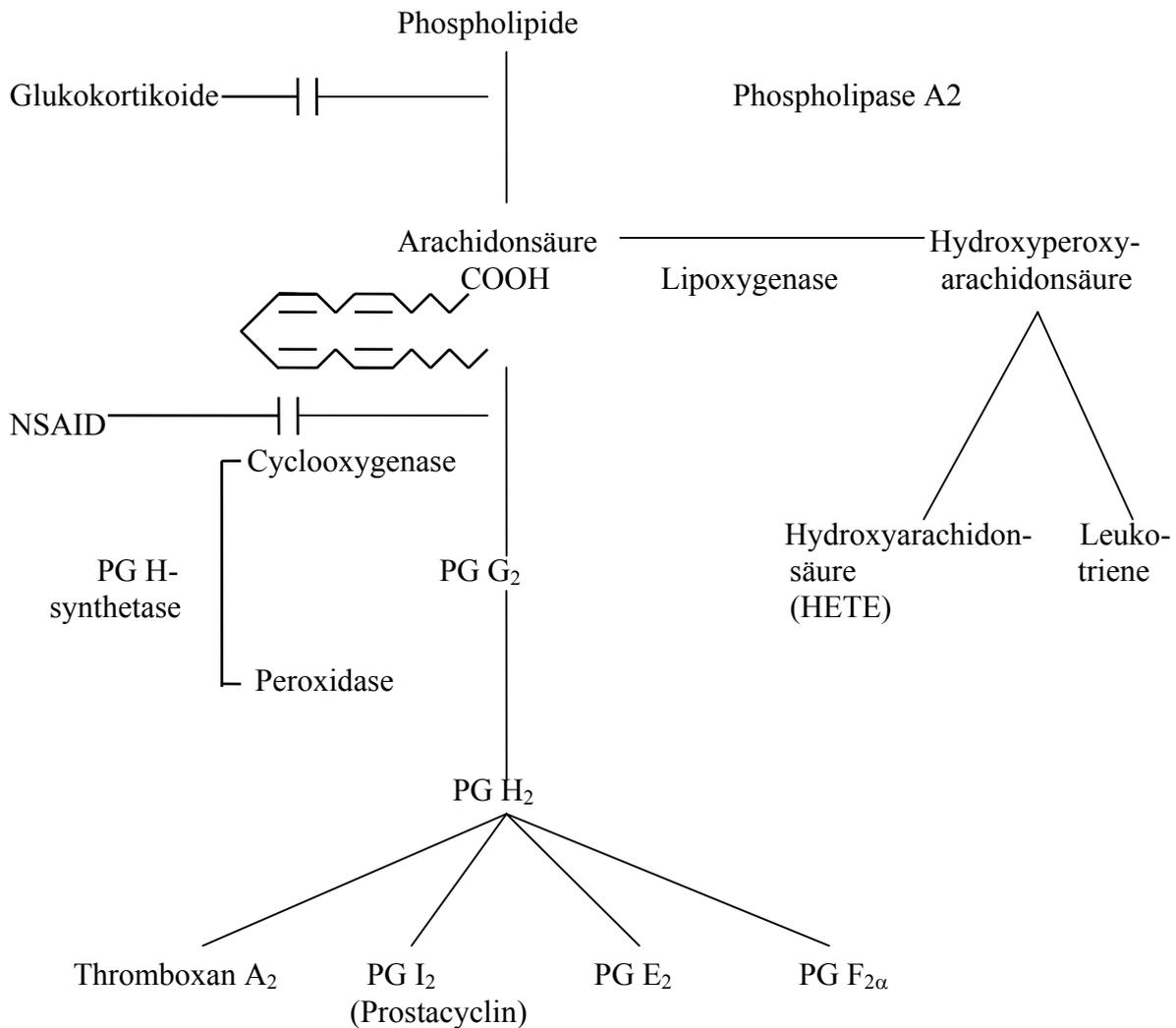


Abbildung 3: Prostaglandinsynthese

Die Abbildung zeigt schematisch die Synthese der wichtigsten Prostaglandine und Leukotriene (nach LÖSCHER et al. 1991) mit Darstellung der Angriffspunkte von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) und Glukokortikiden.

2.7.3. Produktion und Wirkung von Prostaglandinen an der Harnblase

Die Produktion von PG in der Harnblase wird von ABRAMS et al. (1976), LARSSON (1980) und BROWN et al. (1980) beschrieben. Die Menge der vom Urothel synthetisierten PG ist nach tierexperimentellen Untersuchungen größer als die Menge, welche in der Muskulatur produziert wird (BROWN et al. 1980). In der Harnblase werden PG E, PG F, PG I₂ und TXA₂ synthetisiert, wobei in Menge und Profil spezies-spezifische Unterschiede auftreten (LARSSON 1980; LESLIE et al. 1984; MIKHAILIDIS et al. 1987). LESLIE et al. (1984) berichtet auch von regionalen Unterschieden in der Blase. So ist die Freisetzung von PG aus dem Blasenkörper höher als die Freisetzung aus der Basis. Als Ursache vermutet LESLIE et al. (1984) entweder eine niedrigere Synthesekapazität oder eine höhere katabolische Aktivität der Basis.

Das qualitative Muster PG E₂ > PG I₂ > PG F_{2α} > TXA₂ erscheint bei den verschiedenen Spezies grundsätzlich ähnlich. Die menschliche Harnblase produziert hauptsächlich PG I₂ (JEREMY et al. 1987) und ist in ihrem Syntheseprofil damit demjenigen der Ratte (LESLIE et al. 1984) zu vergleichen. Zum Prostaglandin-Synthesemuster der Maus fehlen Literaturangaben.

PG besitzen einen kontraktilen Einfluss auf die spontane Aktivität der Harnblase (BULTITUDE et al. 1976; ABRAMS u. FENELAY 1976; POGGESI et al. 1980), sie fördern den Tonus der Blasenmuskulatur als Mediatoren für eine nichtcholinerge, nichtadrenerge Kontraktion (MAGGI 1992; LESLIE et al. 1984; BULTITUDE et al. 1976; ANDERSSON u. SJÖRGEN 1982). Bei einer Blockade der PG-Synthese kommt es zu einem Tonus- und Aktivitätsverlust (DOWNIE et al. 1984). Indomethazin als potenter Hemmer der PG-Synthese führt zu einer Verminderung von PG E₂ und so zu einer Reduktion der kontraktilen Antwort (ANDERSSON et al. 1978). Neben der modulierenden Rolle wird den PG auch eine Stimulation der Freisetzung oder der Aktivität von Transmittern zugeschrieben (CHOO u. MITCHELSON 1977; LARSSON 1980; BURNSTOCK et al. 1978). CHOO u. MITCHELSON (1977) sehen PG nicht als eigentliche Transmitter sondern als Modulatoren für die Nervenübertragung.

Untersuchungen an Kaninchen zeigen, dass eine zunehmende Dehnung die proportionale Freisetzung von PG induziert, welche damit parallel zum Anstieg des intravesikalen Druckes verläuft. Bei Versuchen an der isolierten Kaninchenharnblase bleibt die PG-Produktion in der gefüllten Blase 10-15 min auf einem konstanten Niveau und erschöpft sich nach 20-30 min (POGGESI et al. 1980).

Die verschiedenen PG unterscheiden sich in ihrer Wirkung. PG E₂ hat eine doppelt so starke Wirkung auf den Blasenkörper wie PG F_{2α}, bewirkt aber keine Kontraktion an Basis und Urethra. Im Bereich Basis und Urethra wirkt nur PG F_{2α} kontrahierend (KHANNA et al. 1978; ANDERSSON u. PERSSON 1977).

2.7.4. Strahlenwirkung auf die Prostaglandinsynthese

Ionisierende Strahlen verändern die Eicosanoidproduktion (ELDOR et al. 1983; SCHNEIDKRAUT et al. 1984; STEEL et al. 1986). Sie kann, abhängig vom Zelltyp, der applizierten Strahlendosis und der Zeit nach Bestrahlung ansteigen, abfallen oder gleich bleiben (MILAS u. HANSON 1995). In fast allen Geweben kommt es innerhalb von Stunden nach einer Bestrahlung zur vermehrten Freisetzung von PG E₁, PG E₂, PG F_{2α}, PG I₂, TXA₂ und TXB₂ (MILAS u. HANSON 1995). Die Eicosanoid-Synthese kann mit der Freisetzung von biologisch aktiven Substanzen wie z.B. Zytokinen, Wachstumsfaktoren, zytotoxischen Substanzen, verbunden sein bzw. deren Synthese initiieren (MILAS u. HANSON 1995).

ELDOR et al. (1983) untersuchen die Effekte der Bestrahlung auf die Synthese von PG I₂ in Kulturen von Endothelzellen aus der Rinderaorta. Sie finden nach einer Bestrahlung mit 10-50 Gy eine deutliche Freisetzung von Prostacyclin. Dies stellt einen Abwehrmechanismus gegen Thrombusbildung und Atherosklerose dar. Mit steigender Strahlendosis steigt die Produktion von PG durch die Endothelzellen an (BEATTY et al. 1979). Der Anstieg von PG I₂ erfolgt innerhalb von 24 Stunden, danach kommt es zu einem Abfall des Spiegels auf normale oder subnormale Werte (MILAS u. HANSON 1995). Ein Maximum der vermehrten Freisetzung an PG I₂ beobachten SINZINGER et al. (1986) schon 4 h nach Bestrahlung, im Anschluss stellen sie ebenfalls einen signifikanten Abfall fest, der nach Wochen noch die Ausgangswerte unterschreitet.

Prinzipiell gilt, dass eine höhere Dosis zu größeren Veränderungen führt und der Abfall der Werte früher und stärker eintritt. Das Erschöpfungsphänomen kann bis zu 6 Monate p. irr. anhalten.

2.7.5. Prostaglandin-Synthesehemmung

Die Synthese von Prostaglandinen ist durch steroidale Antiphlogistika, d.h. Glukokortikoide, und durch nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID) hemmbar. Die antiinflammatorische Wirkung bei Hemmung von COX 2 ist das Ziel. Beide Stoffgruppen weisen unterschiedliche Angriffspunkte im Syntheseweg auf (Abbildung 3). Glukokortikoide setzen schon am Enzym Phospholipase A₂ an und verhindern damit die Freisetzung der Arachidonsäure aus den Phospholipiden der Zellmembran. Aufgrund dieses frühen Eingreifens in die Synthese wird sowohl die Bildung von PG über den Cyclooxygenaseweg als auch die Bildung von Leukotrienen über den Lipoxygenaseweg verhindert. NSAID können beide Isoformen der COX hemmen und führen infolge COX 1-Hemmung zu entsprechenden Nebenwirkungen, wie Gastrototoxizität und Nierenfunktionsstörungen.

Unterschiede bestehen im quantitativen Einfluss der NSAID auf die 2 Formen der COX. Eine selektive Hemmung der COX 2 soll vor allem Schmerzen und Entzündungssymptome beseitigen, bei gleichzeitiger Erhaltung der protektiven Wirkung, der durch die COX 1 synthetisierten PG.

Zu den NSAID gehören neben dem bekanntesten Vertreter Acetylsalicylsäure auch Phenylbutazon, Meclofenaminsäure, Paracetamol, Diclofenac, Ibuprofen u.a.. CRYER u. FELDMAN (1998) ordnen z.B. Flurbiprofen und Ketoprofen den COX 1-selektiven NSAID zu, zu COX 2-selektiven NSAID zählt Diclofenac; Ibuprofen und Naproxen sind nicht-selektive NSAID. Als einer der potentesten Vertreter der PG-Synthesehemmer gilt Indomethazin.

Indomethazin beeinflusst laut FRÖLICH (1995) COX 1 stärker als Acetylsalicylsäure, ROBERTSON (1995) bewertet die Acetylsalicylsäure als potenteren Hemmer der COX 1. Im Vergleich zwischen COX 1 und COX 2 stellen CHULADA u. LANGENBACH (1997) keinen Unterschied den hemmenden Eigenschaften von Indomethazin und ASS fest. Indomethazin zählt jedoch zu den COX 1-Inhibitoren mit der größten gastrointestinalen Toxizität. In der neueren Forschung wird als selektiver Hemmer der COX 2 Meloxicam genannt, dessen Einsatzmöglichkeiten aber noch nicht hinreichend getestet sind.

Ausgehend von der Beteiligung der PG an der Strahlenreaktion der Harnblase wird in der vorliegenden Arbeit der Einfluss der NSAID zur Hemmung der PG-Synthese untersucht. Zum Einsatz kommen hier der gebräuchlichste Vertreter ASS und einer der potentesten Hemmer Indomethazin.

3. Tiere, Material und Methoden

3.1. Versuchstiere und Haltung

Für die Versuche werden Mäuse des Inzucht-Stammes C3H/Neu verwendet. Die Zucht der Tiere erfolgt im Experimentellen Zentrum der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden. Es werden ausschließlich weibliche Tiere eingesetzt. Das Mindestalter zu Versuchsbeginn beträgt 8 Wochen, das Mindestgewicht 20 g. Vor Versuchsbeginn werden alle Tiere mittels einer Ohrmarkierung individuell gekennzeichnet.

Die Haltung der Tiere erfolgt unter spezifiziert pathogenfreien Bedingungen. Der Tierbestand wird auf die Anwesenheit folgender Keime überprüft: MHV, Reo 3, TMEV, PVM, Sendai und MVM. In Kunststoffkäfigen der Gr. 3 (Makrolon[®], Fa. Tecniplast) werden jeweils Gruppen zu max. 10 Tieren pro Käfig gehalten. Die Einstreu besteht aus Sägespänen (ssniff-Bedding ³/₄ Faser, Fa. Ssniff). Die Versorgung mit chloriertem Trinkwasser erfolgt ad libitum über Standard-Trinkflaschen. Ebenfalls ad libitum erhalten die Tiere ein pelletiertes Mäuse-Standardfutter (ssniff-R/M-H[®], 10 mm, nitrosaminarm, V-Alleinfutter für Ratten und Mäuse Haltung, Fa. Ssniff Spezialdiäten GmbH).

Der Hell-Dunkel-Rhythmus wird durch künstliche Beleuchtung im 12h/12h-Wechsel gewährleistet. Die künstliche Beleuchtung beginnt 6.00 Uhr und endet 18.00 Uhr. Eine Beeinflussung der Tiere durch Tageslicht wird durch Jalousetten weitestgehend vermieden.

Durch den Einsatz klimatechnischer Geräte erfolgt eine Regulation der Luftfeuchte auf 30-60 %, sowie der Temperatur zwischen 22-24 °C.

3.2. Versuchsdurchführung

Alle Versuche werden in den Räumen des Strahlenbiologischen Labors bzw. des Experimentellen Zentrums der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden mit Genehmigung des Regierungspräsidiums Dresden (Az. 75-9185.81-1.8/95) durchgeführt.

3.2.1. Narkose

Die Zystometrie sowie die Bestrahlung erfolgt unter Allgemeinnarkose zur Immobilisation. Hierzu wird Pentobarbital-Natrium Lösung (Narcoren[®], Fa. Rhone Merieux) verwendet, wobei die handelsübliche Lösung mit 0,9 % NaCl-Lösung im Verhältnis 1+18 verdünnt wird. Die Dosis beträgt ca. 60 mg/kg Maus, die Lösung wird intraperitoneal verabreicht. Nach 5 bis 10 min tritt die Immobilisation ein.

3.2.2. Bestrahlung

3.2.2.1. Bestrahlungsanlage

Die Bestrahlung erfolgt mit der Vollschutz-Röntgenanlage Isovolt 320/13 (Rich. Seifert & Co. KG), die in Abbildung 4 gezeigt ist. Ein Berylliumfenster, eine 0,6 mm Kupfer- und 1 mm Aluminium-Schicht stellen die Filterung dar. Die Bestrahlungen werden mit einer Spannung von 200 kV und einem Röhrenstrom von 20 mA durchgeführt. Der Fokus-Haut-Abstand (FHA) im vertikalen Strahlengang beträgt 42 cm. Im FHA ergibt sich eine Dosisleistung von 0,85 Gy/min.

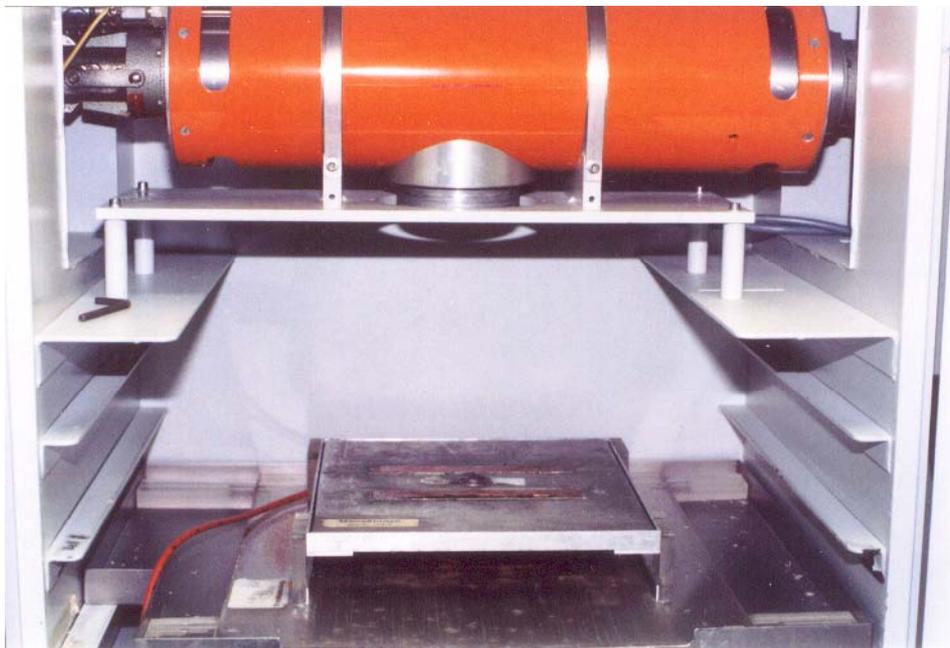


Abbildung 4: Bestrahlungsanlage

Gezeigt ist die Röntgenanlage zur Bestrahlung der Mäuseblasen, bestehend aus Abschirmgehäuse, Röntgenröhre und Kollimatorplatte zur Bestrahlung der Harnblase.

Die Ionisationskammer (siehe 3.2.2.2.) befindet sich in einem flexiblen Gummischlauch, dessen Spitze sich in einer, der Blase äquivalenten Position befindet.

3.2.2.2. Dosimetrie

Die Dosimetrie erfolgt mit einer Ionisationskammer (Typ 23323, Phys.-Techn. Werkstätten Dr. Pychlau GmbH), welche in der Spitze eines flexiblen Gummischlauches untergebracht ist. Diese Spitze ist mit einer Plexiglashalterung äquivalent zur Lage der Blase positioniert. An die Ionisationskammer ist ein Dosimeter Typ Dosimenter SN4 (Phys.-Techn. Werkstätten Dr. Pychlau GmbH) angeschlossen.

Vor jeder Bestrahlung erfolgt entsprechend den Angaben des Herstellers eine Kalibrierung mittels einer ^{90}Sr -Kontrollvorrichtung. Die Dosisleistung erweist sich bei ausgedehnten Messreihen als konstant. Die Dosis wird deshalb durch eine vorgegebene Zeit definiert. Nach Ablauf der Zeit schaltet sich die Anlage automatisch ab. Die Dosisleistung wird einmal täglich geprüft.

Die gesamte Bestrahlungsanlage wird regelmäßig durch die Medizinphysiker der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie überprüft und gewartet.

3.2.2.3. Bestrahlungstechnik

Die Tiere werden für die Bestrahlung mit der oben beschriebenen Pentobarbital-Narkose immobilisiert. Die Blase wird vor der Bestrahlung mittels transurethralem Katheter (Venenverweilkanüle Neoflon[®] mit 0,6 mm Außendurchmesser ohne Trokar, Fa. Ohmeda GmbH) und unter vorsichtigem Druck auf das untere Abdomen entleert, um Variationen in der anatomischen Lage zu minimieren.

Zur Bestrahlung werden jeweils 5 Tiere auf einer Kunststoffplatte (L.: 330 mm, B.: 290 mm, D.: 10 mm) positioniert. Die Fixierung der Tiere in der vorgegebenen Lage erfolgt durch ein Klebeband am Schwanzansatz sowie ein weiteres Klebeband in Form eines Gürtels zur Verlagerung des Darmkonvolutes in Richtung Diaphragma, um die Strahlenbelastung des Darmes so gering wie möglich zu halten. Die Positionierung erfolgt so, dass die Harnblase sicher im Bestrahlungsfeld liegt. Dieses ist 180 mm lang und 10 mm breit. Der gut tastbare kraniale Rand der Schambein-Symphyse bildet den kaudalen Abschluss des Feldes, welches auf der Kunststoffplatte markiert ist.

Das Bestrahlungsfenster in der aus Bleiäquivalent (MCP-96, HEK Medizintechnik Lübeck) bestehenden Kollimatorplatte (L.: 328 mm, B.: 280 mm, D.: 11 mm) enthält die oben genannte Strahlfilterung aus Aluminium und Kupfer (Abbildung 5).

In der Bestrahlungsanlage dienen entsprechende Führungen zur definierten Positionierung der Kunststoffplatte im Zentralstrahl.



Abbildung 5: Kollimatorplatte zur Bestrahlung der Mäuseblasen
Die Kollimatorplatte enthielt im Bestrahlungsfenster die Strahlfilterung aus Aluminium und Kupfer. Zur Bestrahlung wurden je 5 Tiere mittels Klebeband auf der Platte fixiert. Die Harnblasen befanden sich innerhalb der entsprechenden Fenster.

3.2.3. Zysto(tono)metrie

Die transurethrale Zysto(tono)metrie ist ein minimal invasives Verfahren, bei welchem die intravesikale Druck-Volumen-Beziehung bestimmt wird, welche als Maß für die Blasenfunktion herangezogen werden kann. Bei progressiver Füllung der Harnblase wird der Blaseninnendruck in Form von Druck-Volumen-Kurven aufgezeichnet.

Eine Korrektur der gemessenen Volumina ergibt sich aus dem Versuchsaufbau. Während der Füllung der Blase kommt es durch Dehnung der Hähne sowie durch Kompression der vor dem Druckumwandler befindlichen Luftsäule zur Volumenzunahme im System. Dieses Volumen wird als intrasystemisches Volumen bezeichnet und beträgt ca. $15 \mu\text{l}/10 \text{ mm Hg}$. Zur Beurteilung der Blasenfunktion bei der Maus werden die Volumina bei 10 und 20 mm Hg, bezeichnet als V_{10} bzw. V_{20} , verwendet. Zur Ermittlung der wahren Volumina V_{10} und V_{20} wird das intrasystemische Volumen von den gemessenen Volumina $V_{10_{\text{roh}}}$ und $V_{20_{\text{roh}}}$ abgezogen (DÖRR 1995).

Der Aufbau des Zystotonometrie-Meßplatzes ist in Abbildung 6 schematisch dargestellt.

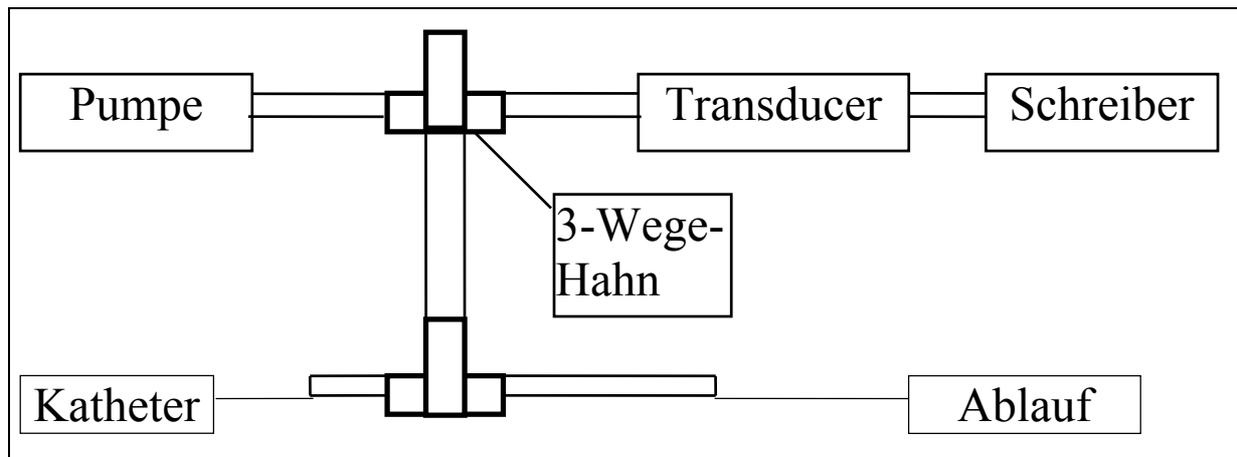


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Zystometrie-Meßplatzes

Zur Zystometrie wird über einen transurethralen Katheter 0,9 %ige Kochsalzlösung in die Blase instilliert. Die sich bei der Blasenfüllung ändernden Druck-Volumenwerte werden über einen Druckwandler an den Schreiber zur Dokumentation weitergeleitet. Nach Abschluss der Messung wird bei konstanter Pumpleistung die Flüssigkeit über einen Ablauf weiterhin gefördert.

Zur Vorbereitung auf die Zystometrie wird die in 3.2.1. beschriebene Anästhesie durchgeführt. Die Blase wird durch leichten Fingerdruck auf das untere Abdomen über einen transurethralen Katheter entleert. Als Katheter dient eine Venenverweilkanüle Neoflon® mit 0,6 mm Außendurchmesser ohne Trokar (Fa. Ohmeda GmbH).

Der zur Blasenentleerung dienende Katheter wird entfernt und durch einen mit Flüssigkeit gefüllten Katheter der gleichen Art ersetzt, welcher über druckresistente Schläuche und einen 3-Wege Hahn mit einer Infusionspumpe (Perfusor VII, E bzw. F, Fa. Braun-Melsungen AG) und einem elektrischen Druckwandler (SCX-LCD 0-100 mm Hg, Fa. Sensym) verbunden ist. Der Druckwandler (Transducer) zeigt den Druck im geschlossenen System an und wandelt das digitale Drucksignal in ein Analogsignal um. Dieses wird zur Dokumentation an einen Schreiber (Flachschreiber L 250 E, Fa. Linseis GmbH) weitergeleitet und als Kurve aufgezeichnet. Zum Ausgleich eventuell auftretender Druckschwankungen, z. B. durch Atmung oder reflektorische Bewegung der Tiere, wird im Schlauchsystem vor dem Transducer eine ca. 0,5 cm³ große Luftsäule installiert.

Die Füllung der Blase erfolgt mit 0,9 %iger Kochsalzlösung von Raumtemperatur mit einer kontinuierlichen Rate von 6 ml/h. Bei einem Wert von ca. 25 mm Hg wird die Messung beendet, um eine Überdehnung der Blasenwand zu vermeiden. Während der Messpausen wird

die weiterhin gepumpte Flüssigkeit durch eine Umstellung des 3-Wege Hahnes 2 auf „Ab-
lauf“ in ein Auffangbecken geleitet. So können Schwankungen der Pumpleistung beim Ein-
schalten der Infusionspumpe vermieden werden. Ein Zystometrie-Meßplatz ist in Abbildung 7
fotografisch dargestellt.



Abbildung 7: Aufbau eines zystometrischen Messplatzes mit Pumpe, Druckwandler und Schreiber, verbunden über druckresistente Schläuche und Dreiwegehähne

Alle durchgeführten Messungen finden in der Zeit von 6.00 Uhr bis 13.30 Uhr statt, um Ein-
flüsse des Tagesrhythmus der Blasenfunktion auf die Ergebnisse auszuschließen (siehe
2.4.2.3.).

3.3. Medikamente

3.3.1. Acetylsalicylsäure (ASS)

Für die Versuchsdurchführung wird das Präparat Aspisol[®] (Wirkstoff DL-Lysinmonoacetylsalicylat, Fa. Bayer AG) verwendet. Das Präparat liegt in Pulverform in Abpackungen von je 1 g Trockensubstanz (=0,5 g Acetylsalicylsäure) vor. Maximal 2 h vor der jeweiligen Behandlung wird entsprechend der gewünschten Konzentration Aqua ad injectionem zugegeben. Die verwendeten Mengen an Pulver für die entsprechenden Konzentrationen sind aus Tabelle 9 ersichtlich.

Tabelle 9: ASS-Zubereitung

Zum Erhalt der entsprechenden Dosis wird zu 0,1 g abgewogenen Pulver die entsprechende Menge Aqua ad. inj. zugegeben

ASS-Konzentration in mg/kg	Menge Aspisol in g	Menge Aqua ad inj. in ml
75	0,1	6,67
112,5	0,1	4,4

Die hergestellte Lösung wird den Tieren, abhängig vom Versuchsprotokoll, entweder intravesikal über eine als transurethraler Katheter dienende Venenverweilkanüle oder intraperitoneal verabreicht. Bei der intravesikalen Instillation werden max. 0,1 ml der Flüssigkeit in die Blase instilliert. Bei intraperitonealer Gabe der Lösung wird ein Volumen von 0,1 ml Lösung pro 10 g Körpergewicht verabreicht.

3.3.2. Indomethazin

Das verwendete Präparat ist ein Produkt der Fa. Sigma-Aldrich Chemie GmbH (I 7378). Zur Herstellung einer Indomethazin-Stammlösung mit einer Konzentration 25 mg/ml wird 1 g Indomethazin in 40 ml 0,9 %iger Natriumchloridlösung mittels Meglumin als Lösungsvermittler gelöst. Meglumin (Fa. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, M 2004) wird in einer Menge von 0,65 g zugegeben. Die vollständige Lösung der Kristalle erfolgt auf einem Magnetrührer mit Wärmeplatte bei max. 37 °C. Die klare Lösung wird über einen Filter (Minisart, Fa. Sartorius) in Zentrifugenröhrchen (Polystrol, Fa. Greiner) filtriert. Die Aufbewahrung der Stammlösung erfolgt im Kühlschrank. Aus der Stammlösung werden die für die Behandlung

notwendigen Konzentrationen unmittelbar vor der Verabreichung hergestellt. Die Applikation erfolgt nach einer Erwärmung auf Zimmertemperatur.

3.4. Experimente

3.4.1. Kontrollgruppe K0

Die Kontrollgruppe dient zur Erfassung des zeitlichen Verlaufes und der Dosisabhängigkeit der Strahlenreaktion der Harnblase. Es werden Gruppen zu jeweils 10 Tieren mit 13, 16, 18, 20 bzw. 23 Gy bestrahlt.

Um das individuelle Ausgangsvolumen der Blase für jedes Tier zu ermitteln, werden 3 bis 4 Kontrollmessungen vor der Bestrahlung durchgeführt. Der daraus berechnete individuelle Mittelwert gilt als Ausgangswert V_0 . Weitere Messungen erfolgen von Tag 1 bis 30 im Abstand von 3-4 Tagen, ab Tag 30 im Abstand von 4-5 Wochen. Das Körpergewicht wird jeweils bei der zystometrischen Messung dokumentiert.

3.4.2. Plazebogruppe P0

In der Plazebogruppe wird der Einfluss der intravesikalen Applikation von 0,9 %iger NaCl-Lösung auf die Blasenfunktion untersucht. Hierzu werden die Tiere nach dreimaliger Vormessung bestrahlt und bei positiver Reaktion 0,1 ml 0,9 %ige NaCl-Lösung intravesikal appliziert.

3.4.3. Behandlungsversuche

Fragestellung dieser Untersuchungen ist, ob eine Behandlung mit ASS oder Indomethazin zu verschiedenen Zeitpunkten nach Bestrahlung eine Auswirkung auf die chronische Phase der Strahlenreaktion hat. Dabei erfolgt die Applikation der Medikamente systemisch (intraperitoneal) oder lokal (intravesikal) in verschiedenen Dosen bzw. Konzentrationen.

Eine Übersicht über die Versuchsprotokolle gibt Tabelle 10. Bei gestaffelten Strahlendosen werden 15, 17, 19, 21 und 24 Gy appliziert, jede Dosisgruppe besteht aus 10 Tieren.

Tabelle 10: Bestrahlungsdosis der einzelnen Versuche

Versuchsnummer	Bestrahlungsdosis in Gy
A1, A2, A3, A4, A5, A6	15, 17, 19, 21, 24
A7, A8, A9, A10	15, 17, 19, 21, 24
A11	15, 17, 19, 21, 24
L12, L13	15, 17, 19, 21, 24
C14, C15, C16, C17, C18	20

3.4.3.1. Applikation in der akuten Phase

3.4.3.1.1. Applikation bei manifester Reaktion (A11)

Die zystometrischen Messungen erfolgen von Tag 1-30 im üblichen Abstand von 3-4 Tagen, ab Tag 30 im Abstand von 4-5 Wochen. Eine Behandlung erfolgt von Tag 1-30 bei einer Verminderung des Blasenvolumens auf ≤ 50 % des individuellen Kontrollwertes. Der Behandlungsmodus ist in Tabelle 10 aufgeführt.

Die behandelten Tiere werden jeweils an dem der Behandlung folgenden Tag erneut einer Zystometrie unterzogen und bei Werten $V_{10} \leq 50$ % gegebenenfalls erneut behandelt.

3.4.3.1.2. Prophylaktische Applikation in der akuten Phase (A1-A10)

Diese Versuche dienen ursprünglich der Untersuchung von Möglichkeiten zur Beeinflussung der akuten Strahlenreaktion der Harnblase durch ASS. Diese Ergebnisse werden an anderer Stelle veröffentlicht (EHME 1998; KOI 2001). In der vorliegenden Arbeit werden diese Versuche weitergeführt, um die Auswirkungen der jeweiligen Behandlung (mit ASS bzw. Indomethazin) in der akuten Phase auf den Verlauf der chronischen Phase zu untersuchen.

Alle Versuche werden in der akuten Phase der Strahlenreaktion, d. h. von Tag 1-30, zweimal pro Woche gemessen. Ab Tag 30 erfolgen die Messungen im 4-5-wöchigen Abstand. Die entsprechenden Behandlungsprotokolle sind in Tabelle 11 festgehalten.

Tabelle 11: Versuchsansatz mit der dazugehörigen Dosierung des jeweiligen Medikamentes, der Darreichungsform und dem Zeitpunkt der Applikation

Versuchsnummer	Strahlendosis	Medikament	Applikation	Dosis/ Konzentration	Behandlungszeitpunkt
A1	gestaffelt	ASS	systemisch	112,5 mg/kg	Tag 0-16, täglich
A2	gestaffelt	ASS	systemisch	112,5 mg/kg	Tag -6-16, täglich
A3	gestaffelt	ASS	systemisch	75 mg/kg	Tag 0-16, täglich
A4	gestaffelt	ASS	systemisch	75 mg/kg	Tag -6-16, täglich
A5	gestaffelt	ASS	systemisch	112,5 mg/kg	Tag -6-16, jeden 2. Tag
A6	gestaffelt	ASS	systemisch	112,5 mg/kg	Tag 0-16, jeden 2. Tag
A7	gestaffelt	ASS	intravesikal	5 mg/ml	Tag -6-16, täglich
A8	gestaffelt	ASS	intravesikal	5 mg/ml	Tag 0-16, täglich
A9	gestaffelt	ASS	intravesikal	10 mg/ml	Tag -6-16, täglich
A10	gestaffelt	ASS	intravesikal	10 mg/ml	Tag 0-16, täglich
A11	gestaffelt	ASS	systemisch	112,5 mg/kg	bei positiver Reaktion von Tag 1-30
L12	gestaffelt	ASS	systemisch	112,5 mg/kg	$V_{10} < 75\%$ bei 30 % der Tiere
L13	gestaffelt	ASS	systemisch	75 mg/kg	„
C14	20 Gy	ASS	systemisch	75 mg/kg	bei positiver Reaktion ab Tag 30, Kontrolle nach 24, 48, 72 h
C15	20 Gy	ASS	intravesikal	10 mg/ml	„
C16	20 Gy	ASS	systemisch	112,5 mg/kg	„
C17	20 Gy	Indometh.	intravesikal	6,25 mg/ml	„
C18	20 Gy	Meglumin	intravesikal		„

3.4.3.2. Applikation in der Latenzphase vor der chronischen Reaktion

Bei den Versuchen L12 und L13 wird jeweils mit 15, 17, 19, 21 und 24 Gy bestrahlt. Der Behandlungsbeginn wird auf einen Zeitpunkt festgelegt, an welchem mindestens 30 % der im Versuch stehenden Tiere eine Verminderung des Blasenvolumens auf 75 % des Ausgangswertes zeigen. Die Applikation der ASS-Lösung erfolgt bei L12 von Tag 166-185, bei Versuch L13 von Tag 67-108.

3.4.3.3. Applikation bei manifester Reaktion in der späten Phase (C14-18)

Die Tiere des Versuches C14-18 werden einer Bestrahlung mit 20 Gy unterzogen. Die Messungen in der akuten Phase erfolgen in 3-4-tägigem Abstand, weitere Messungen in der chronischen Phase werden in diesem Versuch in 14-tägigen Abständen durchgeführt. Die Behandlung erfolgt ab Tag 30 bei einer Verminderung des Blasenvolumens unter 50 % des Ausgangswertes und wird bis zum Versuchsende durchgeführt. Dabei werden Gruppen von je 10 Tieren intravesikal mit Meglumin, Indomethazin oder ASS behandelt. Indomethazin wird in der Konzentration von 6,25 mg/ml intravesikal verabreicht. Die Tiere der Versuche C14 und C16 erhalten eine Dosis von 75 mg/kg bzw. 112,5 mg/kg ASS, welche systemisch verabreicht wird. Einer weiteren Gruppe C15 mit jeweils 10 Tieren wird bei positiver Reaktion ASS intravesikal in einer Konzentration von 10 mg/ml instilliert.

Der Behandlung folgen Kontrollmessungen im Abstand von 24, 48 und 72 h; die Behandlung selbst erfolgt täglich bis ein Anstieg über 0,5 V_0 zu verzeichnen ist. Der Mittelwert aus 3 Vormessungen entspricht 100 % und wird als Ausgangsvolumen V_0 bezeichnet.

3.5. Statistische Auswertung

Die Analysen der Versuchsergebnisse werden mit dem Statistical Analysis System (SAS, SAS Institute Inc., Version 6.11.) durchgeführt.

Es erfolgt eine Berechnung der Mittelwerte, der Standardabweichung bzw. des Standardfehlers für die einzelnen Versuche. Vergleiche zwischen Gruppen werden mit dem Student's t-Test durchgeführt. Als statistisch signifikant gelten p-Werte $\leq 0,05$.

Zur Analyse von Dosis-Effekt-Beziehungen wird die Probit-Analyse eingesetzt, die auf dem prozentualen Anteil positiv reagierender Tiere für jede Dosisgruppe unter Einbeziehung der eingesetzten Tierzahl beruht. Es wird eine logarithmische Verteilung zu Grunde gelegt (Logit-Analyse). Als positive Reaktion gilt eine Reduktion des Blasenvolumens auf 50 % des Ausgangswertes. Für die Tiere, die vorzeitig aus dem Versuch ausgeschieden sind, wurde die Wahrscheinlichkeit einer Reaktion mittels Kaplan-Meier Methode ermittelt. Zu den Dosis-Effekt-Kurven werden auch die ED_{50} -Werte und die dazugehörigen Standardabweichungen (σ) ermittelt. Die ED_{50} stellt diejenige Dosis dar, bei der bei 50 % der Tiere eine positive Reaktion zu erwarten ist. Ein Vergleich verschiedener Dosis-Effekt-Kurven wird mit Hilfe

des Maximum-Likelihood-Chi-Quadrat-Testes durchgeführt; hierzu wird kein Schwellenwert angenommen.

Varianzanalysen (ANOVA) werden ebenfalls mit Statistical Analysis System (SAS, SAS Institute Inc., Version 6.11.) durchgeführt, hier wird die Prozedur GLM (General linear models) verwendet.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung der Harnblasenspeicherfunktion

Die Zystometrie beschreibt das Verhältnis zwischen intravesikalem Druck und Blasenvolumen. Eine typische zystometrische Kurve eines unbehandelten Kontrolltieres unter den in Abschnitt 3.2.3.2. erläuterten Bedingungen zeigt Abbildung 8.

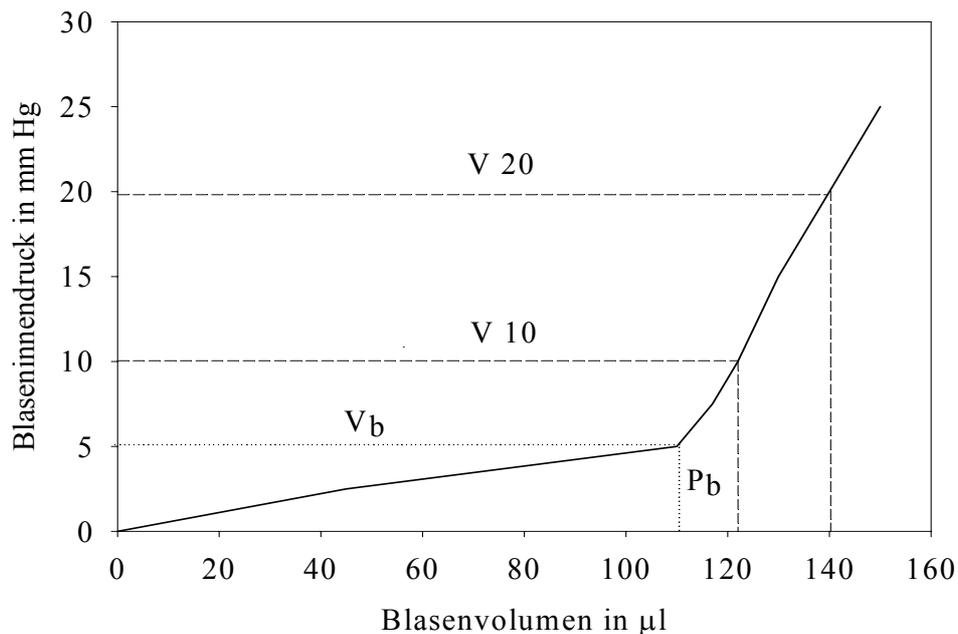


Abbildung 8: Änderung des intravesikalen Druckes unter transurethraler Füllung der Harnblase einer unbehandelten Maus.

Die Harnblase wird mit 0,9 %iger NaCl-Lösung mit einer Rate von 0,1 ml/min gefüllt. Die Punkte V_b und p_b definieren die Grenzen der nahezu isotonischen Dehnung. V_{10} bzw. V_{20} ist das entsprechende Volumen der Blase bei 10 bzw. 20 mm Hg. Von diesen Werten muss das intrasystemische Volumen (siehe 3.2.3.) abgezogen werden, um das wahre Blasenvolumen zu erhalten.

Die Kurve zeigt zwei Abschnitte unterschiedlicher Steilheit. Die zu Beginn der Blasenfüllung auftretende, nahezu isotonische Dehnung der Harnblasenwand bei steigendem Volumen spiegelt sich in dem flachen Teil der Kurve wieder. Dieser Teil entspricht der physiologischen Sammelphase der Blase. Während dieser Phase kommt es zu einer Umordnung der Bestandteile der Blasenwand; im wesentlichen bedeutet das eine Abflachung des Urothels und eine Parallelisierung der Muskelfasern (HICKS 1975). Ab einem Volumen von ca. 100-120 µl kommt es zur progressiven Zunahme des Widerstandes der Blasenwand, die sich im zweiten, steilen Teil der Kurve widerspiegelt. Bei Überschreitung eines bestimmten Schwellen-

volumens von ca. 30 mm Hg (bei einem Katheterdurchmesser von 0,6 mm) kommt es zum Auslaufen der Kochsalzlösung entlang des Katheters und einem plötzlichen Abfall des Druckes, welcher in der Abbildung nicht dargestellt ist.

Die Beschreibung der Blasenfunktion erfolgt durch die ermittelten Volumina V_{10} und V_{20} bei einem Druck von 10 und 20 mm Hg, wobei eine Korrektur des Druckverlustes in den nicht-druckresistenten Bestandteilen des Messaufbaus nötig ist (intrasystemisches Volumen: $15 \mu\text{l}/10 \text{ mm Hg}$, siehe 3.2.3.).

4.2. Charakterisierung der akuten und chronischen Strahlenreaktion der Harnblase

(Kontrollversuch K0)

Die Tiere des Kontrollversuches werden einer Bestrahlung mit Dosen von 13, 16, 18, 20 und 23 Gy unterzogen, um den zeitlichen Verlauf sowie die Dosisabhängigkeit der Strahlenreaktion in den einzelnen Phasen zu ermitteln. Vor Beginn der Bestrahlung wird durch 3 Vormessungen das durchschnittliche Blasenvolumen ermittelt. Dieser Mittelwert entspricht 100 % und wird als Ausgangsvolumen V_0 bezeichnet. Abbildung 9 zeigt eine Druck-Volumen-Kurve einer bestrahlten Maus im Verlauf der Strahlenreaktion.

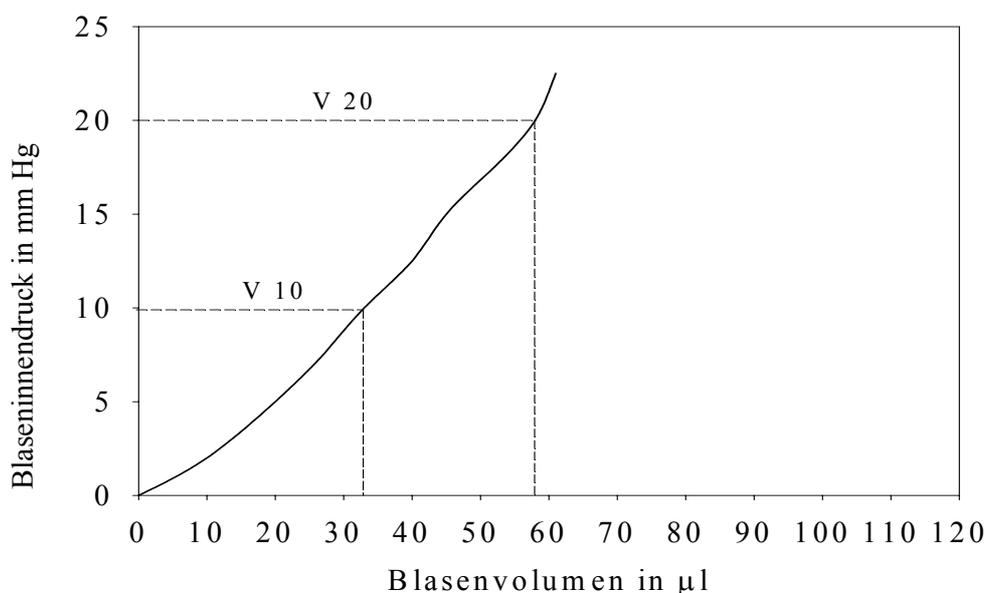


Abbildung 9: Typische Druck-Volumen-Kurve einer Maus mit einer positiven Strahlenreaktion.

In der Abbildung ist eine deutliche Reduktion der V_{10} und V_{20} -Werte erkennbar, die Dehnungsfähigkeit und damit die Speicherkapazität der Harnblase ist stark vermindert.

Die Strahlenreaktion der Harnblase äußert sich in einer Verminderung der Speicherkapazität. Diese drückt sich in einer Verkürzung des initialen, flachen Kurventeils aus. Der zweite Abschnitt der Kurve ist von der Bestrahlung nicht betroffen. Als positive Strahlenreaktion gilt die Verminderung des Blasen Volumens um mindestens 50 % von V_0 .

4.2.1. Zeitlicher Verlauf

Die akute Strahlenreaktion tritt bei der Maus innerhalb des ersten Monats nach Bestrahlung auf und ist in der Regel vollständig reversibel. Nach Tag 30 auftretende Reaktionen gelten als chronische Strahlenfolgen.

Das Absinken der Blasenkapazität in der akuten Phase ist beim einzelnen Tier nur sehr kurz zu beobachten und dauert ca. 3-6 Tage (DÖRR 1992). Es tritt bei den einzelnen Tieren zeitlich versetzt auf. Demzufolge wird der Mittelwert der Blasenkapazität in jeder Dosisgruppe hauptsächlich von nicht reagierenden Tieren bestimmt. In Abbildung 10A-E sind die relativen V_{10} -Werte als Mittelwerte der einzelnen Tiere pro Dosispunkt in Abhängigkeit von der Zeit nach Bestrahlung dargestellt.

Für beide Phasen der akuten Reaktion (siehe 2.4.2.4.) sind die Latenzzeiten unabhängig von der Dosis. Die mit Hilfe der Varianzanalyse ermittelten p-Werte für die 1. und 2. Welle der akuten Reaktion betragen 0,33 und 0,14. Aufgrund dieser Dosis-Unabhängigkeit kann man für die Darstellung der neu diagnostizierten Reagenten im zeitlichen Verlauf (Abbildung 11) die einzelnen Dosisgruppen zusammenfassen. Hier sind zwei Maxima zu erkennen. Das erste Maximum findet sich am Tag 6 p. irr., ein zweiter Anstieg der Anzahl neuer Reagenten wird am Tag 26 p. irr. verzeichnet. Die geringste Frequenz neuer Reagenten tritt am Tag 16 p. irr. auf. Diese Daten weisen auf die Auftrennung der akuten Strahlenreaktion in 2 Wellen hin, die im vorliegenden Datensatz jedoch keine statistische Signifikanz erreicht. Der Trennungspunkt wird in der Analyse eines umfassenden Datensatzes mit Tag 15/16 festgelegt; in dieser Analyse ist die Auftrennung signifikant (DÖRR u. BECK-BORNHOLDT 1999). Für die Auswertung der vorliegenden Ergebnisse wird diese Trennung übernommen, d.h. der 1. Abschnitt der akuten Phase erstreckt sich definitionsgemäß von Tag 1-15, der zweite Abschnitt von Tag 16-30.

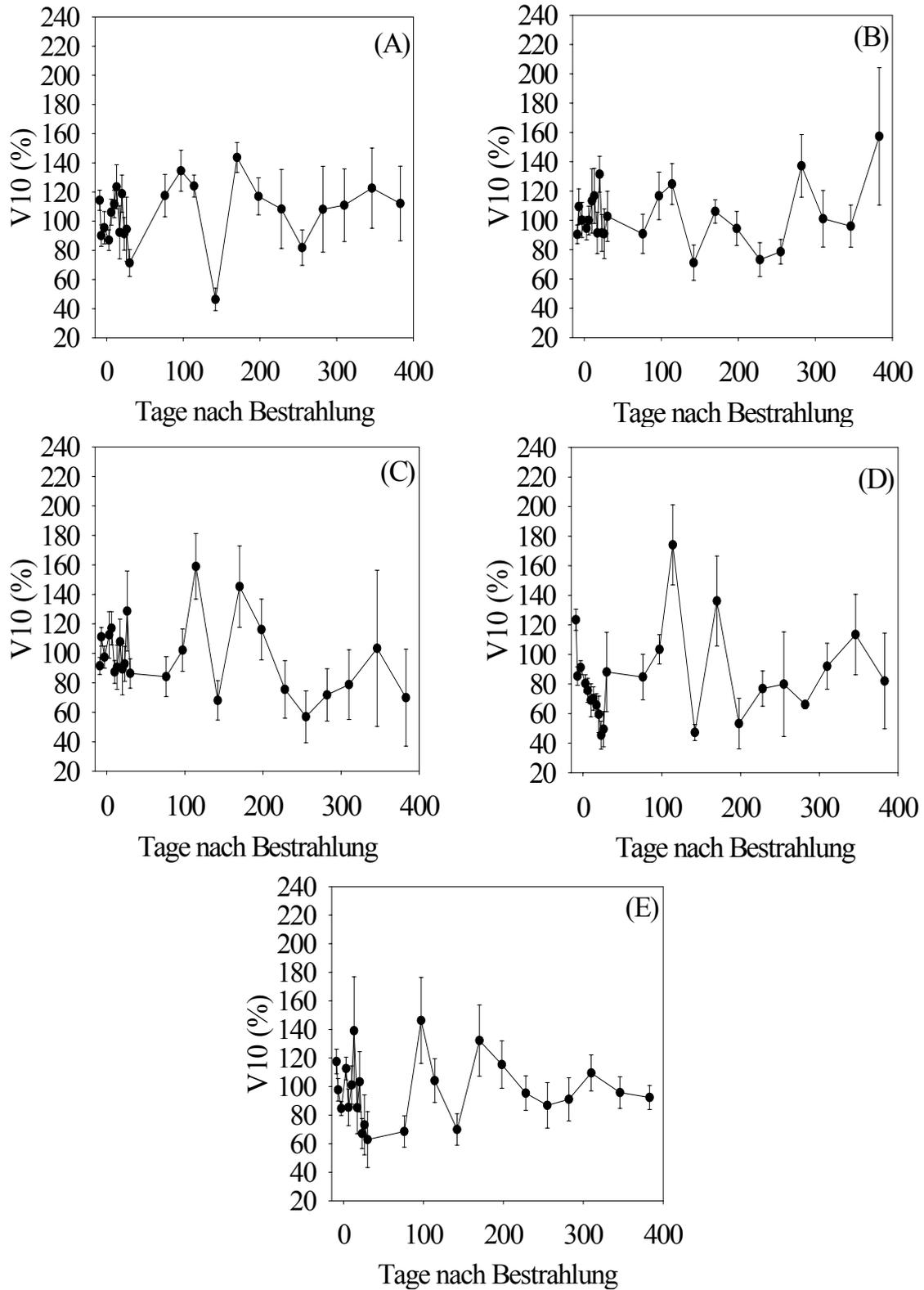


Abbildung 10: Verlauf der relativen V10-Werte des Blasenvolumens.

Die Bestrahlung erfolgt mit 13, 16, 18, 20 bzw. 23 Gy (Abbildung 10A-E), jeder Dosispunkt ist mit 10 Tieren besetzt. Die Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichung.

Der akuten Phase folgt eine dosisabhängige Latenzzeit, an die sich die chronische Phase mit einer erneuten, progressiven Verminderung der Speicherkapazität anschließt. Im Verlauf der chronischen Phase der Strahlenreaktion sind im vorliegenden Datensatz keine neuen Reagenten nach Tag 282 p. irr. zu beobachten. Mit steigender Dosis kommt es zur Verkürzung der Latenzzeit. Dieser Zusammenhang ist nicht linear (DÖRR u. BENTZEN 1999), eine genaue Analyse ist anhand des vorliegenden Datensatzes nicht möglich.

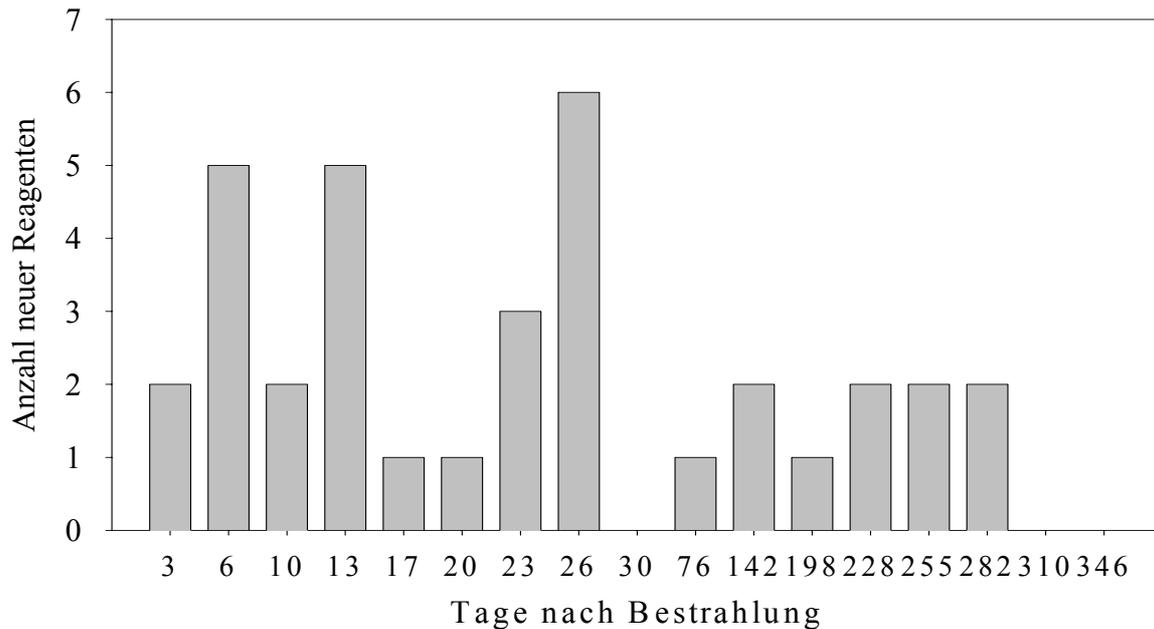


Abbildung 11: Auftreten neuer Reagenten im zeitlichen Verlauf nach der Bestrahlung. Für die Darstellung der Anzahl neuer Reagenten werden die Tiere aller Dosisgruppen zusammengefasst. In der chronischen Phase treten nach Tag 282 keine neuen Reagenten mehr auf. Die abschließende zystometrische Untersuchung findet am Tag 346 nach der Bestrahlung statt.

4.2.2. Dosisabhängigkeit

Die Dosisabhängigkeit wird getrennt für die einzelnen Phasen der Strahlenreaktion untersucht und kann in Form von Dosis-Effekt-Kurven dargestellt werden. Als positive Strahlenreaktion gilt dabei eine Verminderung der Blasenspeicherkapazität um 50 % gegenüber dem Ausgangsvolumen V_0 . Die ED_{50} ist die Dosis, bei der bei 50 % der Tiere eine positive Reaktion zu erwarten ist.

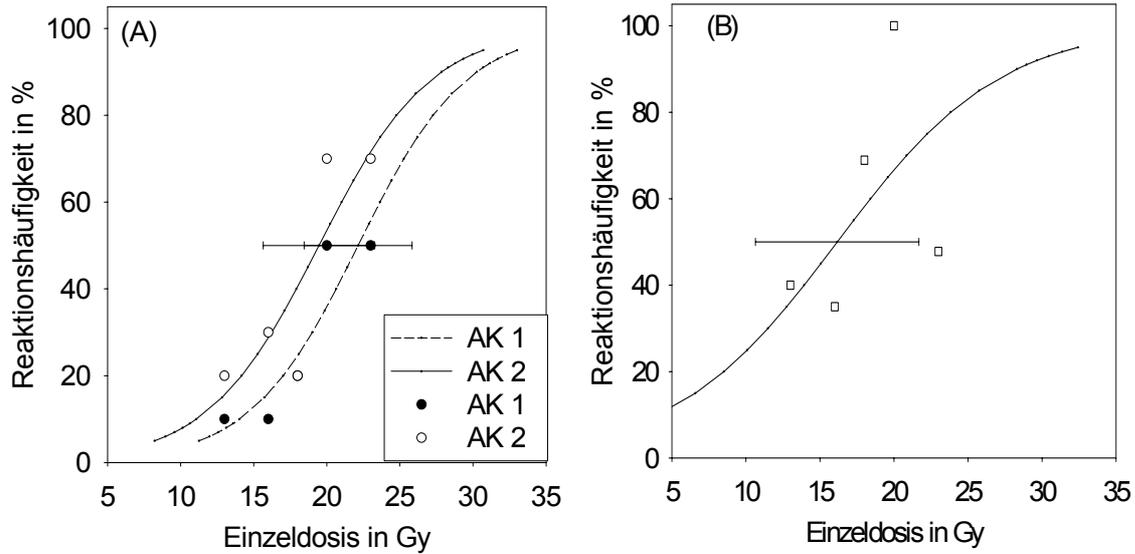


Abbildung 12: In Abbildung (A) sind die Dosis-Effekt-Kurven für die 1. (AK1) und 2. Welle (AK2) der akuten Reaktion vergleichend dargestellt. Für die Dosispunkte 13, 16, 18, 20 und 23 Gy werden die Frequenzen der Reagenten anhand der Symbole für die akute Phase I und für die akute Phase II dargestellt. Der Verlauf der Dosis-Effekt-Kurve für die chronische Reaktion wird in Abbildung (B) gezeigt.

Pro Dosispunkt werden 10 Tiere bestrahlt, der entsprechende Datenpunkt ist dargestellt. Die Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichung der ED₅₀.

Die ED₅₀-Werte mit der Standardabweichung σ für die 1. Welle und 2. Welle der akuten Phase liegen bei 22,1 Gy ($\sigma=3,7$) und 19,5 Gy ($\sigma=3,8$). Die p-Werte für die Dosisabhängigkeit der Reaktion betragen 0,0148 und 0,0089. Die Dosis-Effekt-Kurven für beide Phasen der akuten Reaktion und für die chronische Reaktion sind in Abbildung 12 (A) und (B) dargestellt. Das Ausmaß der späten Störungen ist ebenfalls dosisabhängig (Abbildung 12B). Für die chronische Phase beträgt die ED₅₀ 16,1 Gy ($\sigma=5,5$), der p-Wert für die Dosisabhängigkeit liegt bei 0,0052.

4.2.3. Zusammenhänge zwischen den einzelnen Reaktionsphasen

In der 1. Welle der akuten Phase reagieren 14 Tiere (28 %), in der 2. Welle reagieren 21 Tiere (42 %). Insgesamt reagieren 8 Tiere in beiden Phasen der akuten Reaktion. Diese Verteilung auf die einzelnen Phasen der akuten Reaktion ist in Abbildung 13 dargestellt.

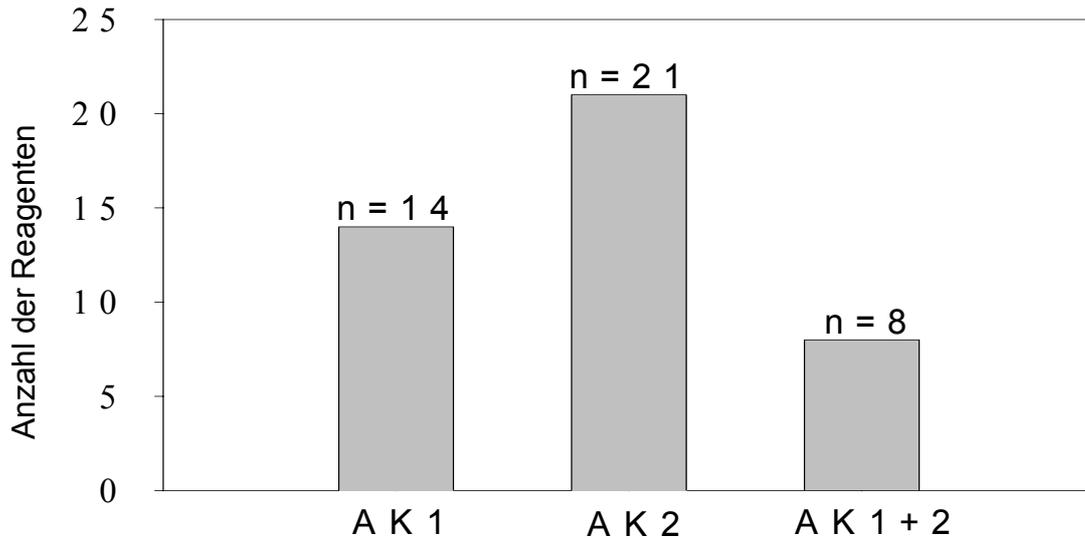


Abbildung 13: Darstellung der Verteilung der Reagenten in der akuten Phase.

Von den 14 in der AK1 auftretenden Reagenten zeigen 4 Tiere nur in der AK1 eine Reaktion, die weiteren Tiere reagieren auch in anderen Phasen des Versuches. Gleiches gilt für die AK2: Hier reagieren von 21 Tieren 11 Tiere ausschließlich in der AK2. Eine Verminderung des Blasenvolumens um 50 % in beiden Phasen der akuten Reaktion zeigen 8 Tiere.

Eine detaillierte Darstellung der 20 Reagenten in der chronischen Phase zeigt Abbildung 14.

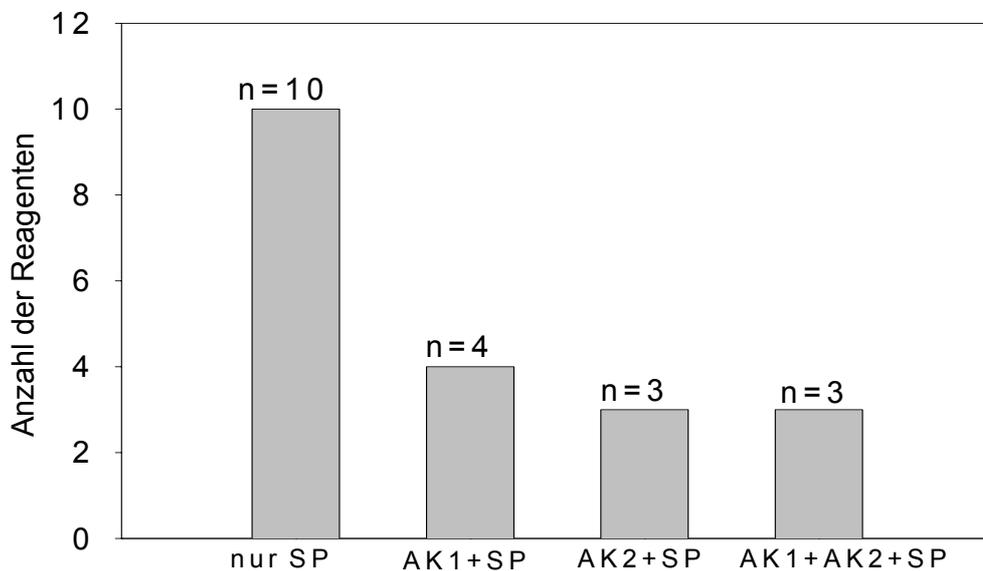


Abbildung 14: Reagenten der Spätphase und ihre Beteiligung an anderen Phasen der Strahlenreaktion.

Die Abbildung zeigt die Häufigkeit der Reagenten in der Spätphase in Abhängigkeit von der Reaktion in den akuten Phasen. Die einzeln dargestellten Säulen veranschaulichen die Anzahl an Reagenten, die nur in der Spätphase, die in der akuten Phase I oder II und in der Spätphase und die in allen Phasen der Strahlenreaktion reagieren.

Eine alleinige Reaktion in der chronischen Phase zeigen 10 Tiere. 4 Tiere zeigen nach einer Verminderung des Blasenvolumens in der akuten Phase I eine weitere Reaktion in der Spätphase. Bei 3 Tieren tritt eine Reaktion in der akuten Phase II und in der Spätphase auf. Ebenfalls 3 Tiere zeigen in allen drei Phasen der Strahlenreaktion eine Verminderung der Speicherkapazität.

In einer statistischen, multivariaten Auswertung ist eine deutliche Abhängigkeit der einzelnen Phasen voneinander zu erkennen. Die Reaktion in der 2. Welle der akuten Phase ist signifikant abhängig von der 1. Welle (ANOVA, $p=0,042$). Die Spätphase der Strahlenreaktion ist sowohl von der 1. Welle ($p=0,017$) wie auch von der 2. Welle ($p=0,034$) der akuten Phase abhängig. Die Auswertung der wenigen Reagenten dieses Versuches bestätigt die Resultate einer umfassenden Analyse von DÖRR u. BECK-BORNHOLDT (1999).

4.2.4. Gewichtsverlauf und Nebenwirkungen

Eine Störung des Allgemeinbefindens manifestiert sich bei Mäusen vor allem in Form einer Gewichtsabnahme. Um den Einfluss der Bestrahlung auf den Allgemeinzustand zu kontrollieren, werden deshalb die Gewichtsverläufe analysiert (Abbildung 15). Ausgangswert (100 %) ist der Mittelwert aus den Werten des Körpergewichtes der Tiere von den 3 Vormessungen vor der Bestrahlung.

Die Gewichtsverläufe unterliegen naturgemäß Schwankungen. Eine systematische Abhängigkeit von der Bestrahlung ist nicht zu erkennen. Am 3. Tag nach der Bestrahlung erreicht der Durchschnitt der Tiere der Dosisgruppen mit 13, 16, 18 und 23 Gy das niedrigste Körpergewicht. In der Dosisgruppe 20 Gy sinkt der Wert stetig bis zum Tag 31. Nach dem Ablauf der akuten Phase steigt das Körpergewicht wieder an. Bei einigen Tieren wird im Rahmen einer starken Blasenreaktion eine drastische Gewichtsabnahme ($> 20\%$) beobachtet, die z.T. mit einem verminderten Allgemeinzustand und stark gestäubten Fell einhergeht. Diese Tiere werden aus dem Versuch genommen.

Vereinzelte Tiere zeigen bei der Zystometrie eine Makrohämaturie. Dies betrifft in der Regel solche Tiere, bei denen bereits in vorherigen Messungen eine starke Blasenreaktion festgestellt wird. In denjenigen Fällen, in denen diese wiederholt bei aufeinanderfolgenden Zystometrien auftritt werden die Tiere ebenfalls aus dem Versuch genommen.

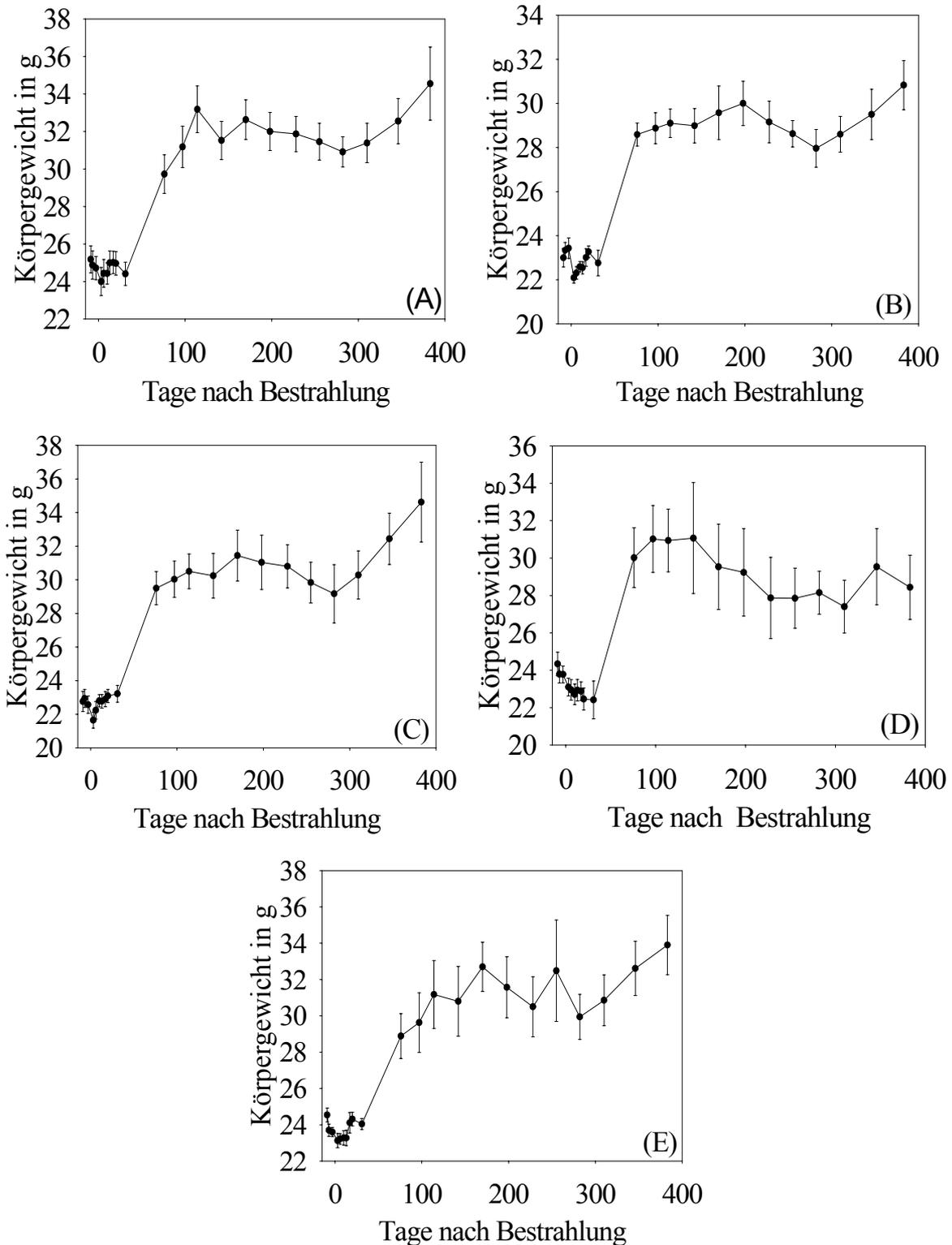


Abbildung 15: Gewichtsverläufe der einzelnen Dosisgruppen des Kontrollversuches.

Die Gewichtsverläufe werden bei jeder Messung dokumentiert. Zur graphischen Darstellung wird aus den Werten aller Tiere pro Dosispunkt der Mittelwert gebildet und gegen die Zeit aufgetragen. Die Tiere werden mit 13 Gy (A), 16 Gy (B), 18 Gy (C), 20 Gy (D) und 23 Gy (E) bestrahlt. Deutlich erkennbar ist in jeder Dosisgruppe der Anstieg des Gewichtes nach der akuten Phase.

4.3. Behandlungsversuche

Bei diesen Versuchen werden die einzelnen Tiere grundsätzlich erst bei Auftreten einer positiven Reaktion, d.h. bei einer Verminderung der Speicherkapazität unter 50 % des Ausgangsvolumens, behandelt. Ziel ist stets eine Modulation der in der Spätphase auftretenden Strahlenreaktion.

4.3.1. Natriumchloridlösung (Placebogruppe P0)

Dieser Versuch dient als Kontrolle für die in der akuten Phase intravesikal behandelten Tiere. Die Bestrahlung erfolgt mit 20 Gy. Bei Auftreten einer positiven Strahlenreaktion zwischen Tag 1-15 (akute Phase I) bzw. Tag 16-30 (akute Phase II) erfolgt die intravesikale Applikation von 0,9 %iger NaCl-Lösung. Zur Untersuchung des weiteren Verlaufes werden die Tiere im Abstand von 24, 48 und 72 h erneut zystometriert.

Bei diesem Versuch kommt es aufgrund eines Narkoseproblems zu signifikanten Verlusten, so dass nur eine begrenzte Anzahl an Tieren in der akuten Phase untersucht wird. In der akuten Phase I werden 15 Tiere behandelt, in der akuten Phase II 13 Tiere. Die Zahl der durchgeführten Zystometrien ist in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12: Anzahl der jeweils zystometrierten Tiere in den entsprechenden Abständen von 24, 48 und 72 h nach der Behandlung.

Zeit nach Bestrahlung	Anzahl der Zystometrien in AK1	Anzahl der Zystometrien in AK2
24 h	15	13
48 h	4	6
72 h	2	3

Die zystometrische Untersuchung der Tiere 24 h nach der Instillation von NaCl zeigt eine Zunahme der Blasenkapazität. In der akuten Phase I kommt es zu einer Zunahme von durchschnittlich 15 µl und in der akuten Phase II von durchschnittlich 11 µl. Dies entspricht 14 bzw. 12 Prozentpunkten. Diese Zunahme erweist sich als signifikant. Nach 48 h ist jedoch eine Verminderung des Blasen volumens gegenüber dem Wert vor der Instillation von NaCl feststellbar. Nach 72 h ist der Wert in der akuten Phase I noch erniedrigt, für die akute Phase II ist ein deutlich erhöhter Wert feststellbar. Die geringe Anzahl der zu diesem Zeitpunkt vor-

liegenden Messungen lässt jedoch keine definitiven Aussagen zu. Die Änderung der Blasenkapazität ist in Abbildung 16 dargestellt.

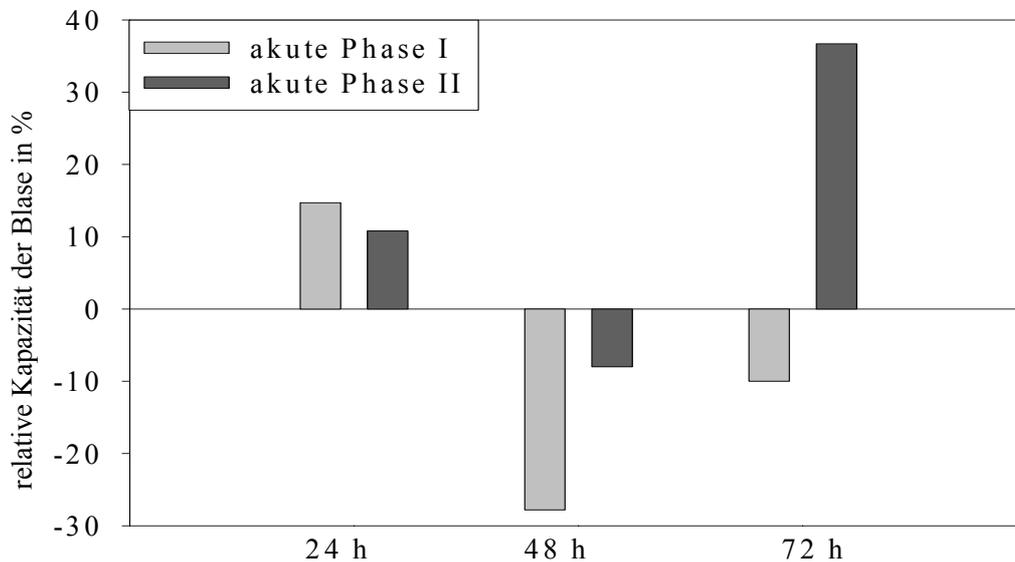


Abbildung 16: Änderung der Blasenkapazität nach 24, 48 und 72 h in der akuten Phase I und II.

Den Tieren wird bei einer positiven Reaktion 0,9 %ige NaCl-Lösung intravesikal verabreicht. Der Anstieg der Speicherkapazität in der akuten Phase II nach 72 h kann auf eine „spontane“ Heilung hinweisen. Diese Möglichkeit besteht aufgrund der Reversibilität und der kurzen Dauer der Veränderungen in der akuten Phase.

Nach 24 h führt die Behandlung mit NaCl in der akuten Phase I bei 9 von 15 Tieren (60 %), in der akuten Phase II bei 4 von 13 Tieren (31 %) zur „Heilung“, d.h. einem Anstieg des Blasenvolumens auf ≥ 50 % des individuellen Kontrollwertes. Nach 48 h ist eine Heilung nicht mehr zu verzeichnen, die Blasenkapazität ist vermindert. Die nach 72 h ermittelten zystometrischen Werte können ein Ausdruck einer beginnenden spontanen Heilung unabhängig von der Behandlung sein.

4.3.2. Applikation vor bzw. in der akuten Phase

4.3.2.1. Applikation von ASS bei manifester Akutreaktion (A11)

Es werden 5 Gruppen von jeweils 20 Tieren bestrahlt. Die Bestrahlung erfolgt mit 15, 17, 19, 21 und 24 Gy.

Beim Auftreten einer positiven Reaktion in der akuten Phase, d.h. einer Verminderung des Blasenvolumens auf $\leq 50\%$ des Ausgangswertes innerhalb der ersten 30 Tage, werden die Tiere mit ASS behandelt. Die intraperitoneal applizierte ASS-Dosis beträgt 112,5 mg/kg. 24 h nach der Behandlung wird erneut eine zystometrische Messung durchgeführt, um die Wirkung der Behandlung zu dokumentieren. Die Behandlung mit ASS wird bei einer fortwährenden bzw. in der akuten Phase nochmals auftretenden Verminderung des Blasenvolumens wiederholt und innerhalb der akuten Phase bis zum Anstieg des Blasenvolumens über 50 % des Ausgangswertes fortgesetzt (siehe 3.4.3.1.1.).

Dieser Behandlungsansatz geht davon aus, dass eine Verminderung der Strahlenreaktion in der akuten Phase die Ausbildung einer Reaktion in der chronischen Phase beeinflusst.

4.3.2.1.1. Behandlungserfolge

Insgesamt werden 31 Tiere behandelt, bei denen insgesamt 51 Behandlungen durchgeführt werden. Die Anzahl der notwendigen Behandlungen zeigt Abbildung 17. Als Behandlungserfolg wird jeder Anstieg des Blasenvolumens über 50 % des Ausgangswertes gewertet.

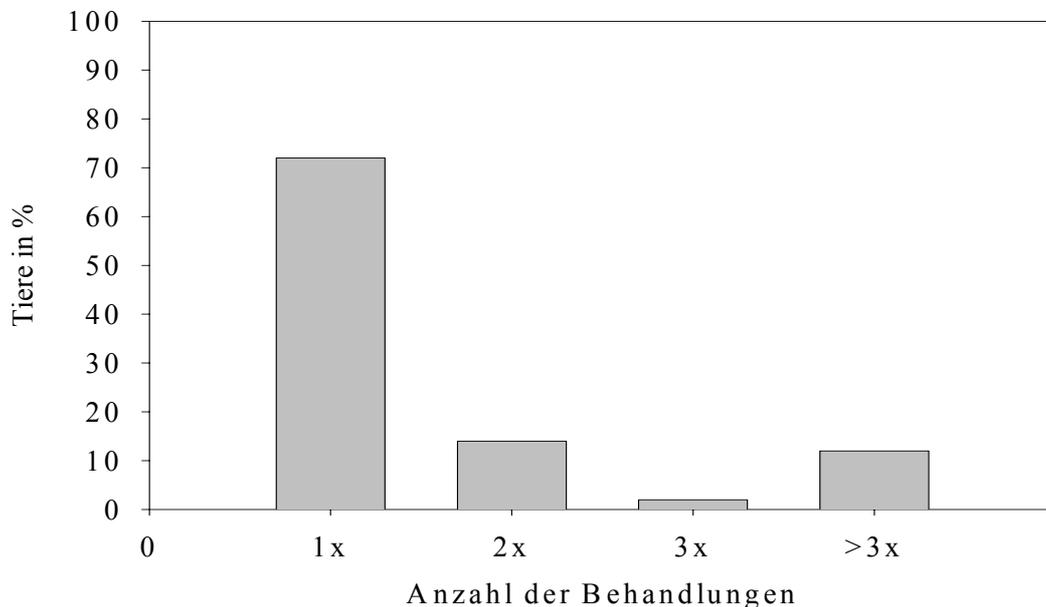


Abbildung 17: Anzahl der durchgeführten Behandlungen an Tieren mit positiver Reaktion. Die Grafik zeigt die Anzahl der notwendigen Behandlungen beim Auftreten einer Reaktion in der akuten Phase. Die Reagenten werden mit 112,5 mg/kg ASS intraperitoneal behandelt. Die Behandlung erfolgt bis zu einer Erhöhung der Blasenkapazität über 50 % des Ausgangswertes.

Eine einmalige Applikation von 112,5 mg/kg ASS führt bei 37 von 51 Behandlungen (72 %) zur Erhöhung der Blasenkapazität auf über 50 % des Ausgangswerts vor der Bestrahlung. Eine zweite Behandlung ist in sieben Fällen (14 %) notwendig. Eine dreimalige Behandlung wird einmal (2 %) eingesetzt, mehr als drei Behandlungen erfolgen bei 6 Tieren (12 %). In der akuten Phase I werden insgesamt 21 Tiere behandelt, davon reagieren 20 Tiere (95 %) bei einer einmaligen Applikation von 112,5 mg/kg ASS mit einer Steigerung des Blasenvolumens über 50 %. Bei einem Tier ist eine zweimalige Behandlung notwendig, um den erwünschten Erfolg zu erzielen.

In der akuten Phase II wird bei 28 Tieren eine Behandlung durchgeführt. In diesem Abschnitt der Strahlenreaktion ist eine einmalige Gabe von ASS in 17 Fällen (61 %) erfolgreich. Eine zweimalige Behandlung wird bei 6 Tieren (21 %) durchgeführt, 1 Tier (4 %) wird dreimal behandelt. Eine Behandlung mehr als dreimal ist in 4 Fällen (14 %) notwendig. Die grafische Darstellung der unterschiedlichen Anzahl an Behandlungen in den beiden Wellen der akuten Phase erfolgt in Abbildung 18.

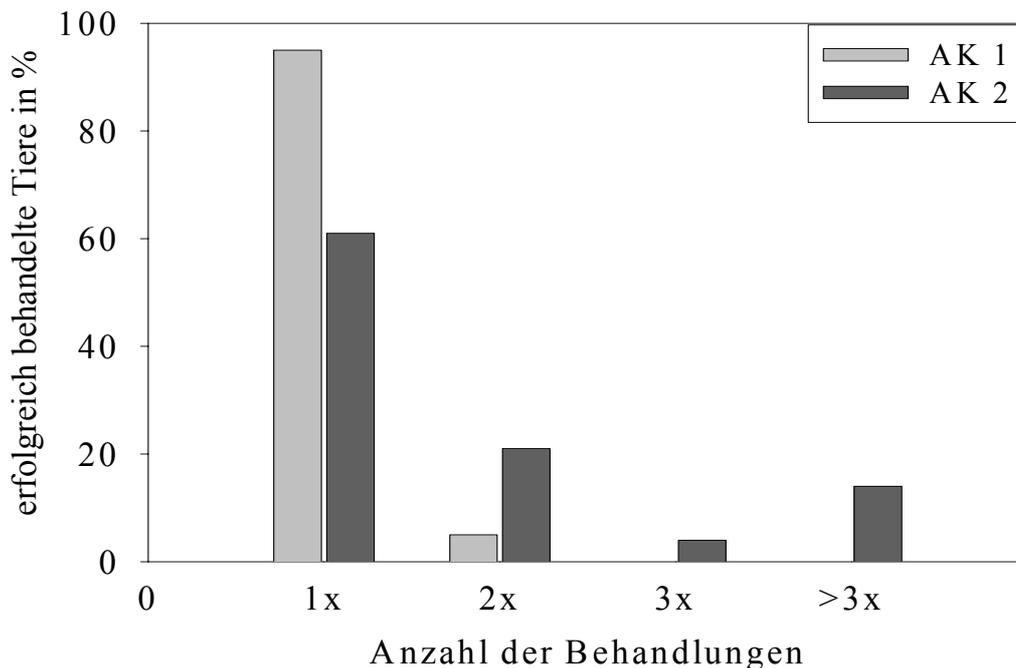


Abbildung 18: Erfolgreich mit 112,5 mg/kg ASS behandelte Tiere.

Die Behandlungserfolge bei systemischer Behandlung mit 112,5 mg/kg ASS zeigen Unterschiede zwischen den beiden Phasen. Die einmalige Behandlung scheint bei Reaktionen zwischen Tag 1-15 erfolgreicher zu sein als dieselbe Behandlung von Tag 16-30.

Eine Behandlung in der akuten Phase I führt zu einem Anstieg des Blasenvolumens innerhalb von 24 h bzw. 48 h. Erfolgt die Behandlung bei einer Reaktion in der akuten Phase II ist die Steigerung der Speicherkapazität nicht in allen Fällen innerhalb von 24 h bzw. 48 h zu erreichen.

Die Behandlung in der akuten Phase I erscheint somit wirksamer als die Behandlung in der akuten Phase II.

4.3.2.1.2. Einfluss der Behandlung auf die Dosis-Wirkungsbeziehung und den Verlauf der Strahlenreaktion

Eine Veränderung der Strahlenreaktion in der 1. Welle der akuten Phase ist aufgrund des Versuchsansatzes nicht festzustellen, und auch nicht zu erwarten, da die Behandlung erst bei einer manifesten Reaktion durchgeführt wird. Es besteht kein signifikanter Unterschied der ED₅₀-Werte der akuten Phase I zwischen Kontroll- und Behandlungsversuch. Die ED₅₀-Werte mit der dazugehörigen Standardabweichung für Kontroll- und Behandlungsversuch sind in Tabelle 13 dargestellt. Der Behandlungseffekt wird bei Betrachtung der Werte für die akute Phase II und die Spätphase sichtbar. Der ED₅₀-Wert der akuten Phase II liegt beim Behandlungsversuch bei 23,4±4,4 Gy und damit signifikant über dem entsprechenden Wert des Kontrollversuches mit 19,5±3,8 Gy (p=0,03). Die Dosis-Effekt-Kurve der akuten Phase II ist gegenüber der Kontrollkurve nach rechts verschoben, d.h. für identische Effekte muss eine höhere Strahlendosis verabreicht werden.

Tabelle 13: Vergleich der ED₅₀-Werte und der Standardabweichung σ der einzelnen Phasen der Strahlenreaktion von Behandlungsversuch A11 und Kontrollversuch K0. Die Steigerung der ED₅₀-Werte ist deutlich erkennbar.

	K0 (Kontrolle) ED₅₀ ± σ	A11 ED₅₀ ± σ	p-Wert
Akute Phase I	22,1 ± 3,7	24,1 ± 8,3	
Akute Phase II	19,5 ± 3,8	23,4 ± 4,4	0,03
Spätphase	16,1 ± 5,5	23,7 ± 5,0	0,002

Für die Spätphase liegt der ED₅₀-Wert für den Behandlungsversuch bei 23,7±5,0 Gy (siehe Tab. 12), gegenüber 16,1±5,5 Gy für den Kontrollversuch. Dieser Unterschied in der Spätphase ist hoch signifikant (p=0.0002). In der Abbildung 19 sind die Dosis-Effekt-Kurven der

Kontrolle und des Behandlungsversuches für die chronische Phase dargestellt. Auch in diesem Fall ist die Kurve des Behandlungsversuches nach rechts verschoben. Diese Verlagerung der Kurve zeigt, dass eine Behandlung mit 112,5 mg/kg ASS bei einer manifesten Reaktion in der akuten Phase zu einer erhöhten Strahlentoleranz der Blase in der chronischen Reaktion führt. Die Werte der akuten Phase II zeigen einen Zusammenhang zwischen einer Behandlung in der akuten Phase I und dem Auftreten von Reagenten in der akuten Phase II. Die ebenfalls auftretende Verminderung der Reagenten in der Spätphase weist auf einen Zusammenhang mit der akuten Phase hin.

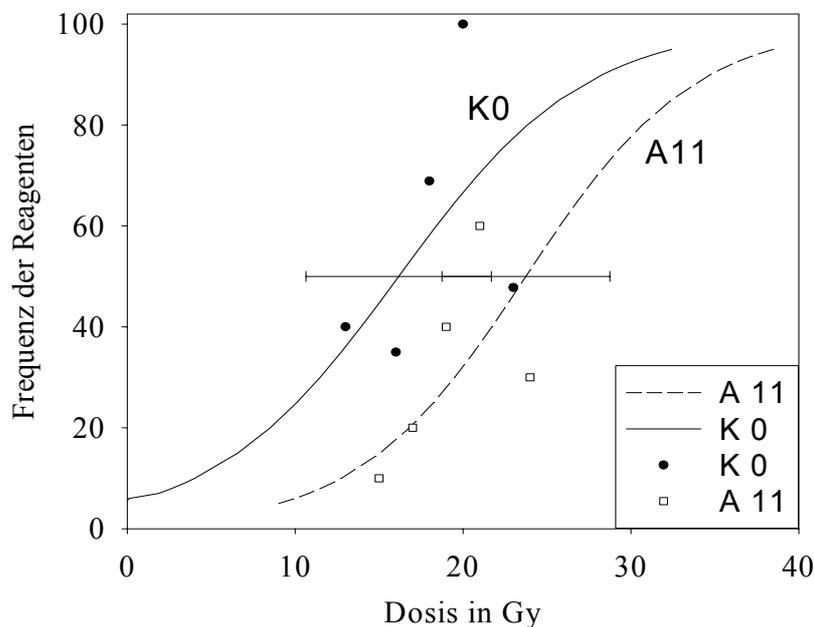


Abbildung 19: Vergleich der DEK für Kontroll- und Behandlungsversuch.

Die Tiere werden mit 112,5mg/kg ASS bei Auftreten einer positiven Reaktion in der akuten Phase behandelt. Es wird deutlich, dass die Kurve des Behandlungsversuches nach rechts verschoben wird, d.h. die Harnblase toleriert eine größere Bestrahlungsdosis bis eine dem Kontrollversuch vergleichbare Anzahl an Reagenten auftritt.

4.3.2.2. Prophylaktische Applikation von ASS

Mittels dieser Versuche werden ursprünglich die Möglichkeiten der Beeinflussung der Harnblase in der akuten Phase untersucht (EHME 1998; KOI 2001). Die Versuche werden nach Ablauf der akuten Phase (ab Tag 30) übernommen und in der vorliegenden Arbeit weitergeführt, um die Auswirkungen der Behandlung in der Akutphase auf die chronische Strahlenreaktion zu untersuchen.

4.3.2.2.1. Systemische Applikation von ASS (A1-A6)

Die Tiere werden mit 15, 17, 19, 21 und 24 Gy bestrahlt. In der akuten Phase werden die Tiere 2x/Woche zystometriert. Ab Tag 30 erfolgen die Messungen im Abstand von 4-5 Wochen.

Die ASS-Behandlung erfolgt systemisch mit verschiedenen Dosierungen und nach verschiedenen Protokollen (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Angegeben sind die Ergebnisse der systemischen Behandlung mit ASS sowie die Behandlungsintervalle mit entsprechender Dosierung bei prophylaktischer Gabe von ASS in der akuten Phase. Die ED₅₀-Werte mit der dazugehörigen Standardabweichung sowie die p-Werte repräsentieren die Werte der chronischen Phase. Auf eine Darstellung der Werte der akuten Phase wird an dieser Stelle verzichtet. Sie sind im Rahmen dieser Arbeit nicht relevant und an anderer Stelle veröffentlicht (EHME 1998; KOI 2001).

Versuchsnummer	ASS-Dosis	Behandlungszeit- raum	ED ₅₀ ± σ	p-Wert (Vergleich zur Kontrolle)
Kontrolle K0			16,1 ± 5,5	
A1	112,5 mg/kg	Tag 0-16, täglich	13,7 ± 4,4	0,2536
A2	112,5 mg/kg	Tag -6-16, täglich	11,1 ± 7,9	0,3395
A3	75 mg/kg	Tag 0-16, täglich	15,5 ± 4,1	0,8255
A4	75 mg/kg	Tag -6-16, täglich	30,6 ± 13,8	0,0113
A5	112,5 mg/kg	Tag -6-16, jeden 2. Tag	20,1 ± 4,8	0,2655
A6	112,5 mg/kg	Tag 0-16, jeden 2. Tag	17,3 ± 3,5	0,7445

Die tägliche bzw. umtägige prophylaktische Behandlung mit ASS führt nicht zu einer deutlichen Beeinflussung der chronischen Phase. Die in Tabelle 14 dargestellten ED₅₀-Werte der Spätphase zeigen bei einem Vergleich keine signifikanten Veränderungen gegenüber der Kontrolle. Eine alleinige Betrachtung der ED₅₀-Werte zeigt eine geringe Erhöhung bei einer Behandlung mit 112,5 mg/kg ASS jeden zweiten Tag. Diese Werte sind jedoch nicht signifikant. Bei einer täglichen Behandlung mit der Dosis 112,5 mg/kg erreichen die ED₅₀-Werte den niedrigsten Stand dieser Versuchsreihe. Eine Erniedrigung der ED₅₀ bedeutet eine vermehrte Strahlenreaktion der Harnblase.

Eine Ausnahme stellt der Versuch A4 dar. Die tägliche, systemische Behandlung mit 75 mg/kg ASS von Tag -6 bis 16 hat eine signifikante Steigerung der ED₅₀ zur Folge. Es kommt zu einer Verschiebung der Dosis-Effekt-Kurve nach rechts, die Blase zeigt somit eine Erhöhung der Strahlentoleranz. Die Aussage dieser Ergebnisse wird jedoch durch die zu geringe Anzahl der noch im Versuch stehenden Tiere relativiert.

4.3.2.2.2. Lokale Applikation von ASS (A7-A10)

Die Tiere dieser Versuche werden mit 15, 17, 19, 21 und 24 Gy bestrahlt und in den üblichen Abständen zystometrisch untersucht (siehe 4.5.2.1.1.). Der Behandlungsmodus ist in Tabelle 15 dargestellt, die ASS-Lösung wird intravesikal verabreicht.

Tabelle 15: Die ASS-Lösungen werden in den Konzentrationen 5 bzw. 10 mg/ml intravesikal verabreicht. Bei den ED₅₀-Werten handelt es sich um die Werte für die chronische Phase. Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass die ED₅₀-Werte der verschiedenen Versuche stets höher sind als die ED₅₀ des Kontrollversuches.

Versuchsnummer	Konzentration	Behandlungszeit- raum	ED₅₀ ± σ	p-Wert
Kontrolle K0			16,1 ± 5,5	
A7	5 mg/ml	Tag -6-16, täglich	29,2 ± 9,2	0,0024
A8	5 mg/ml	Tag 0-16, täglich	21,5 ± 6,1	0,1007
A9	10 mg/ml	Tag -6-16, täglich	26,1 ± 4,2	0,0002
A10	10 mg/ml	Tag 0-16, täglich	19,5 ± 4,7	0,1843

Die intravesikale Behandlung mit ASS-Lösung führt in allen dargestellten Fällen zu einer Erhöhung der ED₅₀-Werte der chronischen Phase gegenüber dem Kontrollwert, entsprechend einer Rechtsverschiebung der Dosis-Effektkurven (Abbildung 20). Für die Harnblase bedeutet das eine erhöhte Toleranz gegenüber einer Bestrahlung, d.h. es kann eine höhere Strahlendosis eingesetzt werden ohne die klinischen Symptome zu verschlechtern.

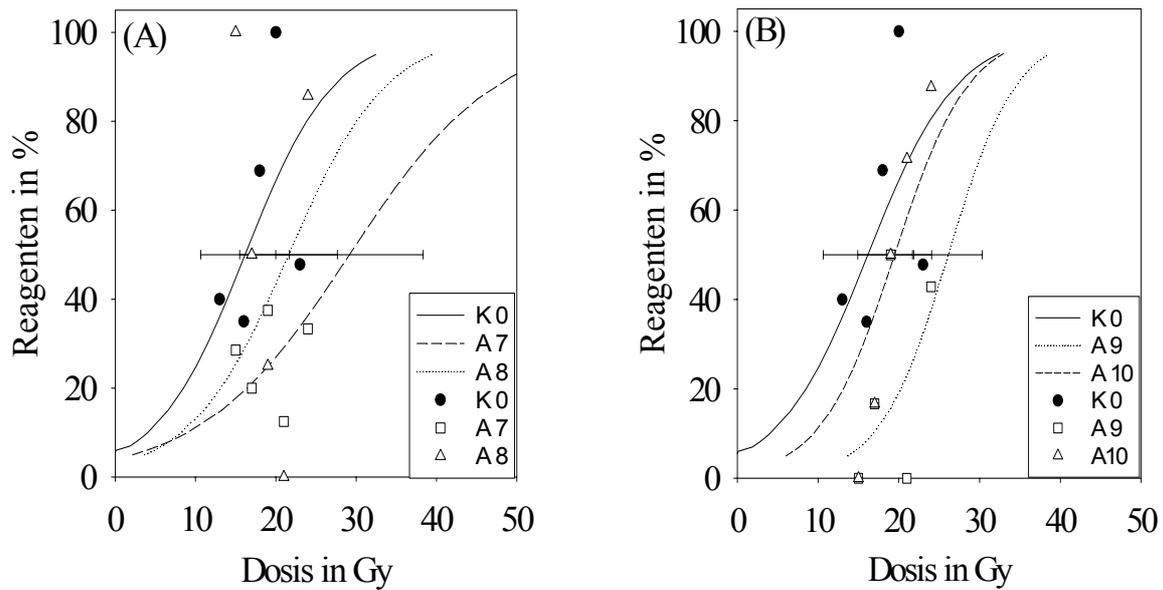


Abbildung 20: In Abbildung (A) sind die DEK der chronischen Phase des Kontrollversuches und der Versuche A7 und A8 mit intravesikaler Behandlung mit 5 mg/ml ASS vergleichend dargestellt. Die DEK für die Behandlung mit 10 mg/ml ASS zeigt die Abbildung B im Vergleich zur DEK des Kontrollversuches. Die Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichung der ED₅₀.

Von besonderer Bedeutung für die Beeinflussung der Spätphase ist der Behandlungszeitraum in der akuten Phase. Bei Beginn der Behandlung noch vor der Bestrahlung (Tag -6) ist bei Gabe beider Konzentrationen der ASS-Lösung eine signifikante Erhöhung der ED₅₀ festzustellen. Setzt die intravesikale Instillation der Lösung erst mit dem Tag der Bestrahlung ein, ist ebenfalls eine Erhöhung der ED₅₀ festzustellen, jedoch sind die Werte in diesen Fällen nicht signifikant vom Kontrollversuch verschieden.

Bei Betrachtung des Einflusses der Konzentration der ASS-Lösung wird deutlich, dass die Konzentration von 5 mg/ml bei den zwei unterschiedlichen Behandlungszeiträumen zum höheren ED₅₀-Wert für die chronische Phase führt.

4.3.3. Prophylaxeversuch in der Latenzphase (L12, L13)

In diesem Versuch werden jeweils 10 Tiere mit 15, 17, 19, 21 und 24 Gy bestrahlt. Bei einer Verminderung des Blasenvolumens auf ≤ 75 % des Ausgangsvolumens bei mindestens 30 % der Tiere wird die ASS-Behandlung begonnen.

4.3.3.1. Systemische Applikation von 112,5 mg/kg ASS (L12)

Die Behandlung aller Tiere erfolgt mit ASS in einer Dosis von 112,5 mg/kg. Das Medikament wird über 21 Tage täglich systemisch verabreicht.

Bei der zystometrischen Untersuchung am Tag 162 nach der Bestrahlung zeigen 15 Tiere von 45 (33 %) ein Blasenvolumen ≤ 75 % des Ausgangswertes. Die tägliche systemische Applikation von ASS erfolgt von Tag 166 bis Tag 185.

4.3.3.1.1. Einfluss der Behandlung auf Verlauf und Dosiseffekt-Beziehung

Die akute Phase des Versuches verläuft unbeeinflusst von der Behandlung. Die ED_{50} für die akute Phase I beträgt $22,8 \pm 5,7$ Gy, die ED_{50} für die akute Phase II liegt bei $22,2 \pm 5,8$ Gy. Zum Kontrollversuch liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Im Verlauf der Spätphase kommt es zu einer signifikanten Veränderung der ermittelten Werte gegenüber dem Kontrollversuch. Die ED_{50} der chronischen Phase beträgt $25,0 \pm 11,8$ Gy. Im Vergleich dazu liegt die ED_{50} der chronischen Phase des Kontrollversuches bei $16,1 \pm 5,5$ Gy ($p=0,027$).

Eine vergleichende Darstellung der beiden Kurven für die chronische Phase gibt Abbildung 21. Die Dosis-Effekt-Kurve des Prophylaxeversuches ist gegenüber der Kontrolle in ihrer Lage deutlich verändert. In Abbildung 21 ist erkennbar, dass sich die Kurve des Prophylaxeversuches verflacht und nach rechts neigt.

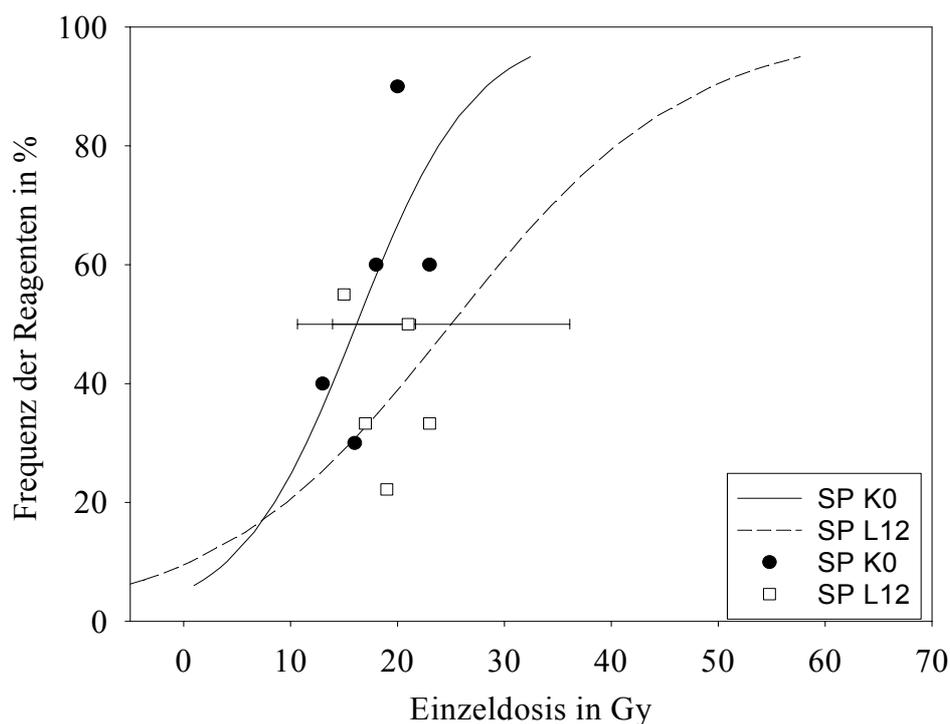


Abbildung 21: Vergleich der DEK der chronischen Phase für den Kontrollversuch und für Behandlung in der Latenzphase.

Die Behandlung in der Latenzphase mit 112,5 mg/kg über 21 Tage führt zu einer Erhöhung der Strahlentoleranz der Harnblase in der chronischen Phase. Die Dosis-Effekt-Kurve des Versuches verschiebt sich gegenüber der Kurve des Kontrollversuches nach rechts. Die Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichung σ der Probit-Analyse.

Die Behandlung mit 112,5 mg/kg in der Latenzphase über 21 Tage führt zu einer deutlichen Modulation des Verlaufes der Spätphase. An der Harnblase wird eine deutlich erhöhte Toleranz in der Spätphase gegenüber der Bestrahlung erreicht, die Funktionsstörungen der Harnblase wie die verminderte Speicherkapazität werden abgeschwächt bzw. unterdrückt.

4.3.3.2. Systemische Applikation von 75 mg/kg ASS (L13)

An Tag 63 nach der Bestrahlung zeigen in diesem Versuch 17 von 48 Tieren (35 %) eine Verminderung des Blasenvolumens um mindestens 25 %. Die Tiere werden von Tag 67-108 (42 Tage) mit einer täglichen Dosis von 75 mg/kg ASS intraperitoneal behandelt.

4.3.3.2.1. Einfluss der Behandlung auf den Verlauf und die Dosis-Wirkungsbeziehungen

Die akute Phase verläuft auch hier ähnlich dem Kontrollversuch. Die ED_{50} -Werte für die akute Phase I und II betragen $19,7 \pm 8,2$ Gy und $20,6 \pm 9,9$ Gy. Der Verlauf der Spätphase wird bei einer systemischen Behandlung mit 75 mg/kg ASS nicht signifikant beeinflusst. Die ED_{50} für die Spätphase liegt bei $21,7 \pm 8,9$ Gy, der ED_{50} -Wert des Kontrollversuches beträgt $16,1 \pm 5,5$ Gy. Die fehlende Signifikanz verdeutlicht $p=0,104$. Aufgrund der Unterdosierung der Strahlendosis ist ein signifikanter, positiver klinischer Effekt statistisch nicht nachzuweisen, er ist jedoch auch nicht auszuschließen.

Die Lage der Dosis-Effekt-Kurve ist bei diesem Versuch ebenfalls verändert, wie Abbildung 22 zeigt.

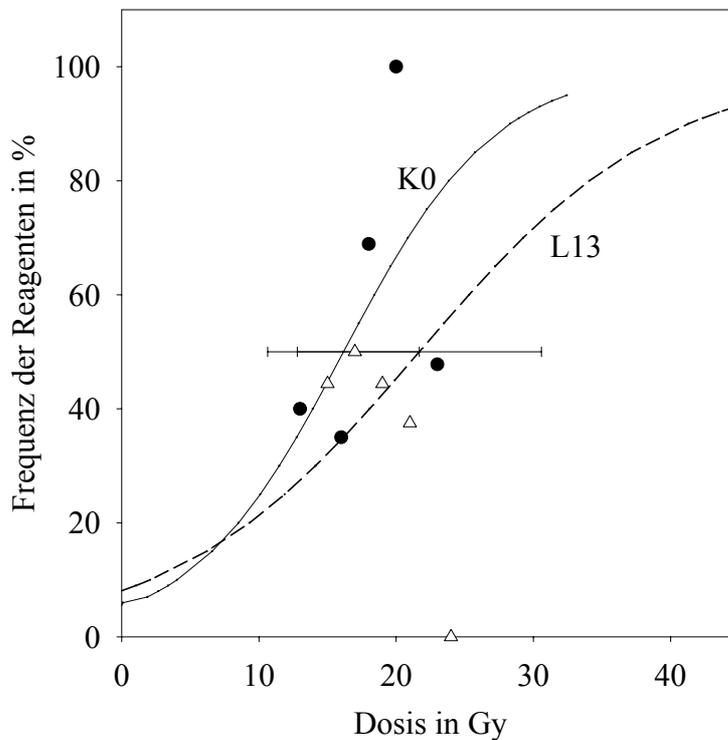


Abbildung 22: Vergleich der DEK für die Spätphase von Kontrollversuch und bei Behandlung in der Latenzphase.

Die Abbildung zeigt einen Vergleich der Dosis-Effekt-Kurven für die Spätphase des Kontrollversuches K0 und des Prophylaxeversuches L13. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung σ der ED_{50} dar.

Beide Kurven liegen in ihrem Verlauf näher beieinander als bei der systemischen Behandlung mit 112,5 mg/kg ASS. Im Dosisbereich 13 und 16 Gy unterscheiden sich die Frequenzen auftretender Reagenten nur um ca. 5 bzw. 15 Prozentpunkte. Bei den Bestrahlungsdosen 20 und

23 Gy sind die Unterschiede in der Reaktionsfrequenz in deutlicherer Form ausgebildet als im niedrigeren Dosisbereich. Hier kommt es zu Unterschieden von ca. 20 bzw. 25 %.

4.3.3.3. Gewichtsverlauf bei prophylaktischer Behandlung mit ASS

Bei jeder zystometrischen Messung wird das Körpergewicht der Tiere festgehalten. Die tägliche intraperitoneale Injektion im Verlauf der Behandlung führt bei den Tieren nicht zu einer Störung des Allgemeinbefindens. Das Körpergewicht der Tiere zeigt keine systematische Abhängigkeit von der täglichen Behandlung. Das Körpergewicht der Tiere vermindert sich meist in den ersten Tagen nach der Bestrahlung, um schon im Verlauf der akuten Phase wieder anzusteigen. Im Verlauf der chronischen Phase zeigt sich erneut ein vorübergehender geringer Abfall des Körpergewichtes ab dem Tag 133 (15 und 17 Gy) bzw. ab Tag 119 (19, 21 und 24 Gy), welcher jedoch nicht mit dem Behandlungsbeginn in Zusammenhang steht.

Der Verlauf des Körpergewichtes soll exemplarisch in Abbildung 23 für den Versuch L12 dargestellt werden.

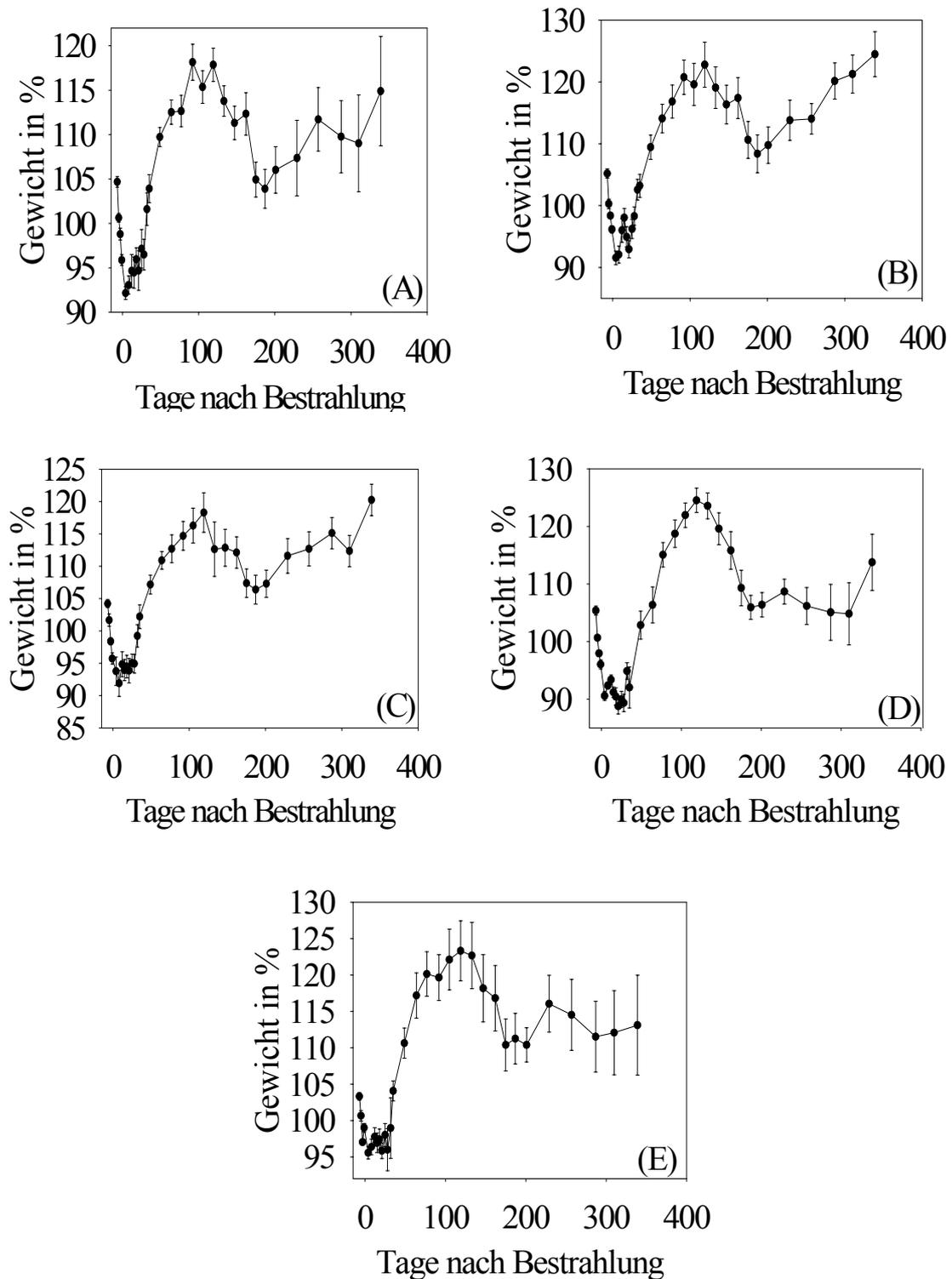


Abbildung 23: Verlauf des Körpergewichtes des Versuches L13.

Anhand des Verlaufes des Körpergewichtes vom Versuch L13 kann die Aussage getroffen werden, dass die Tiere durch die tägliche Injektion in der Latenzphase kaum in ihrem Allgemeinbefinden beeinflusst werden. (A) 15 Gy, (B) 17 Gy, (C) 19 Gy, (D) 21 Gy, (E) 24 Gy.

4.3.4. Applikation bei manifester Reaktion in der Spätphase (C14-C18)

Bei diesem Versuch werden 50 Tiere in Gruppen zu je 10 Tieren mit einer Einzeldosis von 20 Gy bestrahlt. Nachdem die Tiere in der akuten Phase im Abstand von 3-4 Tagen einer Zystometrie unterzogen werden, erfolgen die Messungen in der Spätphase im 14-tägigen Abstand. Bei jeder Verminderung des Blasenvolumens auf $\leq 0,5 V_0$ werden die Tiere entsprechend Tabelle 10 behandelt. Der Behandlungserfolg wird mit Messungen 24, 48 und 72 h nach der Behandlung kontrolliert. Gegebenenfalls wird die Behandlung beim Fortbestehen der Strahlenreaktion bis zu einer Erhöhung des Blasenvolumens auf $>50\%$ des individuellen Kontrollvolumens wiederholt. Die verschiedenen Tiergruppen werden jeweils mit ASS systemisch oder lokal bzw. mit Indomethazin/Meglumin lokal behandelt (siehe 3.4.3.1.2.).

4.3.4.1. Systemische Behandlung mit ASS

4.3.4.1.1. Applikation von 75 mg/kg (C14)

Die Tiere werden mit ASS-Lösung in der Dosierung von 75 mg/kg behandelt (siehe Tabelle 10). Im Verlauf der chronischen Phase zeigen 6 von 10 Tieren der Gruppe eine positive Reaktion. Nach dem Behandlungsschema wird bei jeder, auch bei wiederholt auftretender Reaktion behandelt. Insgesamt wird die Behandlung 11x durchgeführt.

Die systemische Applikation von 75 mg/kg ASS hat eine Steigerung der Speicherkapazität nach 24 h zur Folge. Bei den Kontrolluntersuchungen nach 48 und 72 h ist ein Abfall des Blasenvolumens gegenüber dem 24 h-Wert erkennbar, die Werte zeigen jedoch immer noch eine Steigerung gegenüber dem Kontrollwert. Die Behandlung zu einem einzigen Zeitpunkt führte jedoch nur bei 50 % der Tiere (3 von 6) zu einer bis zum Versuchsende am Tag 326 (bzw. bis zum natürlichem Tod) anhaltenden Steigerung der Blasenkapazität. Bei drei Tieren musste die Behandlung zu einem späteren Zeitpunkt in der chronischen Phase nochmals wiederholt werden, bei 2 Tieren davon (33 %) musste diese Behandlung noch ein zweites Mal wiederholt werden (Tabelle 16).

Tabelle 16: Bei einer Behandlung mit 75 mg/kg ASS, systemisch, sinkt das Blasenvolumen im weiteren Versuchsverlauf wiederholt unter 50 % vom Ausgangswert und zieht eine nochmalige Behandlung nach sich.

Nummer des Tieres	1.Behandlungszeitpunkt (Tag)	2.Behandlungszeitpunkt (Tag)	3.Behandlungszeitpunkt (Tag)
5	137	228	243
6	137	165	
8	177	207	216

4.3.4.1.2. Applikation von 112,5 mg/kg (C16)

Bei einer positiven Strahlenreaktion in der chronischen Phase werden die Reagenten mit einer systemischen Gabe von 112,5 mg/kg ASS behandelt. Dies ist bei 2 von 10 Tieren der Fall. Nach 24 h ist eine Steigerung des Blasenvolumens zu verzeichnen, welche bis 48 h nach der Behandlung noch um 100 % gegen den 24 h-Wert ansteigt. Nach 72 h sinkt die Blasenkapazität wieder etwas ab. Die Ergebnisse sowie einen Vergleich mit den Ergebnissen der systemischen Behandlung mit 75 mg/kg ASS zeigt die Abbildung 24. Bei diesem Versuch muss bei einem der zwei Tiere die Behandlung zu einem späteren Zeitpunkt nochmals wiederholt werden. Das Tier wird erstmals am Tag 91 mit 112,5 mg/kg ASS, systemisch, behandelt. Das Blasenvolumen sinkt am Tag 151 erneut unter 50 % vom Kontrollwert, das Tier wird nochmals mit 112,5 mg/kg ASS behandelt. Daraufhin tritt keine weitere positive Blasenreaktion bei diesem Tier auf.

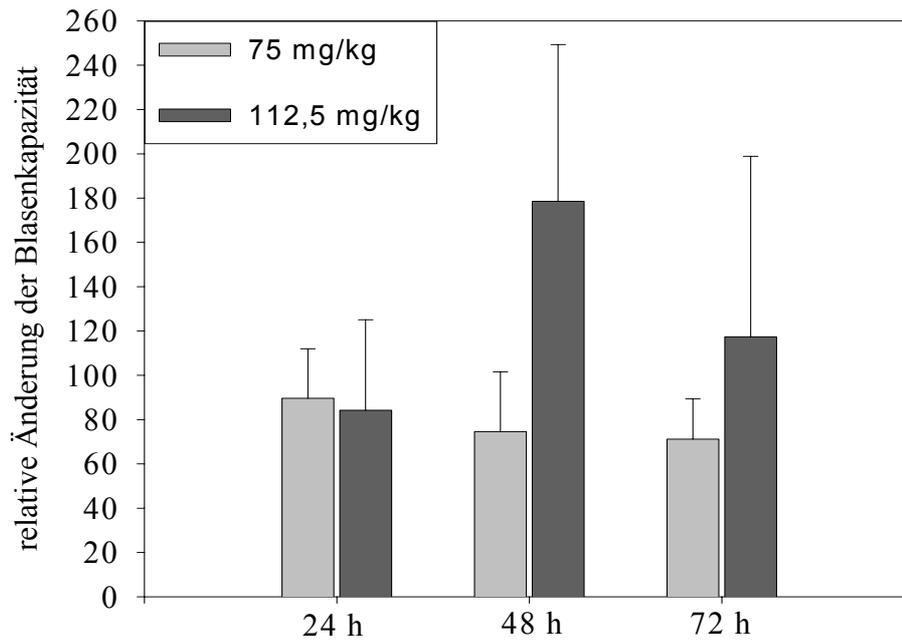


Abbildung 24: Änderung der Blasenkapazität bei Gabe von 75 und 112,5 mg/kg ASS in der chronischen Phase.

Aus der Graphik wird ersichtlich, dass die größte Steigerung des Blasenvolumens bei einer Dosis von 112,5 mg/kg ASS nach 48 h erreicht wird. Die Dosis von 75 mg/kg führt ebenfalls zu einer Steigerung des Blasenvolumens, welches dann jedoch wieder leicht absinkt. Die Graphik schließt die Mittelwertdaten der Wiederbehandlungen ein.

4.3.4.2. Lokale Behandlung mit ASS (C15)

Bei einer Verminderung des Blasenvolumens unter 50 % des Ausgangswertes in der chronischen Phase wird ASS-Lösung in einer Konzentration von 10 mg/ml in die Blase instilliert. In diesen Versuch werden 7 Tiere einbezogen, an denen insgesamt 16 Behandlungen durchgeführt werden.

Bei den zystometrischen Untersuchungen nach 24, 48 und 72 h wird eine stetige Zunahme der Blasenkapazität festgestellt (Abbildung 25). In 5 Fällen führt die Instillation der ASS-Lösung erst bei der einmal wiederholten Applikation zu einer Steigerung des Blasenvolumens über 50 %. Diese Tiere zeigen 96 h nach der ersten Behandlung eine Verringerung des Volumens gegenüber dem Wert nach 72 h.

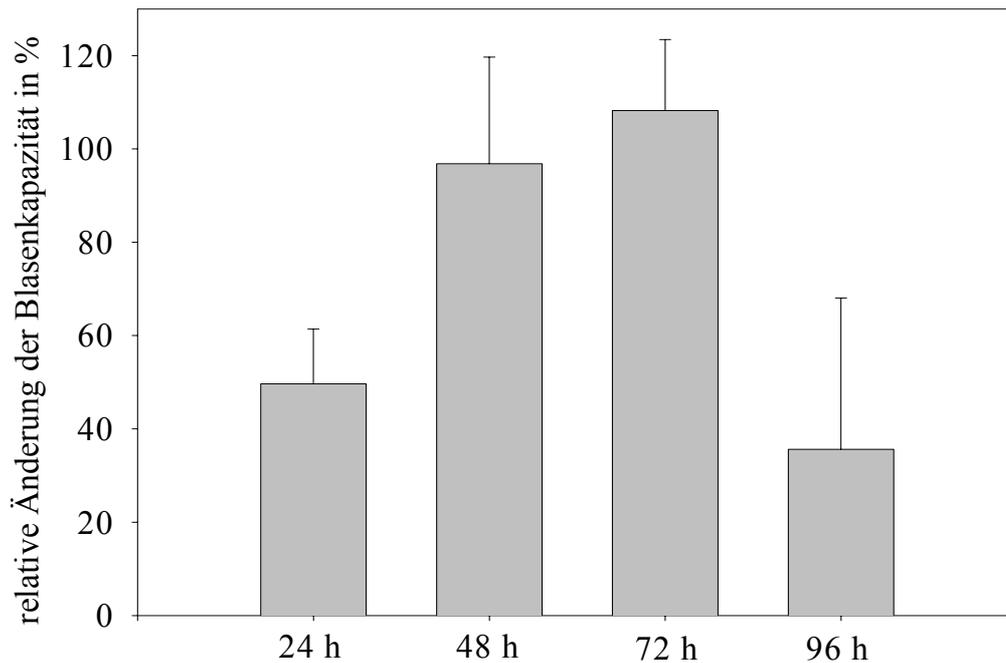


Abbildung 25: Blasenkapazität nach 24, 48 und 72 h bei intravesikaler Gabe von 10 mg/ml ASS.

Aus der Abbildung wird ersichtlich, dass bei einer intravesikalen Installation von 10 mg/ml ASS bis 72 h nach der Behandlung ein Anstieg des Blasenvolumens zu verzeichnen ist. Nach 72 h verringert sich das Volumen wieder auf ähnliche Werte wie nach 24 h, dabei bleibt V10 jedoch >50 % des Ausgangswertes.

4.3.4.3. Lokale Behandlung mit Meglumin (C18)

Diese Behandlung erfolgt ebenfalls bei einer positiven Reaktion in der chronischen Phase. Die Gruppengröße beträgt zur Bestrahlung 10 Tiere, im Verlauf der akuten Phase versterben 3 Tiere. Von den verbleibenden 7 Tieren reagieren 3 Tiere mit einer verminderten Speicherkapazität in der Spätphase. Die Behandlung mit Meglumin führt zu einer Erhöhung der Blasenkapazität gegenüber dem Kontrollwert. Die größte Zunahme ist nach 48 h zu verzeichnen. Ein Tier zeigt im weiteren Verlauf der Spätphase eine nochmalige Verminderung der Speicherkapazität. Eine nochmalige Behandlung führt zum dauerhaften Anstieg der Kapazität bis zum Versuchsende am Tag 326.

Diese Versuchsgruppe wird in Abbildung 26 mit der mit Indomethazin behandelten Gruppe verglichen.

4.3.4.4. Lokale Behandlung mit Indomethazin (C17)

In der chronischen Phase befinden sich noch 9 Tiere im Versuch, ein Tier verstirbt am Tag 16. Die intravesikale Behandlung einer positiven Reaktion erfolgt mit Indomethazin in einer Konzentration von 6,25 mg/ml. An 5 Tieren wurde die Behandlung mit Indomethazin durchgeführt. Dabei wurde insgesamt sechsmal Indomethazin intravesikal instilliert. Die Behandlung mit Indomethazin führt bei 2 Tieren zu einer Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, die die Euthanasie nach sich zieht. Die intravesikale Behandlung mit Indomethazin führt zu einer Steigerung der Blasenkapazität, welche nach 24 h am höchsten ist. Nach 48 und 72 h sinkt die Blasenkapazität leicht ab, jedoch nicht unter 50 % vom Kontrollwert. Die Steigerung der Blasenkapazität ist in Abbildung 26 dargestellt. Bei 3 von 5 Tieren (60 %) führt die Behandlung mit Indomethazin zu einer Erhöhung der Blasenkapazität über den gesamten weiteren Versuchsverlauf. Ein Tier wird im Verlauf der chronischen Phase ein zweites Mal behandelt. Im Verlauf dieser zweiten Behandlung führt die Instillation von Indomethazin nicht zu einer signifikanten Steigerung der Blasenkapazität.

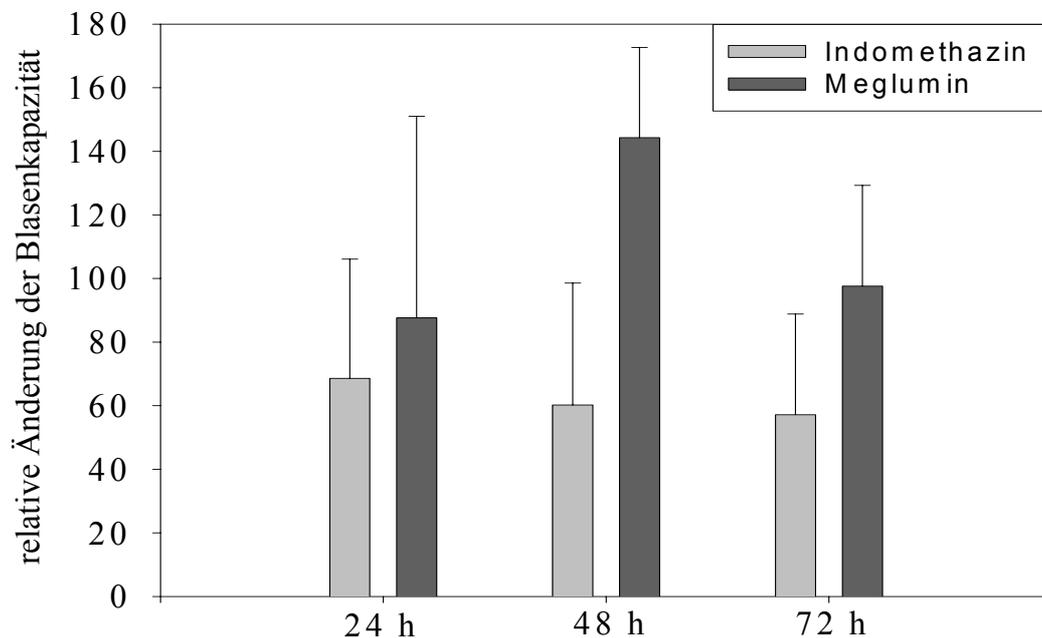


Abbildung 26: Vergleichende Betrachtung der Blasenkapazität bei Instillation von Meglumin und Indomethazin

Die Abbildung zeigt, dass die Erhöhung der Blasenkapazität bei intravesikaler Behandlung mit Meglumin bei allen Messungen höher war als die Erhöhung durch die Behandlung mit Indomethazin. Dabei werden die Behandlungsdaten der Erst- und Wiederholungsbehandlung zusammengefasst und als Mittelwert dargestellt.

4.3.4.5. Einfluss der Behandlung in der Spätphase auf deren Verlauf

Der Einsatz von 75 mg/kg ASS nach 24 h zeigt die deutlichste Steigerung des Blasenvolumens, während nach 48 und 72 h die höhere ASS-Dosis von 112,5 mg/kg wirksamer ist. Die Veränderung der Blasenkapazität für die verschiedenen Versuchsansätze werden in Abbildung 27 vergleichend dargestellt.

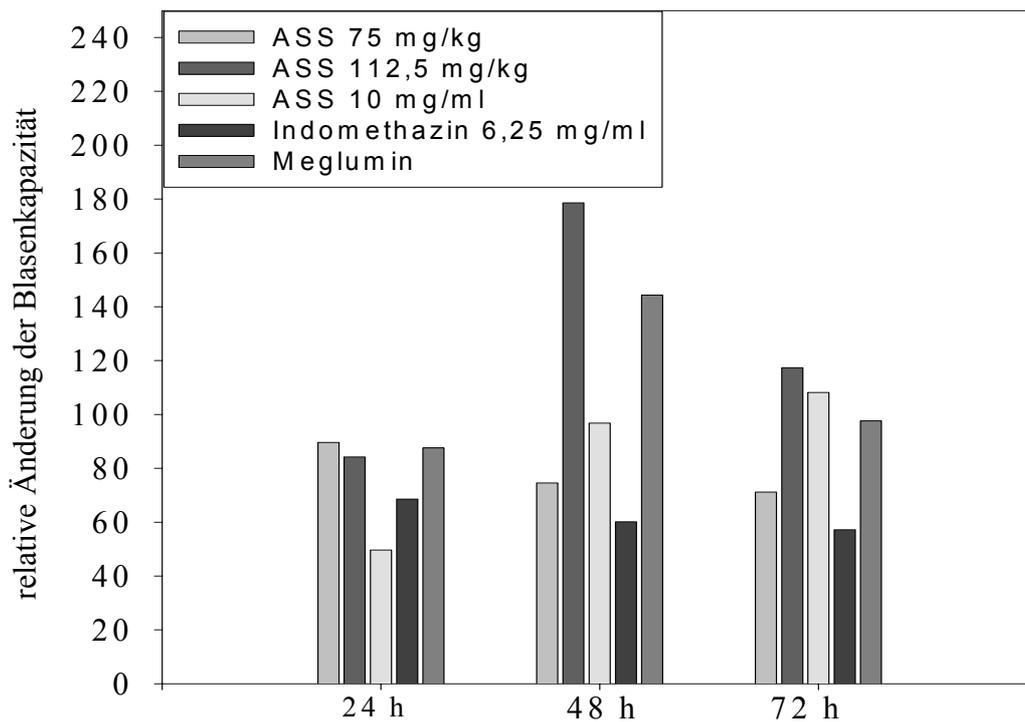


Abbildung 27: Vergleich der verschiedenen Behandlungen in der Spätphase. Steigerung des Blasenvolumens 24, 48 und 72 h nach der jeweiligen Behandlung.

4.4. Vergleichende Betrachtung der Dosis-Wirkungsbeziehungen aller Versuche

Bei Betrachtung der für die Spätphase ermittelten ED₅₀-Werte wird festgestellt, dass eine Beeinflussung des Verlaufes der chronischen Phase möglich ist. Eine hochsignifikante Beeinflussung wird erreicht durch eine lokale Behandlung mit ASS, wenn die Behandlung noch vor dem Bestrahlungszeitpunkt einsetzt bzw. bei einer systemischen Gabe von ASS bei manifester Akutreaktion. Der signifikant erhöhte Wert des Versuches A4 ist aufgrund der sehr geringen Tierzahl nicht aussagekräftig. Zu einer hochsignifikanten Modulation der Spätphase

kommt es auch bei einer systemischen Applikation von 75 mg/kg ASS innerhalb der Latenzphase. Eine detaillierte, zusammenfassende Darstellung der Werte für die chronische Phase erfolgt nochmals in Tabelle 17.

Tabelle 17: Die Tabelle zeigt die ED₅₀ -Werte mit der dazugehörigen Standardabweichung und dem Signifikanzniveau bezüglich des Unterschieds zum Kontrollversuch. Die fettgedruckten Werte zeigen eine signifikante Beeinflussung. Die ED₅₀ der Spätphase ist in diesen Fällen signifikant höher als der vergleichbare Wert des Kontrollversuches.

Versuchsnummer	ED ₅₀ -Werte	σ	p-Werte
<u>Behandlung vor bzw. in Akutphase</u>			
Kontrolle K0	16,1	5,5	
A1	13,7	4,4	0,2536
A2	11,1	7,9	0,3395
A3	15,5	4,4	0,8255
A4	30,6	13,8	0,0113
A5	20,1	4,8	0,2655
A6	17,3	3,5	0,7445
A7	29,2	9,2	0,0024
A8	21,5	6,1	0,1007
A9	26,1	4,2	0,0002
A10	19,5	4,7	0,1843
A11	23,7	5,0	0,0002
<u>Behandlung in Latenzphase</u>			
L12	25,0	11,8	0,0266
L13	21,7	8,9	0,1039

5. Diskussion

Beim Einsatz der Strahlentherapie zur Behandlung solider Malignome kommt es stets zu einer Strahlenbelastung der den Tumor umgebenden sowie der vom Tumor eingeschlossenen Normalgewebe. Bei Bestrahlung im Bereich des kleinen Beckens, z. B. bei Karzinomen von Prostata, Zervix/Uterus, Rektum und Blase, stellen die Nebenwirkungen an Darm und Blase einen limitierenden Faktor für die Tumordosis dar.

Die Harnblase kann infolge einer Bestrahlung akute und chronische Strahleneffekte zeigen, die sich jeweils in Polyurie, Dysurie und Nykturie äußern. Die akuten Veränderungen setzen bei einem konventionellen Bestrahlungsprotokollprotokoll in der Humanmedizin (5x2 Gy/Woche, Gesamtdosis 60-70 Gy) bereits unter der Radiotherapie ein (MARKS et al. 1995; WIEGEL et al. 2000). Die Veränderungen in der akuten Phase sind im Gegensatz zu denen der Spätreaktion reversibel (KÜMPER u. PENNING 1970). Der Akutreaktion schließt sich eine symptomlose Latenzzeit an, deren Dauer dosisabhängig ist. Im Vergleich zu anderen Organen ist die Dauer der Latenzzeit der Harnblase bis zu 10 oder mehr Jahren sehr lang (PEREZ et al. 1994). Die chronischen Strahlenfolgen sind irreversibel und können bei einer aggressiven Bestrahlung in der Ausbildung einer fibrotischen Schrumpfbilase münden. Bei heute angewandten Behandlungsprotokollen sind schwere morphologische Veränderungen eher selten. Die funktionelle Symptomatik beeinträchtigt jedoch die Lebensqualität der Patienten in der Humanmedizin wie auch in der Tiermedizin erheblich. Besonders das sehr häufige, auch nächtliche Miktionsverlangen stellt eine extreme physische wie psychische Belastung dar (KASER-HOTZ et al. 1994; DÖRR et al. 1996).

5.1. Experimentelles Modell

Eine Erfassung der Blasenspeicherfunktion ist mittels der minimal-invasiven Methode der transurethralen Zysto(tono)metrie möglich. Die Zystometrie erfasst über einen Harnröhrenkatheter die Beziehung zwischen intravesikalem Druck und Blasenvolumen. Mit der Zystometrie ist es möglich Detrusoraktivität, Blaskapazität und Blaskompliance zu beurteilen (ABRAMS et al. 1990). Das Verfahren zeichnet sich durch die sichere und einfache Anwendung und reproduzierbare Ergebnisse aus. Sie wird in der Humanmedizin zur Untersuchung der Blaskfunktion genutzt (BEHR et al. 1990; TORRENS 1987). Die

Zystometrie ist aufgrund ihrer Wiederholbarkeit die Methode der Wahl für Langzeituntersuchungen der Blase.

Die Füllung der Harnblase erfolgt bei der transurethralen Zystometrie meist mit 0,9 %iger NaCl-Lösung oder Wasser. In der Literatur wird auch die Anwendung von CO₂ beschrieben. Der Einsatz hat sich jedoch nicht etabliert, da CO₂ komprimierbar und im Urin löslich ist. Aus diesem Grund kommt es beim Einsatz von CO₂ zu Messungenauigkeiten. Weiterhin führt gelöstes CO₂ in Form von Kohlensäure zu Schleimhautirritationen (TORRENS 1987).

Die transurethrale Zystometrie wurde in strahlenbiologischen Untersuchungen bei verschiedenen Tieren, wie Hund, Kaninchen und Ratte eingesetzt (VALE et al. 1993; KINSELLA et al. 1988). LUNDBECK et al. (1989a,b) adaptierten diese Methode zur Anwendung bei Mäusen. Die Methodik wurde später von DÖRR (1992) modifiziert. In der vorliegenden Arbeit erfolgt die Beschreibung der Blasenfunktion durch das Volumen V10 bei einem intravesikalen Druck von 10 mm Hg, abzüglich des intrasystemischen Volumens (siehe 3.2.3.). Alternative Analysen des Volumens V20 bei 20 mm Hg ergeben vergleichbare Ergebnisse. Als positive Strahlenreaktion wird eine Verminderung des Blasenvolumens auf $\leq 50\%$ des Ausgangsvolumens, welches durch den Mittelwert aus 3 Vormessungen gebildet wird, definiert.

5.1.1. Zeitlicher Verlauf und Dosisabhängigkeit der Strahlenreaktion

Die akute Phase erstreckt sich bei der Maus nach Einzeitbestrahlung bis zum Tag 30. Alle Reaktionen ab dem Tag 30 nach der Bestrahlung werden als Spätreaktionen bezeichnet. Frühere Analysen von DÖRR u. BECK-BORNHOLDT (1999) zeigen eine Aufteilung der akuten Phase in zwei Wellen. Die erste Welle erstreckt sich von Tag 1-15 mit einem Maximum an neu auftretenden Reagenten an Tag 6, die zweite Welle von Tag 16-30 weist das Maximum an Tag 26 auf. Diese Aufteilung ist im Kontrollversuch der vorliegenden Arbeit nicht signifikant (siehe 4.2.1.), was auf die relativ geringe Anzahl an Reagenten zurückgeführt werden muss. Der biphasische Verlauf wird deshalb aus der Analyse des deutlich umfassenderen Datensatzes durch DÖRR u. BECK-BORNHOLDT (1999) übernommen, die beiden akuten Wellen werden als akute Phase I bzw. II bezeichnet. Im Kontrollversuch zeigen sich trotz weniger Reagenten die Abhängigkeiten der einzelnen Phasen voneinander und bestätigen somit die Resultate einer umfassenden Analyse von DÖRR u. BECK-BORNHOLDT (1999).

Die Latenzzeit bis zur chronischen Strahlenreaktion zeigt eine deutliche Abhängigkeit von der Dosis. Eine Analyse von DÖRR u. BENTZEN (1999) hat gezeigt, dass diese Abhängigkeit nicht linear, sondern komplex ist. Es wird eine Plateaubildung bei sehr kurzen Latenzen nach hohen Dosen beschrieben. Die Maximalwerte im kleinen Dosisbereich erstrecken sich bis zu 300 Tagen. In der vorliegenden Untersuchung treten die letzten Reagenten am Tag 282 auf. Die Tiere werden bis mindestens Tag 310 zystometrisch untersucht, so dass sicher alle Reagenten erfasst werden können.

Die Dosisabhängigkeit der auftretenden Reaktion kann für alle Phasen der Strahlenreaktion in Form von sigmoiden Dosis-Effekt-Kurven dargestellt werden. Die Inzidenz an Reagenten ist in beiden Phasen der akuten Strahlenreaktion wie auch für die chronischen Effekte signifikant dosisabhängig. Für die akute Phase I ergibt sich eine ED_{50} von $22,1 \pm 3,7$ Gy, für die akute Phase II ergibt sich eine ED_{50} von $19,5 \pm 3,8$ Gy. Die ED_{50} ist dabei die mittels Probitanalyse ermittelte Dosis (mit ihrer Standardabweichung σ), bei der bei 50 % der Tiere eine positive Strahlenreaktion zu erwarten ist. Die dazugehörigen p-Werte für die Dosisabhängigkeit betragen 0,0148 und 0,0089. Diese Werte entsprechen den Ergebnissen einer früheren Untersuchung von DÖRR u. BECK-BORNHOLDT (1999). In dieser Untersuchung ergaben sich Werte von $21,7 \pm 4,1$ Gy und $19,3 \pm 3,9$ Gy. Die ED_{50} für die chronische Strahlenreaktion beträgt $16,1 \pm 5,5$ Gy, der p-Wert beträgt 0,0052. Auch in der Spätphase treten keine signifikanten Unterschiede zu den Ergebnissen von DÖRR u. BECK-BORNHOLDT (1999) mit einer ED_{50} von $18,7 \pm 2,4$ Gy auf.

5.2. Beeinflussung der Strahlenreaktion

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Prüfung der Möglichkeit einer Beeinflussung der in der akuten und chronischen Phase auftretenden Funktionsstörungen durch einen Eingriff in die Prostaglandinsynthese. Hierzu werden verschiedene Behandlungsprotokolle mit den PG-synthesehemmern Acetylsalicylsäure (ASS) bzw. Indomethazin durchgeführt. Der Einsatz von NSAID im Rahmen vergleichbarer Untersuchungen zur Beeinflussung der Strahlenreaktion der Harnblase wird bisher in der Literatur nicht beschrieben. Aus diesem Grund können die erarbeiteten Daten dieser Untersuchung nicht im direkten Vergleich mit Literaturdaten diskutiert werden.

Die Effekte einer NSAID-Gabe in der Akutphase auf die akute Strahlenreaktion selbst werden bereits an anderer Stelle beschrieben (KOI 2002; EHME 1998). EHME (1998) beschreibt

nach 24 Stunden eine signifikante Verbesserung der Speicherkapazität in der akuten Phase bei der intravesikalen Behandlung mit 5 bzw. 10 mg/ml ASS. Eine prophylaktische intravesikale ASS-Applikation in der akuten Phase I führt zu einer Verstärkung der Strahlenwirkung. Dabei ist die Erniedrigung der ED₅₀-Werte für die akute Phase I bei ASS-Applikation von Tag 0-16 signifikant (EHME 1998). Die systemische Applikation von 112,5 mg/kg ASS führt in der ersten Welle der akuten Phase ebenfalls zu einer Verbesserung der Speicherkapazität gegenüber der Kontrollgruppe. Die Verbesserung zeigte sich wie bei EHME (1998) nur im Zeitraum von 24 h nach der Behandlung. Eine Behandlung in der zweiten Welle führte nicht zu einer signifikanten Beeinflussung der Strahlenreaktion. Eine prophylaktische systemische Applikation von ASS hat eine Verstärkung der Strahlenreaktion in der akuten Phase I zur Folge; bei einer täglichen Applikation von 112,5 mg/kg ist dieser Effekt signifikant (KOI 2002).

In der vorliegenden Arbeit sollte die Auswertung dieser Behandlung sowie weiterer Behandlungsprotokolle auf die chronische Strahlenreaktion erfasst werden. In den Versuchen erfolgt die Induktion einer klinischen Strahlenreaktion durch Einzeitbestrahlung. Diese wird klinisch nicht angewandt. Jedoch gibt es keine Hinweise darauf, dass sich die Pathogenese der Strahleneffekte von denjenigen nach fraktionierter Strahlenapplikation unterscheidet (SATTHOFF 1999; DÖRR u. SCHULTZ-HECTOR 1992; DÖRR 1993).

5.2.1. Einsatz von Natriumchloridlösung in der akuten Phase

Bei Auftreten einer akuten Reaktion wird 0,9 %ige NaCl-Lösung in die Blase instilliert. Unabhängig vom Behandlungszeitpunkt innerhalb der akuten Phase (akute Phase I oder II) ist nach 24 h eine signifikante Steigerung der Blasenkapazität feststellbar. Diese Steigerung ist nicht anhaltend, nach 48 h ist das Blasenvolumen niedriger als vor der NaCl-Instillation. Die Ursache für den Anstieg des Blasenvolumens nach 24 h ist nicht bekannt, es ist jedoch möglich und plausibel, dass die Blase auf die vorangegangene Dehnung durch die Behandlung mit einem "Trainingseffekt" reagiert. Diese Hypothese wird unterstützt durch die Ergebnisse von JUSTUS 2001), in dessen Untersuchungen ebenfalls ein „Trainingseffekt“ nach Flüssigkeitsinstillation gezeigt werden konnte.

5.2.2. Einfluss der Applikation von NSAID vor bzw. in der Akutphase auf die chronische Strahlenreaktion

5.2.2.1. Prophylaktische Applikation in der Akutphase

Eine tägliche bzw. umtägige *systemische* Behandlung mit 112,5 bzw. 75 mg/kg ASS vor bzw. in der Akutphase führt zu einer Beeinflussung der ED₅₀-Werte der chronischen Phase, die jedoch statistisch nicht signifikant ist. Die tägliche Gabe vor bzw. in der akuten Phase führt zu einer geringen Erniedrigung der ED₅₀-Werte der Spätphase, wohingegen die umtägige systemische Gabe zu einer geringen Erhöhung führt. Letztere ist am deutlichsten ausgeprägt, wenn die Behandlung vor der Akutphase einsetzt.

Die *lokale* tägliche bzw. umtägige Behandlung der Blase (5 bzw. 10 mg/ml) vor bzw. in der Akutphase führt zu deutlich höheren ED₅₀-Werten für die chronische Phase als die systemische Behandlung. Bei Beginn der intravesikalen Behandlung vor der Bestrahlung, d.h. am Tag -6, sind die Unterschiede signifikant. Die Behandlung mit 5 mg/ml ASS steigert den ED₅₀-Wert stärker als die Behandlung 10 mg/ml. Dies zeigt eine komplexe Dosisabhängigkeit der NSAID-Wirkung.

5.2.2.2. Therapeutische Applikation in der Akutphase

Eine Rechtsverschiebung der Dosis-Effekt-Kurve und damit einen hochsignifikanter Anstieg der ED₅₀ für die Spätphase ist bei der *systemischen* Applikation von 112,5 mg/kg bei einer auftretenden Akutreaktion feststellbar. Aus der Untersuchung der Behandlungszeitpunkte und der Behandlungshäufigkeit geht hervor, dass der Einsatz in der akuten Phase I wirksamer ist als in der akuten Phase II. Die auftretenden Reaktionen in der Spätphase sind sowohl von den Funktionsstörungen der 1. Welle wie auch in der 2. Welle der akuten Phase abhängig. Diese Abhängigkeiten sind in beiden Fällen signifikant ($p=0,017$ bzw. $0,034$). Dies unterstützt wiederum die bereits beschriebenen Zusammenhänge zwischen den einzelnen Phasen der Strahlenreaktion (siehe 4.2.3.).

5.2.3. Applikation in der Latenzphase

In diesen Versuchen werden die Tiere mit gestaffelten Dosen bestrahlt. Die Applikation der entsprechenden ASS-Dosis erfolgt nach Ablauf der akuten Phase, sobald 30 % der im Versuch befindlichen Tiere eine Verminderung der Speicherkapazität auf ≤ 75 % des Ausgangswertes zeigen. Es werden alle Tiere, unabhängig von einer manifesten Strahlenreaktion, behandelt. Die Behandlung erfolgt *systemisch* mit 75 und 112,5 mg/kg.

Diese prophylaktische Behandlung wirkt sich positiv auf den Verlauf der Spätphase aus. Die Häufigkeit der auftretenden Reagenten ist gegenüber dem Kontrollversuch deutlich geringer. Der Einsatz der höheren ASS-Dosis (112,5 mg/kg) führt zu einer signifikanten Steigerung der ED₅₀-Werte der Spätreaktion. Eine Behandlung mit NSAID in der Latenzphase kann somit den Schweregrad der chronischen Veränderungen vermindern.

5.2.4. Behandlung in der Spätphase

Beim Einsatz der Behandlung bei einer manifesten Reaktion in der Spätphase kommt es nach 24 h zu einer Steigerung der Blasenkapazität. Diese Steigerung ist jedoch bei der Mehrzahl der Tiere nur temporär. Bei der *systemischen* Behandlung mit 75 mg/kg ASS kommt es am ersten Tag nach der Behandlung zu einer Steigerung der Blasenkapazität, dieser Wert vermindert sich nach 48 und 72 h wieder. Beim Einsatz der höheren ASS-Dosis (112,5 mg/kg) tritt dieser Abfall der Blasenkapazität erst nach 72 h auf. Eine Steigerung der Blasenkapazität hat auch die *lokale* Behandlung der Blase mit ASS 10 mg/ml zur Folge. Das als Lösungsvermittler bei der Indomethazin-Herstellung verwendete Meglumin führt ebenso wie Indomethazin zu einer Steigerung des Blasen Volumens. Bei Indomethazin stellt jedoch die Toxizität in Folge Resorption ein Problem dar. Der tolerierte Dosisbereich ist sehr eng begrenzt.

Da innerhalb der auf die *lokale* Behandlung folgenden Kontrolltage die Blasenkapazität wieder abnimmt, wird hier von einem „Trainingseffekt“ der Harnblase ausgegangen. Es kommt offensichtlich durch die wiederholte Dehnung der Blase während der Behandlung zu einer Adaption der Blase an die geänderten Volumenverhältnisse, dies kann über kurze Zeit zu einer vorübergehenden Verbesserung der Werte führen.

Die Behandlung bei einer manifesten chronischen Reaktion erweist sich als nur bedingt erfolgreich. Nach der über den Kontrollzeitraum von 72 h dauernden Steigerung der Blasenka-

pazität kommt es im weiteren Versuchsverlauf in mehreren Fällen wieder zum Abfall unter 50 % des Kontrollwertes. Ein permanenter Behandlungserfolg ist nicht nachzuweisen. Dies kann darin begründet sein, dass zum Zeitpunkt einer manifesten Spätreaktion die morphologischen Veränderungen mit den Merkmalen der Progressivität und Irreversibilität im Bereich des Urothels (KRAFT et al. 1996) bereits weit fortgeschritten sind und sich nicht auf eine Barrierestörung mit sekundärer PG-Freisetzung beschränken. Nur letztere kann durch NSAID beeinflusst werden.

5.3. Pathogenese der Strahlenfolgen an der Harnblase

Die genauen pathophysiologischen Grundlagen der akuten sowie der chronischen Strahlenreaktion der Harnblase sind bis heute nicht vollständig geklärt. Jedoch konnten strahlenbiologische Untersuchungen in den letzten Jahren wesentliche Merkmale identifizieren. Die Pathogenese akuter Strahlenfolgen an der Blase unterscheidet sich grundsätzlich von derjenigen akuter Strahlenreaktionen anderer Gewebe, wie Knochenmark oder Epithelien von Haut und Schleimhäuten. Letztere zeigen eine deutliche Störung der Zellproduktion, die bei fortbestehendem Zellverlust zu einer Zelldepletion bis hin zum vollständigen Verlust funktioneller Zellen führt. Im Gegensatz dazu kommt es am Urothel während der Akutreaktion definitiv nicht zu einer Zelldepletion (DÖRR et al. 1992; DÖRR et al. 1997).

Als pathogenetische Grundlage für die akute Reaktion der Harnblase muss eine Störung der urothelialen Barriere (luminale Glykosaminoglykanschicht) angesehen werden (DÖRR et al. 1998; WIEGEL et al. 2000; TROTT et al. 2002). Untersuchungen von PARSONS et al. (1986, 1990) weisen auf die Beteiligung einer Störung der Glykosaminoglykan-Barriere an den akuten Strahlenfolgen hin. Bei Patienten mit strahleninduzierten Symptomen an der Harnblase kann mittels oraler Gabe von Pentosanpolysulfat (PPS), einem Glykosaminoglykan, die akute Reaktion vermindert werden. In weiteren Untersuchungen zerstören PARSONS et al. (1990) bei gesunden Probanden auf chemischem Wege die GAG-Schicht und beobachten als Folge ein klinisches Bild ähnlich der akuten Strahlenreaktion bzw. der interstitiellen Zystitis. Die intravesikale Instillation von Heparin beseitigt die Symptome, was auf eine Restauration der GAG-Schicht zurückgeführt wird.

Die Ergebnisse von KRUMSDORF et al. (1999a, b) bestätigen den Zusammenhang zwischen der Störung der urothelialen Barriere und dem Auftreten von Strahlenfolgen. Die Untersuchungen zeigen eine Beeinflussung der akuten Strahlenreaktion durch Instillation von

Glykosaminoglykanen (Heparin, PPS), die auf eine Restauration der Glykosaminoglykanschicht zurückgeführt wird. Eine fast vollständige Unterdrückung der Strahlenreaktion wird durch die prophylaktische Gabe von GAG erreicht.

Ein weiterer pathogenetischer Mechanismus, der an der akuten Strahlenreaktion der Harnblase beteiligt ist, ist die initiale strahleninduzierte Freisetzung von PG, gefolgt von einer später sekundären Freisetzung (WIEGEL et al. 2000). Prostaglandine werden in fast allen Zellen des Körpers, inklusive den Erythrozyten, gebildet und werden auf diverse Stimuli, u.a. Bestrahlung, freigesetzt. Im Bereich der Harnblase können PG vom Urothel, aber auch von den Gefäßendothelien freigesetzt werden. Eine erhöhte Prostaglandinkonzentration kann zu einem gesteigerten Grundtonus des M. detrusor vesicae führen (ANDERSON 1982; BULTITUDE et al. 1976), was eine Verminderung der Blasenspeicherkapazität zur Folge hat. Dies könnte die Symptomatik erklären (WIEGEL et al. 2000; TROTT et al. 2002). Eine exogene Hemmung der Prostaglandinsynthese könnte zu einer Normalisierung des Blasonus führen. BULTITUDE (1976) zeigt an isolierten Streifen der Harnblase den Einfluss von Indomethazin als potentestem Vertreter der NSAID auf die Blasenkontraktion. Es kommt zu einer reversiblen Hemmung der Kontraktion.

EHME (1998) und KOI et al. (2001) konnten nachweisen, dass eine Beeinflussung der akuten Strahlenreaktion durch Applikation von NSAID (ASS, Indomethazin) möglich ist, was einen indirekten Nachweis für die Beteiligung von Prostaglandinen darstellt. Die intravesikale Instillation von ASS führt zu einer signifikanten Verbesserung der Blasenkapazität (EHME 1998). Eine ebenfalls positive Beeinflussung der Speicherkapazität bei manifester Akutreaktion ist auch durch die systemische Gabe von ASS möglich. Die prophylaktische Gabe von ASS vor bzw. bei Bestrahlungsbeginn führt dagegen zu einer Sensibilisierung der Harnblase. Die von KOI (2001) untersuchte systemische Applikation von ASS in der akuten Phase zeigt ebenfalls eine signifikante Verbesserung des Speichervolumens.

Eine Veränderung in der Expression von verschiedenen Funktionsproteinen des Urothels wird in den Untersuchungen von ECKHARDT et al. (1997, 1998) nachgewiesen, was ebenfalls strahleninduzierte Veränderungen der Urothelfunktion aufzeigt.

Die Veränderungen in der chronischen Phase der Strahlenreaktion zeigen einen Zusammenhang zwischen den auftretenden Urothelveränderungen und den Funktionsstörungen (KRAFT et al. 1996). Im histologischen Bild treten in der Spätphase deutliche fokale Denudationsareale neben benachbarten polypösen, hyperproliferativen Bezirken auf (KRAFT et al. 1996; STEWART et al. 1981). Weiterhin kommt es zu einer Störung der Barrierefunktion aufgrund fehlender Superfizialzellen. Dies kann Ursache für eine sekundäre

Freisetzung von PG sein. Diese Hypothese konnte durch die Wirksamkeit der NSAID-Applikation in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Diese ist jedoch nur in der Latenzphase wirksam. In der manifesten Spätphase scheinen die morphologischen Veränderungen den Pathomechanismus zu dominieren, so dass eine Reduktion der PG-Synthese nicht dauerhaft wirksam werden kann.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen die Beteiligung der PG an der Entstehung akuter und chronischer Strahlenfolgen. Sowohl in der Akutphase wie auch in der Latenzphase bzw. in der frühen chronischen Phase angreifende Behandlungen mit NSAID zeigen eine Beeinflussung der Strahlenreaktion. Die exogene Zufuhr von PG-Synthesehemmern führt zu einer Verminderung der Strahlenreaktion und zu einer Verbesserung der Blasen-speicherkapazität. Dies beweist den Einfluss der PG auf die Ausbildung der akuten und chronischen Strahlenreaktion.

Schon KRUMSDORF (2001) zeigt in ihren Untersuchungen den Einfluss der akuten Barriere-störung auf die Spätreaktion. Diese Arbeit bestätigt das Vorhandensein der konsekutiven Komponente. Eine in der Akutphase bzw. in der Latenzphase erfolgreiche Behandlung mit NSAID führt bei verschiedenen Behandlungsprotokollen zu einer deutlichen Modulation der Spätphase.

5.4. Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen indirekt, dass akute Veränderungen in der Prostaglandin-Synthese an der Manifestation der akuten, aber auch der chronischen Strahlenreaktion der Harnblase beteiligt sind. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, den Verlauf der Strahlenreaktion über die Hemmung der Prostaglandinsynthese noch unter der Strahlenbehandlung zu beeinflussen. Eine detaillierte Analyse der Vorgänge in der Latenzzeit könnte den Einsatz der Behandlung noch präzisieren und die Erfolgsaussichten noch steigern. Ausgehend von der Annahme, dass die PG-Freisetzung sekundär erfolgt, hervorgerufen durch die Barriere-störung des Urothels, können weitergehende Untersuchungen der Urothelveränderungen hilfreich sein.

Die vorliegenden Ergebnisse zur der Behandlung mit ASS zeigen, dass eine erfolgreiche Beeinflussung der Spätphase möglich ist. Dies sollte die Grundlage für die Untersuchung modifizierter Behandlungsprotokolle sein. Als Grundlage wäre die direkte Untersuchung der Prostaglandinsynthese bzw. -Freisetzung bzw. der Expression/Aktivität der COX wünschens-

wert. Auch sollte eine selektive Hemmung der COX2 in Betracht gezogen werden. Wirksamer COX2-Hemmer sind Diclofenac und Meloxicam, welches sich allerdings noch in der Testphase befindet.

6. Zusammenfassung

Silvia Krakau;

Beeinflussung der chronischen Strahlenreaktion an der Harnblase (Maus) durch Applikation von Prostgalandin-Synthesehemmern;

Klinik für Kleintiere der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig und Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus, Universität Dresden

110 Seiten, 27 Abbildungen, 17 Tabellen, 190 Literaturangaben, Danksagung

Die Strahlentherapie gewinnt zunehmend an Bedeutung bei der Tumorbehandlung in der Tiermedizin. Der Einsatz der Bestrahlung wird durch Nebenwirkungen limitiert. Bestrahlungen von Malignomen im Beckenbereich führen häufig zu Reaktionen der Harnblase. Akute Funktionsstörungen im Rahmen der akuten Strahlenreaktion setzen wenige Wochen nach Beginn der Strahlentherapie ein, sie sind reversibel. Auf eine, Monate bis Jahre dauernde, symptomlose Latenzzeit folgt die chronische Phase mit progressiven, irreversiblen Schäden. Die Funktionsstörungen basieren in beiden Phasen auf einer verminderten Speicherkapazität und manifestieren sich als Polyurie und Dysurie. In der vorliegenden Arbeit sollte die Beeinflussung der Strahlenreaktion der Harnblase durch nichtsteroidale Antiphlogistika untersucht werden und somit indirekt der Nachweis erbracht werden, dass eine veränderte Prostaglandinsynthese an der Pathogenese der strahleninduzierten Funktionsstörungen beteiligt ist.

Die Speicherkapazität der Harnblase wird mittels transurethraler Zystometrie erfasst. Nach der Entleerung der Blase wird durch eine Infusionspumpe über einen Katheter 0,9 %ige Kochsalzlösung instilliert. Die Druckwerte werden von einem Schreiber aufgezeichnet. Zur Charakterisierung der Speicherkapazität wird das Volumen bei 10 mm Hg genutzt. Als positiver Strahleneffekt wird für die akute und die chronische Reaktionsphase eine Verminderung des Blasenvolumens auf weniger als 50 % des individuellen Ausgangswertes vor Bestrahlung definiert. Die Nachbeobachtung erstreckt sich über 346 Tage; Zystometrien erfolgen während der akuten Phase (Tag 1-30 p.irr.) in 3-4 tägigem Abstand, danach monatlich. Die Bestrahlung wird bei 200 kV und 20 mA durchgeführt. Die Dosisleistung beträgt 0,85 Gy/min. Die Tiere werden in Rückenlage auf einer Kunststoffplatte fixiert, so dass die Blase sicher im 1 cm großen Bestrahlungsfeld positioniert ist. Es werden 6-8 Tiere parallel bestrahlt.

Die akute Strahlenreaktion der Blase nach Einzeitbestrahlung verläuft bei der Maus in zwei Wellen von Tag 1-15 und Tag 16-30. Die ED₅₀-Werte betragen 22,1±3,7 bzw. 19,5±3,8 Gy. Der ED₅₀-Wert für die chronische Reaktion beträgt 16,1±5,5 Gy. Eine in der akuten Phase I auftretende Reaktion beeinflusst signifikant das Risiko einer Reaktion in Phase II (p=0,042). Eine Reaktion in der Spätphase der Strahlenreaktion wird sowohl von der 1. Welle (p=0,017) wie auch von der 2. Welle (p=0,034) beeinflusst.

In einem therapeutischen Versuchsansatz werden bei einer manifesten Akutreaktion 112,5 mg/kg Acetylsalicylsäure (ASS) systemisch (intraperitoneal) verabreicht. Dies hat eine Modifikation der Spätphase zur Folge, der ED₅₀-Wert ist auf 23,7±5,0 Gy erhöht (p=0,002). Die prophylaktische systemische Applikation von ASS (75 mg/kg) vor bzw. während der Akutphase führt nicht zu einer signifikanten Beeinflussung der chronischen Phase. Bei der prophylaktische, lokalen Applikation von ASS in einer Konzentration von 5 bzw. 10 mg/ml vor bzw. während der Akutphase, kommt es ebenfalls zu einer signifikanten Erhöhung der ED₅₀-Werte (29,2±9,2 Gy bzw. 26,1±4,2 Gy) der chronischen Phase gegenüber der Kontrollgruppe (p=0,0024, bzw. p=0,00991). Eine am Tag der Bestrahlung beginnende intravesikale ASS-Instillation führt dagegen nicht zu einer signifikanten Erhöhung der ED₅₀-Werte der chronischen Phase. Die systemische Applikation von 112,5 mg/kg ASS innerhalb der Latenzphase (bei Verminderung der Blasenkapazität auf ≤75 % bei >30 % der Tiere) führt zu einer signifikanten Reduktion der chronischen Blasenreaktion. Der ED₅₀-Wert beträgt 25,0±11,8 Gy (p=0,027). Die Verabreichung einer geringeren ASS-Dosis von 75 mg/kg hat keinen signifikanten Effekt. Die Behandlung manifester chronischer Strahlenreaktionen durch ASS oder Indomethazin führt nicht zu einer dauerhaften Reduktion der Strahleneffekte. Eine temporäre Steigerung der Blasenkapazität für 48 bis zu 72 h bei der lokalen Behandlung mit ASS, Meglumin und Indomethazin wird auf einen „Trainingseffekt“ zurückgeführt.

Eine Verminderung der chronischen Strahleneffekte an der Harnblase ist durch verschiedene NSAID-Behandlungsprotokolle in der Akut- bzw. Latenzphase möglich. Dies ist ein indirekter Nachweis für den Einfluss von akuten Veränderungen der PG-Synthese auf die Entwicklung chronischer Strahlenfolgen an der Harnblase im Sinne einer starken konsekutiven Komponente. Ein therapeutischer Einsatz von NSAID zur Behandlung der Strahleneffekte an der Harnblase scheint möglich. Jedoch muss das Behandlungsprotokoll im Hinblick auf Wirkstoff, Dosis und Applikationszeitpunkt durch weitere, experimentelle wie auch klinische Untersuchungen optimiert werden.

7. Summary

Silvia Krakau

Modification of late radiation sequelae in mouse urinary bladder by application of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Department of Small Animal Medicine of the Veterinary Faculty of the University of Leipzig and Department of Radiooncology of the Medical Faculty Carl Gustav Carus, University of Dresden

110 pages, 27 figures, 17 tables, 190 references, appendix

Radiotherapy is considered a promising approach for tumour treatment in veterinary medicine. Administration of radiation, however, is limited by side effects in normal tissues. Irradiation of malignant processes in the pelvis frequently result in reactions of the urinary bladder. Acute functional impairment start during a few weeks after onset of radiotherapy. These are reversible. After a symptom-free latent period of months to years, progressive, irreversible changes of the chronic response phase are observed. The functional impairment in both phases are based on a reduction in storage capacity, and manifest as polyuria and dysuria. The present study was initiated to investigate the modulation of the radiation effects in the urinary bladder by non-steroidal anti-inflammatory drugs in order to indirectly proof an involvement of changes in prostaglandin synthesis in the pathogenesis of radiation-induced functional changes in the urinary bladder.

Bladder storage capacity is assessed by transurethral cystometry. After emptying of the bladder via a transurethral catheter, saline (0.9%) is instilled into the bladder via a similar catheter by an infusion pump. Pressure data are transferred to a chart recorder for documentation. The volume at a pressure of 10 mm Hg is used to characterise bladder capacity. A positive radiation response is defined as a reduction of storage capacity to $\leq 50\%$ of the individual pre-irradiation control value. Follow-up was performed over a period of 346 days; cystometries are carried out in 3-4 days intervals during the acute response phase (day 1-30 p. irr), and in monthly intervals afterwards. For irradiation is operated at 200 kV with a tube current of 20 mA. The dose rate at the focus-skin-distance in the vertical beam is 0,85Gy/min. The animals are placed on a plastic plate in a supine position and fixed with adhesive tape. The irradiation field, with the bladder, is defined by a 1 cm wide window in a lead-equivalent shielding. 6-8 animals are irradiated in parallel.

The acute radiation response of the urinary bladder in mice after single dose irradiation occurs in 2 waves, between days 1-15 and 16-30, respectively. The ED₅₀-values are 22.1±3.7 and 19.5±3.8 Gy, respectively. The ED₅₀ for the late response is 16.1±5.5 Gy. A positive response in acute phase I significantly increases the risk for a reaction in acute phase II (p=0.042). The late response is influenced by a positive reaction in acute phase I (p=0.017) as well as in acute phase II (p=0.034).

In a therapeutic approach, acetyl-salicylic acid (ASS) is administered intraperitoneally at a dose of 112.5 mg/kg. This results in a modification of the late response; the ED₅₀-value is increased to 23.7±5.0 Gy (p=0.002). The prophylactic systemic application of ASS (75 mg/kg) during the acute phase does not result in a significant modulation of the late response. Prophylactic local (intravesical) administration of ASS before and during the acute phase in a concentration of 5 or 10 mg/ml also increases ED₅₀-values of the chronic phase, to 29.2±9.2 and 26.1±4.2 Gy, respectively (p=0,0024, p=0,0991). In contrast, administration during the acute phase only does not induce a significant increase in ED₅₀-values for the late effects. Systemical ASS-administration (112.5 mg/kg) during the latent period (defined by a reduction in bladder capacity to <75% in >30% of the animals) results in a significant reduction of the chronic radiation reaction, with an ED₅₀ of 25±11.8 Gy (p=0.027). Treatment of manifest late radiation sequelae with ASS or indomethacin does not result in a permanent improvement of bladder function. A temporary restoration of bladder capacity for 48-72 h by local instillation of ASS, meglumin of indomethacin is considered to be based on a “training effect”.

A reduction of chronic radiation effects in the urinary bladder can be achieved by various NSAID treatment protocols with administration during the acute response phase or the latent period. This provides indirect evidence for the influence of acute changes in prostaglandin synthesis on the development of chronic radiation effects in the urinary bladder, interpreted as a strong consequential component. Therapeutic application of NSAID for treatment of radiation sequelae in the bladder appears feasible. However, treatment protocols must be optimised with regard to drug, dose and time of administration in further experimental and in clinical studies.

8. Literaturverzeichnis

ABRAHAMSEN, J.F., u. S.D. Fossa (1990)

Long-term morbidity after curative radiotherapy for carcinoma of the bladder. A retrospective study

Strahlenther. Onkol. 166, 580-583

ABRAMS, P.H., u. R.C.L. FENELEY (1976)

The actions of prostaglandins on the smooth muscle of the human urinary tract in vitro

Br. J. Urol. 47, 909-915

ABRAMS, P., R. FENELAY, u. M. TORRENS (1987)

Urodynamik für Klinik und Praxis

Verlag Springer, Berlin, Heidelberg

ABRAMS P., J.G. BLAIVAS , S.L. STANTON , u. J.T.ANDERSEN J.T. (1990)

The standardization of terminology of lower urinary tract function recommended by the international continence society

Int. Urogynecol. J. 1, 45-58

AMDUR R.J., J.T. PARSONS, L.T. FITZGERALD, u. R.R. MILLION (1990)

Adenocarcinoma of the prostate treated with external-beam radiation therapy: 5-year minimum follow-up

Radiother. Oncol. 18, 235-246

ANDERSON G.F. (1982)

Evidence for a Prostaglandin link in the purinergic activation of rabbit bladder smooth muscle

J. Pharmacol. Exp. Ther. 220, 347-352

ANDERSON G.F., u. K.I. KOHN (1978)

Interactions of calcium, prostaglandins and indomethacin on the smooth muscle of the bladder

Pharmacol. 16, 306-313

ANDERSSON K.-E., u. C.G.A. PERSSON (1977)

Effects of prostaglandins on the isolated human bladder and urethra

Acta physiol. Scand. 100, 165-171

ANDERSSON K.-E., u. C. SJÖRGEN (1982)

Aspects on the physiology and pharmacology of the bladder and urethra

Prog. Neurobiol. 19, 71-89

ANTONAKOPOULOS G.N., R.M. HICKS, E. HAMILTON, u. R.J. BERRY (1982)

Early and late morphological changes induced by irradiation of the rat urinary bladder

Br. J. Cancer 46, 403-416

BANDISCH E. (1988)

Grundlagen der medizinischen Radiologie

4. Auflage, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 32-33

BAUER K.M. (1970)

Zur lokalen Therapie der strahlengeschädigten Harnblase
Med. Welt. 17, 790-792

BEHR J., M. WINKLER, u. F. WILLEGROTH (1990)

Funktionsveränderungen an den unteren Harnwegen nach Bestrahlung des Kollumkarzinoms
Strahlenther. Onkol. 166, 135-139

BENTZEN S.M., F. LUNDBECK, L.L. CHRISTENSEN, u. J. OVERGAARD (1992)

Fractionation sensitivity and latency of late radiation injury to the mouse urinary bladder
Radiother. Oncol. 25, 301-307

BLACK R.J., F. BRAY, J. FERLAY, u. D.M. PARKIN (1997)

Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer registry data and estimates of national incidence for 1990
Eur. J. Cancer Part A 33/7, 1075-1107

BOMHARD D. V. (2001)

Epidemiologie und Diagnostik von Tumoren bei Hund und Katze
Tierärztl. Praxis 29, 1-4

BOORMAN G.A., M. WOOD, u. S. FUKUSHIMA (1994)

Tumors of the urinary bladder
IARC-Sci.-Publ. 111, 383-406

BROWN W.W., T.V. ZENSER, u. B.B. DAVIS (1980)

Prostaglandin E₂ production by rabbit urinary bladder
Am. J. Physiol. 239, 452-458

BULTITUDE M.I., N.H. HILLS, u. K.E.D. Shuttleworth (1976)

Clinical and experimental studies on the action of prostaglandins and their synthesis inhibitors on detrusor muscle in vitro and in vivo
Br. J. Urol. 48, 631-637

BURNSTOCK G., T. COCKS, R. CROWE, u. L. KASOKOV (1978 A)

Purinergic innervation of the guinea pig urinary bladder
Br. J. Pharmacol. 63, 125-138

BURNSTOCK G., T. COCKS, L. KASOKOV, u. H.W. WONG (1978 B)

Direct evidence for ATP release from non-adrenergic, non-cholinergic (purinergic) nerves in the guinea pig taenia coli and bladder
Eur. J. Pharmacol. 49, 145-149

CARROLL P.R., u. C.M. DIXON (1992)

Surgical anatomy of the male and female urethra
Urol. Clin. North Am. 19, 339-346

CASS A.S., B.D. WARD, u. C. MARKLAND (1970)

Comparison of slow and rapid fill cystometry using liquid and air
J. Urol. 104, 104-106

CHOO L.K., u. F. MITCHELSON (1977)

The role of prostaglandins in the excitatory innervation of the rat urinary bladder
Prostagl. 13, 917-926

CHULADA P.C., u. R. LANGENBACH (1997)

Differential inhibition of murine prostaglandin synthase-1 and -2 by nonsteroidal antiinflammatory drugs using exogenous and endogenous sources of arachidonic acid
J. Pharmacol. Exp. Therap. 280, 606-613

CHUN A.L., L.J. WALLACE, M.C. GERALD, R.M. LEVIN, u. A.J. WEIN (1988)

Effect of age on in vivo urinary bladder function in the rat
J. Urol. 139, 625-627

COOLSAET B. (1985)

Bladder compliance and detrusor activity during the collection phase
Neuro. Urodynam. 4, 263-273

COX J.D., J. STETZ, u. F. PAJAKT (1995)

Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 31, 1341-1346

CRYER B., u. M. FELDMAN (1998)

Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal antiinflammatory drugs
Morgens J. Med. 104, 413-421

DEAN D.M., u. J.W. DOWNIE (1978)

Interaction of prostaglandins an adenosine-5-triphosphate in the noncholinergic neurotransmission in the rabbit detrusor
Prostagl. 16, 245-251

DEWITT D.L., u. E.A. MEADE (1993)

Serum and glucocorticoid regulation of gene transcription and expression of the prostaglandin H synthase-1 and prostaglandin H synthase-2 isozymes
Arch. Biochem. Biophys. 306, 94-102

DÖRR W. (1992)

Cystometry in mice-influence of bladder filling rate and circadian variations in bladder compliance
J. Urol. 148, 183-187

DÖRR W. (1993)

Endogenous factors modulating urinary bladder compliance in mice
J. Urol. 150, 1938-1944

DÖRR W. (1995)

Impact of time between X-ray fractions on acute changes in the function of the urinary bladder in the mouse
Radiat. Res. 141, 219-222

DÖRR W. (1997)

Ansätze zur konservativen Behandlung von Strahlenfolgen
Strahlenther. Onkol. 173, 480-483

DÖRR W., u. H.-P. BECK-BORNHOLDT (1999)

Radiation-induced impairment of urinary bladder function in mice: fine structure of the acute response and consequences on late effects
Radiat. Res. 151, 461-467, 1999

DÖRR W., u. S.M. BENTZEN (1999)

Late functional response of mouse urinary bladder to fractionated X-irradiation
Int. J. Radiat. Biol. 10, 1307-1315

DÖRR W., A. EHME, u. S.KOI (1997)

Die Beeinflussung der radiogenen Harnblasenschädigung durch Acetyl-Salicylsäure (ASS)
Strahlenther. Onkol. 173, 536-631

DÖRR W., u. M. KRAFT (1997)

Effects of ageing and X-irradiation on the diurnal rhythm of mouse urinary bladder capacity
Urol. Int. 58, 153-159

DÖRR W., u. I. SATTHOFF (1996)

Einfluss der Gesamtbehandlung auf akute und chronische Strahlenfolgen an der Harnblase (Maus)
In: 5. Symposium Experimentelle Strahlentherapie Hamburg

DÖRR W., u. S. SCHULTZ-HECTOR (1992)

Early changes in mouse urinary bladder function following fractionated X-irradiation
Radiat. Res. 131, 35-42

DÖRR W., M. H. SEEGENSCHMIEDT, T. HERRMANN, u. H.-H.DUBBEN (1995)

Dokumentation und Veröffentlichung von Nebenwirkungen der Strahlentherapie
Strahlenther. Onkol. 171, 667-669

DÖRR W., u. K.-R. TROTT (2000)

Strahlenbiologie der Normalgewebe in: Nebenwirkungen in der Radioonkologie - Klinisches Kompendium / W.Dörr, J.S. Zimmermann, M.H. Seegenschmiedt (Hrsg.)
Verlag Urban und Vogel Medien und Medizin, Berlin, S. 9-23

DORN E.R. (1976)

Epidemiology of canine and feline tumors
J. Am. Anim. Hosp. Ass. 12, 307-312

DOWNIE J.W., u. M. KARMAZYN (1984)

Mechanical trauma to bladder epithelium liberates prostanoids which modulate neurotransmission in rabbit detrusor muscle
J. Pharmacol. Exp. Ther. 230, 445-449

DOWNIE J.W., u. C. LARSSON (1981)

Prostaglandin involvement in contractions evoked in rabbit detrusor by field stimulation and by adenosine-5555-triphosphate

Can. J. Physiol. Pharmacol. 59, 253-260

DOYLE P.T., u. C.E. BRISCOE (1976)

The effects of drug and anaesthetic agents on the urinary bladder and sphincters

Br. J. Urol. 48, 329-335

DUNCAN W., J.R. WILLIAMS, G.R. KERR, S.J. ARNOTT, P.M. QUILTY, A. RODGER, R.H. MACDOUGALL, u. W.J.L. JACK (1986)

An analysis of the radiation related morbidity observed in a randomized trial of neutron therapy for bladder cancer

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 12, 2085-2092

ECKHARDT M., u. W. DÖRR (1998 A)

Veränderungen der extrazellulären Matrix des Urothels während der akuten Strahlenreaktion der Harnblase der Maus

Exp. Strahlenther. Klin. Strahlenbiol. 7, 84-87

ECKHARDT M., u. W. DÖRR (1998 B)

Changes in expression of the urothelial proteins during the acute radiation response of mouse urinary bladder

Radiother. Oncol. 48, Suppl 1, 68, 1998b

ECKHARDT M., M. KASPER, u. W. DÖRR (1997)

Die Bedeutung der urothelialen Barrierefunktion für die Entwicklung von Strahlenschäden an der Harnblase

Exp. Strahlenther. Klin. Strahlenbiol. 6, 17-20 (ISSN 1432-864X)

EHME A. (1998)

Beeinflussung des Strahlenschadens an der Harnblase (Maus) durch lokale Behandlung mit Prostaglandin-Synthesehemmern

Leipzig, Univ., Veterinärmed. Fak., Diss.

ELDOR A., I. VLODAVSKY, E. HYAM, R. ATZMON, u. Z. FUKS (1983)

The effect of radiation on prostacyclin (PG I₂) production by cultured endothelial cells

Prostagl. 25, 263-279

EMAMI B., J. LYMAN, A. BROWN, L. COIA , M. GOITEIN, J.E. MUNZENRIDER, B. SHANK, L.J. SOLIN, u. M. WESSON (1983)

Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation

Rad. Onc. Biol. Phys. 21, 109-122, 1993

ESTLER C.J. (1990)

Lehrbuch der allgemeinen und systematischen Pharmakologie und Toxikologie

2.Aufl. Verlag Schattauer, Stuttgart, New-York

FARSUND T. (1975)

Cell kinetics of mouse urinary bladder epithelium I. Circadian and age variations in cell proliferation and nuclear content
Virchow Arch B 18, 35-49

FELLOWS G.J., u. D.H. MARSHALL (1972)

The permeability of human bladder epithelium to water and sodium
Invest. Urol. 9, 339-344

FLETCHER G.H. (1992)

Squamous cell carcinoma of the uterine cervix
Verlag Lea u. Febiger, 3rd ed Philadelphia „Textbook of Radiotherapy“, 720-773

FRÖLICH J.C. (1995)

Prostaglandin endoperoxide synthetase isoenzymes: the clinical relevance of selective inhibition
Ann. Rheum. Dis. 54, 1-3

FÜLLER J., V. FRITZSCHE, D. KOB, J. ARNDT, u. A. KRIESTER (1986)

Histologische Untersuchungen zur Strahlenreaktion der normalen Harnblasenwand-eine tierexperimentelle Studie
Radiobiol. Radiother. 27, 307-313

FÜLLER J., V. FRITZSCHE, D. KOB, J. ARNDT, u. A. KRIESTER (1986)

Histologische Veränderungen der normalen Harnblasenwand nach verschiedenen fraktionierter Bestrahlung - eine tierexperimentelle Studie
Strahlenther. Onkol. 162, 519-524

FÜLLER J., D. KOB, u. V. FRITZSCHE (1989)

Obduktionsbefunde beim operativ-strahlentherapeutisch behandelten Harnblasenkarzinom
Schlußfolgerungen für die radiologische Therapieoptimierung
Radiobiol. Radiother. 30, 465-471

GAVIN P.R. (1997)

Future of veterinary radiation oncology
Vet. cl. North. Am. Small. Anim. Pract. 27, 157-165

GILETTE E.L. (1997)

History of veterinary radiation oncology
Vet. cl. North. Am. Small. Anim. Pract. 27, 1-6

GILMORE J.N., u. R.J. VANE (1971)

Hormones released into the circulation when the urinary bladder of the dog is distended
Clin. Sci. 41, 69-83

HÄRING R., u. H. ZILCH (1992)

Chirurgie mit Repetitorium
3. Aufl., Verlag Walter de Gruyter, Berlin, New York

HALL R.R., T. ROBERTS, P.H. POWELL, u. M.M. MARSH (1988)

TUR and chemotherapy or radiotherapy for invasive bladder cancer
Prog. Clin. Biol. Res. 260, 605-612

HANFMANN B., M. ENGELS, u. W. DÖRR (1998)

Radiation-induced impairment of urinary bladder function
Strahlenther. Onkol. 174, 2-4

HERRMANN T., u. M. BAUMANN (1997)

Klinische Strahlenbiologie
2. Aufl., Verlag Gustav Fischer Jena, Stuttgart

HERSCHMANN H.R. (1996)

Prostaglandin synthase 2
Bioch. Biophys. Acta 1299, 125-140, 1996

HICKS R.M. (1966)

The permeability of the rat transitional epithelium
J. Cell. Biol. 28, 21-31

HICKS R.M. (1975)

The mammalian urinary bladder: an accomodating organ
Biol. Rev. 50, 215-246

HICKS R.M., B. KETTERER, R.C. WARREN (1974)

The ultrastructure and chemistry of the luminal plasma membrane of the mammalian urinary bladder: a structure with low permeability to water and ions
Philosoph. Transact. of the Royal Soc. B 268, 23-38

IGAWA Y., A. MATTIASSON, u. K.E. ANDERSSON (1993)

Functional importance of cholinergic and purinergic neurotransmission for micturation contraction in the normal, unanaesthesized rat
Br. J. Pharmacol. 109, 473-479

JACOBI G.H., E. JACOBI- HERMANNNS, u. J.E. ALTWEIN (1979)

Die Prognose des Harnblasenkarzinoms
Thieme

JEREMY J.Y., V. TSANG, D.P. MIKHAILIDIS, H. ROGERS, R.J. MORGAN, u. P. DANDONA (1987)

Eicosanoid synthesis by human urinary bladder mucosa: pathological implications
Br. J. Urol. 59, 36-39, 1987

JOHNS A., u. D.M. PATON (1977)

Effect of indometacin on atropine- resistant transmission in rabbit and monkey urinary bladder: Evidence for involvement of prostaglandins in transmission
Prostagl. 13, 245-254, 1977

JONES D.A., D.P. CARLTON, T.M. MCINTYRE, G.A. ZIMMERMANN, u. S.M. PRESCOTT (1993)

Molecular cloning of human prostaglandin endoperoxide synthase type II and demonstration of expression in response to cytokines
J. Biol. Chem. 268, 9049-9054

JOST S.P. (1989)

Cell cycle of normal bladder urothelium in developing and adult mice
Virchows Arch. B 57, 27-36

JUSTUS S. (2001)

Beeinflussung der akuten und chronischen Strahlenreaktion der Harnblase (Maus) durch orale Gabe mehrfach gesättigter Fettsäuren
Leipzig, Univ., Veterinärmed. Fak., Diss.

KALDRYMIDOU H., L. LEONTIDES, A.F. KOUTINAS, M.N. SARIDOMICHELAKIS, u. M. KARAYANNOPOULOU (2002)

Prevalence, distribution and factors associated with the presence and the potential for malignancy of cutaneous neoplasms in 174 dogs admitted to a clinic in northern Greece
J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med. 49, 87-91

KASER-HOTZ B., G. FODOR, I. CORDT-RIEHLE, H. BLATTMANN, G. MUNKEL, E. EGGER, S.M. LARUE, u. P.F. SUTER (1994)

Radiotherapie in der Kleintiermedizin: Grundlagen, Indikationen und Bedeutung
Schweiz. Arch. Tierheilk. 136, 319-328

KELSEY J.L., A.S. MOORE, u. L.T. GLICKMAN (1998)

Epidemiologic studies of risk factors for cancer in pet dogs
Epidemiol. Rev. 20, 204-217

KESSLER M., u. D.V. BOMHARD (1997)

Beitrag zur pädiatrischen Onkologie beim Kleintier
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 110, 311-314

KETTERER B., R.M. HICKS, L. CHRISTODOULIDES, u. D. BEALE (1973)

Studies on the chemistry of the luminal plasma membrane of rat bladder epithelial cells
Biochem. Biophys. Acta 311, 180

KHALAF I.M., M.A. GHONHEIM, u. M.M. ELHILALI (1981)

The effect of exogenous prostaglandins F_{2α} and E₂ and indomethacin on micturation
Br. J. Urol. 53, 21-28

KHANNA O.P., E.J. BARBIERI, u. R. MCMICHAEL (1978)

Effects of prostaglandins on vesicourethral smooth muscle of rabbit. Therapeutic implications. Urol. 12(6), 674-681

KINSELLA T.J., W.F. SINDELAIR, A.M. DE LUCA, M. BARNES, Z. TOCHNER, A. MIXON, E. GLATSTEIN (1988)

Tolerance of canine bladder to intraoperative radiation therapy: an experimental study
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14, 939-946

KNAPP D.W., R.C. RICHARDSON, u. T.C. CHAN (1994)

Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder
J. Vet. Int. Med. 8, 273-278

KOCH T., u. R. BERG (1990)

Lehrbuch der Veterinär- Anatomie
4. Aufl., Bd.2, Verlag Gustav Fischer, Jena, 269-271

KOHLER M., H.M. EPPENBERGER, I. CORDT-RIEHLE, u. C. MICHEL (1992)

Urination frequency and cystic pressure resistance after fractionated whole or partial irradiation of the rabbit urinary bladder
Acta Oncol. 31, 673-677

KOI S. (2001)

Beeinflussung akuter Strahlenfolgen an der Harnblase (Maus) durch systemische Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika
Dresden, Univ., Mediz. Fakultät, Diss.

KOI S., A. EHME, u. W. DÖRR (2001)

Effects of acetylsalicylic acid (ASA) treatment on the acute radiation response in mouse urinary bladder
European Radiation Research, ISBN 3-00-007790-1, 128

KOSS L.G. (1969)

The asymmetric unit membranes of the epithelium of the urinary bladder of the rat. An electron microscopic study of a mechanism of epithelial maturation and function
Laborat. Investig. 21, 145-168

KOTTMEIER H.L.

Complications following radiation therapy in carcinoma of the cervix and their management
Am. J. Obstet. Gynecol. 88, 854-866, 1964

KRAFT M., Y. OUSSOREN, F.A. STEWART, W. DÖRR, u. S. SCHULTZ-HECTOR (1996)

Radiation-induced changes in TGF- β and collagen expression in the murine bladder wall and the correlation with bladder function
Radiat. Res. 146, 619-627

KRAKAU S., S. KOI, u. W. DÖRR (2001)

Modification of late radiation sequelae in mouse urinary bladder by early administration of anti-inflammatory drugs
European Radiation Research, ISBN 3-00-007790-1, 129

KRUMSDORF D., R. NOACK, u. W. DÖRR (1999 a)

Modulation von Strahlenfolgen an der Harnblase durch topische Applikation von Glykosaminoglykanen

Exp. Strahlenther. Klin. Strahlenbiol. 8, 196-200

KRUMSDORF D., R. NOACK, u. W. DÖRR (1999 b)

„Consequential late effects“ in der Harnblase -experimentelle Ergebnisse

Strahlenther. Onkol. 175, Sondernr. 1, 50

KUJUBU D.A., S.T. REDDY, B.S. FLETCHER, u. H.R. HERSCHMAN (1993)

Expression of the protein product of the prostaglandin synthase-2/Tis 10 gene in mitogen-stimulated Swiss 3T3 cells

J. Biol. Chem. 268, 5425-5430

KÜMPER H.J. (1973)

Die Harnblasenfunktion bei bestrahltem Uteruskarzinom

Fortschr. Med. 91, 627-632

KÜMPER H.J., u. W. PENNING (1970)

Die radiogene Cystitis

Urol. B 10, 277-280

KÜMPER H.J., M.C. MICHAILOV, W. PENNING, u. A. GÖTZ (1975)

Zur späten Harnblasenreaktion nach Bestrahlung des Kollumkarzinoms

Strahlenther. 149, 602-607

LANEUVILLE O., D.K. BREUER, u. D.L. DEWITT (1994)

Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs

J. Pharmac. Exp. Ther. 271, 927-934

LARSSON C. (1980)

Production and effects of prostaglandins in the detrusor from homo, cat, rabbit and rat

Adv. Prostagl. Thromb. Res. 8, 1263-1267

LARUE S.M., S.M. GILLETTE, u. J.M. POULSON (1990)

Radiation therapy of thoracic and abdominal tumors

Semin. Vet. Med. Surg. (Small anim.), 10, 190-196

LESLIE C.A., A.J. PAVLAKIS, J.S. WHEELER, M.B. SIROKY, u. R.J. KRANE (1984)

Release of arachinodate cascade products by the rabbit bladder; neurophysiological significance

J. Urol. 132, 376-379

LEVIN R.M., A.J. WEIN, K. WHITMORE, F.C. MONSON, B.A.W. MC KENNA, u. M.R. RUGGIERI (1990)

Trypan blue as an indicator of urothelial integrity

Neur. Urod. 9, 269-279, 1990

LICHTENAUER P., u. H. REME (1975)

Strahlenschäden an Harnleiter und Blase
Zentralbl. Chir. 14, 833-843

VAN DER LINDE-SIPMAN J.S., M.M. DE WITT, E. VAN GARDEREN, R.F. MOLENBEEK, D. VAN DER VELDE-ZIMMERMANN, u. R.A. DE WEGER (1997)

Cutaneous malignant melanomas in 57 cats: identification of (amelanotic) signet-ring and balloon celltypes and verification of their origin by immunohistochemistry, electron microscopy, and in situ hybridization
Vet. Pathol. 34, 31-38

LÖSCHER W., F.R. UNGEMACH, u. R. KROKER (1991)

Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren
Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg

LUNDBECK F., u. J. OVERGAARD (1992)

Early and late changes in the normal mouse bladder reservoir function due to irradiation and cis-DDP
Br. J. Cancer 66, 99-105

LUNDBECK F., u. C. SJÖRGEN (1992)

A pharmacological in vitro study of the mouse urinary bladder at the time of acute change in bladder reservoir function after irradiation
J. Urol. 148, 179-182

LUNDBECK F., u. F.A. STEWART (1989)

Acute changes in the bladder reservoir function after irradiation alone or in combination with chemotherapy: a matter of mouse strain
Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. 125, 141-148

LUNDBECK F., J.C. DJURHUUS, u. S. VAETH (1989 a)

Bladder filling in mice: An experimental in vivo model to evaluate the reservoir function of urinary bladder in a long term study
J. Urol. 141, 1245-1249

LUNDBECK F., N. ULSO, u. J. OVERGAARD (1989 b)

Cystometric evaluation of early and late irradiation damage to the mouse urinary bladder
Radioth. Oncol. 15, 383-392

MACLOUF J., J. GRASSI, u. P. PRADELLES (1987)

Development of enzyme- immunoassay techniques for measurement of eicosanoids
„Prostaglandin and lipid metabolism in radiation injury“, Walden T.L., Hughes H.N. (eds.), Plenum Press, New York- London, 355-364

MAGGI C.A. (1992)

Prostanoids as local modulators of reflex micturation
Pharmacol. Res. 25, 13-20

MAGGI C.A., S. GIULIANI, P. SANTICIOLI, u. A. MELI (1986)

Analysis of factors involved in determining urinary bladder voiding circle in urethan-anesthetized rats

Am. J. Physiol. 251, R250-R257

MAIER J.G. (1972)

Effects of radiations on kidney, bladder and prostate

Front. Radiat. Ther. Onc. 6, 196-227

MARKS L.B., P.R. CAROLL, T.C. DUGAN, u. M.S. ANSCHER (1995)

The response of the urinary bladder, urethra and ureter to radiation and chemotherapy

Int. J. Oncol. Biol. Phys. 31, 1257-1280

MAULDIN G.N. (1997)

Soft tissue sarcomas

Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract. 27, 139-148, 1997

MIKHAILIDIS D.P., J.Y. JEREMY, u. P. DANDONA (1987)

Urinary bladder prostanoids-their synthesis, function and possible role in the pathogenesis and treatment of disease

J. Urol. 137, 577-582

MILAS L., u. W.R. HANSON (1995)

Eicosanoids and Radiation

Eur. J. Cancer A31, 1580-1585

MIYAMOTO T., N. OGINO, S. YAMAMOTO, u. O. HAYAISHI (1976)

Purification of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes

J. Biol. Chem. 251, 2629-2636

MOE L. (2001)

Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds

J. Reprod. Fertil. Suppl. 57, 439-443

MONSON F.C., A.J. WEIN, B.A. MCKENNA, K. WHITMORE, u. R.M. LEVIN (1991)

Indigocarmine as quantitative indicator of urothelial integrity

J. Urol. 145, 842-845

MONTANA G.S., u. W.C. FOWLER (1989)

Carcinoma of the cervix: Analysis of the bladder and rectal radiation dose and complications

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 16, 95-100

MORRISON R., u. T.J. DEELEY (1965)

The treatment of carcinoma of the bladder by supervoltage X-rays

Brit. J. Radiol. 38, 449-458

NELSON R.W., u. C.G. COUTO (1998)

Lymphosarcoma in the cat and dog

Small Anim. Int. Med., 1123-1133

NEWMAN J., u. G.N. ANTONAKOPOULOS (1989)

The fine structure of the human fetal urinary bladder. Development and maturation. A light, transmission and scanning electron microscopic study
J. Anat. 166, 135-150

NOACK K., u. W. DÖRR (1999)

Veränderungen der CD-44 Expression im Rahmen der chronischen Strahlenreaktion der Harnblase (Maus)
Exp. Strahlenther.Klin. Strahlenbiol., 191-195

NICKEL R., A. SCHUMMER, u. E. SEIFERLE (1987)

Lehrbuch der Anatomie der Haustiere
 6. Aufl., Bd. II, Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg

NICKEL R., C. STOCKHAUS, E. TESKE, u. H. MEYER (1997)

Klinische Aspekte von Tumoren des Harnapparates bei Hund und Katze
Kleintierpraxis 3, 199-216

OSBORNE C.A., K.H. JOHNSON, V. PERMANN, u. W.D. SCHALL (1968)

Renal amyloidosis in the dog
Javma 153, 669

OTTO T., S. KREGE, u. H. RÜBBEN (1997)

Das Harnblasenkarzinom- Ursachen, Diagnostik, Therapiemöglichkeiten
Med. Praxis 4, 14-17

PARSONS C.L., u. R.E. HURST (1990)

Decreased urinary uronic acid levels in individuals with interstitial cystitis
J. Urol. 143, 690-693

PARSONS C.L., D. BOYCHUK, S. JONES, R. HURST, u. H. CALLAHAN (1990)

Bladder surface glycosaminoglycans: an epithelial permeability barrier
J. Urol. 143, 139-142

PARSONS C.L., C. GREENSPAN, u. S.G. MULHOLLAND (1975)

The primary antibacterial defense mechanisms of the bladder
Invest. Urol. 13, 72-75

PAVLAKIS A.J., M.B. SIROKY, C.A. LESLIE, u. R.J. KRANE (1983)

Prostaglandins in lower urinary tract
Neurol. Urod. 2, 105-116

PAVY J.-J., J. DENEKAMP, J. LETSCHERT, B. LITTBRAND, F. MORNEX, J. BERNIER, D. GONZALES-GONZALES, J.C. HORIOT, M. BOLLA, u. H. BARTELINK (1995)

Late effects toxicity scoring: the SOMA-scale
Radiother. Oncol. 35, 11-15, 1995

PEREZ C.A., u. L.W. BRADY (1993)

Principles and practice of radiation oncology
2. Aufl., Verlag Lipincott, Philadelphia, 51-55

PEREZ C.A., S. BREAUX, J.M. BEDWINK, H. MADOC-JONES, H.M. CAMEL, J.A. PURDY, u. B.J. WALZ (1984)

Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix II. Analysis of complications
Cancer 54, 235-246

PEREZ C.A., H.K. LEE, A. GEORGIU, u. M.A. LOCKETT (1994)

Technical factors affecting morbidity in definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 28, 811-819

PILEPICH M.V., J.M. KRALL, W.T. SAUSE, R.J. JOHNSON, H.H. RUSS, G.E. HANKS, C.A. PEREZ, M. ZINNINGER, K.L. MARTZ, u. P. GARDNER (1987)

Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity in carcinoma of the prostate-Analysis of RTOG study 75-06
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 13, 351-357

PIPER P., u. J. VANE (1971)

The release of prostaglandins from lung and other tissues
Ann. N. Y. Acad. Sci. 180, 363-385

POGGESI L., G. NICITA, S. CASTELLANI, C. SELLI, G. GALANTI, D. TURINI, u. G. MASOTTI (1980)

The role of prostaglandins in the maintenance of the tone of the rabbit urinary bladder
Invest. Urol. 17, 454-458

PORTER K.R., K. KENYON, u. S. BADENHAUSEN (1967)

Specialisation of the unit membrane
Protoplasma 63, 262

POULSEN E.U., H.J. KIRKEBY, u. J.C. DJURHUS (1989)

Short- and long-term reproducibility of cystometry
Urol. Res. 17, 197-198

POURQUIER H., DELARDR., E. ACHILLE, N.J. DALY, J.C. HORIOT, R. KEILING, J. PIGNEUX, R. ROZAN, S. SCHRAUB, u. C. VROUSOS (1987)

A quantified approach to the analysis and prevention of urinary complications in radiotherapeutic treatment of cancer of the cervix
Int. J. Radit. Oncol. Biol. Phys. 13, 1025-1033

PUST R., H. ERNST, W. WEIDNER, u. C.F. ROTHAUGE (1982)

Experimentelle Untersuchungen zur medikamentösen Radioprotektion der Harnblasenwand (Untersuchungen an 17 weiblichen Hauskatzen)
Strahlenther. 158, 692-699

QUILTY P.M., W. DUNCAN, u. G.R. KERR (1985)

Results of a randomised study to evaluate influence of dose on morbidity in radiotherapy for bladder cancer

Clin. Radiol. 36, 615-618

RANEY B., R. HEYN, u. D.M. HAYS (1993)

Sequelae of treatment in 109 patients followed for 5 to 10 years after diagnosis of sarcoma of the bladder and prostate

Cancer 71, 2387-2394

REUTER V.E. (1992)

Urinary bladder and ureter

„Histology for Pathologists“, Sternberg SS, New York: Raven Press, 709-720

RICHARDS H.G., P.E. MCNEIL, H. THOMPSON, u. S.W. REID (2001)

An epidemiological analysis of a canine-biopsies database compiled by a diagnostic histopathology service

Prev. Vet. Med. 20, 125-136

RIES J., u. LUDWIG H. (1968)

Diagnostik und Behandlung von Strahlenfolgezuständen an der Harnblase

Fortschr. Med. 86, 453-456

ROBERTSON R.P. (1995)

Molecular regulation of prostaglandin synthesis. Implications for endocrine systems

Trends Endocrinol. Metab. 6, 293-297

ROCHA T.A., G.N. MAULDIN, A.K. PATNAIK, u. P.J. BERGMAN (2000)

Prognostic factors in dogs with urinary bladder carcinoma

J. Vet. Intern. Med. 14, 486-490

RUBIN P., u. T.H. WASSERMANN (1988)

The late effects of toxicity scoring

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14, 29-38

SACK H., H. NOSBUESCH, u. H. STUETZER (1987)

Radiotherapy of prostate carcinoma: Results of treatment and complications

Radiother. Oncol. 10, 7-15

SANT G.R., u. D.R. LAROCK (1994)

Standard intravesical therapies for interstitial cystitis

Urol. Cl. North Am. 21, 73-83

SCHNEIDKRAUT M.J., P.A. KOT, P.W. RAMWELL, u J.C. ROSE (1984)

Thromboxane and prostacyclin synthesis following whole body irradiation in rats

J. Appl. Physiol. 57, 833-838

SECOND SERIES, VOLUME VII (1999)

Histological classification of mammary tumors of the dog and cat

Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology, Washington, D.C.,

SEEGENSCHMIEDT M.H. (1998)

Nebenwirkungen in der Onkologie
Verlag Springer, Berlin, Heidelberg, New York

SEEGENSCHMIEDT M.H., u. SAUER R. (1993)

Systematik der akuten und chronischen Strahlenfolgen
Strahlenther. Onkol. 169, 83-95

SEPPELT U., u. BUHL K. (1978)

Radiogene Zystitis
Fortschr. Med. 96, 136-138

SINZINGER H., M. CROMWELL, u. W. FIRBAS (1986)

Prostacyclin- und Thromboxansynthese der Gefäßwand nach Gammatronbestrahlung
Strahlenther. Oncol. 162, 592-595

SINISTRERO G., P. SISMONDI, A. RUMORE, u. P. ZOLA (1993)

Analysis of complications of cervix carcinoma treated by radiotherapy using the Franco-Italian glossary
Radiother. Onc. 26, 203-211

SISMONDI P., G. SINISTRERO, P. ZOLA, M. GIAI, u. A. BOCCI (1998)

Radiotherapeutic treatment of uterine cervix cancer
Minerva Ginecol. 42, 177-186

SMITH W.L. (1992)

Prostanoid biosynthesis and mechanism of action
Am. J. Physiol. 262, 181-191

SORENMO K.U., F.S. SHOFER, u. M.H. GOLDSCHMIDT (2000)

Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma
J. Vet. Intern. Med. 14, 266-270

STEEL L.K., M.A. RAFFERTY, W.W. WOLFE, J.E. EGAN, D.A. KENNEDY, G.N. CATRAVAS, W.E. JACKSON, u. M.A. DOLLEY (1986)

Urinary excretion of cyclic nucleotides, creatinine, prostaglandin E₂ and thromboxane B₂ from mice exposed to whole body irradiation from an enhanced neutron field
Int. J. Radiat. Biol. 50, 695-715

STEWART F.A. (1986)

Mechanism of bladder and repair after treatment with radiation and cystostatic drugs
Br. J. Cancer 53, 280-291

STEWART F.A., J. DENEKAMP, u. D.G. HIRST (1980)

Proliferation kinetics of the mouse bladder after irradiation
Cell tiss. Kin. 13, 75-89

STEWART F.A., B.D. MICHAEL, u. J. DENEKAMP (1978)

Late radiation damage in the mouse bladder as measured by increased urination frequency
Radiat. Res. 75, 649-659

STEWART F.A., V.S. RANDHAWA, B.D. MICHEAL, u. J. DENEKAMP (1981)

Repair during fractionated irradiation of the mouse bladder
Br. J. Radiol. 54, 799-804

STEWART F.A., V.S. RANDHAWA, u. B.D. MICHEAL (1984)

Multifraction irradiation of mouse bladders
Radiother. Oncol. 2, 131-140

STÜNZI H., u. WEISS E. (1990)

Allgemeine Pathologie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin
8. Aufl., Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg, S.318-320

THIERAUCH K.-H., H. DINTER, u. G. STOCK (1993)

Prostaglandins and their receptors I: Pharmacologic receptor description, metabolism and drug use
J. Hypertens. 11, 1315-1318

THIERAUCH K.-H., H. DINTER, u. G. STOCK (1994)

Prostaglandins and their receptors II: Receptor structure and signal transduction
J. Hypertens. 12, 1-5

TORRENS M. (1987)

Urodynamics
„The physiology of the lower urinary tract“, Torrens M., Morrison J.F., Berlin- Heidelberg:
Verlag Springer, Berlin, Heidelberg, S.277-307

VALE J.A., W.G. BOWSER, K. LIU, A. TOMLINSON, H.N. WHITFIELD, u. K.R. TROTT (1993)

Post-irradiation bladder dysfunction: development of a rat model
Urol. Res. 21, 383-388

VOET D., u. J.G. VOET (1984)

Biochemie
VCH, Weinheim, New York, 659-668

WARE W.A., u. D.L. HOPPER (1999)

Cardiac tumors in dogs: 1982-1995
J. Vet. Intern. Med. 13, 95-103

WALDEYER A., u. A.MAYET (1987)

Anatomie des Menschen I
15.Aufl., Verlag Walter de Gruyter, Berlin, New York

WIEGEL T., W. DÖRR u. B. HANFMANN (2000)

Niere und harnableitende Organe in: Nebenwirkungen in der Radioonkologie - Klinisches Kompendium / W. Dörr, J.S. Zimmermann, M.H. Seegenschmiedt (Hrsg.)
Verlag Urban und Vogel, Medien u. Medizin, München, S.191-199

WYNDER E.L., u. G.B.GORI (1977)

Contribution of the environment to cancer incidence: An epidemiologic exercise
J. Nat. Cancer Inst. 40, 307-318, 1977

YAKSH T.L., P.A.C. DURANT u. C.R. BRENT (1986)

Micturation in rats: achronic model for study of bladder function and effect of anesthetics
Am. J. Physiol. 251, 1177-1185

ZALLINGER C., u. K. TEMPEL (1998)

Radiotherapie in der Tiermedizin
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 111, 60-69

ZIEGLER F., H. METZGER, K.-H. HÜBENER u. B. KURTZ (1984)

Nebenwirkungen der kurativen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms
Strahlenther. 160, 416-420

Ich danke Herrn Prof. Dr. G. Oechtering sowie Herrn Dr. E. Ludewig für die Betreuung und die Vermittlung des Themas an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig. Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. W. Dörr für die Überlassung des Themas sowie die Betreuung und stets schnelle Hilfe bei der Durchführung und Anfertigung der Arbeit.

Weiterhin danke ich der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus des Universitätsklinikums Dresden für die Erlaubnis zur Nutzung ihrer Einrichtungen. Bei den Mitarbeitern des Labors bedanke ich mich für die Beratung und Hilfe bei technischen Fragen. Den Mitarbeitern der AG Normalgewebsbiologie der „Experimentellen Strahlenbiologie“ gilt mein Dank für die kollegiale Unterstützung und die Zusammenarbeit bei der Durchführung des experimentellen Teils der Arbeit, dabei möchte ich Frau Pfitzmann ganz besonders danken.

Der Firma Bayer danke ich für die Bereitstellung des Aspisol®.

Vielen Dank auch Herrn Dr. Nelz sowie der Belegschaft der Versuchstierhaltung des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus der TU Dresden.