

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis.....	V
II. Abkürzungsverzeichnis.....	8
 1. Einleitung.....	 11
1.1. Das Immunsystem.....	11
1.1.1. Zellen des Immunsystems.....	11
1.1.1.1. NK- und NKT-Zellen.....	12
1.1.1.2. Lymphozyten.....	12
1.1.1.2.1. T-Helferzellen (CD4*).....	14
1.1.1.2.2. Zytotoxische T-Zellen (CD8*).....	14
1.1.1.3. Dendritische Zellen.....	15
1.1.1.4. Regulatorische Zellen.....	16
1.1.1.4.1. T _{reg}	16
1.1.1.4.2. Myeloide Suppressorzellen.....	18
1.1.1.4.2.1. Wirkung von Sildenafil.....	20
1.2. Das Pankreaskarzinom.....	21
1.2.1. Ätiologie und Risikofaktoren.....	22
1.2.2. Diagnose.....	23
1.2.3. Staging und Prognose.....	25
1.3. Therapie des Pankreaskarzinoms.....	26
1.3.1. Chirurgische Therapie.....	26
1.3.2. Chemotherapie.....	27
1.3.3. Strahlentherapie.....	28
1.3.4. Immuntherapie.....	28
1.4. Ziele der vorliegenden Arbeit.....	29

2. Material und Methoden.....	30
2.1. Material.....	30
2.1.1. Mäuse.....	30
2.1.2. Pankreaskarzinomzellen.....	30
2.1.3. Anästhetika.....	30
2.1.4. Nichtsteroidale Antiphlogistika.....	30
2.1.5. Antikörper für die Durchflusszytometrie ("anti-mouse").....	30
2.1.6. Antikörper für die Durchflusszytometrie ("anti-human").....	31
2.1.7. Streptavidin für die Durchflusszytometrie.....	33
2.1.8. Laborgeräte.....	33
2.1.9. Verbrauchsmaterialien.....	34
2.1.10. Chemikalien.....	34
2.1.11. Lösungen.....	35
2.1.11.1. Puffer für die Durchflusszytometrie.....	35
2.1.11.2. Medien und Lösungen für die Zellkultur.....	35
2.1.12. Software.....	36
2.2. Methoden.....	36
2.2.1. Das orthotope Mausmodell.....	36
2.2.1.1. Behandlung mit Sildenafil und Gemcitabin.....	37
2.2.2. Präparation von Tumorgewebe und lymphatischer Organe.....	37
2.2.3. Herstellung von Einzelzellsuspensionen.....	38
2.2.4. Durchflusszytometrie.....	38
2.2.4.1. Extrazelluläre FACS-Färbung.....	39
2.2.4.2. Intrazelluläre FACS-Färbung.....	39
2.2.5. Kultivierung von humanen Leukozyten aus dem peripheren Blut mit Sildenafil ex vivo.....	40

3. Ergebnisse.....	42
3.1. Effekte von Sildenafil auf das Tumorwachstum, die Metastasierungsrate und das Überleben der Mäuse mit Pankreaskarzinom.....	42
3.1.1. Effekte auf das Überleben.....	42
3.1.2. Effekte auf Tumolvolumen und Tumorgröße.....	44
3.1.3. Effekte auf die Metastasierungsrate.....	45
3.2. Phänotypische Charakterisierung von Leukozyten in Tumoren nach der Behandlung mit Sildenafil.....	45
3.3. Phänotypische Charakterisierung von Leukozyten in gesunden Mäusen nach der Behandlung mit Sildenafil.....	60
3.4. Analysen der Effekte von Sildenafil ex vivo.....	70
3.5. Effekte der Kombination von Sildenafil und Chemotherapie (Gemcitabin) auf das Tumorwachstum, die Metastasierungsrate und das Überleben der tumortragenden Mäuse.....	80
3.5.1. Effekte auf das Überleben.....	80
3.5.2. Effekte auf Tumolvolumen und Tumorgröße.....	82
3.5.3. Effekte auf die Metastasierungsrate.....	82
3.6. Phänotypische Charakterisierung von Leukozyten in Tumoren nach der kombinierten Behandlung.....	83
4. Diskussion.....	91
5. Zusammenfassung.....	97
6. Summary.....	98
III. Literaturverzeichnis.....	99
IV. Tabellenverzeichnis.....	111
V. Abbildungsverzeichnis.....	112
VI. Danksagungen.....	116