

# Molekulare Gynäkologie und Geburtshilfe für die Praxis

Ursachen verstehen – gezielt therapieren

Herausgegeben von  
Achim Rody  
Cornelia Liedtke

 Online-Version in der eRef







# Molekulare Gynäkologie und Geburtshilfe für die Praxis

Ursachen verstehen – gezielt therapieren

Herausgegeben von  
**Achim Rody**  
**Cornelia Liedtke**

Unter Mitarbeit von

Thorben Ahrens  
Ibrahim Alkatout  
Richard Berger  
Alexandra Bielfeld  
Verena Boßung  
Karen Bräutigam  
Sara Yvonne Brucker  
Jakob Doblinger  
Matthias Dürst  
Tanja Fehm  
Michaela Golic  
Christoph Grewe  
Georg Griesinger  
Veronika Günther  
Peyman Hadji  
Kerstin Hagen  
Eric Hahnen  
Lars Hanker

Nadia Harbeck  
Wolfgang Henrich  
Peter Hillemanns  
Friederike Hoellen  
Bernadette Jäger  
Charlotte Marie Jahnke  
Ingolf Juhasz-Böss  
Carolin Kienast  
Ludwig Kiesel  
Günter Köhler  
Frank Köster  
Nina-Naomi Kreis  
Jan-Steffen Krüssel  
Ioannis Kyvernitakis  
Frank Louwen  
Michael Ludwig  
Nicolai Maass  
Maike Manz

Karin Milde-Langosch  
Hans Neubauer  
Leticia Oliveira-Ferrer  
Katharina Prieske  
Kristin Katharina Rall  
Kerstin Rhiem  
Andreas Ritter  
Thomas Römer  
Ekkehard Schleußner  
Barbara Schmalfeldt  
Rita Schmutzler  
Silke Schultz  
Erich-Franz Solomayer  
Johannes Stubert  
Petra Stute  
Stefan Verlohren  
Linn Wölber  
Juping Yuan

45 Abbildungen

Georg Thieme Verlag  
Stuttgart • New York

*Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek*  
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Ihre Meinung ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter

[www.thieme.de/service/feedback.html](http://www.thieme.de/service/feedback.html)



**Wichtiger Hinweis:** Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

© 2016 Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstr. 14  
70469 Stuttgart  
Deutschland  
[www.thieme.de](http://www.thieme.de)

Printed in Germany

Redaktion: Dipl. Biol. Anne-Kathrin Janetzky, Dresden  
Zeichnungen: Christine Lackner, Ittlingen; Helmut Holtermann, Dannenberg  
Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe  
Umschlaggrafik: Martina Berge, Stadtbergen; verwendete Abbildungen von  
© Sebastian Kaulitzki – Fotolia.com, © La Gorda – Fotolia.com,  
© Sergey Nivens – Fotolia.com  
Satz: Druckhaus Götz GmbH, Ludwigsburg  
gesetzt in 3B2, Version 9.1, Unicode  
Druck: Westermann Druck Zwickau GmbH, Zwickau

Geschützte Warennamen (Warenzeichen ®) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen oder die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Die abgebildeten Personen haben in keiner Weise etwas mit der Krankheit zu tun.

DOI 10.1055/b-004-129996

ISBN 978-3-13-206061-6

1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:  
eISBN (PDF) 978-3-13-206071-5  
eISBN (epub) 978-3-13-206081-4

# Geleitwort

Die molekularen, insbesondere molekulargenetischen Ursachen von Erkrankungen sind Gegenstand umfangreicher multidisziplinärer Forschungsanstrengungen. Bereits seit längerem sind für eine Reihe von monogen erblichen Erkrankungen diejenigen Gene identifiziert, deren Mutation zu einem erhöhten oder hohen Erkrankungsrisiko führt. Die Entwicklung von bioanalytischen Verfahren, welche die Sequenzierung des Humangenoms mit immer höherer Präzision und zu immer geringeren Kosten erlauben, hat in den letzten Jahren die Hoffnung geweckt, dass auch Erkrankungen mit komplexem genetischem Hintergrund in derselben Weise verstanden werden können.

Der Weg solcher Erkenntnisse in den klinischen Alltag ist weniger gradlinig, als Optimisten zuweilen erwartet haben. Der Wissenszuwachs in der „molekularen Medizin“ hat sich in den letzten Jahren durch die Grundlagenforschung enorm erweitert, immer neuere Ansätze werden generiert, eine rasante Spezialisierung findet statt. Das Ziel ist die personalisierte Therapie. Der Kliniker verliert rasch den Überblick, aber auch der Grundlagenforscher gleichermaßen schnell den Bezug zu den klinischen Problemen. Aus diesem Dilemma sind die interdisziplinär besetzten „molekularen Tumorboards“ geboren, die an immer mehr Standorten in Deutschland implementiert werden, mit dem Ziel, das Wissen der Spezialisten wieder zum Wohle der individuellen Patientin zu bündeln.

Unsere vertieften Kenntnisse von molekulargenetischen Zusammenhängen haben bereits heute eine hohe klinische und praktische Relevanz – wir greifen nur die Präimplantations- und Pränataldiagnostik oder die Onko-

logie heraus. Die „molekulare Medizin“ ist in diesem Sinn keine Zukunftsmusik, sondern hat bereits Einzug in den ärztlichen Alltag gefunden.

Das Wissen, dass BRCA1- und BRCA2-Mutationen mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit zu Brustkrebs und mit hoher Wahrscheinlichkeit zu Eierstockkrebs führen, beeinflusst heutzutage direkt die Entscheidungsfindung in der Prävention, aber auch Diagnostik und Therapie bei Patientinnen, die eine solche Genmutation tragen.

Sicher ist, dass in nicht allzu ferner Zukunft jeder Mensch sein Genom (oder das seines Kindes) zu überschaubaren Kosten analysieren lassen kann. Die immer höhere Zahl verfügbarer und vergleichbarer Daten wird zu einer neuen Bedeutung von molekularer Diagnostik, von Vorhersage und Prävention von Erkrankungen führen.

Im vorliegenden Buch unternimmt es ein herausragendes Team von Herausgebern und Autoren erstmals, den molekulargenetischen Stand des Wissens für zahlreiche Indikationen aus Geburtshilfe, Gynäkologie, Senologie und gynäkologischer Onkologie in einheitlicher und übersichtlicher Weise zusammenzufassen. Es qualifiziert sich damit als Wegweiser in diese Thematik, die künftig einen großen Anteil des klinischen Alltags einnehmen wird.

Prof. Dr. Diethelm Wallwiener

Prof. Dr. Florin-Andrei Taran

# Vorwort

Dieses Buch ist allen Patientinnen gewidmet, denen der Fortschritt in der Vergangenheit geholfen hat, und denen, für die der Fortschritt der Zukunft zu spät kam.

Liebe Leserin, lieber Leser,

das Wissen um die Entstehung, den Verlauf und die Therapie gynäkologischer Erkrankungen und geburtshilflicher Pathologien hat in den vergangenen Jahren durch den Einsatz neuer molekularer Untersuchungsverfahren einen grundlegenden Wandel erfahren. Dabei haben insbesondere moderne molekulare Untersuchungsmethoden im Hochdurchsatzverfahren, wie z.B. Genexpressionsanalyse oder „Next Generation Sequencing“, zu einem Paradigmenwandel geführt, so dass sich in Zukunft nicht nur Forschungsstrategien, sondern auch therapeutische Bemühungen grundlegend verändern werden. Zahlreiche Erkrankungen werden somit nicht mehr als eine uniforme Krankheit angesehen, sondern können in zahlreiche molekulare Subgruppen unterteilt werden, die eine hohe klinische Relevanz in Bezug auf Prognose, Prädiktion und therapeutischen Ansatz besitzen. Daraus ergeben sich neue spezifische Therapiestrategien, therapeutische Targets, aber auch neue Medikamente. Mit dem zunehmenden Verständnis um die Pathophysiologie der unterschiedlichen Erkrankungen werden auch Fortschritte in der Diagnostik erreicht werden. Die Diagnostik wird darüber hinaus in Zukunft in zunehmendem Maße nicht mehr durch invasive oder gar operative Methoden gekennzeichnet sein, sondern durch molekulare Bildgebung: Hierdurch werden Erkrankungen sicher diagnostiziert, lokalisiert und möglicherweise auch therapiert werden können.

All diesen Entwicklungen müssen wir uns stellen, unabhängig davon, ob wir in Klinik oder Praxis tätig sind. Denn nur wer die Pathophysiologie versteht, kann die Therapie auch optimal ausrichten und spezifische Nebenwirkungen erfassen.

Dieses Buch soll helfen, einen Überblick hinsichtlich molekularer Grundlagen physiologischer und pathophysiologischer Vorgänge zu schaffen, soll aber auch spezifische Einblicke in Diagnostik und Therapie liefern und damit eine Lücke schließen, die in vielen Lehrbüchern zu beobachten ist. Ziel dieses Buches ist es dabei, das aktuelle Wissen in eine Sprache zu übersetzen, die es auch der Leserin/dem Leser ermöglicht, Zusammenhänge ohne detaillierte molekulare Grundkenntnisse zu erfassen und durch einprägsame Abbildungen verständlich zu machen. Es gilt allerdings nicht nur, komplexe Zusammenhänge darzustellen, sondern immer auch ihre Bedeutung für Diagnostik und Therapie zu beschreiben.

Wir hoffen, dass dieses Buch einen Beitrag darstellt, ein modernes Verständnis gynäkologischer und geburtshilflicher Erkrankungen zu fördern und molekulare Medikamente zu entwickeln, die gezielt mit einem minimalen Nebenwirkungsspektrum in diese pathophysiologischen Regelkreise eingreifen.

Lübeck, im Sommer 2016

PD Dr. med. Cornelia Liedtke  
Prof. Dr. med. Achim Rody

# Abkürzungen

<b>ADAMTS-1</b>	A Disintegrin and metalloproteinasen Thrombospondin Type 1	<b>CREB</b>	cAMP Response Element binding (Protein)
<b>ADCC</b>	Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity	<b>CRH</b>	Corticotropin-releasing Hormone
<b>ADM</b>	Adrenomedullin	<b>CRISPR</b>	Clustered regularly interspaced short palindromic Repeats
<b>AFC</b>	Antral Follicle Count (Zahl antraler Follikel)	<b>CrP</b>	C-reaktives Protein
<b>AIS</b>	Amnioninfektionssyndrom	<b>CST 6</b>	Cystatin-6
<b>ALK</b>	Activin Receptor-like Kinase	<b>Ct</b>	Crossing Point
<b>ALT</b>	Alaninaminotransferase	<b>CTC</b>	Zirkulierende Tumorzellen
<b>AMH</b>	Anti-Müller-Hormon	<b>CXCL</b>	C-X-C-Motivligand
<b>AMHR2</b>	Anti-Müller-Hormon-Rezeptor 2	<b>D 2</b>	Dopaminrezeptor 2
<b>Ang</b>	Angiopoetin	<b>D 2 Ag</b>	Dopaminrezeptor-2-Agonisten
<b>AOA</b>	Artificial Oocyte Activation	<b>DALYs</b>	Disability-adjusted Life Years
<b>Apaf</b>	Apoptosis Protease-activating Factor	<b>DAMP</b>	Danger-associated molecular Pattern
<b>APCCT</b>	Atypisch proliferierender Klarzelltumor	<b>DAX1</b>	DSS-AHC critical Region on the X Chromo- some 1, Gene 1
<b>APET</b>	Atypisch proliferierender endometrioider Tumor	<b>ddNTP</b>	Didesoxynukleosid-Triphosphat
<b>APMT</b>	Atypisch proliferierender muzinöser Tumor	<b>DENND1A</b>	DENN/MADD Domain-containing Protein 1A
<b>APSMT</b>	Atypisch proliferierender seromuzinöser Tumor	<b>DES</b>	Diethylstilbestrol
<b>APST</b>	Atypisch proliferierender seröser Tumor	<b>DHH</b>	Desert Hedgehog
<b>ART</b>	Assisted reproductive Techniques (Tech- niken der assistierten Reproduktion)	<b>DIC</b>	Disseminated intravascular Coagulation
<b>AST</b>	Aspartataminotransferase	<b>DIG</b>	Disseminierte intravasale Gerinnung
<b>AT 1-AA</b>	Autoantikörper gegen Angiotensin-II-Typ- I-Rezeptor	<b>DIR</b>	Deutsches IVF Register
<b>ATRX</b>	$\alpha$ -Thalassemia, mental Retardation, X-linked Protein	<b>DKK</b>	Dickkopf-related Protein
<b>BCL-2</b>	B-Zell-Lymphom 2	<b>6-DMAP</b>	6-Dimethylaminopurin
<b>BCSC</b>	Brustkrebstammzellen	<b>DMRT 1/2</b>	Doublesex and mab-3 related Transcription Factor 1/2
<b>BDNF</b>	Brain-derived neurotropic Factor	<b>dNTP</b>	Desoxynukleosid-Triphosphat
<b>BMP-15</b>	Bone morphogenetic Protein 15	<b>DSD</b>	Disorders of Sex Development/Differences of Sex Development
<b>Bp</b>	Basenpaare	<b>DTC</b>	Disseminated Tumor Cells
<b>BRCA</b>	Breast Cancer	<b>DTZ</b>	Disseminierte Tumorzellen
<b>BRSK</b>	BR Serin-/Threoninkinase 1	<b>eBOT</b>	Endometrioider Borderline-Tumor
<b>BSO</b>	Bilaterale Salpingo-Oophorektomie	<b>ECM</b>	Extrazelluläre Matrix
<b>Ca</b>	Kalzium	<b>ED</b>	Endotheliale Dysfunktion
<b>CAF</b>	Cancer-associated Fibroblast	<b>Egf</b>	Epidermale Growth Factor
<b>CAP</b>	Kontraktionsassoziertes Protein	<b>EGFR</b>	Epidermale Growth Factor Rezeptor
<b>CBP</b>	CREB-binding Protein	<b>Egr</b>	Early Growth Response Protein 1
<b>CDK</b>	Cyclin-dependent Kinase	<b>EG-VEGF</b>	Endocrine Gland VEGF
<b>CDKN2A</b>	Cyclin-dependent Kinase Inhibitor 2A	<b>EL</b>	Elevated Liver Enzymes (erhöhte Trans- aminasen)
<b>cfDNA</b>	Cell-free fetal DNA	<b>emPCR</b>	Emulsions-PCR
<b>CGH</b>	Comparative genomic Hybridization (ver- gleichende genomische Hybridisierung)	<b>EMT</b>	Epithelial-mesenchymale Transition
<b>CIN</b>	Cervical intraepithelial Neoplasia	<b>EMX2</b>	Empty Spiracles Homeobox 2
<b>CITED</b>	CBP/p300-interacting Transaktivator with ED-rich Tail	<b>eNOS</b>	Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
<b>CLDN2</b>	Claudin 2	<b>ER</b>	Östrogenrezeptor
<b>CNV</b>	Copy-Number-Variationen	<b>ERA</b>	Endometrial Receptivity Array
<b>COX</b>	Cyclooxygenase	<b>ERE</b>	Estrogen Response Element
		<b>EREG</b>	Epiregulin
		<b>Erk</b>	Extrazellulär regulierte Kinase
		<b>ESchG</b>	Embryonenschutzgesetz
		<b>ESK</b>	Endometrialer Stromaknoten
		<b>ESR1</b>	Östrogenrezeptor $\alpha$

<b>FADD</b>	Fas-associated Death Domain	<b>ICAM</b>	Intercellular Adhesion Molecule
<b>FasL</b>	Fas-Ligand	<b>ICH</b>	Immunhistochemie
<b>FDA</b>	US Food and Drug Administration	<b>ICSI</b>	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
<b>FGF</b>	Fibroblast Growth Factor	<b>IGFBP</b>	Insulin-like Growth-Factor-binding-Protein
<b>FH</b>	Fumarat-Hydratase	<b>IL 1–8</b>	Interleukin 1–8
<b>FIGO</b>	Fédération Internationale Gynécology et d'Obstétrique	<b>INF</b>	Interferon
<b>FIL</b>	Feedback-Inhibitor of Lactation	<b>Insl-3</b>	Insulin-like Factor 3
<b>FIR(S)</b>	Fetal inflammatory Response (Syndrome)	<b>IP3</b>	Inositoltriphosphat
<b>FISH</b>	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung	<b>IRS</b>	Insulinrezeptorsubstrat
<b>FRET</b>	Fluoreszenz-Resonanz-Energietransfer	<b>IUS</b>	Intrauterinsystem
<b>FSH</b>	Follikelstimulierendes Hormon	<b>IVF</b>	In-vitro-Fertilisation
<b>FSIR</b>	Fetal systemic inflammatory Response	<b>IVM</b>	In-vitro-Maturation
<b>FTO</b>	Fat Mass and Obesity associated Gene	<b>KHK</b>	Koronare Herzerkrankung
<b>GABA</b>	Gamma-Aminobuttersäure	<b>KIR</b>	Killer-Cell Immunglobulin-like Receptor
<b>Gdf</b>	Growth and Differentiation Factor (Wachstums- und Differenzierungsfaktor)	<b>KISS</b>	Kisspeptin
<b>GDF9</b>	Growth and Differentiation Factor 9	<b>KLF</b>	Kruppel-like Factor
<b>GM-CSF</b>	Granulozyten/Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor	<b>KLK</b>	Kallikrein
<b>GnIH</b>	Gonadotropin-inhibiting Hormone	<b>KM</b>	Knochenmark
<b>GnRH</b>	Gonadotropin-releasing Hormone	<b>LBD</b>	Ligand binding Domain
<b>GPCR</b>	G-Protein-coupled Receptor	<b>LDH</b>	Laktatdehydrogenase
<b>GWAS</b>	Genome-wide Association Study (genomweite Assoziationsstudie)	<b>LG-ESS</b>	Low-Grade endometriales Stromasarkom
<b>hAOPEN</b>	Humanes Angiotensinogen	<b>LGSC</b>	Low Grade seröses Karzinom
<b>HBD</b>	Human $\beta$ -Defensins	<b>LH</b>	Luteinisierendes Hormon
<b>HB-EGF</b>	Heparin-binding epidermal Growth Factor	<b>LHCGR</b>	LH-Choriogonadotropin-Rezeptor
<b>hCG</b>	Humanes Choriongonadotropin	<b>LHR</b>	Luteinisierendes-Hormon-Rezeptor
<b>HG-ESS</b>	High-Grade endometriales Stromasarkom	<b>LIM1 LHX1</b>	LIM Homeobox 1
<b>HGSC</b>	High Grade seröses Karzinom	<b>lincRNA</b>	Long intergenic non-coding RNA
<b>HiF</b>	Hypoxia-inducible Factor	<b>LIT</b>	Langzeit-Intervall-Therapie
<b>HIFU</b>	High Intensity focussed Ultrasound	<b>LMP</b>	Lysosomale Membranpermeabilität
<b>HLA-C</b>	Humanes Leukozytenantigen C	<b>LMS</b>	Leiomyosarkom
<b>HMGA2</b>	High-Mobility Group AT-Hook 2	<b>LOH</b>	Loss of Heterozygosity (Verlust der Heterozygotie)
<b>HMG-CoA</b>	Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A	<b>LOX</b>	Lysyl-Oxidase
<b>HMOX</b>	Hämoxxygenase	<b>LP</b>	Low Platelets (Thrombozytopenie)
<b>HNF1<math>\beta</math></b>	Hepatocyte nuclear Factor-1-beta	<b>LPS</b>	Lipopolysaccharid
<b>HNP</b>	Human neutrophil Peptide	<b>lrHPV</b>	Low-Risk HPV
<b>HNPCC</b>	Hereditäres, nicht polypöses Kolonkarzinom	<b>LRP10</b>	Low-Density Lipoprotein Receptor-related Protein 10
<b>HPF</b>	High Power Field (Hauptgesichtsfeld)	<b>LS</b>	Lynch-Syndrom
<b>hPL</b>	Humanes Plazentalaktogen	<b>LSK</b>	Laparoskopie
<b>HPV</b>	Humanes Papillomavirus	<b>MAHA</b>	Mikroangiopathische hämolytische Anämie
<b>HR</b>	Homologe Rekombination	<b>MAMLD1</b>	Mastermind like Domain containing 1
<b>hREN</b>	Humanes Renin	<b>MAMP</b>	Microbe-associated molecular Pattern
<b>hrHPV</b>	High-Risk HPV	<b>MAPK</b>	Mitogen-activated Proteinkinase
<b>HRT</b>	Hormonersatztherapie	<b>mBOT</b>	Muzinöser Borderline-Tumor
<b>HSD17B1</b>	17 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 1	<b>MCM8</b>	Minichromosomal Maintenance Complex Component 8
<b>HSP</b>	Heat Shock Protein	<b>MCP</b>	Metoclopramid
<b>HTS</b>	Hereditäres Tumorsyndrom	<b>MED12</b>	Mediator-Complex-Untereinheit 12
<b>IAP</b>	Inhibitor of Apoptosis	<b>MIR(S)</b>	Maternal inflammatory Response (Syndrome)
		<b>MMH</b>	Myometrane Hyperplasie
		<b>MMP</b>	Matrixmetalloproteinasen

<b>MMR</b>	Mismatch-Repair-System	<b>PIGF</b>	Placental Growth Factor (plazentarer Wachstumsfaktor)
<b>MPA</b>	Medroxyprogesteronacetat	<b>PP</b>	post partum
<b>MPSC</b>	Mikropapilläre Variante	<b>pPROM</b>	Früher vorzeitiger Blasensprung
<b>MPSS</b>	Massiv parallel Signature Sequencing	<b>PR</b>	Progesteronrezeptor
<b>MRD</b>	Minimale Resterkrankung	<b>PRB</b>	Progesteronrezeptor B
<b>MRgFUS</b>	Magnetresonananzgesteuerter fokussierter Ultraschall	<b>PROM</b>	Vorzeitiger Blasensprung
<b>MRKHS</b>	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom	<b>PRR</b>	Pattern Recognition Receptors
<b>mRNA</b>	Messenger-RNA	<b>PTGS 2</b>	Prostaglandin-Endoperoxid-Synthase 2
<b>MSI</b>	Mikrosatellit-Instabilität	<b>PTHrP</b>	Parathyreoidhormon-related Protein
<b>mTOR</b>	Mammalian Target of Rapamycin	<b>qPCR</b>	Quantitative PCR
<b>Ncr</b>	Non-coding Region	<b>RAAS</b>	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
<b>NFκB</b>	Nuclear Factor Kappa B	<b>RANKL</b>	Receptor Activator of nuclear Factor-κB Ligand
<b>NGF</b>	Non-growing Follicle Pool	<b>RARRES 3</b>	Retinoic Acid Receptor Responder Protein 3
<b>NGS</b>	Next Generation Sequencing	<b>Rb</b>	Retinoblastom-Protein
<b>NLR</b>	Nod-like Receptor	<b>RFLP</b>	Restriktionsfragment-Längen-Polymorphismus
<b>OCT</b>	Octamer-binding Transcription Factor	<b>Rhox5</b>	Reproductive Homeobox 5
<b>OGG</b>	Oxoguanin-Glycosylase	<b>RIP</b>	Receptor interacting Protein
<b>17-OHPC</b>	17-α-Hydroxyprogesteroncaproat	<b>ROS</b>	Reaktive Sauerstoffspezies
<b>OHSS</b>	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom	<b>rRNA</b>	Ribosomale RNA
<b>OPG</b>	Osteoprotegerin	<b>RSPO1</b>	R-spondin-1
<b>OR</b>	Odds Ratio	<b>RTK</b>	Rezeptor-Tyrosinkinase
<b>OS</b>	Gesamtüberleben	<b>RUNX</b>	Runt-related Transcription Factor
<b>OSF</b>	Oocyte secreting Factor	<b>RUPP</b>	Reduced uterine Perfusion Pressure
<b>PAEC</b>	Progesterone Receptor Modulator-associated endometrial Change	<b>SASP</b>	Seneszenzassoziierter sekretorischer Phänotyp
<b>PAI 1</b>	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor	<b>sBOT</b>	Seröser Borderline-Tumor
<b>PAMG-1</b>	placental Alpha-Microglobulin 1	<b>SBS</b>	Sequencing by Synthesis
<b>PAMP</b>	Pathogen-associated molecular Pattern (Pathogenassoziiertes molekulares Muster)	<b>SCJ</b>	Squamocolumnar Junction Cells
<b>PAPP-A</b>	Plazentaprotein A	<b>SDF-1</b>	Stromal Cell-derived Factor 1
<b>PARP</b>	Poly-ADP-Ribose-Polymerase	<b>SERM</b>	Selektiver Östrogen-Modulator
<b>PAX2</b>	Paired-Box-Gene 2	<b>sFRP1</b>	Secreted frizzled-related Protein 1
<b>PAX8</b>	Paired-Box-Gene 8	<b>SHBG</b>	Sexualhormonbindendes Globulin
<b>PBM</b>	Prophylaktische beidseitige Mastektomie	<b>SLPI</b>	Sekretorischer Leukoproteaseninhibitor
<b>PBSO</b>	Prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie	<b>SMAC</b>	Second Mitochondria-derived Activator of Caspases
<b>PCNA</b>	Proliferating Cell nuclear Antigen	<b>SMCs</b>	Smooth Muscle Cells
<b>PCOS</b>	Polyzystisches Ovarsyndrom	<b>SNP</b>	Single Nucleotide Polymorphism (Einzelbasenaustausch)
<b>pCR</b>	Pathological complete Response	<b>SNRI</b>	Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor
<b>PCR</b>	Polymerase-Chain-Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)	<b>SOD</b>	Superoxiddismutase
<b>PD-1</b>	Anti-programmed-Cell-Death-1	<b>SPRM</b>	Selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren
<b>PDGF</b>	Platelet-derived Growth Factor	<b>SRE</b>	Skelettasoziierte Komplikationen
<b>PDGF-R</b>	Platelet-derived Growth Factor Rezeptor	<b>SRY</b>	Sex determining Region Y
<b>PFI</b>	Progressionsfreies Intervall	<b>SSR</b>	Single Strand Repair (Einzelstrang-Reparatur)
<b>phIGFBP-1</b>	Phosphorylated Insulin-like Growth-Factor-binding-Protein 1	<b>SSRI</b>	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor
<b>PI3K</b>	Phosphatidylinositol-3-Kinase	<b>SSW</b>	Schwangerschaftswoche
<b>PIBF</b>	Progesterone-induced blocking Factor	<b>StAR-Protein</b>	Steroidogenic acute regulatory Protein
<b>PID</b>	Präimplantationsdiagnostik		
<b>PKA</b>	Proteinkinase A		
<b>PLC</b>	Phospholipase C		

<b>STAT</b>	Signal Transducers and Activators of Transcription	<b>TSPY</b>	Testis-specific Protein Y
<b>STMB</b>	Syncytiotrophoblast microvillous Membranes	<b>TZ</b>	Transformationszone
<b>STR</b>	Short Tandem Repeat	<b>uNK-Zellen</b>	Uterine natürliche Killerzellen
<b>TAT</b>	Thrombin-Antithrombin-Komplex	<b>uPA</b>	Plasminogen-Aktivator
<b>TCF7L2</b>	Transcription Factor 7-like 2	<b>UPA</b>	Ulipristalacetat
<b>TGF</b>	Transforming Growth Factor	<b>UTS</b>	Ullrich-Turner-Syndrom
<b>TIAR</b>	Tissue Injury and Repair	<b>UUS</b>	Undifferenziertes uterines Sarkom
<b>TIC</b>	Tumor-initiating Cell	<b>VCAM</b>	Vascular Cell Adhesion Molecule
<b>TIMP</b>	Tissue Inhibitor of Metalloproteinases	<b>VEGF</b>	Vascular endothelial Growth Factor
<b>TLR</b>	Toll-like Receptor	<b>VEGFR</b>	Vascular endothelial Growth Factor Receptor
<b>TNBC</b>	Triple negative Breast Cancer	<b>VIN</b>	Vulväre intraepitheliale Neoplasie
<b>TNF</b>	Tumornekrosefaktor	<b>VLP</b>	Virus-like Particles
<b>TPR</b>	Systemischer Widerstand	<b>vWF</b>	Von-Willebrand-Faktor
<b>TRADD</b>	TNFR-associated Death Domain	<b>vWTK</b>	Vorzeitige Wehentätigkeit
<b>TRAF</b>	TNF Receptor-associated Factor	<b>WGS</b>	Whole Genome Sequencing
<b>TRAIL R</b>	TNF-related Apoptosis-inducing Ligand Receptor	<b>Wnt</b>	Wingless Type
<b>TREG</b>	Regulatorische T-Zellen	<b>WNT 4</b>	Wingless-Type MMTV Integration Site Family Member 4
<b>TSH</b>	Thyroideastimulierendes Hormon	<b>WT 1</b>	Wilms-Tumor-Suppressorgen 1
		<b>ZTZ</b>	Zirkulierende Tumorzelle

# Anschriften

## Herausgeber

Prof. Dr. med. Achim **Rody**  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

PD Dr. med. Cornelia **Liedtke**  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

## Mitarbeiter

Dr. med. Thorben **Ahrens**  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

PD Dr. med. Ibrahim **Alkatout, M. A.**  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 24  
24105 Kiel

Prof. Dr. med. Richard **Berger**  
Marienhaus Klinikum St. Elisabeth Neuwied  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Friedrich-Ebert-Str. 59  
56564 Neuwied

PD Dr. med. Alexandra **Bielfeld**  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Klinik für Frauenheilkunde  
UniKID – Universitäres Kinderwunschzentrum  
Düsseldorf  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf

Dr. med. Verena **Boßung**  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

Dr. rer. nat. Karen **Bräutigam**  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Labor für Experimentelle Gynäkologische Onkologie  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

Prof. Dr. med. Sara Yvonne **Brucker**  
Universitätsklinikum Tübingen  
Department für Frauengesundheit  
Forschungsinstitut für Frauengesundheit  
Calwerstr. 7  
72076 Tübingen

Dr. med. Jakob **Doblinger**  
Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ambulanz für gynäkologische Endokrinologie und  
assistierte Reproduktion  
Müllner Hauptstraße 48  
5020 Salzburg  
Österreich

Prof. Dr. rer. nat. Matthias **Dürst**  
Universitätsklinikum Jena  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Abteilung Frauenheilkunde  
Funktionsbereich Gynäkologische Molekularbiologie  
Bachstr. 18  
07743 Jena

Prof. Dr. med. Tanja **Fehm**  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf

Dr. med. Michaela **Golic**  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow-Klinikum  
Klinik für Geburtsmedizin  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

Dr. med. Christoph **Grewe**  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Klinik für Frauenheilkunde  
UniKID – Universitäres Kinderwunschzentrum  
Düsseldorf  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. M.Sc. Georg **Griesinger**  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Sektion für Gynäkologische Endokrinologie und  
Reproduktionsmedizin  
Universitäres Kinderwunschzentrum Lübeck und  
Manhagen  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

Dr. med. Veronika **Günther**  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Haus 24  
Arnold-Heller-Str. 3  
24105 Kiel

Prof. Dr. med. Peyman **Hadji**  
Krankenhaus Nordwest  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Sektion Osteonkologie, Gynäkologische Endokrinologie  
und Reproduktionsmedizin  
Steinbacher Hohl 2-26  
60488 Frankfurt

Dr. med. Kerstin **Hagen**  
Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum  
Südost Rostock  
Universitätsfrauenklinik und Poliklinik  
Südring 81  
18059 Rostock

PD Dr. rer. nat. Eric **Hahnen**  
Universitätsklinikum Köln  
Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs  
Forschung Molekulare Gynäko-Onkologie  
Kerpener Str. 34  
50931 Köln

PD Dr. med. Lars **Hanker**  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Gynäkologisches Krebszentrum  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

Prof. Dr. med. Nadia **Harbeck**  
Brustzentrum der Universität München (LMU)  
Standorte Maistraße und Großhadern  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und  
Geburtshilfe  
Marchioninstr. 15  
81377 München

Prof. Dr. med. Wolfgang **Henrich**  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow Klinikum, Campus Mitte  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

Prof. Dr. med. Peter **Hillemanns**  
Medizinische Hochschule Hannover  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover

Dr. med. Friederike **Hoellen**  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

Dr. med. Bernadette **Jäger**  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf

Dr. med. Charlotte Marie **Jahnke**  
Universitäres Herzzentrum Hamburg GmbH (UHZ)  
Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg

Prof. Dr. med. Ingolf **Juhasz-Böss**  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und  
Reproduktionsmedizin  
Kirrberger Str. 100  
66424 Homburg

Dr. med. Carolin Isabelle **Kienast**  
Kliniken der Stadt Köln  
Frauenklinik  
Neufelder Str. 32  
51067 Köln

Prof. Dr. med. Ludwig **Kiesel**  
Universitätsklinikum Münster  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
48149 Münster

Prof. Dr. med. Günter **Köhler**  
Universitätsmedizin Greifswald  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ferdinand-Sauerbruch-Str. 1  
17475 Greifswald

PD Dr. rer. nat. Frank **Köster**  
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
 Campus Lübeck  
 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
 Labor für Experimentelle Gynäkologische Onkologie  
 Ratzeburger Allee 160  
 23538 Lübeck

Dr. phil. nat. Nina-Naomi **Kreis**  
 Universitätsklinikum Frankfurt  
 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
 Labor Geburtshilfe  
 Theodor-Stern-Kai 7  
 60596 Frankfurt

Prof. Dr. med. Jan-Steffen **Krüssel**  
 Universitätsklinikum Düsseldorf  
 Klinik für Frauenheilkunde  
 UniKID – Universitäres Kinderwunschzentrum  
 Düsseldorf  
 Moorenstr. 5  
 40225 Düsseldorf

PD Dr. med. Ioannis **Kyvernitakis**  
 Bürgerhospital Frankfurt  
 Frauenklinik  
 Nibelungenallee 37–41  
 60318 Frankfurt

Prof. Dr. Dr. h. c. Frank **Louwen**  
 Universitätsklinikum Frankfurt  
 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
 Funktionsbereich Geburtshilfe und Perinatalmedizin  
 Theodor-Stern-Kai 7  
 60596 Frankfurt

Prof. Dr. med. Michael **Ludwig**  
 Ludwig & Kollegen Diagnostikgesellschaft  
 Wollinstr. 23  
 24782 Büdelsdorf

Prof. Dr. med. Nicolai **Maass**  
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
 Haus 24  
 Arnold-Heller-Str. 3  
 24105 Kiel

Dr. med. Maike **Manz**  
 Asklepios Klinik Barmbek  
 Geburtshilfe und Pränatalmedizin  
 Rübenkamp 220  
 22307 Hamburg

Dr. rer. nat. Karin **Milde-Langosch**  
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
 Klinik und Poliklinik für Gynäkologie  
 Gynäkologisches Forschungslabor  
 Martinistr. 52  
 20251 Hamburg

Prof. Dr. rer. nat. Hans **Neubauer**  
 Universitätsklinikum Düsseldorf  
 Forschungslabore der Frauenklinik  
 Live Science Center  
 Merowingerplatz 1A  
 40225 Düsseldorf

PD Dr. rer. nat. Leticia **Oliveira-Ferrer**  
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
 Klinik und Poliklinik für Gynäkologie  
 Gynäkologisches Forschungslabor  
 Martinistr. 52  
 20246 Hamburg

Dr. med. Katharina **Prieske**  
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
 Klinik und Poliklinik für Gynäkologie  
 Martinistr. 52  
 20246 Hamburg

PD Dr. med. Kristin Katharina **Rall**  
 Universitäts-Frauenklinik, Department für  
 Frauengesundheit  
 Calwerstr. 7  
 72076 Tübingen

PD Dr. med. Kerstin **Rhiem**  
 Universitätsklinikum Köln  
 Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs  
 Kerpener Str. 34  
 50931 Köln

Andreas **Ritter**  
 Universitätsklinikum Frankfurt  
 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
 Labor Geburtshilfe  
 Theodor-Stern-Kai 7  
 60596 Frankfurt

Prof. Dr. med. Thomas **Römer**  
 Evangelisches Krankenhaus Köln-Weyertal  
 gemeinnützige GmbH  
 Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe  
 Weyertal 76  
 50931 Köln

Prof. Dr. med. Ekkehard **Schleußner**  
Universitätsklinikum Jena  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Abteilung Geburtshilfe  
Bachstr. 18  
07740 Jena

Prof. Dr. med. Barbara **Schmalfeldt**  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie  
Zentrum für Operative Medizin  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg

Univ.-Prof. Dr. med. Rita **Schmutzler**  
Universitätsklinikum Köln  
Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs  
Kerpener Str. 34  
50931 Köln

Dr. rer. nat. Silke **Schultz**  
Balinger Str. 98  
72459 Albstadt

Prof. Dr. med. Erich-Franz **Solomayer**  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und  
Reproduktionsmedizin  
Kirrberger Str. 100  
66424 Homburg

PD Dr. med. Johannes **Stubert**  
Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum  
Südstadt Rostock  
Universitätsfrauenklinik und Poliklinik  
Südring 81  
18059 Rostock

Prof. Dr. med. Petra **Stute**  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
Inselspital Bern Abt. für Gynäkologische Endokrinologie  
und Reproduktionsmedizin  
Effingerstrasse 102  
3010 Bern  
Schweiz

PD Dr. med. Stefan **Verlohren**  
Charite Campus Mitte  
Klinik für Geburtsmedizin  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

PD Dr. med. Linn **Wölber**  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg

Prof. Dr. med. Juping **Yuan**  
Universitätsklinikum Frankfurt  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Abteilung Molekularbiologie  
Theodor-Stern-Kai 7  
60596 Frankfurt

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....				19
<b>1.1</b>	<b>Evolution molekularer Analysetechniken in Gynäkologie und Geburtshilfe</b> .....	19	1.1.3	Molekulare Diagnostik in der Onkologie ..	20
	<i>K. Brätigam, F. Köster</i>		1.1.4	Tumorklassifikation, Prädiktion, zielgerichtete Therapie .....	24
1.1.1	Geschichtlicher Überblick .....	19	1.1.5	Literatur .....	25
1.1.2	Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik .....	19			
<b>2</b>	<b>Geburtshilfe</b> .....				27
<b>2.1</b>	<b>Molekulare Grundlagen der Befruchtung und Implantation</b> .....	27	<b>2.5</b>	<b>Molekulare Grundlagen von Wehentätigkeit und Geburt</b> .....	51
	<i>A. Bielfeld, C. Grewe, J.-S. Krüssel</i>			<i>E. Schleußner</i>	
2.1.1	Einleitung .....	27	2.5.1	Einleitung .....	51
2.1.2	Datenlage aus der Grundlagenforschung ..	27	2.5.2	Physiologie der Geburt .....	51
2.1.3	Molekulare Pathophysiologie .....	29	2.5.3	Geburt als inflammatorischer Prozess ...	52
2.1.4	Klinischer Bezug .....	31	2.5.4	Physiologie der myometrialen Kontraktionen .....	52
2.1.5	Therapeutische Ansätze .....	32	2.5.5	Endokrine Kontrolle der Wehenauslösung ..	53
2.1.6	Literatur .....	32	2.5.6	Klinischer Bezug .....	54
<b>2.2</b>	<b>Molekulare Pathophysiologie des Amnioninfektionssyndroms (AIS)</b> .....	33	2.5.7	Therapeutische Ansätze .....	54
	<i>K. Hagen, J. Stubert</i>		2.5.8	Literatur .....	55
2.2.1	Allgemeines zum Krankheitsbild .....	33	<b>2.6</b>	<b>Molekulare Grundlagen des vorzeitigen Blasensprungs</b> .....	55
2.2.2	Daten aus der Grundlagenforschung .....	34		<i>V. Boßung</i>	
2.2.3	Molekulare Pathophysiologie .....	36	2.6.1	Allgemeines zum Krankheitsbild .....	55
2.2.4	Klinischer Bezug .....	37	2.6.2	Datenlage aus der Grundlagenforschung ..	55
2.2.5	Therapeutische Ansätze .....	37	2.6.3	Molekulare Pathophysiologie .....	57
2.2.6	Literatur .....	38	2.6.4	Klinischer Bezug .....	60
<b>2.3</b>	<b>Molekulare Modelle der Präeklampsie</b> .....	39	2.6.5	Therapeutische Ansätze .....	60
	<i>S. Verlohren, M. Golic, W. Henrich</i>		2.6.6	Literatur .....	61
2.3.1	Allgemeines zum Krankheitsbild .....	39	<b>2.7</b>	<b>Molekulare Grundlagen der Frühgeburt</b> .....	61
2.3.2	Datenlage aus der Grundlagenforschung ..	39		<i>R. Berger, C. Kienast</i>	
2.3.3	Molekulare Pathophysiologie .....	41	2.7.1	Allgemeines zum Krankheitsbild .....	61
2.3.4	Klinischer Bezug .....	42	2.7.2	Datenlage aus der Grundlagenforschung ..	62
2.3.5	Therapeutische Ansätze .....	42	2.7.3	Molekulare Pathophysiologie .....	63
2.3.6	Literatur .....	43	2.7.4	Klinischer Bezug .....	66
<b>2.4</b>	<b>Molekulare Modelle des HELLP-Syndroms</b> .....	45	2.7.5	Therapeutische Ansätze .....	66
	<i>N.-N. Kreis, A. Ritter, J. Yuan, F. Louwen</i>		2.7.6	Literatur .....	67
2.4.1	Allgemeines zum Krankheitsbild .....	45	<b>2.8</b>	<b>Molekulare Physiologie der Laktation und Involution</b> .....	68
2.4.2	Datenlage aus der Grundlagenforschung ..	46		<i>M. Manz</i>	
2.4.3	Molekulare Pathophysiologie .....	48	2.8.1	Allgemeines .....	68
2.4.4	Klinischer Bezug .....	48	2.8.2	Datenlage aus der Grundlagenforschung ..	69
2.4.5	Therapeutische Ansätze .....	48	2.8.3	Klinischer Bezug .....	71
2.4.6	Literatur .....	50	2.8.4	Therapeutische Ansätze .....	73
			2.8.5	Ausblick: Genetik .....	73
			2.8.6	Literatur .....	74

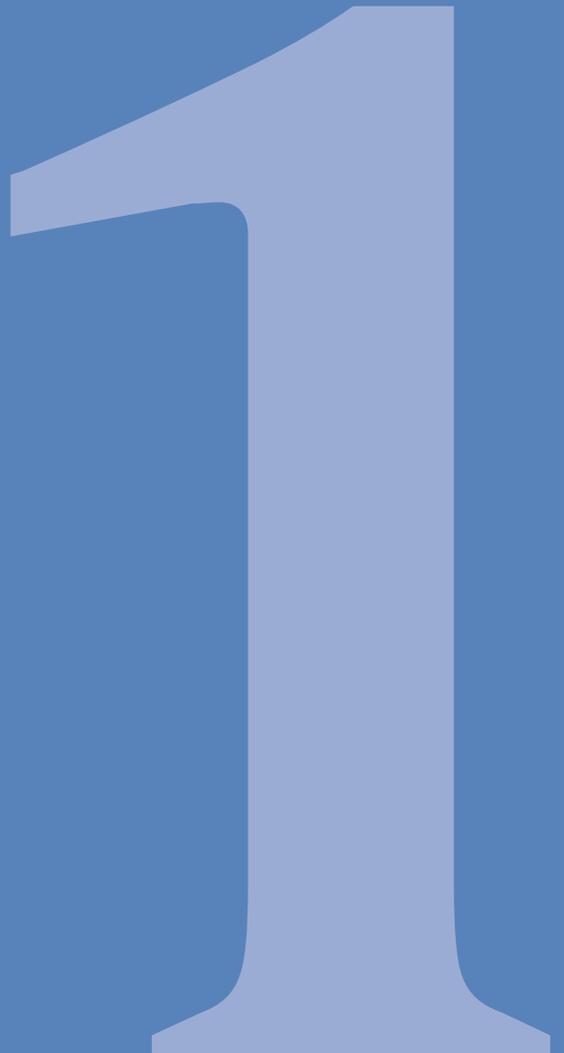
<b>3</b>	<b>Gynäkologie</b> .....	76		
<b>3.1</b>	<b>Molekulare Grundlagen des weiblichen Zyklus</b> .....	76	<b>3.5.3</b>	Molekulare Pathophysiologie .....
	<i>M. Ludwig</i>		<b>3.5.4</b>	Klinischer Bezug .....
3.1.1	Einleitung .....	76	<b>3.5.5</b>	Therapeutische Ansätze .....
3.1.2	Molekulare Grundlagen der Ovulation ...	76	<b>3.5.6</b>	Literatur .....
3.1.3	Vaskularisierung des Corpus luteum .....	78	<b>3.6</b>	<b>Molekulare Modelle für die Entstehung des Uterus myomatosus</b> .....
3.1.4	Induktion der Progesteronsekretion .....	79		<i>F. Hoellen</i>
3.1.5	Bone Morphogenetic Protein 15 (BMP-15)	79	3.6.1	Allgemeines zum Krankheitsbild .....
3.1.6	LH und hCG – austauschbare Moleküle? ..	79	3.6.2	Datenlage aus der Grundlagenforschung..
3.1.7	Klinischer Bezug und therapeutische Ansätze .....	80	3.6.3	Molekulare Pathophysiologie .....
3.1.8	Literatur .....	81	3.6.4	Klinischer Bezug .....
<b>3.2</b>	<b>Molekulare Grundlagen der Fertilisation und des ovariellen Überstimulationssyndroms</b> .....	82	3.6.5	Therapeutische Ansätze .....
	<i>J. Doblinger, G. Griesinger</i>		3.6.6	Literatur .....
3.2.1	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) .....	82	<b>3.7</b>	<b>Molekulare Grundlage für die Entstehung von Endometriumpolypen</b> .....
3.2.2	Fertilisierungsversagen .....	85		<i>T. Römer</i>
3.2.3	Literatur .....	87	3.7.1	Allgemeines zum Krankheitsbild .....
<b>3.3</b>	<b>Molekulare Grundlagen der Fehlbildungen des weiblichen Genitales – molekularbiologischer Background als Brücke zur Onkologie?</b> .....	88	3.7.2	Datenlage aus der Grundlagenforschung/ Pathophysiologie .....
	<i>K. K. Rall, S. Y. Brucker</i>		3.7.3	Klinischer Bezug .....
3.3.1	Allgemeines zum Krankheitsbild .....	88	3.7.4	Therapeutische Ansätze .....
3.3.2	Datenlage aus der Grundlagenforschung..	88	3.7.5	Literatur .....
3.3.3	Molekulare Pathophysiologie .....	90	<b>3.8</b>	<b>Molekulare Grundlagen gutartiger Ovarialtumoren</b> .....
3.3.4	Klinischer Bezug .....	97		<i>L. Hanker</i>
3.3.5	Therapeutische Ansätze .....	97	3.8.1	Allgemeines zum Krankheitsbild .....
3.3.6	Literatur .....	98	3.8.2	Datenlage aus der Grundlagenforschung/ Pathophysiologie .....
<b>3.4</b>	<b>Molekulare Ursachen des PCO-Syndroms</b> .....	100	3.8.3	Klinischer Bezug und therapeutische Ansätze .....
	<i>P. Stute</i>		3.8.4	Literatur .....
3.4.1	Allgemeines zum Krankheitsbild .....	100	<b>3.9</b>	<b>Molekulare Mechanismen der Menopause</b> .....
3.4.2	Datenlage aus der Grundlagenforschung..	100		<i>C. M. Jahnke, L. Kiesel</i>
3.4.3	Molekulare Pathophysiologie .....	101	3.9.1	Allgemeines .....
3.4.4	Klinischer Bezug .....	103	3.9.2	Datenlage aus der Grundlagenforschung..
3.4.5	Therapeutische Ansätze .....	104	3.9.3	Molekulare Pathophysiologie .....
3.4.6	Literatur .....	105	3.9.4	Klinischer Bezug .....
<b>3.5</b>	<b>Molekulare Modelle für die Entstehung der Endometriose</b> .....	107	3.9.5	Therapeutische Ansätze .....
	<i>T. Ahrens</i>		3.9.6	Literatur .....
3.5.1	Allgemeines zum Krankheitsbild .....	107		
3.5.2	Datenlage aus der Grundlagenforschung..	107		

<b>4</b>	<b>Gynäkologische Onkologie</b> .....	136
<b>4.1</b>	<b>Molekulare Modelle der Tumor- entstehung</b> .....	136
4.1.1	Mammakarzinom .....	136
	<i>N. Harbeck, C. Liedtke</i>	
	Allgemeines zum Krankheitsbild .....	136
	Datenlage aus der Grundlagenforschung .....	136
	Molekulare Pathophysiologie .....	138
	Klinischer Bezug .....	139
	Therapeutische Ansätze .....	139
	Literatur .....	140
4.1.2	Ovarialkarzinom .....	141
	<i>B. Schmalfeldt, K. Milde-Langosch, L. Oliveira-Ferrer</i>	
	Allgemeines zum Krankheitsbild .....	141
	Datenlage aus der Grundlagenforschung .....	141
	Molekulare Pathophysiologie .....	143
	Klinischer Bezug .....	145
	Therapeutische Ansätze .....	147
	Literatur .....	148
4.1.3	Zervixkarzinom .....	150
	<i>M. Dürst, P. Hillemanns</i>	
	Allgemeines zum Krankheitsbild .....	150
	Datenlage aus der Grundlagenforschung .....	150
	Molekulare Pathophysiologie .....	153
	Klinischer Bezug .....	154
	Therapeutische Ansätze .....	155
	Literatur .....	156
4.1.4	Endometriumkarzinom .....	156
	<i>I. Juhasz-Böss, E.-F. Solomayer</i>	
	Allgemeines zum Krankheitsbild .....	156
	Datenlage aus der Grundlagenforschung .....	157
	Molekulare Pathophysiologie .....	159
	Klinischer Bezug .....	161
	Therapeutische Ansätze .....	162
	Literatur .....	163
4.1.5	Vulvakarzinom/Vaginalkarzinom .....	164
	<i>L. Wölber, K. Prieske</i>	
	Allgemeines zum Krankheitsbild .....	164
	Datenlage aus der Grundlagenforschung .....	164
	Molekulare Pathophysiologie .....	167
	Klinischer Bezug .....	167
	Therapeutische Ansätze .....	169
	Literatur .....	169
4.1.6	Endometrialer Stromaknoten und stroma- le Sarkome .....	171
	<i>V. Günther, G. Köhler, N. Maass, I. Alkatout</i>	
	Allgemeines zum Krankheitsbild der Sarkome ..	171
	Grundlagenforschung und molekulare Patho- physiologie .....	174
	Klinischer Bezug und therapeutische Ansätze ..	175
	Literatur .....	176
<b>4.2</b>	<b>Molekulare Grundlagen, Prävention und Therapie erblicher gynäkologi- scher Tumorerkrankungen</b> .....	177
	<i>E. Hahnen, K. Rhiem, R. Schmutzler</i>	
4.2.1	Allgemeines zum Krankheitsbild .....	177
4.2.2	Datenlage aus der Grundlagenforschung ..	178
4.2.3	Molekulare Pathophysiologie .....	180
4.2.4	Klinischer Bezug .....	180
4.2.5	Therapeutische Ansätze .....	181
4.2.6	Ausblick .....	182
4.2.7	Literatur .....	182
<b>4.3</b>	<b>Molekulare Grundlagen der Metasta- sierung am Beispiel des Mamma- karzinoms</b> .....	183
	<i>T. Fehm, B. Jäger, H. Neubauer, S. Schultz</i>	
4.3.1	Allgemeines zum Krankheitsbild .....	183
4.3.2	Datenlage aus der Grundlagenforschung ..	184
4.3.3	Molekulare Pathophysiologie .....	185
4.3.4	Klinischer Bezug .....	186
4.3.5	Therapeutische Ansätze .....	186
4.3.6	Ausblick .....	188
4.3.7	Literatur .....	188
<b>4.4</b>	<b>Molekulare Grundlagen der Osteo- onkologie beim Mammakarzinom</b> ....	189
	<i>I. Kyvernitakis, P. Hadji</i>	
4.4.1	Allgemeines zum Krankheitsbild .....	189
4.4.2	Datenlage aus der Grundlagenforschung ..	189
4.4.3	Molekulare Pathophysiologie .....	190
4.4.4	Klinischer Bezug .....	192
4.4.5	Therapeutische Ansätze .....	193
4.4.6	Literatur .....	194
	<b>Sachverzeichnis</b> .....	196

# Kapitel 1

## Einleitung

- 1.1 Evolution molekularer Analysetechniken in Gynäkologie und Geburtshilfe 19



# 1 Einleitung

## 1.1 Evolution molekularer Analysetechniken in Gynäkologie und Geburtshilfe

K. Brütigam, F. Köster

### 1.1.1 Geschichtlicher Überblick

Mitte des 19. Jahrhunderts führten die Entdeckungen von Gregor Mendel zu der Auffassung, dass die Übertragung von Eigenheiten von einer Generation zur nächsten durch die Weitergabe von genetischem Material erfolgt. Im selben Jahrhundert wurden die Chromosomen beschrieben und 1910 von Thomas Hunt Morgan als Überträger der Erbanlagen definiert. Gleichzeitig wuchs die Ansicht, dass die genetische Vererbung nur über die Keimbahn möglich ist und im Laufe des Lebens erworbene Eigenschaften nicht vererbbar seien. Dass nur die Desoxyribonukleinsäure (DNA) und nicht Proteine als genetische Substanz infrage kam, wurde von Oswald Avery 1944 bewiesen. Nach der Regel von Edwin Chargaff von 1950 besteht die DNA aus 4 Nukleotidbasen, und die Häufigkeit von Adenin und Thymin sowie Cytosin und Guanin sind paarweise gleich. 1953 postulierten James Watson und Francis Crick eine Doppelhelix als Struktur der DNA.

Nach den Entdeckungen über die Beschaffenheit der DNA wurden wichtige technische Grundlagen zur Entwicklung der modernen Molekularbiologie geschaffen. 1969 wurden die bakteriellen Restriktionsenzyme entdeckt, mit denen die DNA an spezifischen Sequenzen fragmentiert werden kann. Ein wichtiger Fortschritt war 1977 die Technik der DNA-Sequenzierung. Parallel entwickelten Frederick Sanger die Desoxy-Methode sowie Allan Maxam und Walter Gilbert eine auf DNA-Spaltung beruhende Methode. Mit der Entwicklung der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) durch Kary Mullis 1983 unter Verwendung von thermostabilen Enzymen steht eine Methode zur Verfügung, mit der die Effizienz und die Sensitivität der molekularen Diagnostik in allen Bereichen verbessert werden konnte.

Die molekulare Diagnostik analysiert pathogene Mutationen in Proben von DNA oder RNA. Dadurch sollen Krankheiten entdeckt und diagnostiziert werden, Prognosen für die Patienten gestellt und die Wirksamkeit von Therapien vorhergesagt werden. Zudem wird die molekulare Diagnostik in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe bei der Präimplantationsdiagnostik (PID) und in der Pränataldiagnostik eingesetzt.

### 1.1.2 Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik

Wenn bei Paaren mit Kinderwunsch nach vielen Versuchen eine Schwangerschaft ausbleibt, können molekulare Ursachen vorliegen. Chromosomale Aneuploidien beim Embryo führen häufig zu einem frühzeitigen Abort. Seit 1989 ist die PID eine Möglichkeit, Embryonen in vitro zu untersuchen und geeignete Embryonen zu transferieren [7]. Die PID ist nur im Rahmen einer reproduktionsmedizinischen Behandlung möglich, bei der möglichst mehrere Eizellen pro Zyklus gewonnen werden, um sie in vitro zu befruchten (1978). Die chromosomale Analyse der Embryonen wird z. B. nach der Entnahme einiger Zellen des Trophoektoderms im Blastozystenstadium durchgeführt, während die Embryonen weiter kultiviert werden oder in der Zwischenzeit kryokonserviert sind. Bei der molekularen Analyse von embryonalen Zellen können chromosomale Aberrationen und genetisch pathologische Prädispositionen, die vom elterlichen Genom abstammen, erkannt werden. Diese Untersuchungen werden mit dem Ziel durchgeführt, mit geeigneten Embryonen eine Schwangerschaft zu erzielen.

Die **rechtlichen Grundlagen** der PID unter Berücksichtigung ethischer Aspekte wurden in Deutschland durch die Novellierung des Embryonenschutzgesetzes im Jahre 2011 geregelt. Für die Durchführung einer PID „...bedarf es des hohen Risikos einer schwerwiegenden Erbkrankheit oder der hohen Wahrscheinlichkeit einer Tot- oder Fehlgeburt gemäß § 3a II ESchG“. Zudem ist die schriftliche Einwilligung der Frau nach umfassender Aufklärung und Beratung sowie die Zustimmung einer interdisziplinär zusammengesetzten Ethikkommission vonnöten.

### Techniken

Untersuchungen während einer Schwangerschaft werden an embryonalen Zellen durchgeführt, die aus einer **Amniozentese** (1966) oder einer **Chorionzottenbiopsie** (1983) sowie durch die **Punktion der Nabelschnur** (1990) gewonnen werden können. Diese Methoden sind jeweils mit einem Abortrisiko verbunden. Heutzutage kann mit aktuellen hochsensitiven Methoden auch DNA aus fetalen Zellen oder frei zirkulierende DNA untersucht werden, die zu einem geringen Anteil im mütterlichen Blut zu finden ist.

Die Techniken zur Entdeckung genetischer Erkrankungen eines Kindes für Schwangere haben sich in den letzten Jahrzehnten stetig weiterentwickelt.

Hin Tijo und Albert Levan belegten 1956 die exakte Anzahl der menschlichen Chromosomen mit 46 – bestehend aus 22 Autosomenpaaren sowie den geschlechtsbestimmenden Gonosomen XX (weiblich) oder XY (männlich) – und legten die Basis für die klassische Zytogenetik. Mit

der **Trypsin-Giemsa-Bandenfärbung** Anfang der 1970er Jahre gelang es, die Chromosomen und ihre Abschnitte mit einer Auflösung von 4–10 Megabasen im kondensierten Zustand während der Metaphase zu identifizieren.

In den 1980er Jahren wurde es mit der Einführung der **Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)** möglich, Chromosomen farblich darzustellen, und seit 1999 erlaubt die Methode des „**Multicolor Banding**“ auch kleinere chromosomale Abschnitte anhand der Färbungen erkennbar zu machen. Dazu werden Fluorochrom-markierte DNA-Sonden mit Metaphasenpräparaten auf Objektträgern hybridisiert. In der praktischen Anwendung können numerische Aberrationen detektiert werden, zu denen lebensfähige Aneuploidien wie die Trisomie 21 gehören oder zumeist letale Monosomien, die den Verlust eines Chromosoms aufweisen bzw. letale Polyploidien mit der Vervielfachung des gesamten Chromosomensatzes. Auch Duplikationen, Deletionen, Inversionen und Translokationen innerhalb und zwischen den Chromosomen können mit der modernen FISH-Technik effizient detektiert werden.

Eine höhere Auflösung bei der chromosomalen Diagnostik bietet die **vergleichende genomische Hybridisierung (Comparative genomic Hybridization, CGH; 1992)**. Für diese Methode werden die zu untersuchende DNA und eine gesunde Kontroll-DNA mit unterschiedlichen Farben markiert. Bei der kompetitiven Hybridisierung der 2 gefärbten DNAs mit einem Kontrollgenom werden Aberrationen erkannt, wenn in betroffenen Bereichen eine der Farben überwiegt. Bei einer Array-CGH werden die beiden DNAs an immobilisierte Oligonukleotide auf der Glasoberfläche eines Objektträgers hybridisiert. Bei entsprechend hoher Anzahl können die Oligonukleotide das gesamte Genom repräsentieren [16].

Bei einem nicht invasiven Pränataltest zur Entdeckung von Trisomie 21 aus zellfreier fetaler DNA im mütterlichen Blut wird eine **Next-Generation-Sequencing (NGS)-Methode** verwendet. Bei dieser Methode wird ein statistischer Vergleich der Mengen von mütterlichen und fetalen DNA-Abschnitten für Chromosom 21 durchgeführt und führt im Falle einer Abweichung zum Verdacht auf eine Trisomie 21 [24].

Monogenetische Erkrankungen mit bekannten Sequenzabweichungen können in der PID und der Pränataldiagnostik erkannt werden. Häufig untersuchte Prädispositionen für schwerwiegende Krankheiten sind Mukoviszidose, spinale Muskeldystrophie, Chorea Huntington, fragiles X-Syndrom und myotone Dystrophie. Ein Grenzfall in der Diskussion um die Ethik bei der Pränataldiagnostik ist die Untersuchung von Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2, welche ursächlich für ein früheres Auftreten von familiär bedingtem Brust- und Eierstockkrebs sein können. Diskutabel ist, ob in diesen Fällen eine Prädisposition zu einer schwerwiegenden Krankheit vorliegt, weil ungewiss ist, wann die Erkrankung eintritt und ob sie das Leben bedroht.

Traditionelle Nachweismethoden für monogenetische Krankheiten mit Punktmutationen sind die Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus (RFLP) oder PCR-basierten Techniken. Heute wird für die Aufklärung von Mutationen i. d. R. die **automatische DNA-Sequenzierung** eingesetzt. Diese Methode bietet eine hohe Genauigkeit in der Analyse bekannter monogenetischer Ursachen, ist jedoch ein relativ aufwendiges Verfahren. Eine Sequenzierung mit NGS wird aufgrund der Hochdurchsatzfähigkeit in Zukunft die effizientere Methode darstellen. Insbesondere können mit NGS Krankheiten besser untersucht werden, für die eine Vielzahl von veränderten Genen ursächlich ist.

### 1.1.3 Molekulare Diagnostik in der Onkologie

Die Entstehung von Tumoren vollzieht sich nach dem im Jahre 2000 publizierten Modell von Hanahan und Weinberg [6] aus einem logischen Netzwerk von 6 notwendigen Stufen zellulärer Fehlentwicklung. Die 6 Stufen beruhen auf zahlreichen genetischen Punktmutationen, gefolgt von chromosomalen Veränderungen. 2011 wurde das Modell um die 4 Punkte Energiehaushalt, Entzündung, Abwehr einer Immunantwort sowie die genomische Instabilität und Mutationen erweitert [5]. Die genomische Instabilität und Mutationen sind im Verlauf der Tumorgenese die treibende Kraft. Mutierte oder verändert exprimierte „Driver“-Gene bewirken dabei einen selektiven Wachstumsvorteil. Diese Mutationen betreffen die 3 Kernprozesse, die das Zellwachstum regulieren: Zelldifferenzierung, Zellüberleben und Aufrechterhaltung der genomischen Stabilität [26]. In genomweiten Sequenzanalysen wurden für bestimmte Tumoren die charakteristischen Anzahlen proteinverändernder Mutationen identifiziert. In Mammakarzinomen wurden durchschnittlich 33, in Ovarialkarzinomen 42 und in Endometriumkarzinomen 49 solcher Mutationen ermittelt [26].

Somatische Mutationen führen zu Proteinen mit veränderter Aminosäuresequenz, die als immunogene Antigene wirken und somit das Immunsystem aktivieren können. Kürzlich wurde beschrieben, dass eine Immuntherapie mit PD-1-Antikörpern (Programmed-Cell-Death-1-Antikörpern) zur Blockade der Interaktion des PD-1-Rezeptors mit seinem Liganden PD-L1 nur bei Tumoren mit defektem Mismatch-Reparaturmechanismus wirkt. Eine mögliche Erklärung ist, dass aufgrund der stark erhöhten Mutationsrate in Mismatch-Reparaturdefizienten Tumoren die Neo-Antigen-Erkennung durch das Immunsystem verstärkt auf veränderte Proteine reagiert [11].

Bei der onkologischen Diagnostik bilden daher die Detektion von Mutationen in Form von Punktmutationen oder chromosomalen Veränderungen unter Einsatz einer Vielzahl molekularbiologischer Techniken die Grundlage für die Diagnose, Prognose und Therapie von Tumoren.