

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Pathologie

Prof. Dr. med. Guido Sauter

Y-Chromosomenverluste in menschlichen Normalgeweben

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Sarah Bertheau
aus Dresden

Hamburg 2012

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 15.03.2013**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. G. Sauter

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. F. Sommer

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. K. Kutsche

Inhaltsverzeichnis

Arbeitshypothese und Fragestellung	5
1. Einleitung	6
1.1 Das menschliche Genom	6
1.2 Ursachen aberranter Genexpression	8
1.3 Molekulare Untersuchungsmethoden	10
1.4 Struktur des Y-Chromosoms und darauf lokalisierte Gene	13
1.5 Y-Chromosomenverluste in Tumoren und Normalgewebe	15
2. Material und Methoden	18
2.1 Ausgewählte Gewebe	18
2.2 Auswahl geeigneter Fälle	21
2.3 Tissue-Microarray-Herstellung	22
2.4 XY-FISH-Untersuchung	26
2.5 FISH-Auswertung	29
3. Ergebnisse	31
3.1 Auswertbarkeit	31
3.2 Geschlechterverhältnis	31
3.3 Y-Verluste am Normalgewebe-TMA	34
3.4 Y-Chromosomenverluste am Samenblasen-TMA und Samenblasen- großschnitten	37
3.5 Qualitätsbeurteilung des Normalgewebe-TMAs	38
4. Diskussion	43
5. Zusammenfassung	54
6. Anhang	56

7. Literaturverzeichnis	92
8. Abkürzungsverzeichnis	102
9. Danksagung	105
10. Lebenslauf	106
11. Eidesstattliche Versicherung	107

Arbeitshypothese und Fragestellung

Kommen Y-Chromosomenverluste in menschlichem Normalgewebe in signifikanter Zahl vor?

Durch die stetigen Verbesserungen molekulargenetischer Untersuchungstechniken wurden inzwischen auf allen menschlichen Chromosomen Gene gefunden, welche für eine mögliche Tumorentstehung entscheidend sind.

In den westlichen Industrienationen gehören Tumorleiden zu den häufigsten Todesursachen, direkt nach den Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. Allein im Jahr 2010 verstarben in Deutschland 25,5 % der Menschen an einer Krebserkrankung (Statistisches Bundesamt Deutschland).

Besonders das Y-Chromosom ist von großer Bedeutung, da es in vielen Tumorarten in relevanter Anzahl verloren geht. In der Literatur werden sehr unterschiedliche Verlustraten beschrieben. Die Spanne reicht von 0 bis 100 %, je nach Tumorart. Einige Autoren folgerten aus der Beobachtung von Y-Chromosomenverlusten in Tumorzellen auf einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Verlust des Y-Chromosoms und einer Tumorentstehung bzw. dessen Fortschreiten.

Dagegen spricht, dass auch in Normalgeweben Y-Chromosomenverluste gefunden wurden.

Ziel dieser Doktorarbeit ist es, anhand einer Auswahl von je acht Gewebeproben aus 76 Organsubregionen und an 20 normalen Samenblasenproben zu untersuchen, ob und in welchen Normalgeweben Y-Chromosomenverluste in relevanter Anzahl zu finden sind.

1. Einleitung

1.1 Das menschliche Genom

Die im Jahre 2001 publizierte Entschlüsselung des menschlichen Genoms, welche parallel von industriellen und akademischen Entitäten erarbeitet wurde, ist ein Meilenstein in der biomedizinischen Forschung. Sie ist der Höhepunkt eines internationalen Projektes, welches 1990 als Humangenomprojekt unter der Leitung des National Institutes of Health und dem U.S. Department of Energy initiiert wurde. (Venter et al., 2001)

Die vollständige Beendigung der Sequenzierungen erfolgte jedoch erst im Jahre 2003 (Montenarh und Löffler, 2007).

Die Untersuchungen ergaben, dass im menschlichen Genom circa 30 000 Gene vorkommen. Erste Strukturanalysen, aufgrund der reinen DNA-Sequenz, erlaubten Hochrechnungen auf die möglichen Genfunktionen. Initial wurde dabei von circa 1 000 Kinasen, 1 500 Rezeptorproteinen, 2 000 Transkriptionsfaktoren, 600 Zelladhäsionsmolekülen, 900 zytoskelettalen Strukturproteinen sowie von knapp 1 000 separat ausgewiesenen Protoonkogenen ausgegangen. Eine detaillierte Einteilung der menschlichen Gene in Gruppen ist in Abbildung 1-1 dargestellt. Von den erkannten Genen konnten 41,7 % zunächst keine Funktion zugeordnet werden. (Venter et al., 2001)

Bis heute hat sich diese Anzahl nur unwesentlich verkleinert (Montenarh und Löffler, 2007).

Wesentliche Fortschritte in den Methoden zur Untersuchung von Genen charakterisierten die Entwicklung der folgenden Jahre. Chipmethoden bei denen DNA-Sequenzen nahezu sämtlicher Gene auf einen Biochip aufgebracht werden können, erlauben die Expressionsanalyse von sämtlichen Genen in einer Untersuchung (Purves et al., 2006).

Zahlreiche Studien haben in normalen und erkrankten Gewebe Genexpressionsprofile untersucht und einzelne dieser Profile sind heute nahe der Etablierung in die Routinediagnostik. Beispielsweise gibt es Biochipverfahren,

welche zwischen Brustkrebsen mit günstiger und schlechter Prognose unterscheiden (van de Vijver et al., 2002).

Als erster dieser Tests wurde MammaPrint® von Agendia (Amsterdam, Niederlande) im Februar 2007 von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen (FDA 2007). Derzeit wird er in mehreren klinischen Studien weiter getestet.

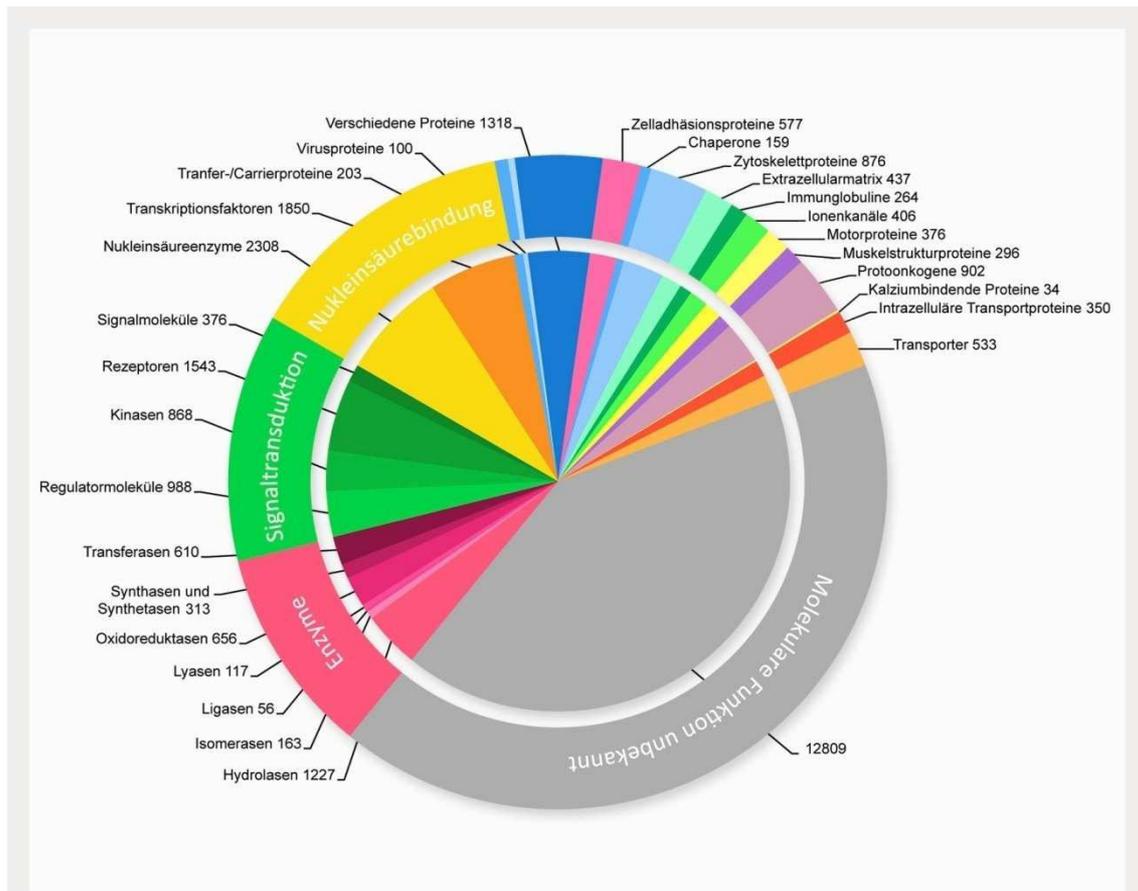


Abbildung 1-1 Initiale Einteilung der 26 383 menschlichen Gene in Gruppen nach ihrer Funktion. Angegeben ist die absolute Zahl der Gene. (Nach Venter et al., 2001)

1.2 Ursachen aberranter Genexpression

Viele Ursachen einer aberranten Genexpression sind heute bekannt. Vermehrte oder verminderte Expression von Genen kann beispielsweise durch quantitative oder qualitative Genomveränderungen ausgelöst werden. Zugewinne bzw. Verluste von Chromosomen oder Chromosomenabschnitten führen zu einer verstärkten oder verminderten Expression der betroffenen Gene.

Ebenso können auch epigenetische Veränderungen, wie Methylierung, eine Veränderung der Genexpression bewirken.

Translokationen sind ein Mechanismus für die Aktivierung bestimmter Gene, wobei die betroffenen Gene durch eine Fusion mit einem anderen Gen in ihren Abbaueigenschaften verändert werden und somit weniger schnell abgebaut werden können. Ein Beispiel ist das BCR-ABL-Fusionsprotein bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML), welches bei 95 % der betroffenen Patienten zu finden ist. Bei dem aus der Translokation 9;22 entstehenden Philadelphiachromosom werden die Gene *BCR* (breakpoint cluster region) und *ABL* (Abelson murine leucaemia virus oncogene) zusammengeführt. Das Genprodukt kodiert für eine dauerhaft aktivierte Tyrosinkinase. (Sawyers, 1999) Durch Translokation kann es auch zu einer Aktivierung eines Gens kommen, welches normalerweise in einem bestimmten Gewebe nicht aktiv ist. Dies geschieht, wenn diese Translokation bewirkt, dass das Gen in den Bereich eines Promotors von einem, typischerweise in diesem Gewebe aktiven, Gen gelangt. Beispiele für diese letztere Möglichkeit ist die Fusion des *C-MYC*-Gens (cellular myelocytomatosis oncogene) mit einem Immunglobulinpromotor beim Burkitt-Lymphom oder die *TMPRSS2:ERG*-Fusion beim Prostatakarzinom. Beim Burkitt-Lymphom sind drei unterschiedliche Translokationen bekannt. Das *MYC*-Protoonkogen befindet sich auf dem Chromosom 8 und gelangt durch reziproke Translokation unter den Einfluss von einem Promoter eines Immunglobulins. Die drei potentiellen Immunglobulinpromotoren für die dieses Phänomen beim Burkitt-Lymphom beschrieben wurde, befinden sich auf Chromosom 14, 2 und 22. Die häufigste Translokation ist dabei die Translokation 8;14. (Weinberg, 2007)

Bei der *TMPRSS2:ERG*-Fusion gelangt das Gen für den ETS-Transkriptionsfaktor ERG in die Nachbarschaft des Androgen-sensitiven *TMPRSS2* (Transmembrane protease serine 2)-Gens, so dass der Transkriptionsfaktor ERG überexprimiert wird (Tomlins et al., 2005).

Auch Genmutationen, also Veränderungen in der DNA-Sequenz, sind häufige Ursachen für die Aktivierung und die Inaktivierung von Genen. Beispielsweise werden in den Genen für K-ras und EGFR in Lungenkarzinomen häufig Mutationen gefunden (Sartori et al., 2009). Bei EGFR handelt es sich um einen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor, K-ras ist ein nachgeschaltetes Element der Signaltransduktionskette (Böcker et al., 2008). Die Überexpression führt zu einem Wachstumsvorteil des betroffenen Zellklons.

Das Tumorsuppressorgen *p53*, auch bezeichnet als „Hüter des Genoms“, wird bei vielen Tumorarten durch eine Mutation inaktiviert. Besonders bei dem Lungenkarzinom, dem Mammakarzinom, dem Magenkarzinom und dem Kolonkarzinom wurden sogenannte Missense-Mutationen gefunden. Durch diese Mutation ist der Informationsgehalt der DNA so sehr verändert, dass das Genprodukt seine Funktion nicht mehr ausüben kann. In einer Zelle ist *p53* entscheidend dafür, ob eine Veränderung der DNA repariert wird oder die Zelle in die Apoptose (programmierter Zelltod) geht. (Böcker et al., 2008)

Die Methylierung von Promotorregionen von Genen ist eine weitere häufige Ursache für eine aberrante Genfunktion, insbesondere für eine Inaktivierung von Genen. Durch die Methylierung der CpG-Islands von Promotorregionen, welche normalerweise unmethyliert sind, kommt es zu einem Ausschalten der Expression des nachfolgenden Gens (Baylin et al., 2001). CpG-Islands sind Strecken von unmethylierter DNA mit einer hohen Frequenz von CpG-Dinukleotiden (Venter et al., 2001).

1.3 Molekulare Untersuchungsmethoden

Bis vor kurzem waren Translokationen nur mit zytogenetischen Verfahren nachweisbar. Bei diesen Methoden ist es notwendig frische Zellen eines interessierenden Gewebes lebend zu untersuchen. Diese Zellen müssen in Mitose gebracht werden, weshalb sich diese Untersuchungsverfahren in der Regel auf Lymphozyten und Fibroblasten, sowie auf Amnion- und Chorionzottenzellen (im Rahmen der Pränataldiagnostik) beschränken.

Für die Untersuchung werden die in Mitose gebrachten Zellen während der Metaphase der Mitose auf einen Objektträger geworfen, so dass die sich teilenden Zellkerne zerplatzen und die Chromosomen regelmäßig auf dem Objektträger angeordnet werden.

Mit Hilfe von Bänderungen können unterschiedliche Bereiche des Chromosoms voneinander differenziert werden. So stellt die Giemsa- (G-) Bänderung durch sogenannte G-Banden relativ inaktive und durch R-Banden (reverse G-Banden) vor allem die genreichen Bezirke da. Durch die C-Bänderung lässt sich das konstitutive Heterochromatin um des Zentromer herum und am entfernten Ende vom langen (q-) Arm von Y-Chromosomen hervorheben. Die T-Bänderung färbt die Telomerregionen an. Die Zytogenetik hat, neben der Umständlichkeit der Untersuchung von lebenden Zellen, den Nachteil, dass die Zellen in Kultur selektioniert werden könnten. (Buselmaier und Tariverdian, 2006)

Neue Untersuchungsmethoden haben in den letzten Jahren die Untersuchung der genannten genetischen und epigenetischen Veränderungen massiv erleichtert. Quantitative Genomveränderungen können mit der CGH-Methode (comparative genomic hybridization) bzw. heute mit noch besserer Auflösung mit der Array-CGH-Methode für das gesamte Genom eines Gewebes systematisch untersucht werden (Redon und Carter, 2009).

Bei diesem Verfahren werden die zu untersuchende Tumor-DNA und eine Referenz-DNA gegen immobilisierte Ziel-DNA hybridisiert. Referenz-DNA und Tumor-DNA werden dabei durch verschiedenfarbige Fluorochrome repräsentiert. Der mikroskopische Vergleich der Fluoreszenzen zeigt Zugewinne und Verluste von genetischem Material. (Solinas-Toldo et al., 1997)

Seit kurzem ist eine systematische Suche nach Translokationen auch mit der sogenannten Paired-End-Sequenzieretechnik möglich. Mit diesem Verfahren werden sehr große DNA-Sequenzen sequenziert und mit der bekannten Sequenz der menschlichen DNA verglichen. Dabei können überraschend auftretende Wechsel in der Sequenz (zum Beispiel von einem Abschnitt auf Chromosom 9 nun auf einen Abschnitt auf Chromosom 22) eine Translokation bis auf den Bruchpunkt im Detail identifizieren. Verbesserte Methoden der Sequenzieretechnik machen es heute auch möglich, alle Mutationen eines Genoms in einer einzigen Sequenzierung zu bestimmen. (Bashir et al., 2008)

Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) ermöglicht den Nachweis spezieller DNA-Sequenzen durch die Anlagerung bekannter fluoreszenzmarkierter DNA-Sonden an die zu untersuchende DNA. Unter einem speziellen Fluoreszenzmikroskop lassen sich durch Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein einer Fluoreszenz Aussagen über intra- und interchromosomale Veränderungen, wie zum Beispiel Translokationen, tätigen.

Bei der Diagnostik von Tumoren sind zwei mögliche Anwendungsgebiete für die FISH das Mammakarzinom und die chronische myeloische Leukämie.

Bei Mammakarzinomen werden FISH-Untersuchungen genutzt um mögliche Amplifikationen des *HER2* (human epidermal growth factor receptor 2)-Gens nachzuweisen. Etwa in 20 bis 25 % der Mammakarzinome liegt *HER2* amplifiziert vor. Mammakarzinome mit *HER2*-Amplifikation haben eine schlechtere Prognose, können jedoch gezielt mit Trastuzumab (Herceptin[®], Genentech, South San Francisco, Kalifornien) und Lapatinib (Tyverb[®], GlaxoSmithKline, London, Großbritannien) behandelt werden. (Sauter et al., 2009)

Bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) ist es möglich das Fusionschromosom (Philadelphiachromosom) durch eine FISH-Untersuchung direkt nachzuweisen. Dabei wird die DNA von Blut- oder Knochenmarkzellen mit Hilfe verschiedenfarbig markierter Sonden angefärbt. Eine Sonde bindet an das *ABL*-Gen auf Chromosom 9, die andere an das *BCR*-Gen auf Chromosom 22. Durch die räumliche Beziehung der Fluoreszenzen zueinander und die Farbe der Signale lässt sich die reziproke Translokation darstellen. Der Nachweis des Fusionsgens ermöglicht es, eine spezifische Therapie mit dem

Wirkstoff Imatinib (STI571, Glivec[®], Novartis, Basel, Schweiz) einzuleiten. Imatinib ist ein Antikörper, welcher das Produkt des *BCR-ABL*-Fusionsgens (eine Tyrosinkinase) hemmt. (Frater et al., 2003)

Darüber hinaus wird die FISH unter anderen auch in der Pränataldiagnostik zum Nachweis von Chromosomenveränderungen genutzt. (Weise und Liehr, 2008)

Ein Nachteil der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung ist, dass mit den spezifischen Sonden nur bekannte DNA-Zielsequenzen nachgewiesen werden können.

Die genannten Methoden wurden bisher in erster Linie bei Tumoren angewendet, da Tumoren eine bedeutende Krankheitsgruppe darstellen. So war 2010 in Deutschland bei 25,5 % der Todesfälle ein Tumorleiden die Todesursache (Statistisches Bundesamt Deutschland). Zudem sind Tumoren bekanntlich durch genetische Veränderungen charakterisiert.

Es wird davon ausgegangen, dass Tumoren durch eine sequenzielle Akkumulation von genetischen Veränderungen aus Normalgewebe entstehen. Dabei führt jede dieser Genveränderungen in (Proto-)Onkogenen und Tumorsuppressorgen zu einem Wachstumsvorteil der betroffenen Zellen. Weitere Genveränderungen in diesen bereits verstärkt wachsenden Zellen führen dann letztlich zu einem malignen Tumor. Dieser Vorgang ist explizit am Kolonkarzinom erforscht und beschrieben worden. Lange Zeit wurde vermutet, dass mindestens fünf genetische Veränderungen benötigt werden, um einen malignen Tumor zu erzeugen. (Purves et al., 2006)

Neuere Untersuchungsmethoden deuten aber auf eine deutlich höhere Zahl potentiell relevanter genetischer Veränderungen in Tumoren hin (etwa 50 bis 200 Mutationen), so dass die Zahl der für eine Tumorbildung notwendigen Genstörungen möglicherweise deutlich größer ist, als bisher angenommen (Wood et al., 2007).

1.4 Struktur des Y-Chromosoms und darauf lokalisierte Gene

Das genetische Material des menschlichen Y-Chromosoms umfasst etwa 60 Mb, welche in zwei pseudoautosomale Regionen (PAR1 und PAR2; mit etwa 2,4 und 0,4 Mb) und in eine Y-Chromosomen spezifische Region (YSR, etwa 55 Mb) aufgeteilt sind. In der Meiose finden Austauschvorgänge zwischen den pseudoautosomalen Regionen des Y-Chromosoms und dem X-Chromosom statt. Evolutionsbiologische Studien gehen von einem Proto-Y-Chromosom aus, welches ursprünglich wohl um die 1 500 Gene beinhaltete. Durch Differenzierungs- und Umlagerungsprozesse und einem stetigen Verlust von genetischen Material kam es zu einer Reduktion auf etwa 50 Gene, deren Existenz man heute auf dem Y-Chromosom annimmt. (Bianchi, 2009)

Die heute bekannte Anzahl der auf dem Y-Chromosom befindlichen Gene ist in Abbildung 1-2, verglichen mit dem Gengehalt des X-Chromosoms, dargestellt.

Der männliche Phänotyp eines Individuums ist an einige der auf dem Y-Chromosom lokalisierten Gene direkt gekoppelt. Zu diesen entscheidenden Genen gehören unter anderem *SRY* (sex determining region Y), welches für die Ausprägung des männlichen Geschlechts verantwortlich ist und andere, für die Spermatogenese wichtige Gene. Trotz der vielen Studien, welche Y-Chromosomenverluste in Tumoren beschreiben, ist derzeit kein auf dem Y-Chromosom liegendes Tumorsuppressorgen bekannt. Welche Rolle das Y-Chromosom somit für das Überleben einer Zelle hat, ist fraglich. (Minner et al., 2010b)

Y-Chromosomenveränderungen werden in Form von Mikrodeletionen in Keimzelltumoren des Hodens, Prostatakarzinomen, Non-Hodgkin-Lymphomen und in hereditären nicht-polypösen Kolonkarzinomen (hereditary non-polyposis colon cancer, HNPCC), bei männlicher Infertilität, sowie als komplette Y-Chromosomenverluste in einer Vielzahl von Tumoren gefunden. (Bianchi, 2009)

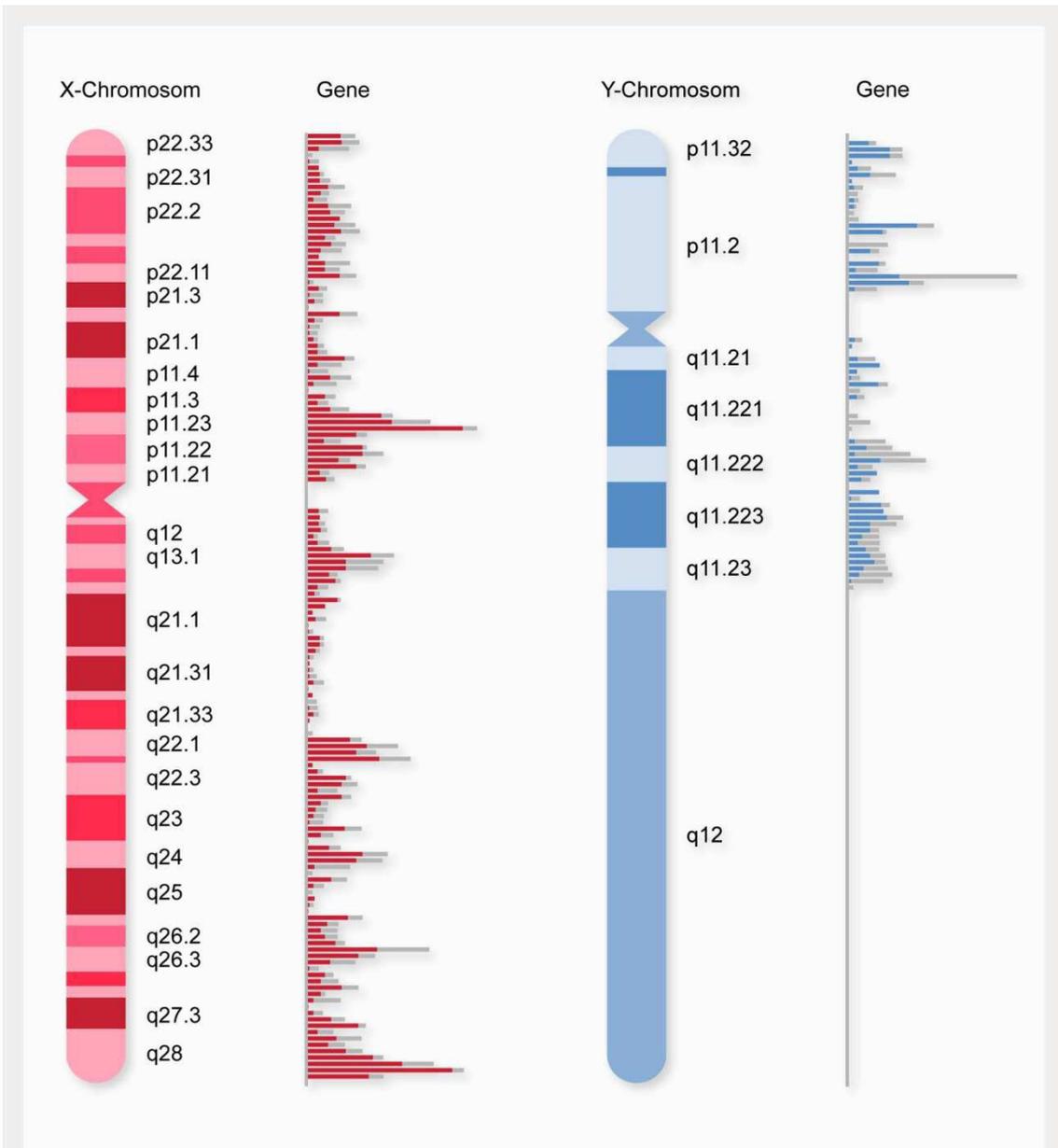


Abbildung 1-2 Darstellung der beiden Geschlechtschromosomen im Vergleich. Die roten bzw. blauen Balken stehen für identifizierte Gene, graue Balken für Gene, welche noch zu identifizieren sind. (Nach Ensembl Genome Browser)

1.5 Y-Chromosomenverluste in Tumoren und Normalgewebe

Praktisch auf allen Chromosomen liegen potentiell tumorrelevante Gene. Von besonderem Interesse ist das Y-Chromosom, weil es in vielen Tumoren in relevanter Häufigkeit verloren geht. Die Bedeutung von Y-Chromosomenverlusten in menschlichen Tumoren wurde in den letzten Jahren in vielfältigen Studien untersucht. Dabei variierten die Stichprobengrößen der Studien und die Kriterien bzw. Schwellenwerte für die Definition eines wahren, klonalen Y-Chromosomenverlustes stark.

Eine Zusammenstellung von in der Literatur angegebenen Häufigkeiten (Minimal- und Maximalwert) von Y-Chromosomenverlusten wird, sortiert nach der Tumorentität, auf der folgenden Seite in Tabelle 1-1 zusammenfassend dargestellt.

In einer Studie zu möglichen Veränderungen der Geschlechtschromosomen verbunden mit dem Tumorfortschreiten in spontanen kolorektalen Karzinomen fanden Bottarelli et al. (2007) anhand von FISH-Analysen in 78 % (7/9) der männlichen Patienten mit ausgedehnter LOH (loss of heterozygosity) der PAR (pseudoautosomale Region) einen vollständigen Verlust des Y-Chromosoms.

Während diese Befunde an eine besondere Bedeutung des Y-Chromosoms bzw. von Genen des Y-Chromosoms für die Tumorentstehung und Progression denken lassen, gibt es aber auch Berichte, welche Y-Chromosomenverluste in Normalgewebe beschreiben. Beispielsweise wurden Y-Verluste kürzlich in 76,2 % der Samenblasen von Patienten mit Prostatakarzinom bzw. benigner Prostatahyperplasie (BPH), 72,7 % der Samenblasen von Patienten mit Harnblasenkarzinomen und 26,9 % der Prostataprobe, welche keinen Tumor enthielten, gefunden (Nadal et al., 2007).

Betz et al. (1996) konnten in 102 von 3264 (3,1 %) Urothelzellen von 35 Männern ohne Harnblasenkarzinome einen Y-Chromosomenverlust nachweisen. Klonale Y-Chromosomenverluste wurden auch in 34,78 % (8/23) nicht-neoplastischer Harnleiter gefunden (Casalone et al., 1995).

In normalen Knochenmarkszellen wurde ein altersabhängiger Verlust von Y-Chromosomen beschrieben (United Kingdom Cancer Cytogenetics Group, 1992).

Tabelle 1-1 Minimal- und Maximalwerte in der Literatur beschriebener Häufigkeiten von Y-Chromosomenverlusten in Tumorgeweben.

Tumorart	Minimalwert	Publikation	Maximalwert	Publikation
akute myeloische Leukämie (AML)	3 % (3/100)	Wiktor et al. 2000	4,2 % (13/312)	Herens et al. 1999
Barrett-Karzinome	30,8 % (4/13)	Menke-Pluymers et al. 1996	87,5 % (14/16)	Krishnadath et al. 1995
Gefäßtumore	57,1 % (4/7)	Brunner et al. 2003	87 % (20/23)	Pyakurel et al. 2006
Glioblastome	45,5% (5/11)	Thiel et al. 1992	68 % (17/25)	Amalfitano et al. 2000
Harnblasenkarzinome	23,1 % (110/477)	Minner et al. 2010b	40 % (10/25)	Fadl-Elmula et al. 2000
Leberkarzinome	30 % (6/20)	Aly et al. 2010	85,7 % (18/21)	Park et al. 2006
Lungentumore (nichtkleinzellige)	19,2 % (5/26)	Berker-Karaüzüm et al. 1998	70 % (7/10)	Lukeis et al. 1990
Magenkarzinome	43,8 % (7/16)	Espinoza et al. 1999	75 % (6/8)	van Dekken et al. 1990
Myelodysplastisches Syndrom	5,1 % (23/451)	Herens et al. 1999	29,2 % (7/24)	García-Isidoro et al. 1997
Nierenkarzinome	39,4 % (26/66)	van den Berg et al. 1993	100 % (7/7)	Brunelli et al. 2003
Pankreaskarzinome	27,3 % (6/22)	Griffin et al. 1995	100 % (9/9)	Gorunova et al. 1998
Plattenepitheltumore der Kopf- und Halsregion	44,8 % (26/58)	Bérgamo et al. 2005	85,7 % (18/21)	Silva Veiga et al. 2012
Prostatakarzinome	0,6 % (12/2053)	Stahl et al. 2011	53,1 % (17/32)	König et al. 1994

Viele Tumorarten, insbesondere die wichtigsten Tumoren, wurden inzwischen systematisch an größeren Fallzahlen auf das Vorhandensein von Y-Chromosomenverlusten untersucht. Jedoch fehlen bisher systematische Untersuchungen von Normalgewebe auf Y-Verluste. Die genannten Berichte haben mehr anekdotischen Charakter.

Die systematische Untersuchung von menschlichen Normalgeweben ist eine relativ schwierige Aufgabe, da normale menschliche Gewebe eigentlich nicht für Forschungszwecke zur Verfügung stehen. Zwar werden im Rahmen von

verschiedenen chirurgischen Eingriffen als „Nebenprodukt“ auch normale Gewebebestandteile entfernt, doch ist es in der Praxis häufig schwierig, für wissenschaftliche Untersuchungen genügend Normalgewebe zu finden. Für eine umfassende Charakterisierung von Normalgewebe mit der Frage, ob eine bestimmte molekulare Veränderung in Normalgeweben vorkommt oder nicht, wäre es wünschenswert, von sämtlichen Normalgeweben mehrere Probanden untersuchen zu können. Nur so können mögliche Variabilitäten zwischen Individuen erkannt werden. Es ist durchaus bekannt, dass für viele Gene erhebliche interindividuelle Expressionsunterschiede bestehen.

Die Tissue-Microarray-Methode stellt für die Untersuchung von Normalgewebe ein attraktives Verfahren dar. Bei einem Tissue-Microarray (TMA) werden Gewebe von hunderten verschiedener Individuen auf einen Objektträger gebracht und können danach mit in-situ-Methoden in einem Untersuchungs-gang analysiert werden. Dafür werden Gewebezyylinder (typischerweise mit einem Durchmesser von 0,6 mm) aus ausgewählten Arealen aus Paraffinblöcken heraus gestanzt und in vorgefertigte Löcher in Empfängerblöcke eingebracht. Von diesen Empfängerblöcken können danach Schnitte angefertigt und diese auf Objektträger für die weiteren Untersuchungsschritte aufgezogen werden. (Dancau et al., 2010)

Tissue-Microarrays wurden bisher vor allem für die Untersuchung von Tumoren verwendet, aber auch für Studien zu Atherosklerose (Fleiner et al., 2004), entzündlichen und neurodegenerativen Erkrankungen, sowie zum systematischen Normalgewebescreening eingesetzt. (Simon, 2010)

Um die Frage zu klären, inwieweit Y-Chromosomenverluste auch bei Normalgeweben des Menschen vorkommen, wurde in dieser Doktorarbeit ein Tissue-Microarray bestehend aus Normalgeweben hergestellt. Um den gleichen TMA auch für Untersuchungen anderer molekularer Veränderungen verwenden zu können, wurden von jedem Normalgewebetyp in der Regel normale männliche und normale weibliche Gewebeproben ausgewählt und in den TMA eingebracht.

Die spezifische Frage dieses Projektes war: Gibt es Organe bzw. Gewebetypen, bei denen in relevanter Häufigkeit das Y-Chromosom verloren geht?

2. Material und Methoden

2.1 Ausgewählte Gewebe

Normalgewebe-TMA:

Für das Projekt Normalgewebe-TMA wurden alle relevanten epithelialen und mesenchymalen Gewebe ausgewählt. Da von jedem Gewebe lediglich 0,6 mm große Stanzzyylinder entnommen wurden, war es notwendig, von bestimmten Organen mehrere definierte anatomische Bezirke einzeln zu untersuchen.

Zu diesen Organen gehörten unter anderen:

Die Niere, bei welcher das Nierenmark, die Nierenrinde und das Nierenbecken getrennt in den TMA eingebracht wurden.

Der Uterus, bei welchen Ektozervix, Endozervix, Endometrium und Myometrium separat untersucht wurden.

Von der Lunge wurden alveoläres Lungengewebe, Bronchialschleimhaut und Bronchialdrüsen separat gestanzt.

Eine komplette Liste der ausgewählten Gewebe bzw. der anatomischen Subregionen ist in Tabelle 2-1 dargestellt. Insgesamt wurden für den Normalgewebe-TMA Gewebe aus 76 Organsubregionen von 49 Organen verwendet.

Samenblasen-TMA und Samenblasen-Großflächen:

Für den Samenblasen-TMA und die FISH-Untersuchung von Samenblasen-Großflächen wurden jeweils zehn, möglichst histologisch unauffällige, Fälle von Samenblasen aus dem Archiv ausgewählt.

Tabelle 2-1 Liste der 49 ausgewählten Organe mit insgesamt 76 Subregionen, alphabetisch sortiert.

Organ	Organsubregion
Analkanal	Haut Übergangsepithel
Aorta	Endothel Media
Appendix	Appendixmuskulatur Appendixschleimhaut
Bronchus	Bronchialdrüsen Bronchialschleimhaut
Duodenum	Brunner-Drüsen des Duodenums Duodenalschleimhaut
Fettgewebe	Fettgewebe
Gallenblase	Gallenblasenepithel
Glandula sublingualis	Glandula sublingualis
Glandula submandibularis	Glandula submandibularis
Großhirn	Graue Substanz Weiße Substanz
Harnblase	Harnblasenmuskulatur Harnblasenurothel
Haut	Haarfollikel und Talgdrüsen Haut
Herz	Herzmuskel
Hoden	Hoden
Hypophyse	Hypophysenhinterlappen/ Hypophysenstiel Hypophysenvorderlappen
Ileum	Ileummuskulatur Ileumschleimhaut
Kleinhirn	Graue Substanz (Nervenzellschicht) Kleinhirnrinde (Molekularschicht)
Knochenmark	Knochenmark
Kolon	Kolon-descendens-Muskulatur Kolon-descendens-Schleimhaut
Leber	Leber
Lippe	Mundschleimhaut
Lunge	Lungengewebe
Lymphknoten	Lymphknoten
Magen	Magenantrumschleimhaut Magenkorpusschleimhaut Magenmuskulatur
Mamma	Mamma
Milz	Milz
Mundhöhle	Mundhöhlenschleimhaut
Muskel	Quergestreifte Muskulatur
Nasennebenhöhlen	Nasennebenhöhlenschleimhaut
Nebenhoden	Nebenhoden

Tabelle 2-1 Liste der 49 ausgewählten Organe mit insgesamt 76 Subregionen, alphabetisch sortiert.
(Fortsetzung)

Organ	Organsubregion
Nebenniere	Nebenniere
Nebenschilddrüse	Nebenschilddrüse
Niere	Nierenbeckenmuskulatur Nierenbeckenurothel Nierenmark Nierenrinde
Ösophagus	Ösophagusmuskulatur Ösophagusschleimhaut
Ovar	Follikelzyste Korpus luteum Ovarielles Stroma
Pankreas	Pankreas
Parotis	Parotis
Penis	Korpus spongiosum
Plazenta	Amnion und Chorion Deziduazellen Frühe Plazenta Reife Plazenta
Prostata	Prostata
Rektum	Rektumschleimhaut
Samenblase	Samenblase
Schilddrüse	Schilddrüse
Thymus	Thymus
Tonsille	Tonsille Tonsillenoberflächenepithel
Tube	Tubenschleimhaut
Uterus	Endometrium in Proliferationsphase Endometrium in Sekretionsphase Myometrium
Zervix uteri	Endozervix Ektozervix
Zunge	Zungenmuskulatur

2.2 Auswahl geeigneter Fälle

Ein Hauptproblem bei der Untersuchung von Normalgeweben ist (wie oben dargelegt) das Identifizieren von echten Normalgeweben. Obwohl geplant war, von jedem Gewebetyp nur acht Proben in den TMA einzubringen, musste eine deutlich größere Anzahl von potentiell geeigneten Fällen und HE-Schnitten herausgesucht werden. Insgesamt wurden etwa zehn bis 40 Fälle pro Gewebetyp herausgesucht. Alle Schnitte wurden von einem Pathologen (Herrn Professor Dr. med. Guido Sauter) nachbeurteilt und die Normalgewebeareale mit blauer Farbe markiert. Epitheliale Deckstrukturen und andere Oberflächen, wie beispielsweise Urothel, Haut, Ektozervix oder auch das Endothel der Aorta, wurden mit blauer Farbe an den entsprechenden Kanten des Gewebeblockes markiert (Abbildung 2-1). Solide Normalgewebe, wie beispielsweise Leber, Lymphknoten, Nierenrinde oder Nierenmark, wurden mit blauer Farbe umrandet (Abbildung 2-2). Diese Einzeichnungsverfahren erleichtern das Stanzen der geeigneten Areale. Von den ausgewählten Schnitten wurden die entsprechenden Blöcke aus dem Archiv des Institutes für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf herausgesucht. Es handelte sich um Gewebeproben, die in den Jahren 1993 bis 2010 nach operativen Eingriffen zu diagnostischen Zwecken zur Untersuchung gelangt waren.

Für den Samenblasen-TMA und die FISH-Untersuchung anhand von Samenblasen-Großflächen, wurde Gewebe von Samenblasen verwendet, welche im Rahmen von Prostataresektionen und Harnblasenresektionen bei Harnblasenkarzinom entfernt wurden.



Abbildung 2-1 Beispiel einer epithelialen Deckstruktur: Gallenblasenepithel. Eingezeichneter HE-Schnitt mit dem dazu passenden Gewebeblock.



Abbildung 2-2 Beispiel für ein solides Gewebe: Lebergewebe. Eingezeichneter HE-Schnitt mit dem dazu passenden Gewebeblock.

2.3 Tissue-Microarray-Herstellung

Zunächst wurde eine Liste der Gewebe erstellt, welche für den Tissue-Microarray (TMA) ausgewählt worden waren und jedem Gewebe wurde eine Koordinate auf dem herzustellenden TMA-Block zugeordnet. Diese Grundinformationen wurden in einer sogenannten Stanzliste festgehalten.

Für den Normalgewebe-TMA wurden insgesamt 76 Gewebe ausgewählt, von welchen jeweils Gewebeproben von acht unterschiedlichen Patienten verwendet wurden. Insgesamt waren somit 608 Gewebeproben von 0,6 mm Durchmesser in einem TMA-Block zu lokalisieren. Dafür wurde ein Verfahren gewählt, bei dem der TMA-Block in sechs Quadranten (gekennzeichnet mit großen Buchstaben A bis F) eingeteilt wurde. In den Quadranten A, B, C und D wurden jeweils 16 Spalten und neun Reihen und für die Quadranten E und F wurden zwei Spalten und acht Reihen definiert. Die graphische Repräsentation des TMAs mit den entsprechenden Koordinaten ist in Abbildung 2-6 zusammen mit den fertigen Normalgewebe-TMA-Block dargestellt. Abbildung 2-5 zeigt einen von dem Tissue-Microarray-Block angefertigten Hämatoxylin-Eosin-gefärbten Schnitt. Für die TMA-Herstellung wurden zunächst die Schnitte und Blöcke entsprechend der Stanzliste sortiert und neben dem Stanzgerät angeordnet (Abbildung 2-3).

Für den kleineren Samenblasen-TMA, welcher je eine Stanze von zehn Patientenproben umfasste, wurde entsprechend des Umfangs nur ein Quadrant, welcher zehn Spots à 0,6 mm erfasste, definiert. Abbildung 2-4 zeigt die graphische Repräsentation des Samenblasen-TMAs.



Abbildung 2-3 Gemäß der Stanzliste sortierter Normalgewebe-TMA.

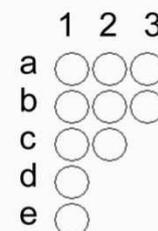


Abbildung 2-4 Graphische Repräsentation des Samenblasen-TMAs.

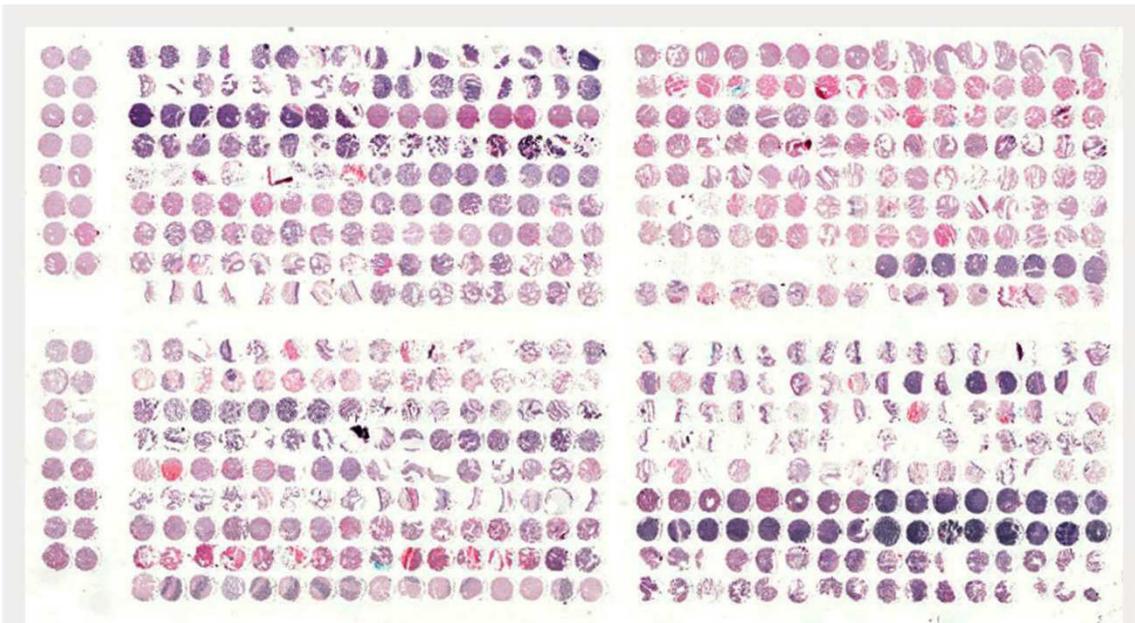


Abbildung 2-5 HE-gefärbter Schnitt von dem Normalgewebe-TMA.

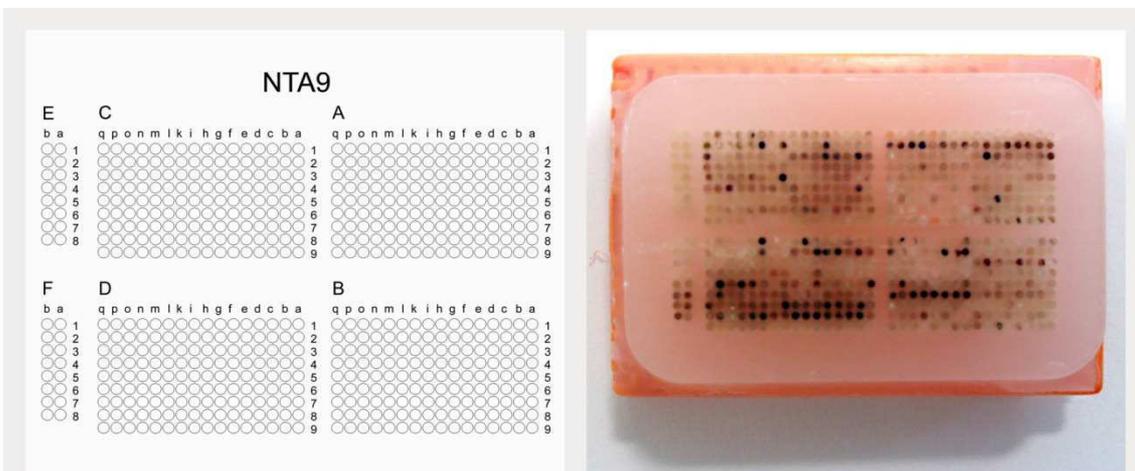


Abbildung 2-6 Links graphische Repräsentation des Normalgewebe-TMAs (NTA9), rechts Normalgewebe-TMA-Block.

Zur Anfertigung der TMAs wurde ein selbst hergestellter semiautomatischer Tissue-Microarrayer verwendet, welcher dem ursprünglichen Beecher-Gerät (Beecher Instruments Inc., Sun Prairie, Wisconsin, USA) ähnelt. Als Besonderheit weist das Gerät zum Herstellen der Löcher im Empfängerblock einen Bohrer auf (das Originalgerät verwendet eine Hohnadel) und die X- und Y-Achsen werden mit einem computergesteuerten Motor automatisch eingestellt. Dieses Verfahren erlaubt die Herstellung besonders regelmäßig aufgebauter TMAs. Die Stanzen weisen einen Durchmesser von 0,6 mm auf. Die Abbildung 2-7 zeigt eine Übersichtsaufnahme von dem Stanzgerät. Das Gerät ist mit einer gerätespezifischen Verfahrenserklärung in der Abbildung 2-8 dargestellt.

Der Herstellungsprozess des TMAs umfasst das Bohren eines Loches in den leeren Empfängerblock aus Paraffin (entstehender TMA-Block) entsprechend der vorberechneten Zielkoordinaten, das Herausstanzen des Zielgewebes aus dem Spenderblock (in Paraffin fixierte Gewebeprobe aus dem Archiv) und das Einbringen der Stanze in den TMA-Block.

Nach dem vollständigen Einbringen aller Gewebestanden (entsprechend den Stanzlisten) in den Normalgewebe-TMA-Block bzw. den Samenblasen-TMA-Block, wurde der jeweilige TMA-Block zehn Minuten bei 40 °C erwärmt und anschließend die Oberfläche mit Hilfe eines Objektträgers vorsichtig geebnet.

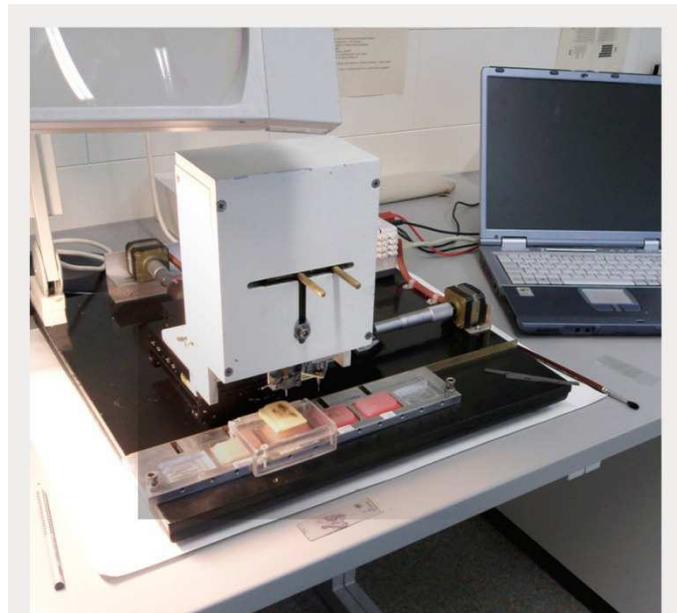


Abbildung 2-7 Übersichtsaufnahme des computer-gestützten Stanzgerätes.

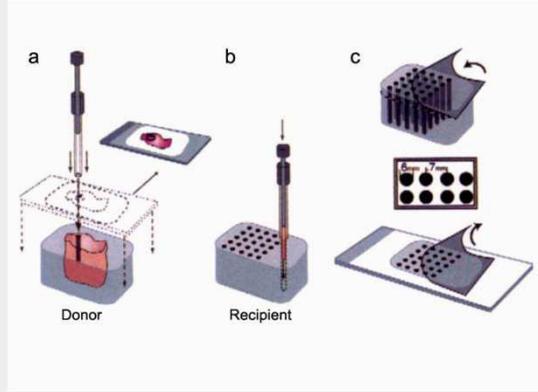
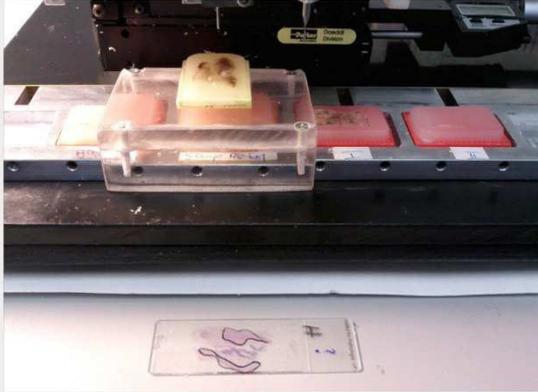


Abbildung 2-8

Links: Dargestellt ist ein vor dem Stanzgerät liegender HE-Schnitt. Der passende Block liegt auf dem Plexiglastisch. In der Schiene ist der gerade entstehende TMA-Block zu sehen. Oben im Bild sind links die Stanze und rechts der Bohrer angeordnet. Mit Hilfe des Bohrers wird in den Empfängerblock (dies ist der entstehende TMA-Block) ein Loch gebohrt. Die Stanze dient der Entnahme des Gewebezyinders aus dem Gewebeblock.

Rechts: Schematische Darstellung der Herstellung eines Tissue-Microarrays modifiziert nach Kononen (Kononen et al., 1998). a, Aus dem Spenderblock (Donor, einzubringendes Gewebe) wird mit Hilfe der Stanze ein Gewebezyylinder aus dem Zielgewebe entnommen. b, Dieser Gewebezyylinder wird in den TMA-Block (Recipient, Empfänger) eingebracht. c, Ein Tape hilft beim Schneiden des Blockes. Jede Stanze hat einen Durchmesser von 0,6 mm.

2.4 XY-FISH-Untersuchung

Für die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) auf Y-Chromosomenverluste wurde mit den neu entstandenen TMA-Blöcken entsprechend der in der Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf etablierten Standard Operating Procedure (SOP) wie im Folgenden beschrieben verfahren.

Mit einem Rotationsmikrotom wurde der jeweilige TMA-Block mit Hilfe einer selbstklebenden Folie (Tape Windows, Instrumedics Inc., St. Louis, Missouri, USA) geschnitten, so dass 3 µm dicke Schnitte entstanden. Die Schnitte hafteten an dem Tape und wurden mit diesem auf einen mehrfach beschichteten Objektträger (Adhesive coated slides, ebenfalls Instrumedics Inc.) aufgebracht. Unter Behandlung mit einer Minute UV-Licht verbanden sich Schnitt und Objektträger miteinander. Durch ein Bad in TPC-Lösung (TPC solvent, ebenfalls Instrumedics Inc.) löste sich das Tape. Das Schnittpräparat wurde bei Raumtemperatur getrocknet und ist danach für alle weiteren Untersuchungen zu verwenden.

Zunächst wurde die Qualität des TMAs anhand eines HE-gefärbten Schnittes von einem Pathologen (Herrn Professor Dr. med. Guido Sauter) geprüft. Dabei wurde vor allem darauf geachtet, ob alle Spots vorhanden sind, ob auf jeder Koordinate entsprechend der Stanzliste das richtige Gewebe eingebracht wurde und auf die Qualität des aufgebrachten Gewebes.

Für die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung wurden kommerzielle FISH-Sonden der Firma Abbott Laboratories (Abbott Park, Illinois, USA) verwendet. Für den Normalgewebe-TMA und den Samenblasen-TMA wurden FISH-Sonden verwendet, welche an dem Zentromer des X-Chromosoms und an der Satellite-III-Region des Y-Chromosoms binden (CEP X SpectrumOrange/ Y Spectrum-Green Direct Labeled Fluorescent DNA Probe, Abbott Laboratories). Für die Samenblasengroßschnitte wurden FISH-Sonden genommen (AneuVysion, Abbott Laboratories), welche zusätzlich zu den oben genannten noch das Zentromer von Chromosom 18 darstellen.

Die verschiedenen Bindungsstellen der FISH-Sonden wurden durch eine unterschiedliche Farbgebung charakterisiert. So standen in den für den Normalgewebe-TMA und den Samenblasen-TMA verwendeten FISH-Sonden SpectrumGreen™ für die Satellite-III-Region des Y-Chromosoms (Yp12 Satellite III)

und SpectrumOrange™ für die Zentromerregion des X-Chromosoms (Xp11.1-q11.1 Alpha Satellite DNA).

Bei dem für die Samenblasengroßschnitte verwendeten FISH-Sonden, wurden die Zentromerregion des Chromosom 18 (D18Z1, 18p11.1-q11.1 Alpha Satellite DNA) durch SpectrumAqua™, die Zentromerregion von Chromosom X (DXZ1, Xp11.1-q11.1 Alpha Satellite DNA) durch SprectrumGreen™ und die Zentromerregion von Chromosom Y (DYZ3, Yp11.1-q11.1 Alpha Satellite DNA, siehe Abbildung 2-9) durch SpectrumOrange™ repräsentiert.

Die praktische Durchführung der FISH erfolgte gemäß des im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf etablierten FISH-Protokolls, welches sich an den Angaben der Firma Abbott Laboratories orientiert.

Am ersten Tag wurden die über Nacht bei 56 °C im Brutschrank gebackenen Objektträger dreimal für je zehn Minuten in Xylol (J.T. Baker, Mallinckrodt Baker B.V., Deventer, Holland) und zweimal für fünf Minuten in 96%igem Ethanol entparaffiniert und anschließend auf einer Heizplatte (Präzitherm, Störk-Tronic, Störk GmbH & Co. KG, Stuttgart) bei 48 °C für drei Minuten an der Luft getrocknet.

Im Rahmen der enzymatischen Vorbereitung wurden die Schnitte für 15 Minuten in einer Küvette mit 80 ml Pretreatment Reagent VP 2000 (Abbott) bei 80 °C ins Wasserbad Model 1086 von GFL® (Gesellschaft für Labortechnik GmbH, Burgwedel) gestellt. Anschließend wurden sie kurz in destilliertem Wasser gewaschen. Der folgende Andau erfolgte in 80 ml einer vorgefertigten Proteaselösung (Abbott; 250 mg

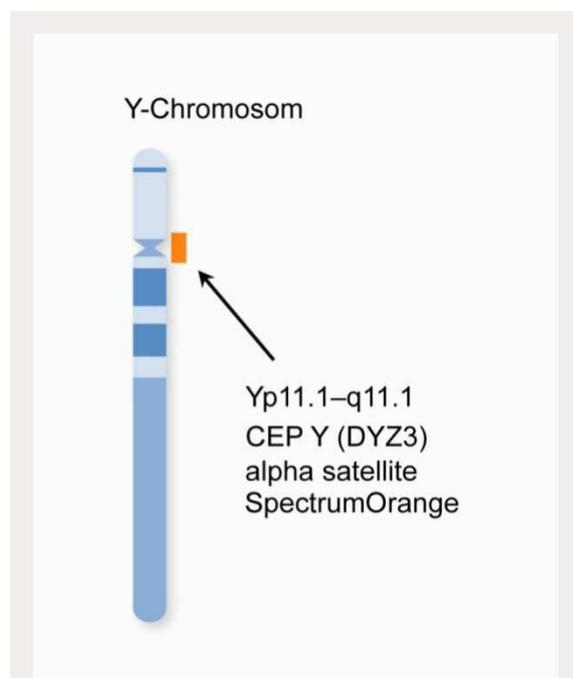


Abbildung 2-9 Darstellung der Bindungsstelle der FISH-Sonde am Y-Chromosom (nach Abbott Laboratories, Aneuvysion® Multicolor DNA Probe Kit (Vysis CEP 18/X/Y - alpha satellite / LSI 13/21), Probe Maps & Design, Ideograms).

Protease I in 1000 ml Protease Buffer 0,01 N HCL VP 2000 gelöst) bei 37 °C und dauerte bei den TMAs 150 Minuten und bei den Großflächen 100 Minuten. Danach wurden die Schnitte erneut mit destilliertem Wasser gewaschen.

Es erfolgte eine Dehydrierung über je zwei Minuten in 70%igem Ethanol, 80%igen Ethanol und schließlich 96%igen Ethanol. Danach wurden die Schnitte erneut für drei Minuten auf der 48 °C warmen Heizplatte an der Luft getrocknet. Nun wurden 10 µl der Sonde auf das Gewebe pipettiert und der Schnitt mit einem Deckgläschen abgedeckt, welches durch Fixogum (Marabu GmbH & Co. KG, Tamm) versiegelt wurde.

Im ThermoBrite™ (Abbott GmbH & Co. KG, Abbott Molecular Europe, Wiesbaden) wurde die DNA des zu untersuchenden Gewebes für fünf Minuten bei 72 °C denaturiert und anschließend über Nacht bei 37 °C hybridisiert.

Am zweiten Tag wurde das versiegelnde Fixogum entfernt und der Objektträger in einer Mischung aus Sodium Chloride Sodium Citrate (SSC) und 0,3%igem 40-Nonyl-Phenoxy polythoxyethanol (NP) mit einem pH von 7,2 bis 7,4 für zwei Minuten bei 72 °C gewaschen. Der Objektträger wurde kurz mit destilliertem Wasser gespült und im Dunkeln an der Luft getrocknet. Nun wurde mit 10 µl 4,6-Diamidino-Phenylindol-Dihydrochlorid (DAPI, 1000 ng/ml, Abbott) gegengefärbt und mit einem Deckgläschen der Schnitt abgedeckt.

Zur Auswertung wurde der jeweilige Schnitt unter einem Fluoreszenzmikroskop betrachtet.

2.5 FISH-Auswertung

Jedes Gewebestück wurde zunächst entsprechend der X/Y-Chromosomenverteilung, ohne Kenntnis der klinischen Daten, ausgewertet und in männlich und weiblich eingeteilt.

Bei den als männlich identifizierten Fällen (keine X-Verdoppelung) wurde das Gewebestück systematisch auf klonale Y-Verluste untersucht. Dabei wurden Y-Verluste nur dann als real gewertet, wenn Gruppen von Zellen Y-Verluste aufwiesen. Einzelne Zellen ohne Y-Chromosom können schnittbedingt entstehen, da Zellkerne in der Regel einen größeren Durchmesser haben als die Schnittdicke unseres Präparates (3 μm).

Von jedem ausgewählten Gewebestück wurden für die Datenbank Geschlecht, Patientenalter und soweit bekannt die Grunderkrankung des Patienten registriert. Aus Gründen der Pseudonymisierung wurden die Eingangsnummern der Patientenproben durch eine neue Labornummer ersetzt. Diese erlaubt keinen direkten Rückschluss auf die ursprüngliche Eingangsnummer aus dem Institut für Pathologie und somit auf den betreffenden Patienten. Die Tabelle 2-2 zeigt exemplarisch einen Ausschnitt der Datenbank. Die vollständige Tabelle mit der Datenbank befindet sich im Anhang (Tabelle 6-1).

Tabelle 2-2 Beispielzeilen der ersten 20 Organsubregionen aus der Datenbank. Ausgewählte Fälle mit Organsubregion, Position im TMA, Labornummer, Alter (in Jahren), Geschlecht (Sex: m = männlich, w = weiblich) und Grunderkrankung.

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Endothel	A 1a	1	51	w	myxoide Degeneration
Media	A 1i	9	59	m	Aortendissektion
Herzmuskel	A 2a	17	51	m	Sektionsgewebe, Todesursache: dekompensierte Leberzirrhose
Quergestreifte Muskulatur	A 2i	25	73	m	Sarkom
Zungenmuskulatur	A 3a	33	59	w	Plattenepithelkarzinom
Myometrium	A 3i	41	68	w	Hysterektomiepräparat
Appendixmuskulatur	A 4a	49	67	w	Zystadenokarzinom
Ösophagusmuskulatur	A 4i	57	75	m	Barrett-Frühkarzinom
Magenmuskulatur	A 5a	65	37	w	Magenteilresektat mit Normalbefund
Ileummuskulatur	A 5l	75	53	m	Ileitis terminalis
Kolon-descendens-Muskulatur	A 6a	81	75	m	Sigma volvulus
Nierenbeckenmuskulatur	A 6i	89	52	w	Explantniere mit polyzystischer Degeneration
Harnblasenmuskulatur	A 7a	51	69	m	Urothelkarzinom der Harnblase, Prostatakarzinom
Korpus spongiosum	A 7i	103	93	m	Plattenepithelkarzinom des Penis
Ovarielles Stroma	A 8a	111	66	w	Adenokarzinom
Fettgewebe	A 8i	119	30	w	Mammareduktionsplastik
Haut	A 9b	128	56	w	Mammakarzinomrezidiv
Haarfollikel und Talgdrüsen	A 9i	131	58	m	Plattenepithelkarzinom des Mundbodens
Mundschleimhaut (Lippe)	B 1a	140	72	w	Basalzellkarzinom
Mundhöhlenschleimhaut	B 1i	148	77	m	Plattenepithelkarzinom bei Z.n. Zungenrandkarzinom

3. Ergebnisse

3.1 Auswertbarkeit

Von den 608 auf den Normalgewebe-TMA aufgebrauchten Gewebeproben waren in der FISH-Untersuchung 567 Spots auswertbar (93,3 %). Insgesamt waren 41 Gewebeproben nicht auszuwerten. Ursachen hierfür waren: In 36 Fällen (5,9 %) das Fehlen von Gewebe am entsprechenden Gewebespot, in drei Fällen (0,5 %) eine zu schlechte Gewebequalität nach der FISH und in zwei Fällen (0,3 %) mangelhafte Hybridisierungssignale.

Die Tabelle 3-1 zeigt exemplarisch die Ergebnisse der FISH-Untersuchung von den ersten fünf Organsubregionen. Die vollständige Tabelle mit allen 608 Fällen aus 76 Organsubregionen befindet sich im Anhang (Tabelle 6-2).

3.2 Geschlechterverhältnis

Die Hybridisierungsergebnisse zeigten ein männliches Chromosomenbild (X- und Y-Signale) in 299 und ein weibliches Chromosomenbild bzw. einen Y-Verlust (X-Signale, keine Y-Signale) in 268 der Fälle.

Laut den klinischen Angaben aus der Datenbank kamen 304 männliche und 304 weibliche Gewebeproben zur Untersuchung, wovon 291 männliche und 276 weibliche auswertbar waren. Es bestand nicht in 100 % der Fälle eine Übereinstimmung mit dem aus der Datenbank bestimmten Geschlecht. Die FISH-Untersuchung ergab in acht der laut klinischen Daten weiblichen Gewebeproben ein männliches Chromosomenbild. Diese acht Proben waren alle von Plazentagewebe. Somit bestand, ohne Beachtung der Gewebeproben aus den vier unterschiedlichen Plazentasubregionen, in 250 von 250 der laut klinischen Angaben weiblichen Fälle (100 %) eine Übereinstimmung des Geschlechts aus der Datenbank mit dem Chromosomenbild in der FISH-Untersuchung.

Alle der 291 männlichen Gewebeproben wiesen X- und Y-Signale in der FISH-Untersuchung auf. Es ließen sich in keinem männlichen Fall klonale Verluste von Y-Signalen darstellen.

Die Abbildungen 3-1 und 3-2 zeigen beispielhaft die FISH-Untersuchung an einem weiblichen und einem männlichen Gewebespot.

Tabelle 3-1 Ergebnisse der FISH-Untersuchung von den ersten fünf Organsubregionen. Angegeben sind Organsubregion, Position im Normalgewebe-TMA, Labornummer, Alter (in Jahren), Geschlecht (Sex: m = männlich, w = weiblich), X-Signale (0 = kein X-Signal, 1 = X-Signal vorhanden), Y-Signale (0 = kein Y-Signal, 1 = Y-Signal vorhanden), Y-Chromosomenverluste (0 = kein Verlust, 1 = Y-Chromosomenverlust vorhanden) und Anmerkungen (kein Gewebe = k. G./ keine Signale = k. S./ nicht auswertbar = n. a.).

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	X	Y	Y-Verlust	Anmerkung
Endothel	A 1a	1	51	w	1	0	0	
	A 1b	2	52	m	1	1	0	
	A 1c	3	32	w	1	0	0	
	A 1d	4	43	m	1	1	0	
	A 1e	5	43	w	1	0	0	
	A 1f	6	47	m	1	1	0	
	A 1g	7	39	w	1	0	0	
	A 1h	8	49	m	1	1	0	
Media	A 1i	9	59	m	1	1	0	
	A 1k	10	63	w	1	0	0	
	A 1l	11	71	m	1	1	0	
	A 1m	12	69	m	1	1	0	
	A 1n	13	60	w	1	0	0	
	A 1o	14	60	m	1	1	0	
	A 1p	15	64	m	1	1	0	
	A 1q	16	66	w	1	0	0	
Herzmuskel	A 2a	17	51	m				k. G.
	A 2b	18	53	m	1	1	0	
	A 2c	19	49	w	1	0	0	
	A 2d	20	24	m	1	1	0	
	A 2e	21	83	w	1	0	0	
	A 2f	22	85	w	1	0	0	
	A 2g	23	76	m	1	1	0	
	A 2h	24	52	m	1	1	0	
Quergestreifte Muskulatur	A 2i	25	73	m	0	0		k. S.
	A 2k	26	83	w	1	0	0	
	A 2l	27	71	m	1	1	0	
	A 2m	28	71	m	1	1	0	
	A 2n	29	92	m	1	1	0	
	A 2o	30	71	m	1	1	0	
	A 2p	31	54	w	1	0	0	
	A 2q	32	70	m	1	1	0	
Zungenmuskulatur	A 3a	33	59	w	1	0	0	
	A 3b	34	84	w	1	0	0	
	A 3c	35	67	m	1	1	0	
	A 3d	36	44	m	1	1	0	
	A 3e	37	52	m	1	1	0	
	A 3f	38	50	m	1	1	0	
	A 3g	39	71	w	1	0	0	
	A 3h	40	49	w	1	0	0	

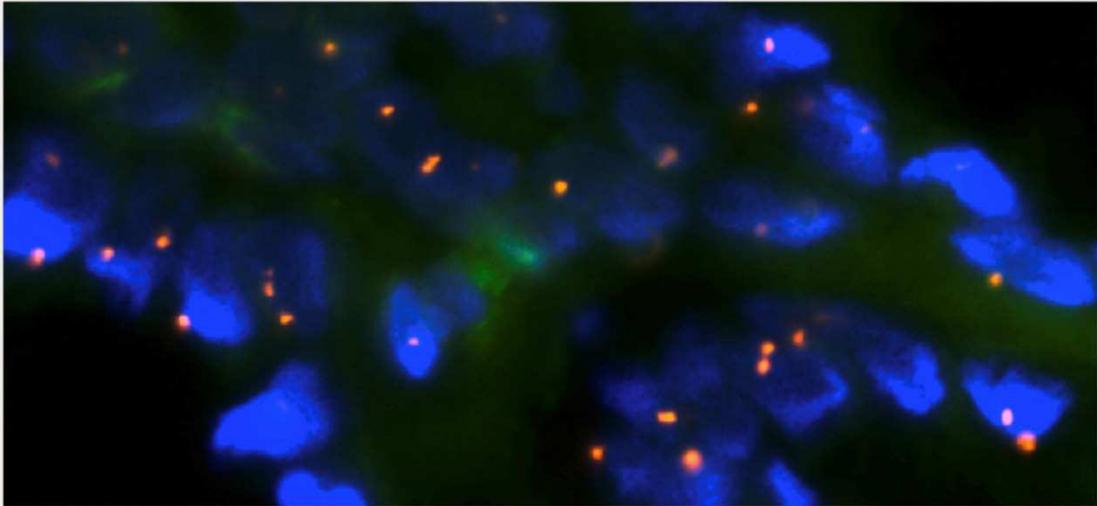


Abbildung 3-1 Dieses Bild der FISH-Untersuchung an einem Rektumschleimhaut-Spot zeigt exemplarisch das normale Hybridisierungsbild in weiblichen Gewebe. In annähernd jeder Zelle sind zwei X-Signale (Orange) zu sehen.

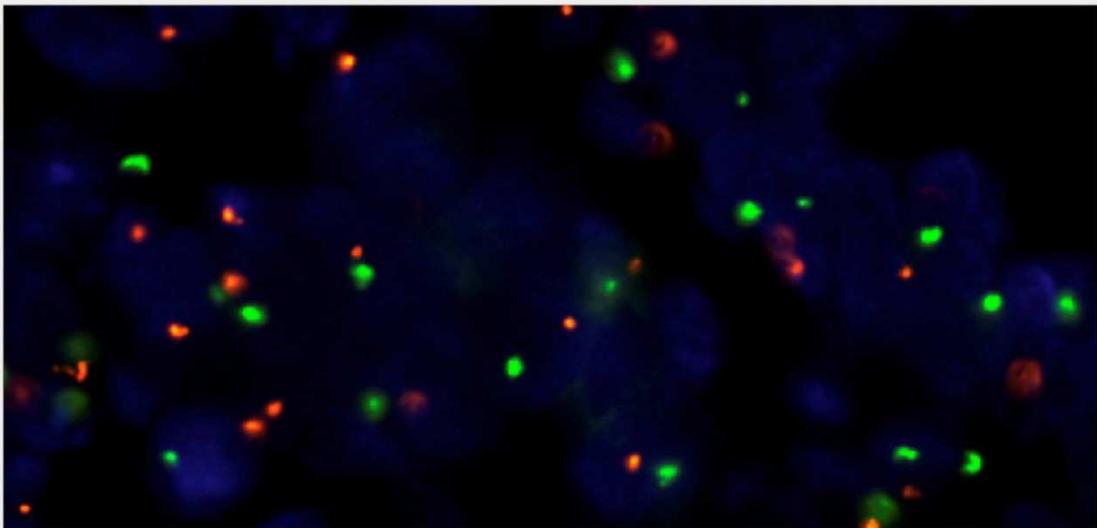


Abbildung 3-2 Das Bild zeigt die FISH-Untersuchung an einem Spot mit Appendixschleimhaut von einem männlichen Gewebe. In den Zellen befindet sich jeweils ein X-Signal (Orange) und ein Y-Signal (Grün).

3.3 Y-Verluste am Normalgewebe-TMA

Unter den 291 auswertbaren Gewebeproben von männlichen Patienten wurde in keinem Fall ein eindeutiger Verlust von Y-Chromosomen gefunden. Zwar gab es in manchen der Gewebespots mit männlichem Chromosomenbild einzelne Zellen, welche durchaus einen Y-Verlust aufwiesen, doch war in keinem der untersuchten Fälle ein klonaler Verlust von Y-Chromosomen in den betroffenen Gewebespot zu sehen.

Der im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf angewendete hohe Standard, nach dem nur Y-Chromosomenverluste von über 75 % der Zellen als wahre klonale Verluste gewertet werden, wies in keinem Fall systematische Verluste von Y-Chromosomen nach.

Tabelle 3-2 zeigt die Auswertung der FISH-Untersuchung.

Tabelle 3-2 Auswertung der FISH-Untersuchung. Dargestellt sind die 76 Organsubregionen (Organsubregion), Anzahl der auswertbaren Fälle je Organsubregion (Fälle), Anzahl Fälle nach Geschlecht (m = männlich, w = weiblich), Anzahl der Fälle mit Y-Verlust (-Y), Mittelwert Alter der Fälle insgesamt (Alter insg.; in Jahren), Mittelwert Alter auf das Geschlecht bezogen (Alter; m = männlich, w = weiblich; in Jahren) und Anmerkungen (Anm.).

Organsubregion	Fälle	m	w	-Y	Alter insg.	Alter m	Alter w	Anm.
Endothel	8	4	4	0	44,5	47,8	41,3	
Media	8	5	3	0	64	64,6	63	
Herzmuskel	7	4	3	0	60,3	51,3	72,3	
Quergestreifte Muskulatur	7	5	2	0	73,1	75	68,5	
Zungenmuskulatur	8	4	4	0	59,5	53,3	65,8	
Myometrium	8	/	8	/	46	/	46	
Appendixmuskulatur	7	4	3	0	58,6	61,8	54,3	
Ösophagusmuskulatur	8	7	1	0	57,8	54,3	82	
Magenmuskulatur	7	1	6	0	43,7	28	46,3	
Ileummuskulatur	8	6	2	0	60,4	62,3	54,5	
Kolon-descendens-Muskulatur	6	4	2	0	67,5	67	68,5	
Nierenbeckenmuskulatur	4	3	1	0	21,1	8,8	58	
Harnblasenmuskulatur	8	8	0	0	65,9	65,9	/	
Korpus spongiosum	8	8	/	0	74,6	74,6	/	
Ovarielles Stroma	8	/	8	/	61,8	/	61,8	
Fettgewebe	0	0	0	/	/	/	/	
Haut	7	4	3	0	60,6	69,3	49	
Haarfollikel und Talgdrüsen	8	8	0	0	56,9	56,9	/	
Mundschleimhaut (Lippe)	8	4	4	0	66	56,3	75,8	
Mundhöhlenschleimhaut	7	6	1	0	61,7	62,2	59	
Tonsillenoberflächenepithel	8	5	3	0	13,8	12,6	15,7	
Haut (Analkanal)	8	7	1	0	56,6	56	61	
Übergangsepithel (Analkanal)	8	6	2	0	44,5	45,5	41,5	
Ektozervix	7	/	7	/	45,3	/	45,3	
Ösophagusschleimhaut	8	7	1	0	58	54	86	
Nierenbeckenurothel	5	2	3	0	59,2	50	65,3	
Harnblasenurothel	7	7	0	0	66,6	66,6	/	
Amnion und Chorion	3	/	3	/	36	/	36	1 XY
Lymphknoten	8	1	7	0	54,1	38	56,4	
Milz	8	4	4	0	58,9	56	61,8	
Thymus	8	5	3	0	0,8	1	0,4	
Tonsille	8	5	3	0	23	17,6	32	
Magenantrumschleimhaut	8	2	6	0	56,1	53,5	57	
Magenkorpuschleimhaut	8	3	5	0	48,5	49,7	47,8	
Duodenalschleimhaut	8	3	5	0	58,1	61,7	56	
Ileumschleimhaut	8	3	5	0	56,3	69	48,7	
Appendixschleimhaut	7	3	4	0	55,4	58	53,5	
Kolon-descendens-Schleimhaut	8	4	4	0	57,6	43,3	72	
Rektumschleimhaut	8	3	5	0	74	63	80,6	
Gallenblasenepithel	7	4	3	0	49	62,8	30,7	
Leber	8	4	4	0	54,3	51,8	56,8	
Pankreas	8	4	4	0	57,1	56	58,3	

Tabelle 3-2 Auswertung der FISH-Untersuchung. Dargestellt sind die 76 Organsubregionen (Organsubregion), Anzahl der auswertbaren Fälle je Organsubregion (Fälle), Anzahl Fälle nach Geschlecht (m = männlich, w = weiblich), Anzahl der Fälle mit Y-Verlust (-Y), Mittelwert Alter der Fälle insgesamt (Alter insg.; in Jahren), Mittelwert Alter auf das Geschlecht bezogen (Alter; m = männlich, w = weiblich; in Jahren) und Anmerkungen (Anm.). (Fortsetzung)

Organsubregion	Fälle	m	w	-Y	Alter insg.	Alter m	Alter w	Anm.
Parotis	8	4	4	0	55,6	70,5	40,8	
Glandula submandibularis	8	6	2	0	50,3	53,2	41,5	
Glandula sublingualis	8	5	3	0	61,4	63	58,7	
Knochenmark	6	0	6	/	61	/	61	
Brunner-Drüsen des Duodenums	8	5	3	0	64	65,6	61,3	
Nierenrinde	8	5	3	0	63,6	61,8	66,7	
Nierenmark	8	3	5	0	60,4	50,7	66,2	
Prostata	6	6	/	0	70,7	70,7	/	
Samenblase	8	8	/	0	60,9	60,9	/	
Nebenhoden	8	8	/	0	38,8	38,8	/	
Hoden	8	8	/	0	29,1	29,1	/	
Bronchialschleimhaut	8	4	4	0	63,8	66,3	61,3	
Bronchialdrüsen	8	7	1	0	65,5	66	62	
Nasennebenhöhlenschleimhaut	7	2	5	0	47,4	36	52	
Lungengewebe	8	5	3	0	59,5	56,4	64,7	
Mamma	8	/	8	/	30,6	/	30,6	
Endozervix	8	/	8	/	42,8	/	42,8	
Endometrium in Proliferationsphase	8	/	8	/	42,1	/	42,1	
Endometrium in Sekretionsphase	8	/	8	/	44	/	44	
Tubenschleimhaut	8	/	8	/	42,3	/	42,3	
Deziduazellen	7	/	7	/	33,4	/	33,4	
Korpus luteum	7	/	7	/	37,1	/	37,1	
Follikelzyste	8	/	8	/	34	/	34	
Frühe Plazenta	8	/	8	/	26,4	/	26,4	3 XY
Reife Plazenta	8	/	8	/	30,3	/	30,3	4 XY
Nebenniere	8	7	1	0	56,3	56	58	
Nebenschilddrüse	8	1	7	0	56,3	71	54,1	
Schilddrüse	7	2	5	0	59,6	63	58,2	
Kleinhirnrinde (Molekularschicht)	7	7	0	0	63,4	63,4	/	
Graue Substanz (Nervenzellschicht)	8	7	1	0	63,3	63,4	62	
Graue Substanz (Großhirn)	8	7	1	0	65,9	66,4	62	
Weißer Substanz (Großhirn)	8	7	1	0	65,9	66,4	62	
Hypophysenhinterlappen/ Hypophysenstiel	8	5	3	0	61,4	62,6	59,3	
Hypophysenvorderlappen	8	5	3	0	64,6	69,2	57	

3.4 Y-Chromosomenverluste am Samenblasen-TMA und Samenblasengroßschnitten

Angesichts von Literaturdaten, welche Y-Chromosomenverluste in bis zu 76,2 % in normalen, gesunden Samenblasen zeigten (Nadal et al., 2007), wurden unsere Resultate speziell an Samenblasen validiert. Auch hier fanden sich, wie in den acht Samenblasenproben des Normalgewebe-TMAs, keinerlei Y-Verluste.

Zunächst wurde ein Tissue-Microarray aus zehn Samenblasenfragmenten (siehe Tissue-Microarray-Herstellung) hergestellt und dieser mit Hilfe einer FISH-Untersuchung auf Y-Chromosomenverluste geprüft. Bei drei der nicht ganz eindeutig auszuwertenden Spots wurden diese anhand von Großflächenschnitten der jeweiligen Patientenproben ergänzt. In den Großflächen zeigten sich ebenfalls keine Y-Chromosomenverluste. Die FISH-Untersuchung des Samenblasen-TMAs wies somit in keinem der Fälle einen Y-Chromosomenverlust auf.

Zur Klärung der Frage, ob wir die Y-Verluste durch Verwendung der TMA-Technologie verpassen, wurde in der Folge eine Untersuchung von zehn Samenblasengroßschnitten durchgeführt. Auch in dieser fanden sich keinerlei Y-Verluste.

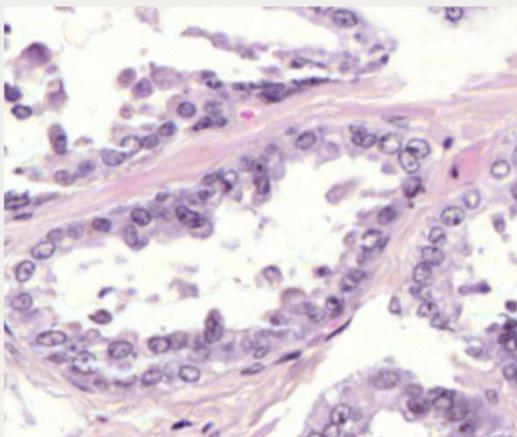


Abbildung 3-3 HE-Färbung von einer histologisch normalen Samenblase in 400facher Vergrößerung.

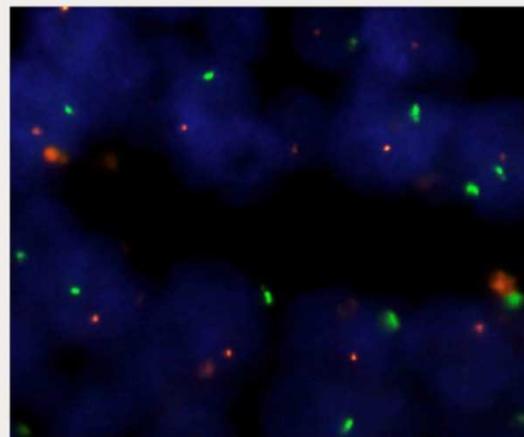


Abbildung 3-4 Bild der FISH-Untersuchung an einem Samenblasengroßschnitt. Es sind die am Zentromer des X-Chromosoms bindende Sonde (Grün) und die am Zentromer des Y-Chromosoms bindende Sonde (Orange) dargestellt.

3.5 Qualitätsbeurteilung des Normalgewebe-TMAs

Die Untersuchung des Normalgewebearrays am HE-Schnitt ergab, dass nur in 16 von den 608 eingebrachten Fällen kein Gewebe an dem betreffenden TMA-Spot nachweisbar war (2,6 %). In weiteren 17 Gewebespots (2,8 %) war nicht das eigentliche Zielgewebe erfasst. Dies kam vor allem bei Deckstrukturen vor. Besonders hohe Ausfallraten waren mit vier von acht Spots bei der Nierenbeckenmuskulatur und mit drei von acht Spots bei den Bronchialdrüsen und der Nasennebenhöhlenschleimhaut festzustellen.

Bei den Geweben Amnion und Chorion, Mundhöhlenschleimhaut, Nebenschilddrüse, Tonsillenoberflächenepithel und Übergangsepithel (Analkanal) enthielten jeweils zwei der Spots nicht das gewünschte Zielgewebe.

Ein Spot war jeweils nicht auswertbar bei Appendixschleimhaut, Deziduazellen, Ektozervix, Fettgewebe, Follikelzyste, Gallenblasenepithel, Haarfollikel und Talgdrüsen, Harnblasenurothel, Magenkorpusschleimhaut, Media, Mundschleimhaut (Lippe), Nierenbeckenurothel und Rektumschleimhaut.

Bei vielen anderen Organen waren aber alle Proben auswertbar. Repräsentative Beispiele ausgewählter Normalgewebeproben am HE-Schnitt des Normalgewebe-TMAs sind in den Abbildungen 3-5 bis 3-13 dargestellt.

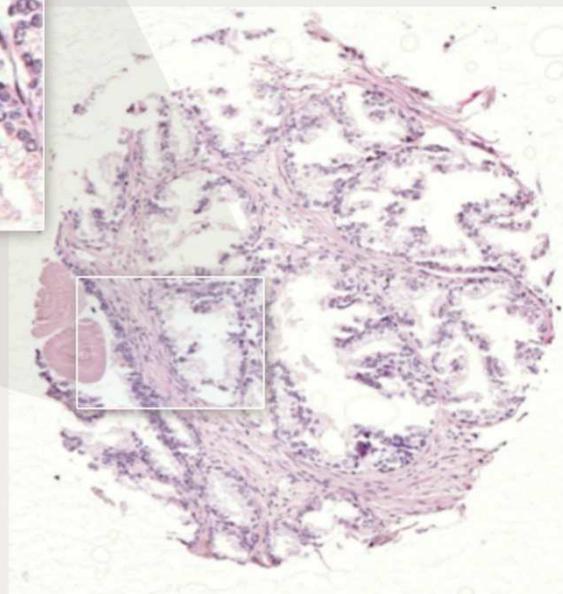
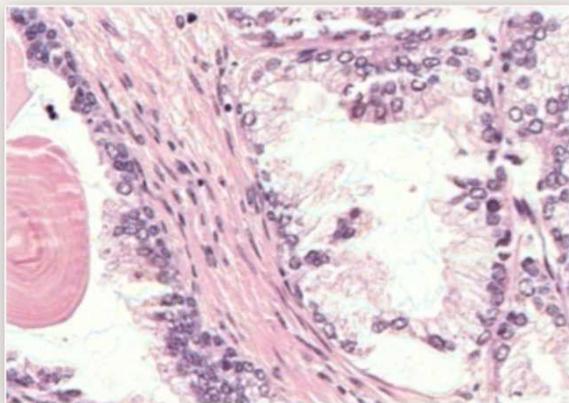


Abbildung 3-5 Prostata,
rechts 100fache Vergrößerung,
links 400fache Vergrößerung.

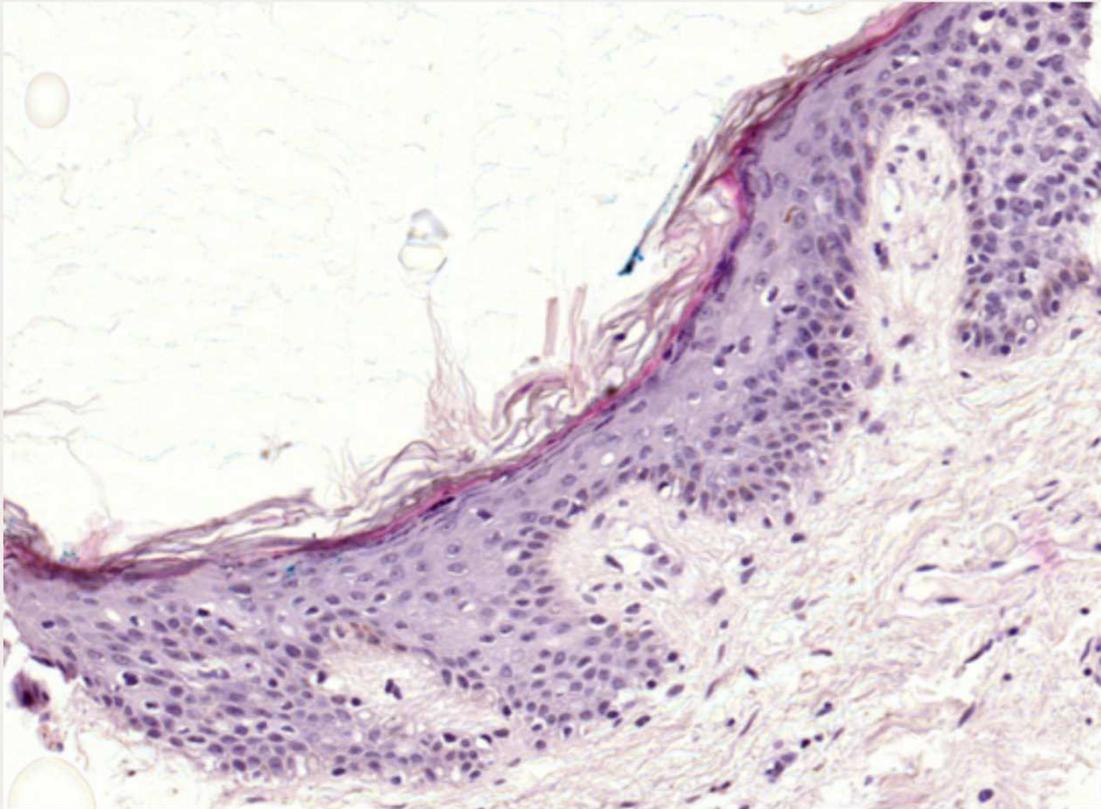


Abbildung 3-6 Haut, 200fache Vergrößerung.

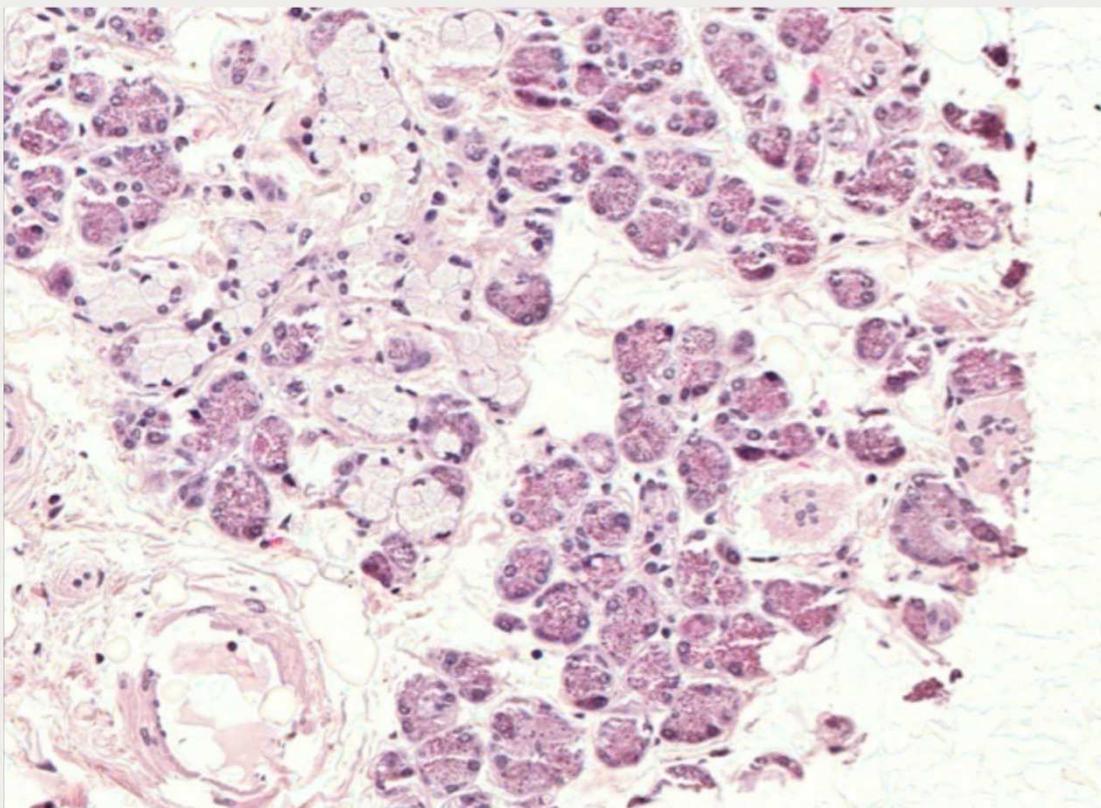


Abbildung 3-7 Speicheldrüse (Glandula sublingualis), 200fache Vergrößerung.

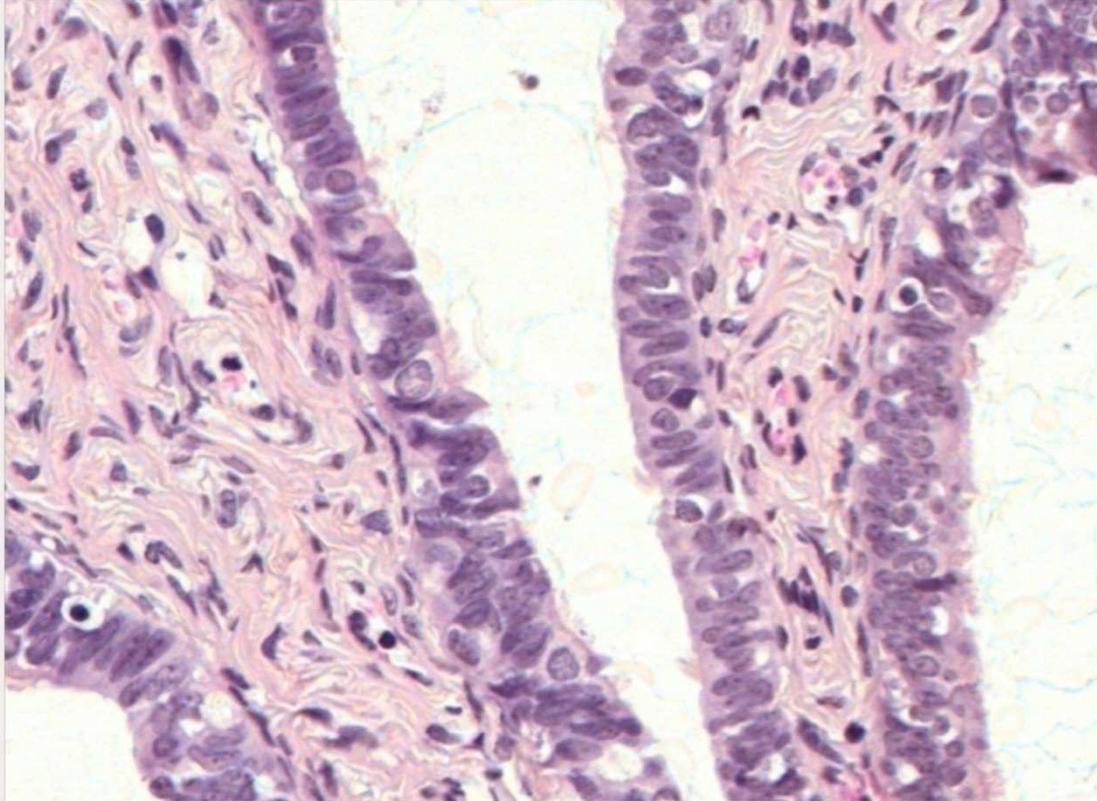


Abbildung 3-8 Tubenschleimhaut, 400fache Vergrößerung.

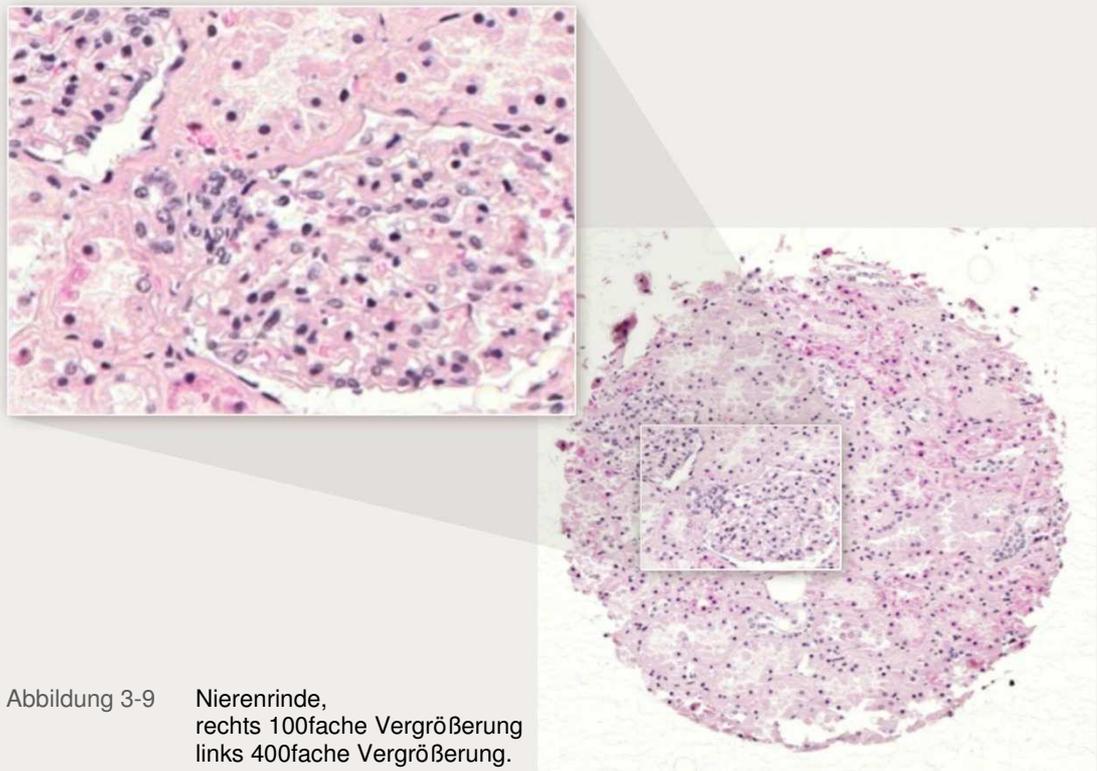


Abbildung 3-9 Nierenrinde, rechts 100fache Vergrößerung links 400fache Vergrößerung.

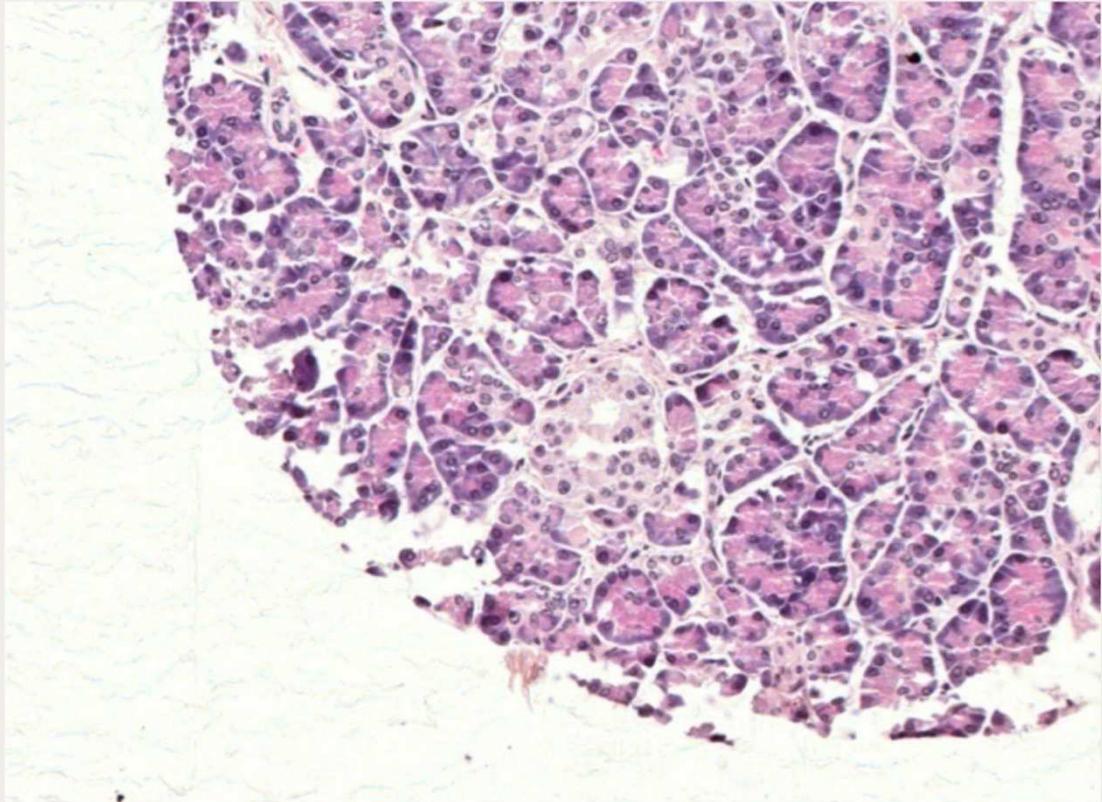


Abbildung 3-10 Pankreas, 200fache Vergrößerung.

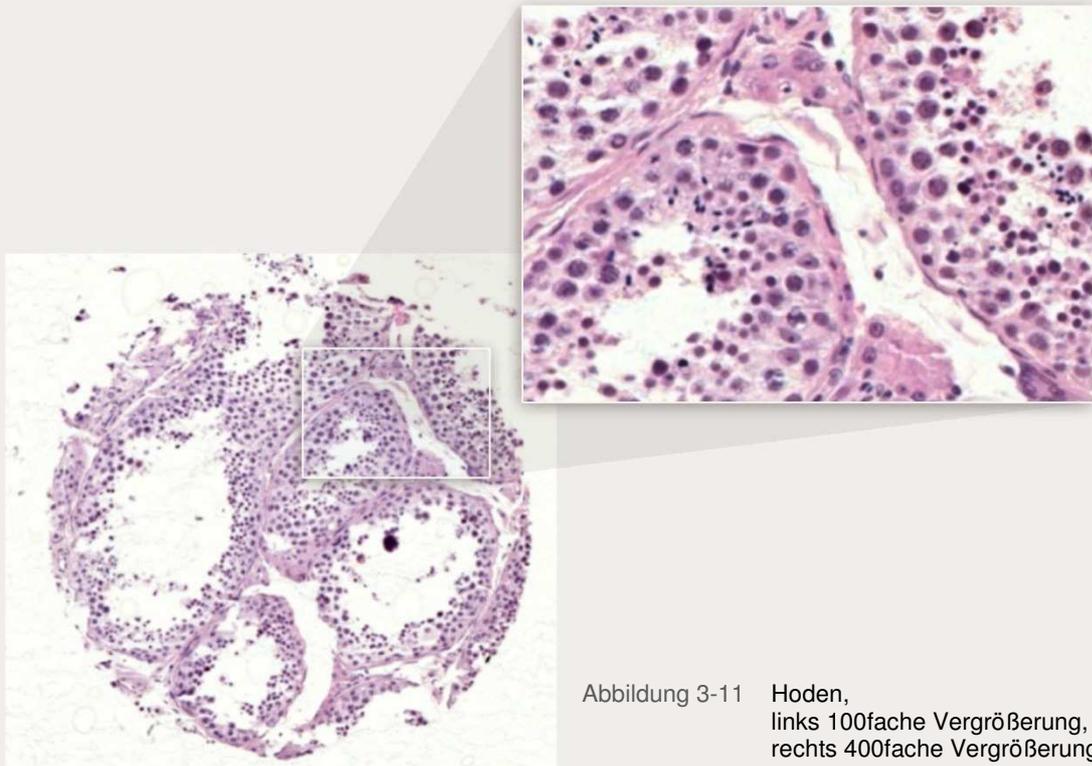


Abbildung 3-11 Hoden,
links 100fache Vergrößerung,
rechts 400fache Vergrößerung.

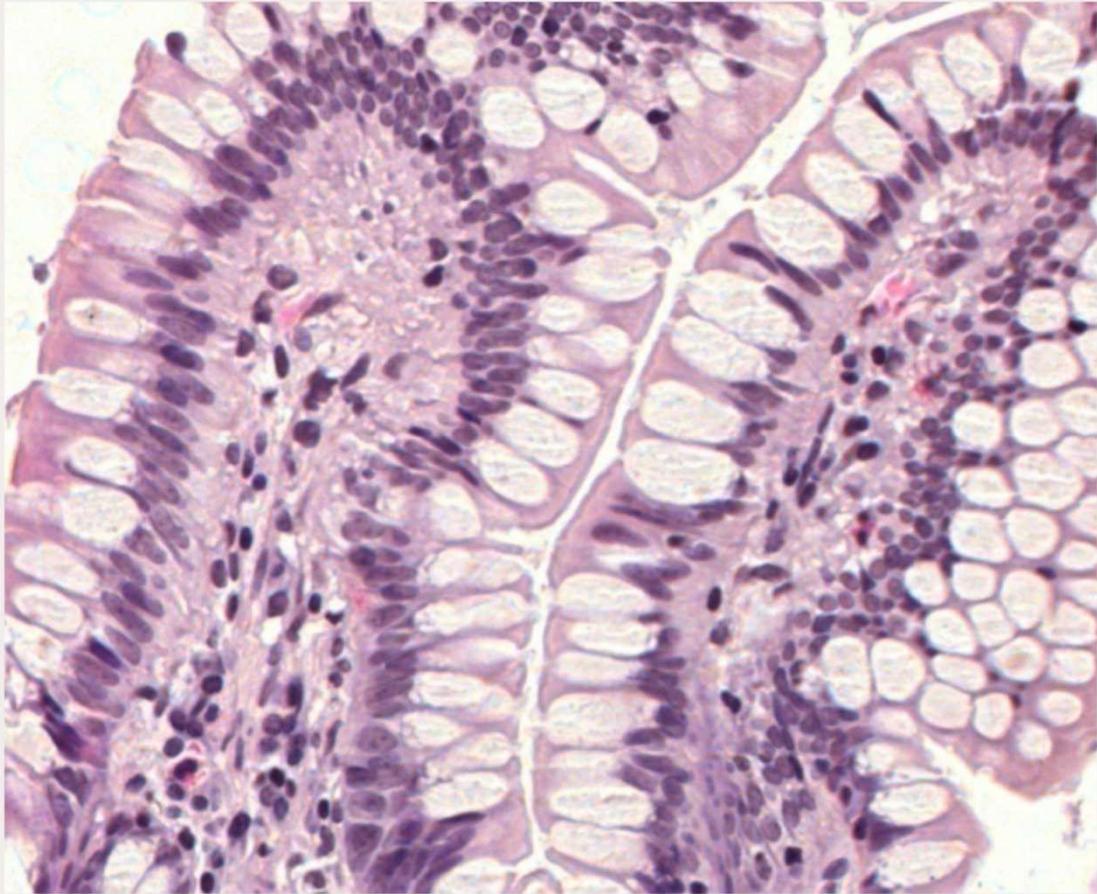


Abbildung 3-12 Ileumschleimhaut, 400fache Vergrößerung.

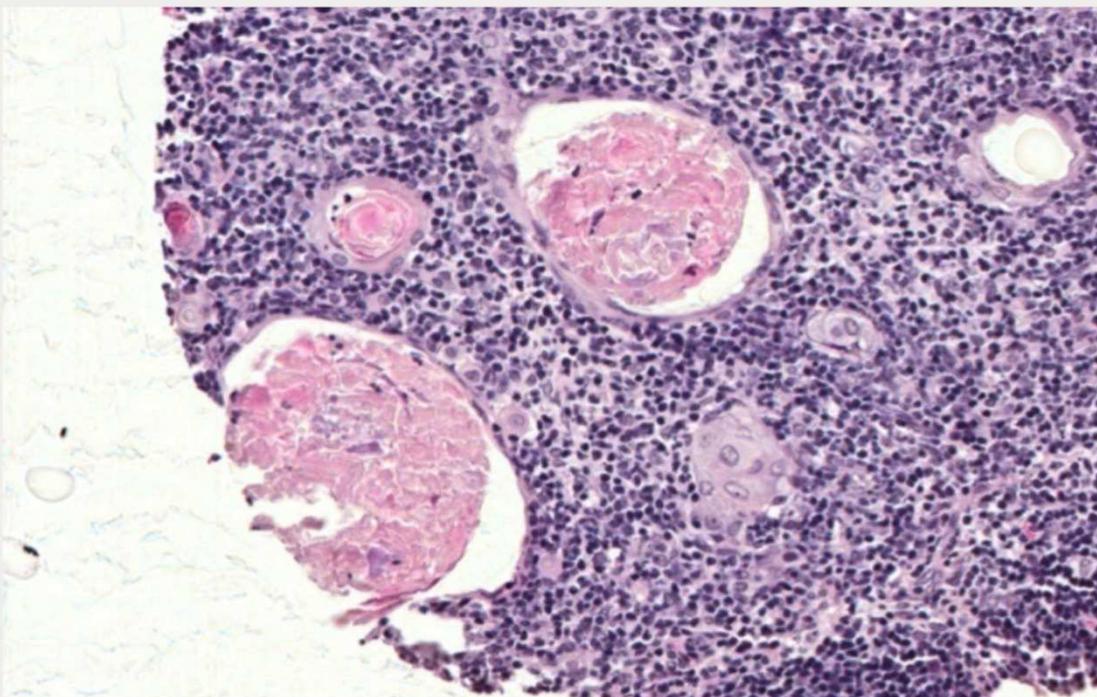


Abbildung 3-13 Thymus, 200fache Vergrößerung.

4. Diskussion

Diese Doktorarbeit beschäftigt sich mit der Bedeutung von Y-Chromosomenverlusten in Normalgeweben. Das Y-Chromosom ist ein ganz spezielles Chromosom. Etwa 50 % der Menschen kommen ohne ein Y-Chromosom aus. Das Y-Chromosom enthält nur wenige Gene, viele davon sind homolog zu Genen auf dem X-Chromosom, wobei in der Meiose Austauschvorgänge zwischen Chromosomenabschnitten der beiden Geschlechtschromosomen vorkommen (Bianchi, 2009).

Seit langem ist bekannt, dass das Y-Chromosom in Tumorgeweben häufig verloren geht. Studien wiesen Y-Chromosomenverluste in vielen verschiedenen Tumorarten nach. Dabei sind die Angaben sehr unterschiedlich für die einzelnen Tumorarten, je nach Studie und Organ. Wie bereits in der Einleitung dargelegt, wurden Y-Chromosomenverluste in akuten myeloischen Leukämien (AML) (Herens et al., 1999; United Kingdom Cancer Cytogenetics Group, 1992; Wiktor et al., 2000), Barrett-Karzinomen des Ösophagus (Beuzen et al., 2000; Krishnadath et al., 1994; Krishnadath et al., 1995; Menke-Pluymers et al., 1996), Tumoren der Gefäße (Brunner et al., 2003; Pyakurel et al., 2006), Glioblastomen (Amalfitano et al., 2000; Hecht et al., 1995; Thiel et al., 1992), Harnblasenkarzinomen (Fadl-Elmula et al., 2000; Minner et al., 2010b; Panani und Roussos, 2006; Sauter et al., 1995; Smeets et al., 1987; Stamouli et al., 2004), Leberkarzinomen (Aly et al., 2010; Park et al., 2006), nichtkleinzelligen Lungentumoren (Berker-Karaüzüm et al., 1998; Berrieman et al., 2004; Center et al., 1993; Johansson et al., 1994; Lukeis et al., 1990), Magenkarzinomen (Beuzen et al., 2000; Espinoza et al., 1999; van Dekken et al., 1990; van Dekken et al., 1999; van Dekken et al., 2001), Myelodysplastischen Syndromen (Cherry et al., 2003; García-Isidoro et al., 1997; Herens et al., 1999; Suciu et al., 1990; United Kingdom Cancer Cytogenetics Group, 1992; Wiktor et al., 2000; Zhang et al., 2007), Nierenkarzinomen (Brunelli et al., 2003; Casalone et al., 1992; Gobbo et al., 2008; Klatter et al., 2009; Kovacs et al., 1987; Kovacs et al., 1991; Kovacs et al., 1994; Lau et al., 2007; Lindgren et al., 2004; Speicher et al., 1994; van den Berg et al., 1993; Verdorfer et al., 1999; Wolman et al., 1988; Yoshida et al., 1988; Zhou et al., 2009), Pankreaskarzinomen (Bardi et

al., 1993; Fukushige et al., 1997; Gorunova et al., 1998; Griffin et al., 1995; Johansson et al., 1992; Wallrapp et al., 2001), in Plattenepitheltumoren der Kopf- und Halsregion (Bérgamo et al., 2005; Jin et al., 1995; Kujawski et al., 2004; Poetsch et al., 1999; Silva Veiga et al., 2012; Szyfter et al., 1999), Prostatakarzinomen (Alers et al., 1995; Alers et al., 2000; Alers et al., 2001; Arps et al., 1993; Celep et al., 2003; König et al., 1994; König et al., 1996; Lundgren et al., 1992; Macoska et al., 1993; Matsuura et al., 1996; Micale et al., 1992; Micale et al., 1993; Stahl et al., 2011; Takahashi et al., 1996; Zitzelsberger et al., 1996) und in spontanen kolorektalen Karzinomen (Bottarelli et al., 2007) gefunden.

Auch in normalen, nicht neoplastischen Geweben wurden Y-Chromosomenverluste beschrieben. Zu den daraufhin untersuchten Organen gehören Harnleiter (Casalone et al., 1995), normale Knochenmarkzellen (United Kingdom Cancer Cytogenetics Group, 1992), Prostatae und Samenblasen (Nadal et al., 2007) und Urothelzellen (Betz et al., 1996).

Nadal et al. (2007), welche Aneuploidien in Prostatatumoren und Samenblasen untersuchten, fanden keinen Zusammenhang zwischen Y-Aneuploidie und Gleasongrad, Prognose und dem Patientenalter. Demnach wies der Y-Chromosomenverlust keine klinischen Konsequenzen auf.

Es wurde diskutiert, ob das Y-Chromosom möglicherweise ein „unnötiges“ Chromosom ist, welches in Tumorzellen nicht reproduziert wird. Wallrapp et al. (2001) erörterten zwei Erklärungsansätze bei ihrer Untersuchung von Y-Chromosomenverlusten in Pankreaskarzinomzellen. Einerseits vermuteten sie, dass durch das Aussparen des, für die Zelle nicht überlebensnotwendigen, Y-Chromosoms in der Replikation die betroffenen Zellen einen Wachstumsvorteil haben. Andererseits sei es möglich, dass dieses Nichtreplizieren des Y-Chromosoms zufällig geschieht, da die Beschleunigung des Zellzyklus zulasten der Anaphase gehe. Die Geschlechtschromosomen werden jedoch in der Regel zuletzt reproduziert, wodurch das Y-Chromosom in den nachfolgenden Zellen fehle. (Wallrapp et al., 2001)

Darüber hinaus wurde spekuliert, dass das nicht überlebensnotwendige Y-Chromosom besonders bei älteren Patienten verloren gehen könne, wobei diese Verluste auch in Normalgeweben beschrieben wurden. So fand die

United Kingdom Cancer Cytogenetics Group (1992) in einer Studie zu Y-Chromosomenverlusten in normalen und neoplastischen Knochenmarkzellen bei den über 40jährigen normalen Männern in 10 % der Fälle (31/311) Y-Chromosomenverluste, während bei den 94 Männern unter 40 Jahren keine Y-Chromosomenverluste nachzuweisen waren.

Die Rolle des Y-Chromosoms und die Relevanz der auf ihm lokalisierten Gene sind umstritten. Nach evolutionsbiologischen Annahmen hat das menschliche Y-Chromosom innerhalb von 300 Millionen Jahren von seinen ursprünglich 1 500 Genen alle bis auf die 50 verbliebenen Gene verloren. Es wird davon ausgegangen, dass mit den weiteren Verlusten, das Y-Chromosom innerhalb der nächsten 10 Millionen Jahre vollständig verschwinden wird. Schon heute gibt es Wühlmausarten, welche kein Y-Chromosom mehr haben. Es wird die Frage aufgeworfen, ob es neue Mechanismen für die Geschlechtsentwicklung und -Differenzierung geben wird. (Aitken und Marshall Graves, 2002)

Da systematische Untersuchungen zu Y-Chromosomenverlusten an Normalgeweben bisher völlig fehlten, wurde im Rahmen dieser Doktorarbeit ein Tissue-Microarray hergestellt, um alle relevanten Normalgewebe systematisch auf Y-Chromosomenverluste zu untersuchen.

Dabei zeigte sich, dass die Herstellung eines derartigen Normalgewebe-TMAs problematisch ist. Mehrere Schwierigkeiten kommen dabei zusammen. Zunächst werden normale Gewebe gewöhnlich nicht aus lebendigen Menschen entnommen. Es mussten also Gewebe gesammelt werden, welche entweder bei chirurgischen Eingriffen als Nebenprodukte aus dem Patienten (zum Beispiel als Sicherheitsabstand bei Tumoroperationen) oder auch bei diagnostischen Eingriffen entfernt wurden. Einige Organe ließen sich nur von Autopsiefällen finden, da normales Herz, Gehirn oder normale Hypophyse beispielsweise nie aus lebendigen Patienten zu diagnostischen Zwecken entfernt wird. Die Suche nach geeigneten Geweben gestaltete sich deshalb überdurchschnittlich schwierig.

Einige Organe waren besonders problematisch. Beispielsweise ist es schwierig normales Mammagewebe zu finden, da viele operative Eingriffe vorwiegend pathologisches Mammagewebe entfernen. Als operative Eingriffe werden an

der Brust Reduktionsplastiken, Tumorentfernungen, Mammabiopsien und Mammastanzen (mit Hilfe einer Hohlnadel wird unter Lokalanästhesie ein schmaler Gewebezylinder zu diagnostischen Zwecken entfernt) durchgeführt. Bei den Reduktionsplastiken, welche gesundes Gewebe entnehmen, besteht das Mammagewebe überwiegend aus Fettgewebe und enthält kaum Drüsenanteile. Neben Tumoren bestehen in der Regel mastopathische und dysplastische Veränderungen. Bei diagnostischen Mammabiopsien besteht häufig eine ausgeprägte Mastopathie. Mammastanzen, welche in der Routine zur Abklärung von Knoten in der Brust eingesetzt werden, sind durch ihre geringe Gewebemenge nicht für die Herstellung eines TMA's geeignet.

Insbesondere bei jüngeren Frauen wurde in der Umgebung von Fibroadenomen jedoch immer wieder auch „relativ“ unverändertes Mammagewebe gefunden, welches zu verwenden war.

Zu den schwierigen Organen gehört in diesen Zusammenhang auch das Übergangsepithel im Analkanal, da dieses meist nur kurzstreckig ausgebildet ist und bei Operationspräparaten häufig histologisch nicht weiter untersucht wird.

Nebenschilddrüsen sind kompliziert wegen ihrer kleinen Größe. Zudem werden sie meist im Schnellschnitt untersucht, damit noch während der Operation des betreffenden Patienten das Gewebe durch einen Pathologen beurteilt werden kann. Dieses Gewebe wird für den Schnellschnitt schockgefroren, was die Qualität des Gewebes nach späterer Formalinfixierung einschränkt. Entsprechendes Gewebe sollte somit für die TMA-Herstellung nach Möglichkeit nicht verwendet werden.

Andere Organe wie Penis und Lippe sind deswegen selten unverändert aufzufinden, da bei diesen Organen besonders gewebesparend operiert wird.

Ursprünglich war es geplant, von jeder Organsubregion jeweils vier männliche und vier weibliche Gewebeproben in den Normalgewebe-TMA einzubringen. Dies gelang jedoch nur bei 13 der 76 Organsubregionen (17,1 %). Bei der Suche nach geeigneten Fällen zeigte sich schon früh, dass viele Erkrankungsbilder, vor allem aber die Krebsarten, geschlechtsspezifisch auftreten. So sind Erkrankungen der Brust, bei welchen relevante Anteile von Brustdrüsengewebe entfernt werden, beim Mann äußerst selten. Zum Beispiel gab es im Jahre 2009 gemäß der Gesellschaft der epidemiologischen

Krebsregister in Deutschland (GEKID) 540 Brustkrebs-Neuerkrankungen bei Männern, während im Gegensatz dazu 71 874 Frauen an Brustkrebs neu erkrankten.

Die folgenden Gewebe gehören zu den Organen, bei welchen eine Dominanz eines Geschlechts festzustellen war. So sind bei Harnblasenmuskulatur und Haarfollikel und Talgdrüsen alle Proben von männlichen Patienten. Bei Fettgewebe waren nur weibliche Proben in den TMA einzubringen. Die Proben aus Ösophagmuskulatur, Mundhöhlenschleimhaut, Haut (Analkanal), Ösophagusschleimhaut, Harnblasenurothel, Bronchialdrüsen, Nebenniere, Kleinhirnrinde (Molekularschicht), graue Substanz (Nervenzellschicht), graue Substanz (Großhirn) und weiße Substanz (Großhirn) sind bis auf eine alle männlich. Dafür sind bei Magenmuskulatur, Lymphknoten, Knochenmark und Nebenschilddrüse alle Gewebeproben bis auf eine weiblich. Gewebe, von denen sechs Proben männlich und nur zwei weiblich sind, sind quergestreifte Muskulatur, Ileummuskulatur, Kolon-descendens-Muskulatur, Übergangsepithel (Analkanal) und Glandula submandibularis. Bei Magenantrumschleimhaut und Schilddrüse waren nur zwei Proben männlich, die anderen sechs stammten von weiblichen Patienten.

Manche Organe sind natürlicherweise nur bei einem Geschlecht zu finden. Zu den Organen, welche nur Frauen entnommen werden können, gehören Myometrium, ovarielles Stroma, Ektozervix, Amnion und Chorion, Mamma, Endozervix, Endometrium in Proliferationsphase bzw. Sekretionsphase, Tubenschleimhaut, Deziduazellen, Korpus luteum, Follikelzyste, frühe Plazenta und reife Plazenta.

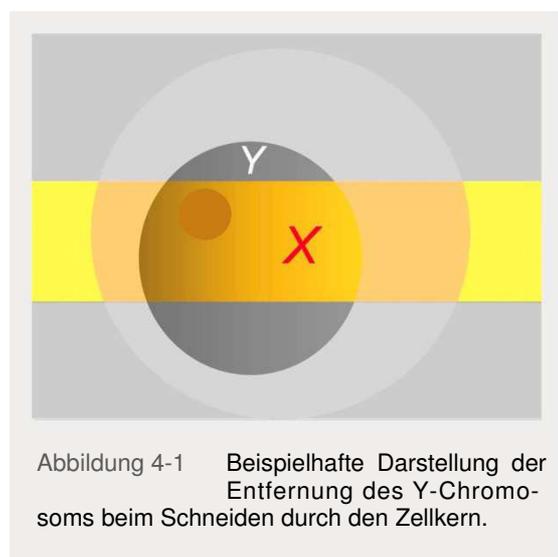
Zu diesem Normalgewebe-TMA gehörende Organe, die grundsätzlich nur bei Männern vorkommen, sind Korpus spongiosum, Prostata, Samenblase, Nebenhoden und Hoden.

Die nächste Schwierigkeit bei der Herstellung von Normalgewebe-TMAs ist das Stanzen von Oberflächen, da hier eine besonders hohe Zielsicherheit der Stanzperson notwendig ist. Das konsequente Einzeichnen der Kanten im Gegensatz zu einer Umfahrung von Oberflächenepithelien ist hier ein hilfreicher Mechanismus zur Verbesserung der Stanzresultate. Auch ist es immer notwendig, dass der TMA-Hersteller sich nicht nur an den Markierungen auf

dem Schnitt orientiert, sondern sich auch den histologischen Schnitt ansieht um sich noch besser am Präparat zu orientieren. Die Erfolgsquote von insgesamt 94,6 % (von 608 Stenzen waren nur 33 Stenzen am HE-Präparat nicht auswertbar) ist ein sehr hoher Wert und dokumentiert die Qualität unseres Vorgehens. Hervorzuheben ist die Tatsache, dass 16 von unseren 33 nicht auswertbaren Spots kein Gewebe enthielten. Dies ist wahrscheinlich dadurch bedingt, dass an diesen Stellen das Gewebestück zu tief in den TMA-Block hineingestoßen wurde, so dass es auf den ersten Schnitten des neuen TMAs nicht beurteilbar ist. Es ist damit zu rechnen, dass auf tieferen Schnitten und in späteren Studien auch diese Spots auswertbar sein werden.

Die FISH-Untersuchung am Normalgewebe-TMA ergab in keiner der 291 auswertbaren männlichen Gewebeproben einen signifikanten Y-Chromosomenverlust. Zwar waren immer wieder einzelne Zellen ohne nachweisbares Y-Chromosom, doch dürfte dies ein durch das Schneiden bedingtes Phänomen darstellen. Da die Schnittdicke 3 µm betrug und viele Normalgewebe Zellkerne mit einem wesentlich größeren Durchmesser haben, ist davon auszugehen, dass immer wieder einzelne Y-Chromosomen durch das Schneiden entfernt wurden und deshalb nicht nachgewiesen werden konnten. Dieses Problem ist in Abbildung 4-1 graphisch dargestellt. Falls ein biologisch relevanter Y-Verlust vorkommt, wäre damit zu rechnen, dass an umschriebener Stelle sämtliche Zellen einen Y-Verlust aufweisen. Ein solches Phänomen wurde im Normalgewebe-TMA in keinem Fall beobachtet.

Die Befunde aus dieser Doktorarbeit deuten darauf hin, dass das Y-Chromosom möglicherweise doch nicht so unwichtig für Normalgewebe ist, wie in einzelnen Tumorphilologien vermutet. Dabei ist hervorzuheben, dass es auch Tumoren gibt, bei denen regelmäßig keine Y-Chromosomen verloren gehen. Beispielsweise konnte man hier im



Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in einer vor kurzem durchgeführten Studie an über 2 000 Prostatakarzinomen einen Y-Verlust in weniger als einem Prozent nachweisen. In dieser Studie wurde aus den Daten geschlossen, dass ein Gen auf dem Y-Chromosom für das Überleben von Prostataepithelzellen (ein Androgenrezeptor-abhängiges Epithel) wichtig ist (Stahl et al., 2011).

Gegen methodische Probleme, als Ursache für das Nichtauffinden von Y-Chromosomenverlusten im Rahmen dieser Doktorarbeit, spricht die Tatsache, dass mit dem gleichen Verfahren (FISH an TMAs mit je einem 0,6 mm großen Spot pro Tumor) zum Beispiel an Harnblasenkarzinomen in 23 % Y-Chromosomenverluste gefunden wurden, wobei diese Y-Verluste in allen Tumorzellen vorlagen bzw. die ganze Stanze umfassten (Minner et al., 2010b).

Um unser Resultat (keine Y-Chromosomenverluste) weiter zu validieren, untersuchten wir eine größere Zahl von Samenblasen. In Samenblasen wurde in einer früheren Studie ein Y-Verlust in 76,2 % der Samenblasen von Patienten mit Prostatakarzinom bzw. benigner Prostatahyperplasie (BPH) und in 72,7 % der Samenblasen von Patienten mit Harnblasenkarzinom beschrieben (Nadal et al., 2007).

Allerdings konnten wir an einem Samenblasen-TMA (bestehend aus Geweben von zehn Patienten) und an zehn Großschnitten von Samenblasen keine Y-Chromosomenverluste nachweisen.

Möglicherweise ist die Diskrepanz zwischen dem Resultat aus dieser Doktorarbeit und den Daten von Nadal et al. (2007) durch eine Abweichung in der Definition eines Y-Verlustes entstanden. Bei Nadal et al. (2007) wurden in jeder Samenblasenprobe die Signale von 100 nichtüberlappenden Zellkernen gezählt, dabei geht aus den Ergebnissen nicht klar hervor, ob der einzelne Y-Chromosomenverlust gewertet wurde oder ein klonaler Y-Chromosomenverlust. Das ist unter anderen wegen der oben schon geschilderten Möglichkeit von einzelnen Y-Chromosomenverlusten durch Schnitttechniken nicht möglich. In dieser Doktorarbeit wurden nur klonale Y-Chromosomenverluste und keine Einzelereignisse gewertet. Dabei wurde ein Maßstab angelegt, nach welchem ein offensichtlicher Anteil von über 75 % der Zellen eines Gewebeslots einen

Y-Chromosomenverlust aufweisen musste, um als wahrer Y-Chromosomenverlust beurteilt zu werden.

Zwar schließen unsere Befunde das Vorkommen gelegentlicher heterogener Y-Chromosomenverluste nicht aus, doch zeigen sie immerhin, dass Y-Verluste offenbar in keinem der von uns untersuchten Normalgewebe in relevantem Ausmaß vorzukommen scheinen.

Immerhin fanden wir in 60 Organsubregionen mit männlichen Patientenproben keine Y-Chromosomenverluste. Dazu gehörten auch die spezifisch männlichen Gewebe wie Penis, Prostata, Samenblasen, Nebenhoden und Hoden.

Bei acht von 26 auswertbaren Plazentaprobe ergab die FISH-Untersuchung einen männlichen Chromosomensatz.

Die Rate der Übereinstimmung von dem aus der FISH-Untersuchung ermittelten Geschlecht mit dem aus den Angaben aus unserer Datenbank betrug in den anderen 72 Organsubregionen 100 %. Bei einer solch hohen Zielsicherheit in der Differenzierung von weiblichen und männlichen Proben ist davon auszugehen, dass es sich bei den Gewebeprobe von Plazentagewebe in unterschiedlichen Stadien (Amnion und Chorion, Deziduazellen, frühe Plazenta, reife Plazenta), um eine Überlagerung von mütterlichen und kindlichen Geweben und somit auch Chromosomensätzen handelt.

Die Plazenta ist eine komplexe Struktur, welche von kindlichen und mütterlichen Anteilen gebildet wird. Bei Implantation der Blastozyste, welche sechs bis sieben Tage nach der Befruchtung beginnt, wachsen kindliche Anteile in Form des Trophoblasten in das zur Dezidua umgewandelte Endometrium des mütterlichen Uterus ein. Dieses mütterliche Gewebe bildet ein Gerüst, welches mit mütterlichem Blut gefüllt und von der kindlichen Chorionplatte bedeckt wird. Von der Chorionplatte geht ein Zottengerüst aus, welches in das mütterliche Blut reicht und über das der Austausch von Atemgasen und Nährstoffen möglich ist. Im Verlauf der Schwangerschaft verändert die Plazenta sich gemäß den sich wandelnden Bedürfnissen des Kindes. Dies führt dazu, dass die Trennung zwischen kindlichen und mütterlichen Anteilen mehr und mehr aufgelöst wird. (Welsch, 2006)

Für eine Vermischung von mütterlichen und kindlichen Geweben in einigen der Plazentaprobe spricht ebenfalls, dass bei dem Gewebe Dezipuazellen, welches gemäß der oben beschriebenen Entwicklung der Plazenta nur mütterliche Anteile aufweisen sollte, die FISH-Untersuchung auch nur weibliche Chromosomensätze zeigte.

Die Untersuchung von Normalgeweben ist ein wesentlicher Bestandteil der Evaluation von neuen bisher wenig bekannten molekularen Veränderungen. Auch im sogenannten „Human Protein Atlas“ gehört eine Normalgewebecharakterisierung humaner Gene an Tissue-Microarrays zum Standardprogramm. In diesem Projekt ist es vorgesehen Antikörper gegen alle vom menschlichen Genom kodierten Proteine zu charakterisieren. Die für den „Protein Atlas for Normal Tissues“ verwendeten Tissue-Microarrays sind wesentlich weniger umfangreich als in unserem Projekt. Diese TMAs enthalten lediglich 48 unterschiedliche menschliche Normalgewebe in dreifacher Ausführung. Insgesamt umfasste der Human Protein Atlas in der ersten veröffentlichten Version von 2005 über 400 000 Bilder zu über 700 Antikörpern. (Uhlén et al., 2005)

In seiner neunten Version von 2011 beinhaltet der Protein Atlas inzwischen über 15 500 Antikörper. Diese markieren Proteine von über 12 200 menschlichen Genen, welche etwa 61 % der proteinkodierenden Gene ausmachen. (Human Protein Atlas, Release History)

Angesichts der großen Schwierigkeiten bei der Herstellung der Normalgewebe-TMAs ist es verständlich, dass ein so umfangreiches Projekt mit Charakterisierung einer so hohen Zahl von Genen mit Abstrichen in der „Probandenanzahl“ kombiniert wird.

Insgesamt ist die Untersuchung von Normalgewebe eine weitere wichtige Anwendung der Tissue-Microarray-Technik. Die Tissue-Microarray-Technik wurde initial vor allem an Tumoren angewendet (Kononen et al., 1998).

Nachdem ursprünglich bezweifelt wurde, ob die Untersuchung von lediglich 0,6 mm großen Tumorgewebestücken zu repräsentativen Forschungsergebnissen führen kann, haben zahlreiche Studien gezeigt, dass alle bisher etablierten Zusammenhänge zwischen molekularen Veränderungen und

Tumorphänotyp bzw. klinischen Verlaufsparemtern auch am Tissue-Microarray reproduziert werden können (Sauter, 2010). Beispielsweise haben Studien bei Mammakarzinomen gezeigt, dass die Prognoserelevanz der Expression von Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor und HER2 (Zhang et al., 2003), Amplifikationen von *C-MYC* und *HER2* (Al-Kuraya et al., 2004) bzw. die Proliferationsaktivität mittels Ki-67 labling index (Ruiz et al., 2006) auch am Tissue-Microarray mit hoher Signifikanz gefunden werden können.

Auch prognostische Marker bei anderen Tumoren konnten am TMA identifiziert werden. Beispielsweise fand die UKE-eigene Prostatakarzinomarbeitersgruppe an einem Tissue-Microarray eine eindeutige Prognoserelevanz von Chromosom-8p-Deletionen und 8q-Zugewinnen (El Gammal et al., 2010), der Expression von EGFR (Schlomm et al., 2007), HER2 und dem Ki-67 labling index (Minner et al., 2010a) und anderer noch nicht publizierter Parameter.

Ein wesentlicher Gewinn für die Untersuchung von Normalgeweben durch die Verwendung der TMA-Technik ist, dass auf diese Weise die seltenen Normalgewebe effizient für Normalgewebeuntersuchungen genutzt werden können. Es ist sehr vorteilhaft, wenn einmal gefundene Normalgewebe durch sparsame Gewebeverwendung (nur 0,6 mm große Gewebestücke werden pro Untersuchung eingesetzt) ökonomisch für Forschungszwecke verwendet werden können.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Untersuchung, dass Y-Chromosomenverluste in Normalgeweben nicht regulär vorkommen. Dieser Befund spricht gegen die Hypothese, dass das Y-Chromosom von vielen Geweben nicht benötigt wird.

Auffällig ist, dass im Rahmen dieser Doktorarbeit gerade in Samenblasen, für welche in der Literatur ausdrücklich Y-Chromosomenverluste beschrieben sind (Nadal et al., 2007), auch anhand eines zusätzlichen Samenblasen-TMAs und Samenblasengroßflächen keine klonalen Y-Chromosomenverluste zu finden waren.

In dieser Arbeit war es beabsichtigt, anhand einer großen Gewebevielfalt (bewusst zu Lasten der Menge an Einzelproben pro Organsubregion) eine Übersicht über Y-Chromosomenverluste in Normalgeweben zu erhalten. Um

genauere Aussagen über die Bedeutung von Y-Chromosomenverlusten in Normalgeweben zu treffen, müsste man die einzelnen Organsubregionen, anhand größerer Fallzahlen, noch einmal explizit auf Y-Chromosomenverluste untersuchen.

Der in diesem Projekt hergestellte Tissue-Microarray wird in Zukunft auch für die Charakterisierung von zahlreichen anderen Genen und Proteinen dienlich sein.

5. Zusammenfassung

Das Y-Chromosom soll in zahlreichen Tumorarten in 0 bis 100 % der Fälle verloren gehen. Zudem existieren Berichte, dass Y-Chromosomenverluste auch in einzelnen Normalgeweben vorkommen können. Normalgewebe wurden aber bisher nur sporadisch untersucht und es existierten keine systematischen Untersuchungen von Y-Chromosomen an Normalgeweben.

Um einen Überblick über die Häufigkeit von Y-Chromosomenverlusten in Normalgeweben zu gewinnen, wurde ein Normalgewebe-Tissue-Microarray hergestellt. Der Tissue-Microarray enthielt jeweils acht Proben von 76 verschiedenen Organen bzw. Organsubregionen. Zu jeder Gewebeprobe wurden Alter, Geschlecht und Grundkrankheit des betreffenden Patienten in einer Datenbank registriert.

Der Tissue-Microarray wurde anschließend mit kommerziellen FISH-Sonden für X/Y-Chromosomen untersucht. Hierfür wurde eine CEP X SpectrumOrange/ Y SpectrumGreen Direct Labeled Fluorescent DNA Probe (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA) verwendet. Die Untersuchung ergab in 268 Patienten einen weiblichen Chromosomensatz und in 299 Patienten einen männlichen Chromosomensatz. Diese Daten entsprachen nicht zu 100 % den klinisch erhobenen Geschlechtsdaten. Ohne Berücksichtigung der Proben von Plazentagewebe, stimmten das Geschlecht aus der FISH-Untersuchung und das aus der Datenbank ermittelte allerdings zu 100 % überein. Y-Verluste wurden in keiner der im Normalgewebe-Tissue-Microarray enthaltenen Gewebeproben gefunden.

Zur Validierung der Resultate am Normalgewebe-Tissue-Microarray wurden in der Folge Samenblasen weiter untersucht, da zum Beispiel Nadal et al. (2007) in 76,2 % der Samenblasen von Patienten mit Prostatakarzinom bzw. benigner Prostatahyperplasie und 72,7 % der Samenblasen von Patienten mit Harnblasenkarzinom einen Y-Verlust festgestellt haben (Nadal et al., 2007). Sowohl die Untersuchung eines zusätzlichen Tissue-Microarrays mit zehn Proben von Samenblasen sowie die Untersuchung von zehn Samenblasengroßflächen ergaben keine Y-Chromosomenverluste in Samenblasen.

Wir schließen aus den im Rahmen dieser Doktorarbeit erhobenen Daten, dass Y-Chromosomenverluste in Normalgeweben nicht regelmäßig vorkommen. Die Befunde sprechen gegen die Annahme, dass das Y-Chromosom in adulten menschlichen Geweben nicht benötigt wird.

6. Anhang

Tabelle 6-1 Datenbank: Ausgewählte Fälle mit Organsubregion, Position im TMA, Labornummer, Alter (in Jahren), Geschlecht (Sex: m = männlich, w = weiblich) und Grunderkrankung.

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Endothel	A 1a	1	51	w	myxoide Degeneration
	A 1b	2	52	m	Aortenaneurysma
	A 1c	3	32	w	Marfan-Syndrom
	A 1d	4	43	m	Marfan-Syndrom
	A 1e	5	43	w	Aortenaneurysma
	A 1f	6	47	m	Aortenaneurysma
	A 1g	7	39	w	Aortendissektion bei Marfan-Syndrom
	A 1h	8	49	m	Aortenaneurysma
Media	A 1i	9	59	m	Aortendissektion
	A 1k	10	63	w	Aortenaneurysma
	A 1l	11	71	m	Aortenaneurysma
	A 1m	12	69	m	Aortenaneurysma
	A 1n	13	60	w	Aortenaneurysma bei Marfan-Syndrom
	A 1o	14	60	m	Aortenaneurysma
	A 1p	15	64	m	Aortendissektion
	A 1q	16	66	w	Aortendissektion
Herzmuskel	A 2a	17	51	m	Sektionsgewebe, Todesursache: dekompensierte Leberzirrhose
	A 2b	18	53	m	Sektionsgewebe, Todesursache: Ösophagusvarizenblutung bei Leberzirrhose
	A 2c	19	49	w	Sektionsgewebe, Todesursache: linksführendes Herzversagen
	A 2d	20	24	m	Sektionsgewebe, Todesursache: hämorrhagischer Schock
	A 2e	21	83	w	Sektionsgewebe, Todesursache: kardiogener Schock bei Myokardinfarkt
	A 2f	22	85	w	Sektionsgewebe, Todesursache: respiratorische Insuffizienz bei Bronchopneumonie
	A 2g	23	76	m	Sektionsgewebe, Todesursache: Herzversagen bei Kachexie
	A 2h	24	52	m	Sektionsgewebe, Todesursache: fibrinös-eitrige Peritonitis

Tabelle 6-1 Datenbank (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Quergestreifte Muskulatur	A 2i	25	73	m	Sarkom
	A 2k	26	83	w	Mammakarzinom
	A 2l	27	71	m	Sarkom
	A 2m	28	71	m	Sarkom
	A 2n	29	92	m	Plattenepithelkarzinom
	A 2o	30	71	m	Sarkom
	A 2p	31	54	w	Mammakarzinom
	A 2q	32	70	m	Unterschenkelamputat bei pAVK
Zungenmuskulatur	A 3a	33	59	w	Plattenepithelkarzinom
	A 3b	34	84	w	Plattenepithelkarzinom
	A 3c	35	67	m	adenoid-zystisches Karzinom
	A 3d	36	44	m	Plattenepithelkarzinom
	A 3e	37	52	m	Plattenepithelkarzinom
	A 3f	38	50	m	Plattenepithelkarzinom
	A 3g	39	71	w	Plattenepithelkarzinom
	A 3h	40	49	w	Plattenepithelkarzinom
Myometrium	A 3i	41	68	w	Hysterektomiepräparat
	A 3k	42	44	w	Hysterektomiepräparat
	A 3l	43	39	w	Hysterektomiepräparat
	A 3m	44	54	w	Hysterektomiepräparat
	A 3n	45	60	w	Hysterektomiepräparat
	A 3o	46	21	w	Hysterektomiepräparat
	A 3p	47	36	w	Hysterektomiepräparat
	A 3q	48	46	w	Adenokarzinom Ovar
Appendixmuskulatur	A 4a	49	67	w	Zystadenokarzinom
	A 4b	50	56	w	Borderline-Tumoren Ovarien
	A 4c	51	69	m	Urothelkarzinom der Harnblase, Prostatakarzinom
	A 4d	52	40	w	Borderline-Tumor Ovar

Tabelle 6-1 Datenbank (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Appendixmuskulatur	A 4e	53	57	m	Prostatakarzinom
	A 4f	54	65	m	Z.n. Mesotheliom
	A 4g	55	73	m	Urothelkarzinom der Harnblase, Prostatakarzinom
	A 4h	56	56	m	Urothelkarzinom der Harnblase
Ösophagusmuskulatur	A 4i	57	75	m	Barrett-Frühhkarzinom
	A 4k	58	62	m	Ösophaguskarzinom
	A 4l	59	66	m	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs
	A 4m	60	82	w	Ösophaguskarzinom, Cholezystitis mit Cholestase
	A 4n	61	39	m	Ösophaguskarzinom
	A 4o	62	24	m	Ösophagusanteil mit unspezifischer Entzündung
	A 4p	63	47	m	Magenkarzinom mit Peritonealkarzinose, multiple Lymphknotenmetastasen
	A 4q	64	67	m	Ösophaguskarzinom mit Lymphknotenmetastasen
Magenmuskulatur	A 5a	65	37	w	Magenteilresektat mit Normalbefund
	A 5b	66	62	w	Pankreaskarzinom
	A 5c	67	42	w	Magenteilresektat bei Adipositas
	A 5d	68	38	w	Magenteilresektat bei Adipositas
	A 5e	69	30	w	Magenteilresektat bei Adipositas
	A 5f	70	28	m	Magenteilresektat bei Adipositas
	A 5g	71	65	w	Magenteilresektat bei Adipositas
	A 5h	72	41	w	Magenteilresektat bei Adipositas
Ileummuskulatur	A 5i	73	66	m	Infiltrate Adenokarzinomrezidiv, Divertikulose
	A 5k	74	55	m	autoimmune Pankreatitis, neuroendokriner Pankreastumor
	A 5l	75	53	m	Ileitis terminalis
	A 5m	76	74	m	Kolonkarzinom, Karzinoid Duodenalwand

Tabelle 6-1 Datenbank (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Ileummuskulatur	A 5n	77	59	w	intraabdominelle Aussaat eines Magenkarzinoms
	A 5o	78	70	m	segmentale ischämische Ileitis mit Durchwanderungsperitonitis
	A 5p	79	50	w	Infiltration Jejunum, Ileum und Lebergewebe durch Adenokarzinom
	A 5q	80	56	m	Rektosigmoidales Adenokarzinom mit Infiltration der Ileumwand
Kolon-descendens-Muskulatur	A 6a	81	75	m	Sigma volvulus
	A 6b	82	58	m	Anastomositis, Divertikulitis
	A 6c	83	4	m	Anus praeter Kolon descendens
	A 6d	84	68	m	Kolonkarzinom, fokale noduläre Hyperplasie Leber
	A 6e	85	85	w	Kolonkarzinom, Divertikulose
	A 6f	86	71	m	Kolonkarzinom
	A 6g	87	71	m	Anastomositis, Peritonitis
	A 6h	88	52	w	Uterus myomatosus, Peritonealmetastasen eines Adenokarzinoms
Nierenbeckenmuskulatur	A 6i	89	52	w	Explantniere mit polyzystischer Degeneration
	A 6k	90	10	m	chronische Pyelitis bei Ureterabgangsstenose bei Doppelnieren
	A 6l	91	0,42	m	Ureterabgangsstenose
	A 6m	92	0,29	m	Ureterabgangsstenose, chronische Pyelitis
	A 6n	93	16	m	Nierenbeckenabgangsstenose
	A 6o	94	59	w	destruierte Niere mit interstitieller Nephritis, Pyelitis
	A 6p	95	58	w	klarzelliges Nierenzellkarzinom
	A 6q	96	37	w	chronische interstitielle Nephritis, Hydronephrose
Harnblasenmuskulatur	A 7a	51	69	m	Urothelkarzinom der Harnblase, Prostatakarzinom
	A 7b	97	68	m	Urothelkarzinom der Harnblase, Prostatakarzinom
	A 7c	55	73	m	Urothelkarzinom der Harnblase, Prostatakarzinom
	A 7d	98	73	m	Blasenhalssklerose
	A 7e	99	67	m	Infiltration der Harnblase durch Prostatakarzinom
	A 7f	100	67	m	Harnblasenkarzinom, Prostatakarzinom
	A 7g	101	64	m	Prostatakarzinom
	A 7h	102	46	m	CIS des Harnblasenurothels

Tabelle 6-1 Datenbank (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Korpus spongiosum	A 7i	103	93	m	Plattenepithelkarzinom des Penis
	A 7k	104	82	m	Plattenepithelkarzinom der Glans penis
	A 7l	105	62	m	Urothelkarzinom der Urethra
	A 7m	106	71	m	Plattenepithelkarzinom mit Infiltration des Korpus kavernosum
	A 7n	107	66	m	platteneitheliales CIS und Lichen sclerosus et atrophicus
	A 7o	108	90	m	Kavernitis
	A 7p	109	67	m	Urothelkarzinommetastasen im Korpus spongiosum
	A 7q	110	66	m	Plattenepithelkarzinom der Glans penis
Ovarielles Stroma	A 8a	111	66	w	Adenokarzinom
	A 8b	112	72	w	Uterus myomatosus, Melanommetastasen Uterus und Sigma, Steroid-Zell-Tumor Ovar
	A 8c	113	49	w	Plattenepithelmetaplasie der Harnblase bei Z.n. Plattenepithelkarzinom der Harnblase
	A 8d	114	69	w	Urothelkarzinom der Harnblase, Karzinoid der Appendixspitze
	A 8e	115	45	w	Endometriumpolyp
	A 8f	116	69	w	Endometriumkarzinom
	A 8g	117	66	w	Plattenepithelkarzinom der Endozervix
	A 8h	118	58	w	Melanominfiltrate bei Z.n. malignem Melanom der Urethra
Fettgewebe	A 8i	119	30	w	Mammareduktionsplastik
	A 8k	120	81	w	Mammakarzinom
	A 8l	121	71	w	Mammareduktionsplastik bei Z.n. Mammakarzinom
	A 8m	122	25	w	Fibroadenom
	A 8n	123	76	w	Makromastie
	A 8o	124	64	w	Mammareduktionsplastik
	A 8p	125	42	w	Mammareduktionsplastik
	A 8q	126	35	w	Mammareduktionsplastik bei Z.n. Mammakarzinom
Haut	A 9a	127	43	w	Nachamputat
	A 9b	128	56	w	Mammakarzinomrezidiv
	A 9c	129	73	m	Sarkom
	A 9d	130	30	w	Abdominoplastik

Tabelle 6-1 Datenbank (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Haut	A 9e	131	58	m	Plattenepithelkarzinom des Mundbodens
	A 9f	27	71	m	Sarkom
	A 9g	132	75	m	kleinzelliges neuroendokrines Karzinom
	A 9h	133	61	w	Lipom
Haarfollikel und Talgdrüsen	A 9i	131	58	m	Plattenepithelkarzinom des Mundbodens
	A 9k	132	75	m	kleinzelliges neuroendokrines Karzinom
	A 9l	134	84	m	Basaliom mit Ulzeration
	A 9m	135	16	m	Naevus sebaceus
	A 9n	136	67	m	Satellitenmetastasen eines malignen Melanoms
	A 9o	137	48	m	Plattenepithelkarzinom
	A 9p	138	33	m	Naevus sebaceus und Narbe, dermaler melanozytärer Naevus
	A 9q	139	74	m	Basalzellkarzinom
Mundschleimhaut (Lippe)	B 1a	140	72	w	Basalzellkarzinom
	B 1b	141	69	w	Plattenepithelkarzinom
	B 1c	142	62	m	Entzündung bei Plattenepithelkarzinom
	B 1d	143	45	m	Basaliom
	B 1e	144	66	m	chronische Entzündung bei Z.n. Plattenepithelkarzinom
	B 1f	145	83	w	Basalzellkarzinom
	B 1g	146	52	m	Plattenepithelkarzinom
	B 1h	147	79	w	Plattenepithelkarzinom
Mundhöhlenschleimhaut	B 1i	148	77	m	Plattenepithelkarzinom bei Z.n. Zungenrandkarzinom
	B 1k	149	57	m	Plattenepithelhyperplasie und –metaplasie
	B 1l	150	55	m	Plattenepithelkarzinom
	B 1m	151	72	m	unspezifische Entzündung bei Z.n. Plattenepithelkarzinom
	B 1n	152	68	m	Plattenepithelkarzinom
	B 1o	37	52	m	Plattenepithelkarzinom
	B 1p	153	59	w	Rezidiv klarzelliges odontogenes Karzinom
	B 1q	154	64	m	Plattenepithelkarzinom bei CUP-Syndrom mit Halslymphknotenmetastasen

Tabelle 6-1 Datenbank (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Tonsillenoberflächenepithel	B 2a	155	12	m	chronische Tonsillitis
	B 2b	156	23	m	chronische Tonsillitis
	B 2c	157	30	w	hyperplastische Gaumentonsillen
	B 2d	158	5	w	chronische Tonsillitis mit Abszessbildung
	B 2e	159	4	m	hyperplastische Gaumentonsillen mit florider Entzündung
	B 2f	160	12	w	chronische Tonsillitis
	B 2g	161	18	m	hyperplastische Gaumentonsillen
	B 2h	162	6	m	chronische hyperplastische Tonsillitis
Haut (Analkanal)	B 2i	163	52	m	Hämorrhoidalknoten
	B 2k	164	71	m	Hämorrhoiden
	B 2l	165	38	m	chronische Analfistel
	B 2m	166	65	m	fibröse Analpolypen
	B 2n	167	50	m	Hämorrhoidalknoten
	B 2o	168	61	w	Hämorrhoiden
	B 2p	169	78	m	Kolonkarzinom
	B 2q	170	38	m	Lokalrezidiv eines Plattenepithelkarzinoms
Übergangsepithel (Analkanal)	B 3a	171	35	m	Hämorrhoidalknoten
	B 3b	172	50	m	Perianalthrombose
	B 3c	173	33	m	Marisken, Hämorrhoidalknoten
	B 3d	174	63	m	thromboisierte Hämorrhoidalvenen
	B 3e	175	46	m	Hämorrhoidalknoten
	B 3f	176	35	w	Hämorrhoidalknoten
	B 3g	177	46	m	Hämorrhoidalknoten, Marisken
	B 3h	178	48	w	Analfissur, Marisken
Ektozervix	B 3i	179	45	w	Leiomyome
	B 3k	180	46	w	Hysterektomiepräparat
	B 3l	181	46	w	Hysterektomiepräparat
	B 3m	182	40	w	Hysterektomiepräparat

Tabelle 6-1 Datenbank (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Ektozervix	B 3n	183	50	w	Leiomyome
	B 3o	184	53	w	Zystadenokarzinom beider Ovarien
	B 3p	185	40	w	Hysterektomiepräparat
	B 3q	186	42	w	Uterus myomatosus
Ösophagusschleimhaut	B 4a	187	64	m	Karzinom des gastroösophagealen Übergangs
	B 4b	188	65	m	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs
	B 4c	189	55	m	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs
	B 4d	190	75	m	Barrett-Frühkarzinom
	B 4e	191	56	m	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, der Kardia und des Korpus
	B 4f	192	86	w	Kardiakarzinom
	B 4g	61	39	m	Ösophaguskarzinom
	B 4h	62	24	m	Ösophagusanteil mit unspezifischer Entzündung
Nierenbeckenurothel	B 4i	193	69	m	Onkozytom
	B 4k	194	49	w	klarzelliges Nierenzellkarzinom
	B 4l	195	79	w	solides Urothelkarzinom mit neuroendokriner Differenzierung
	B 4m	196	79	w	Urothelkarzinom der Harnblase
	B 4n	197	45	w	Chronische Pyelonephritis
	B 4o	198	54	m	Nierenzellkarzinom, Pyelitis
	B 4p	199	46	m	klarzelliges Nierenzellkarzinom
	B 4q	200	68	w	interstitielle Nephritis, Non-Hodgkin-Lymphom
Harnblasenurothel	B 5a	201	81	w	Urothelkarzinom der Harnblase
	B 5b	202	66	m	Harnblasendivertikel
	B 5c	98	73	m	Blasenhalssklerose
	B 5d	203	70	m	Urothelkarzinom der Harnblasenwand
	B 5e	204	68	m	CIS des Harnblasenurothels
	B 5f	205	76	m	Urothelkarzinom der Harnblase, Prostatakarzinom
	B 5g	100	67	m	Harnblasenkarzinom, Prostatakarzinom
	B 5h	102	46	m	CIS des Harnblasenurothels

Tabelle 6-1 Datenbank (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Amnion und Chorion	B 5i	206	31	w	eutrophes Plazentapräparat, intrauteriner Fruchttod
	B 5k	207	27	w	Plazentapräparat, Hepatitis-C, intrauterine Wachstumsretardierung
	B 5l	208	41	w	eutrophe Plazenta, intrauterine Wachstumsretardierung, primäre Sektio (35 + 4 SSW)
	B 5m	209	32	w	partiell vorgereifte Plazenta, intrauterine Wachstumsretardierung
	B 5n	210	32	w	solitäre Nabelschnurarterie und Pseudoinfarkte; Sektio 33 + 6 SSW bei Präeklampsie
	B 5o	211	35	w	hypotrophes Plazentapräparat, vorzeitiger Blasensprung, fetale Retardierung, Sektio
	B 5p	212	29	w	Plazenta mit subchorialen Kalkeinlagerungen, velamentös inserierende Nabelschnur
	B 5q	213	35	w	hypotrophe Plazenta mit retroplazentarem Hämatom
Lymphknoten	B 6a	214	79	w	Pankreaskarzinom
	B 6b	215	64	w	Endometriumkarzinom
	B 6c	216	48	w	sinunasales Karzinom
	B 6d	217	53	w	Ovarialkarzinom
	B 6e	218	38	m	Z.n. papillären Schilddrüsenkarzinom
	B 6f	219	45	w	Zervixkarzinom
	B 6g	118	58	w	Melanominfiltrate bei Z.n. malignem Melanom der Urethra
	B 6h	220	48	w	Zervixkarzinom mit Lyphangiosis carcinomatosa
Milz	B 6i	221	72	m	frische Magenruptur, fibrinöse Peritonitis
	B 6k	222	81	w	Ulzeration im gastroösophagealen Übergang und Barrettmetaplasie
	B 6l	223	57	m	chronische Pankreatitis mit PanIN
	B 6m	63	47	m	Magenkarzinom mit Peritonealkarzinose, multiple Lymphknotenmetastasen
	B 6n	224	45	w	Appendixzystadenom mit disseminierter peritonealer Adenomuzinose
	B 6o	225	48	m	Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs
	B 6p	226	70	w	chron. Entzündung am ösophagogastralen Übergang, Baret-Metaplasie, Plasmozytom
	B 6q	227	51	w	Ovarialkarzinom mit Peritonealkarzinose und Lymphknotenmetastasen
Thymus	B 7a	228	0,92	m	normaler Thymus
	B 7b	229	0,67	w	normaler Thymus
	B 7c	230	3	m	normaler Thymus
	B 7d	231	0,25	w	normaler Thymus

Tabelle 6-1 Datenbank (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Thymus	B 7e	232	0,25	w	normaler Thymus
	B 7f	233	0,67	m	normaler Thymus
	B 7g	234	0,13	m	normaler Thymus
	B 7h	235	0,5	m	normaler Thymus
Tonsille	B 7i	236	18	w	chronische Tonsillitis
	B 7k	237	21	m	chronische Tonsillitis
	B 7l	238	34	m	Tonsillitis mit Krypten-Tonsillitis, Kryptenzysten und Aktinomyzes-Besiedlung
	B 7m	239	4	m	chronische Tonsillitis
	B 7n	240	5	m	chronische Tonsillitis
	B 7o	241	32	w	chronische Tonsillitis
	B 7p	242	46	w	Plattenepithelkarzinom
	B 7q	243	24	m	Halszyste
Magenantrumschleimhaut	B 8a	244	42	w	Pankreaskarzinom
	B 8b	245	52	m	Pankreaskarzinom
	B 8c	246	67	w	Pankreaskarzinom
	B 8d	247	60	w	Pankreatitis bei Z.n. biliodigestiver Anastomose bei distalem Gallengangskarzinom
	B 8e	248	71	w	Pankreaskarzinom
	B 8f	249	46	w	Adenokarzinom der Ampulla vateri
	B 8g	250	56	w	stenosierender Tumor im terminalen Pankreas- und Gallengang
	B 8h	251	55	m	Pankreatolithiasis mit Pankreatitis
Magenkorpusschleimhaut	B 8i	67	42	w	Magenteilresektat bei Adipositas
	B 8k	68	38	w	Magenteilresektat bei Adipositas
	B 8l	252	49	m	Magenteilresektat bei Adipositas
	B 8m	222	81	w	Ulzeration im gastroösophagealen Übergang und Barrettmetaplasie
	B 8n	253	57	m	Magenteilresektat
	B 8o	254	43	m	Magenteilresektat bei Adipositas
	B 8p	72	41	w	Magenteilresektat bei Adipositas
	B 8q	65	37	w	Magenteilresektat mit Normalbefund

Tabelle 6-1 Datenbank (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Duodenalschleimhaut	B 9a	255	49	w	chronische Pankreatitis mit PanIN 1A, chronische Cholezystitis, Pankreaskarzinom
	B 9b	256	72	m	Adenokarzinom der Ampulla Vateri
	B 9c	244	42	w	Pankreaskarzinom
	B 9d	257	57	w	Leber- und Duodenalwandmetastasen bei Z.n. Zökumkarzinom
	B 9e	258	67	w	Pankreaskopfkarzinom, chronische Pankreatitis
	B 9f	259	58	m	Duodenalschleimhautadenom, chronische Pankreatitis
	B 9g	260	55	m	chronische Pankreatitis, Gallenblasenkarzinom
	B 9h	261	65	w	Adenokarzinom der Papilla Vateri
Ileumschleimhaut	B 9i	262	60	m	Ileumnachresektat bei Zökumadenom
	B 9k	263	0,33	w	Anus- <i>praeter</i> -Resektat mit Anastomositis
	B 9l	264	73	m	phlegmonös-eitrige Entzündung
	B 9m	76	74	m	Kolonkarzinom, Karzinoid der Duodenalwand
	B 9n	77	59	w	intraabdominelle Aussaat eines Magenkarzinoms
	B 9o	265	85	w	Peritonitis bei Bridenileus
	B 9p	79	50	w	Infiltration Jejunum, Ileum und Lebergewebe durch Adenokarzinom
	B 9q	266	49	w	Pankreaskarzinom
Appendixschleimhaut	C 1a	267	2	m	Ureterocutanostomie, Ureter mit Ödem und chronischer Entzündung
	C 1b	268	59	w	Borderline-Tumor Ovar
	C 1c	269	75	w	lymphnodal und peritoneal metastasiertes Zystadenokarzinom
	C 1d	270	62	m	CIS im Oberflächenurothel der Harnblase, Prostatahyperplasie
	C 1e	271	55	m	Urothelkarzinom der Harnblase, Prostatakarzinom
	C 1f	272	61	w	Borderline-Tumor Ovar
	C 1g	273	19	w	Adenofibrom Ovar
	C 1h	274	57	m	Urothelkarzinom der Harnblase, high grade PIN, Prostatahyperplasie
Kolon-descendens-Schleimhaut	C 1i	275	58	m	ischämische Kolonulzeration mit Peritonitis
	C 1k	276	81	w	hämorrhagische Zirkulationsstörungen des Kolon und Peritonitis
	C 1l	277	80	w	Adenokarzinom des rektosigmoidalen Übergangs
	C 1m	82	58	m	Anastomositis, Divertikulitis

Tabelle 6-1 Datenbank (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Kolon-descendens-Schleimhaut	C 1n	83	4	m	Anus praeter Kolon descendens
	C 1o	278	53	m	Peritoneale Karzinose bzw. Infiltration durch kolorektales Karzinom
	C 1p	279	61	w	Anastomositis bei Z.n. Sigmaresektion bei Divertikulitis
	C 1q	280	66	w	Kolonkarzinom, Divertikulose
Rektumschleimhaut	C 2a	281	57	m	Rektumkarzinom
	C 2b	282	68	w	Sigmakarzinom
	C 2c	283	66	m	Rektumkarzinom
	C 2d	284	66	m	Z.n. Abtragung maligner Polypen
	C 2e	285	94	w	frische hämorrhagische Zirkulationsstörung bei Rektumprolaps, Divertikulose
	C 2f	286	86	w	Sigmakarzinom
	C 2g	287	77	w	Adenokarzinom
	C 2h	288	78	w	Adenokarzinom des rektosigmoidalen Übergangs
Gallenblasenepithel	C 2i	289	54	m	Barrettkarzinom
	C 2k	290	68	w	Lebermetastasen eines Sarkoms
	C 2l	291	65	m	Kardiakarzinom
	C 2m	292	3	w	Hepatoblastom
	C 2n	293	64	m	Pankreaskarzinom
	C 2o	294	68	m	Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms
	C 2p	295	53	w	Pankreaskarzinom
	C 2q	296	36	w	Fokale noduläre Hyperplasie (FNH)
Leber	C 3a	297	35	m	Echinococcus-cysticus-Infektion
	C 3b	298	36	w	Adenokarzinommetastasen
	C 3c	299	53	m	Lebermetastasen bei kolorektalen Karzinom
	C 3d	290	68	w	Lebermetastasen eines Sarkoms
	C 3e	300	54	m	Gallenblasenkarzinom
	C 3f	301	64	w	Lebermetastasen bei Kolonkarzinom
	C 3g	302	65	m	Metastasen eines kolorektalen Karzinoms
	C 3h	303	59	w	Adenokarzinom, fragl. primäres CCC, klinisch malignes Melanom

Tabelle 6-1 Datenbank (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Pankreas	C 3i	304	68	w	Duodenumkarzinom
	C 3k	305	46	w	Lymphknotenmetastase bei Z.n. Nierenzellkarzinom
	C 3l	306	60	w	Magenkarzinom mit Metastasen
	C 3m	77	59	w	intraabdominelle Aussaat eines Magenkarzinoms
	C 3n	307	71	m	Peritoneale Karzinose bzw. Infiltration durch Adenokarzinom vom kolorektalen Typ
	C 3o	308	68	m	Kolonkarzinom
	C 3p	309	41	m	Explantpräparat
	C 3q	310	44	m	Insulinom
Parotis	C 4a	311	37	w	pleomorphes Adenom der Parotis
	C 4b	312	51	w	Lymphadenitis
	C 4c	313	29	w	Z.n. pleomorphen Adenom
	C 4d	314	71	m	Lymphknoteninfiltrate bei Z.n. Adenokarzinom der Parotis
	C 4e	315	65	m	Warthin-Tumor der Parotis, lymphoepitheliale Pharynxzyste
	C 4f	316	46	w	chronische Sialadenitis
	C 4g	136	67	m	Satellitenmetastasen eines malignen Melanoms
	C 4h	317	79	m	Plattenepithelkarzinom, Lymphknotenmetastasen
Glandula submandibularis	C 4i	318	22	w	Schwannom
	C 4k	319	52	m	Z.n. Plattenepithelkarzinom des Mundbodens
	C 4l	151	72	m	Lymphknotenmetastase bei Z.n. Plattenepithelkarzinom
	C 4m	320	60	m	Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle
	C 4n	146	52	m	Plattenepithelkarzinom der Lippe
	C 4o	321	23	m	Sialolithiasis der Submandibularis
	C 4p	322	60	m	Plattenepithelkarzinom des Mundbodens, Epitheldysplasie
	C 4q	323	61	w	Plattenepithelkarzinom
Glandula sublingualis	C 5a	324	39	w	Sialadenitis
	C 5b	325	63	m	Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle
	C 5c	326	64	w	Plattenepithelkarzinom der Gingiva
	C 5d	327	73	w	plattenepitheliale Dysplasie mit Ulzeration am Mundboden

Tabelle 6-1 Datenbank (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Glandula sublingualis	C 5e	328	60	m	Plattenepithelkarzinom der Zunge, Epitheldysplasie
	C 5f	329	66	m	Plattenepithelkarzinom des Mundbodens mit Lymphknotenmetastasen
	C 5g	322	60	m	Plattenepithelkarzinom des Mundbodens, Epitheldysplasie
	C 5h	330	66	m	Plattenepithelkarzinom des Mundbodens mit Lymphknotenmetastase
Knochenmark	C 5i	331	59	w	chronische Entzündung
	C 5k	332	58	w	Coxarthrose, chronische Synovialitis, klinisch Lupusarthritis
	C 5l	333	65	w	Coxarthrose, Begleitsynovialitis, Osteopenie bei bek. Mamma-Karzinom
	C 5m	334	72	w	chronische Synovialitis, Coxarthrose, V.a. metastasiertes Mamma-Karzinom
	C 5n	335	68	w	Coxarthrose
	C 5o	336	58	m	chronische Entzündung bei ösophago-bronchialer Fistel
	C 5p	337	66	w	Coxarthrose, Osteopenie, reaktive Synovialitis
	C 5q	338	50	w	ossäre Metastase bei Parotiskarzinom
Brunner-Drüsen des Duodenums	C 6a	339	60	m	Duodenumlipom, chron. Pankreatitis und Cholezystitis, extrahepatische Cholangitis
	C 6b	244	42	w	Pankreaskarzinom
	C 6c	74	55	m	autoimmune Pankreatitis, neuroendokriner Pankreaskopftumor
	C 6d	340	69	m	Pankreaskopfkarzinom, Bauchdeckenlipom, Z.n. Gallenblasenkarzinom
	C 6e	341	69	m	Duodenumadenom mit hochgradiger Dysplasie/ HGIN (high-grade Adenom)
	C 6f	342	75	m	Adenokarzinommanifestation Magen und Duodenum, Lebermetastasen
	C 6g	343	51	w	Magenkarzinom
	C 6h	344	91	w	chronisches Duodenalulkus, chronische Antrumgastritis und Duodenitis
Nierenrinde	C 6i	345	70	m	pleomorphes Sarkom (high-grade), Divertikulitis
	C 6k	346	60	m	klarzelliges Nierenzellkarzinom, Nierenrindenadenom
	C 6l	347	65	w	renales Onkozytom
	C 6m	348	54	w	Nierenzellkarzinom
	C 6n	349	38	m	Nierenzellkarzinom mit Tumorinfiltration umliegender Strukturen
	C 6o	350	70	m	hellzellige Nierenzellkarzinome
	C 6p	351	71	m	klarzelliges Nierenzellkarzinom
	C 6q	222	81	w	Ulzeration im gastroösophagealen Übergang und Barrettmetaplasie

Tabelle 6-1 Datenbank (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Nierenmark	C 7a	352	72	w	Angiomyolipome
	C 7b	353	69	w	hellzelliges Nierenkarzinom
	C 7c	348	54	w	Nierenzellkarzinom
	C 7d	349	38	m	Nierenzellkarzinom mit Tumorerinfiltration umliegender Strukturen
	C 7e	354	51	m	klarzelliges Nierenzellkarzinom
	C 7f	355	55	w	klarzelliges Nierenzellkarzinom
	C 7g	222	81	w	Ulzeration im gastroösophagealen Übergang und Barrettmetaplasie
	C 7h	356	63	m	klarzelliges Nierenzellkarzinom
Prostata	C 7i	357	72	m	Prostatahyperplasie
	C 7k	358	71	m	Prostatahyperplasie, atypische adenomatöse Hyperplasie
	C 7l	359	67	m	Prostatahyperplasie
	C 7m	360	74	m	Prostatahyperplasie
	C 7n	361	66	m	Blasendivertikel, Prostatahyperplasie
	C 7o	362	70	m	Prostatahyperplasie
	C 7p	363	68	m	Prostatahyperplasie
	C 7q	364	75	m	Prostatahyperplasie
Samenblase	C 8a	365	64	m	Prostatakarzinom, high-grade PIN, Prostatahyperplasie
	C 8b	366	64	m	Prostatakarzinom, high-grade PIN, Prostatahyperplasie
	C 8c	367	52	m	Prostatakarzinom, high-grade PIN, Prostatahyperplasie
	C 8d	368	70	m	Prostatakarzinom, high-grade PIN, Prostatahyperplasie
	C 8e	369	57	m	Prostatakarzinom, high-grade PIN, Prostatahyperplasie
	C 8f	370	67	m	Prostatakarzinom, high-grade PIN, Prostatahyperplasie, Z.n. TURP
	C 8g	371	62	m	Prostatakarzinom, high-grade PIN, Prostatahyperplasie
	C 8h	372	51	m	Prostatakarzinom, high-grade PIN, Prostatahyperplasie
Nebenhoden	C 8i	373	43	m	Keimzelltumor, Spermatozele
	C 8k	374	29	m	klassisches Seminom, testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN)
	C 8l	375	67	m	hämorrhagischer Infarkt Hoden
	C 8m	376	48	m	Keimzelltumor, intratubuläre Keimzellneoplasie (IGCNU)

Tabelle 6-1 Datenbank (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Nebenhoden	C 8n	377	19	m	maligner Keimzelltumor, IGCNU
	C 8o	378	22	m	Keimzelltumor, IGCNU
	C 8p	379	34	m	klassisches Seminom
	C 8q	380	48	m	klassisches Seminom, IGCNU
Hoden	C 9a	381	21	m	Keimzelltumor
	C 9b	382	35	m	Keimzelltumor, IGCNU, TIN, Spermatozele
	C 9c	383	21	m	Teratom, IGCNU, TIN
	C 9d	384	31	m	Keimzelltumor, TIN
	C 9e	385	28	m	Keimzelltumor, TIN
	C 9f	386	28	m	Keimzelltumor, TIN
	C 9g	387	44	m	klassisches Seminom, TIN
	C 9h	388	25	m	Keimzelltumor, TIN
Bronchialschleimhaut	C 9i	389	57	w	broncho-pulmonales Adenokarzinom
	C 9k	390	81	m	Lungenkarzinom
	C 9l	391	61	m	pulmonale Metastasierung bei Z.n. Mundbodenkarzinom
	C 9m	392	64	m	Metastase eines pleomorphen Sarkoms
	C 9n	393	58	w	interstitielle Pneumonie (NSIP) bei Z.n. Ösophagus-Karzinom
	C 9o	394	65	w	Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms
	C 9p	395	59	m	organisierende, karnifizierende Pneumonie
	C 9q	396	65	w	Lungenkarzinom
Bronchialdrüsen	D 1a	397	47	m	Lungenkarzinom
	D 1b	398	77	m	Lungenkarzinom, chronische Bronchitis, chronisches Emphysem
	D 1c	399	66	m	Oropharynxkarzinommetastase
	D 1d	400	62	m	Lungenfibrose, chronische interstitielle Entzündung, Lungentransplantation
	D 1e	401	62	m	Lungenkarzinom
	D 1f	402	79	m	Lungenkarzinom
	D 1g	403	62	w	Leiomyosarkommetastase
	D 1h	404	69	m	Lungenkarzinom, Z.n. Peniskarzinom

Tabelle 6-1 Datenbank (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Nasennebenhöhlenschleimhaut	D 1i	405	33	w	chronische Sinusitis
	D 1k	406	73	w	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
	D 1l	407	48	w	Infiltration durch Plattenepithelkarzinom, chronische Entzündung
	D 1m	408	46	w	Plattenepithelkarzinom, chronische Entzündung
	D 1n	409	59	m	chronische Sinusitis
	D 1o	410	24	m	chronische Sinusitis
	D 1p	411	60	w	chronische Entzündung, Mammakarzinom, Zahnimplantatversorgung
	D 1q	412	48	m	chronische Sinusitis, Plattenepithelmetaplasie
Lungengewebe	D 2a	413	68	m	Lungenmetastase eines kolorektalen Adenokarzinoms
	D 2b	414	67	m	Metastasen eines kolorektalen Karzinoms
	D 2c	415	60	m	primäres Bronchialkarzinom
	D 2d	416	66	m	Karzinommetasen vom kolorektalen Typ
	D 2e	417	85	w	Lungenmetastasen bei Z.n. Rektumkarzinom
	D 2f	418	57	w	fokal abszedierende bronchopneumonische Infiltrate und Pleuritis
	D 2g	419	21	m	Metastase eines Chondrosarkoms
	D 2h	420	52	w	bullöses Emphysem und Pleuritis
Mamma	D 2i	421	33	w	Fibroadenom, Adenofibrosis
	D 2k	422	22	w	Fibroadenom
	D 2l	423	20	w	Fibroadenome, Adenofibrosis
	D 2m	424	43	w	proliferierende Mastopathie mit Adenose und Papillomatose, Fibroadenom
	D 2n	425	37	w	Fibroadenom, fibröse Mastopathie
	D 2o	426	27	w	Fibroadenom
	D 2p	427	28	w	Hysterektomie und Mastektomie bei Transsexualität
	D 2q	428	35	w	Fibroadenome
Endozervix	D 3a	429	26	w	Hysterektomiepräparat bei Transsexualität
	D 3b	430	46	w	mehrere Leiomyomknoten
	D 3c	431	41	w	Hysterektomiepräparat
	D 3d	432	49	w	Hysterektomiepräparat

Tabelle 6-1 Datenbank (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Endozervix	D 3e	181	46	w	Hysterektomiepräparat
	D 3f	433	50	w	Leiomyomknoten, Adenomyosis uteri
	D 3g	434	42	w	Uterus myomatosus
	D 3h	186	42	w	Uterus myomatosus
Endometrium in Proliferationsphase	D 3i	435	43	w	Adenomyosis uteri, Leiomyomknoten
	D 3k	436	48	w	Zystadenom des Ovars
	D 3l	437	34	w	chronische Zervizitis
	D 3m	183	50	w	Leiomyome
	D 3n	438	36	w	Hysterektomiepräparat
	D 3o	439	42	w	Adenoleiomyomknoten, Plattenepithelmetaplasie in der Transformationszone
	D 3p	440	42	w	Hysterektomiepräparat, Z.n. Mammakarzinom
Endometrium in Sekretionsphase	D 3q	186	42	w	Uterus myomatosus
	D 4a	441	44	w	Adenomyosis uteri, chronische und akute Zervizitis
	D 4b	442	42	w	Hysterektomiepräparat
	D 4c	443	39	w	Adenomyosis uteri, Leiomyomknoten, Endometriosezysten Ovar
	D 4d	444	48	w	Uterus myomatosus, Endometriose, Portioektomie
	D 4e	445	45	w	Uterus myomatosus
	D 4f	446	45	w	multiple Leiomyomknoten
	D 4g	182	40	w	Hysterektomiepräparat
Tubenschleimhaut	D 4h	447	49	w	Uterus myomatosus
	D 4i	448	32	w	Extrauterin gravidität, Endometrioseherd im Douglasraum
	D 4k	449	46	w	Fibrom und Endometriosezyste Ovar
	D 4l	450	31	w	Sektio und Sterilisation
	D 4m	451	50	w	Urothelkarzinom der Harnblase, Paratubarzysten, Uterusmyom
	D 4n	443	39	w	Adenomyosis uteri, Leiomyomknoten, Endometriosezysten Ovar
	D 4o	452	40	w	Neoplasie des Ovars
	D 4p	453	52	w	Lichen sclerosus, Leukoplakie Vulva, Leiomyome
D 4q	454	48	w	Seröse Zystadenofibrome mit Salpingo-Oophoritis, Leiomyome des Korpus uteri	

Tabelle 6-1 Datenbank (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Deziduazellen	D 5a	455	41	w	Abortmaterial
	D 5b	456	20	w	Abortmaterial
	D 5c	457	38	w	Abortmaterial
	D 5d	458	32	w	Abortmaterial
	D 5e	459	36	w	Abortmaterial
	D 5f	460	30	w	Abortmaterial
	D 5g	461	40	w	Abortmaterial
	D 5h	462	29	w	Abortmaterial
Korpus luteum	D 5i	463	17	w	Sertoli-Leydigzell-Tumor
	D 5k	464	30	w	Endometriosezyste
	D 5l	465	47	w	Korpus luteum, Adenomyosis des Korpus uteri
	D 5m	466	29	w	Hysterektomiepräparat, chronische Zervizitis, Paratubarzyste
	D 5n	451	50	w	Urothelkarzinom der Harnblase, Paratubarzysten, Uterusmyom
	D 5o	467	45	w	Uterus myomatosus, chronische Zervizitis
	D 5p	468	42	w	Urothelkarzinom der Harnblase
	D 5q	181	46	w	Hysterektomiepräparat mit Leiomyom
Follikelzyste	D 6a	469	27	w	Hysterektomie und Mastektomie bei Transsexualität
	D 6b	470	25	w	Hysterektomie und Mastektomie bei Transsexualität
	D 6c	471	45	w	Ovarialzysten
	D 6d	472	17	w	Re-Operation bei rupturierter Ovarialzyste
	D 6e	429	26	w	Hysterektomiepräparat bei Transsexualität
	D 6f	452	40	w	Neoplasie des Ovars
	D 6g	468	42	w	Urothelkarzinom der Harnblase
	D 6h	183	50	w	Leiomyome
Frühe Plazenta	D 6i	473	24	w	Curettement
	D 6k	474	18	w	Curettement
	D 6l	475	21	w	Curettement
	D 6m	476	31	w	Plazentagewebe

Tabelle 6-1 Datenbank (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Frühe Plazenta	D 6n	477	29	w	Abortmaterial
	D 6o	478	43	w	Abortmaterial
	D 6p	479	21	w	Abortmaterial
	D 6q	480	24	w	Abortmaterial
Reife Plazenta	D 7a	481	35	w	Narbelschnurtorsion in der 28 + 5 Schwangerschaftswoche (SSW)
	D 7b	482	25	w	Sektio in der 33. SSW bei Nierenstau
	D 7c	483	34	w	Sektio in der 26. SSW
	D 7d	208	41	w	eutrophe Plazenta, intrauterine Wachstumsretardierung, primäre Sektio 35 + 4 SSW
	D 7e	484	23	w	Präeklampsie, 35. SSW
	D 7f	485	23	w	Frühgeburt in der 24./25. SSW
	D 7g	486	29	w	vorzeitiger Blasensprung in der 23. SSW
	D 7h	210	32	w	solitäre Nabelschnurarterie und Pseudoinfarkte; Sektio 33 + 6 SSW bei Präeklampsie
Nebenniere	D 7i	487	44	m	Urothelkarzinom Nierenbecken
	D 7k	488	40	m	klarzelliges Nierenzellkarzinom
	D 7l	489	35	m	klarzelliges Nierenzellkarzinom
	D 7m	490	75	m	hellzelliges Nierenzellkarzinom, Subinfarkt und chronische interstitielle Entzündung
	D 7n	491	85	m	Urothelkarzinom Nierenbecken, Urothelkarzinomanteile in der Harnblase
	D 7o	492	47	m	Nierenkarzinom
	D 7p	493	66	m	klarzelliges Nierenzellkarzinom
	D 7q	95	58	w	klarzelliges Nierenzellkarzinom
Nebenschilddrüse	D 8a	494	63	w	follikuläres Schilddrüsenkarzinom
	D 8b	495	84	w	Struma colloides nodosa
	D 8c	496	71	m	Z.n. follikulären Schilddrüsenkarzinom, Struma nodosa
	D 8d	497	53	w	Struma nodosa
	D 8e	498	52	w	follikuläre Hyperplasie, chronische unspezifische Entzündung, M. Basedow
	D 8f	499	44	w	Struma nodosa, klinisch Thyreoiditis de Quervain
	D 8g	500	41	w	Struma colloides, makro- und mikrofollikuläre Adenome
	D 8h	501	42	w	Struma multinodosa

Tabelle 6-1 Datenbank (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Schilddrüse	D 8i	502	67	w	nodulär hyperplastisches Schilddrüsengewebe mit regressiven Veränderungen
	D 8k	503	59	m	nodulär hyperplastisches Schilddrüsengewebe mit regressiven Veränderungen
	D 8l	504	67	m	Struma multinodosa
	D 8m	505	52	w	Rezidivstruma
	D 8n	506	61	w	Struma nodosa
	D 8o	507	78	w	Struma colloides nodosa, sog. Palpationsthyroiditis
	D 8p	508	65	w	Struma nodosa
	D 8q	509	33	w	Zeichen der endokrinen Aktivierung und lymphozytären Thyreoiditis
Kleinhirnrinde (Molekularschicht)	D 9a	510	68	m	Sektionsgewebe, Reanimation bei KHK und Aortenklappenstenose
	D 9b	511	67	m	Sektionsgewebe, Reanimation, Sepsis, multiple metastasiertes CUP-Syndrom
	D 9c	512	79	m	Sektionsgewebe, Todesursache: Multiorganversagen
	D 9d	513	62	w	Sektionsgewebe, Reanimation, Lungenembolie
	D 9e	514	54	m	Sektionsgewebe, Todesursache: Multiorganversagen, HTX
	D 9f	515	43	m	Sektionsgewebe, Todesursache: HerzKreislaufversagen bei Multiplem Myelom
	D 9g	516	48	m	Sektionsgewebe, Todesursache: bilaterale Bronchopneumonie
	D 9h	517	85	m	Sektionsgewebe, Todesursache: HerzKreislaufversagen
Graue Substanz (Nervenzellschicht)	D 9i	510	68	m	Sektionsgewebe, Reanimation bei KHK und Aortenklappenstenose
	D 9k	511	67	m	Sektionsgewebe, Reanimation, Sepsis, multiple metastasiertes CUP-Syndrom
	D 9l	512	79	m	Sektionsgewebe, Todesursache: Multiorganversagen
	D 9m	513	62	w	Sektionsgewebe, Reanimation, Lungenembolie
	D 9n	514	54	m	Sektionsgewebe, Todesursache: Multiorganversagen, HTX
	D 9o	515	43	m	Sektionsgewebe, Todesursache: HerzKreislaufversagen bei Multiplem Myelom
	D 9p	516	48	m	Sektionsgewebe, Todesursache: bilaterale Bronchopneumonie
	D 9q	517	85	m	Sektionsgewebe, Todesursache: HerzKreislaufversagen
Graue Substanz (Großhirn)	E 1a	510	68	m	Sektionsgewebe, Reanimation bei KHK und Aortenklappenstenose
	E 1b	511	67	m	Sektionsgewebe, Reanimation, Sepsis, multiple metastasiertes CUP-Syndrom
	E 2a	512	79	m	Sektionsgewebe, Todesursache: Multiorganversagen
	E 2b	513	62	w	Sektionsgewebe, Reanimation, Lungenembolie

Tabelle 6-1 Datenbank (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	Grunderkrankung
Graue Substanz (Großhirn)	E 3a	514	54	m	Sektionsgewebe, Todesursache: Multiorganversagen, HTX
	E 3b	518	64	m	Sektionsgewebe, Pilzpneumonie, miliare Sepsis
	E 4a	516	48	m	Sektionsgewebe, Todesursache: bilaterale Bronchopneumonie
	E 4b	517	85	m	Sektionsgewebe, Todesursache: Herzkreislaufversagen
Weiße Substanz (Großhirn)	E 5a	510	68	m	Sektionsgewebe, Reanimation bei KHK und Aortenklappenstenose
	E 5b	511	67	m	Sektionsgewebe, Reanimation, Sepsis, multiple metastasiertes CUP-Syndrom
	E 6a	512	79	m	Sektionsgewebe, Todesursache: Multiorganversagen
	E 6b	513	62	w	Sektionsgewebe, Reanimation, Lungenembolie
	E 7a	514	54	m	Sektionsgewebe, Todesursache: Multiorganversagen, HTX
	E 7b	518	64	m	Sektionsgewebe, Pilzpneumonie, miliare Sepsis
	E 8a	516	48	m	Sektionsgewebe, Todesursache: bilaterale Bronchopneumonie
	E 8b	517	85	m	Sektionsgewebe, Todesursache: Herzkreislaufversagen
Hypophysenhinterlappen/ Hypophysenstiel	F 1a	519	74	m	Sektionsgewebe, Todesursache: akuter septischer Kreislaufschock
	F 1b	520	62	m	Sektionsgewebe, Todesursache: akute kardiale Dekompensation
	F 2a	521	53	m	Sektionsgewebe, Todesursache: akute Aspiration
	F 2b	522	65	w	Sektionsgewebe, Todesursache: akutes Schocksyndrom, Rechtsherzversagen
	F 3a	523	61	w	Sektionsgewebe, Todesursache: Herzkreislaufversagen
	F 3b	524	56	m	Sektionsgewebe, Todesursache: kardiogener Schock
	F 4a	525	52	w	Sektionsgewebe, Todesursache: respiratorische Insuffizienz
	F 4b	526	68	m	Sektionsgewebe, Todesursache: posthämorrhagischer Schock
Hypophysenvorderlappen	F 5a	519	74	m	Sektionsgewebe, Todesursache: akuter septischer Kreislaufschock
	F 5b	520	62	m	Sektionsgewebe, Todesursache: akute kardiale Dekompensation
	F 6a	521	53	m	Sektionsgewebe, Todesursache: akute Aspiration
	F 6b	527	58	w	Sektionsgewebe, Todesursache: akuter Kreislaufschock
	F 7a	528	89	m	Sektionsgewebe, Todesursache: akute kardiale Dekompensation
	F 7b	523	61	w	Sektionsgewebe, Todesursache: Herzkreislaufversagen
	F 8a	525	52	w	Sektionsgewebe, Todesursache: respiratorische Insuffizienz
	F 8b	526	68	m	Sektionsgewebe, Todesursache: posthämorrhagischer Schock

Tabelle 6-2 Ergebnisse der FISH-Untersuchung. Angegeben sind Organsubregion, Position im Normalgewebe-TMA, Labornummer, Alter (in Jahren), Geschlecht (Sex: m = männlich, w = weiblich), X-Signale (0 = kein X-Signal, 1 = X-Signal vorhanden), Y-Signale (0 = kein Y-Signal, 1 = Y-Signal vorhanden), Y-Chromosomenverluste (0 = kein Verlust, 1 = Y-Chromosomenverlust vorhanden) und Anmerkungen (kein Gewebe = k. G./ keine Signale = k. S./ nicht auswertbar = n. a.).

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	X	Y	Y-Verlust	Anmerkung
Endothel	A 1a	1	51	w	1	0	0	
	A 1b	2	52	m	1	1	0	
	A 1c	3	32	w	1	0	0	
	A 1d	4	43	m	1	1	0	
	A 1e	5	43	w	1	0	0	
	A 1f	6	47	m	1	1	0	
	A 1g	7	39	w	1	0	0	
	A 1h	8	49	m	1	1	0	
Media	A 1i	9	59	m	1	1	0	
	A 1k	10	63	w	1	0	0	
	A 1l	11	71	m	1	1	0	
	A 1m	12	69	m	1	1	0	
	A 1n	13	60	w	1	0	0	
	A 1o	14	60	m	1	1	0	
	A 1p	15	64	m	1	1	0	
	A 1q	16	66	w	1	0	0	
Herzmuskel	A 2a	17	51	m				k. G.
	A 2b	18	53	m	1	1	0	
	A 2c	19	49	w	1	0	0	
	A 2d	20	24	m	1	1	0	
	A 2e	21	83	w	1	0	0	
	A 2f	22	85	w	1	0	0	
	A 2g	23	76	m	1	1	0	
	A 2h	24	52	m	1	1	0	
Quergestreifte Muskulatur	A 2i	25	73	m	0	0		k. S.
	A 2k	26	83	w	1	0	0	
	A 2l	27	71	m	1	1	0	
	A 2m	28	71	m	1	1	0	
	A 2n	29	92	m	1	1	0	
	A 2o	30	71	m	1	1	0	
	A 2p	31	54	w	1	0	0	
	A 2q	32	70	m	1	1	0	
Zungenmuskulatur	A 3a	33	59	w	1	0	0	
	A 3b	34	84	w	1	0	0	
	A 3c	35	67	m	1	1	0	
	A 3d	36	44	m	1	1	0	
	A 3e	37	52	m	1	1	0	
	A 3f	38	50	m	1	1	0	
	A 3g	39	71	w	1	0	0	
	A 3h	40	49	w	1	0	0	

Tabelle 6-2 Ergebnisse der FISH-Untersuchung. (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	X	Y	Y-Verlust	Anmerkung
Myometrium	A 3i	41	68	w	1	0	0	
	A 3k	42	44	w	1	0	0	
	A 3l	43	39	w	1	0	0	
	A 3m	44	54	w	1	0	0	
	A 3n	45	60	w	1	0	0	
	A 3o	46	21	w	1	0	0	
	A 3p	47	36	w	1	0	0	
	A 3q	48	46	w	1	0	0	
Appendixmuskulatur	A 4a	49	67	w	1	0	0	
	A 4b	50	56	w	1	0	0	
	A 4c	51	69	m	1	1	0	
	A 4d	52	40	w	1	0	0	
	A 4e	53	57	m	1	1	0	
	A 4f	54	65	m	1	1	0	
	A 4g	55	73	m	0	0		k. S.
	A 4h	56	56	m	1	1	0	
Ösophaguskulatur	A 4i	57	75	m	1	1	0	
	A 4k	58	62	m	1	1	0	
	A 4l	59	66	m	1	1	0	
	A 4m	60	82	w	1	0	0	
	A 4n	61	39	m	1	1	0	
	A 4o	62	24	m	1	1	0	
	A 4p	63	47	m	1	1	0	
	A 4q	64	67	m	1	1	0	
Magenmuskulatur	A 5a	65	37	w				k. G.
	A 5b	66	62	w	1	0	0	
	A 5c	67	42	w	1	0	0	
	A 5d	68	38	w	1	0	0	
	A 5e	69	30	w	1	0	0	
	A 5f	70	28	m	1	1	0	
	A 5g	71	65	w	1	0	0	
	A 5h	72	41	w	1	0	0	
Ileummuskulatur	A 5i	73	66	m	1	1	0	
	A 5k	74	55	m	1	1	0	
	A 5l	75	53	m	1	1	0	
	A 5m	76	74	m	1	1	0	
	A 5n	77	59	w	1	0	0	
	A 5o	78	70	m	1	1	0	
	A 5p	79	50	w	1	0	0	
	A 5q	80	56	m	1	1	0	
Kolon-descendens-Muskulatur	A 6a	81	75	m				k. G.
	A 6b	82	58	m	1	1	0	
	A 6c	83	4	m				k. G.
	A 6d	84	68	m	1	1	0	

Tabelle 6-2 Ergebnisse der FISH-Untersuchung. (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	X	Y	Y-Verlust	Anmerkung
Kolon-descendens-Muskulatur	A 6e	85	85	w	1	0	0	
	A 6f	86	71	m	1	1	0	
	A 6g	87	71	m	1	1	0	
	A 6h	88	52	w	1	0	0	
Nierenbeckenmuskulatur	A 6i	89	52	w				k. G.
	A 6k	90	10	m	1	1	0	
	A 6l	91	0,42	m				n. a.
	A 6m	92	0,29	m	1	1	0	
	A 6n	93	16	m	1	1	0	
	A 6o	94	59	w				k. G.
	A 6p	95	58	w	1	0	0	
	A 6q	96	37	w				k. G.
Harnblasenmuskulatur	A 7a	51	69	m	1	1	0	
	A 7b	97	68	m	1	1	0	
	A 7c	55	73	m	1	1	0	
	A 7d	98	73	m	1	1	0	
	A 7e	99	67	m	1	1	0	
	A 7f	100	67	m	1	1	0	
	A 7g	101	64	m	1	1	0	
	A 7h	102	46	m	1	1	0	
Korpus spongiosum	A 7i	103	93	m	1	1	0	
	A 7k	104	82	m	1	1	0	
	A 7l	105	62	m	1	1	0	
	A 7m	106	71	m	1	1	0	
	A 7n	107	66	m	1	1	0	
	A 7o	108	90	m	1	1	0	
	A 7p	109	67	m	1	1	0	
	A 7q	110	66	m	1	1	0	
Ovarielles Stroma	A 8a	111	66	w	1	0	0	
	A 8b	112	72	w	1	0	0	
	A 8c	113	49	w	1	0	0	
	A 8d	114	69	w	1	0	0	
	A 8e	115	45	w	1	0	0	
	A 8f	116	69	w	1	0	0	
	A 8g	117	66	w	1	0	0	
	A 8h	118	58	w	1	0	0	
Fettgewebe	A 8i	119	30	w				k. G.
	A 8k	120	81	w				k. G.
	A 8l	121	71	w				k. G.
	A 8m	122	25	w				k. G.
	A 8n	123	76	w				k. G.
	A 8o	124	64	w				k. G.
	A 8p	125	42	w				k. G.
	A 8q	126	35	w				k. G.

Tabelle 6-2 Ergebnisse der FISH-Untersuchung. (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	X	Y	Y-Verlust	Anmerkung
Haut	A 9a	127	43	w				k. G.
	A 9b	128	56	w	1	0	0	
	A 9c	129	73	m	1	1	0	
	A 9d	130	30	w	1	0	0	
	A 9e	131	58	m	1	1	0	
	A 9f	27	71	m	1	1	0	
	A 9g	132	75	m	1	1	0	
	A 9h	133	61	w	1	0	0	
Haarfollikel und Talgdrüsen	A 9i	131	58	m	1	1	0	
	A 9k	132	75	m	1	1	0	
	A 9l	134	84	m	1	1	0	
	A 9m	135	16	m	1	1	0	
	A 9n	136	67	m	1	1	0	
	A 9o	137	48	m	1	1	0	
	A 9p	138	33	m	1	1	0	
	A 9q	139	74	m	1	1	0	
Mundschleimhaut (Lippe)	B 1a	140	72	w	1	0	0	
	B 1b	141	69	w	1	0	0	
	B 1c	142	62	m	1	1	0	
	B 1d	143	45	m	1	1	0	
	B 1e	144	66	m	1	1	0	
	B 1f	145	83	w	1	0	0	
	B 1g	146	52	m	1	1	0	
	B 1h	147	79	w	1	0	0	
Mundhöhlenschleimhaut	B 1i	148	77	m	1	1	0	k. G.
	B 1k	149	57	m	1	1	0	
	B 1l	150	55	m	1	1	0	
	B 1m	151	72	m				
	B 1n	152	68	m	1	1	0	
	B 1o	37	52	m	1	1	0	
	B 1p	153	59	w	1	0	0	
	B 1q	154	64	m	1	1	0	
Tonsillenoberflächen- epithel	B 2a	155	12	m	1	1	0	
	B 2b	156	23	m	1	1	0	
	B 2c	157	30	w	1	0	0	
	B 2d	158	5	w	1	0	0	
	B 2e	159	4	m	1	1	0	
	B 2f	160	12	w	1	0	0	
	B 2g	161	18	m	1	1	0	
	B 2h	162	6	m	1	1	0	
Haut (Analkanal)	B 2i	163	52	m	1	1	0	
	B 2k	164	71	m	1	1	0	
	B 2l	165	38	m	1	1	0	
	B 2m	166	65	m	1	1	0	

Tabelle 6-2 Ergebnisse der FISH-Untersuchung. (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	X	Y	Y-Verlust	Anmerkung
Haut (Analkanal)	B 2n	167	50	m	1	1	0	
	B 2o	168	61	w	1	0	0	
	B 2p	169	78	m	1	1	0	
	B 2q	170	38	m	1	1	0	
Übergangsepithel (Analkanal)	B 3a	171	35	m	1	1	0	
	B 3b	172	50	m	1	1	0	
	B 3c	173	33	m	1	1	0	
	B 3d	174	63	m	1	1	0	
	B 3e	175	46	m	1	1	0	
	B 3f	176	35	w	1	0	0	
	B 3g	177	46	m	1	1	0	
	B 3h	178	48	w	1	0	0	
Ektozervix	B 3i	179	45	w				k. G.
	B 3k	180	46	w	1	0	0	
	B 3l	181	46	w	1	0	0	
	B 3m	182	40	w	1	0	0	
	B 3n	183	50	w	1	0	0	
	B 3o	184	53	w	1	0	0	
	B 3p	185	40	w	1	0	0	
	B 3q	186	42	w	1	0	0	
Ösophagusschleimhaut	B 4a	187	64	m	1	1	0	
	B 4b	188	65	m	1	1	0	
	B 4c	189	55	m	1	1	0	
	B 4d	190	75	m	1	1	0	
	B 4e	191	56	m	1	1	0	
	B 4f	192	86	w	1	0	0	
	B 4g	61	39	m	1	1	0	
	B 4h	62	24	m	1	1	0	
Nierenbeckenurothel	B 4i	193	69	m				k. G.
	B 4k	194	49	w	1	0	0	
	B 4l	195	79	w	1	0	0	
	B 4m	196	79	w				k. G.
	B 4n	197	45	w				k. G.
	B 4o	198	54	m	1	1	0	
	B 4p	199	46	m	1	1	0	
	B 4q	200	68	w	1	0	0	
Harnblasenurothel	B 5a	201	81	w				k. G.
	B 5b	202	66	m	1	1	0	
	B 5c	98	73	m	1	1	0	
	B 5d	203	70	m	1	1	0	
	B 5e	204	68	m	1	1	0	
	B 5f	205	76	m	1	1	0	
	B 5g	100	67	m	1	1	0	
	B 5h	102	46	m	1	1	0	

Tabelle 6-2 Ergebnisse der FISH-Untersuchung. (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	X	Y	Y-Verlust	Anmerkung
Amnion und Chorion	B 5i	206	31	w				k. G.
	B 5k	207	27	w				k. G.
	B 5l	208	41	w	1	0	0	
	B 5m	209	32	w				k. G.
	B 5n	210	32	w	1	1	0	
	B 5o	211	35	w				k. G.
	B 5p	212	29	w				k. G.
	B 5q	213	35	w	1	0	0	
Lymphknoten	B 6a	214	79	w	1	0	0	
	B 6b	215	64	w	1	0	0	
	B 6c	216	48	w	1	0	0	
	B 6d	217	53	w	1	0	0	
	B 6e	218	38	m	1	1	0	
	B 6f	219	45	w	1	0	0	
	B 6g	118	58	w	1	0	0	
	B 6h	220	48	w	1	0	0	
Milz	B 6i	221	72	m	1	1	0	
	B 6k	222	81	w	1	0	0	
	B 6l	223	57	m	1	1	0	
	B 6m	63	47	m	1	1	0	
	B 6n	224	45	w	1	0	0	
	B 6o	225	48	m	1	1	0	
	B 6p	226	70	w	1	0	0	
	B 6q	227	51	w	1	0	0	
Thymus	B 7a	228	0,92	m	1	1	0	
	B 7b	229	0,67	w	1	0	0	
	B 7c	230	3	m	1	1	0	
	B 7d	231	0,25	w	1	0	0	
	B 7e	232	0,25	w	1	0	0	
	B 7f	233	0,67	m	1	1	0	
	B 7g	234	0,13	m	1	1	0	
	B 7h	235	0,5	m	1	1	0	
Tonsille	B 7i	236	18	w	1	0	0	
	B 7k	237	21	m	1	1	0	
	B 7l	238	34	m	1	1	0	
	B 7m	239	4	m	1	1	0	
	B 7n	240	5	m	1	1	0	
	B 7o	241	32	w	1	0	0	
	B 7p	242	46	w	1	0	0	
	B 7q	243	24	m	1	1	0	
Magenantrum- schleimhaut	B 8a	244	42	w	1	0	0	
	B 8b	245	52	m	1	1	0	
	B 8c	246	67	w	1	0	0	
	B 8d	247	60	w	1	0	0	

Tabelle 6-2 Ergebnisse der FISH-Untersuchung. (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	X	Y	Y-Verlust	Anmerkung
Magenantrum-schleimhaut	B 8e	248	71	w	1	0	0	
	B 8f	249	46	w	1	0	0	
	B 8g	250	56	w	1	0	0	
	B 8h	251	55	m	1	1	0	
Magenkorpus-schleimhaut	B 8i	67	42	w	1	0	0	
	B 8k	68	38	w	1	0	0	
	B 8l	252	49	m	1	1	0	
	B 8m	222	81	w	1	0	0	
	B 8n	253	57	m	1	1	0	
	B 8o	254	43	m	1	1	0	
	B 8p	72	41	w	1	0	0	
	B 8q	65	37	w	1	0	0	
Duodenalschleimhaut	B 9a	255	49	w	1	0	0	
	B 9b	256	72	m	1	1	0	
	B 9c	244	42	w	1	0	0	
	B 9d	257	57	w	1	0	0	
	B 9e	258	67	w	1	0	0	
	B 9f	259	58	m	1	1	0	
	B 9g	260	55	m	1	1	0	
	B 9h	261	65	w	1	0	0	
Ileumschleimhaut	B 9i	262	60	m	1	1	0	
	B 9k	263	0,33	w	1	0	0	
	B 9l	264	73	m	1	1	0	
	B 9m	76	74	m	1	1	0	
	B 9n	77	59	w	1	0	0	
	B 9o	265	85	w	1	0	0	
	B 9p	79	50	w	1	0	0	
	B 9q	266	49	w	1	0	0	
Appendixschleimhaut	C 1a	267	2	m				k. G.
	C 1b	268	59	w	1	0	0	
	C 1c	269	75	w	1	0	0	
	C 1d	270	62	m	1	1	0	
	C 1e	271	55	m	1	1	0	
	C 1f	272	61	w	1	0	0	
	C 1g	273	19	w	1	0	0	
	C 1h	274	57	m	1	1	0	
Kolon-descendens-Schleimhaut	C 1i	275	58	m	1	1	0	
	C 1k	276	81	w	1	0	0	
	C 1l	277	80	w	1	0	0	
	C 1m	82	58	m	1	1	0	
	C 1n	83	4	m	1	1	0	
	C 1o	278	53	m	1	1	0	
	C 1p	279	61	w	1	0	0	
	C 1q	280	66	w	1	0	0	

Tabelle 6-2 Ergebnisse der FISH-Untersuchung. (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	X	Y	Y-Verlust	Anmerkung
Rektumschleimhaut	C 2a	281	57	m	1	1	0	
	C 2b	282	68	w	1	0	0	
	C 2c	283	66	m	1	1	0	
	C 2d	284	66	m	1	1	0	
	C 2e	285	94	w	1	0	0	
	C 2f	286	86	w	1	0	0	
	C 2g	287	77	w	1	0	0	
	C 2h	288	78	w	1	0	0	
Gallenblasenepithel	C 2i	289	54	m	1	1	0	
	C 2k	290	68	w				k. G.
	C 2l	291	65	m	1	1	0	
	C 2m	292	3	w	1	0	0	
	C 2n	293	64	m	1	1	0	
	C 2o	294	68	m	1	1	0	
	C 2p	295	53	w	1	0	0	
	C 2q	296	36	w	1	0	0	
Leber	C 3a	297	35	m	1	1	0	
	C 3b	298	36	w	1	0	0	
	C 3c	299	53	m	1	1	0	
	C 3d	290	68	w	1	0	0	
	C 3e	300	54	m	1	1	0	
	C 3f	301	64	w	1	0	0	
	C 3g	302	65	m	1	1	0	
	C 3h	303	59	w	1	0	0	
Pankreas	C 3i	304	68	w	1	0	0	
	C 3k	305	46	w	1	0	0	
	C 3l	306	60	w	1	0	0	
	C 3m	77	59	w	1	0	0	
	C 3n	307	71	m	1	1	0	
	C 3o	308	68	m	1	1	0	
	C 3p	309	41	m	1	1	0	
	C 3q	310	44	m	1	1	0	
Parotis	C 4a	311	37	w	1	0	0	
	C 4b	312	51	w	1	0	0	
	C 4c	313	29	w	1	0	0	
	C 4d	314	71	m	1	1	0	
	C 4e	315	65	m	1	1	0	
	C 4f	316	46	w	1	0	0	
	C 4g	136	67	m	1	1	0	
	C 4h	317	79	m	1	1	0	
Glandula submandibularis	C 4i	318	22	w	1	0	0	
	C 4k	319	52	m	1	1	0	
	C 4l	151	72	m	1	1	0	
	C 4m	320	60	m	1	1	0	

Tabelle 6-2 Ergebnisse der FISH-Untersuchung. (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	X	Y	Y-Verlust	Anmerkung
Glandula submandibularis	C 4n	146	52	m	1	1	0	
	C 4o	321	23	m	1	1	0	
	C 4p	322	60	m	1	1	0	
	C 4q	323	61	w	1	0	0	
Glandula sublingualis	C 5a	324	39	w	1	0	0	
	C 5b	325	63	m	1	1	0	
	C 5c	326	64	w	1	0	0	
	C 5d	327	73	w	1	0	0	
	C 5e	328	60	m	1	1	0	
	C 5f	329	66	m	1	1	0	
	C 5g	322	60	m	1	1	0	
	C 5h	330	66	m	1	1	0	
	Knochenmark	C 5i	331	59	w	1	0	0
C 5k		332	58	w	1	0	0	
C 5l		333	65	w	1	0	0	
C 5m		334	72	w				k. G.
C 5n		335	68	w	1	0	0	
C 5o		336	58	m				k. G.
C 5p		337	66	w	1	0	0	
C 5q		338	50	w	1	0	0	
Brunner-Drüsen des Duodenums	C 6a	339	60	m	1	1	0	
	C 6b	244	42	w	1	0	0	
	C 6c	74	55	m	1	1	0	
	C 6d	340	69	m	1	1	0	
	C 6e	341	69	m	1	1	0	
	C 6f	342	75	m	1	1	0	
	C 6g	343	51	w	1	0	0	
	C 6h	344	91	w	1	0	0	
Nierenrinde	C 6i	345	70	m	1	1	0	
	C 6k	346	60	m	1	1	0	
	C 6l	347	65	w	1	0	0	
	C 6m	348	54	w	1	0	0	
	C 6n	349	38	m	1	1	0	
	C 6o	350	70	m	1	1	0	
	C 6p	351	71	m	1	1	0	
	C 6q	222	81	w	1	0	0	
Nierenmark	C 7a	352	72	w	1	0	0	
	C 7b	353	69	w	1	0	0	
	C 7c	348	54	w	1	0	0	
	C 7d	349	38	m	1	1	0	
	C 7e	354	51	m	1	1	0	
	C 7f	355	55	w	1	0	0	
	C 7g	222	81	w	1	0	0	
	C 7h	356	63	m	1	1	0	

Tabelle 6-2 Ergebnisse der FISH-Untersuchung. (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	X	Y	Y-Verlust	Anmerkung
Prostata	C 7i	357	72	m				n. a.
	C 7k	358	71	m	1	1	0	n. a.
	C 7l	359	67	m				
	C 7m	360	74	m	1	1	0	
	C 7n	361	66	m	1	1	0	
	C 7o	362	70	m	1	1	0	
	C 7p	363	68	m	1	1	0	
	C 7q	364	75	m	1	1	0	
Samenblase	C 8a	365	64	m	1	1	0	
	C 8b	366	64	m	1	1	0	
	C 8c	367	52	m	1	1	0	
	C 8d	368	70	m	1	1	0	
	C 8e	369	57	m	1	1	0	
	C 8f	370	67	m	1	1	0	
	C 8g	371	62	m	1	1	0	
	C 8h	372	51	m	1	1	0	
Nebenhoden	C 8i	373	43	m	1	1	0	
	C 8k	374	29	m	1	1	0	
	C 8l	375	67	m	1	1	0	
	C 8m	376	48	m	1	1	0	
	C 8n	377	19	m	1	1	0	
	C 8o	378	22	m	1	1	0	
	C 8p	379	34	m	1	1	0	
	C 8q	380	48	m	1	1	0	
Hoden	C 9a	381	21	m	1	1	0	
	C 9b	382	35	m	1	1	0	
	C 9c	383	21	m	1	1	0	
	C 9d	384	31	m	1	1	0	
	C 9e	385	28	m	1	1	0	
	C 9f	386	28	m	1	1	0	
	C 9g	387	44	m	1	1	0	
	C 9h	388	25	m	1	1	0	
Bronchialschleimhaut	C 9i	389	57	w	1	0	0	
	C 9k	390	81	m	1	1	0	
	C 9l	391	61	m	1	1	0	
	C 9m	392	64	m	1	1	0	
	C 9n	393	58	w	1	0	0	
	C 9o	394	65	w	1	0	0	
	C 9p	395	59	m	1	1	0	
	C 9q	396	65	w	1	0	0	
Bronchialdrüsen	D 1a	397	47	m	1	1	0	
	D 1b	398	77	m	1	1	0	
	D 1c	399	66	m	1	1	0	
	D 1d	400	62	m	1	1	0	

Tabelle 6-2 Ergebnisse der FISH-Untersuchung. (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	X	Y	Y-Verlust	Anmerkung
Bronchialdrüsen	D 1e	401	62	m	1	1	0	
	D 1f	402	79	m	1	1	0	
	D 1g	403	62	w	1	0	0	
	D 1h	404	69	m	1	1	0	
Nasennebenhöhlen- schleimhaut	D 1i	405	33	w	1	0	0	
	D 1k	406	73	w	1	0	0	
	D 1l	407	48	w	1	0	0	
	D 1m	408	46	w	1	0	0	
	D 1n	409	59	m				k. G.
	D 1o	410	24	m	1	1	0	
	D 1p	411	60	w	1	0	0	
	D 1q	412	48	m	1	1	0	
Lungengewebe	D 2a	413	68	m	1	1	0	
	D 2b	414	67	m	1	1	0	
	D 2c	415	60	m	1	1	0	
	D 2d	416	66	m	1	1	0	
	D 2e	417	85	w	1	0	0	
	D 2f	418	57	w	1	0	0	
	D 2g	419	21	m	1	1	0	
	D 2h	420	52	w	1	0	0	
Mamma	D 2i	421	33	w	1	0	0	
	D 2k	422	22	w	1	0	0	
	D 2l	423	20	w	1	0	0	
	D 2m	424	43	w	1	0	0	
	D 2n	425	37	w	1	0	0	
	D 2o	426	27	w	1	0	0	
	D 2p	427	28	w	1	0	0	
	D 2q	428	35	w	1	0	0	
Endozervix	D 3a	429	26	w	1	0	0	
	D 3b	430	46	w	1	0	0	
	D 3c	431	41	w	1	0	0	
	D 3d	432	49	w	1	0	0	
	D 3e	181	46	w	1	0	0	
	D 3f	433	50	w	1	0	0	
	D 3g	434	42	w	1	0	0	
	D 3h	186	42	w	1	0	0	
Endometrium in Proliferationsphase	D 3i	435	43	w	1	0	0	
	D 3k	436	48	w	1	0	0	
	D 3l	437	34	w	1	0	0	
	D 3m	183	50	w	1	0	0	
	D 3n	438	36	w	1	0	0	
	D 3o	439	42	w	1	0	0	
	D 3p	440	42	w	1	0	0	
	D 3q	186	42	w	1	0	0	

Tabelle 6-2 Ergebnisse der FISH-Untersuchung. (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	X	Y	Y-Verlust	Anmerkung
Endometrium in Sekretionsphase	D 4a	441	44	w	1	0	0	
	D 4b	442	42	w	1	0	0	
	D 4c	443	39	w	1	0	0	
	D 4d	444	48	w	1	0	0	
	D 4e	445	45	w	1	0	0	
	D 4f	446	45	w	1	0	0	
	D 4g	182	40	w	1	0	0	
	D 4h	447	49	w	1	0	0	
Tubenschleimhaut	D 4i	448	32	w	1	0	0	
	D 4k	449	46	w	1	0	0	
	D 4l	450	31	w	1	0	0	
	D 4m	451	50	w	1	0	0	
	D 4n	443	39	w	1	0	0	
	D 4o	452	40	w	1	0	0	
	D 4p	453	52	w	1	0	0	
	D 4q	454	48	w	1	0	0	
Deziduazellen	D 5a	455	41	w	1	0	0	k. G.
	D 5b	456	20	w	1	0	0	
	D 5c	457	38	w	1	0	0	
	D 5d	458	32	w				
	D 5e	459	36	w	1	0	0	
	D 5f	460	30	w	1	0	0	
	D 5g	461	40	w	1	0	0	
	D 5h	462	29	w	1	0	0	
Korpus luteum	D 5i	463	17	w	1	0	0	k. G.
	D 5k	464	30	w	1	0	0	
	D 5l	465	47	w	1	0	0	
	D 5m	466	29	w	1	0	0	
	D 5n	451	50	w	1	0	0	
	D 5o	467	45	w	1	0	0	
	D 5p	468	42	w	1	0	0	
	D 5q	181	46	w				
Follikelzyste	D 6a	469	27	w	1	0	0	
	D 6b	470	25	w	1	0	0	
	D 6c	471	45	w	1	0	0	
	D 6d	472	17	w	1	0	0	
	D 6e	429	26	w	1	0	0	
	D 6f	452	40	w	1	0	0	
	D 6g	468	42	w	1	0	0	
	D 6h	183	50	w	1	0	0	
Frühe Plazenta	D 6i	473	24	w	1	0	0	
	D 6k	474	18	w	1	0	0	
	D 6l	475	21	w	1	1	0	
	D 6m	476	31	w	1	0	0	

Tabelle 6-2 Ergebnisse der FISH-Untersuchung. (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	X	Y	Y-Verlust	Anmerkung
Frühe Plazenta	D 6n	477	29	w	1	0	0	
	D 6o	478	43	w	1	1	0	
	D 6p	479	21	w	1	1	0	
	D 6q	480	24	w	1	0	0	
Reife Plazenta	D 7a	481	35	w	1	0	0	
	D 7b	482	25	w	1	0	0	
	D 7c	483	34	w	1	1	0	
	D 7d	208	41	w	1	0	0	
	D 7e	484	23	w	1	1	0	
	D 7f	485	23	w	1	1	0	
	D 7g	486	29	w	1	1	0	
	D 7h	210	32	w	1	0	0	
Nebenniere	D 7i	487	44	m	1	1	0	
	D 7k	488	40	m	1	1	0	
	D 7l	489	35	m	1	1	0	
	D 7m	490	75	m	1	1	0	
	D 7n	491	85	m	1	1	0	
	D 7o	492	47	m	1	1	0	
	D 7p	493	66	m	1	1	0	
	D 7q	95	58	w	1	0	0	
Nebenschilddrüse	D 8a	494	63	w	1	0	0	
	D 8b	495	84	w	1	0	0	
	D 8c	496	71	m	1	1	0	
	D 8d	497	53	w	1	0	0	
	D 8e	498	52	w	1	0	0	
	D 8f	499	44	w	1	0	0	
	D 8g	500	41	w	1	0	0	
	D 8h	501	42	w	1	0	0	
Schilddrüse	D 8i	502	67	w	1	0	0	
	D 8k	503	59	m	1	1	0	
	D 8l	504	67	m	1	1	0	
	D 8m	505	52	w	1	0	0	
	D 8n	506	61	w	1	0	0	
	D 8o	507	78	w	1	0	0	
	D 8p	508	65	w				k. G.
	D 8q	509	33	w	1	0	0	
Kleinhirnrinde (Molekularschicht)	D 9a	510	68	m	1	1	0	
	D 9b	511	67	m	1	1	0	
	D 9c	512	79	m	1	1	0	
	D 9d	513	62	w				k. G.
	D 9e	514	54	m	1	1	0	
	D 9f	515	43	m	1	1	0	
	D 9g	516	48	m	1	1	0	
	D 9h	517	85	m	1	1	0	

Tabelle 6-2 Ergebnisse der FISH-Untersuchung. (Fortsetzung)

Organsubregion	Position	Labornr.	Alter	Sex	X	Y	Y-Verlust	Anmerkung
Graue Substanz (Nervenzellschicht)	D 9i	510	68	m	1	1	0	
	D 9k	511	67	m	1	1	0	
	D 9l	512	79	m	1	1	0	
	D 9m	513	62	w	1	0	0	
	D 9n	514	54	m	1	1	0	
	D 9o	515	43	m	1	1	0	
	D 9p	516	48	m	1	1	0	
	D 9q	517	85	m	1	1	0	
Graue Substanz (Großhirn)	E 1a	510	68	m	1	1	0	
	E 1b	511	67	m	1	1	0	
	E 2a	512	79	m	1	1	0	
	E 2b	513	62	w	1	0	0	
	E 3a	514	54	m	1	1	0	
	E 3b	518	64	m	1	1	0	
	E 4a	516	48	m	1	1	0	
	E 4b	517	85	m	1	1	0	
Weiße Substanz (Großhirn)	E 5a	510	68	m	1	1	0	
	E 5b	511	67	m	1	1	0	
	E 6a	512	79	m	1	1	0	
	E 6b	513	62	w	1	0	0	
	E 7a	514	54	m	1	1	0	
	E 7b	518	64	m	1	1	0	
	E 8a	516	48	m	1	1	0	
	E 8b	517	85	m	1	1	0	
Hypophysenhinterlappen/ Hypophysenstiel	F 1a	519	74	m	1	1	0	
	F 1b	520	62	m	1	1	0	
	F 2a	521	53	m	1	1	0	
	F 2b	522	65	w	1	0	0	
	F 3a	523	61	w	1	0	0	
	F 3b	524	56	m	1	1	0	
	F 4a	525	52	w	1	0	0	
	F 4b	526	68	m	1	1	0	
Hypophysenvorderlappen	F 5a	519	74	m	1	1	0	
	F 5b	520	62	m	1	1	0	
	F 6a	521	53	m	1	1	0	
	F 6b	527	58	w	1	0	0	
	F 7a	528	89	m	1	1	0	
	F 7b	523	61	w	1	0	0	
	F 8a	525	52	w	1	0	0	
	F 8b	526	68	m	1	1	0	

7. Literaturverzeichnis

- ABBOTT LABORATORIES, AneuVysion[®] Multicolor DNA Probe Kit (Vysis CEP 18/X/Y-alpha satellite/ LSI 13/21), Probe Maps & Design, Ideograms [Online im Internet] URL: <http://www.abbottmolecular.com/products/genetics/fish/prenatal-genetics-testing-aneuvysion.html#> (Stand: 08.03.2012, 17:30 Uhr).
- AITKEN, R. J. & MARSHALL GRAVES, J. A. (2002) The future of sex. *Nature*, 415, 963.
- ALERS, J. C., KRIJTENBURG, P. J., VISSERS, K. J., BOSMAN, F. T., VAN DER KWAST, T. H. & VAN DEKKEN, H. (1995) Interphase cytogenetics of prostatic adenocarcinoma and precursor lesions: analysis of 25 radical prostatectomies and 17 adjacent prostatic intraepithelial neoplasias. *Genes Chromosomes Cancer*, 12, 241-50.
- ALERS, J. C., ROCHAT, J., KRIJTENBURG, P. J., HOP, W. C., KRANSE, R., ROSENBERG, C., TANKE, H. J., SCHRÖDER, F. H. & VAN DEKKEN, H. (2000) Identification of genetic markers for prostatic cancer progression. *Lab Invest*, 80, 931-42.
- ALERS, J. C., KRIJTENBURG, P. J., VIS, A. N., HOEDEMAEKER, R. F., WILDHAGEN, M. F., HOP, W. C., VAN DER KWAST, T. H., SCHRÖDER, F. H., TANKE, H. J. & VAN DEKKEN, H. (2001) Molecular cytogenetic analysis of prostatic adenocarcinomas from screening studies : early cancers may contain aggressive genetic features. *Am J Pathol*, 158, 399-406.
- AL-KURAYA, K., SCHRAML, P., TORHORST, J., TAPIA, C., ZAHARIEVA, B., NOVOTNY, H., SPICHTIN, H., MAURER, R., MIRLACHER, M., KÖCHLI, O., ZUBER, M., DIETERICH, H., MROSS, F., WILBER, K., SIMON, R. & SAUTER, G. (2004) Prognostic relevance of gene amplifications and coamplifications in breast cancer. *Cancer Res*, 64, 8534-40.
- ALY, M. S., BAHNASSY, A. A. & ABDEL-RAHMAN, Z. N. (2010) Investigation of chromosomal aberrations in Egyptian hepatocellular carcinoma patients by fluorescence in situ hybridization. *Indian J Hum Genet*, 16, 87-93.
- AMALFITANO, G., CHATEL, M., PAQUIS, P. & MICHIELS, J. F. (2000) Fluorescence in situ hybridization study of aneuploidy of chromosomes 7, 10, X, and Y in primary and secondary glioblastomas. *Cancer Genet Cytogenet*, 116, 6-9.
- ARPS, S., RODEWALD, A., SCHMALENBERGER, B., CARL, P., BRESSEL, M. & KASTENDIECK, H. (1993) Cytogenetic survey of 32 cancers of the prostate. *Cancer Genet Cytogenet*, 66, 93-9.
- BARDI, G., JOHANSSON, B., PANDIS, N., MANDAHL, N., BAK-JENSEN, E., ANDRÉN-SANDBERG, Å., MITELMAN, F. & HEIM, S. (1993) Karyotypic abnormalities in tumours of the pancreas. *Br J Cancer*, 67, 1106-12.
- BASHIR, A., VOLIK, S., COLLINS, C., BAFNA, V. & RAPHAEL, B. J. (2008) Evaluation of paired-end sequencing strategies for detection of genome rearrangements in cancer. *PLoS Comput Biol*, 4, e1000051.
- BAYLIN, S. B., ESTELLER, M., ROUNTREE, M. R., BACHMAN, K. E., SCHUEBEL, K. & HERMAN, J. G. (2001) Aberrant patterns of DNA methylation, chromatin formation and gene expression in cancer. *Hum Mol Genet*, 10, 687-92.
- BÉRGAMO, N. A., DA SILVA VEIGA, L. C., DOS REIS, P. P., NISHIMOTO, I. N., MAGRIN, J., KOWALSKI, L. P., SQUIRE, J. A. & ROGATTO, S. R. (2005) Classic and molecular cytogenetic analyses reveal chromosomal gains

- and losses correlated with survival in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res*, 11, 621-31.
- BERKER-KARAÜZÜM, S., LÜLECI, G., ÖZBILIM, G., ERDOĞAN, A., KUZUCU, A. & DEMIRCAN, A. (1998) Cytogenetic findings in thirty lung carcinoma patients. *Cancer Genet Cytogenet*, 100, 114-23.
- BERRIEMAN, H. K., ASHMAN, J. N., COWEN, M. E., GREENMAN, J., LIND, M. J. & CAWKWELL, L. (2004) Chromosomal analysis of non-small-cell lung cancer by multicolour fluorescent in situ hybridisation. *Br J Cancer*, 90, 900-5.
- BETZ, J., MELONI, A. M. & SANDBERG, A. A. (1996) FISH studies on the Y chromosome in male urinary cells. *Cancer Genet Cytogenet*, 88, 155-7.
- BEUZEN, F., DUBOIS, S. & FLÉJOU, J. F. (2000) Chromosomal numerical aberrations are frequent in oesophageal and gastric adenocarcinomas: a study using in-situ hybridization. *Histopathology*, 37, 241-9.
- BIANCHI, N. O. (2009) Y chromosome structural and functional changes in human malignant diseases. *Mutat Res*, 682, 21-7.
- BÖCKER, W., HÖFLER, H. K., LAX, S., POREMBA, C., MOLL, R., TANNAPFEL, A. & PROBST-HENSCH, N., Kapitel 6 Tumorerkrankungen, In: *Pathologie*, BÖCKER, W., DENK, H., HEITZ, P. U. & MOCH, H. (Hrg.) (2008), 4. Aufl., Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH, München, 184ff und 188f.
- BOTTARELLI, L., AZZONI, C., NECCHI, F., LAGRASTA, C., TAMBURINI, E., D'ADDA, T., PIZZI, S., SARLI, L., RINDI, G. & BORDI, C. (2007) Sex chromosome alterations associate with tumor progression in sporadic colorectal carcinomas. *Clin Cancer Res*, 13, 4365-70.
- BRUNELLI, M., EBLE, J. N., ZHANG, S., MARTIGNONI, G. & CHENG, L. (2003) Gains of chromosomes 7, 17, 12, 16, and 20 and loss of Y occur early in the evolution of papillary renal cell neoplasia: a fluorescent in situ hybridization study. *Mod Pathol*, 16, 1053-9.
- BRUNNER, C., URBSCHAT, S., JUNG, V., PRAETORIUS, M., SCHICK, B. & PLINKERT, P. K. (2003) [Chromosomal alterations in juvenile angiofibromas]. *HNO*, 51, 981-5.
- BUSELMAIER, W. & TARIVERDIAN, G. (2006) *Humangenetik für Biologen*, Springer-Verlag, Heidelberg, 70f.
- CASALONE, R., GRANATA CASALONE, P., MINELLI, E., PORTENTOSO, P., RIGHI, R., MERONI, E., GIUDICI, A., DONATI, D., RIVA, C., SALVATORE, S. & BONO, A. V. (1992) Significance of the clonal and sporadic chromosome abnormalities in non-neoplastic renal tissue. *Hum Genet*, 90, 71-8.
- CASALONE, R., MINELLI, E., RIGHI, R., GRANATA, P., MERONI, E., CARUSO, V., MAZZOLA, D., SALVATORE, M., POZZI, E. & BONO, A. V. (1995) Clonal chromosome changes in non-neoplastic ureters. *Cancer Genet Cytogenet*, 83, 28-31.
- CELEP, F., KARAGÜZEL, A., ÖZGÜR, G. K. & YILDIZ, K. (2003) Detection of chromosomal aberrations in prostate cancer by fluorescence in situ hybridization (FISH). *Eur Urol*, 44, 666-71.
- CENTER, R., LUKEIS, R., VRAZAS, V. & GARSON, O. M. (1993) Y chromosome loss and rearrangement in non-small-cell lung cancer. *Int J Cancer*, 55, 390-3.
- CHERRY, A. M., BROCKMAN, S. R., PATERNOSTER, S. F., HICKS, G. A., NEUBERG, D., HIGGINS, R. R., BENNETT, J. M., GREENBERG, P. L., MILLER, K., TALLMAN, M. S., ROWE, J. & DEWALD, G. W. (2003) Comparison of interphase FISH and metaphase cytogenetics to study

- myelodysplastic syndrome: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study. *Leuk Res*, 27, 1085-90.
- DANCAU, A. M., SIMON, R., MIRLACHER, M. & SAUTER, G. (2010) Tissue microarrays. *Methods Mol Biol*, 576, 49-60.
- EL GAMMAL, A. T., BRÜCHMANN, M., ZUSTIN, J., ISBARN, H., HELLWINKEL, O. J., KÖLLERMANN, J., SAUTER, G., SIMON, R., WILCZAK, W., SCHWARZ, J., BOKEMEYER, C., BRÜMMENDORF, T. H., IZBICKI, J. R., YEKEBAS, E., FISCH, M., HULAND, H., GRAEFEN, M. & SCHLOMM, T. (2010) Chromosome 8p deletions and 8q gains are associated with tumor progression and poor prognosis in prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 16, 56-64.
- ENSEMBL GENOME BROWSER, Chromosome summary Chromosome X/ Chromosome Y [Online im Internet] URL:
http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?r=X und
http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?r=Y
 (Stand: 02.04.2012, 14:35 Uhr).
- ESPINOZA, L. A., BARBIERI NETO, J. & CASARTELLI, C. (1999) Pathological and karyotypic abnormalities in advanced gastric carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet*, 109, 45-50.
- FADL-ELMULA, I., GORUNOVA, L., MANDAHL, N., ELFVING, P., LUNDGREN, R., MITELMAN, F. & HEIM, S. (2000) Karyotypic characterization of urinary bladder transitional cell carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer*, 29, 256-65.
- FDA (U.S. Food and Drug Administration), FDA Clears Breast Cancer Specific Molecular Prognostic Test. FDA NEWS RELEASE, 6. Febr. 2007. [Online im Internet] URL:
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108836.htm> (Stand: 10.03.2012, 12:30 Uhr).
- FLEINER, M., KUMMER, M., MIRLACHER, M., SAUTER, G., CATHOMAS, G., KRAPF, R. & BIEDERMANN, B. C. (2004) Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients: early and late signs of symptomatic atherosclerosis. *Circulation*, 110, 2843-50.
- FRATER, J. L., TALLMAN, M. S., VARIAKOJIS, D., DRUKER, B. J., RESTA, D., RILEY, M. B., HRISINKO, M. A. & PETERSON, L. C. (2003) Chronic myeloid leukemia following therapy with imatinib mesylate (Gleevec). Bone marrow histopathology and correlation with genetic status. *Am J Clin Pathol*, 119, 833-41.
- FUKUSHIGE, S., WALDMAN, F. M., KIMURA, M., ABE, T., FURUKAWA, T., SUNAMURA, M., KOBARI, M. & HORII, A. (1997) Frequent gain of copy number on the long arm of chromosome 20 in human pancreatic adenocarcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 19, 161-9.
- GARCÍA-ISIDORO, M., TABERNERO, M. D., NAJERA, M. L., GARCÍA, J. L., HERNANDEZ, J. M., DURAN, A., SAN MIGUEL, J. F. & ORFAO, A. (1997) Clinical and biological characteristics of myelodysplastic syndromes with nulisomy Y by fish. *Haematologica*, 82, 537-41.
- GESELLSCHAFT DER EPIDEMIOLOGISCHEN KREBSREGISTER IN DEUTSCHLAND (GEKID), Tabellen zum GEKID-Atlas, Krebsneuerkrankungen (Inzidenz), C50 Brust, 2009. [Online im Internet] URL:
http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU&ICD10=C50&Year_from

=2009&Year_to=2009&Men=on&Women=on&Rates=on&Cases=on
(Stand: 21.02.2012, 15:45 Uhr).

- GOBBO, S., EBLE, J. N., MACLENNAN, G. T., GRIGNON, D. J., SHAH, R. B., ZHANG, S., MARTIGNONI, G., BRUNELLI, M. & CHENG, L. (2008) Renal cell carcinomas with papillary architecture and clear cell components: the utility of immunohistochemical and cytogenetical analyses in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol*, 32, 1780-6.
- GORUNOVA, L., HÖGLUND, M., ANDRÉN-SANDBERG, Å., DAWISKIBA, S., JIN, Y., MITELMAN, F. & JOHANSSON, B. (1998) Cytogenetic analysis of pancreatic carcinomas: intratumor heterogeneity and nonrandom pattern of chromosome aberrations. *Genes Chromosomes Cancer*, 23, 81-99.
- GRIFFIN, C. A., HRUBAN, R. H., MORSBERGER, L. A., ELLINGHAM, T., LONG, P. P., JAFFEE, E. M., HAUDA, K. M., BOHLANDER, S. K. & YEO, C. J. (1995) Consistent chromosome abnormalities in adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Res*, 55, 2394-9.
- HECHT, B. K., TURC-CAREL, C., CHATEL, M., PAQUIS, P., GIOANNI, J., ATTIAS, R., GAUDRAY, P. & HECHT, F. (1995) Cytogenetics of malignant gliomas. II. The sex chromosomes with reference to X isodisomy and the role of numerical X/Y changes. *Cancer Genet Cytogenet*, 84, 9-14.
- HERENS, C., BRASSEUR, E., JAMAR, M., VIERSET, L., SCHOENEN, I. & KOULISCHER, L. (1999) Loss of the Y chromosome in bone marrow cells: results on 1907 consecutive cases of leukaemia and preleukaemia. *Clin Lab Haematol*, 21, 17-20.
- HUMAN PROTEIN ATLAS, Release History. [Online im Internet] URL: <http://www.proteinatlas.org/about/releases> (Stand: 29.02.2012, 18:00 Uhr).
- JIN, Y., MERTENS, F., JIN, C., ÅKERVALL, J., WENNERBERG, J., GORUNOVA, L., MANDAHL, N., HEIM, S. & MITELMAN, F. (1995) Nonrandom chromosome abnormalities in short-term cultured primary squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res*, 55, 3204-10.
- JOHANSSON, B., BARDI, G., HEIM, S., MANDAHL, N., MERTENS, F., BAK-JENSEN, E., ANDRÉN-SANDBERG, Å. & MITELMAN, F. (1992) Nonrandom chromosomal rearrangements in pancreatic carcinomas. *Cancer*, 69, 1674-81.
- JOHANSSON, M., DIETRICH, C., MANDAHL, N., HAMBRAEUS, G., JOHANSSON, L., CLAUSEN, P. P., MITELMAN, F. & HEIM, S. (1994) Karyotypic characterization of bronchial large cell carcinomas. *Int J Cancer*, 57, 463-7.
- KLATTE, T., RAO, P. N., DE MARTINO, M., LAROCHELLE, J., SHUCH, B., ZOMORODIAN, N., SAID, J., KABBINAVAR, F. F., BELLDEGRUN, A. S. & PANTUCK, A. J. (2009) Cytogenetic profile predicts prognosis of patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 27, 746-53.
- KÖNIG, J. J., TEUBEL, W., VAN DONGEN, J. W., ROMIJN, J. C., HAGEMEIJER, A. & SCHRÖDER, F. H. (1994) Loss and gain of chromosomes 1, 18, and Y in prostate cancer. *Prostate*, 25, 281-91.
- KÖNIG, J. J., TEUBEL, W., ROMIJN, J. C., SCHRÖDER, F. H. & HAGEMEIJER, A. (1996) Gain and loss of chromosomes 1, 7, 8, 10, 18, and Y in 46 prostate cancers. *Hum Pathol*, 27, 720-7.
- KONONEN, J., BUBENDORF, L., KALLIONIEMI, A., BARLUND, M., SCHRAML, P., LEIGHTON, S., TORHORST, J., MIHATSCH, M. J., SAUTER, G. &

- KALLIONIEMI, O. P. (1998) Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nat Med*, 4, 844-7.
- KOVACS, G., SZÜCS, S., DE RIESE, W. & BAUMGÄRTEL, H. (1987) Specific chromosome aberration in human renal cell carcinoma. *Int J Cancer*, 40, 171-8.
- KOVACS, G., FUZESI, L., EMANUAL, A. & KUNG, H. F. (1991) Cytogenetics of papillary renal cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer*, 3, 249-55.
- KOVACS, G., TORY, K. & KOVACS, A. (1994) Development of papillary renal cell tumours is associated with loss of Y-chromosome-specific DNA sequences. *J Pathol*, 173, 39-44.
- KRISHNADATH, K. K., TILANUS, H. W., ALERS, J. C., MULDER, A. H. & VAN DEKKEN, H. (1994) Detection of genetic changes in Barrett's adenocarcinoma and Barrett's esophagus by DNA in situ hybridization and immunohistochemistry. *Cytometry*, 15, 176-84.
- KRISHNADATH, K. K., TILANUS, H. W., VAN BLANKENSTEIN, M., HOP, W. C., TEIJGEMAN, R., MULDER, A. H., BOSMAN, F. T. & VAN DEKKEN, H. (1995) Accumulation of genetic abnormalities during neoplastic progression in Barrett's esophagus. *Cancer Res*, 55, 1971-6.
- KUJAWSKI, M., JARMUZ, M., RYDZANICZ, M., SZUKALA, K., WIERZBICKA, M., GRENMAN, R., GOLUSINSKI, W. & SZYFTER, K. (2004) Frequent chromosome Y loss in primary, second primary and metastatic squamous cell carcinomas of the head and neck region. *Cancer Lett*, 208, 95-101.
- LAU, L. C., TAN, P. H., CHONG, T. W., FOO, K. T. & YIP, S. (2007) Cytogenetic alterations in renal tumors: a study of 38 Southeast Asian patients. *Cancer Genet Cytogenet*, 175, 1-7.
- LINDGREN, V., PANER, G. P., OMEROGLU, A., CAMPBELL, S. C., WATERS, W. B., FLANIGAN, R. C. & PICKEN, M. M. (2004) Cytogenetic analysis of a series of 13 renal oncocytomas. *J Urol*, 171, 602-4.
- LUKEIS, R., IRVING, L., GARSON, M. & HASTHORPE, S. (1990) Cytogenetics of non-small cell lung cancer: analysis of consistent non-random abnormalities. *Genes Chromosomes Cancer*, 2, 116-24.
- LUNDGREN, R., MANDAHL, N., HEIM, S., LIMON, J., HENRIKSON, H. & MITELMAN, F. (1992) Cytogenetic analysis of 57 primary prostatic adenocarcinomas. *Genes Chromosomes Cancer*, 4, 16-24.
- MACOSKA, J. A., MICALE, M. A., SAKR, W. A., BENSON, P. D. & WOLMAN, S. R. (1993) Extensive genetic alterations in prostate cancer revealed by dual PCR and FISH analysis. *Genes Chromosomes Cancer*, 8, 88-97.
- MATSUURA, H., SHIRAISHI, T., YATANI, R. & KAWAMURA, J. (1996) Interphase cytogenetics of prostate cancer: fluorescence in situ hybridisation (FISH) analysis of Japanese cases. *Br J Cancer*, 74, 1699-704.
- MENKE-PLUYMERS, M. B., VAN DRUNEN, E., VISSERS, K. J., MULDER, A. H., TILANUS, H. W. & HAGEMEIJER, A. (1996) Cytogenetic analysis of Barrett's mucosa and adenocarcinoma of the distal esophagus and cardia. *Cancer Genet Cytogenet*, 90, 109-17.
- MICALE, M. A., MOHAMED, A., SAKR, W., POWELL, I. J. & WOLMAN, S. R. (1992) Cytogenetics of primary prostatic adenocarcinoma. Clonality and chromosome instability. *Cancer Genet Cytogenet*, 61, 165-73.
- MICALE, M. A., SANFORD, J. S., POWELL, I. J., SAKR, W. A. & WOLMAN, S. R. (1993) Defining the extent and nature of cytogenetic events in prostatic

- adenocarcinoma: paraffin FISH vs. metaphase analysis. *Cancer Genet Cytogenet*, 69, 7-12.
- MINNER, S., JESSEN, B., STIEDENROTH, L., BURANDT, E., KÖLLERMANN, J., MIRLACHER, M., ERBERSDOBLER, A., EICHELBERG, C., FISCH, M., BRÜMMENDORF, T. H., BOKEMEYER, C., SIMON, R., STEUBER, T., GRAEFEN, M., HULAND, H., SAUTER, G. & SCHLOMM, T. (2010a) Low level HER2 overexpression is associated with rapid tumor cell proliferation and poor prognosis in prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 16, 1553-60.
- MINNER, S., KILGUÉ, A., STAHL, P., WEIKERT, S., RINK, M., DAHLEM, R., FISCH, M., HÖPPNER, W., WAGNER, W., BOKEMEYER, C., TERRACCIANO, L., SIMON, R., SAUTER, G. & WILCZAK, W. (2010b) Y chromosome loss is a frequent early event in urothelial bladder cancer. *Pathology*, 42, 356-9.
- MONTENARH, M. & LÖFFLER, G., Kapitel 5 Nucleotide und Nucleinsäuren, In: *Biochemie und Pathobiochemie*, LÖFFLER, G., PETRIDES, P. E. & HEINRICH, P. C. (Hrg.) (2007), 8. Aufl., Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 159ff.
- NADAL, M., PERA, G., PUJADAS, J., ABRIL, J., GONZÁLEZ, L., AGUILÓ, F., CONDOM, E., GÓMEZ-ZAERA, M. & NUNES, V. (2007) Aneuploidy of chromosome Y in prostate tumors and seminal vesicles: a possible sign of aging rather than an indicator of carcinogenesis? *Mol Carcinog*, 46, 543-52.
- PANANI, A. D. & ROUSSOS, C. (2006) Sex chromosome abnormalities in bladder cancer: Y polysomies are linked to PT1-grade III transitional cell carcinoma. *Anticancer Res*, 26, 319-23.
- PARK, S. J., JEONG, S. Y. & KIM, H. J. (2006) Y chromosome loss and other genomic alterations in hepatocellular carcinoma cell lines analyzed by CGH and CGH array. *Cancer Genet Cytogenet*, 166, 56-64.
- POETSCH, M., KLEIST, B., LORENZ, G. & HERRMANN, F. H. (1999) Different numerical chromosomal aberrations detected by FISH in oropharyngeal, hypopharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma. *Histopathology*, 34, 234-40.
- PURVES, W. K., SADAVA, D., ORIANI, G. H. & HELLER, C. H. (2006) *Biologie*, 7. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Elsevier GmbH, München, 391f., 421-424.
- PYAKUREL, P., MONTAG, U., CASTAÑOS-VÉLEZ, E., KAAYA, E., CHRISTENSSON, B., TÖNNIES, H., BIBERFELD, P. & HEIDEN, T. (2006) CGH of microdissected Kaposi's sarcoma lesions reveals recurrent loss of chromosome Y in early and additional chromosomal changes in late tumour stages. *AIDS*, 20, 1805-12.
- REDON, R. & CARTER, N. P. (2009) Comparative genomic hybridization: microarray design and data interpretation. *Methods Mol Biol*, 529, 37-49.
- RUIZ, C., SEIBT, S., AL KURAYA, K., SIRAJ, A. K., MIRLACHER, M., SCHRAML, P., MAURER, R., SPICHTIN, H., TORHORST, J., POPOVSKA, S., SIMON, R. & SAUTER, G. (2006) Tissue microarrays for comparing molecular features with proliferation activity in breast cancer. *Int J Cancer*, 118, 2190-4.
- SARTORI, G., CAVAZZA, A., SGAMBATO, A., MARCHIONI, A., BARBIERI, F., LONGO, L., BAVIERI, M., MURER, B., MESCHIARI, E., TAMBERI, S., CADIOLI, A., LUPPI, F., MIGALDI, M. & ROSSI, G. (2009) EGFR and K-ras mutations along the spectrum of pulmonary epithelial tumors of the lung and elaboration of a combined clinicopathologic and molecular scoring

- system to predict clinical responsiveness to EGFR inhibitors. *Am J Clin Pathol*, 131, 478-89.
- SAUTER, G., MOCH, H., WAGNER, U., NOVOTNA, H., GASSER, T. C., MATTARELLI, G., MIHATSCH, M. J. & WALDMAN, F. M. (1995) Y chromosome loss detected by FISH in bladder cancer. *Cancer Genet Cytogenet*, 82, 163-9.
- SAUTER, G., LEE, J., BARTLETT, J. M., SLAMON, D. J. & PRESS, M. F. (2009) Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations. *J Clin Oncol*, 27, 1323-33.
- SAUTER, G. (2010) Representativity of TMA studies. *Methods Mol Biol*, 664, 27-35.
- SAWYERS, C. L. (1999) Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 340, 1330-40.
- SCHLOMM, T., KIRSTEIN, P., IWERS, L., DANIEL, B., STEUBER, T., WALZ, J., CHUN, F. H., HAESE, A., KOLLERMANN, J., GRAEFEN, M., HULAND, H., SAUTER, G., SIMON, R. & ERBERSDOBLER, A. (2007) Clinical significance of epidermal growth factor receptor protein overexpression and gene copy number gains in prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 13, 6579-84.
- SILVA VEIGA, L. C., BÉRGAMO, N. A., REIS, P. P., KOWALSKI, L. P. & ROGATTO, S. R. (2012) Loss of Y-chromosome does not correlate with age at onset of head and neck carcinoma: a case-control study. *Braz J Med Biol Res*, [Epub ahead of print].
- SIMON, R. (2010) Applications of tissue microarray technology. *Methods Mol Biol*, 664, 1-16.
- SMEETS, W., PAUWELS, R., LAARAKKERS, L., DEBRUYNE, F. & GERAEDTS, J. (1987) Chromosomal analysis of bladder cancer. III. Nonrandom alterations. *Cancer Genet Cytogenet*, 29, 29-41.
- SOLINAS-TOLDO, S., LAMPEL, S., STILGENBAUER, S., NICKOLENKO, J., BENNER, A., DÖHNER, H., CREMER, T. & LICHTER, P. (1997) Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances. *Genes Chromosomes Cancer*, 20, 399-407.
- SPEICHER, M. R., SCHOELL, B., DU MANOIR, S., SCHRÖCK, E., RIED, T., CREMER, T., STÖRKEL, S., KOVACS, A. & KOVACS, G. (1994) Specific loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, and 21 in chromophobe renal cell carcinomas revealed by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol*, 145, 356-64.
- STAHL, P. R., KILGUÉ, A., TENNSTEDT, P., MINNER, S., KROHN, A., SIMON, R., KRAUSE, G. V., IZBICKI, J., GRAEFEN, M., SAUTER, G., SCHLOMM, T. & WILCZAK, W. (2011) Y chromosome losses are exceedingly rare in prostate cancer and unrelated to patient age. *Prostate*. [Epub ahead of print].
- STAMOULI, M. I., PANANI, A. D., FERTI, A. D., PETRAKI, C., OLIVER, R. T., RAPTIS, S. A. & YOUNG, B. D. (2004) Detection of genetic alterations in primary bladder carcinoma with dual-color and multiplex fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet*, 149, 107-13.
- STATISTISCHES BUNDESAMT DEUTSCHLAND, Pressemitteilung Nr. 354 vom 23.09.2011: „2010: Herz-/Kreislaufkrankungen verursachten rund 41 % aller Todesfälle.“ [Online im Internet] URL: http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2011/09/PD11__354__232,templateld=renderPrint.psml (Stand: 09.01.2012, 16:30 Uhr).

- SUCIU, S., KUSE, R., WEH, H. J. & HOSSFELD, D. K. (1990) Results of chromosome studies and their relation to morphology, course, and prognosis in 120 patients with de novo myelodysplastic syndrome. *Cancer Genet Cytogenet*, 44, 15-26.
- SZYFTER, K., SZMEJA, Z., SZYFTER, W., HEMMINKI, K., BANASZEWSKI, J., JASKULA-SZTUL, R. & LOUHELAINEN, J. (1999) Molecular and cellular alterations in tobacco smoke-associated larynx cancer. *Mutat Res*, 445, 259-74.
- TAKAHASHI, S., ALCARAZ, A., BROWN, J. A., BORELL, T. J., HERATH, J. F., BERGSTRALH, E. J., LIEBER, M. M. & JENKINS, R. B. (1996) Aneusomies of chromosomes 8 and Y detected by fluorescence in situ hybridization are prognostic markers for pathological stage C (pt3N0M0) prostate carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2, 137-45.
- THIEL, G., LOSANOWA, T., KINTZEL, D., NISCH, G., MARTIN, H., VORPAHL, K. & WITKOWSKI, R. (1992) Karyotypes in 90 human gliomas. *Cancer Genet Cytogenet*, 58, 109-20.
- TOMLINS, S. A., RHODES, D. R., PERNER, S., DHANASEKARAN, S. M., MEHRA, R., SUN, X. W., VARAMBALLY, S., CAO, X., TCHINDA, J., KUEFER, R., LEE, C., MONTIE, J. E., SHAH, R. B., PIENTA, K. J., RUBIN, M. A. & CHINNAIYAN, A. M. (2005) Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*, 310, 644-8.
- UHLÉN, M., BJÖRLING, E., AGATON, C., SZIGYARTO, C. A., AMINI, B., ANDERSEN, E., ANDERSSON, A. C., ANGELIDOU, P., ASPLUND, A., ASPLUND, C., BERGLUND, L., BERGSTRÖM, K., BRUMER, H., CERJAN, D., EKSTRÖM, M., ELOBEID, A., ERIKSSON, C., FAGERBERG, L., FALK, R., FALL, J., FORSBERG, M., BJÖRKLUND, M. G., GUMBEL, K., HALIMI, A., HALLIN, I., HAMSTEN, C., HANSSON, M., HEDHAMMAR, M., HERCULES, G., KAMPF, C., LARSSON, K., LINDSKOG, M., LODEWYCKX, W., LUND, J., LUNDEBERG, J., MAGNUSSON, K., MALM, E., NILSSON, P., ÖDLING, J., OKSVOLD, P., OLSSON, I., ÖSTER, E., OTTOSSON, J., PAAVILAINEN, L., PERSSON, A., RIMINI, R., ROCKBERG, J., RUNESON, M., SIVERTSSON, Å., SKÖLLERMO, A., STEEN, J., STENVALL, M., STERKY, F., STRÖMBERG, S., SUNDBERG, M., TEGEL, H., TOURLE, S., WAHLUND, E., WALDÉN, A., WAN, J., WERNÉRUS, H., WESTBERG, J., WESTER, K., WRETHAGEN, U., XU, L. L., HOBER, S. & PONTÉN, F. (2005) A human protein atlas for normal and cancer tissues based on antibody proteomics. *Mol Cell Proteomics*, 4, 1920-32.
- UNITED KINGDOM CANCER CYTOGENETICS GROUP (UKCCG) (1992) Loss of the Y chromosome from normal and neoplastic bone marrows. *Genes Chromosomes Cancer*, 5, 83-8.
- VAN DEKKEN, H., PIZZOLO, J. G., KELSEN, D. P. & MELAMED, M. R. (1990) Targeted cytogenetic analysis of gastric tumors by in situ hybridization with a set of chromosome-specific DNA probes. *Cancer*, 66, 491-7.
- VAN DEKKEN, H., GEELLEN, E., DINJENS, W. N., WIJNHOFEN, B. P., TILANUS, H. W., TANKE, H. J. & ROSENBERG, C. (1999) Comparative genomic hybridization of cancer of the gastroesophageal junction: deletion of 14Q31-32.1 discriminates between esophageal (Barrett's) and gastric cardia adenocarcinomas. *Cancer Res*, 59, 748-52.
- VAN DEKKEN, H., ALERS, J. C., RIEGMAN, P. H., ROSENBERG, C., TILANUS, H. W. & VISSERS, K. (2001) Molecular cytogenetic evaluation of gastric cardia adenocarcinoma and precursor lesions. *Am J Pathol*, 158, 1961-7.

- VAN DEN BERG, E., VAN DER HOUT, A. H., OOSTERHUIS, J. W., STÖRKE, S., DIJKHUIZEN, T., DAM, A., ZWEERS, H. M., MENSINK, H. J., BUYS, C. H. & DE JONG, B. (1993) Cytogenetic analysis of epithelial renal-cell tumors: relationship with a new histopathological classification. *Int J Cancer*, 55, 223-7.
- VAN DE VIJVER, M. J., HE, Y. D., VAN'T VEER, L. J., DAI, H., HART, A. A., VOSKUIL, D. W., SCHREIBER, G. J., PETERSE, J. L., ROBERTS, C., MARTON, M. J., PARRISH, M., AT SMA, D., WITTEVEEN, A., GLAS, A., DELAHAYE, L., VAN DER VELDE, T., BARTELINK, H., RODENHUIS, S., RUTGERS, E. T., FRIEND, S. H. & BERNARDS, R. (2002) A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*, 347, 1999-2009.
- VENTER, J. C., ADAMS, M. D., MYERS, E. W., LI, P. W., MURAL, R. J., SUTTON, G. G., SMITH, H. O., YANDELL, M., EVANS, C. A., HOLT, R. A., GOCAYNE, J. D., AMANATIDES, P., BALLEW, R. M., HUSON, D. H., WORTMAN, J. R., ZHANG, Q., KODIRA, C. D., ZHENG, X. H., CHEN, L., SKUPSKI, M., SUBRAMANIAN, G., THOMAS, P. D., ZHANG, J., GABOR MIKLOS, G. L., NELSON, C., BRODER, S., CLARK, A. G., NADEAU, J., MCKUSICK, V. A., ZINDER, N., LEVINE, A. J., ROBERTS, R. J., SIMON, M., SLAYMAN, C., HUNKAPILLER, M., BOLANOS, R., DELCHER, A., DEW, I., FASULO, D., FLANIGAN, M., FLOREA, L., HALPERN, A., HANNENHALLI, S., KRAVITZ, S., LEVY, S., MOBARRY, C., REINERT, K., REMINGTON, K., ABU-THREIDEH, J., BEASLEY, E., BIDDICK, K., BONAZZI, V., BRANDON, R., CARGILL, M., CHANDRAMOULISWARAN, I., CHARLAB, R., CHATURVEDI, K., DENG, Z., DI FRANCESCO, V., DUNN, P., EILBECK, K., EVANGELISTA, C., GABRIELIAN, A. E., GAN, W., GE, W., GONG, F., GU, Z., GUAN, P., HEIMAN, T. J., HIGGINS, M. E., JI, R. R., KE, Z., KETCHUM, K. A., LAI, Z., LEI, Y., LI, Z., LI, J., LIANG, Y., LIN, X., LU, F., MERKULOV, G. V., MILSHINA, N., MOORE, H. M., NAIK, A. K., NARAYAN, V. A., NEELAM, B., NUSSKERN, D., RUSCH, D. B., SALZBERG, S., SHAO, W., SHUE, B., SUN, J., WANG, Z., WANG, A., WANG, X., WANG, J., WEI, M., WIDES, R., XIAO, C., YAN, C., et al. (2001) The sequence of the human genome. *Science*, 291, 1304-51.
- VERDORFER, I., HOBISCH, A., HITTMAIR, A., DUBA, H. C., BARTSCH, G., UTERMANN, G. & ERDEL, M. (1999) Cytogenetic characterization of 22 human renal cell tumors in relation to a histopathological classification. *Cancer Genet Cytogenet*, 111, 61-70.
- WALLRAPP, C., HÄHNEL, S., BOECK, W., SODER, A., MINCHEVA, A., LICHTER, P., LEDER, G., GANSAUGE, F., SORIO, C., SCARPA, A. & GRESS, T. M. (2001) Loss of the Y chromosome is a frequent chromosomal imbalance in pancreatic cancer and allows differentiation to chronic pancreatitis. *Int J Cancer*, 91, 340-4.
- WEINBERG, R. A. (2007) *The biology of cancer*, Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC., New York, 109ff.
- WEISE, A. & LIEHR, T. (2008) Fluorescence in situ hybridization for prenatal screening of chromosomal aneuploidies. *Expert Rev Mol Diagn*, 8, 355-7.
- WELSCH, U. (2006) *Lehrbuch Histologie*, 2. Aufl., Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH, München, 522-32.
- WIKTOR, A., RYBICKI, B. A., PIAO, Z. S., SHURAF, M., BARTHEL, B., MAEDA, K. & VAN DYKE, D. L. (2000) Clinical significance of Y chromosome loss in hematologic disease. *Genes Chromosomes Cancer*, 27, 11-6.

- WOLMAN, S. R., CAMUTO, P. M., GOLIMBU, M. & SCHINELLA, R. (1988) Cytogenetic, flow cytometric, and ultrastructural studies of twenty-nine nonfamilial human renal carcinomas. *Cancer Res*, 48, 2890-7.
- WOOD, L. D., PARSONS, D. W., JONES, S., LIN, J., SJÖBLOM, T., LEARY, R. J., SHEN, D., BOCA, S. M., BARBER, T., PTAK, J., SILLIMAN, N., SZABO, S., DEZSO, Z., USTYANKSKY, V., NIKOLSKAYA, T., NIKOLSKY, Y., KARCHIN, R., WILSON, P. A., KAMINKER, J. S., ZHANG, Z., CROSHAW, R., WILLIS, J., DAWSON, D., SHIPITSIN, M., WILLSON, J. K., SUKUMAR, S., POLYAK, K., PARK, B. H., PETHIYAGODA, C. L., PANT, P. V., BALLINGER, D. G., SPARKS, A. B., HARTIGAN, J., SMITH, D. R., SUH, E., PAPADOPOULOS, N., BUCKHAULTS, P., MARKOWITZ, S. D., PARMIGIANI, G., KINZLER, K. W., VELCULESCU, V. E. & VOGELSTEIN, B. (2007) The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science*, 318, 1108-13.
- YOSHIDA, M. A., IKEUCHI, T., TACHIBANA, Y., TAKAGI, K., MORIYAMA, M. & TONOMURA, A. (1988) Rearrangements of chromosome 3 in nonfamilial renal cell carcinomas from Japanese patients. *Jpn J Cancer Res*, 79, 600-7.
- ZHANG, D., SALTO-TELLEZ, M., PUTTI, T. C., DO, E. & KOAY, E. S. (2003) Reliability of tissue microarrays in detecting protein expression and gene amplification in breast cancer. *Mod Pathol*, 16, 79-84.
- ZHANG, L. J., SHIN, E. S., YU, Z. X. & LI, S. B. (2007) Molecular genetic evidence of Y chromosome loss in male patients with hematological disorders. *Chin Med J (Engl)*, 120, 2002-5.
- ZHOU, M., YANG, X. J., LOPEZ, J. I., SHAH, R. B., HES, O., SHEN, S. S., LI, R., YANG, Y., LIN, F., ELSON, P., SERCIA, L., MAGI-GALLUZZI, C. & TUBBS, R. (2009) Renal tubulocystic carcinoma is closely related to papillary renal cell carcinoma: implications for pathologic classification. *Am J Surg Pathol*, 33, 1840-9.
- ZITZELSBERGER, H., SZÜCS, S., ROBENS, E., WEIER, H. U., HÖFLER, H. & BAUCHINGER, M. (1996) Combined cytogenetic and molecular genetic analyses of fifty-nine untreated human prostate carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet*, 90, 37-44.

8. Abkürzungsverzeichnis

<i>ABL</i>	Abelson murine leucaemia virus oncogene
AML	akute myeloische Leukämie
<i>BCR</i>	breakpoint cluster region
bek.	bekannt
BPH	benigne Prostatahyperplasie
B.V.	Besloten Vennootschap (Gesellschaftsform Niederlande)
bzw.	beziehungsweise
C-Bänderung	markiert zentromernahes Heterochromatin
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CEP	chromosome enumeration probe
CGH	comparative genomic hybridization
chron.	chronisch
CIS	Carcinoma in situ
CML	chronische myeloische Leukämie
<i>C-MYC</i>	cellular myelocytomatosis oncogene
CpG-Island	Cytosin-phosphatidyl-Guanin Anhäufung
CUP-Syndrom	cancer of unknown primary origin
DAPI	4,6-Diamidino-Phenylindol-Dihydrochlorid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	epidermal growth factor receptor
ERG	v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog
et al.	et alii
etc.	et cetera
ETS	Erythroblast transformation-specific
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FNH	fokale noduläre Hyperplasie
fragl.	fraglich
G-Bänderung	Giemsa-Bänderung

GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GFL®	Gesellschaft für Labortechnik GmbH
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GmbH & Co. KG	Gesellschaft mit beschränkter Haftung und Compagnie Kommanditgesellschaft
GO	Gene Ontology
HE	Hämatoxylin-Eosin
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HGIN	high-grade intraepithelial neoplasia
HNPCC	hereditary non-polyposis colon cancer
HTX	Herztransplantation
IGCNU	intratubular germ cell neoplasia unclassified
Inc.	incorporated
KHK	koronare Herzkrankheit
Ki-67	antigen identified by monoclonal antibody Ki-67
K-ras	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
Labornr.	Labornummer
LOH	loss of heterozygosity
Mb	Megabasen
NP	40-Nonyl-Phenoxypolythoxylethanol
NSIP	nonspecific interstitial pneumonitis
NTA9	Normalgewebe-Tissue-Microarray 9
<i>p53</i>	Tumorsuppressorgen, kodiert für das gleichnamige 53 kDa schwere Protein
PanIN	pankreatische intraepitheliale Neoplasie
PAR	pseudoautosomale Region
PAR1	pseudoautosomale Region 1
PAR2	pseudoautosomale Region 2
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit

pH	pondus hydrogenii
PIN	prostatistische intraepitheliale Neoplasie
R-Banden	reverse G-Banden
sog.	sogenannte
SOP	Standard Operating Procedure
<i>SRY</i>	sex determining region Y
SSC	Sodium Chloride Sodium Citrate
SSW	Schwangerschaftswoche
STI571	Wirkstoff Imatinib (Glivec®)
T-Bänderung	Untergruppe der R-Bänderung
TIN	testikuläre intraepitheliale Neoplasie
TMA	Tissue-Microarray
TMPRSS2	Transmembrane protease serine 2
TURP	transurethrale Prostatektomie
USA	United States of America
V.a.	Verdacht auf
YSR	Y-specific region
Z.n.	Zustand nach

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Guido Sauter für die Überlassung des Themas und die wunderbare Betreuung meiner Doktorarbeit. Mit unerschütterlicher Geduld nahm er sich immer wieder Zeit für meine Anliegen. Auch von hohen Stapeln von Schnitten ließ er sich nicht abschrecken. Er zeichnete mir persönlich die normalen Gewebe aus einer vorab ausgewählten Menge an Fällen ein. Noch einmal meinen herzlichsten Dank hierfür.

Meiner Betreuerin Frau Christina Koop danke ich, welche mir immer zur Seite stand. Ihrem kompetenten Team im TMA-Labor, bestehend aus Julia Schumann, Inge Brandt und Sünje Seekamp, welche mein Leben auf vielfältige aber immer humorvolle Art bereicherten.

Vielen herzlichen Dank an Frau Dr. Geeske Krause und Herrn Dr. Eike-Christian Burandt, welche sich so viel Zeit für mich bei der FISH-Auswertung nahmen und mir mit aller Geduld Tricks und Kniffe dieses Verfahrens erläuterten.

Vielen Dank an Silvia Schnöger und Sascha Eghtessadi aus dem FISH-Labor.

Meinen Dank auch an meine Mitdoktoranden. Was wäre ein Doktorandenstübchen ohne diesen Teamgeist und diese Unterstützung.

An dieser Stelle sei auch allen weiteren Personen, welche im Institut für Pathologie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf arbeiten, gedankt. Es war unvergleichlich schön in einer so freundlichen Umgebung arbeiten zu dürfen. Jeder einzelne trägt mit seiner Arbeitsweise und Hilfsbereitschaft zu einem unglaublichen Arbeitsklima bei. Ich bin froh, dass ich dies erleben durfte und werde mich immer gerne an euch alle erinnern.

Vielen Dank an meine unerschütterliche Familie und Freunde.

10. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: