

# **I Inhaltsverzeichnis**

I	Inhaltsverzeichnis	1
II	Abkürzungsverzeichnis	3
III	Abbildungsverzeichnis	4
IV	Tabellenverzeichnis	5
1.	Zusammenfassung	6
2.	Allgemeiner Teil	8
2.1.	Einleitung-Problematik des Urothelkarzinoms	8
2.2.	Epidemiologie und Ätiologie des Urothelkarzinoms	10
2.3.	Pathologie des Urothelkarzinoms	12
2.4.	Klinische Problematik des Urothelkarzinoms	13
2.4.1.	Primärdiagnostik und Transurethrale Tumorsektion (TUTUR)	13
2.4.2.	Ausbreitungsdiagnostik, Differentialtherapie und Nachsorge	15
2.5.	Molekularbiologische Aspekte des Urothelkarzinoms	18
2.5.1.	Theorie der Tumorentstehung	18
2.5.2.	Zellzykluskontrolle und Rolle der Tumorsuppressorgene	19
2.5.3.	Rolle von Chromosom 9	22
2.6.	Entstehungstheorien der Rezidive	22
2.7.	Zielstellung der Arbeit	23
3.	Material und Methode	24
3.1.	Ein- und Ausschlusskriterien	24
3.2.	Patientengut	24
3.3.	Gewebematerial und DNA-Isolation	27
3.4.	Mikrosatellitenmarkeranalyse	29
3.4.1.	Verwendete Mikrosatellitenmarker	30
3.4.2.	PCR-Bedingungen	32
3.4.3.	Elektrophorese	32
3.5.	Auswertung	33
3.5.1.	Definition von Monoklonalität und Polyklonalität	34
3.5.2.	Statistische Methoden	34
4.	Ergebnisse	36

4.1.	Histologie und Prognose	36
4.2.	Lokalisation und Rezidiv-Intervall	38
4.3.	Mikrosatellitenmarkeranalyse	40
4.3.1.	Informationsgehalt der verwendeten Marker	40
4.3.2.	Häufigkeit des Verlustes der Heterozygotie	40
4.3.3.	Korrelation zu T-Kategorie und Grading	42
4.4.	Klonalitätsanalyse	43
4.5.	Unabhängigkeit der Verluste der Heterozygotie der verwendeten Marker	47
5.	Diskussion	49
5.1.	Klonalität der Rezidive von Urothelkarzinomen	49
5.1.1.	Klonalität der Tumore der Gruppe 1: Monoklonalität der Rezidive und Unabhängigkeit der verwendeten Marker	50
5.1.2.	Klonalität der Tumore der Gruppe 2: Biochronologische Reihenfolge der Rezidive und Allelangleichung in der MSA durch Tumorerheterogenität, präferenzielle Amplifikation und Kontamination	56
5.1.3.	Klonalität der Tumore der Gruppe 3: Oligoklonalität in der frühen Pathogenese von Urothelkarzinomen?	59
5.2.	Genetische Veränderungen in histologisch benignen Läsionen	65
5.2.1.	Verbirgt sich im morphologischen Bild reaktiver Veränderungen des Urothels eine molekulargenetisch zu sichernde Neoplasie?	65
5.2.2.	Doch ein Felddefekt der Harnblasenmukosa?	68
5.3.	Sensitivität und Spezifität der Mikrosatellitenanalyse	70
5.4.	Korrelation des Verlusts der Heterozygotie zu histologischem Staging und Grading	71
6.	Schlussfolgerungen	73
V	Literaturverzeichnis	75
VI	Anhang	83
	Lebenslauf	83
	Erklärung	84
	Danksagung	85