

Aus der Abteilung Gastroenteropathologie
(Prof. Dr. med. L. Füzesi)
im Zentrum Pathologie und Rechtsmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Chromosomale Veränderungen von Hirnmetastasen klarzelliger Nierenzellkarzinome

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Martin David Nischwitz
aus
Marburg
Göttingen 2009

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichtstatter: Prof. Dr. med. L. Füzesi

II. Berichtstatter/in: Priv.Doiz. Dr. rer. nat. P. Burfeind

III. Berichtstatter/in: Prof. Dr. med. M. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Juni 2010

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1 Einleitung	4
1.1 Nierenzellkarzinome	4
1.2 Hirnmetastasen	8
1.3 Chromosomale Aberrationen klarzelliger Nierenzellkarzinome und deren Metastasen	10
1.4 Chromosomale Aberrationen von Hirnmetastasen	11
1.5 Einfluss chromosomaler Aberrationen klarzelliger Nierenzellkarzinome auf den klinischen Verlauf	12
1.6 Transformation normaler Zellen in maligne Tumore	12
1.7 Komparative genomische Hybridisierung	13
1.8 Zielsetzung dieser Dissertation	14
2 Material und Methoden	15
2.1 Patientenkollektiv	15
2.2 Material	16
2.3 Methoden	20
2.3.1 Komparative Genomische Hybridisierung	20
2.3.2 Agarose-Gelelektrophorese von DNS	22
2.3.3 Durchführung der Agarose-Gelelektrophorese	22
2.3.4 Photometrische DNS-Konzentrationsbestimmung	23
2.3.5 Gewinnung genomischer Tumor-DNS aus Paraffinblöcken	24
2.3.6 Gewinnung genomischer Referenz-DNS	27
2.3.7 Nick-Translation	27
2.3.8 Hybridisierung	31

2.3.9	Detektion	32
2.3.10	Digitalisierung der Metaphasenchromosomen	34
2.3.11	Auswertung	35
2.4	Beschreibung der CGH-Daten	36
2.4.1	Nomenklatur	36
2.4.2	Kritische Bereiche	37
2.4.3	Darstellung der CGH-Ergebnisse	37
2.5	Literaturrecherche	37
2.6	Datentransformation	39
2.7	Statistische Auswertung	39
2.7.1	Graphische Darstellung der gewonnenen Ergebnisse	40
2.7.2	Korrelation von CGH-Ergebnissen und Intervall bis zum Auftreten der Hirnmetastase	40
3	Ergebnisse	41
3.1	Klinische Angaben zu den untersuchten Hirnmetastasen	41
3.2	Tumorstaging und Tumorgrading der untersuchten Primärtumore	42
3.3	Ergebnisse der Primärtumore	43
3.3.1	Auswertung nach Chromosomenbanden	43
3.3.2	Auswertung nach Chromosomenarmen	44
3.4	Ergebnisse der Hirnmetastasen	45
3.4.1	Auswertung nach Chromosomenbanden	45
3.4.2	Auswertung nach Chromosomenarmen	46
3.5	Vergleich der Ergebnisse der Hirnmetastasen mit den Ergebnissen der Primärtumore	47
3.6	Korrelation chromosomaler Aberrationen mit dem rezidivfreien Überleben	48
4	Diskussion	51
4.1	Kritische Betrachtung der Komparativen Genomischen Hybridisierung	52
4.2	Kritische Betrachtung der manuellen Auswertung der CGH-Ergebnisse	53
4.3	Kritische Betrachtung der Ergebnisse	54
4.3.1	Interpretation der Ergebnisse mit unterschiedlicher Auflösung	58

4.4	Kritische Betrachtung der chromosomalen Veränderungen auf 18q, 9q34 und 17q und deren Einfluss auf das rezidivfreie Überleben . . .	59
4.4.1	Chromosom 18q	59
4.4.2	Chromosom 9q34	60
4.4.3	Chromosom 17q	61
4.5	Ausblick	63
5	Zusammenfassung	65
6	Literaturverzeichnis	68
7	Abbildungsverzeichnis	85
8	Tabellenverzeichnis	86
A	Anhang	88
A.1	Ergebnisse der statistischen Auswertung nach Chromosomenarmen .	89
A.2	Ergebnisse der statistischen Auswertung nach Chromosomenbanden	91
A.3	CGH-Ergebnisse der untersuchten Hirnmetastasen	99
A.4	CGH-Ergebnisse der verwendeten Primärtumore	105

Abkürzungsverzeichnis

A	Adenin
abl	Abelson
Agarose-LE	<i>Agarose-low electroendosmosis</i>
Aqua bidest.	Aqua bidestillata
bcl-2	B-cell lymphoma 2
bp	Basenpaare
CCD	Charge-coupled Device
CGH	<i>Comparative Genomic Hybridization,</i> Komparative Genomische Hybridisierung
DAPI	4,6-Diamidino-2-phenylindol
dATP	Desoxyadenosintriphosphat
dCTP	Desoxycytidintriphosphat
dGTP	Desoxyguanosintriphosphat
dim	<i>diminished</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DNAse I	Desoxyribonuklease I
DNS	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphat
dTTP	Desoxythymidintriphosphat
dUTP	Desoxyuridintriphosphat

EcoRI	Escherichia coli RI
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EGFR	<i>epidermal growth factor receptor</i>
enh	<i>enhanced</i>
FDR	<i>false discovery rate</i>
FITC	Fluoresceinisothiocyanat
Fluorescein Avidin DCS	<i>Fluorescein Avidin D cell sorting</i>
HER2/neu	<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>
HCl	Salzsäure (Chlorwasserstoff)
ISCN	International System for Human Cytogenetic Nomenclature
LOH	<i>loss of heterocycosity</i>
Mb	Megabasen
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	Medical Subject Heading
NaCl	Kochsalz (Natriumchlorid)
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NCI	National Cancer Institute
NLM	United States National Library of Medicine
rev ish	<i>Reverse-in-situ-Hybridization</i>
rpm	<i>revolutions per minute</i>
SSC	<i>Saline Sodium Citrate</i>
T	Thymin
TBE	Tris/Borat/EDTA
TNM	Tumor, Nodes, Metastasis

Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan
TRITC	Tetramethylrhodamin-5-(6)-isothiocyanat
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
UV	Ultraviolettstrahlung
VHL	von-Hippel-Lindau
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Nierenzellkarzinome

Nierenzellkarzinome treten mit einem Anteil von 1,9% aller malignen Tumore und weltweit 208.000 Neuerkrankungen relativ selten auf (Parkin et al., 2005). Die jährliche Neuerkrankungsrate maligner Erkrankungen der Niere in Deutschland wird für Männer auf 21,4 und für Frauen auf 9,9 Fälle pro 100.000 für den Zeitraum 2004 geschätzt. Zwischen 1980 und 2004 konnte ein deutlicher Anstieg der Inzidenz für beide Geschlechter in Deutschland verzeichnet werden, bei Männern hat sich die Inzidenz in diesem Zeitraum fast verdoppelt (Batzler et al., 2008). Seit 1990 ist die Mortalität bei beiden Geschlechtern rückläufig, für Männer liegt sie bei 8,1 und für Frauen bei 3,3 Fällen pro 100.000 (Batzler et al., 2008). Ab dem 55. Lebensjahr kommt es bei beiden Geschlechtern zu einem deutlichen Anstieg der Inzidenz sowie der Mortalität (Batzler et al., 2008). Für Deutschland wird die jährliche Neuerkrankungsrate auf 10.750 Neuerkrankungen bei Männern und 6.500 bei Frauen geschätzt (Batzler et al., 2008). In 2004 starben in Deutschland 4.140 Männer und 1.987 Frauen an einer malignen Erkrankung der Niere (Batzler et al., 2008).

Nierenzellkarzinome können sporadisch sowie als hereditäre Form auftreten. Die häufigste hereditäre Form ist assoziiert mit dem von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL-Syndrom), bei dem es vor allem zur Entstehung klarzelliger Nierenzellkarzinome kommt (Lamiell et al., 1989). Diese treten aufgrund der vorliegenden Keimbahnmutation gehäuft bilateral und multizentrisch auf. Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnose ist daher deutlich niedriger als bei sporadischen Tumorerkrankun-

gen. Dies lässt sich u.a. mit der two-hit-Theorie¹ von Alfred G. Knudson erklären (Knudson, 1971). In molekularzytogenetischen Untersuchungen von hereditär und sporadisch aufgetretenen klarzelligem Nierenzellkarzinomen konnte als herausragende Veränderung ein Verlust genetischen Materials durch Translokation oder Deletion auf dem kurzen Arm jeweils eines Chromosoms 3 (3p) nachgewiesen werden (Kovacs et al., 1997).

Risikofaktoren für das Auftreten eines Nierenzellkarzinoms sind Tabakabusus, ein hoher Body-mass-index, vor allem bei Frauen, und Hypertonie (Dhote et al., 2000; Flaherty et al., 2005; Mellempgaard et al., 1995). Als weitere Risikofaktoren gelten die Einnahme von Amphetaminen bei Männern sowie die Exposition gegenüber Schwermetallen und chlorierten Lösungsmitteln (Mellempgaard et al., 1995; Pesch et al., 2000). Protektive Faktoren für Frauen sind die Einnahme von oralen Kontrazeptiva und ein moderater Alkoholkonsum. Ein positiver Effekt von Alkohol bei Männern konnte nicht nachgewiesen werden (Dhote et al., 2000).

Typische Lokalisationen einer möglichen Metastasierung sind nach Wagle und Scal (1970) die Lunge (43,7%), Knochen (21,5%), Leber (15,2%) und Gehirn (6,0%). Es zeigte sich außerdem, dass 15,2% der Nierenzellkarzinome lymphogen metastasieren (Wagle und Scal, 1970).

Nierenzellkarzinome werden heute dank Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie vermehrt in Frühstadien diagnostiziert. Die Rate von inzidentell diagnostizierten Nierenzellkarzinomen liegt bei bis zu 40% (Figlin, 1999; Oberneder et al., 2003). Für die Diagnose von Hirnmetastasen wird zum Einsatz der Magnetresonanztomographie geraten, da diese die sensitivere Methode gegenüber der Computertomographie darstellt (Griffin et al., 2007).

¹ Diese Theorie besagt, dass bei hereditären Tumorerkrankungen bereits seit Geburt eine für die Tumorentstehung relevante genetische Veränderung vorliegt und eine zweite im Verlauf erworben wird. Bei sporadischen Tumorerkrankungen müssen dagegen beide genetischen Veränderungen im Verlauf erworben werden, damit es zur Entstehung eines Tumors kommt. Sporadische Tumore treten daher später als hereditäre auf.

Als Therapie der Wahl gilt die totale Nephrektomie mit Entfernung der umgebenden Fettkapsel, der Gerota-Faszie sowie der regionären Lymphknoten (Fischer, 1999; Foley et al., 1952; Ljungberg et al., 2007). Diese führt zu einer signifikanten Verlängerung der 3-, 5- und 10-Jahresüberlebensrate (Chen et al., 2007). Tumore bis 4 cm Größe, ein bilateraler Tumorbefall, eine eingeschränkte Nierenfunktion bzw. das Fehlen der zweiten Niere stellen eine Indikation zur organerhaltenden Operation dar. Die organerhaltende Therapie erreicht eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 80-98 % (Fischer, 1999).

Die medikamentöse Therapie ist indiziert bei bereits metastasierten Primärtumoren als palliative Therapie sowie als adjuvante Therapie nach Resektion des Primärtumors und bestehenden Risikofaktoren wie Lymphknotenmetastasen (Fischer, 1999; Ljungberg et al., 2007). Interleukin-2 und Interferon-alpha-2a in Kombination mit 5-Fluoruracil gelten als wirksame Immunchemotherapie, welche die bei Nierenzellkarzinomen bekannte Multi-drug-resistance durchbrechen kann (Fischer, 1999). Eine alleinige Chemotherapie ist bei metastasierten Nierenzellkarzinomen nicht empfohlen, dagegen kann eine Immuntherapie in dieser Situation nützlich sein (Ljungberg et al., 2007).

Zur Abschätzung der Prognose ist die Unterscheidung zwischen inzidentell diagnostizierten und symptomatischen Nierenzellkarzinomen nötig. Sonographisch diagnostizierte inzidentelle Nierenzellkarzinome sind signifikant kleiner, befinden sich in einem niedrigeren Tumorstadium, besitzen eine günstigere Differenzierung und haben seltener Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen. Sie haben außerdem eine signifikant bessere Überlebenszeit (Siemer et al., 2000).

Die Prognose eines Nierenzellkarzinom ist abhängig vom genauen Staging und Grading des Primärtumors sowie der sarkomatoiden Differenzierung. Staging und Grading gelten als wichtigste unabhängige Faktoren zur Beurteilung der Prognose (Ficarra et al., 2002; Gudbjartsson et al., 2005; Moch et al., 2000).

Eine radikale Nephrektomie führt zu einer signifikant verbesserten 3-, 5- und 10-Jahresüberlebensrate (Chen et al., 2007). Die 5-Jahresüberlebensrate nach totaler

Nephrektomie klarzelliger Nierenzellkarzinome ist mit 68,9% die niedrigste aller Nierenzellkarzinomtypen (Cheville et al., 2003). Mit der Diagnose von Fernmetastasen sinkt die 5-Jahresüberlebensrate auf 5-10% und die 10-Jahresüberlebensrate auf 0-7% (Ficarra et al., 2002).

Als wichtigstes Kriterium für die Einschätzung der Prognose gilt die Länge des Zeitintervalls zwischen der Diagnose des Primärtumors und dem Auftreten der Hirnmetastase, da diese als Indikator für die Tumorverdoppelungszeit gilt (Pomer et al., 1997). Ein die Prognose negativ beeinflussender Faktor ist das Vorliegen von weiteren Metastasen, wobei Patienten mit Lungenmetastasen eine bessere Prognose haben als Patienten mit Leber- oder Knochenmetastasen (Maldazys und deKernion, 1986). Die Lokalisation zerebraler Metastasen, supra- bzw. infratentoriell und cerebral bzw. cerebellär, scheint dagegen keinen Einfluss auf die Prognose zu haben. Als weitere prognostisch wichtige Faktoren gilt das Alter des Patienten bei Diagnosestellung (< 50 vs. > 50), die Anzahl der Hirnmetastasen (< 3 vs. > 3), der Allgemeinzustand des Patienten (Karnofski-Index¹ < 70 vs. > 70) sowie das Vorliegen neurologischer Defizite (Pomer et al., 1997).

Nierenzellkarzinome werden heutzutage nach der WHO² in zehn histologische Gruppen unterteilt (Eble 2004):

- Klarzellige Nierenzellkarzinome
- Multilokulär klarzellige Nierenzellkarzinome
- Papilläre Nierenzellkarzinome
- Chromophobe Nierenzellkarzinome
- Karzinome der Sammelrohre

1 Eigentlich *Karnofsky performance status scale* genannt, ermöglicht die Bewertung der Aktivität, Selbstbestimmung und Selbstversorgung von Patienten, 100 = Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit, 70 = Selbstversorgung, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich, 0 = Tod (Karnofsky und Burchenal 1949)

2 World Health Organization

- Medulläre Nierenzellkarzinome
- Nierenzellkarzinome mit Xp11-Translokation
- mit Neuroblastomen assoziierte Nierenzellkarzinome
- Muzinös tubuläre und Spindelzellkarzinome
- unklassifizierbare Nierenzellkarzinome.

Mit 75 % aller Nierenzellkarzinome ist dabei der klarzellige Typ der häufigste (Lopez-Beltran et al., 2006). Klarzellige Nierenzellkarzinome kommen in 95 % der sporadischen Fälle vor, können aber auch mit familiären Syndromen wie dem VHL¹-Syndrom assoziiert sein. Sie neigen bereits in frühen Stadien zu Gefäßeinbrüchen und Fernmetastasierungen (Mai et al., 2001).

1.2 Hirnmetastasen

Die genaue Inzidenz von Hirnmetastasen, unabhängig vom Ursprung des Primärtumors, ist unklar. Im Gegensatz zur gleichbleibenden Inzidenz von Primärtumoren und ihrer sinkenden Mortalität scheint die Inzidenz von Hirnmetastasen anzusteigen (Gavrilovic und Posner, 2005). Smith et al. (1998) erklären die steigende Inzidenz von Tumoren im Zentralnervensystem mit einer verbesserten Bildgebung. Eine adjuvante Chemotherapie verlängert durch gutes systemisches Ansprechen das Überleben der Patienten und führt bei fehlender Wirksamkeit im Zentralnervensystem zu einer erhöhten Inzidenz von Hirnmetastasen bei diesen Patienten (Bendell et al., 2003; Paterson et al., 1982).

Das Auftreten von Hirnmetastasen gilt als Terminalstadium in der Behandlung von Nierenzellkarzinomen. In der Reihenfolge der absoluten Häufigkeiten der Hirnmetastasierung belegt das Nierenzellkarzinom hinter dem Bronchialkarzinom und dem Mammakarzinom noch vor den gastrointestinalen Karzinomen den dritten

1 von-Hippel-Lindau

Platz. Sektionsstatistiken führen das Nierenzellkarzinom hinter dem malignen Melanom mit 11 % auf Platz zwei (Pomer et al., 1997). Barnholtz-Sloan et al. (2004) konnten eine Inzidenz von 6,5 % für Hirnmetastasen von Nierenzellkarzinomen dokumentieren.

Hirnmetastasen von Nierenzellkarzinomen treten solitär und unregelmäßig in allen Bereichen des Groß- und Kleinhirns auf. Eine bevorzugte Region konnte nicht gefunden werden (Pomer et al., 1997). In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass Hirnmetastasen von Nierenzellkarzinomen häufiger bei Männern als bei Frauen auftreten (Barnholtz-Sloan et al., 2004; Harada et al., 1999).

Das Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und einer Hirnmetastasierung liegt im Median zwischen 15 Monaten und 5,2 Jahren, wobei einzelne Metastasen bereits nach einem Monat oder erst 20 Jahre nach Diagnose des Primärtumors auftreten können (Shuto et al., 2006).

Eine Hirnmetastasierung wird bei den meisten Patienten durch typische Symptome wie Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, Lähmungserscheinungen und psychische Veränderungen, welche durch ein perifokales Ödem und dadurch steigenden Hirndruck entstehen, symptomatisch (Pomer et al., 1997).

Die chirurgische Therapie von Hirnmetastasen gilt als Therapie der Wahl bei Patienten mit einer günstigen Prognose und einer solitären Hirnmetastase. Liegt die Metastase in einem weniger sensitiven Bereich, kann die chirurgische Therapie unter kurativem Ansatz erfolgen. Patienten in einem palliativen Stadium sollten zur Verlängerung des symptomfreien Intervalls ebenfalls einer chirurgischen Therapie unterzogen werden (Pomer et al., 1997). Bei nichtresektablen symptomatischen Hirnmetastasen sollten Patienten eine stereotaktische Einzelbestrahlung mit anschließender Nachbestrahlung erhalten (Ljungberg et al., 2007; Pomer et al., 1997).

Als Methode der Wahl bei Vorliegen multipler zerebraler Metastasen und einer ungünstigen Gesamtprognose gilt die Ganzhirnbestrahlung (Astner et al., 2008)

Da das Vorliegen einer Hirnmetastase zu raschem Handeln zwingt, sollte bei systemischer Metastasierung die Therapie der Hirnmetastase vor der systemischen Therapie erfolgen (Pomer et al., 1997).

1.3 Chromosomale Aberrationen klarzelliger Nierenzellkarzinome und deren Metastasen

In einer Metaanalyse von 195 ausschließlich mittels CGH gewonnener Ergebnisse von Nierenzellkarzinomen zeigten sich in abnehmender Häufigkeit Zugewinne auf den Chromosomen 7, 5q31, 8q23q24, 20, 17q, 1qter, 3q, 12 und 16 (Baudis, 2007). Die häufigsten Verluste dieser Metaanalyse fanden sich in abnehmender Häufigkeit auf den Chromosomen 3p, 14q, 6q, 1p, 9, 8p, 13q, 17p, 18q, 2, 4 und 10 (Baudis, 2007).

Bei sporadisch entstandenen sowie VHL-Syndrom-assoziierten klarzelliger Tumoren kommt es zu einem Verlust auf dem kurzen Arm des Chromosoms 3 oder zu unbalancierten chromosomalen Translokationen (3;5, 3;6, 3;8, 3;11) (Bodmer et al., 2002; Cohen et al., 1979; Pathak et al., 1982). Dies betrifft den Abschnitt 3p12 bis 3p26, in dem das VHL-Gen lokalisiert ist (3p25.3) (Bodmer et al., 2002). Ein Verlust im Bereich zwischen 3p14.2 bis 3p25 konnte in 96 % hereditärer klarzelliger Nierenzellkarzinome gefunden werden (Sükösd et al., 2003).

Neben dem häufigsten Verlust auf dem kurzen Arm von Chromosom 3 konnten in klarzelliger Nierenzellkarzinomen Verluste auf den Chromosomen 9, 10, 14 und ein Zugewinn auf Chromosom 5 nachgewiesen werden (Gunawan et al., 2001; Junker et al., 2003).

Publikationen, welche chromosomale Veränderungen von Nierenzellkarzinommetastasen zeigen, finden sich äußerst selten. Junker et al. (2003) untersuchten 40 Lungenmetastasen von Nierenzellkarzinomen mittels CGH¹ und fanden als

¹ *Comparative Genomic Hybridization*, Komparative Genomische Hybridisierung

häufigste Veränderungen Verluste auf den Chromosomen 3p, 8p, 9/9q, 14 und 18q sowie Zugewinne auf den Chromosomen 5/5q, 7 und 12 (Junker et al., 2003).

In einer Studie über Knochenmetastasen von Nierenzellkarzinomen untersuchten Junker et al. (2004) 31 Metastasen und fanden als häufigste Veränderungen Verluste auf den Chromosomen 3p, 6, 8p, 9, 14q und 18 sowie Zugewinne auf den Chromosomen 5, 8q und 17.

Die Untersuchung von Metastasen unterschiedlicher Lokalisation zeigte die häufigsten Zugewinne auf den Chromosomen 1, 5, 16, 17, 19, 20 und 22. Die häufigsten Verluste fanden sich auf den Chromosomen 3, 9, 14 und Y (Gronwald et al., 1997).

Bissig et al. (1999) untersuchten 32 Metastasen unterschiedlichster Lokalisationen und fanden als häufigste Veränderungen Verluste auf den Chromosomen 3p, 4q, 6q, 8p, und 9p. Die häufigsten Zugewinne fanden sich auf den Chromosomen 17q und Xq.

1.4 Chromosomale Aberrationen von Hirnmetastasen

Publikationen, welche große Fallzahlen mittels CGH untersuchten, fanden sich äußerst selten. Petersen et al. (2000) untersuchten 40 Hirnmetastasen solider Tumore und fanden dabei als häufigste Veränderungen Zugewinne auf den Chromosomen 8q24, 17q24q25, 20q13, 1q23 und 7p12. Die meisten Verluste fanden sich auf den Chromosomen 4q26, 4q22, 5q21, 9q21, 17p12, 4q32q34, 10q21, 10q23q24 und 18q21q22 (Petersen et al., 2000).

Publikationen, welche Hirnmetastasen von klarzelligem Nierenzellkarzinomen mittels CGH untersuchten, konnten bis zum Abschluss dieser Dissertation nicht gefunden werden. Petersen et al. (2000) untersuchten 4 Hirnmetastasen von Tumoren der Niere und fanden dabei als häufigste Veränderungen Verluste auf 3p und 14q sowie Zugewinne auf 5q (Petersen et al., 2000).

1.5 Einfluss chromosomaler Aberrationen klarzelliger Nierenzellkarzinome auf den klinischen Verlauf

Eine Korrelation von chromosomalen Veränderungen und klinischen Daten wurde 2001 von Gunawan et al. publiziert. Dabei konnte gezeigt werden, dass der Zugewinn in der Region 5q31qter für eine signifikant bessere Prognose und bei fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen für eine längere Überlebenszeit spricht. Dagegen scheint ein Verlust auf Chromosom 9 bzw. dem kurzen Arm dieses Chromosoms, 9p, für eine frühzeitige Metastasierung zu sprechen (Gunawan et al., 2001; Junker et al., 2009).

Brunelli et al. (2008) konnten zeigen, dass ein Verlust im Bereich 9p zu einer Abnahme der 5-Jahresüberlebensrate von 88 % bei Patienten ohne Verlust auf 43 % bei Patienten mit Verlust führt (Brunelli et al., 2008).

1.6 Transformation normaler Zellen in maligne Tumore

Die Tumorentstehung im Menschen ist bedingt durch eine Abfolge genetischer Aberrationen, welche eine fortschreitende Transformation einer normalen Zelle in eine hochmaligne Form bewirkt. Das Konzept der schrittweisen Tumorprogression wurde erstmals von Foulds untersucht (Foulds, 1954). Ein Modell der Tumorprogression basierend auf genetischer Instabilität und klonaler Selektion wurde von Nowell 1976 vorgestellt (Nowell, 1976). Bei genetischer Instabilität handelt es sich größtenteils um chromosomale Instabilität, welche zu massiven chromosomalen Veränderungen während des Zellzyklus führt (Michor, 2005). Nach Renan (1993) benötigen menschliche Tumore zur Transformation einer normalen zu einer malignen Zelle vier bis sieben stochastische Ereignisse (Renan, 1993). Dabei entstehen Tumore aus einem monoklonalen Ursprung (Fearon et al., 1987; Korczak et al., 1988). Während der Transformation einer normalen menschlichen Zelle in eine maligne Tumorzelle unterliegt diese dem evolutionären Wettbewerb zwischen Tumorzellen und normalen Zellen sowie zwischen Tumorzellen untereinander (Gatenby, 1995; Hanahan und Weinberg, 2000). Es kommt zu einem kompetitiven Wettbewerb um

lokal verfügbare Ressourcen (Gatenby, 1991).

Nach Hanahan und Weinberg (2000) sind für die Tumorentstehung sechs wesentliche Veränderungen nötig, welche zu einem malignen Wachstum führen. Diese sind (Hanahan und Weinberg, 2000):

- Unabhängigkeit von Wachstumsfaktoren
- Resistenz gegenüber das Wachstum inhibierenden Signalen
- Umgehung des programmierten Zelltodes, der Apoptose
- uneingeschränkte Teilungsfähigkeit
- dauerhafte Angiogenese
- die Fähigkeit der Gewebeeinfiltration und Metastasierung.

1.7 Komparative genomische Hybridisierung

Die von Kallioniemi A et al. (1992) und du Manoir et al. (1993) beschriebene komparative genomische Hybridisierung (CGH) ermöglicht einen umfassenden Überblick über chromosomale Verluste und Zugewinne des gesamten Genoms eines Tumors (du Manoir et al., 1993; Kallioniemi A et al., 1992). Es werden dazu mit Fluoreszenzfarbstoffen markierte Tumor-DNS¹ sowie Referenz-DNS aus gesundem Normalgewebe auf menschliche Metaphasenchromosomen männlicher Spender hybridisiert. Dabei hybridisieren Tumor-DNS sowie Referenz-DNS komparativ an die jeweilige homologe Region der Metaphasenchromosomen. Zusätzlich werden die Metaphasenchromosomen mit Diamidinophenylindol (DAPI²) gefärbt. Dies führt zur Darstellung des typischen G-Banden-Musters, welches für die eindeutige Identifikation der Chromosomen nötig ist. Mit Hilfe eines Fluoreszenz-Mikroskops, einer CCD³-Kamera und spezieller Software lassen sich die einzelnen Chromosomen

1 Desoxyribonukleinsäure

2 4,6-Diamidino-2-phenylindol

3 Charge-coupled Device

eindeutig erkennen und analysieren. Das Verhältnis zwischen den unterschiedlich fluoreszierenden Anteilen entlang der Chromosomenachse repräsentiert Verluste bzw. Zugewinne genetischen Materials im Tumor (du Manoir et al., 1993, 1995; Kallioniemi A et al., 1992; Weiss et al., 1999). Die CGH erreicht eine Auflösung von 10-20 Megabasen (Mb^1) (Kallioniemi OP et al., 1994).

1.8 Zielsetzung dieser Dissertation

Als Terminalstadium im Verlauf von Nierenzellkarzinomen gilt das Auftreten von Hirnmetastasen, was zu einer deutlich schlechteren Prognose dieser Patienten führt (Pomer et al., 1997; Wronski et al., 1996).

Ziel dieser Arbeit ist es, chromosomale Aberrationen in Hirnmetastasen von klarzelligen Nierenzellkarzinomen mittels CGH erstmals zu quantifizieren und ein für diesen Typ von Hirnmetastasen spezifisches Muster zu finden.

Ein Vergleich der CGH-Ergebnisse der Hirnmetastase mit CGH-Ergebnissen des korrespondierenden Primärtumors würde hirnmetastasenspezifische Veränderungen nur schlecht oder nicht detektieren, da eine direkte klonale Beziehung zwischen Primärtumor und Hirnmetastase bestünde. Daher soll in dieser Dissertation versucht werden, CGH-Ergebnisse von Hirnmetastasen mit CGH-Ergebnissen von klarzelligen Nierenzellkarzinomen unterschiedlicher Kollektive zu vergleichen. Es bestünde also keine direkte klonale Abhängigkeit zwischen diesen beiden Gruppen. So kann vermutet werden, dass die auf diese Art und Weise gefundenen Unterschiede zwischen beiden Gruppen ein für Hirnmetastasen klarzelliger Nierenzellkarzinome typisches Muster widerspiegeln werden.

Durch Korrelation von CGH-Ergebnissen der Hirnmetastasen und dem Intervall zwischen Erstdiagnose und Diagnose einer Hirnmetastase soll versucht werden, prognostisch bedeutsame chromosomale Aberrationen zu finden.

¹ Megabasen

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das in dieser Dissertation untersuchte Kollektiv bestand aus 181 in Paraffin eingebetteten und asservierten Gewebeproben, die im Rahmen diagnostischer und therapeutischer Zwecke gewonnen wurden und für evtl. weiterführende diagnostische Zusatzuntersuchungen im Zentrum Pathologie zentral asserviert wurden. Es wurde ausschließlich Untersuchungsmaterial eingesetzt, welches unabhängig von der Studie im Rahmen medizinisch indizierter diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen gewonnen wurde. Es wurden keine weiteren Eingriffe am Menschen für die geplanten Untersuchungen durchgeführt und es wurde kein zusätzliches Körpermaterial entfernt. Die Patientendaten waren im Labor nicht bekannt. Die Proben wurden im Labor anonymisiert behandelt, eine Re-Identifizierung der betroffenen Patienten war somit nicht möglich. Für die statistische Auswertung lagen folglich ausschließlich pseudonymisierte Patientendaten vor.

2.2 Material

Geräte

Tabelle 2.1: verwendete Geräte

Geräte	Hersteller	Firmensitz
Anregungsfilter DAPI	Genetix	New Milton, Großbritannien
Anregungsfilter FITC	Genetix	New Milton, Großbritannien
Anregungsfilter TRITC/TxRed	Genetix	New Milton, Großbritannien
BioPhotometer	Eppendorf	Hamburg
Brutschrank	Memmert	Schwabach
CCD-Kamera	Photometrics SENSYS	München
Elektrophoresekammer BlueMarine 100	Serva Electrophoresis	Heidelberg
Feinwaage BL 1500S	Sartorius	Göttingen
Hybridisierungskammer HYBrite	Vysis	Downers Grove, USA
Magnetrührer MR 3001	Heidolph Instruments	Schwabach
Mikroskop Axioskop 40 FL	Carl Zeiss	Jena
Mikrotom HM 400	Microm	Volketswil, Schweiz
Objektiv Plan-Neofluar 10x/0,30	Carl Zeiss	Jena
Objektiv Plan-Neofluar 63x/1,25 Oil	Carl Zeiss	Jena
pH-Meter CG820	Schott Geräte	Mainz
Pipetten	Eppendorf	Hamburg
Polaroid-Kamera MP4+ ICS	Polaroid	Dreieich-Sprendlingen
Power Mac G3	Apple	Cupertino, USA
Power Mac G5	Apple	Cupertino, USA
Thermomixer comfort	Eppendorf	Hamburg
UV-Transluminator FLX 20.M	Vilber Lourmat	Eberhardzell
Vortex-Genie 2	Scientific Industries	Bohemia, USA
Zentrifuge Centrifuge 5417R	Eppendorf	Hamburg
Zentrifuge Concentrator 5301	Eppendorf	Hamburg

Chemikalien und Biochemikalien

Tabelle 2.2: verwendete Chemikalien und Biochemikalien

Chemikalien	Hersteller	Firmensitz
6X Loading-Dye-Solution	Fermentas	St. Leon-Rot
Actinomycin-D-Mannitol	Sigma-Aldrich	Hamburg
Agarose-LE	Biozym	Hessisch Oldendorf
Albumin-Fraktion V	Merck	Darmstadt
Aqua ad iniectabilia	Fresenius Kabi	Bad Homburg
Aqua bidest.	UMG	Göttingen
Borsäure	Merck	Darmstadt
DAPI	Sigma-Aldrich	Hamburg
Dextransulfat	Merck	Darmstadt
DNS-Puffer	Fermentas	St. Leon-Rot
EDTA	Serva Electrophoresis	Heidelberg
Ethanol 100 %	Sigma-Aldrich	Hamburg
Ethanol 70 %	Sigma-Aldrich	Hamburg
Ethanol 85 %	Sigma-Aldrich	Hamburg
Ethidiumbromid	Sigma-Aldrich	Steinheim
Formamid	Sigma-Aldrich	Hamburg
Na ₂ HPO ₄	Merck	Darmstadt
NaH ₂ PO ₄	Merck	Darmstadt
Natriumacetat	Merck	Darmstadt
Natriumchlorid	Merck	Darmstadt
Polysorbat 20	Sigma-Aldrich	Hamburg
Resin	Bio-Rad	München
Salzsäure 1 molar	Merck	Darmstadt
Salzsäure 37 %	Merck	Darmstadt
Salzsäure 5 molar	Merck	Darmstadt
tri-Natriumcitratdihydrat	Merck	Darmstadt
Tris ¹	Merck	Darmstadt
Tris ² -HCl ³	Merck	Darmstadt
Vectashield Mounting Medium	Vector Laboratories	Burlingame, USA
Xylol	Carl Roth	Karlsruhe

Verbrauchsmaterialien

Tabelle 2.3: verwendete Verbrauchsmaterialien

Verbrauchsmaterialien	Hersteller	Firmensitz
Deckgläser	Menzel-Gläser	Braunschweig
Fixogum	Marabu	Tamm
Küvetten	Eppendorf	Hamburg
Objektträger	Menzel-Gläser	Braunschweig
Pipettenspitzen	Sarstedt	Nümbrecht
Reagiergefäße 1,5 ml	Sarstedt	Nümbrecht

Isolierungssysteme

Tabelle 2.4: verwendete Isolierungssysteme

Isolierungssysteme	Hersteller	Firmensitz
QiAmp <i>DNA</i> ¹ Mini Kit	Qiagen	Hilden

Molekulare Standards

Tabelle 2.5: verwendete Molekulare Standards

Molekulare Standards	Hersteller	Firmensitz
Lambda- <i>DNA</i> / <i>EcoRI</i> ² Marker	Fermentas	St. Leon-Rot
pUC19 <i>DNA</i> / <i>MspI</i> (<i>HpaII</i>) Marker	Fermentas	St. Leon-Rot

Nukleotide und DNS-Präparate

Tabelle 2.6: verwendete Nukleotide und *DNS*-Präparate

Nukleotide und <i>DNS</i> -Präparate	Hersteller	Firmensitz
Biotin-16-dUTP ³	Roche	Penzberg
COT Human <i>DNA</i>	Roche	Penzberg
Digoxigenin-11-dUTP ⁴	Roche	Penzberg
Sequencing Grade dNTP ⁵ Set	Amersham Biosciences	Piscataway, USA

Fluoreszenzfarbstoff-Konjugate

Tabelle 2.7: verwendete Fluoreszenzfarbstoff-Konjugate

Fluoreszenzfarbstoff-Konjugate	Hersteller	Firmensitz
Anti-Digoxigenin-Rhodamin	Roche	Penzberg
Fluorescein Avidin DCS ¹	Vector Laboratories	Burlingame, USA

Enzyme

Tabelle 2.8: verwendete Enzyme

Enzyme	Hersteller	Firmensitz
DNA-Polymerase I, E.coli	Fermentas	St. Leon-Rot
DNase I ²	Roche	Mannheim
Pepsin	Sigma-Aldrich	Hamburg
Proteinase K	Roche	Mannheim

Metaphasenpräparate

Tabelle 2.9: verwendete Metaphasenpräparate

Metaphasenpräparate	Hersteller	Firmensitz
CGH Metaphase Target Slides	Abbott Molecular	Wiesbaden

CGH-Auswertungssoftware

Tabelle 2.10: verwendete CGH-Auswertungssoftware

Software	Hersteller	Firmensitz
Quips Karyotyping/CGH Software	Vysis	Downers Grove, USA

Referenzgewebe für die Komparative Genomische Hybridisierung

Als Referenzgewebe für die Gewinnung der Referenz-DNS diente Lebergewebe. Lebergewebe eignet sich besonders gut als Referenzgewebe, da es aufgrund einer hohen Zelldichte viel DNS enthält.

2.3 Methoden

Alle Puffer und Lösungen wurden, soweit nicht anders angegeben, mit *Aqua bidest.*¹ angesetzt.

2.3.1 Komparative Genomische Hybridisierung

Die Qualität der erstmals von *Kallioniemi A et al.* (1992) und von *du Manoir et al.* (1993) beschriebene Komparative Genomische Hybridisierung ist abhängig von verschiedenen Faktoren (*Kallioniemi OP et al.*, 1994). Ist die zu untersuchende Tumor-DNS verunreinigt oder liegt zu wenig Tumor-DNS vor, so kann dies zu falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen führen. Die bei der Nicktranslation entstehenden DNS-Fragmente sollten eine Länge von 600 bis 2000 Basenpaare (bp²) besitzen. Für die Markierung der Tumor- bzw. Referenz-DNS haben sich Biotin bzw. Digoxigenin markierte Nukleotide als besonders geeignet erwiesen (*Brigati et al.*, 1983; *Komminoth*, 1992). Die Zugabe von Cot-1-DNS³ zu dem DNS-Gemisch verhindert die Bindung repetitiver Sequenzen der zu untersuchenden DNS an perizentromerische sowie an heterochromatinhaltige Regionen der Metaphasenchromosomen während der Hybridisierung (*Landegent et al.*, 1987). Die Detektion der DNS erfolgt indirekt durch Zugabe des grünfluoreszierenden FITC⁴-Avidin und des rotfluoreszierenden Antidigoxigeninrhodamin. FITC-Avidin bindet dabei an Biotin und Antidigoxigeninrhodamin an Digoxigenin (*Brigati et al.*, 1983; *Komminoth*, 1992). Die Metaphasenchromosomen werden mit blaufluoreszierendem DAPI, welches an A⁵-T⁶-reiche Regionen bindet, und Actinomycin-D-Mannitol gefärbt und erhalten so das charakteristische G-Bandenmuster (*Schweizer*, 1976 a,b; *Schweizer und Nagl*, 1976). Die einzelnen Metaphasen werden mittels Fluoreszenzmikroskop, spezieller Filter und einer CCD-Kamera aufgenommen. Die Aufarbeitung und

1 *Aqua bidestillata*

2 Basenpaare

3 Aufgereinigte humane DNS mit einer Länge von ca. 400 bp, welche zunächst durch Hitze denaturiert und dann in 0.3 M NaCl bei 65 °C renaturiert wurde. Diese besitzt x mol Nukleotide pro Liter für t Sekunden, wobei xt = 1.0 ist (frei übersetzt aus *Strachan und Read* (1999)).

4 Fluoresceinisothiocyanat

5 Adenin

6 Thymin

Auswertung der Metaphasen erfolgt mit Hilfe spezieller Software am Computer. Die Qualität der Hybridisierung ist der bestimmende Faktor für die Auswertbarkeit der Ergebnisse. Die Metaphasen müssen daher bestimmten Kriterien gerecht werden. Sie müssen eine gleichmäßige hochintense Hybridisierung besitzen. Die Färbung des Schwesterchromatins eines Chromosoms, die Färbung der homologen Chromosomen einer Metaphase sowie die Färbung gleicher Chromosomen in unterschiedlichen Metaphasen müssen gleich sein. Die Bindung markierter DNS an die Zentromerregion sowie an heterochromatinreiche Regionen sollte gering sein. Des Weiteren sollten die Metaphasen eine geringe Hintergrundfärbung besitzen. Die verwendeten Metaphasenpräparate sollten möglichst wenig überlappende Chromosomen beinhalten. Chromosomen, welche eine zu kurze bzw. zu lange Achse besitzen, sollten aus der Analyse ausgeschlossen werden (Kallioniemi OP et al., 1994).

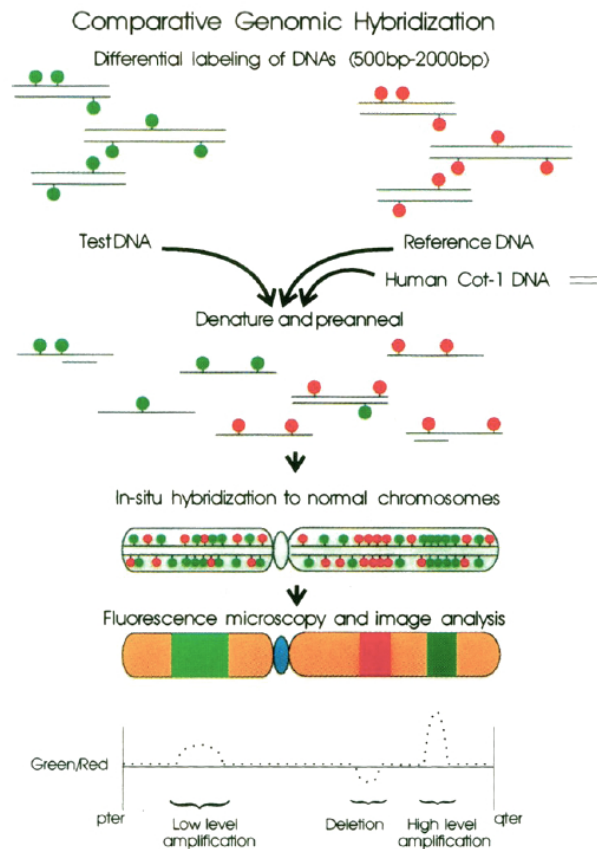


Abbildung 2.1: Schema der CGH aus Houldsworth und Chaganti (1994), S. 1255

2.3.2 Agarose-Gelelektrophorese von DNS

Mit Hilfe der von Thorne (1963) erstmals beschriebenen Agarose-Gelelektrophorese lassen sich DNS-Fragmente elektrophoretisch trennen (Thorne, 1963, 1966). Die Wanderungsgeschwindigkeit der DNS-Fragmente ist dabei umgekehrt proportional zum Logarithmus ihres Molekulargewichts (Helling et al., 1974). Mittels Ethidiumbromid werden die DNS-Fragmente gefärbt und so unter UV¹-Licht sichtbar gemacht (Sharp et al., 1973). Die Bestimmung der DNS-Fragmentlänge erfolgt durch Vergleich mit DNS-Längenstandards.

2.3.3 Durchführung der Agarose-Gelelektrophorese

Tabelle 2.11: Zusammensetzung des TBE²-Puffers

TBE-Puffer		1000 ml
Tris	89 mmol/l	10,78 g
Borsäure	89 mmol/l	5,5 g
EDTA ³	2 mmol/l	0,58 g

Tabelle 2.12: Zusammensetzung des Probenpuffers

Probenpuffer	6X Loading Dye Solution
Tris-HCl	10 mmol/l
Bromphenolblau	0,03 %
Xylencyanol FF	0,03 %
Glycerol	60 %
EDTA	60 mmol/l

Tabelle 2.13: Zusammensetzung der Ethidiumbromid-Lösung

Ethidiumbromid-Lösung		10 ml
Ethidiumbromid	1 mg/l	10 mg

1 Ultraviolettstrahlung

Tabelle 2.14: Zusammensetzung des Gelansatzes

Gelansatz		100 ml
Agarose-LE ¹	1,5 % (w/v)	1,5 g
		ad 100 ml TBE-Puffer
Die Lösung wurde zusätzlich mit 15 µl Ethidiumbromid-Lösung versetzt.		

Tabelle 2.15: Zusammensetzung des Laufpuffers

Laufpuffer		100 ml
TBE		100 ml
Die Lösung wurde mit 15 µl Ethidiumbromid-Lösung versetzt.		

In die Taschen des Agarosegels wurden 5 µl der zu analysierenden DNS zusammen mit 3 µl Probenpuffer pipettiert. Zur Bestimmung der Länge der DNS-Fragmente wurden 1,5 µl des Längenstandards zusammen mit 3 µl Probenpuffer und 5 µl sterilem Wasser pipettiert. Als Längenstandard nach der DNS-Isolierung diente der Lambda-DNA/EcoRI Marker mit Fragmentlängen von 21.226, 7421, 5804, 5643, 4878 und 3530 Basenpaaren. Als Längenstandard nach der Nick-Translation diente der pUC19 DNA/MspI (HpaII) Marker mit Fragmentlängen von 501, 489, 404, 331, 242, 190, 147, 111, 110, 67, 34, 34 und 26 Basenpaaren. Die Auftrennung nach Fragmentlängen erfolgte in einer mit Laufpuffer gefüllten Elektrophoresekammer bei 80 V für 45 Minuten. Das Agarosegel sowie der Laufpuffer wurden mit dem interkalierenden DNS-Fluoreszenzfarbstoff Ethidiumbromid versetzt. Nach erfolgreicher Elektrophorese wurden die DNS-Fragmente mit Hilfe eines UV-Transluminators dargestellt und fotografiert.

2.3.4 Photometrische DNS-Konzentrationsbestimmung

Die Photometrie diente der Gewährleistung einer gleichbleibenden DNS-Konzentration der einzelnen DNS-Proben von Referenz- und Tumor-DNS nach erfolgter Gelelektrophorese.

Zur photometrischen DNS-Konzentrationsbestimmung der doppelsträngigen DNS wurden 5 µl DNS zu 95 µl Aqua ad iniectabilia gegeben. Die photometrische Messung erfolgte bei 260 nm. Dabei gilt

$$E = -\lg(T),$$

wobei E für Extinktion und T für Transmission steht. Mit Hilfe des Lambert-Beer'schen Gesetz lässt sich aus

$$\Delta E = \varepsilon_{\text{mol}} \cdot c \cdot d$$

die Konzentration einer Lösung berechnen. Dabei steht ΔE für die Extinktionsdifferenz, ε_{mol} ist der molare Extinktionskoeffizient in $L \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, c die Konzentration der Verbindung in mol/l und d die Schichtdicke der Küvette in cm. Die DNS-Konzentration wurde in $\mu\text{g}/\text{ml}$ angegeben. Die Reinheit der DNS-Lösung wurde mittels photometrischer Messung des Verhältnisses von Salzkonzentration zu DNS-Konzentration bestimmt. Dazu wurde die Probe bei 230 nm und 260 nm gemessen und das Verhältnis aus beiden Extinktionen berechnet. Wird die DNS-Konzentration bei neutralem oder leicht basischem pH gemessen, so entspricht ein Extinktionskoeffizient von 1,0 einer Konzentration doppelsträngiger DNS von $50 \mu\text{g}/\text{ml}$. Um die Reinheit der DNS zu bestimmen, wurde die Probe bei 260 nm und 280 nm gemessen (Glasel, 1995; Wilfinger et al., 1997). Als Zielwert galt dabei ein Wert von 2,0.

2.3.5 Gewinnung genomischer Tumor-DNS aus Paraffinblöcken

Eine aus formalinfixiertem und in Paraffin eingebettetem Gewebe gewonnene DNS ist häufig nicht intakt und liegt unterschiedlich stark fragmeniert vor (Goelz et al., 1985). Trotzdem ist eine Analyse mittels CGH möglich (Isola et al., 1994; Speicher et al., 1993).

Tabelle 2.16: Zusammensetzung des DNS-Isolierungspuffers

DNS-Isolierungspuffer		1000 ml
Tris-HCl	50 mmol/l	7,88 g
EDTA	1 mmol/l	0,37 g
Polysorbat 20	0,5 % (v/v)	5 ml

Tabelle 2.17: Anforderung an Schnittdicke und Anzahl der Schnitte

Schnittdicke	Anzahl der Schnitte
10 µm	10-20

Für die Gewinnung der Tumor-DNS aus Paraffinblöcken wurden mit Hilfe des Mikrotoms jeweils 10 bis 20 Schnitte mit einer Stärke von 10 µm angefertigt. Um die Tumorzellen aus den Paraffinschnitten zu gewinnen erfolgte zunächst eine zweimalige je 10 minütige Inkubation der Schnitte in 1000 µl Xylol gefolgt von einer zweimaligen je 10 minütigen Inkubation in 100 % Ethanol. Nach jedem Inkubationsschritt wurde die Lösung zentrifugiert und der Überstand verworfen. Nachdem die Entparaffinierung abgeschlossen war, wurden die Zellen der Proteinase K Behandlung unterzogen. Proteinase K führt zur Freisetzung der DNS aus den Zellen. Hierzu wurde den entparaffinierten Zellen 200 µl DNS-Isolierungspuffer sowie 40 µl Proteinase K hinzugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde bei 55 °C und 850 rpm¹ auf dem Thermomixer inkubiert. Anschließend erfolgte die Inaktivierung der Proteinase K durch eine achtminütige Inkubation bei 95 °C. Nach der Inkubation wurde die DNS-Lösung 10 Minuten mit 13.500 rpm zentrifugiert und der erhaltene Überstand zur weiteren Verarbeitung abpipettiert.

Aufreinigen der DNS-Proben über QiAmp DNA Mini Kit

Tabelle 2.18: Zusammensetzung des AL-Puffers

AL-Puffer	
Guadiniumchlorid	25-50 %
Der Puffer lag dem QiAmp DNA Mini Kit bei, der Hersteller macht keine genauen Angaben.	

1 *revolutions per minute*

Tabelle 2.19: Zusammensetzung des AW1-Puffers

AW1-Puffer	
Guadiniumchlorid	50-100 %
Der Puffer lag dem QiAmp DNA Mini Kit bei, der Hersteller macht keine genauen Angaben.	

Tabelle 2.20: Zusammensetzung des AW2-Puffers

AW2-Puffer	
Der Puffer lag dem QiAmp DNA Mini Kit bei, der Hersteller macht keine genauen Angaben.	

Tabelle 2.21: Zusammensetzung des AE-Puffers

AE-Puffer	
Der Puffer lag dem QiAmp DNA Mini Kit bei, der Hersteller macht keine genauen Angaben.	

Die so vorbehandelte DNS-Lösung wurde nun mit Hilfe des QiAmp DNA Mini Kit der Firma Qiagen aufgereinigt. Dazu wurden 650 µl der erhaltenen DNS-Lösung mit 200 µl AL-Puffer bei 70 °C und 1400 rpm für 10 Minuten auf dem Thermomixer gemischt. Anschließend erfolgte eine fünfminütige Inkubation mit 240 µl 100 %igem Ethanol. Dieses Gemisch wurde in Reaktionsgefäßen der Firma Qiagen, welche spezielle Filter beinhalten, mit 10.000 rpm für zwei Minuten zentrifugiert. Das dabei gewonnene Filtrat wurde verworfen. Anschließend folgten weitere Aufreinigungen der DNS unter Zugabe von 500 µl AW1-Puffer gefolgt von einer zweiminütigen Zentrifugation mit 10.000 rpm und 500 µl AW2-Puffer gefolgt von einer dreiminütigen Zentrifugation mit 14.000 rpm. Das erhaltene Filtrat wurde jeweils verworfen. Die Filter mit der so aufgereinigten DNS wurden nun auf Reagiergefäße gesetzt. Durch fünfminütige Inkubation mit 50 µl AE-Puffer und einer anschließenden zweiminütigen Zentrifugation mit 10.000 rpm wurde die DNS aus dem Filter gelöst. Dieser Schritt wurde einmal wiederholt. Man erhielt so ein Endvolumen von 100 µl aufgereinigter DNS.

Nun erfolgte die photometrische Bestimmung der DNS-Konzentration sowie die Bestimmung der DNS-Fragmentlänge mittels Gelelektrophorese wie oben beschreiben.

2.3.6 Gewinnung genomischer Referenz-DNS

Tabelle 2.22: Zusammensetzung des ATL-Puffers

ATL-Puffer

Der Puffer lag dem QiAmp DNA Mini Kit bei, der Hersteller macht keine genauen Angaben.

Aus dem bei -80°C gelagerten Lebergewebe wurde ein ca. 5 mm^3 großes Stück herausgelöst und zerkleinert. Anschließend wurde das zerkleinerte Gewebe in ein Reaktionsgefäß gegeben und $360\text{ }\mu\text{l}$ ATL-Puffer sowie $40\text{ }\mu\text{l}$ Proteinase K hinzupipetiert. Danach folgte eine Inkubationsphase auf dem Thermomixer bei 55°C . Nach der Proteinase K Behandlung erfolgte die weitere Verarbeitung der Referenz-DNS gemäß den oben beschriebenen Arbeitsschritten für die Tumor-DNS.

Die Länge der einzelnen DNS-Fragmente wurde wie oben beschrieben mittels Gelelektrophorese bestimmt. Anschließend erfolgte die photometrische Konzentrationsbestimmung der DNS nach den oben beschriebenen Angaben.

2.3.7 Nick-Translation

Die von Rigby et al. (1977) erstmals beschriebene Nick-Translation ist eine Markierungstechnik, bei der unmarkierte DNS durch neu synthetisierte, markierte DNS ersetzt wird (Rigby et al., 1977). Bei diesem Verfahren werden zunächst durch die Desoxyribonuklease I im DNS-Doppelstrang Einzelstrangbrüche, sogenannte „nicks“ (engl. = Kerben), erzeugt. Dabei entsteht ein 3'-Ende in der DNS mit einer freien Hydroxylgruppe (Ehrlich et al., 1973). Zur Synthese des neuen DNS-Strangs dient die von Kornberg et al. (1955 a) erstmals beschriebene DNA-Polymerase I (Kornberg et al., 1955 a,b; Lieberman et al., 1955). Diese entfernt zunächst mittels ihrer $5' \rightarrow 3'$ -Exonukleaseaktivität bis zu 10 Nukleotide und ersetzt danach

als DNS-Polymerase unmarkierte durch markierte Nukleotide (Kelly et al., 1970).

Markierung der DNS

Die Markierung der DNS-Sonden kann mit indirekten Verfahren wie auch mit direkten Verfahren erfolgen (Komminoth, 1992). Um die DNS-Sonden indirekt zu markieren werden während der Nick-Translation spezifische an Nukleotide gebundene Markermoleküle in die DNS eingebaut. Als besonders geeignet gelten Biotin zur Markierung der Tumor-DNS und Digoxigenin zur Markierung der Referenz-DNS (Brigati et al., 1983; Komminoth, 1992). Nach erfolgreicher Hybridisierung erfolgt die Färbung der DNS-Sonden mit Hilfe von mit fluoreszierenden Farbstoffen markierten Molekülen, welche spezifisch an die Markermoleküle binden (Kallioniemi OP et al., 1994). Die indirekte Markierung erfolgte mit FITC-Avidin, welches an Biotin bindet, und dem Antikörper Antidigoxigeninrhodamin, welcher an Digoxigenin bindet (Brigati et al., 1983; Komminoth, 1992).

Fragmentlänge der DNS

Als optimale Fragmentlänge nach Nicktranslation gelten Längen von 150 bis 650 Basenpaaren. DNS-Sonden mit einer Länge in diesem Bereich führen zu einer verstärkten Intensität und einheitlicheren Ergebnissen bei der Hybridisierung. Durch Änderungen der Konzentrationen von DNase I und DNA-Polymerase sowie der Reaktionszeit kann die Länge der DNS-Fragmente beeinflusst werden (Kallioniemi OP et al., 1994).

Durchführung der Nick-Translation

Tabelle 2.23: Zusammensetzung des 10x Reaction Buffers

10x Reaction Buffer	
Tris-HCl	500 mmol/l
Magnesiumchlorid	100 mmol/l
Dithiothreitol	10 mmol/l
Der Puffer war der DNA-Polymerase I beigefügt.	

Für die Nick-Translation wurden 3 µg Tumor- bzw. Referenz-DNS in ein Reaktionsgefäß, welches auf Eis gelagert wurde, pipettiert. Das benötigte Volumen der DNS wurde zuvor mit Hilfe der oben beschriebenen photometrischen Konzentrationsbestimmung errechnet. Zu den 3 µg DNS wurden nun 10 µl 10 x Reaction Buffer, je 2 µl dATP¹, dGTP², dCTP³, 1 µl dTTP⁴, 1 µl Desoxyribonuklease, 2 µl DNA-Polymerase I pipettiert. Der Tumor-DNS wurden 1 µl Biotin-16-dUTP und der Referenz-DNS 1 µl Digoxigenin-11-dUTP hinzugegeben. Diese Lösung wurde mit sterilem Wasser auf 100 µl aufgefüllt, gemischt und anschließend zentrifugiert. Nun erfolgte eine sechzigminütige Inkubation bei 15 °C der Referenz-DNS sowie eine fünfzigminütige Inkubation bei gleicher Temperatur der Tumor-DNS, da diese aufgrund der Paraffineinbettung bereits teilweise fragmentiert vorlag. Die Inkubation wurde anschließend durch Abkühlen auf -20 °C gestoppt und eine Fragmentlängenbestimmung der DNS mittels oben beschriebener Gelelektrophorese durchgeführt. Lagen die DNS-Fragmente im gewünschten Bereich von 150-600 Basenpaaren so wurden die Desoxyribonuklease sowie der DNA-Polymerase I durch Zugaben von EDTA inaktiviert. Waren die DNS-Fragmente länger als gefordert, so wurde die Inkubation für weitere 5 bis 10 Minuten bei 15 °C fortgesetzt. Anschließend folgte eine erneute DNS-Fragmentlängenbestimmung.

Die bei der Nicktranslation gewonnenen DNS-Sonden der Tumor- bzw. Referenz-DNS mussten vor der Hybridisierung auf die Metaphasenchromosomen einer Vorbehandlung unterzogen werden. Zunächst pipettierten wir zu jeder Probe 5 µl 0,5 M EDTA. Danach wurden jeweils 67 µl der Tumor- sowie der gegengeschlechtlichen Referenz-DNS, 80 µl Cot-1-DNA und 12 µl Natriumacetat zu 580 µl 100 %igem Ethanol pipettiert. Dieser Ansatz wurde zunächst gemischt. Anschließend wurde die DNS bei -80 °C für 30 Minuten gefällt. Nach der Fällung erfolgte die Aufreinigung der DNS-Sonden durch Zentrifugation bei 4 °C und 14.000 rpm für 45 Minuten. Der dabei gebildete Überstand wurde verworfen. Nun wurden zu dem erhaltenen DNS-Pellet 800 µl 70 %iges Ethanol hinzugegeben und für 45 Minuten bei 45 °C und

1 Desoxyadenosintriphosphat

2 Desoxyguanosintriphosphat

3 Desoxycytidintriphosphat

4 Desoxythymidintriphosphat

1400 rpm auf dem Thermomixer inkubiert. Nach dieser Inkubationsphase erfolgte eine erneute Zentrifugation für 5 Minuten bei 4°C und 14.000 rpm. Der dabei entstandene Überstand wurde wiederum verworfen und das DNS-Pellet getrocknet. Die Denaturierung der so aufgereinigten DNS-Sonden erfolgte durch Zugabe von 6 µl deionisiertem Formamid und einer Inkubation bei 37°C und 1400 rpm für 60 Minuten auf dem Thermomixer. Danach wurden 7 µl Master-Mix hinzugegeben und bei 78°C für 6 Minuten auf dem Thermomixer inkubiert. Anschließend folgte eine Vorhybridisierung bei 37°C für 30 Minuten auf dem Thermomixer.

Aufarbeitung der Metaphasen

Tabelle 2.24: Zusammensetzung der Pepsinlösung

Pepsinlösung	100 ml
Pepsin	28,57 µl
1 M Salzsäure	1 ml
Die Lösung wurde in der Hybridisierungskammer auf 37°C erwärmt.	

Tabelle 2.25: Zusammensetzung der Denaturierungslösung

Denaturierungslösung	50 ml
20 × SSC ¹	5 ml
NaH ₂ PO ₄	5 ml
Aqua bidest.	5 ml
deionisiertes Formamid	35 ml
Die Lösung wurde mit 37%iger Salzsäure auf pH 7,0 eingestellt und im Wasserbad auf 69°C erwärmt.	

Bevor die Hybridisierung der DNS-Fragmente auf die Metaphasenpräparate durchgeführt werden konnte, mussten die Metaphasenpräparate, welche auf einem Objektträger vorliegen, einer Vorbehandlung und Denaturierung unterzogen werden. Dazu wurde zunächst das Hybridisierungsfeld, in dem die Metaphasenchromosomen liegen, mit einem Diamantstift markiert. Anschließend wurden die Objektträger einer Pepsinbehandlung unterzogen. Dafür wurden die Objektträger für 5 Minuten

in eine Pepsinlösung gegeben, gefolgt von einer fünfminütigen Inkubation in 2x SSC. Diesem Schritt folgte eine Inkubation in einer aufsteigenden Alkoholreihe mit 70%igem, 85%igem und 100%igem Ethanol, welches eine Temperatur von -20°C besaß, für je 5 Minuten. Danach trockneten die Objektträger 30 Minuten bei Raumtemperatur. Nun erfolgte die Denaturierung der Metaphasen durch eine zweiminütige Inkubation in der Denaturierungslösung. Anschließend wurden die Objektträger wiederum in der oben beschriebenen Alkoholreihe für je 5 Minuten inkubiert. Durch fünfzehnminütiges Trocknen bei Raumtemperatur und anschließendem fünfzehnminütigem Vorhybridisieren in der Hybridisierungskammer wurde die Vorbereitung der Metaphasenpräparate abgeschlossen.

2.3.8 Hybridisierung

Unbehandelte DNS liegt in ihrer natürlichen Form als Doppelstrang vor. Durch Erhitzen trennt sich dieser Doppelstrang zu zwei Einzelsträngen auf. Dieser Schritt wird als Denaturierung bezeichnet (Meselson und Stahl, 1958). Durch Abkühlen kehrt sich dieser Prozess wieder um. Es kommt durch eine mehr oder weniger komplementäre Bindung der DNS-Einzelstränge zur Bildung sog. Hybriden (Doty et al., 1960; Marmur und Lane, 1960). Es handelt sich also um eine Hybridisierung. Findet diese Hybridisierung zwischen DNS und Metaphasenchromosomen statt, bleibt also die Struktur der Chromosomen erhalten, so handelt es sich hierbei um eine *In-situ*-Hybridisierung (Pardue und Gall, 1969).

Die Stabilität der so gebildeten Hybride ist abhängig von äußeren Faktoren wie dem Gehalt an Salzen (Schildkraut, 1965), dem pH-Wert (Wetmur und Davidson, 1968) sowie der Konzentration von Formamid (Bonner et al., 1967) und Dextran-sulfat (Wetmur, 1975).

Im menschlichen Genom finden sich repetitive Sequenzen, welche sich untereinander stark ähneln (Schmid und Jelinek, 1982; Singer, 1982). Da die zu untersuchenden DNS-Sonden wahllos an diese repetitiven Sequenzen binden würden, wäre eine Analyse somit nicht mehr möglich. Daher wird vor der Hybridisierung der DNS-Sonden Cot-1-DNA hinzugegeben. Cot-1-DNA bindet besonders an repetitive Sequenzen

und verhindert so die unspezifische Hybridisierung der DNS-Sonden. Diesen Schritt nennt man *preannealing* (Landegent et al., 1987; Lichter et al., 1988; Pinkel et al., 1988).

Tabelle 2.26: Zusammensetzung der 20 x SSC Lösung zur Hybridisierung

20 x SSC		1000 ml
Natriumchlorid	3 mol/l	175,5 g
tri-Natriumcitratdihydrat	300 mmol/l	88,29 g
Die Lösung wurde mit 37 %iger Salzsäure auf pH 7,0 eingestellt.		

Vor der Hybridisierung wurden die DNS-Sonden zunächst bei 3500 rpm für 30 Sekunden zentrifugiert. Danach pipettierten wir 13 µl der DNS-Sonden auf das bereits markierte Hybridisierungsfeld der Metaphasenpräparate. Das Hybridisierungsfeld wurde nun mit einem Deckglas abgedeckt und die Ränder mit Fixogum verschlossen. Die Hybridisierung erfolgte während einer dreitägigen Inkubation bei 37°C im Brutschrank.

2.3.9 Detektion

Tabelle 2.27: Zusammensetzung der 20 x SSC Lösung zur Detektion

20 x SSC		1000 ml
20 x SSC		1000 ml
Die Lösung wurde mit 1molarer Salzsäure auf pH 7,0 eingestellt.		

Tabelle 2.28: Zusammensetzung der Waschlösung I

Waschlösung I (Lösung A)		1000 ml
Formamide	50 % (v/v)	500 ml
20 x SSC	10 % (v/v)	100 ml
Die Lösung wurde mit 5 molarer Salzsäure auf pH 7,0 eingestellt.		

Tabelle 2.29: Zusammensetzung der Waschlösung II

Waschlösung II (Lösung A)	1000 ml
20× SSC	200 ml
Polysorbat 20	1 ml
Die Lösung wurde mit 1 molarer Salzsäure auf pH 7,0 eingestellt.	

Tabelle 2.30: Zusammensetzung der Blockinglösung

Blockinglösung	100 ml
Polysorbat 20	0,1 % (v/v) 0,1 ml
20× SSC	5 % (v/v) 20 ml
Albumin-Fraktion V	3 % (w/v) 3 g
Die Lösung wurde mit 1 molarer Salzsäure auf pH 7,0 eingestellt.	

Tabelle 2.31: Zusammensetzung der Anti-Digoxigenin-Rhodamin-Lösung

Anti-Digoxigenin-Rhodamin-Lösung	1 ml
Anti-Digoxigenin-Rhodamin	200 µg/ml 200 µg
Die Lösung wurde lichtgeschützt bei 4 °C gelagert.	

Tabelle 2.32: Zusammensetzung der Detektionslösung

Detektionslösung	1 ml
Polysorbat 20	0,1 % (v/v) 0,001 ml
20× SSC	5 % (v/v) 0,2 ml
Albumin-Fraktion V	1 % (w/v) 0,01 g
Anti-Digoxigenin-Rhodamin	15 µl
Fluorescein Avidin DCS	5 µl
Die Lösung wurde lichtgeschützt hergestellt und mit 1 molarer Salzsäure auf pH 7,0 eingestellt.	

Tabelle 2.33: Zusammensetzung der DAPI-Lösung

DAPI-Lösung	1 ml
Actinomycin-D-Mannitol	50 µl 12,5 µg/ml
DAPI	1 µl 2,5 µg/ml
Vectorshield	1 ml 1 ml

Nach der Hybridisierung folgte das Aufbringen der fluoreszierenden Farbstoffe auf die Metaphasenpräparate. Um gebrauchsfertige Detektionslösung zu erhalten wurde diese für 10 Minuten bei 37°C und 1000 rpm auf dem Thermomixer inkubiert und danach für 3 Minuten bei 8000 rpm zentrifugiert.

Die Metaphasenpräparate wurden für 2 Minuten bei 42°C in 2x SSC inkubiert. Nach diesem Schritt wurde das Fixogum entfernt. Durch dreimaliges je fünfminütiges Waschen der Metaphasenpräparate in Waschlösung I bei 42°C wurden die unspezifischen Bindungen der DNS-Fragmente aus dem Hybridisierungsfeld entfernt. Diesem Schritt folgte ein dreimaliges je fünfminütiges Waschen in 2x SSC bei 42°C. Durch Aufbringen von 300 µl Blockinglösung und dreißigminütiger Inkubation bei 37°C im Brutschrank wurde die Hybridisierungsreaktion gestoppt. Nach der Inkubation im Brutschrank wurden die Metaphasenpräparate mit 2 ml Waschlösung II abgewaschen. Jetzt wurden auf die Metaphasenpräparate 300 µl Detektionslösung pipettiert und für 60 Minuten inkubiert. Danach folgte ein dreimaliger je fünfminütiger Waschschrift in Waschlösung II bei 42°C. Durch Aufbringen von 25 µl DAPI-Lösung erfolgte die Übersichtsfärbung der Chromosomen. Anschließend wurden die Metaphasenpräparate mit Deckgläsern abgedeckt.

2.3.10 Digitalisierung der Metaphasenchromosomen

Um eine möglichst große Genauigkeit in der Erfassung der Metaphasenchromosomen zu gewährleisten wurden Techniken welche Fluoreszenzmikroskope mit digitaler Bilderfassung kombinieren entwickelt (du Manoir et al., 1995; Lundsteen et al., 1995; Piper et al., 1995). Hierzu wurden von jeder Metaphase mittels einer an das Mikroskop angeschlossenen CCD-Kamera bei 880-facher Vergrößerung je 3 monochrome Bilder mit einer 8bit-Farbtiefe angefertigt. Die Metaphasenpräparate wurden mittels einer Quecksilberdampflampe durchleuchtet. Durch Verwendung spezifischer Spektralbereiche konnte jeweils einer der fluoreszierenden Farbstoffe, DAPI, FITC-Avidin oder Anti-Digoxigenin-Rhodamin sichtbar gemacht werden und jeweils ein monochromes Bild angefertigt werden. Die Intensität der Fluoreszenzfarbstoffe spiegelt das Verhältnis von Tumor-DNS und Referenz-DNS wider. Es entsteht so ein Profil der Fluoreszenzintensität entlang der Chromosomenlängsachse

(Piper et al., 1995). Von jedem Fall wurden die besten 20 Metaphasen fotografiert und analysiert.

2.3.11 Auswertung

Am Computer wurde mittels Quips Karyotyping/CGH Software für jede Metaphase aus den 3 monochromen Bildern ein zusammengesetztes Bild erstellt. Danach wurde jede Metaphase auf die Qualität der Bilder überprüft und die Chromosomen in ein Karyogramm eingefügt. Chromosomen, welche den Qualitätskriterien nicht entsprachen wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Für jeden Fall wurde aus den einzelnen Karyogrammen ein Summenkaryogramm erstellt. Es konnten so unerwünschte Effekte minimiert werden, fallspezifische Veränderungen traten verstärkt zum Vorschein.

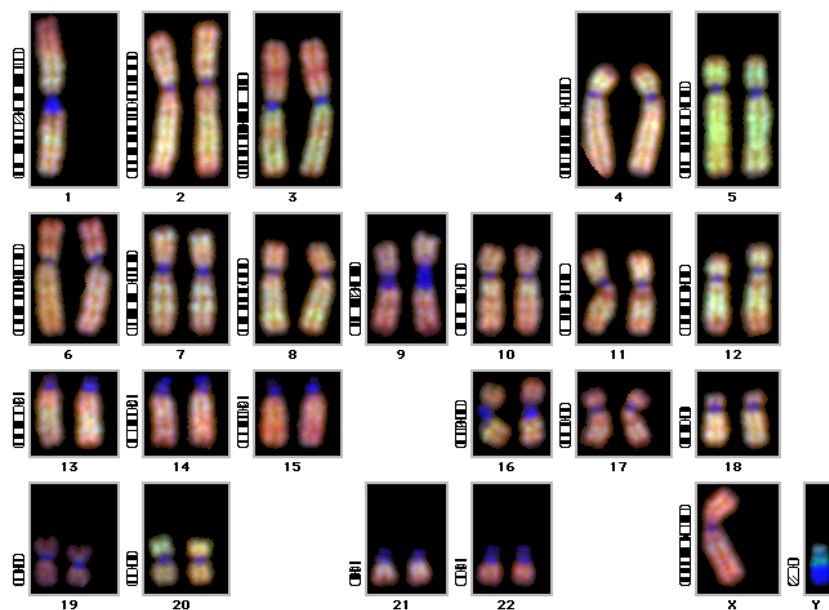


Abbildung 2.2: Zusammengeordnetes Bild aus 3 monochromen Bildern der jeweiligen Fluoreszenzfarbstoffe

2.4 Beschreibung der CGH-Daten

Mittels der Quips Karyotyping/CGH Software konnten für jeden Fall ein CGH-Profilendiagramm erstellt werden, welches Verluste bzw. Zugewinne in Form von Graphen darstellt. Überschreitet oder unterschreitet das Verhältnis von Tumor-DNS zu Referenz-DNS einen bestimmten Schwellenwert, so handelt es sich um einen Zugewinn bzw. Verlust. Die Schwellenwerte für Verluste lagen bei 0,80 bis 0,85, für Zugewinne bei 1,15 und 1,20. Eine Amplifikation lag vor, wenn Zugewinne über einem Wert von 1,5 lagen.

2.4.1 Nomenklatur

Die gewonnenen Karyogramme entsprachen der Nomenklatur humaner Chromosomen für in-situ Hybridisierung des *International System for Human Cytogenetic Nomenclature* (ISCN) (Shaffer et al., 2009). Notiert werden CGH-Ergebnisse in der *reverse-in-situ-hybridization*-Schreibweise (*rev ish*). Am Anfang jeder Formel steht

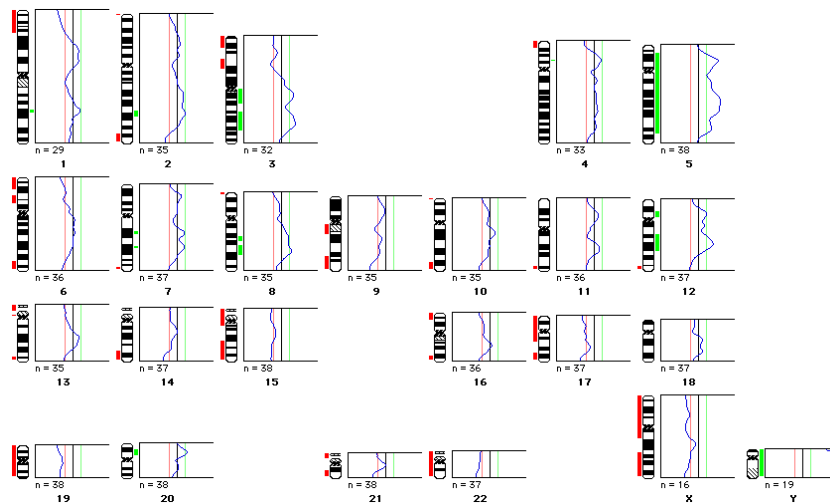


Abbildung 2.3: Mittels Quips Karyotyping/CGH Software erstelltes Summenideogramm

dabei *rev ish* gefolgt von *dim*¹ für Verluste und *enh*² für Zugewinne. Anhand eines wie in Abbildung 2.3 zu sehenden Summenideogramms wurden die Ergebnisse der CGH in einer Expertenkonferenz der Abteilung Gastroenteropathologie in die *rev ish*-Schreibweise überführt.

2.4.2 Kritische Bereiche

Von der Bewertung ausgeschlossen wurden chromosomale Aberrationen welche in den Bereichen 1p32-pter, 13p, 14p, 15p, 19, 21p, 22p, den Zentromeren und Telomeren sowie in den heterochromatinreichen Abschnitten von 1q, 9q, 16q und Yq lagen (Kallioniemi OP et al., 1994). Chromosomale Aberrationen, welche sich auf dem X-Chromosom und Y-Chromosom befanden wurden von der Bewertung ausgeschlossen, da die Metaphasenchromosomen ausschließlich einen männlichen Chromosomensatz besaßen, die Proben aber von männlichen und weiblichen Patienten stammten.

2.4.3 Darstellung der CGH-Ergebnisse

Zur grafischen Darstellung der gewonnenen Ergebnisse wurde neben der bereits erwähnten Quips Karyotyping/CGH Software die Analysefunktion der Website der molekularzytogenetischen Online-Datenbank für Krebserkrankungen, Progenetix, verwendet (Baudis, 2000; Baudis und Cleary, 2001). Eine Dokumentation sowie Hinweise zur Nutzung der Website findet sich unter Baudis (2009 a,b).

2.5 Literaturrecherche

Um eine möglichst vollständige Übersicht über CGH-Untersuchungen von klarzelligem Nierenzellkarzinomen und deren Metastasen bzw. Hirnmetastasen zu erhalten, wurde am 16.07.2008 eine Online Recherche in MEDLINE³, der Mitelman Datenbank, der Progenetix Datenbank sowie der SKY/M-FISH & CGH-Datenbank

1 *diminished*

2 *enhanced*

3 Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

durchgeführt. Die Datenbanken wurden mit folgenden Suchkriterien durchsucht: „*Carcinoma, Renal Cell*“ [MeSH¹] AND (cgh OR „*comparative genomic hybridisation*“ OR „*comparative genomic hybridization*“).

Ziel dieser Suche war es Publikationen zu finden, welche Einzelfallbeschreibungen klarzelliger Nierenzellkarzinome und deren mittels CGH gefundenen chromosomalen Veränderungen beinhalteten. Diese mussten der unter 2.4.1 beschriebenen Nomenklatur humaner Chromosomen entsprechen. Auf diese Weise konnten CGH-Ergebnisse von 189 Primärtumoren des klarzelligen Typs gefunden werden.

MEDLINE

MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) ist eine bibliografische Datenbank der U.S. National Library of Medicine (NLM). Eine Besonderheit dieser Datenbank sind die sogenannten Medical Subject Headings (MeSH), welche einen Thesaurus darstellen, der ein genaues Durchsuchen sämtlicher Artikel ermöglicht. Die Suche erfolgte mit Hilfe des Online-Portal PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) (MEDLINE, 2009).

Mitelman-Datenbank

Die Mitelman-Datenbank ist eine Datenbank für chromosomale Aberrationen bei Krebserkrankungen (<http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>) (Mitelman et al., 2009).

Progenetix

Progenetix ist eine molekularzytogenetische Online-Datenbank für Krebserkrankungen (www.progenetix.net) (Baudis, 2000).

1 Medical Subject Heading

SKY/M-FISH & CGH

SKY/M-FISH & CGH ist ebenfalls eine molekularzytogenetische Datenbank, die ein gemeinsames Projekt des National Center for Biotechnology Information (NCBI¹), welches Teil der United States National Library of Medicine (NLM²) ist, und dem National Cancer Institute (NCI³), welches dem Gesundheitsministerium der Vereinigten Staaten von Amerika (United States Department of Health and Human Services) untersteht (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sky/skyweb.cgi>) (SKY/M-FISH & CGH, 2001).

2.6 Datentransformation

Die Daten der Primärtumore wurden aus der jeweiligen Publikation manuell extrahiert und in eine digitale tabellarische Form transformiert, um sie für die weitere Auswertung nutzen zu können. Die eigenen CGH-Ergebnisse sowie die Ergebnisse der Primärtumore, welche beide in der *rev ish*⁴-Schreibweise vorlagen, wurden mittels Microsoft Excel für die weitere statistische Auswertung aufgearbeitet.

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte durch die Abteilung Medizinische Statistik der Georg-August-Universität Göttingen.

Für jede einzelne Bande bzw. jeden Chromosomenarm wurden die Anteile an Gewinnen, Nicht-Veränderungen und Verluste mit dem χ^2 -*Test* auf signifikante Unterschiede zwischen den Hirnmetastasen und Primärtumoren verglichen. Um zu vermeiden, dass unter all diesen Tests eine zu große Anzahl an falsch positiven Testergebnissen auftritt - also fälschlicherweise auf signifikante Unterschiede geschlossen wird - wurden die p-Werte bzgl. der *false discovery rate* (FDR) adjustiert. Hierzu

1 National Center for Biotechnology Information

2 United States National Library of Medicine

3 National Cancer Institute

4 *Reverse-in-situ-Hybridization*

wurde das Verfahren nach Y. Benjamini und Y. Hochberg angewandt ([Benjamini und Hochberg, 1995](#)). Die FDR^1 ist der Anteil an falsch positiven Testergebnissen unter allen positiven Testergebnissen. Orientiert man sich an den adjustiert p-Werten (anstatt an den rohen p-Werten) so ist garantiert, dass der Anteil an falsch positiven Testergebnissen unter allen positiven Testergebnissen höchstens gleich α beträgt. Als globales Signifikanzniveau wurde $\alpha = 5\%$ festgelegt.

2.7.1 Graphische Darstellung der gewonnenen Ergebnisse

Die Ergebnisse der statistischen Berechnungen wurden mittels Analysefunktion der molekularzytogenetischen Datenbank Progenetix in Summenideogramme überführt ([Baudis, 2000](#)).

2.7.2 Korrelation von CGH-Ergebnissen und Intervall bis zum Auftreten der Hirnmetastase

Bei jeder der 320 Banden wurde gezählt wieviele der 106 Patienten einen Gewinn, eine Nicht-Veränderung oder einen Verlust aufwiesen. Die Wahrscheinlichkeit keine Hirnmetastase zu bekommen, in Abhängigkeit von der Zeit nach der Erstdiagnose, wurde mit den Kaplan-Maier-Schätzer geschätzt. Ob der zeitliche Verlauf dieser Wahrscheinlichkeiten signifikant verschieden ist wurde mit dem Logrank-Test getestet. Alle resultierenden p-Werte wurden wieder bzgl. der *false discovery rate* (FDR) adjustiert, um unter den 320 ausgeführten Tests den Anteil an falsch positiven Testresultaten einzuschränken. Als globales Signifikanzniveau wurde $\alpha = 5\%$ festgelegt.

1 *false discovery rate*

3 Ergebnisse

Die in dieser Arbeit untersuchten Kollektive bestanden aus 189 Primärtumoren, welche histologisch dem klarzelligem Nierenzellkarzinom zugeordnet werden konnten, und 181 Hirnmetastasen, welche histologisch als Metastasen klarzelliger Nierenzellkarzinome klassifiziert wurden.

Das 189 Primärtumore umfassende Kollektiv wurde wie unter 2.5 beschrieben zusammengestellt und umfasste ausschließlich CGH-Ergebnisse, welche in der *rev ish*-Schreibweise vorlagen.

Das aus 181 Hirnmetastasen bestehende Kollektiv, wurde mittels Komparativer Genomischer Hybridisierung auf chromosomale Veränderungen hin untersucht und die dabei gewonnenen Ergebnisse gemäß der *rev ish*-Schreibweise fallspezifisch dokumentiert.

Die statistische Auswertung erfolgte wie unter 2.7 beschrieben mit Hilfe der Medizinischen Statistik der Georg-August-Universität Göttingen. Dabei wurden die gewonnenen Ergebnisse zum einen auf dem Niveau von Chromosomenbanden sowie auf dem häufig verwendeten Niveau von Chromosomenarmen ausgewertet. Es erfolgte außerdem eine Korrelation von chromosomalen Veränderungen der Hirnmetastasen und dem Intervall zwischen Erstdiagnose und Diagnose einer Hirnmetastase.

3.1 Klinische Angaben zu den untersuchten Hirnmetastasen

Die hier untersuchten 181 Hirnmetastasen stammten von 132 (73,0 %) männlichen sowie 49 (27,0 %) weiblichen Patienten. Das Patientenalter bei Diagnose der

Hirnmastase lag bei $60,4 \pm 10,4$ Jahre (Median 62,0 Jahre). Bei 115 (85,0 %) der hier untersuchten Hirnmastasen handelte es sich um singuläre Hirnmastasen, bei 21 (15,0 %) bestanden multiple Hirnmastasen. Die meisten Hirnmastasen, 101 (70,0 %), lagen supratentoriell, gefolgt von infratentoriell, 24 (17,0 %), und spinal, 17 (12,0 %), gelegenen Hirnmastasen. Als häufigstes Tumorstadium der Primärtumore, welche zu den hier untersuchten Hirnmastasen führten zeigte sich ein Tumorstadium T2 (40,0 %), N0 (74,0 %), G2 (71,0 %).

3.2 Tumorstaging und Tumorgrading der untersuchten Primärtumore

Die hier präsentierten CGH-Ergebnisse beruhen auf der Auswertung von 189 primären Nierenzellkarzinomen des klarzelligen Typs, welche aus verschiedenen Publikationen zusammengetragen wurden. Das Tumorstadium sowie das Tumorgrading dieser Primärtumore konnte aufgrund fehlender Angaben nicht von allen der 189 Tumore dokumentiert werden. Im Durchschnitt zeigte sich als häufigstes Stadium T1 (46,0 %), N0 (57,0 %), M1 (81,0 %), G2 (55,0 %).

Tabelle 3.1: Tumorstadium und Tumorgrading der Primärtumore

	untersuchte Primärtumore	Primärtumore der untersuchten Hirnmetastasen
T1	46,0 % (52)	13,0 % (7)
T2	12,0 % (14)	40,0 % (22)
T3		15,0 % (8)
T3a	17,0 % (19)	11,0 % (6)
T3b	20,0 % (23)	18,0 % (10)
T4	4,0 % (5)	4,0 % (2)
Tx	76	126
N0	57,0 % (20)	74,0 % (29)
N1	20,0 % (7)	18,0 % (7)
N2	23,0 % (8)	8,0 % (3)
Nx	154	142
M0	46,0 % (17)	0,0 % (0)
M1	81,0 % (30)	100,0 % (181)
Mx	142	0,0 % (0)
G1	10,0 % (12)	12,0 % (6)
G2	55,0 % (69)	71,0 % (36)
G3	32,0 % (40)	14,0 % (7)
G4	4,0 % (5)	2,0 % (2)
Gx	63	130

3.3 Ergebnisse der Primärtumore

3.3.1 Auswertung nach Chromosomenbanden

Die meisten Verluste zeigten sich auf den Banden 3p22, 3p25 und 3p26 mit jeweils 71,4%. Die meisten Zugewinne fanden sich auf den Banden 5q31 mit 40,7%, 5q32 mit 39,7% und 5q33 mit 39,2%. Am häufigsten unverändert waren die Banden 11q11, 11q12 und 11q13 mit jeweils 96,3% (Abbildung 3.1, Tabellen A.2 und A.4 auf S. 91 und 105 im Anhang).

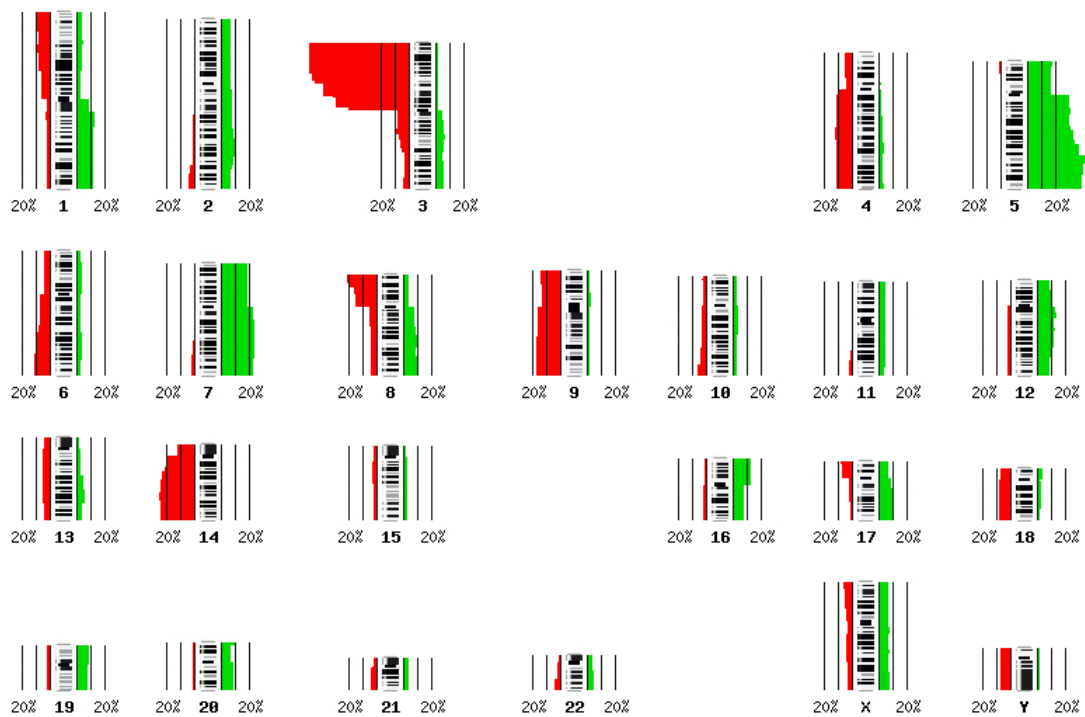


Abbildung 3.1: Histogramm chromosomaler Veränderungen der 189 Primärtumore nach Chromosomenbanden, erstellt mittels [Baudis und Cleary \(2001\)](#)

3.3.2 Auswertung nach Chromosomenarmen

Die Auswertung auf dem Niveau von Chromosomenarmen zeigt die meisten Verluste auf dem kurzen Arm von Chromosomen 3 mit 74,6%, dem langen Arm von Chromosom 14 mit 25,9% und dem kurzen Arm von Chromosom 8 mit 21,2%. Die häufigsten Zugewinne finden sich auf dem langen Arm von Chromosom 5 mit 42,3%, dem langen Arm von Chromosom 7 mit 23,3% und dem kurzen Arm von Chromosom 7 mit 18,0% (Abbildung 3.2, Tabellen A.1 und A.4 auf S. 89 und 105 im Anhang).

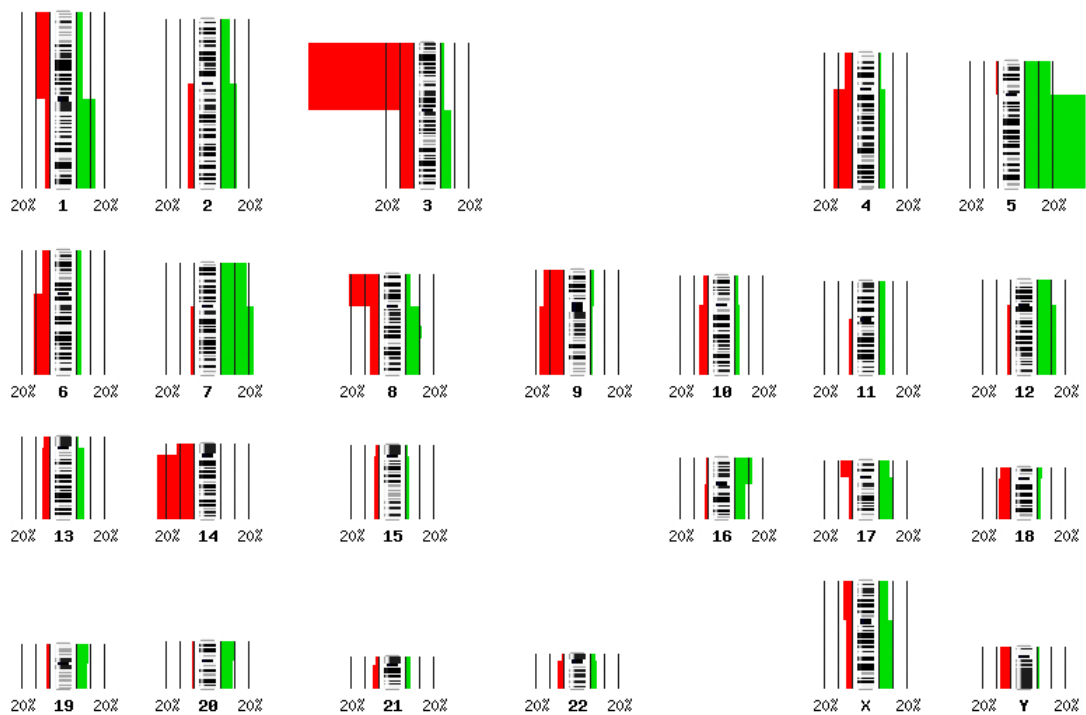


Abbildung 3.2: Histogramm chromosomaler Veränderungen der 189 Primärtumore nach Chromosomenarmen, erstellt mittels [Baudis und Cleary \(2001\)](#)

3.4 Ergebnisse der Hirnmetastasen

Die in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse entstammen von 181 Hirnmetastasen klarzelliger Nierenzellkarzinome. Initial bestand das untersuchte Kollektiv aus 204 Gewebeproben von Hirnmetastasen, von diesen 204 Gewebeproben wurden 23 aufgrund histologischer Typen, welche nicht dem klarzelligen Typ zugeordnet werden konnten, bzw. Fehlern während der [CGH](#) von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

3.4.1 Auswertung nach Chromosomenbanden

Die meisten Verluste im Kollektiv der Hirnmetastasen fanden sich auf den Banden 3p21 mit 77,9 % und 3p24, 3p23 und 3p22 mit jeweils 76,8 %. Die meisten Zugewinne fanden sich auf den Banden 5q34, 5q33 und 5q32 mit jeweils 38,7 %. Die häufigsten unveränderten Banden waren 16p11, 16p12 sowie 17q11 und 17q12 mit jeweils 95,6 % ([Abbildung 3.3](#), [Tabellen A.2](#) und [A.3](#) auf S. [91](#) und [99](#) im Anhang).

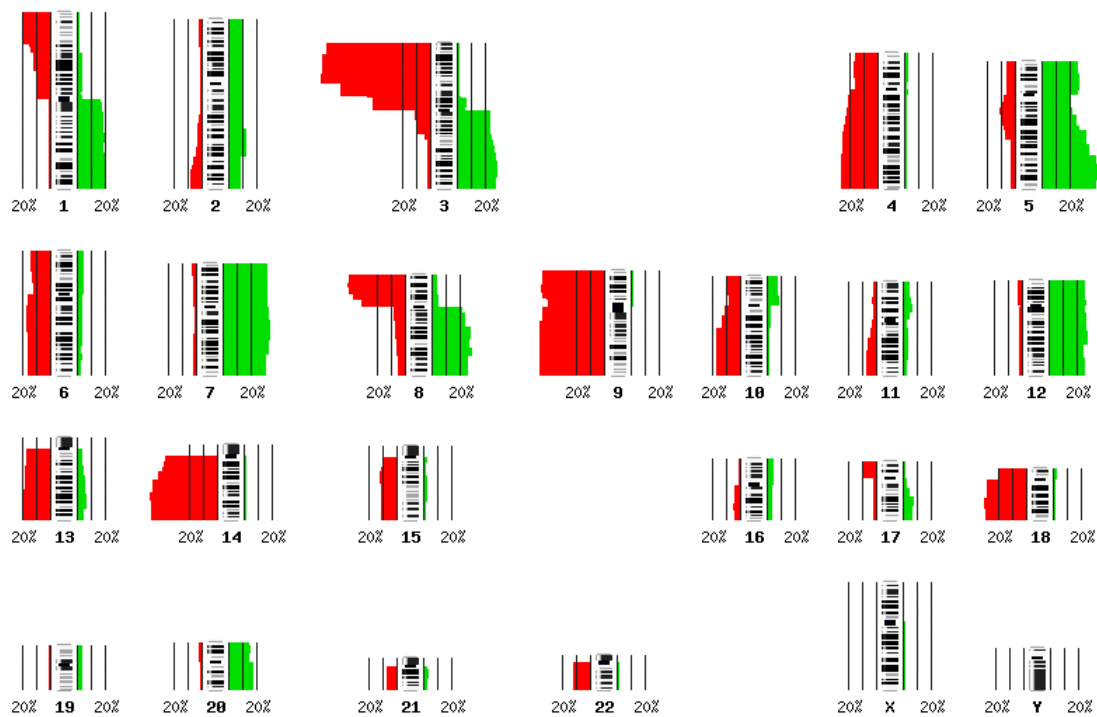


Abbildung 3.3: Histogramm chromosomaler Veränderungen der 181 Hirnmetastasen nach Chromosomenbändern, erstellt mittels [Baudis und Cleary \(2001\)](#)

3.4.2 Auswertung nach Chromosomenarmen

Die Auswertung der [CGH](#)-Ergebnisse auf dem Niveau von Chromosomenarmen zeigt die häufigsten Verluste für den kurzen Arm von Chromosom 3 mit 77,9%, dem langen Arm von Chromosom 9 mit 46,7% sowie dem kurzen Arm von Chromosom 9 mit 45,3%. Die meisten Zugewinne finden sich auf dem langen Arm von Chromosom 5 mit 40,3%, dem langen Arm von Chromosom 7 mit 32,6% sowie dem kurzen Arm von Chromosom 7 mit 30,4% ([Abbildung 3.4](#), [Tabellen A.1](#) und [A.3](#) auf S. [89](#) und [99](#) im Anhang).

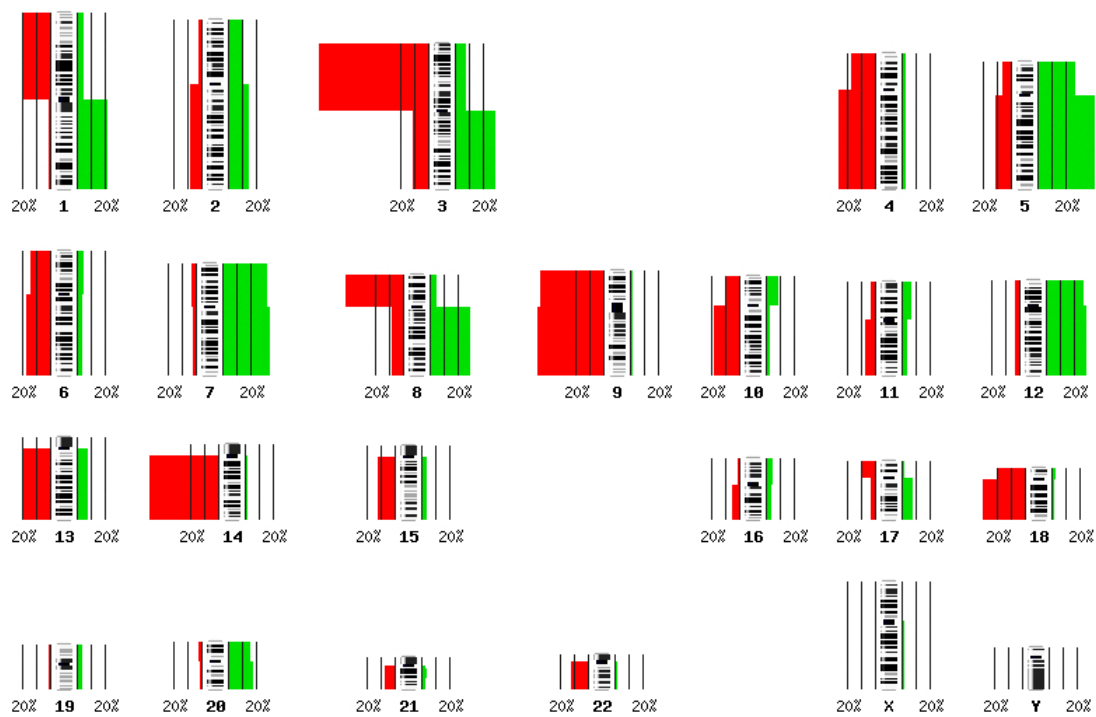


Abbildung 3.4: Histogramm chromosomaler Veränderungen der 181 Hirnmetastasen nach Chromosomenarmen, erstellt mittels [Baudis und Cleary \(2001\)](#)

3.5 Vergleich der Ergebnisse der Hirnmetastasen mit den Ergebnissen der Primärtumore

Vergleicht man die Ergebnisse der Hirnmetastasen mit den Ergebnissen der Primärtumore so zeigen sich auf dem Niveau der Chromosomenbanden die signifikantesten Unterschiede im Bereich des kurzen Arms von Chromosom 9. Insgesamt stellen sich von den 320 Chromosomenbanden 163 als signifikant unterschiedlich zwischen diesen beiden Gruppen dar. Aufgrund des Adjustierungsverfahren für die p-Werte besteht für 5% dieser 163, also für ca. 9 Banden, immer noch die Möglichkeit, dass fälschlicherweise auf einen signifikanten Unterschied geschlossen wurde. Auf dem Niveau der Chromosomenarme sind von den 48 Chromosomenarmen 45 signifikant unterschiedlich. Hierbei könnten aufgrund des beschriebenen Adjustierungsverfahrens 2 Chromosomen fälschlicherweise als signifikant unterschiedlich gelten.

Die Abbildung 3.5 zeigt die unterschiedlichen Häufigkeiten chromosomaler Verluste, chromosomaler Zugewinne und chromosomaler Nicht-Veränderungen.

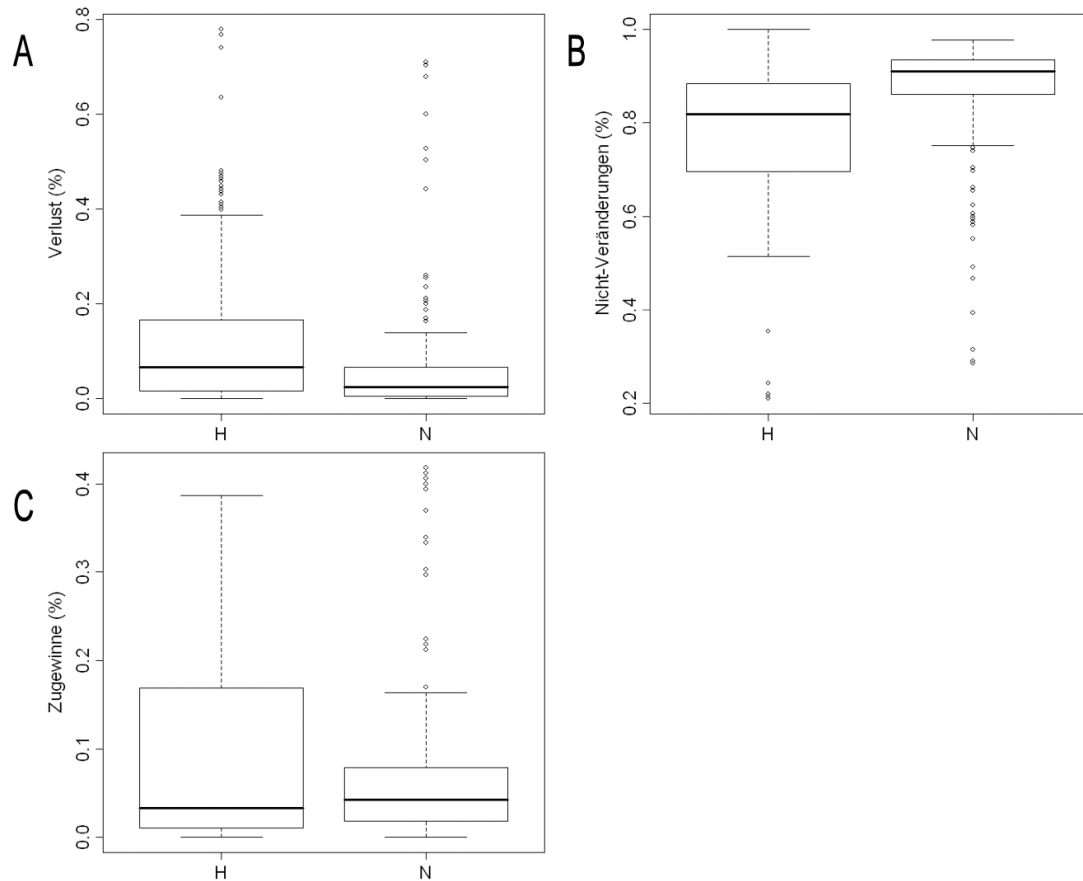


Abbildung 3.5: Vergleichende Box-Plot-Darstellung chromosomaler Veränderungen von Primärtumoren (N) und Hirnmetastasen (H), Verluste (A), konstante Bereiche (B), Zugewinne (C)

3.6 Korrelation chromosomaler Aberrationen mit dem rezidivfreien Überleben

Das Intervall zwischen Erstdiagnose und Diagnose der Hirnmetastase konnte von 106 Patienten eruiert werden. Im Durchschnitt lagen zwischen Erstdiagnose und Diagnose der Hirnmetastase $53,2 \pm 64,1$ Monate (Median 24 Monate).

Ein Verlust oder ein Gewinn im Bereich 18q führt im Mittel nach 60 Monaten

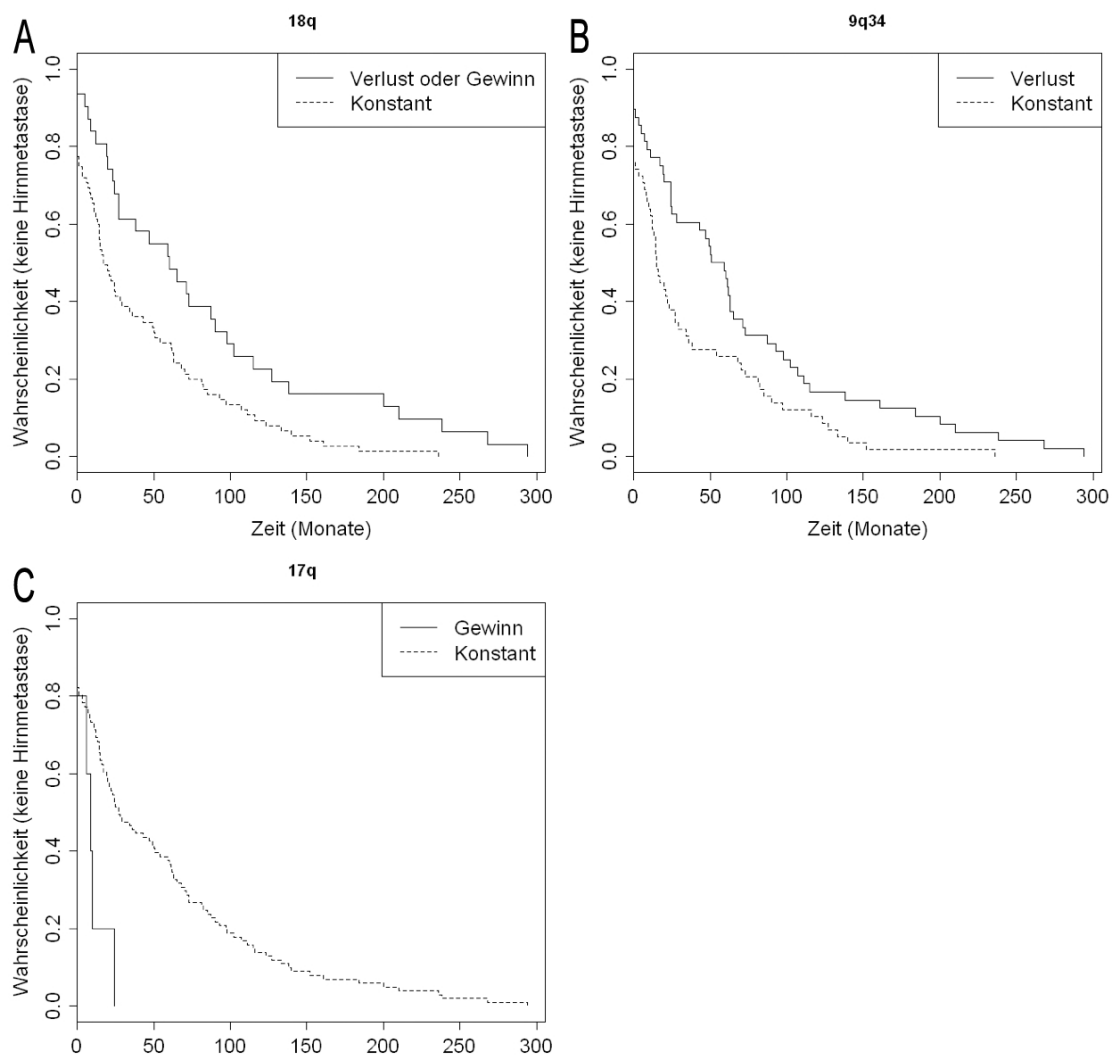


Abbildung 3.6: Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Hirnmetastase bezogen auf 18q (A), 9q34 (B) und 17q (C)

(95 % KI-Intervall 27 bis 102 Monate) zum Auftreten einer Hirnmetastase, ist dieser Bereich hingegen unverändert, so tritt eine Hirnmetastase im Mittel bereits nach 17 Monaten (95 % KI-Intervall 13 bis 36 Monate) auf (p-Wert 0,024) (Abbildung 3.6).

Ein Verlust im Bereich der Bande 9q34 führt im Mittel nach 59 Monaten (95 % KI-Intervall 28 bis 71 Monate) zum Auftreten einer Hirnmetastase. Kommt es in diesem Bereich zu keinem Verlust, so tritt eine Hirnmetastase im Mittel bereits nach

15 Monaten (95 % KI-Intervall 12 bis 27 Monate) auf (p-Wert 0,042) (Abbildung 3.6).

Ein Zugewinn im Bereich 17q führt im Mittel innerhalb von 9 Monaten (95 % KI-Intervall 6 bis NA Monate) zum Auftreten einer Hirnmetastase. Ist dieser Bereich unverändert, liegen also weder Zugewinne noch Verluste in diesem Bereich vor, führt dies im Mittel erst nach 27 Monaten (95 % KI-Intervall 20 bis 54 Monate) zum Auftreten einer Hirnmetastase (p-Wert 0,049) (Abbildung 3.6).

Da für alle 3 beschriebenen chromosomalen Veränderungen der p-Wert unter 0,05 liegt, stellen diese Ergebnisse Veränderungen dar, welche das Intervall zwischen Erstdiagnose eines Nierenzellkarzinoms und dem Auftreten einer Hirnmetastase signifikant beeinflussen.

4 Diskussion

Dies ist die erste Arbeit in der die Methode der [CGH](#) bei Hirnmetastasen klarzelliger Nierenzellkarzinome Anwendung findet und die sich mit chromosomalen Mustern dieses Metastasentyps beschäftigt. Mit 181 untersuchten Hirnmetastasen klarzelliger Nierenzellkarzinome umfasst sie gleichzeitig das bisher größte Kollektiv an untersuchten Metastasen von Nierenzellkarzinomen. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind gerade mit Blick auf Publikationen mit weit unter 100 Proben als besonders aussagekräftig einzuschätzen.

Die Analyse der [CGH](#)-Ergebnisse von 189 Primärtumoren unterschiedlicher Publikationen spiegelt eine aussagekräftige und unabhängige Darstellung chromosomaler Muster klarzelliger Nierenzellkarzinome wider.

Als Einschlusskriterium für diese Arbeit galt eine histologisch gesicherte Hirnmetastase eines klarzelligen Nierenzellkarzinom-Primärtumors. Die Untersuchung mittels [CGH](#) erfolgte ausschließlich von Hirnmetastasen des klarzelligen Typs.

Als Einschlusskriterium für die Auswahl der [CGH](#)-Ergebnisse der Primärtumore galt ebenso eine histologische Zuordnung zum klarzelligen Typ.

Faktoren wie Größe, Stadium und Grading des Primärtumors sowie Geschlecht oder Alter der Patienten wurden mit Blick auf die ansonsten zu kleinen und damit statistisch nicht eindeutig verwertbaren Ergebnisse bewusst nicht berücksichtigt.

4.1 Kritische Betrachtung der Komparativen Genomischen Hybridisierung

Die **CGH** wurde 1992 von Kallioniemi A et al. sowie 1993 von du Manoir et al. erstmals vorgestellt und ermöglicht eine genomweite Untersuchung chromosomaler Aberrationen (du Manoir et al., 1993; Kallioniemi A et al., 1992). Dabei ist es möglich Zugewinne sowie Verluste gleichzeitig in einer Untersuchung zu detektieren (James, 1999). Die Auflösung liegt zwischen 10 und 20 Megabasenpaare (Mbp) für Zugewinne bzw. Verluste (du Manoir et al., 1995; Joos et al., 1993; Kallioniemi A et al., 1992; Piper et al., 1995). Speicher et al. (1993) sowie Isola et al. (1994) konnten zeigen, dass sich diese Methode zur Untersuchung für in Paraffin eingebettete oder tief gefrorene Proben solider Tumore eignet.

Die **CGH** ist eine arbeitsintensive Methode, bei deren Durchführung viel Erfahrung nötig ist. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist besonders abhängig von der Qualität der Proben-DNS (James, 1999). Chromosomale Veränderungen lassen sich mit Hilfe der **CGH** detektieren, wenn sie wenigstens in 30-50% der Zellen, aus denen die Proben-DNS extrahiert wurde, vorhanden sind (du Manoir et al., 1995). Mit dieser Methode lassen sich relative Veränderungen bezüglich der Kopienzahl einzelner Chromosomenabschnitte feststellen. Aussagen über numerische Veränderungen des Chromosomensatzes können mit Hilfe der **CGH** nicht getroffen werden (du Manoir et al., 1995).

Weitere Faktoren, welche die **CGH**-Ergebnisse beeinflussen sind die Qualität der Metaphasenchromosomen sowie die Hybridisierung der Proben- bzw. Referenz-DNS auf diese Chromosomen. Die Metaphasenchromosomen nach Hybridisierung der DNS müssen den unter 2.3.1 beschriebenen und von Kallioniemi OP et al. (1994) empfohlenen Kriterien entsprechen.

Um zuverlässige Ergebnisse mittels **CGH** zu erhalten, empfehlen du Manoir et al. (1995) fünf bis 12 Metaphasen zu analysieren. Die in dieser Arbeit präsentierten **CGH**-Ergebnisse beruhen auf einer Auswertung von mindestens 20 Metaphasen je Tumor. Durch diesen Mehraufwand konnten negative Einflussfaktoren noch weiter

minimiert und die Aussagekraft der Ergebnisse erhöht werden.

Aussagen über die Qualität der für diese Arbeit aus anderen Publikationen herangezogenen CGH-Ergebnisse können nicht getroffen werden.

4.2 Kritische Betrachtung der manuellen Auswertung der CGH-Ergebnisse

Die mit Hilfe der o.g. Software erstellten fallspezifischen Summenideogramme der Hirnmetastasen, wie beispielhaft in Abbildung 2.3 zu sehen, wurden manuell in die international übliche *rev ish*-Schreibweise transformiert um sie so der weiteren Auswertung zugänglich zu machen. Bei dieser Transformation wurde versucht die fallspezifischen Verluste bzw. Zugewinne möglichst genau zu notieren. Die chromosomalen Regionen, welche für methodenbedingte Verfälschungen anfällig waren, wurden von der Umwandlung in die *rev ish*-Schreibweise ausgeschlossen. Diese manuelle Transformation der Ergebnisse aus einem Summenideogramm in eine vergleichbare Schreibweise stellt zugleich den Schritt mit der größten Fehleranfälligkeit dar, da eine manuelle Auswertung nie absolut frei von subjektiven Eindrücken und Einflüssen ist.

Die Transformation der CGH-Ergebnisse in die *rev ish*-Schreibweise führt abhängig vom jeweiligen Betrachter zu interindividuellen Unterschieden. Um die Variabilität der Ergebnisse so gering wie möglich zu halten wurden diese in einer Konferenz der Abteilung Gastroenteropathologie abschließend besprochen.

Die CGH-Ergebnisse der Primärtumore in Form der *rev ish*-Schreibweise wurden aus verschiedenen Publikationen gewonnen. Eine Aussage über die Qualität der einzelnen Ergebnisse kann also nicht getroffen werden.

Durch die hohe Fallzahl der in diesem Kollektiv untersuchten Hirnmetastasen und Primärtumore wurde versucht die interindividuellen Unterschiede jeder einzelnen Hirnmetastase bzw. jedes einzelnen Primärtumors sowie die durch die manuelle

Auswertung bedingte Variabilität der Ergebnisse so gering wie möglich zu halten.

Der Vergleich der CGH-Ergebnisse von Primärtumoren und Hirnmetastasen, welche beide aus unabhängigen Kollektiven stammten, ergab signifikant unterschiedliche chromosomale Bereiche, welche frei von klonalen Einflüssen waren. Es handelte sich also hierbei um Veränderungen, die sich nur in Hirnmetastasen fanden nicht jedoch in den Primärtumoren. Diese Veränderungen scheinen die metastasierten Zellen im Zeitraum zwischen der ersten Absiedelung bis hin zur Diagnose erworben haben.

4.3 Kritische Betrachtung der Ergebnisse

Die histologisch gesicherte Abstammung der Metastasen von klarzelligem Nierenzellkarzinom konnte anhand ähnlicher chromosomaler Muster widergespiegelt werden. Wie man in den Abbildungen 3.1, 3.2 sowie 3.3 und 3.4 sehen kann treten Veränderungen, welche sich in Primärtumoren finden ebenso in den Hirnmetastasen auf. Abbildung 4.1 zeigt mit Hämatoxylin-Eosin gefärbte histologische Schnitte eines klarzelligem Nierenzellkarzinoms sowie einer Hirnmetastase aus dem in dieser Dissertation untersuchten Kollektiv. Die Abbildung 4.2 zeigt ein aus den gewonnenen Histogrammen der Primärtumore und der Hirnmetastasen zusammengesetztes Histogramm, welches die Ähnlichkeit der chromosomalen Muster beider Gruppen verdeutlicht. Die histologische Ähnlichkeit spiegelt sich also auch auf chromosomaler Ebene wider. Dies beweist zum einen die Richtigkeit der Diagnosestellung anhand der histologischen Präparate und zeigt zum anderen, dass an Hand des chromosomalen Musters eine Zuordnung einer Metastase zu diesem speziellen Tumortyp möglich ist. Die in dieser Arbeit gefundenen chromosomalen Veränderungen der Primärtumore spiegeln die von Gunawan et al. (2001) und Junker et al. (2003) für klarzellige NZK beschriebenen Veränderungen wider.

Im Kollektiv der Hirnmetastasen traten insgesamt mehr Veränderungen als im Kollektiv der Primärtumore auf. Diese Beobachtung wird gestützt durch das von Peter C. Nowell 1976 vorgestellte Modell zur klonalen Evolution von Tumorzellpopulationen. Dieses Modell besagt, dass ein Tumor aus einer einzigen Zelle aufgrund von Wachstumsvorteilen entsteht. Aus einer einzelnen veränderten Zelle kommt es

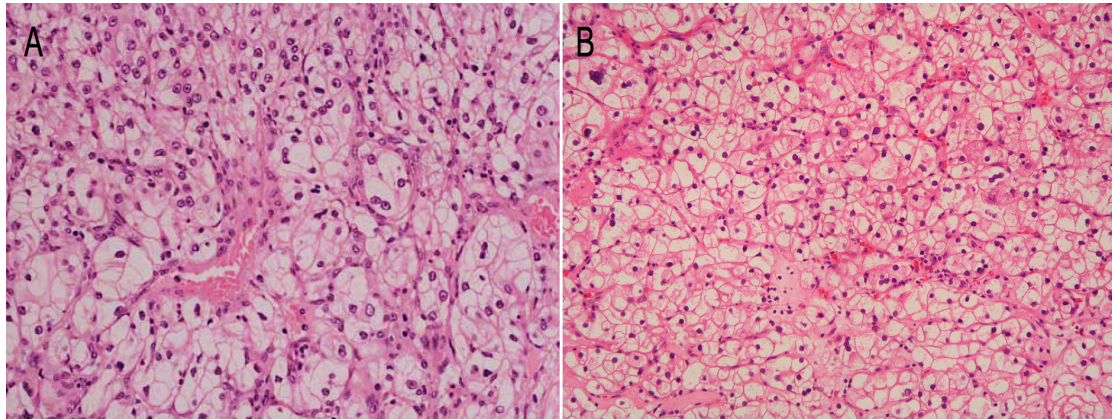


Abbildung 4.1: A = Histologie eines primären klarzelligen Nierenzellkarzinoms aus Brunelli et al. (2008) S. 3, B = Histologie einer Hirnmetastase eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms

so zu einer klonalen Expansion mit Zunahme genetischer Veränderungen. Durch Selektionsdruck entwickelt sich ein dominierender Subklon, welcher zusätzlich zu den bereits bestehenden genetischen Veränderungen weitere neu entstandene Veränderungen besitzt. Während der Tumorprogression treten zu einem unbekanntem Zeitpunkt Fähigkeiten invasiv zu wachsen bzw. zu metastasieren auf (Nowell, 1976). Nach Hanahan und Weinberg (2000) gelten eine Unabhängigkeit von Wachstumsfaktoren, Resistenz gegenüber das Wachstum inhibierenden Signalen, Umgehung des programmierten Zelltodes, der Apoptose, uneingeschränkte Teilungsfähigkeit, dauerhafte Angiogenese sowie die Fähigkeit der Gewebeeinfiltration und Metastasierung als die Eigenschaften, welche eine maligne Zelle ausmachen.

Fearon und Vogelstein beschrieben 1990 ein Modell der Tumorentstehung aufgrund von genetischen Veränderungen am Beispiel des Kolonkarzinoms. Sie konnten zeigen, dass sich bestimmte genetische Veränderungen sowohl in gutartigen Adenomen des Kolons sowie in metastasierten Kolonkarzinomen fanden, andere hingegen fanden sich nur in Kolonkarzinomen.

Im Gegensatz dazu finden sich im Kollektiv der Hirnmetastasen chromosomale Regionen welche im Vergleich zum Kollektiv der Primärtumore weniger häufig verändert sind. Dies und die Tatsache, dass einige Hirnmetastasen erst nach bis zu 24,5

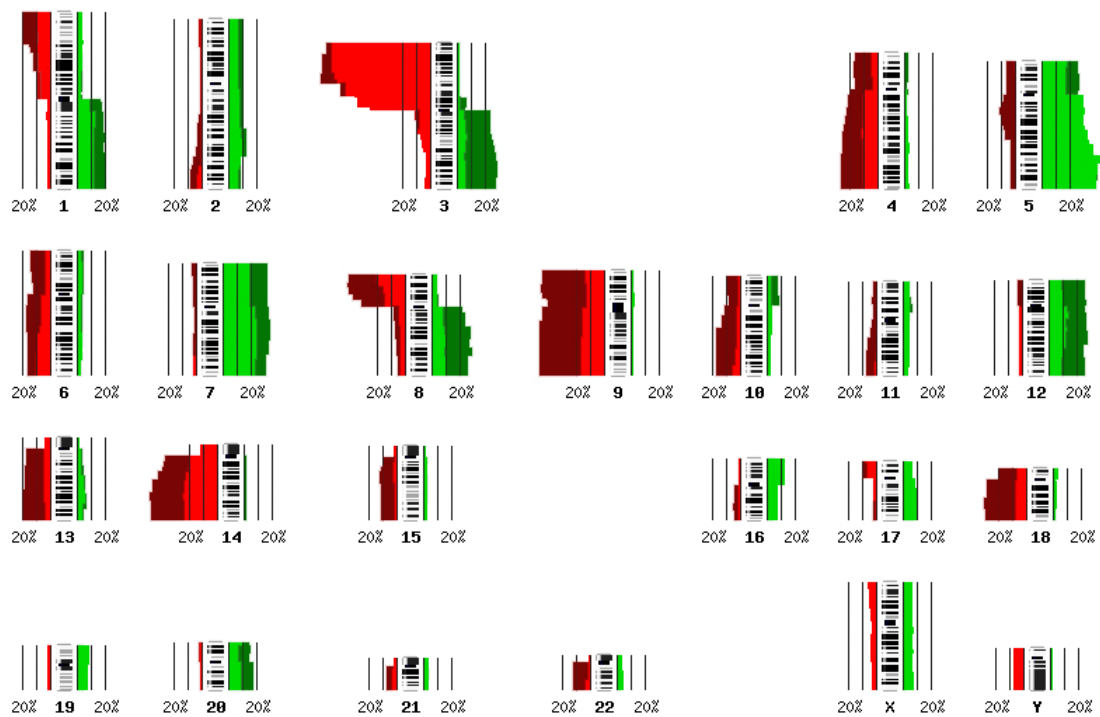


Abbildung 4.2: Summationshistogramm aus den Ergebnissen der Primärtumore (hellrot = Verluste, hellgrün = Zugewinne) und der Hirnmetastasen (dunkelrot = Verluste, dunkelgrün = Zugewinne)

Jahren manifest wurden, sprechen für eine bereits früh in der Tumorentwicklung stattfindende Absiedelung von metastatischen Zellen. Diese Beobachtung deckt sich mit Beschreibungen von [Schmidt-Kittler et al. \(2003\)](#), die u.a. mittels CGH eine frühe Absiedelung von Tumorzellen bei Brustkrebspatienten nachweisen konnten. Studien über das Auftreten von Nierenzellkarzinom-Metastasen im Gehirn sowie in der Schilddrüse bzw. dem Pankreas nach bis zu 21,8 Jahren nach Operation des Primärtumors zeigen ebenso die für Nierenzellkarzinom-Metastasen charakteristische Eigenschaft, spät manifest zu werden ([Heffess et al., 2002](#); [Shuto et al., 2006](#); [Wente et al., 2005](#)).

Durch den Vergleich der Ergebnisse der Hirnmetastasen mit den Ergebnissen der Primärtumore konnten mit Hilfe statistischer Methoden signifikante Unterschiede gefunden werden. Diese Ergebnisse sind abhängig von der Auflösung der Auswertung. So stellen sich in der Auswertung auf dem Niveau der Chromosomenarme

andere Chromosomen als signifikant unterschiedlich dar als auf dem Niveau der Chromosomenbanden. Untersucht man die beiden Kollektive auf dem Niveau der Chromosomenbanden so treten einzelne Chromosomenbanden als besonders signifikant hervor.

Als chromosomale Region mit den signifikantesten Unterschieden zwischen Primärtumoren und Hirnmetastasen stellte sich in dieser Untersuchung der Bereich zwischen 9p13 und 9p24 dar. In diesem Bereich treten Verluste von bis zu 45 % in der Gruppe der Hirnmetastasen auf, wohingegen in der Gruppe der Primärtumore nur bis zu 14 % Verluste vorkommen. Dieses Ergebnis wird durch zahlreiche Ergebnisse anderer Studien, welche den Bereich von 9p untersuchten, gestützt. In diesen Studien konnte der Einfluss dieses Chromosomenbereichs auf die Tumorentstehung sowie eine frühzeitige Metastasierung nachgewiesen werden (Gunawan et al., 2001; Moch et al., 1996; Schraml et al., 2000). Im Bereich der Region 9p21 konnten die Tumorsuppressorgene p15 und p16 gefunden werden (Cairns et al., 1994; Kamb et al., 1994). In Übereinstimmung mit Cairns et al. (1995) finden sich diese Veränderungen selten in Nierenzellkarzinom-Primärtumoren (Cairns et al., 1995). Die Gene p15 und p16 finden sich in Metastasen von Nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen und scheinen eine Rolle bei der Metastasierung von Nierenzellkarzinomen zu spielen (Kinoshita et al., 1995; Okamoto et al., 1995).

Der Verlust auf Chromosom 3p ist typisch für klarzellige Nierenzellkarzinome (Linehan und Zbar, 1987). Er findet sich in dem hier untersuchten Kollektiv der Primärtumore bei 74,6 % und im Kollektiv der Hirnmetastasen bei 77,9 %. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu Ergebnissen von Gronwald et al. (1997). Gronwald et al. (1997) untersuchten klarzellige Nierenzellkarzinome und deren Metastasen unterschiedlicher Lokalisationen und konnten zeigen, dass ein Verlust von 3p häufiger in Primärtumoren, 60 %, als in deren Metastasen, 32 %, zu finden ist. Nach Zbar et al. (1987) ist der Verlust auf Chromosom 3p ein früh in der Entstehung von Nierenzellkarzinomen eintretendes Ereignis.

4.3.1 Interpretation der Ergebnisse mit unterschiedlicher Auflösung

Betrachtet man die gewonnenen Ergebnisse auf dem Niveau von Chromosomenarmen, so ergibt dies einen ersten Anhalt über die häufigsten Veränderungen des untersuchten Kollektivs. Eine detaillierte Betrachtung eines Chromosomenarms ist auf diesem Niveau allerdings nicht möglich. Um mögliche relevante Bereiche besser einschränken zu können ist also eine höhere Auflösung nötig. Dies zeigt sich in dem hier untersuchten Kollektiv der Hirnmetastasen besonders an den Chromosomen 3p, 5q und 8p. Analysiert man diese Chromosomenbereiche auf dem Niveau der Chromosomenbanden so zeigt sich, dass bei ca. 64 % der untersuchten Hirnmetastasen der Verlust auf 3p den Bereich distal der Bande 3p14 betrifft. Die Bande 3p13 zeigt dagegen einen Verlust von ca. 48 %. Dieser Unterschied zwischen den Banden 3p13 und 3p14 lässt vermuten, dass in diesem Bereich ein Bruchpunkt vorliegt. Auf Chromosom 5q kommt es bei ca. 31 % der Hirnmetastasen im Bereich distal der Bande 5q21 zu Zugewinnen. Die Bande 5q15 zeigt dagegen nur bei ca. 27 % einen Zugewinn. Zugewinne auf dem langen Arm von Chromosom 5 betreffen also hauptsächlich den Bereich distal von Bande 5q21 (Abbildung 4.3). Auf der Suche nach möglichen Kandidatengenenen sollten also besonders diese Bereiche der beiden Chromosomen untersucht werden. Da eine Auswertung der mittels CGH gewonnenen Summenideogramme eine Notation mit einer Auflösung von Chromosomenbanden möglich macht, sollte diese, gerade mit Blick auf die hier präsentierten Ergebnisse erfolgen. Die Auswertung mit einer Auflösung von Chromosomenarmen führt zu einer Ungenauigkeit, welche den Möglichkeiten der Komparativen Genomischen Hybridisierung nicht gerecht wird.

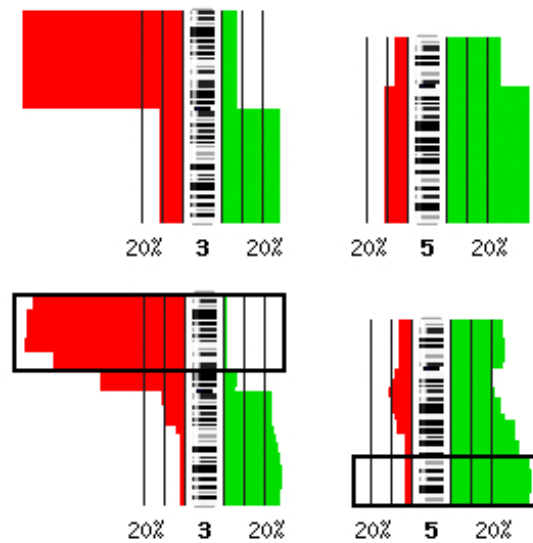


Abbildung 4.3: Summationshistogramm der Chromosomen 3 und 5 mit unterschiedlicher Auflösung

4.4 Kritische Betrachtung der chromosomalen Veränderungen auf 18q, 9q34 und 17q und deren Einfluss auf das rezidivfreie Überleben

Durch die Untersuchung des Intervalls zwischen Erstdiagnose und Diagnose einer Hirnmetastase bei 106 Patienten, konnten drei chromosomale Regionen detektiert werden, welche sich signifikant auf die Länge dieses Intervalls auswirken. Es handelt sich dabei um Veränderungen in den Bereichen von 18q, 9q34 und 17q.

4.4.1 Chromosom 18q

Die Region um den Bereich 18q21 wurde bereits für andere Tumore wie dem Kolorektalen Karzinom beschrieben. Ein Verlust in diesem Bereich führt zur Entstehung dieser Tumorentität (Fearon et al., 1990). Für die Region 18q21 wurde das Tumorsuppressorgen „*Deleted in colorectal cancers*“ (DCC) beschrieben (Bishop und Thomas, 1990; Hirata et al., 2005). Hirata et al. (2005) beschrieben ein vermehrtes

Auftreten von LOH¹ der Region 18q21 in Nierenzellkarzinomen bei Patienten mit familiär gehäuften Tumorerkrankungen.

Die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnissen zeigen ein signifikant unterschiedlich langes Intervall zwischen Erstdiagnose und Diagnose einer Hirnmetastase bezogen auf einen Verlust bzw. einen Zugewinn in der Region um 18q im Vergleich zu einem unveränderten Bereich 18q. Betrachtet man diese Ergebnisse allerdings genauer so zeigt sich, dass es sich nur um einen Fall handelt, bei dem ein Zugewinn zu einem größeren Intervall bis zum Auftreten einer Hirnmetastase führte. Bei den anderen Patienten, zwischen 28 und 30 % der untersuchten Hirnmetastasen, liegt ein Verlust im Bereich von 18q vor. Dieses Ergebnis steht also in Widerspruch zu den Ergebnissen der o.g. Studien. Es scheint also gerade ein Verlust im Bereich von 18q zu sein, welcher das Intervall bis zum Auftreten einer Hirnmetastase signifikant verlängert. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung könnte das Onkogen *bcl-2*² sein, welches im Bereich 18q21 zu finden ist. Dieses wurde erstmals von Pegoraro et al. (1984) für die B-Zell-Leukämie als Ursache für eine vermehrte B-Zell-Proliferation beschrieben.

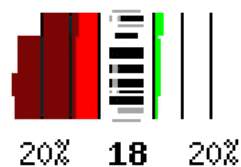


Abbildung 4.4: Summationshistogramm von Chromosom 18 aus den Ergebnissen der Primärtumore (hellrot = Verluste, hellgrün = Zugewinne) und der Hirnmetastasen (dunkelrot = Verluste, dunkelgrün = Zugewinne)

4.4.2 Chromosom 9q34

Als weitere Region welche das Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und einer Hirnmetastase signifikant beeinflusst zeigte sich in dieser Arbeit der Bereich

1 *loss of heterocycosity*

2 B-cell lymphoma 2

um Chromosom 9q34. Ist dieser Bereich unverändert, tritt eine Hirnmetastase signifikant früher auf als bei einem Verlust in diesem Bereich. Eine unveränderte Chromosomenbande 9q34 fand sich bei 54 %, ein Verlust dagegen bei 46 % der untersuchten Hirnmetastasen. In der Region 9q34 liegt das *abl*¹-Gen welches für eine Tyrosinkinase kodiert und durch eine Translokation auf Chromosom 22 das sog. Philadelphia-Chromosom bildet. Dieses spielt die entscheidende Rolle in der Entstehung der Chronisch Myeloischen Leukämie (Klein et al., 1982). Beschrieben wurde es erstmals als Teil eines onkogenen Virus der Maus (Abelson und Rabstein, 1970). Dies könnte erklären warum ein Verlust und damit eine Inaktivierung dieser Tyrosinkinase zu einer verminderten Zellproliferation führt.

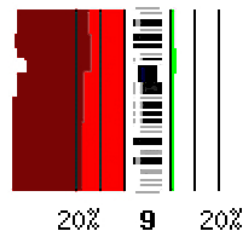


Abbildung 4.5: Summationshistogramm von Chromosom 9 aus den Ergebnissen der Primärtumore (hellrot = Verluste, hellgrün = Zugewinne) und der Hirnmetastasen (dunkelrot = Verluste, dunkelgrün = Zugewinne)

4.4.3 Chromosom 17q

Als dritter, das Intervall zwischen Erstdiagnose und Diagnose einer Hirnmetastase beeinflussende chromosomale Abschnitt fand sich die Region 17q. Ist dieser Bereich unverändert, so tritt eine Hirnmetastase erst nach 27 Monaten auf, bei einem Zugewinn in diesem Bereich bereits schon nach 9 Monaten. Bei 9 bis 10 % der untersuchten Hirnmetastasen waren die Banden von Chromosom 17q unverändert, Zugewinne fanden sich bei 2 bis 7 %. In Übereinstimmung mit Ergebnissen von Hirasawa et al. (2003), welche klarzellige Adenokarzinome des Ovars mittels CGH untersuchten, zeigt sich als herausragende Veränderung, welche das Intervall zwischen

1 Abelson

Erstdiagnose und Diagnose einer Hirnmetastase negativ beeinflusst, ein Zugewinn in der Region 17q21. [Stumm et al. \(1996\)](#) konnten zeigen, dass eine Überexpression des *erbB2* Gens mit einer Dedifferenzierung und Metastasierung bei Nierenzellkarzinomen korreliert. [Junker et al. \(2000\)](#) untersuchten Nierenzellkarzinome und deren korrespondierenden Metastasen sowie nicht metastasierte Nierenzellkarzinome. Sie konnten zeigen, dass Zugewinne auf Chromosom 17 sowie Verluste auf den Chromosomen 6, 9, 10 und 18 in Zusammenhang mit dem Auftreten einer Metastase innerhalb von zwei Jahren nach Operation des Primärtumors steht. Ein Zugewinn auf Chromosom 17 steht in Zusammenhang mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei invasiven Adenokarzinomen der Brust ([Herrington et al., 1995](#)). Im Bereich von 17q21q22 findet sich das Protoonkogen *HER2/neu*¹, welches für den Epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor (*EGFR*²) kodiert und eine Rolle u.a. in der Entstehung von Mammakarzinomen spielt ([Coussens et al., 1985](#); [King et al., 1985](#)).

Von den drei in dieser Arbeit beschriebenen chromosomalen Veränderungen, welche das rezidivfreie Überleben signifikant beeinflussen, finden sich die Veränderungen im Bereich von Chromosom 9q sowie 18q unter den 163 Chromosomenbanden, in denen sich die hier untersuchten Primärtumore und Hirnmetastasen signifikant unterscheiden. Dies legt die Vermutung nahe, dass Veränderungen im Bereich von 9q sowie 18q nach Absiedelung vom Primärtumor von den Metastasen erworben wurden. Im Bereich von 17q hingegen unterscheiden sich die hier untersuchten Primärtumore und Hirnmetastasen nicht signifikant. Veränderungen in diesem Bereich müssen also bereits vor Absiedelung der metastatischen Zellen im Primärtumor vorgelegen haben.

[Jiang et al. \(2000\)](#) berechneten aus *CGH*-Ergebnissen ein Baummodell für klarzellige Nierenzellkarzinome und fanden so zwei Gruppen von Tumoren welche sich hinsichtlich ihrer Aberrationen auf den Chromosomen 9 und 17 unterschieden. Danach verfügt eine Gruppe über Verluste auf Chromosom 9p, die andere über Zugewinne auf Chromosom 17q. Dieses Ergebnis legt in Zusammenschau mit den

¹ *human epidermal growth factor receptor 2*

² *epidermal growth factor receptor*

hier vorgestellten Ergebnissen die Vermutung nahe, dass es sich bei klarzelligen Nierenzellkarzinomen mit Zugewinn auf Chromosom 17q um eine eigenständige Untergruppe handelt, welche früh zu symptomatischen Hirnmetastasen führt.

Da die Methode der Komparativen Genomischen Hybridisierung mit einer Auflösung von maximal 10 bis 20 Mb zu ungenau ist um einzelne Banden als verändert bewerten zu können, müssen diese Ergebnisse trotz starker signifikanter Unterschiede kritisch betrachtet werden. Vielmehr sollte man die gefundenen signifikant veränderten Banden als Anlass nehmen, in ihrem Bereich mit genaueren Methoden nach möglichen veränderten Genen zu suchen. Die Methode der Komparativen Genomischen Hybridisierung mit ihrer gegenüber neueren Methoden relativen Unschärfe dient also der Detektion veränderter Chromosomenabschnitte und stellt die Grundlage für präzisere Untersuchungen dar.

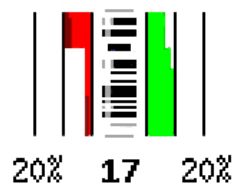


Abbildung 4.6: Summationshistogramm von Chromosom 17 aus den Ergebnissen der Primärtumore (hellrot = Verluste, hellgrün = Zugewinne) und der Hirnmetastasen (dunkelrot = Verluste, dunkelgrün = Zugewinne)

4.5 Ausblick

Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse weisen auf chromosomale Regionen hin, welche den Zeitpunkt des Auftretens einer Hirnmetastase klarzelliger Nierenzellkarzinomen beeinflussen. In zukünftigen Studien sollten diese chromosomalen Regionen mit genaueren Methoden untersucht werden um mögliche Kandidatengene für eine Metastasierung nachweisen zu können. Nach [Pomer et al. \(1997\)](#) gilt die Länge des Intervalls zwischen Diagnose des Primärtumors und Diagnose der Hirnmetastase als wichtigster die Prognose bestimmende Faktor. Die Ergebnisse von [Jiang et al.](#)

(2000) zeigen, dass Tumore mit Verlusten auf Chromosom 9p bzw. Zugewinnen auf Chromosom 17q zwei getrennt von einander zu betrachtende Untergruppen klarzelliger Nierenzellkarzinome darstellen. Daraus lässt sich folgern, dass klarzellige Nierenzellkarzinome zukünftig auf diese hier vorgestellten chromosomalen Regionen hin untersucht werden sollten, um bereits bei der Diagnose des Primärtumors das Risiko einer möglichen Hirnmetastasierung abschätzen zu können. Diese hier beschriebenen Veränderungen könnten also von diagnostischer und therapeutischer Bedeutung für Patienten mit Nierenzellkarzinomen des klarzelligen Typs sein.

5 Zusammenfassung

Nierenzellkarzinome treten mit einem Anteil von 1,9 % aller malignen Tumore und weltweit 208.000 Neuerkrankungen pro Jahr relativ selten auf. Es finden sich sporadische sowie hereditäre Formen. Die Diagnose einer Hirnmetastase gilt als Terminalstadium in der Behandlung von Nierenzellkarzinomen. Maligne Tumore der Niere werden nach der Weltgesundheitsorganisation in zehn maligne Raumforderungen unterteilt:

- Klarzellige Nierenzellkarzinome
- Multilokulär klarzellige Nierenzellkarzinome
- Papilläre Nierenzellkarzinome
- Chromophobe Nierenzellkarzinome
- Karzinome der Sammelrohre
- Medulläre Nierenzellkarzinome
- Nierenzellkarzinome mit Xp11-Translokation
- mit Neuroblastomen assoziierte Nierenzellkarzinome
- Muzinös tubuläre und Spindelzellkarzinome
- unklassifizierbare Nierenzellkarzinome.

In molekularzytogenetischen Untersuchungen klarzelliger Nierenzellkarzinome konnte als herausragende Veränderung ein Verlust genetischen Materials durch Translokation oder Deletion auf dem kurzen Arm jeweils eines Chromosoms 3 (3p)

nachgewiesen werden. Publikationen, welche Hirnmetastasen von klarzelligen Nierenzellkarzinomen mittels Komparativer Genomischer Hybridisierung untersuchten, konnten bis zum Abschluss dieser Dissertation nicht gefunden werden.

Eine Korrelation von chromosomalen Veränderungen und klinischen Daten wurde 2001 von Gunawan et al. und 2009 von Junker et al. publiziert. Dabei konnte gezeigt werden, dass ein Zugewinn in der Region 5q31qter für eine hervorragende Prognose und eine längere Überlebenszeit steht. Dagegen scheint ein Verlust auf Chromosom 9 bzw. dem kurzen Arm dieses Chromosoms, 9p, für eine frühzeitige Metastasierung zu sprechen.

Die von Kallioniemi A et al. (1992) und du Manoir et al. (1993) beschriebene komparative genomische Hybridisierung (CGH) ermöglicht einen umfassenden Überblick über chromosomale Verluste und Zugewinne des gesamten Genoms eines Tumors. Es werden dazu mit Fluoreszenzfarbstoffen markierte Tumor-DNS sowie Referenz-DNS aus gesundem Normalgewebe auf menschliche Metaphasenchromosomen hybridisiert. Das Verhältnis zwischen den unterschiedlich fluoreszierenden Anteilen entlang der Chromosomenachse repräsentiert Verluste bzw. Zugewinne genetischen Materials im Tumor.

Durch die Analyse von Hirnmetastasen klarzelliger Nierenzellkarzinome mittels CGH sowie durch den Vergleich dieser Resultate mit Ergebnissen von Primärtumoren des klarzelligen Typs konnten chromosomale Veränderungen gefunden werden, welche unabhängig von klonalen Einflüssen sind.

In dieser Dissertation wurden 181 Hirnmetastasen klarzelliger Nierenzellkarzinome mittels CGH untersucht und mit CGH-Ergebnissen von Primärtumoren des klarzelligen Typs verglichen. Hirnmetastasen klarzelliger Nierenzellkarzinome zeigen als herausragende Veränderungen Verluste auf den Chromosomen 3p und 9 sowie Zugewinne auf den Chromosomen 5q und 7. Als signifikantester Unterschied zwischen Primärtumor und Hirnmetastase zeigte sich Chromosom 9.

Eine Analyse der Zeit zwischen Erstdiagnose und Diagnose einer Hirnmetastase zeigte ein durchschnittliches Intervall von 53 Monaten. Drei Chromosomenregionen scheinen dieses Intervall zu beeinflussen. Die Korrelation der CGH-Ergebnisse mit dem rezidivfreien Überleben zeigte, dass insbesondere chromosomale Veränderungen auf den Chromosomen 18q, 9q34 und 17q diesen Zeitraum negativ bzw. positiv beeinflussen.

Ein Verlust im Bereich von 18q führt zum Auftreten einer Hirnmetastase nach 60 Monaten; ist dieser Bereich unverändert, tritt eine Hirnmetastase bereits nach 17 Monaten auf. Ein Verlust im Bereich von Chromosom 9q34 führt zu einem Auftreten einer Hirnmetastase nach 59 Monaten. Keine Veränderung in diesem Bereich führt bereits nach 15 Monaten zum Auftreten einer Hirnmetastase. Ein Zugewinn im Bereich von Chromosom 17q führt bereits nach 9 Monaten zum Auftreten einer Hirnmetastase. Ist dieser Bereich dagegen unverändert, so kommt es erst nach 27 Monaten zum Auftreten einer Hirnmetastase.

Aus den beschriebenen Ergebnissen lässt sich schließen, dass eine Analyse der Primärtumore vom klarzelligen Typ auf chromosomale Veränderungen im Bereich von 18q, 9q34 und 17q eine prognostische Relevanz besitzt, welche das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen bei klarzelligen Nierenzellkarzinomen in Zukunft beeinflussen könnte.

6 Literaturverzeichnis

- Abelson HT, Rabstein LS (1970): Lymphosarcoma: Virus-induced Thymic-independent Disease in Mice. *Cancer Res* 30, 2213-2222 (Zitiert auf Seite 61)
- Astner ST, Nieder C, Grosu AL, Molls M (2008): Radiotherapy for intracerebral metastases. *Onkologe* 14, 246-254 (Zitiert auf Seite 9)
- Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE (2004): Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 22, 2865-2872 (Zitiert auf Seite 9)
- Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Kieschke J, Kraywinkel K, Meyer M, Stabenow R: Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage, hrsg. v. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.. Berlin 2008 (Zitiert auf Seite 4)
- Baudis M: Progenetix – cytogenetic abnormalities in human cancer. 2000. Verfügbar unter: www.progenetix.net (Zitiert auf Seiten 37, 38 und 40)
- Baudis M (2007): Genomic imbalances in 5918 malignant epithelial tumors: an explorative meta-analysis of chromosomal CGH data. *BMC Cancer* 7, 226 (Zitiert auf Seite 10)
- Baudis M (2009a): ISCN2ProgenetiXML - ISCN annotation conversion and visualization. Progenetix Website. 2009. Verfügbar unter: http://www.progenetix.net/cgi-bin/front_ISCN2matrix.cgi (Zitiert auf Seite 37)

- Baudis M (2009b): (Preliminary) Guide to the Progenetix Analysis Tools. Progenetix Website. 2009. Verfügbar unter: http://www.progenetix.net/progenetix/presentations/Progenetix_analysis_guide.pdf (Zitiert auf Seite 37)
- Baudis M, Cleary ML (2001): Progenetix.net: an online repository for molecular cytogenetic aberration data. *Bioinformatics* 17, 1228-1229 (Zitiert auf Seiten 37, 44, 45, 46 und 47)
- Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, Bunnell C, Rue M, Gelman R, Winer E (2003): Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 97, 2972-2977 (Zitiert auf Seite 8)
- Benjamini Y, Hochberg Y (1995): Controlling the False Discovery Rate: a Practical and Powerfull Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 57, 289-300 (Zitiert auf Seite 40)
- Bishop DT, Thomas HJ (1990): The genetics of colorectal cancer. *Cancer Surv* 9, 585-604 (Zitiert auf Seite 59)
- Bissig H, Richter J, Desper R, Meier V, Schraml P, Schaffer AA, Sauter G, Mihatsch MJ, Moch H (1999): Evaluation of the clonal relationship between primary and metastatic renal cell carcinoma by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 155, 267-274 (Zitiert auf Seiten 11 und 106)
- Bodmer D, van den Hurk W, van Groningen JJM, Eleveld MJ, Martens GJM, Weterman MAJ, van Kessel AG (2002): Understanding familial and non-familial renal cell cancer. *Hum Mol Genet* 11, 2489-2498 (Zitiert auf Seite 10)
- Bonner J, Kung G, Bekhor I (1967): A method for the hybridization of nucleic acid molecules at low temperature. *Biochemistry* 6, 3650-3653 (Zitiert auf Seite 31)
- Brigati DJ, Myerson D, Leary JJ, Spalholz B, Travis SZ, Fong CK, Hsiung GD, Ward DC (1983): Detection of viral genomes in cultured cells and paraffin-embedded tissue sections using biotin-labeled hybridization probes. *Virology* 126, 32-50 (Zitiert auf Seiten 20 und 28)

- Brunelli M, Eccher A, Gobbo S, Ficarra V, Novara G, Cossu-Rocca P, Bonetti F, Menestrina F, Cheng L, Eble JN, Martignoni G (2008): Loss of chromosome 9p is an independent prognostic factor in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 21, 1-6 (Zitiert auf Seiten [12](#) und [55](#))
- Cairns P, Mao L, Merlo A, Lee DJ, Schwab D, Eby Y, Tokino K, van der Riet P, Blaugrund JE, Sidransky D (1994): Rates of p16 (MTS1) mutations in primary tumors with 9p loss. *Science* 265, 415-417 (Zitiert auf Seite [57](#))
- Cairns P, Tokino K, Eby Y, Sidransky D (1995): Localization of tumor suppressor loci on chromosome 9 in primary human renal cell carcinomas. *Cancer Res* 55, 224-227 (Zitiert auf Seite [57](#))
- Chen XF, Zhou FJ, Han H, Qin ZK, Liu ZW, Yu SL, Li YH, Wang H, Hou GL (2007): Transabdominal radical nephrectomy for renal cell carcinoma: an experience on 155 patients. *Ai Zheng* 26, 528-532 (Zitiert auf Seite [6](#))
- Chevillat JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML (2003): Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 27, 612-624 (Zitiert auf Seite [7](#))
- Cohen AJ, Li FP, Berg S, Marchetto DJ, Tsai S, Jacobs SC, Brown RS (1979): Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. *N Engl J Med* 301, 592-595 (Zitiert auf Seite [10](#))
- Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, Chen E, Gray A, McGrath J, Seeburg PH, Libermann TA, Schlessinger J, Francke U (1985): Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 230, 1132-1139 (Zitiert auf Seite [62](#))
- de Klein A, van Kessel AG, Grosveld G, Bartram CR, Hagemeijer A, Bootsma D, Spurr NK, Heisterkamp N, Groffen J, Stephenson JR (1982): A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 300, 765-767 (Zitiert auf Seite [61](#))

- Dhote R, Pellicer-Coeuret M, Thiounn N, Debre B, Vidal-Trecan G (2000): Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention. *BJU Int* 86, 20-27 (Zitiert auf Seite [5](#))
- Doty P, Marmur J, Eigner J, Schildkraut C (1960): Strand Separation and Specific Recombination in Deoxyribonucleic Acids: Physical Chemical Studies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 46, 461-476 (Zitiert auf Seite [31](#))
- du Manoir S, Speicher MR, Joos S, Schrock E, Popp S, Dohner H, Kovacs G, Robert-Nicoud M, Lichter P, Cremer T (1993): Detection of complete and partial chromosome gains and losses by comparative genomic in situ hybridization. *Hum Genet* 90, 590-610 (Zitiert auf Seiten [13](#), [14](#), [20](#), [52](#) und [66](#))
- du Manoir S, Schröck E, Bentz M, Speicher MR, Joos S, Ried T, Lichter P, Cremer T (1995): Quantitative analysis of comparative genomic hybridization. *Cytometry* 19, 27-41 (Zitiert auf Seiten [14](#), [34](#) und [52](#))
- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARCPress International Agency for Research on Cancer (IARC) 69008 Lyon/France 2004 (Zitiert auf Seite [7](#))
- Ehrlich SD, Bertazzoni U, Bernardi G (1973): The specificity of pancreatic deoxyribonuclease. *Eur J Biochem* 40, 143-147 (Zitiert auf Seite [27](#))
- Fearon ER, Hamilton SR, Vogelstein B (1987): Clonal analysis of human colorectal tumors. *Science* 238, 193-197 (Zitiert auf Seite [12](#))
- Fearon ER, Vogelstein B (1990): A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61, 759-767 (Zitiert auf Seiten)
- Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, Kern SE, Simons JW, Ruppert JM, Hamilton SR, Preisinger AC, Thomas G, Kinzler KW (1990): Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science* 247, 49-56 (Zitiert auf Seite [59](#))
- Ficarra V, Righetti R, Pilloni S, D'amico A, Maffei N, Novella G, Zanolla L, Malossini G, Mobilio G (2002): Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur Urol* 41, 190-198 (Zitiert auf Seiten [6](#) und [7](#))

- Figlin RA (1999): Renal cell carcinoma: management of advanced disease. *J Urol* 161, 381-386 (Zitiert auf Seite 5)
- Fischer CG (1999): Etiology, pathogenesis and therapy of renal cell carcinoma. *Radiologie* 39, 343-349 (Zitiert auf Seite 6)
- Flaherty KT, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC, Curhan GC (2005): A prospective study of body mass index, hypertension, and smoking and the risk of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control* 16, 1099-1106 (Zitiert auf Seite 5)
- Foley FB, Mulvaney WP, Richardson EJ, Victor I (1952): Radical nephrectomy for neoplasms. *J Urol* 68, 39-49 (Zitiert auf Seite 6)
- Foulds L (1954): The experimental study of tumor progression: a review. *Cancer Res* 14, 327-339 (Zitiert auf Seite 12)
- Gatenby RA (1991): Population ecology issues in tumor growth. *Cancer Res* 51, 2542-2547 (Zitiert auf Seite 13)
- Gatenby RA (1995): Models of tumor-host interaction as competing populations: implications for tumor biology and treatment. *J Theor Biol* 176, 447-455 (Zitiert auf Seite 12)
- Gavrilovic IT, Posner JB (2005): Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol* 75, 5-14 (Zitiert auf Seite 8)
- Gayrard N, Cacheux V, Iborra F, Mourad G, Argiles A (2008): Cytogenetic studies of 24 renal epithelial tumors with von Hippel-Lindau and fragile histidine triad protein expression correlation. *Arch Pathol Lab Med* 132, 965-973 (Zitiert auf Seiten 110 und 111)
- Glasel JA (1995): Validity of nucleic acid purities monitored by 260nm/280nm absorbance ratios. *Biotechniques* 18, 62-63 (Zitiert auf Seite 24)
- Goelz SE, Hamilton SR, Vogelstein B (1985): Purification of DNA from formaldehyde fixed and paraffin embedded human tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 130, 118-126 (Zitiert auf Seite 24)

- Griffin N, Gore ME, Sohaib SA (2007): Imaging in metastatic renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 189, 360-370 (Zitiert auf Seite 5)
- Gronwald J, Storkel S, Holtgreve-Grez H, Hadaczek P, Brinkschmidt C, Jauch A, Lubinski J, Cremer T (1997): Comparison of DNA gains and losses in primary renal clear cell carcinomas and metastatic sites: importance of 1q and 3p copy number changes in metastatic events. *Cancer Res* 57, 481-487 (Zitiert auf Seiten 11, 57, 105 und 106)
- Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, Thoroddsen A, Magnusson J, Einarsson GV (2005): Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients. *Eur Urol* 48, 593-600 (Zitiert auf Seite 6)
- Gunawan B, Huber W, Holtru, M, von Heydebreck A, Efferth T, Poustka A, Ringert RH, Jakse G, Fuzesi L (2001): Prognostic impacts of cytogenetic findings in clear cell renal cell carcinoma: gain of 5q31-qter predicts a distinct clinical phenotype with favorable prognosis. *Cancer Res* 61, 7731-7738 (Zitiert auf Seiten 10, 12, 54 und 57)
- Hanahan D, Weinberg RA (2000): The hallmarks of cancer. *Cell* 100, 57-70 (Zitiert auf Seiten 12, 13 und 55)
- Harada Y, Nonomura N, Kondo M, Nishimura K, Takahara S, Miki T, Okuyama A (1999): Clinical study of brain metastasis of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 36, 230-235 (Zitiert auf Seite 9)
- Heffess CS, Wenig BM, Thompson LD (2002): Metastatic renal cell carcinoma to the thyroid gland: a clinicopathologic study of 36 cases. *Cancer* 95, 1869-1878 (Zitiert auf Seite 56)
- Helling RB, Goodman HM, Boyer HW (1974): Analysis of endonuclease R-EcoRI fragments of DNA from lambdoid bacteriophages and other viruses by agarose-gel electrophoresis. *J Virol* 14, 1235-1244 (Zitiert auf Seite 22)

- Herrington CS, Leek RD, McGee JO (1995): Correlation of numerical chromosome 11 and 17 imbalance with metastasis of primary breast cancer to lymph nodes. *J Pathol* 176, 353-359 (Zitiert auf Seite [62](#))
- Hirasawa A, Saito-Ohara F, Inoue J, Aoki D, Susumu N, Yokoyama T, Nozawa S, Inazawa J, Imoto I (2003): Association of 17q21-q24 gain in ovarian clear cell adenocarcinomas with poor prognosis and identification of PPM1D and APPBP2 as likely amplification targets. *Clin Cancer Res* 9, 1995-2004 (Zitiert auf Seite [61](#))
- Hirata H, Matsuyama H, Matsumoto H, Korenaga Y, Ohmi C, Sakano S, Yoshihiro S, Naito K (2005): Deletion mapping of 18q in conventional renal cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 163, 101-105 (Zitiert auf Seite [59](#))
- Houldsworth J, Chaganti RS (1994): Comparative genomic hybridization: an overview. *Am J Pathol* 145, 1253-1260 (Zitiert auf Seite [21](#))
- Isola J, DeVries S, Chu L, Ghazvini S, Waldman F (1994): Analysis of changes in DNA sequence copy number by comparative genomic hybridization in archival paraffin-embedded tumor samples. *Am J Pathol* 145, 1301-1308 (Zitiert auf Seiten [24](#) und [52](#))
- Izumi H, Hara T, Oga A, Matsuda K, Sato Y, Naito K, Sasaki K (2002): High telomerase activity correlates with the stabilities of genome and DNA ploidy in renal cell carcinoma. *Neoplasia* 4, 103-111 (Zitiert auf Seite [108](#))
- James LA (1999): Comparative genomic hybridization as a tool in tumour cytogenetics. *J Pathol* 187, 385-395 (Zitiert auf Seite [52](#))
- Jiang F, Desper R, Papadimitriou CH, Schaffer AA, Kallioniemi OP, Richter J, Schraml P, Sauter G, Mihatsch MJ, Moch H (2000): Construction of evolutionary tree models for renal cell carcinoma from comparative genomic hybridization data. *Cancer Res* 60, 6503-6509 (Zitiert auf Seiten [62](#) und [63](#))
- Joos S, Scherthan H, Speicher MR, Schlegel J, Cremer T, Lichter P (1993): Detection of amplified DNA sequences by reverse chromosome painting using genomic tumor DNA as probe. *Hum Genet* 90, 584-589 (Zitiert auf Seite [52](#))

- Junker K, Schlichter A, Hindermann W, Schubert J (1999): Genetic characterization of multifocal tumor growth in renal cell carcinoma. *Kidney Int* 56, 1291-1294 (Zitiert auf Seite [110](#))
- Junker K, Moravek P, Podhola M, Weirich G, Hindermann W, Janitzky V, Schubert J (2000): Genetic alterations in metastatic renal cell carcinoma detected by comparative genomic hybridization: correlation with clinical and histological data. *Int J Oncol* 17, 903-908 (Zitiert auf Seite [62](#))
- Junker K, Sanger J, Schmidt A, Hindermann W, Presselt N, Helfritsch H, Schubert J (2003): Genetic characterization of lung metastases in renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 10, 1035-1038 (Zitiert auf Seiten [10](#), [11](#), [54](#) und [105](#))
- Junker K, Romics I, Szendroi A, Riesz P, Moravek P, Hindermann W, Winter R, Schubert J (2004): Genetic profile of bone metastases in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 45, 320-324 (Zitiert auf Seiten [11](#) und [105](#))
- Junker K, Steiner T, Sanjmyatav J, Pilchowski R, Heinze C, Walter M, Schubert J (2009): Tumor profiling of renal cell tumors: relevance for diagnostics and therapy. *Pathologe* 30, 105-110 (Zitiert auf Seite [12](#))
- Kallio JP, Mahlamaki EH, Helin H, Karhu R, Kellokumpu-Lehtinen P, Tammela TLJ (2004): Chromosomal gains and losses detected by comparative genomic hybridization and proliferation activity in renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 38, 225-230 (Zitiert auf Seite [110](#))
- Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, Pinkel D (1992): Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 258, 818-821 (Zitiert auf Seiten [13](#), [14](#), [20](#), [52](#) und [66](#))
- Kallioniemi OP, Kallioniemi A, Piper J, Isola J, Waldman FM, Gray JW, Pinkel D (1994): Optimizing comparative genomic hybridization for analysis of DNA sequence copy number changes in solid tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 10, 231-243 (Zitiert auf Seiten [14](#), [20](#), [21](#), [28](#), [37](#) und [52](#))

- Kamb A, Liu Q, Harshman K, Tavtigian S, Cordon-Cardo C, Skolnick M (1994): Rates of p16 (MTS1) mutations in primary tumors with 9p loss. *Science* 264, 416-417 (Zitiert auf Seite [57](#))
- Karnofsky DA, Burchenal JH: The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. in: *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*; hrsg. v. MacLeod CM, Columbia Univ Press New York City USA 1949 (Zitiert auf Seite [7](#))
- Kelly RB, Cozzarelli NR, Deutscher MP, Lehman IR, Kornberg A (1970): Enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid. XXXII. Replication of duplex deoxyribonucleic acid by polymerase at a single strand break. *J Biol Chem* 245, 39-45 (Zitiert auf Seite [28](#))
- King CR, Kraus MH, Aaronson SA (1985): Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 229, 974-976 (Zitiert auf Seite [62](#))
- Kinoshita H, Yamada H, Ogawa O, Kakehi Y, Osaka M, Nakamura E, Mishina M, Habuchi T, Takahashi R, Sugiyama T (1995): Contribution of chromosome 9p21-22 deletion to the progression of human renal cell carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 86, 795-799 (Zitiert auf Seite [57](#))
- Knudson AG Jr (1971): Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 68, 820-823 (Zitiert auf Seite [5](#))
- Komminoth P (1992): Digoxigenin as an alternative probe labeling for in situ hybridization. *Diagn Mol Pathol* 1, 142-150 (Zitiert auf Seiten [20](#) und [28](#))
- Korczak B, Robson IB, Lamarche C, Bernstein A, Kerbel RS (1988): Genetic tagging of tumor cells with retrovirus vectors: clonal analysis of tumor growth and metastasis in vivo. *Mol Cell Biol* 8, 3143-3149 (Zitiert auf Seite [12](#))
- Kornberg A, Lieberman I, Simms ES (1955 a): Enzymatic synthesis and properties of 5-phosphoribosylpyrophosphate. *J Biol Chem* 215, 389-402 (Zitiert auf Seite [27](#))
- Kornberg A, Lieberman I, Simms ES (1955 b): Enzymatic synthesis of purine nucleotides. *J Biol Chem* 215, 417-427 (Zitiert auf Seite [27](#))

- Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, Eble JN, Fleming S, Ljungberg B, Medeiros LJ (1997): The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 183, 131-133 (Zitiert auf Seite 5)
- Lamiell JM, Salazar FG, Hsia YE (1989): von Hippel-Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. *Medicine (Baltimore)* 68, 1-29 (Zitiert auf Seite 4)
- Landegent JE, Jansen in de Wal N, Dirks RW, Baa F, van der Ploeg M (1987): Use of whole cosmid cloned genomic sequences for chromosomal localization by non-radioactive in situ hybridization. *Hum Genet* 77, 366-370 (Zitiert auf Seiten 20 und 32)
- Lichter P, Cremer T, Borden J, Manuelidis L, Ward DC (1988): Delineation of individual human chromosomes in metaphase and interphase cells by in situ suppression hybridization using recombinant DNA libraries. *Hum Genet* 80, 224-234 (Zitiert auf Seite 32)
- Lieberman I, Kornberg A, Simms ES (1955): Enzymatic synthesis of nucleoside diphosphates and triphosphates. *J Biol Chem* 215, 429-440 (Zitiert auf Seite 27)
- Linehan WM, Zbar B (1987): Loss of DNA sequences on chromosome 3 in renal cell carcinoma. *Urology* 30, 404 (Zitiert auf Seite 57)
- Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard JJ, Sinescu IC (2007): Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol* 51, 1502-1510 (Zitiert auf Seiten 6 und 9)
- Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z (2006): 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* 49, 798-805 (Zitiert auf Seite 8)
- Lundsteen C, Maahr J, Christensen B, Bryndorf T, Bentz M, Lichter P, Gerdes T (1995): Image analysis in comparative genomic hybridization. *Cytometry* 19, 42-50 (Zitiert auf Seite 34)
- Mai KT, Landry DC, Robertson SJ, Commons AS, Burns BF, Thijssen A, Collins J (2001): A comparative study of metastatic renal cell carcinoma with correlation to subtype and primary tumor. *Pathol Res Pract* 197, 671-675 (Zitiert auf Seite 8)

- Maldazys JD, deKernion JB (1986): Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J Urol* 136, 376-379 (Zitiert auf Seite 7)
- Marmur J, Lane D (1960): Strand Separation and Specific Recombination in Deoxyribonucleic Acids: Biological Studies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 46, 453-461 (Zitiert auf Seite 31)
- MEDLINE – Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (o. Verf.). United States National Library of Medicine. Bethesda, 2009. Verfügbar über das Internetportal PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Zugriff am 16.07.2008. (Zitiert auf Seite 38)
- Mellemgaard A, Lindblad P, Schlehofer B, Bergstrom R, Mandel JS, McCredie M, McLaughlin JK, Niwa S, Odaka N, Pommer W (1995): International renal-cell cancer study. III. Role of weight, height, physical activity, and use of amphetamines. *Int J Cancer* 60, 350-354 (Zitiert auf Seite 5)
- Meselson M, Stahl FW (1958): The replication of DNA. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 23, 9-12 (Zitiert auf Seite 31)
- Michor F (2005): Chromosomal instability and human cancer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360, 631-635 (Zitiert auf Seite 12)
- Mitelman F, Johansson B, Mertens F. Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer. 2009. Verfügbar unter: <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>. Zugriff am 16.07.2008. (Zitiert auf Seite 38)
- Moch H, Presti JC Jr, Sauter G, Buchholz N, Jordan P, Mihatsch MJ, Waldman FM (1996): Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization are associated with clinical outcome in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 56, 27-30 (Zitiert auf Seite 57)
- Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ (2000): Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 89, 604-614 (Zitiert auf Seite 6)

- Nowell PC (1976): The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 194, 23-28 (Zitiert auf Seiten [12](#) und [55](#))
- Oberneder R, Wagner H, Siebels M, Stieber P, Busch M, Weiss M: Nierenzellkarzinom; MANUAL Urogenitale Tumoren. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München 2003 (Zitiert auf Seite [5](#))
- Okamoto A, Hussain SP, Hagiwara K, Spillare EA, Rusin MR, Demetrick DJ, Serrano M, Hannon GJ, Shiseki M, Zariwala M (1995): Mutations in the p16INK4/MTS1/CDKN2, p15INK4B/MTS2, and p18 genes in primary and metastatic lung cancer. *Cancer Res* 55, 1448-1451 (Zitiert auf Seite [57](#))
- Pardue ML, Gall JG (1969): Molecular hybridization of radioactive DNA to the DNA of cytological preparations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 64, 600-604 (Zitiert auf Seite [31](#))
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005): Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55, 74-108 (Zitiert auf Seite [4](#))
- Paterson AH, Agarwal M, Lees A, Hanson J, Szafran O (1982): Brain metastases in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Cancer* 49, 651-654 (Zitiert auf Seite [8](#))
- Pathak S, Strong LC, Ferrell RE, Trindade A (1982): Familial renal cell carcinoma with a 3;11 chromosome translocation limited to tumor cells. *Science* 217, 939-941 (Zitiert auf Seite [10](#))
- Pegoraro L, Palumbo A, Erikson J, Falda M, Giovanazzo B, Emanuele BS, Rovera G, Nowell PC, Croce CM (1984): A 14;18 and an 8;14 chromosome translocation in a cell line derived from an acute B-cell leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81, 7166-7170 (Zitiert auf Seite [60](#))
- Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlagel B, Schill W (2000): Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial and renal cancer study. *Int J Epidemiol* 29, 1014-1024 (Zitiert auf Seite [5](#))

- Petersen I, Hidalgo A, Petersen S, Schluns K, Schewe C, Pacyna-Gengelbach M, Goeze A, Krebber B, Knosel T, Kaufmann O (2000): Chromosomal imbalances in brain metastases of solid tumors. *Brain Pathol* 10, 395-401 (Zitiert auf Seite [11](#))
- Pinkel D, Landegent J, Collins C, Fuscoe J, Segraves R, Lucas J, Gray J (1988): Fluorescence in situ hybridization with human chromosome-specific libraries: Detection of trisomy 21 and translocations of chromosome 4. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85, 9138-9142 (Zitiert auf Seite [32](#))
- Piper J, Rutovitz D, Sudar D, Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Waldman FM, Gray JW, Pinkel D (1995): Computer image analysis of comparative genomic hybridization. *Cytometry* 19, 10-26 (Zitiert auf Seiten [34](#), [35](#) und [52](#))
- Pomer S, Klopp M, Steiner HH, Brkovic D, Staehler G, Cabillin-Engenhart R (1997): Brain metastases in renal cell carcinoma. Results of treatment and prognosis. *Urologe A* 36, 117-125 (Zitiert auf Seiten [7](#), [9](#), [10](#), [14](#) und [63](#))
- Receveur AO, Couturier J, Molinie V, Vieillefond A, Desangles F, Guillaud-Bataille M, Danglot G, Coullin P, Bernheim A (2005): Characterization of quantitative chromosomal abnormalities in renal cell carcinomas by interphase four-color fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 158, 110-118 (Zitiert auf Seite [109](#))
- Renan MJ (1993): How many mutations are required for tumorigenesis? Implications from human cancer data. *Mol Carcinog* 7, 139-146 (Zitiert auf Seite [12](#))
- Reutzel D, Mende M, Naumann S, Storkel S, Brenner W, Zabel B, Decker J (2001): Genomic imbalances in 61 renal cancers from the proximal tubulus detected by comparative genomic hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 93, 221-227 (Zitiert auf Seiten [106](#), [107](#) und [108](#))
- Rigby PW, Dieckmann M, Rhodes C, Berg P (1977): Labeling deoxyribonucleic acid to high specific activity in vitro by nick translation with DNA polymerase I. *J Mol Biol* 113, 237-251 (Zitiert auf Seite [27](#))
- Rigola MA, Casadevall C, Bernues M, Caballin MR, Fuster C, Gelabert A, Egozcue J, Miro R (2002): Analysis of kidney tumors by comparative genomic hybri-

- dization and conventional cytogenetics. *Cancer Genet Cytogenet* 137, 49-53 (Zitiert auf Seiten [108](#) und [109](#))
- Sanjmyatav J, Rubtsov N, Starke H, Schubert J, Hindermann W, Junker K (2005 a): Identification of tumor entities of renal cell carcinoma using interphase fluorescence in situ hybridization. *J Urol* 174, 731-735 (Zitiert auf Seiten [109](#) und [110](#))
- Sanjmyatav J, Schubert J, Junker K (2005 b): Comparative study of renal cell carcinoma by CGH, multicolor-FISH and conventional cytogenic banding analysis. *Oncol Rep* 14, 1183-1187 (Zitiert auf Seite [106](#))
- Schildkraut C (1965): Dependence of the melting temperature of DNA on salt concentration. *Biopolymers* 3, 195-208 (Zitiert auf Seite [31](#))
- Schmid CW, Jelinek WR (1982): The Alu family of dispersed repetitive sequences. *Science* 216, 1065-1070 (Zitiert auf Seite [31](#))
- Schmidt-Kittler O, Ragg T, Daskalakis A, Granzow M, Ahr A, Blankenstein T, Kaufmann M, Diebold J, Arnholdt Hans, Muller P (2003): From latent disseminated cells to overt metastasis: genetic analysis of systemic breast cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 7737-7742 (Zitiert auf Seite [56](#))
- Schraml P, Muller D, Bednar R, Gasser T, Sauter G, Mihatsch MJ, Moch H (2000): Allelic loss at the D9S171 locus on chromosome 9p13 is associated with progression of papillary renal cell carcinoma. *J Pathol* 190, 457-461 (Zitiert auf Seite [57](#))
- Schweizer D (1976 a): Reverse fluorescent chromosome banding with chromomycin and DAPI. *Chromosoma* 58, 307-324 (Zitiert auf Seite [20](#))
- Schweizer D (1976 b): DAPI fluorescence of plant chromosomes prestained with actinomycin D. *Exp Cell Res* 102, 408-413 (Zitiert auf Seite [20](#))
- Schweizer D, Nagl W (1976): Heterochromatin diversity in *Cymbidium*, and its relationship to differential DNA replication. *Exp Cell Res* 98, 411-423 (Zitiert auf Seite [20](#))

- Shaffer LG, Slovak ML, Campbell LJ: ISCN 2009 - An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2009) Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature Published in collaboration with 'Cytogenetic and Genome Research' Plus fold-out: "The Normal Human Karyotype G- and R-bands", hrsg. v. Shaffer LG, Slovak ML, Campbell LJ. S. Karger AG Basel/Schweiz 2009 (Zitiert auf Seite 36)
- Sharp PA, Sugden B, Sambrook J (1973): Detection of two restriction endonuclease activities in *Haemophilus parainfluenzae* using analytical agarose-ethidium bromide electrophoresis. *Biochemistry* 12, 3055-3063 (Zitiert auf Seite 22)
- Shuto T, Inomori S, Fujino H, Nagano H (2006): Gamma knife surgery for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma. *J Neurosurg* 105, 555-560 (Zitiert auf Seiten 9 und 56)
- Siemer S, Uder M, Humke U, Lindenmeier T, Moll V, Rudenauer E, Maurer J, Ziegler M (2000): Value of ultrasound in early diagnosis of renal cell carcinoma. *Urologe A* 39, 149-153 (Zitiert auf Seite 6)
- Singer MF (1982): Highly repeated sequences in mammalian genomes. *Int Rev Cytol* 76, 67-112 (Zitiert auf Seite 31)
- SKY/M-FISH & CGH Datenbank (o. Verf.). National Cancer Institute (NCI) und National Center for Biotechnology Information (NCBI). Bethesda, 2001. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sky/skyweb.cgi>. Zugriff am 16.07.2008. (Zitiert auf Seite 39)
- Smith MA, Freidlin B, Ries LA, Simon R (1998): Trends in reported incidence of primary malignant brain tumors in children in the United States. *J Natl Cancer Inst* 90, 1269-1277 (Zitiert auf Seite 8)
- Speicher MR, du Manoir S, Schrock E, Holtgreve-Grez H, Schoell B, Lengauer C, Cremer T, Ried T (1993): Molecular cytogenetic analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded solid tumors by comparative genomic hybridization after universal DNA-amplification. *Hum Mol Genet* 2, 1907-1914 (Zitiert auf Seiten 24 und 52)

- Strachan und Read: Human Molecular Genetics 2, 2. Auflage; hrsg. v. Strachan T, Read AP; John Wiley Sons, Inc., by arrangement with BIOS Scientific Publishers Ltd., Oxford/UK 1999 (Zitiert auf Seite 20)
- Stumm G, Eberwein S, Rostock-Wolf S, Stein H, Pomer S, Schlegel J, Waldherr R (1996): Concomitant overexpression of the EGFR and erbB-2 genes in renal cell carcinoma (RCC) is correlated with dedifferentiation and metastasis. *Int J Cancer* 69, 17-22 (Zitiert auf Seite 62)
- Sükösd F, Kuroda N, Beothe T, Kaur AP, Kovacs G (2003): Deletion of chromosome 3p14.2-p25 involving the VHL and FHIT genes in conventional renal cell carcinoma. *Cancer Res* 63, 455-457 (Zitiert auf Seite 10)
- Thorne HV (1963): Electrophoretic study of the interaction of radioactive poliovirus with components of cultured cells. *J Bacteriol* 85, 1247-1255 (Zitiert auf Seite 22)
- Thorne HV (1966): Electrophoretic separation of polyoma virus DNA from host cell DNA. *Virology* 29, 234-239 (Zitiert auf Seite 22)
- Wagle DG, Scal DR (1970): Renal cell carcinoma—a review of 256 cases. *J Surg Oncol* 2, 23-32 (Zitiert auf Seite 5)
- Weiss MM, Hermsen MA, Meijer GA, van Grieken NC, Baak JP, Kuipers EJ, van Diest PJ (1999): Comparative genomic hybridisation. *Mol Pathol* 52, 243-251 (Zitiert auf Seite 14)
- Wente MN, Kleeff J, Esposito I, Hartel M, Muller MW, Frohlich BE, Buchler MW, Friess H (2005): Renal cancer cell metastasis into the pancreas: a single-center experience and overview of the literature. *Pancreas* 30, 218-222 (Zitiert auf Seite 56)
- Wetmur JG (1975): Acceleration of DNA renaturation rates. *Biopolymers* 14, 2517-2524 (Zitiert auf Seite 31)
- Wetmur JG, Davidson N (1968): Kinetics of renaturation of DNA. *J Mol Biol* 31, 349-370 (Zitiert auf Seite 31)

- Wilfinger WW, Mackey K, Chomczynski P (1997): Effect of pH and ionic strength on the spectrophotometric assessment of nucleic acid purity. *Biotechniques* 22, 474-476, 478-481 (Zitiert auf Seite [24](#))
- Wronski, M and Arbit, E and Russo, P and Galicich, J H (1996): Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients. *Urology* 47, 187-193 (Zitiert auf Seite [14](#))
- Yoshimoto T, Matsuura K, Karnan S, Tagawa H, Nakada C, Tanigawa M, Tsukamoto Y, Uchida T, Kashima K, Akizuki S (2007): High-resolution analysis of DNA copy number alterations and gene expression in renal clear cell carcinoma. *J Pathol* 213, 392-401 (Zitiert auf Seite [109](#))
- Zbar B, Brauch H, Talmadge C, Linehan M (1987): Loss of alleles of loci on the short arm of chromosome 3 in renal cell carcinoma. *Nature* 327, 721-724 (Zitiert auf Seite [57](#))

7 Abbildungsverzeichnis

2.1	21
2.2	35
2.3	36
3.1	44
3.2	45
3.3	46
3.4	47
3.5	48
3.6	49
4.1	55
4.2	56
4.3	59
4.4	60
4.5	61
4.6	63

8 Tabellenverzeichnis

2.1	16
2.2	17
2.3	18
2.4	18
2.5	18
2.6	18
2.7	19
2.8	19
2.9	19
2.10	19
2.11	22
2.12	22
2.13	22
2.14	23
2.15	23
2.16	24
2.17	25
2.18	25
2.19	26
2.20	26
2.21	26
2.22	27
2.23	28
2.24	30
2.25	30

2.26	32
2.27	32
2.28	32
2.29	33
2.30	33
2.31	33
2.32	33
2.33	33
3.1	43
A.1	89
A.2	91
A.3	99
A.4	105

A Anhang

A.1 Ergebnisse der statistischen Auswertung nach Chromosomenarmen

Tabelle A.1: Ergebnisse der Auswertung nach Chromosomenarmen mit absoluten und relativen Häufigkeiten sowie p-Wert

Chrom.-arm	Verluste Hirnmet.	%	Konstante Hirnmet.	%	Gewinne Hirnmet.	%	Verluste Primärt.	%	Konstante Primärt.	%	Gewinne Primärt.	%	p-Wert adj.
3q	91	4,19 %	1539	70,86 %	542	24,95 %	141	6,22 %	2017	88,93 %	110	4,85 %	<0,0001
9q	750	46,04 %	879	53,96 %	0	0,00 %	302	17,75 %	1381	81,19 %	18	1,06 %	<0,0001
9p	545	43,02 %	711	56,12 %	11	0,87 %	182	13,76 %	1124	84,96 %	17	1,28 %	<0,0001
4q	694	23,96 %	2168	74,86 %	34	1,17 %	334	11,04 %	2623	86,74 %	67	2,22 %	<0,0001
14q	713	43,77 %	905	55,56 %	11	0,68 %	392	23,05 %	1309	76,95 %	0	0,00 %	<0,0001
13q	328	18,12 %	1405	77,62 %	77	4,25 %	89	4,71 %	1741	92,12 %	60	3,17 %	<0,0001
Xq	0	0,00 %	1976	99,25 %	15	0,75 %	69	3,32 %	1869	89,90 %	141	6,78 %	<0,0001
8q	84	6,63 %	869	68,59 %	314	24,78 %	58	4,38 %	1155	87,30 %	110	8,31 %	<0,0001
5q	137	5,82 %	1494	63,49 %	722	30,68 %	3	0,12 %	1613	65,65 %	841	34,23 %	<0,0001
18q	260	28,73 %	640	70,72 %	5	0,55 %	80	8,47 %	851	90,05 %	14	1,48 %	<0,0001
12q	33	2,03 %	1178	72,31 %	418	25,66 %	28	1,65 %	1491	87,65 %	182	10,70 %	<0,0001
19q	219	11,00 %	1743	87,54 %	29	1,46 %	49	2,36 %	1994	95,91 %	36	1,73 %	<0,0001
10q	196	15,47 %	1056	83,35 %	15	1,18 %	48	3,63 %	1244	94,03 %	31	2,34 %	<0,0001
8p	342	37,79 %	531	58,67 %	32	3,54 %	157	16,61 %	760	80,42 %	28	2,96 %	<0,0001
7p	30	2,37 %	845	66,69 %	392	30,94 %	0	0,00 %	1095	82,77 %	228	17,23 %	<0,0001
4p	175	16,11 %	896	82,50 %	15	1,38 %	50	4,41 %	1075	94,80 %	9	0,79 %	<0,0001
11q	89	5,46 %	1502	92,20 %	38	2,33 %	7	0,41 %	1630	95,83 %	64	3,76 %	<0,0001
5p	55	6,08 %	618	68,29 %	232	25,64 %	6	0,63 %	783	82,86 %	156	16,51 %	<0,0001
6p	165	13,02 %	1051	82,95 %	51	4,03 %	55	4,16 %	1234	93,27 %	34	2,57 %	<0,0001
1q	26	2,76 %	390	71,82 %	138	25,41 %	3	0,53 %	514	90,65 %	50	8,82 %	<0,0001
12p	15	1,10 %	1885	80,11 %	442	18,78 %	52	2,12 %	2142	87,18 %	263	10,70 %	<0,0001
Xp	0	0,00 %	543	100,00 %	0	0,00 %	30	5,29 %	503	88,71 %	34	6,00 %	<0,0001
10p	83	9,17 %	759	83,87 %	63	6,96 %	21	2,22 %	899	95,13 %	25	2,65 %	<0,0001
6q	376	15,98 %	1915	81,39 %	62	2,63 %	216	8,79 %	2189	89,09 %	52	2,12 %	<0,0001
22q	65	11,97 %	472	86,92 %	6	1,10 %	13	2,29 %	533	94,00 %	21	3,70 %	<0,0001
1p	271	13,61 %	1683	84,53 %	37	1,86 %	155	7,46 %	1868	89,85 %	56	2,69 %	<0,0001
16q	56	4,42 %	1172	92,50 %	39	3,08 %	21	1,59 %	1204	91,01 %	98	7,41 %	<0,0001
7q	25	1,53 %	1099	67,46 %	505	31,00 %	24	1,41 %	1304	76,66 %	373	21,93 %	<0,0001
Yq	0	0,00 %	362	100,00 %	0	0,00 %	26	6,88 %	348	92,06 %	4	1,06 %	<0,0001
2p	26	1,31 %	1761	88,45 %	204	10,25 %	11	0,53 %	1936	93,12 %	132	6,35 %	<0,0001
13p	0	0,00 %	543	100,00 %	0	0,00 %	21	3,70 %	540	95,24 %	6	1,06 %	<0,0001
21p	0	0,00 %	543	100,00 %	0	0,00 %	9	1,59 %	540	95,24 %	18	3,17 %	<0,0001
16p	3	0,55 %	518	95,40 %	22	4,05 %	6	1,06 %	493	86,95 %	68	11,99 %	<0,0001

Fortsetzung...

...Fortsetzung

Chrom- arm	Verluste Hirnm. Hirnm.	%	Konstante Hirnm. Hirnm.	%	Gewinne Hirnm. Hirnm.	%	Verluste Primärt. Primärt.	%	Konstante Primärt. Primärt.	%	Gewinne Primärt. Primärt.	%	p-Wert adj.
22p	1	0,18 %	542	99,82 %	0	0,00 %	6	95,77 %	543	1,06 %	18	3,17 %	<0,0001
20p	12	2,21 %	451	83,06 %	80	14,73 %	6	92,06 %	522	1,06 %	39	6,88 %	<0,0001
17p	50	9,21 %	487	89,69 %	6	1,10 %	43	86,24 %	489	7,58 %	35	6,17 %	<0,0001
20q	3	0,55 %	447	82,32 %	93	17,13 %	6	90,65 %	514	1,06 %	47	8,29 %	<0,0001
19p	3	0,55 %	525	96,69 %	15	2,76 %	10	90,30 %	512	1,76 %	45	7,94 %	<0,0001
17q	24	1,89 %	1183	93,37 %	60	4,74 %	22	89,57 %	1185	1,66 %	116	8,77 %	<0,0001
Yp	0	0,00 %	181	100,00 %	0	0,00 %	13	92,06 %	174	6,88 %	2	1,06 %	<0,0001
15p	0	0,00 %	543	100,00 %	0	0,00 %	9	97,35 %	552	1,59 %	6	1,06 %	<0,0001
18p	37	20,44 %	141	77,90 %	3	1,66 %	14	89,42 %	169	7,41 %	6	3,17 %	<0,0001
11p	19	2,10 %	841	92,93 %	45	4,97 %	5	95,66 %	904	0,53 %	36	3,81 %	0,02
19q	6	1,10 %	519	95,58 %	18	3,31 %	9	91,01 %	516	1,59 %	42	7,41 %	0,03
3p	1171	64,70 %	599	33,09 %	40	2,21 %	1206	63,81 %	664	63,81 %	20	1,06 %	0,05
21q	38	7,00 %	494	90,98 %	11	2,03 %	24	92,59 %	525	4,23 %	18	3,17 %	0,32
14p	0	0,00 %	543	100,00 %	0	0,00 %	69	87,83 %	498	12,17 %	0	0,00 %	NA

A.2 Ergebnisse der statistischen Auswertung nach Chromosomenbanden

Tabelle A.2: Ergebnisse der Auswertung nach Chromosomenbanden mit absoluten und relativen Häufigkeiten sowie p-Wert

Chrom.- bande	Verluste Hirnmiet.	%	Konstante Hirnmiet.	%	Gewinne Hirnmiet.	%	Verluste Primärt.	%	Konstante Primärt.	%	Gewinne Primärt.	%	p-Wert adj.
9p13	80	44,20 %	100	55,25 %	1	0,55 %	25	13,23 %	161	85,19 %	3	1,59 %	<0,0001
9p21	81	44,75 %	98	54,14 %	2	1,10 %	26	13,76 %	161	85,19 %	2	1,06 %	<0,0001
9p22	79	43,65 %	100	55,25 %	2	1,10 %	27	14,29 %	160	84,66 %	2	1,06 %	<0,0001
9p23	79	43,65 %	100	55,25 %	2	1,10 %	27	14,29 %	160	84,66 %	2	1,06 %	<0,0001
9p24	79	43,65 %	100	55,25 %	2	1,10 %	27	14,29 %	160	84,66 %	2	1,06 %	<0,0001
9q21	85	46,96 %	96	53,04 %	0	0,00 %	33	17,46 %	154	81,48 %	2	1,06 %	<0,0001
9q22	85	46,96 %	96	53,04 %	0	0,00 %	34	17,99 %	153	80,95 %	2	1,06 %	<0,0001
9q31	85	46,96 %	96	53,04 %	0	0,00 %	34	17,99 %	153	80,95 %	2	1,06 %	<0,0001
9q32	85	46,96 %	96	53,04 %	0	0,00 %	34	17,99 %	153	80,95 %	2	1,06 %	<0,0001
3q26	3	1,66 %	128	70,72 %	50	27,62 %	7	3,70 %	173	91,53 %	9	4,76 %	<0,0001
9p12	74	40,88 %	106	58,56 %	1	0,55 %	25	13,23 %	161	85,19 %	3	1,59 %	<0,0001
3q25	3	1,66 %	130	71,82 %	48	26,52 %	7	3,70 %	174	92,06 %	8	4,23 %	<0,0001
9q33	84	46,41 %	97	53,59 %	1	0,55 %	34	17,99 %	153	80,95 %	2	1,06 %	<0,0001
9p11	73	40,33 %	107	59,12 %	1	0,55 %	25	13,23 %	161	85,19 %	3	1,59 %	<0,0001
3q23	3	1,66 %	132	72,93 %	46	25,41 %	13	6,88 %	167	88,36 %	9	4,76 %	<0,0001
3q24	3	1,66 %	131	72,38 %	47	25,97 %	11	5,82 %	169	89,42 %	9	4,76 %	<0,0001
9q34	83	45,86 %	98	54,14 %	0	0,00 %	34	17,99 %	153	80,95 %	2	1,06 %	<0,0001
9q11	81	44,75 %	100	55,25 %	0	0,00 %	33	17,46 %	154	81,48 %	2	1,06 %	<0,0001
9q12	81	44,75 %	100	55,25 %	0	0,00 %	33	17,46 %	154	81,48 %	2	1,06 %	<0,0001
9q13	81	44,75 %	100	55,25 %	0	0,00 %	33	17,46 %	154	81,48 %	2	1,06 %	<0,0001
3q22	4	2,21 %	132	72,93 %	45	24,86 %	13	6,88 %	167	88,36 %	9	4,76 %	<0,0001
3q27	3	1,66 %	130	71,82 %	48	26,52 %	8	4,23 %	171	90,48 %	10	5,29 %	<0,0001
3q28	3	1,66 %	130	71,82 %	48	26,52 %	8	4,23 %	171	90,48 %	10	5,29 %	<0,0001
3q29	3	1,66 %	131	72,38 %	47	25,97 %	8	4,23 %	171	90,48 %	10	5,29 %	<0,0001
3q11	20	11,05 %	121	66,85 %	40	22,10 %	17	8,99 %	165	87,30 %	7	3,70 %	<0,0001
18q21	54	29,83 %	126	69,61 %	1	0,55 %	16	8,47 %	170	89,95 %	3	1,59 %	<0,0001
3q12	20	11,05 %	121	66,85 %	40	22,10 %	17	8,99 %	164	86,77 %	8	4,23 %	<0,0001
8p21	72	39,78 %	103	56,91 %	6	3,31 %	30	15,87 %	153	80,95 %	6	3,17 %	<0,0001
18q22	53	29,28 %	127	70,17 %	1	0,55 %	16	8,47 %	171	90,48 %	2	1,06 %	<0,0001
18q23	53	29,28 %	127	70,17 %	1	0,55 %	16	8,47 %	171	90,48 %	2	1,06 %	<0,0001
8p12	67	37,02 %	107	59,12 %	7	3,87 %	27	14,29 %	156	82,54 %	6	3,17 %	<0,0001
3q21	7	3,87 %	131	72,38 %	43	23,76 %	14	7,41 %	164	86,77 %	11	5,82 %	<0,0001
8q23	10	5,52 %	121	66,85 %	50	27,62 %	8	4,23 %	165	87,30 %	16	8,47 %	<0,0001
18q11	50	27,62 %	130	71,82 %	1	0,55 %	16	8,47 %	169	89,42 %	4	2,12 %	<0,0001

Fortsetzung...

...Fortsetzung

Chrom.- bande	Verluste Hirmmet.	%	Konstante Hirmmet.	%	Gewinne Hirmmet.	%	Verluste Primärt.	%	Konstante Primärt.	%	Gewinne Primärt.	%	p-Wert	p-Wert adj.
8q21	12	6,63 %	120	66,30 %	49	27,07 %	7	3,70 %	165	87,30 %	17	8,99 %	<0,0001	<0,0001
18q12	50	27,62 %	130	71,82 %	1	0,55 %	16	8,47 %	170	89,95 %	3	1,59 %	<0,0001	<0,0001
5q13	20	11,05 %	123	67,96 %	38	20,99 %	0	0,00 %	133	70,37 %	56	29,63 %	<0,0001	<0,0001
Xq22	0	0,00 %	181	100,00 %	0	0,00 %	12	6,35 %	166	87,83 %	11	5,82 %	<0,0001	<0,0001
3q13	19	10,50 %	122	67,40 %	40	22,10 %	18	9,52 %	161	85,19 %	10	5,29 %	<0,0001	<0,0001
8p22	74	40,88 %	101	55,80 %	6	3,31 %	35	18,52 %	149	78,84 %	5	2,65 %	<0,0001	<0,0001
14q31	86	47,51 %	94	51,93 %	1	0,55 %	46	24,34 %	143	75,66 %	0	0,00 %	<0,0001	<0,0001
14q32	86	47,51 %	94	51,93 %	1	0,55 %	46	24,34 %	143	75,66 %	0	0,00 %	<0,0001	<0,0001
14q24	87	48,07 %	93	51,38 %	1	0,55 %	47	24,87 %	142	75,13 %	0	0,00 %	<0,0001	<0,0001
12p11	5	2,76 %	129	71,27 %	47	25,97 %	1	0,53 %	171	90,48 %	17	8,99 %	<0,0001	<0,0001
14q22	85	46,96 %	95	52,49 %	1	0,55 %	46	24,34 %	143	75,66 %	0	0,00 %	<0,0001	<0,0001
14q23	85	46,96 %	95	52,49 %	1	0,55 %	46	24,34 %	143	75,66 %	0	0,00 %	<0,0001	<0,0001
12p13	5	2,76 %	131	72,38 %	45	24,86 %	1	0,53 %	172	91,01 %	16	8,47 %	<0,0001	<0,0001
13q32	34	18,78 %	137	75,69 %	10	5,52 %	8	4,23 %	175	92,59 %	6	3,17 %	<0,0001	<0,0001
12p12	5	2,76 %	130	71,82 %	46	25,41 %	1	0,53 %	171	90,48 %	17	8,99 %	<0,0001	<0,0001
Xp21	0	0,00 %	181	100,00 %	0	0,00 %	10	5,29 %	168	88,89 %	11	5,82 %	<0,0001	<0,0001
10q23	31	17,13 %	149	82,32 %	1	0,55 %	6	3,17 %	179	94,71 %	4	2,12 %	<0,0001	<0,0001
5q12	17	9,39 %	127	70,17 %	37	20,44 %	0	0,00 %	135	81,43 %	54	28,57 %	<0,0001	<0,0001
Xp11	0	0,00 %	181	100,00 %	0	0,00 %	8	4,23 %	175	92,59 %	6	3,17 %	<0,0001	<0,0001
8q13	13	7,18 %	126	69,61 %	42	23,20 %	9	4,76 %	166	87,83 %	14	7,41 %	<0,0001	<0,0001
5q14	18	9,94 %	119	65,75 %	44	24,31 %	0	0,00 %	134	70,90 %	55	29,10 %	<0,0001	<0,0001
13q33	34	18,78 %	140	77,35 %	7	3,87 %	8	4,23 %	175	92,59 %	6	3,17 %	<0,0001	<0,0001
13q34	34	18,78 %	140	77,35 %	7	3,87 %	8	4,23 %	175	92,59 %	6	3,17 %	<0,0001	<0,0001
10q22	30	16,57 %	149	82,32 %	2	1,10 %	6	3,17 %	178	94,18 %	5	2,65 %	<0,0001	<0,0001
8q12	14	7,73 %	126	69,61 %	41	22,65 %	9	4,76 %	166	87,83 %	14	7,41 %	<0,0001	<0,0001
12q24	4	2,21 %	131	72,38 %	46	25,41 %	4	2,12 %	169	89,42 %	16	8,47 %	<0,0001	<0,0001
13q14	33	18,23 %	140	77,35 %	8	4,42 %	9	4,76 %	176	93,12 %	4	2,12 %	<0,0001	<0,0001
8p23	73	40,33 %	102	56,35 %	6	3,31 %	38	20,11 %	146	77,25 %	5	2,65 %	<0,0001	<0,0001
22q12	22	12,15 %	157	86,74 %	2	1,10 %	3	1,59 %	179	94,71 %	7	3,70 %	<0,0001	<0,0001
10q24	31	17,13 %	148	81,77 %	2	1,10 %	7	3,70 %	178	94,18 %	4	2,12 %	<0,0001	<0,0001
14q21	78	43,09 %	102	56,35 %	1	0,55 %	44	23,28 %	145	76,72 %	0	0,00 %	<0,0001	<0,0001
Xq22	0	0,00 %	180	99,45 %	1	0,55 %	7	3,70 %	169	89,42 %	13	6,88 %	<0,0001	<0,0001
Xq13	0	0,00 %	180	99,45 %	1	0,55 %	6	3,17 %	169	89,42 %	14	7,41 %	<0,0001	<0,0001
5q11	14	7,73 %	130	71,82 %	37	20,44 %	0	0,00 %	135	71,43 %	54	28,57 %	<0,0001	<0,0001
8q24	10	5,52 %	125	69,06 %	46	25,41 %	9	4,76 %	162	85,71 %	18	9,52 %	<0,0001	<0,0001
22q11	21	11,60 %	158	87,29 %	2	1,10 %	3	1,59 %	180	95,24 %	6	3,17 %	<0,0001	<0,0001
8q11	14	7,73 %	129	71,27 %	38	20,99 %	9	4,76 %	166	87,83 %	14	7,41 %	<0,0001	<0,0001
Xq21	0	0,00 %	180	99,45 %	1	0,55 %	7	3,70 %	170	89,95 %	12	6,35 %	<0,0001	<0,0001
Xq23	0	0,00 %	180	99,45 %	1	0,55 %	7	3,70 %	170	89,95 %	12	6,35 %	<0,0001	<0,0001
Xq12	0	0,00 %	180	99,45 %	1	0,55 %	6	3,17 %	170	89,95 %	13	6,88 %	<0,0001	<0,0001

Fortsetzung...

Chrom.- bande	Verluste Hirmmet.	%	Konstante Hirmmet.	%	Gewinne Hirmmet.	%	Verluste Primärt.	%	Konstante Primärt.	%	Gewinne Primärt.	%	p-Wert adj.
12q11	2	1,10 %	133	73,48 %	46	25,41 %	3	1,59 %	168	88,89 %	18	9,52 %	<0,0001
7p21	5	2,76 %	120	66,30 %	56	30,94 %	0	0,00 %	157	83,07 %	32	16,93 %	<0,0001
7p22	5	2,76 %	120	66,30 %	56	30,94 %	0	0,00 %	157	83,07 %	32	16,93 %	<0,0001
14q12	69	38,12 %	110	60,77 %	2	1,10 %	39	20,63 %	150	79,37 %	0	0,00 %	<0,0001
13q22	34	18,78 %	138	76,24 %	9	4,97 %	10	5,29 %	170	89,95 %	9	4,76 %	<0,0001
14q13	70	38,67 %	109	60,22 %	2	1,10 %	40	21,16 %	149	78,84 %	0	0,00 %	<0,0001
5p14	11	6,08 %	122	67,40 %	48	26,52 %	1	0,53 %	157	83,07 %	31	16,40 %	<0,0001
12q21	4	2,21 %	128	70,72 %	49	27,07 %	3	1,59 %	165	87,30 %	21	11,11 %	<0,0001
4p14	29	16,02 %	149	82,32 %	3	1,66 %	8	4,23 %	180	95,24 %	1	0,53 %	<0,0001
10q25	30	16,57 %	149	82,32 %	2	1,10 %	8	4,23 %	177	93,65 %	4	2,12 %	<0,0001
5p13	11	6,08 %	123	67,96 %	47	25,97 %	1	0,53 %	157	83,07 %	31	16,40 %	<0,0001
13q13	31	17,13 %	144	79,56 %	6	3,31 %	9	4,76 %	176	93,12 %	4	2,12 %	<0,0001
13q21	33	18,23 %	139	76,80 %	9	4,97 %	10	5,29 %	171	90,48 %	8	4,23 %	<0,0001
Xq11	0	0,00 %	180	99,45 %	1	0,55 %	6	3,17 %	171	90,48 %	12	6,35 %	<0,0001
Xq24	0	0,00 %	180	99,45 %	1	0,55 %	6	3,17 %	171	90,48 %	12	6,35 %	<0,0001
8p11	56	30,94 %	118	65,19 %	7	3,87 %	27	14,29 %	156	82,54 %	6	3,17 %	<0,0001
5q15	14	7,73 %	119	65,75 %	48	26,52 %	0	0,00 %	132	69,84 %	57	30,16 %	<0,0001
Xq27	0	0,00 %	179	98,90 %	2	1,10 %	6	3,17 %	169	89,42 %	14	7,41 %	<0,0001
Xq28	0	0,00 %	179	98,90 %	2	1,10 %	6	3,17 %	169	89,42 %	14	7,41 %	<0,0001
4p15	30	16,57 %	148	81,77 %	3	1,66 %	9	4,76 %	179	94,71 %	1	0,53 %	<0,0001
7p15	4	2,21 %	121	66,85 %	56	30,94 %	0	0,00 %	157	83,07 %	32	16,93 %	<0,0001
13q12	31	17,13 %	145	80,11 %	5	2,76 %	9	4,76 %	176	93,12 %	4	2,12 %	<0,0001
Yp11	0	0,00 %	181	100,00 %	0	0,00 %	13	6,88 %	174	92,06 %	2	1,06 %	<0,0001
Yq11	0	0,00 %	181	100,00 %	0	0,00 %	13	6,88 %	174	92,06 %	2	1,06 %	<0,0001
Yq12	0	0,00 %	181	100,00 %	0	0,00 %	13	6,88 %	174	92,06 %	2	1,06 %	<0,0001
5p12	11	6,08 %	124	68,51 %	46	25,41 %	1	0,53 %	157	83,07 %	31	16,40 %	<0,0001
12q14	4	2,21 %	129	71,27 %	48	26,52 %	3	1,59 %	165	87,30 %	21	11,11 %	<0,0001
12q23	4	2,21 %	133	73,48 %	44	24,31 %	3	1,59 %	168	88,89 %	18	9,52 %	<0,0001
10q21	24	13,26 %	154	85,08 %	3	1,66 %	5	2,65 %	179	94,71 %	5	2,65 %	<0,0001
4q28	46	25,41 %	133	73,48 %	2	1,10 %	21	11,11 %	161	85,19 %	7	3,70 %	<0,0001
4q35	47	25,97 %	132	72,93 %	2	1,10 %	21	11,11 %	163	86,24 %	5	2,65 %	<0,0001
14q11	67	37,02 %	113	62,43 %	1	0,55 %	38	20,11 %	151	79,89 %	0	0,00 %	<0,0001
4p11	29	16,02 %	150	82,87 %	2	1,10 %	8	4,23 %	179	94,71 %	2	1,06 %	<0,0001
4p12	29	16,02 %	150	82,87 %	2	1,10 %	8	4,23 %	179	94,71 %	2	1,06 %	<0,0001
4p13	29	16,02 %	150	82,87 %	2	1,10 %	8	4,23 %	179	94,71 %	2	1,06 %	<0,0001
7p11	4	2,21 %	121	66,85 %	56	30,94 %	0	0,00 %	156	82,54 %	33	17,46 %	<0,0001
7p12	4	2,21 %	121	66,85 %	56	30,94 %	0	0,00 %	156	82,54 %	33	17,46 %	<0,0001
7p13	4	2,21 %	121	66,85 %	56	30,94 %	0	0,00 %	156	82,54 %	33	17,46 %	<0,0001
7p14	4	2,21 %	121	66,85 %	56	30,94 %	0	0,00 %	156	82,54 %	33	17,46 %	<0,0001
Xq26	0	0,00 %	179	98,90 %	2	1,10 %	6	3,17 %	170	89,95 %	13	6,88 %	<0,0001
4p16	29	16,02 %	149	82,32 %	3	1,66 %	9	4,76 %	179	94,71 %	1	0,53 %	<0,0001

Fortsetzung...

...Fortsetzung

Chrom.- bande	Verluste Hirnmiet.	%	Konstante Hirnmiet.	%	Gewinne Hirnmiet.	%	Verluste Primärt.	%	Konstante Primärt.	%	Gewinne Primärt.	%	p-Wert	p-Wert adj.
13q11	30	16,57 %	146	80,66 %	5	2,76 %	9	4,76 %	176	93,12 %	4	2,12 %	<0,0001	0,01
10p12	17	9,39 %	151	83,43 %	13	7,18 %	4	2,12 %	180	95,24 %	5	2,65 %	<0,0001	0,01
4q31	47	25,97 %	132	72,93 %	2	1,10 %	21	11,11 %	164	86,77 %	4	2,12 %	<0,0001	0,01
4q32	47	25,97 %	132	72,93 %	2	1,10 %	21	11,11 %	164	86,77 %	4	2,12 %	<0,0001	0,01
4q33	47	25,97 %	132	72,93 %	2	1,10 %	21	11,11 %	164	86,77 %	4	2,12 %	<0,0001	0,01
4q34	47	25,97 %	132	72,93 %	2	1,10 %	21	11,11 %	164	86,77 %	4	2,12 %	<0,0001	0,01
12q15	4	2,21 %	129	71,27 %	48	26,52 %	3	1,59 %	164	86,77 %	22	11,64 %	<0,0001	0,01
18p11	37	20,44 %	141	77,90 %	3	1,66 %	14	7,41 %	169	89,42 %	6	3,17 %	<0,0001	0,01
4q27	46	25,41 %	133	73,48 %	2	1,10 %	21	11,11 %	163	86,24 %	5	2,65 %	<0,0001	0,01
Xq25	0	0,00 %	179	98,90 %	2	1,10 %	6	3,17 %	171	90,48 %	12	6,35 %	<0,0001	0,01
10p13	17	9,39 %	152	83,98 %	12	6,63 %	4	2,12 %	180	95,24 %	5	2,65 %	<0,0001	0,01
10p14	17	9,39 %	152	83,98 %	12	6,63 %	4	2,12 %	180	95,24 %	5	2,65 %	<0,0001	0,01
10p11	15	8,29 %	152	83,98 %	14	7,73 %	4	2,12 %	180	95,24 %	5	2,65 %	<0,0001	0,01
6p22	25	13,81 %	149	82,32 %	7	3,87 %	7	3,70 %	177	93,65 %	5	2,65 %	<0,0001	0,01
12q22	4	2,21 %	133	73,48 %	44	24,31 %	3	1,59 %	166	87,83 %	20	10,58 %	<0,0001	0,01
15q25	20	11,05 %	159	87,85 %	2	1,10 %	4	2,12 %	181	95,77 %	4	2,12 %	<0,0001	0,01
15q26	20	11,05 %	159	87,85 %	2	1,10 %	4	2,12 %	181	95,77 %	4	2,12 %	<0,0001	0,01
4q26	46	25,41 %	133	73,48 %	2	1,10 %	22	11,64 %	162	85,71 %	5	2,65 %	<0,0001	0,01
15q24	20	11,05 %	158	87,29 %	3	1,66 %	4	2,12 %	181	95,77 %	4	2,12 %	<0,0001	0,01
15q23	20	11,05 %	158	87,29 %	3	1,66 %	4	2,12 %	182	96,30 %	3	1,59 %	<0,0001	0,01
1p34	34	18,78 %	146	80,66 %	1	0,55 %	16	8,47 %	166	87,83 %	7	3,70 %	<0,0001	0,02
22q13	22	12,15 %	157	86,74 %	2	1,10 %	7	3,70 %	174	92,06 %	8	4,23 %	<0,0001	0,02
6p23	25	13,81 %	149	82,32 %	7	3,87 %	8	4,23 %	177	93,65 %	4	2,12 %	<0,0001	0,02
6p24	25	13,81 %	149	82,32 %	7	3,87 %	8	4,23 %	177	93,65 %	4	2,12 %	<0,0001	0,02
6p25	25	13,81 %	149	82,32 %	7	3,87 %	8	4,23 %	177	93,65 %	4	2,12 %	<0,0001	0,02
12q12	3	1,66 %	132	72,93 %	46	25,41 %	3	1,59 %	164	86,77 %	22	11,64 %	<0,0001	0,02
11q22	13	7,18 %	163	90,06 %	5	2,76 %	1	0,53 %	180	95,24 %	8	4,23 %	<0,0001	0,02
5p15	11	6,08 %	125	69,06 %	45	24,86 %	2	1,06 %	155	82,01 %	32	16,93 %	<0,0001	0,02
10p15	17	9,39 %	152	83,98 %	12	6,63 %	5	2,65 %	179	94,71 %	5	2,65 %	<0,0001	0,02
15q11	19	10,50 %	158	87,29 %	4	2,21 %	4	2,12 %	182	96,30 %	3	1,59 %	<0,0001	0,02
15q15	21	11,60 %	158	87,29 %	2	1,10 %	5	2,65 %	181	95,77 %	3	1,59 %	<0,0001	0,02
15q21	21	11,60 %	157	86,74 %	3	1,66 %	5	2,65 %	181	95,77 %	3	1,59 %	<0,0001	0,02
1p35	34	18,78 %	146	80,66 %	1	0,55 %	16	8,47 %	167	88,36 %	6	3,17 %	<0,0001	0,02
10q26	30	16,57 %	149	82,32 %	2	1,10 %	11	5,82 %	174	92,06 %	4	2,12 %	<0,0001	0,02
4q25	45	24,86 %	134	74,03 %	2	1,10 %	22	11,64 %	163	86,24 %	4	2,12 %	<0,0001	0,02
11q14	10	5,52 %	166	91,71 %	5	2,76 %	0	0,00 %	181	95,77 %	8	4,23 %	<0,0001	0,02
11q21	10	5,52 %	166	91,71 %	5	2,76 %	0	0,00 %	181	95,77 %	8	4,23 %	<0,0001	0,02
4q23	43	23,76 %	136	75,14 %	2	1,10 %	21	11,11 %	163	86,24 %	5	2,65 %	<0,0001	0,02
12q13	4	2,21 %	130	71,82 %	47	25,97 %	3	1,59 %	162	85,71 %	24	12,70 %	<0,0001	0,03
10q11	20	11,05 %	158	87,29 %	3	1,66 %	5	2,65 %	179	94,71 %	5	2,65 %	<0,0001	0,03
4q24	44	24,31 %	135	74,59 %	2	1,10 %	22	11,64 %	163	86,24 %	4	2,12 %	0,01	0,03

Fortsetzung...

Chrom.- bande	Verluste Hirmmet.	%	Konstante Hirmmet.	%	Gewinne Hirmmet.	%	Verluste Primärt.	%	Konstante Primärt.	%	Gewinne Primärt.	%	p-Wert adj.
15q14	20	11,05 %	159	87,85 %	2	1,10 %	5	2,65 %	181	95,77 %	3	1,59 %	0,03
1p36	34	18,78 %	146	80,66 %	1	0,55 %	17	8,99 %	166	87,83 %	6	3,17 %	0,04
5q21	12	6,63 %	113	62,43 %	56	30,94 %	1	0,53 %	126	66,67 %	62	32,80 %	0,04
15q13	19	10,50 %	160	88,40 %	2	1,10 %	5	2,65 %	181	95,77 %	3	1,59 %	0,06
11q23	13	7,18 %	164	90,61 %	4	2,21 %	2	1,06 %	180	95,24 %	7	3,70 %	0,06
15q12	19	10,50 %	159	87,85 %	3	1,66 %	5	2,65 %	181	95,77 %	3	1,59 %	0,06
20p11	4	2,21 %	150	82,87 %	27	14,92 %	2	1,06 %	176	93,12 %	11	5,82 %	0,06
20p12	4	2,21 %	150	82,87 %	27	14,92 %	2	1,06 %	176	93,12 %	11	5,82 %	0,06
6p21	23	12,71 %	150	82,87 %	8	4,42 %	8	4,23 %	175	92,59 %	6	3,17 %	0,06
4q22	41	22,65 %	138	76,24 %	2	1,10 %	21	11,11 %	164	86,77 %	4	2,12 %	0,06
16p11	1	0,55 %	173	95,58 %	7	3,87 %	2	1,06 %	164	86,77 %	23	12,17 %	0,07
16p12	1	0,55 %	173	95,58 %	7	3,87 %	2	1,06 %	164	86,77 %	23	12,17 %	0,07
21p11	0	0,00 %	181	100,00 %	0	0,00 %	3	1,59 %	180	95,24 %	6	3,17 %	0,08
21p12	0	0,00 %	181	100,00 %	0	0,00 %	3	1,59 %	180	95,24 %	6	3,17 %	0,08
21p13	0	0,00 %	181	100,00 %	0	0,00 %	3	1,59 %	180	95,24 %	6	3,17 %	0,08
13p11	0	0,00 %	181	100,00 %	0	0,00 %	7	3,70 %	180	95,24 %	2	1,06 %	0,08
13p12	0	0,00 %	181	100,00 %	0	0,00 %	7	3,70 %	180	95,24 %	2	1,06 %	0,08
13p13	0	0,00 %	181	100,00 %	0	0,00 %	7	3,70 %	180	95,24 %	2	1,06 %	0,08
3p12	75	41,44 %	96	53,04 %	10	5,52 %	99	52,38 %	88	46,56 %	2	1,06 %	0,08
4q21	40	22,10 %	139	76,80 %	2	1,10 %	21	11,11 %	165	87,30 %	3	1,59 %	0,11
11q24	12	6,63 %	165	91,16 %	4	2,21 %	2	1,06 %	181	95,77 %	6	3,17 %	0,11
11q25	12	6,63 %	165	91,16 %	4	2,21 %	2	1,06 %	181	95,77 %	6	3,17 %	0,11
6q11	29	16,02 %	147	81,22 %	5	2,76 %	13	6,88 %	172	91,01 %	4	2,12 %	0,12
6q12	29	16,02 %	147	81,22 %	5	2,76 %	13	6,88 %	172	91,01 %	4	2,12 %	0,12
22p12	0	0,00 %	181	100,00 %	0	0,00 %	2	1,06 %	181	95,77 %	6	3,17 %	0,13
22p13	0	0,00 %	181	100,00 %	0	0,00 %	2	1,06 %	181	95,77 %	6	3,17 %	0,13
6q14	30	16,57 %	146	80,66 %	5	2,76 %	14	7,41 %	171	90,48 %	4	2,12 %	0,13
6q15	30	16,57 %	146	80,66 %	5	2,76 %	14	7,41 %	171	90,48 %	4	2,12 %	0,13
6q16	30	16,57 %	146	80,66 %	5	2,76 %	14	7,41 %	171	90,48 %	4	2,12 %	0,13
11q11	6	3,31 %	172	95,03 %	3	1,66 %	0	0,00 %	182	96,30 %	7	3,70 %	0,13
11q12	6	3,31 %	172	95,03 %	3	1,66 %	0	0,00 %	182	96,30 %	7	3,70 %	0,13
4q13	38	20,99 %	141	77,90 %	2	1,10 %	20	10,58 %	166	87,83 %	3	1,59 %	0,14
11q13	7	3,87 %	169	93,37 %	5	2,76 %	0	0,00 %	182	96,30 %	7	3,70 %	0,14
6p11	21	11,60 %	153	84,53 %	7	3,87 %	8	4,23 %	176	93,12 %	5	2,65 %	0,14
6p12	21	11,60 %	152	83,98 %	8	4,42 %	8	4,23 %	175	92,59 %	6	3,17 %	0,14
20q11	1	0,55 %	149	82,32 %	31	17,13 %	2	1,06 %	172	91,01 %	15	7,94 %	0,16
16q22	9	4,97 %	167	92,27 %	5	2,76 %	3	1,59 %	172	91,01 %	14	7,41 %	0,18
17p11	16	8,84 %	163	90,06 %	2	1,10 %	14	7,41 %	163	86,24 %	12	6,35 %	0,18
17p13	17	9,39 %	162	89,50 %	2	1,10 %	15	7,94 %	162	85,71 %	12	6,35 %	0,18
17q12	4	2,21 %	173	95,58 %	4	2,21 %	4	2,12 %	169	89,42 %	16	8,47 %	0,18
7q22	3	1,66 %	119	65,75 %	59	32,60 %	1	0,53 %	147	77,78 %	41	21,69 %	0,19
6q13	29	16,02 %	147	81,22 %	5	2,76 %	14	7,41 %	171	90,48 %	4	2,12 %	0,19

Fortsetzung...

...Fortsetzung

Chrom.- bande	Verluste Hirmmet.	%	Konstante Hirmmet.	%	Gewinne Hirmmet.	%	Verluste Primärt.	%	Konstante Primärt.	%	Gewinne Primärt.	%	p-Wert adj.
2q33	11	6,08 %	156	86,19 %	14	7,73 %	2	1,06 %	172	91,01 %	15	7,94 %	0,20
16p13	1	0,55 %	172	95,03 %	8	4,42 %	2	1,06 %	165	87,30 %	22	11,64 %	0,21
19p13	1	0,55 %	175	96,69 %	5	2,76 %	4	2,12 %	170	89,95 %	15	7,94 %	0,22
7q21	2	1,10 %	119	65,75 %	60	33,15 %	1	0,53 %	147	77,78 %	41	21,69 %	0,22
1q12	2	1,10 %	148	81,77 %	31	17,13 %	4	2,12 %	169	89,42 %	16	8,47 %	0,23
5q31	6	3,31 %	107	59,12 %	68	37,57 %	0	0,00 %	112	59,26 %	77	40,74 %	0,25
20q12	1	0,55 %	149	82,32 %	31	17,13 %	2	1,06 %	171	90,48 %	16	8,47 %	0,25
20q13	1	0,55 %	149	82,32 %	31	17,13 %	2	1,06 %	171	90,48 %	16	8,47 %	0,25
5q34	6	3,31 %	105	58,01 %	70	38,67 %	0	0,00 %	116	61,38 %	73	38,62 %	0,25
4q11	35	19,34 %	143	79,01 %	3	1,66 %	19	10,05 %	167	88,36 %	3	1,59 %	0,25
4q12	35	19,34 %	143	79,01 %	3	1,66 %	19	10,05 %	167	88,36 %	3	1,59 %	0,25
16q23	8	4,42 %	168	92,82 %	5	2,76 %	3	1,59 %	172	91,01 %	14	7,41 %	0,26
16q24	8	4,42 %	168	92,82 %	5	2,76 %	3	1,59 %	172	91,01 %	14	7,41 %	0,26
5q33	6	3,31 %	105	58,01 %	70	38,67 %	0	0,00 %	115	60,85 %	74	39,15 %	0,26
5q35	6	3,31 %	107	59,12 %	68	37,57 %	0	0,00 %	117	61,90 %	72	38,10 %	0,26
5q32	6	3,31 %	105	58,01 %	70	38,67 %	0	0,00 %	114	60,32 %	75	39,68 %	0,26
17p12	17	9,39 %	162	89,50 %	2	1,10 %	14	7,41 %	164	86,77 %	11	5,82 %	0,26
6q21	30	16,57 %	145	80,11 %	6	3,31 %	16	8,47 %	169	89,42 %	4	2,12 %	0,27
17q11	4	2,21 %	173	95,58 %	4	2,21 %	4	2,12 %	170	89,95 %	15	7,94 %	0,28
1p33	27	14,92 %	153	84,53 %	1	0,55 %	17	8,99 %	166	87,83 %	6	3,17 %	0,29
22p11	1	0,55 %	180	99,45 %	0	0,00 %	2	1,06 %	181	95,77 %	6	3,17 %	0,29
1q11	2	1,10 %	149	82,32 %	30	16,57 %	4	2,12 %	169	89,42 %	16	8,47 %	0,31
1q25	2	1,10 %	144	79,56 %	35	19,34 %	4	2,12 %	165	87,30 %	20	10,58 %	0,31
1q42	2	1,10 %	144	79,56 %	35	19,34 %	4	2,12 %	165	87,30 %	20	10,58 %	0,31
1q43	2	1,10 %	144	79,56 %	35	19,34 %	4	2,12 %	165	87,30 %	20	10,58 %	0,31
1q44	2	1,10 %	144	79,56 %	35	19,34 %	4	2,12 %	165	87,30 %	20	10,58 %	0,31
1q32	2	1,10 %	143	79,01 %	36	19,89 %	4	2,12 %	164	86,77 %	21	11,11 %	0,34
1q41	2	1,10 %	143	79,01 %	36	19,89 %	4	2,12 %	164	86,77 %	21	11,11 %	0,34
19p11	1	0,55 %	175	96,69 %	5	2,76 %	3	1,59 %	171	90,48 %	15	7,94 %	0,34
19p12	1	0,55 %	175	96,69 %	5	2,76 %	3	1,59 %	171	90,48 %	15	7,94 %	0,34
7q11	2	1,10 %	122	67,40 %	57	31,49 %	1	0,53 %	148	78,31 %	40	21,16 %	0,38
7q31	3	1,66 %	120	66,30 %	58	32,04 %	2	1,06 %	146	77,25 %	41	21,69 %	0,41
1q24	2	1,10 %	145	80,11 %	34	18,78 %	4	2,12 %	165	87,30 %	20	10,58 %	0,42
16q12	8	4,42 %	167	92,27 %	6	3,31 %	3	1,59 %	172	91,01 %	14	7,41 %	0,43
16q13	8	4,42 %	167	92,27 %	6	3,31 %	3	1,59 %	172	91,01 %	14	7,41 %	0,43
16q21	8	4,42 %	167	92,27 %	6	3,31 %	3	1,59 %	172	91,01 %	14	7,41 %	0,43
15p11	0	0,00 %	181	100,00 %	0	0,00 %	3	1,59 %	184	97,35 %	2	1,06 %	0,56
15p12	0	0,00 %	181	100,00 %	0	0,00 %	3	1,59 %	184	97,35 %	2	1,06 %	0,56
15p13	0	0,00 %	181	100,00 %	0	0,00 %	3	1,59 %	184	97,35 %	2	1,06 %	0,56
3p13	81	44,75 %	95	52,49 %	5	2,76 %	104	55,03 %	83	43,92 %	2	1,06 %	0,58
16q11	7	3,87 %	168	92,82 %	6	3,31 %	3	1,59 %	172	91,01 %	14	7,41 %	0,61
2q35	14	7,73 %	153	84,53 %	14	7,73 %	6	3,17 %	172	91,01 %	11	5,82 %	0,67

Fortsetzung...

...Fortsetzung

Chrom.- bande	Verluste Hirmmet.	%	Konstante Hirmmet.	%	Gewinne Hirmmet.	%	Verluste Primärt.	%	Konstante Primärt.	%	Gewinne Primärt.	%	p-Wert adj.
1q31	2	1,10 %	145	80,11 %	34	18,78 %	3	1,59 %	165	87,30 %	21	11,11 %	0,71
1q22	2	1,10 %	145	80,11 %	34	18,78 %	4	2,12 %	163	86,24 %	22	11,64 %	0,81
5q23	6	3,31 %	115	63,54 %	60	33,15 %	1	0,53 %	119	62,96 %	69	36,51 %	0,82
3p21	141	77,90 %	38	20,99 %	2	1,10 %	130	68,78 %	57	30,16 %	2	1,06 %	0,83
3p11	74	40,88 %	99	54,70 %	8	4,42 %	83	43,92 %	104	55,03 %	2	1,06 %	0,83
17q21	4	2,21 %	170	93,92 %	7	3,87 %	4	2,12 %	168	88,89 %	17	8,99 %	0,85
5q22	6	3,31 %	119	65,75 %	56	30,94 %	1	0,53 %	125	66,14 %	63	33,33 %	0,88
1p32	25	13,81 %	154	85,08 %	2	1,10 %	17	8,99 %	166	87,83 %	6	3,17 %	0,95
1q21	2	1,10 %	146	80,66 %	33	18,23 %	5	2,65 %	161	85,19 %	23	12,17 %	1,00
1q23	2	1,10 %	145	80,11 %	34	18,78 %	4	2,12 %	162	85,71 %	23	12,17 %	1,00
20p13	4	2,21 %	151	83,43 %	26	14,36 %	2	1,06 %	170	89,95 %	17	8,99 %	1,00
2q32	7	3,87 %	154	85,08 %	20	11,05 %	2	1,06 %	169	89,42 %	18	9,52 %	1,00
2q24	6	3,31 %	154	85,08 %	21	11,60 %	2	1,06 %	171	90,48 %	16	8,47 %	1,00
2q31	6	3,31 %	153	84,53 %	22	12,15 %	2	1,06 %	170	89,95 %	17	8,99 %	1,00
1p11	19	10,50 %	156	86,19 %	6	3,31 %	11	5,82 %	174	92,06 %	4	2,12 %	1,00
1p21	19	10,50 %	156	86,19 %	6	3,31 %	11	5,82 %	174	92,06 %	4	2,12 %	1,00
11p14	5	2,76 %	167	92,27 %	9	4,97 %	1	0,53 %	181	95,77 %	7	3,70 %	1,00
19q11	2	1,10 %	173	95,58 %	6	3,31 %	3	1,59 %	172	91,01 %	14	7,41 %	1,00
19q12	2	1,10 %	173	95,58 %	6	3,31 %	3	1,59 %	172	91,01 %	14	7,41 %	1,00
19q13	2	1,10 %	173	95,58 %	6	3,31 %	3	1,59 %	172	91,01 %	14	7,41 %	1,00
7q32	3	1,66 %	123	67,96 %	55	30,39 %	4	2,12 %	143	75,66 %	42	22,22 %	1,00
2q23	5	2,76 %	157	86,74 %	19	10,50 %	2	1,06 %	174	92,06 %	13	6,88 %	1,00
2q34	13	7,18 %	154	85,08 %	14	7,73 %	6	3,17 %	169	89,42 %	14	7,41 %	1,00
1p13	19	10,50 %	157	86,74 %	5	2,76 %	11	5,82 %	174	92,06 %	4	2,12 %	1,00
7q34	3	1,66 %	124	68,51 %	54	29,83 %	4	2,12 %	143	75,66 %	42	22,22 %	1,00
7q35	3	1,66 %	124	68,51 %	54	29,83 %	4	2,12 %	143	75,66 %	42	22,22 %	1,00
7q36	3	1,66 %	124	68,51 %	54	29,83 %	4	2,12 %	143	75,66 %	42	22,22 %	1,00
7q33	3	1,66 %	124	68,51 %	54	29,83 %	3	1,59 %	144	76,19 %	42	22,22 %	1,00
2p22	3	1,66 %	160	88,40 %	18	9,94 %	1	0,53 %	176	93,12 %	12	6,35 %	1,00
2p23	3	1,66 %	160	88,40 %	18	9,94 %	1	0,53 %	176	93,12 %	12	6,35 %	1,00
2p24	3	1,66 %	160	88,40 %	18	9,94 %	1	0,53 %	176	93,12 %	12	6,35 %	1,00
2p25	3	1,66 %	160	88,40 %	18	9,94 %	1	0,53 %	176	93,12 %	12	6,35 %	1,00
1p12	19	10,50 %	158	87,29 %	4	2,21 %	11	5,82 %	174	92,06 %	4	2,12 %	1,00
11p13	4	2,21 %	167	92,27 %	10	5,52 %	1	0,53 %	181	95,77 %	7	3,70 %	1,00
2q36	14	7,73 %	153	84,53 %	14	7,73 %	8	4,23 %	170	89,95 %	11	5,82 %	1,00
1p22	19	10,50 %	156	86,19 %	6	3,31 %	12	6,35 %	173	91,53 %	4	2,12 %	1,00
2p11	2	1,10 %	160	88,40 %	19	10,50 %	1	0,53 %	176	93,12 %	12	6,35 %	1,00
2p12	2	1,10 %	160	88,40 %	19	10,50 %	1	0,53 %	176	93,12 %	12	6,35 %	1,00
2p13	2	1,10 %	160	88,40 %	19	10,50 %	1	0,53 %	176	93,12 %	12	6,35 %	1,00
2p14	2	1,10 %	160	88,40 %	19	10,50 %	1	0,53 %	176	93,12 %	12	6,35 %	1,00
2p15	2	1,10 %	160	88,40 %	19	10,50 %	1	0,53 %	176	93,12 %	12	6,35 %	1,00

Fortsetzung...

...Fortsetzung

Chrom.- bande	Verluste Hirmmet.	%	Konstante Hirmmet.	%	Gewinne Hirmmet.	%	Verluste Primärt.	%	Konstante Primärt.	%	Gewinne Primärt.	%	p-Wert adj.
2p16	2	1,10 %	160	88,40 %	19	10,50 %	1	0,53 %	176	93,12 %	12	6,35 %	0,29
6q23	28	15,47 %	149	82,32 %	4	2,21 %	19	10,05 %	165	87,30 %	5	2,65 %	0,29
2q37	14	7,73 %	154	85,08 %	13	7,18 %	8	4,23 %	170	89,95 %	11	5,82 %	0,30
2q22	4	2,21 %	158	87,29 %	19	10,50 %	2	1,06 %	174	92,06 %	13	6,88 %	0,30
21q11	13	7,18 %	165	91,16 %	3	1,66 %	8	4,23 %	175	92,59 %	6	3,17 %	0,31
3p24	139	76,80 %	39	21,55 %	3	1,66 %	134	70,90 %	53	28,04 %	2	1,06 %	0,32
6q25	28	15,47 %	149	82,32 %	4	2,21 %	20	10,58 %	166	87,83 %	3	1,59 %	0,33
6q26	28	15,47 %	149	82,32 %	4	2,21 %	20	10,58 %	166	87,83 %	3	1,59 %	0,33
2p21	2	1,10 %	161	88,95 %	18	9,94 %	1	0,53 %	176	93,12 %	12	6,35 %	0,36
2q11	2	1,10 %	161	88,95 %	18	9,94 %	1	0,53 %	176	93,12 %	12	6,35 %	0,36
6q24	28	15,47 %	148	81,77 %	5	2,76 %	20	10,58 %	164	86,77 %	5	2,65 %	0,37
11p15	4	2,21 %	169	93,37 %	8	4,42 %	1	0,53 %	180	95,24 %	8	4,23 %	0,37
2q12	2	1,10 %	160	88,40 %	19	10,50 %	1	0,53 %	175	92,59 %	13	6,88 %	0,38
2q13	2	1,10 %	160	88,40 %	19	10,50 %	1	0,53 %	175	92,59 %	13	6,88 %	0,38
21q22	12	6,63 %	166	91,71 %	3	1,66 %	8	4,23 %	175	92,59 %	6	3,17 %	0,39
17q25	3	1,66 %	168	92,82 %	10	5,52 %	2	1,06 %	170	89,95 %	17	8,99 %	0,40
11p12	3	1,66 %	168	92,82 %	10	5,52 %	1	0,53 %	181	95,77 %	7	3,70 %	0,40
3p23	139	76,80 %	40	22,10 %	2	1,10 %	134	70,90 %	53	28,04 %	2	1,06 %	0,42
21q21	13	7,18 %	163	90,06 %	5	2,76 %	8	4,23 %	175	92,59 %	6	3,17 %	0,46
2q21	2	1,10 %	160	88,40 %	19	10,50 %	1	0,53 %	174	92,06 %	14	7,41 %	0,47
3p22	139	76,80 %	40	22,10 %	2	1,10 %	135	71,43 %	52	27,51 %	2	1,06 %	0,48
1p31	22	12,15 %	155	85,64 %	4	2,21 %	16	8,47 %	168	88,89 %	5	2,65 %	0,49
17q24	3	1,66 %	167	92,27 %	11	6,08 %	2	1,06 %	170	89,95 %	17	8,99 %	0,51
11p11	3	1,66 %	170	93,92 %	8	4,42 %	1	0,53 %	181	95,77 %	7	3,70 %	0,54
2q14	2	1,10 %	161	88,95 %	18	9,94 %	1	0,53 %	174	92,06 %	14	7,41 %	0,56
17q23	3	1,66 %	166	91,71 %	12	6,63 %	2	1,06 %	170	89,95 %	17	8,99 %	0,63
17q22	3	1,66 %	166	91,71 %	12	6,63 %	4	2,12 %	168	88,89 %	17	8,99 %	0,66
3p25	134	74,03 %	44	24,31 %	3	1,66 %	135	71,43 %	52	27,51 %	2	1,06 %	0,71
3p26	134	74,03 %	44	24,31 %	3	1,66 %	135	71,43 %	52	27,51 %	2	1,06 %	0,71
3p14	115	63,54 %	64	35,36 %	2	1,10 %	117	61,90 %	70	37,04 %	2	1,06 %	0,95
14p11	0	0,00 %	181	100,00 %	0	0,00 %	23	12,17 %	166	87,83 %	0	0,00 %	NaN
14p12	0	0,00 %	181	100,00 %	0	0,00 %	23	12,17 %	166	87,83 %	0	0,00 %	NaN
14p13	0	0,00 %	181	100,00 %	0	0,00 %	23	12,17 %	166	87,83 %	0	0,00 %	NaN

A.3 CGH-Ergebnisse der untersuchten Hirnmetastasen

Tabelle A.3: Auflistung der verwendeten Hirnmetastasen und deren CGH-Ergebnis

Fallnummer	CGH-Ergebnis
1	rev ish enh(1q, 3q, 5, 7), dim(1p, 3p, 4, 14q, 18)
2	rev ish enh(12), dim(3p, 6, 8pterq22, 9, 14q)
3	rev ish enh(), dim(14q21q24)
4	rev ish enh(), dim(9, 14q)
5	rev ish enh(5q33q34, 13q31q32), dim(2q24qter, 3p, 4q13qter, 8pterq13, 9)
6	rev ish enh(1p11p31, 1q, 5, 6p, 7, 12, 20p11p12, 21q21), dim(1p31pter, 3p, 4q21qter, 8p, 8q, 10, 18)
7	rev ish enh(7q, 12, 13q, 19, 20), dim(1, 2q34qter, 3p, 4, 6, 7p, 8p, 9, 14q, 18, 21q)
8	rev ish enh(1q, 5q14qter, 7, 8q, 11p, 12, 17q, 20), dim(1p, 3p, 4, 6, 8p, 9, 10q, 11q, 14q, 17p, 18)
9	rev ish enh(3q, 5q15qter, 6p, 17q21qter), dim(3p13pter, 8p, 9, 14q)
10	rev ish enh(2q22q32, 7pterq31, 13q), dim(1p34p34, 3p, 9)
11	rev ish enh(), dim(1p, 3p, 4, 5, 13q, 15q, 18, 21q, 22q)
12	rev ish enh(3q, 5q14qter, 7, 8q23q24, 12, 16), dim(3p, 8p, 9)
13	rev ish enh(1p21p22, 5q23qter), dim(1p31pter, 3pterq13, 4q21q27, 5q12q14, 8, 9, 14q)
14	rev ish enh(1q, 3q21qter, 5p, 5q21qter), dim(3pterq13, 5q11q14, 13q, 14q, 17p, 17q21q21)
15	rev ish enh(), dim(1p34pter, 2q33qter, 3p, 8p12pter, 9)
16	rev ish enh(1q, 3q, 21q), dim(1p32pter, 3p12p24, 4q, 8p, 8q22q23, 9q, 14q, 16q, 18q, 22q)
17	rev ish enh(1q25qter, 3q, 5q21qter), dim(3p14pter, 9q, 14q, 22q)
18	rev ish enh(1q32qter, 5p, 5q31qter, 7), dim(1p34pter, 3p, 4, 5q12q21, 14q, 22q)
19	rev ish enh(5q21qter), dim(3p14pter, 8p, 17, 10q22qter, 14q21qter)
20	rev ish enh(3p12qter, 8q21qter, 19q), dim(3p21pter, 13q, 14q, 18q)
21	rev ish enh(), dim(3p13pter, 8pterq21, 10, 13q21qter)
22	rev ish enh(1q21qter, 7q21qter, 11p12pter), dim(1p32pter, 3p21pter, 14q)
23	rev ish enh(5q14qter, 12q13qter), dim(1p33pter, 3p14pter, 4, 9, 14q, 22q)
24	rev ish enh(1q, 8q, 12), dim(3p14pter, 6p, 14q31qter, 22q)
25	rev ish enh(3q23qter, 5, 7, 11, 13q, 18, 19, 20q), dim(1p, 3pterq13, 4, 8, 10, 14q, 15q, 21q)
26	rev ish enh(5, 7p, 12, 20), dim(3p14pter, 6, 8p, 9, 14q, 18)
27	rev ish enh(2q24q31, 7pterq22, 13q), dim(3pterq12, 9)

Fortsetzung...

...Fortsetzung

Fallnummer	CGH-Ergebnis
28	rev ish enh(5p14pter, 12), dim(3p, 9p, 13q, 18)
29	rev ish enh(3p13qter, 7, 12, 20, 21q), dim(3p14p24)
30	rev ish enh(), dim()
31	rev ish enh(7q11q31, 12), dim(18q)
32	rev ish enh(1q, 4p15pter, 8q, 12pterq14, 12q24qter, 16p, 20q), dim(3p, 6, 8p, 9p13p21, 9q, 13q, 14q, 20p)
33	rev ish enh(3q, 5q21qter, 7), dim(8p, 10q22qter, 14q24qter)
34	rev ish enh(3p13qter, 5, 7q, 8, 11p12p14, 11q13q22, 12, 13q14q31, 16p), dim(3p21pter, 9, 10pterq22)
35	rev ish enh(1q, 2pterq32, 6p, 7, 9p, 10q24qter, 11p, 12p, 17q22qter, 18p, 20q), dim(1p, 3p14pter, 3q11q13, 4, 5pterq13, 6q, 8p, 9q, 10p, 11q22qter, 12q12qter, 13q, 14q, 15q)
36	rev ish enh(10p, 16q), dim(1p, 3p, 4, 6, 8q, 9p13p21, 9q, 11, 13q, 14q, 15q, 18q)
37	rev ish enh(1q, 2p, 3q, 5, 7, 8q, 10, 12, 20p), dim(1p, 3p, 4q, 6, 9, 13q, 14q, 18q, 21q, 22q)
38	rev ish enh(5, 7, 12), dim(6q)
39	rev ish enh(Xq, 12q21qter, 15q11q11), dim(3p14pter, 5q13q14, 9, 11q, 14q, 22q)
40	rev ish enh(), dim(3p, 9p12pter, 14q, 18)
41	rev ish enh(7p, 11p, 20), dim(1p33pter, 3pterq13, 4q, 9, 13q, 14q, 15q, 16q12qter, 18q)
42	rev ish enh(1q, 2q12q13, 2q31q32, 3p24pter, 5q14qter, 8q21qter, 12q24qter, 16p13, 17q), dim(1p34pter, 2q35qter, 4q31qter, 6p21pter, 8p21pter, 9p, 12q13q21, 16q22qter, 17p, 19q, 22q)
43	rev ish enh(7q), dim(3p21pter, 7p, 9p, 10, 14q)
44	rev ish enh(1q, 2, 7), dim(3p, 4q23qter, 9, 10, 16q)
45	rev ish enh(8q, 10p, 20), dim(2q33qter, 3p, 8p22pter, 9, 13q, 14q24qter, 18)
46	rev ish enh(5q21qter), dim(3p14pter, 6, 9q, 10p12pter, 10q23qter, 11q22qter, 13q, 18q)
47	rev ish enh(), dim(3p21pter, 10q21qter)
48	rev ish enh(5), dim(3pterq21, 9, 18q)
49	rev ish enh(7p, 8q21q23, 11p11p13, 12p, 17q21qter), dim(2q35qter, 8p12p22, 9, 11q22q23, 16pterq22, 18p)
50	rev ish enh(), dim(3p14p24, 9, 14q21q24)
51	rev ish enh(3q, 5q32qter), dim(3p14pter, 4, 6, 8p, 10, 15q)
52	rev ish enh(7), dim(3p, 5pterq15, 9, 13q14qter)
53	rev ish enh(3q, 7), dim(3p, 9, 14q)
54	rev ish enh(3q, 5q15qter), dim(3p14pter, 9q, 14q22qter)
55	rev ish enh(7), dim(3p, 10q)
56	rev ish enh(2, 3q, 4q, 7), dim(3p21pter, 6p, 9q, 10)
57	rev ish enh(), dim()

Fortsetzung...

...Fortsetzung

Fallnummer	CGH-Ergebnis
58	rev ish enh(3p12qter, 4, 5), dim(3p14pter, 8p, 9q, 10q21qter, 13q, 15q)
59	rev ish enh(), dim()
60	rev ish enh(), dim(3p)
61	rev ish enh(4p, 5, 6pterq21, 6q24qter, 8q21, 12, 20), dim(3p13p24, 4q24qter, 7p21pter, 8p23q12, 9, 11p13p14, 11q14qter, 13q12q14, 13q22qter, 14q21qter, 18)
62	rev ish enh(5q34qter, 8p12qter), dim(3p21pter, 4p15qter, 5pterq21, 9p13pter)
63	rev ish enh(5, 7), dim(1p, 3p21pter, 4q, 8, 14q21qter, 18, 21q)
64	rev ish enh(1q21q25, 2pterq21, 13q32qter), dim(3pterq13, 4q25qter, 6q, 8p)
65	rev ish enh(1q31qter, 5q23qter), dim(3p, 4q, 6q11q22, 10q, 18q)
66	rev ish enh(), dim()
67	rev ish enh(1q, 3q, 17q22qter), dim(3p, 6q, 8p, 18q)
68	rev ish enh(1q, 5p, 8p, 12, 17, 19, 20), dim(5q12qter, 6q, 13q)
69	rev ish enh(5q31qter, 16q), dim(3p, 9pterq32, 14q)
70	rev ish enh(5, 20), dim(3p21pter, 18)
71	rev ish enh(), dim(3p, 4p)
72	rev ish enh(), dim()
73	rev ish enh(10p), dim(1p, 3p)
74	rev ish enh(5, 13q31q32), dim(1p, 3p, 4q23qter, 8pterq21, 9, 14q21qter, 18)
75	rev ish enh(5q14qter, 16p, 20), dim(3pterq22, 8p21pter, 9, 14q, 21q)
76	rev ish enh(2, 3q, 5, 8q, 12, 13q), dim(3p14pter, 8p21pter, 9q22qter, 10)
77	rev ish enh(3p13qter, 5, 8, Xq25qter), dim(3p21pter, 9q, 14q22qter, 22q)
78	rev ish enh(8q)
79	rev ish enh(), dim(3p14pter, 8p)
80	rev ish enh(5p, 5q23qter, 8q), dim(3p21p21, 8p, 9, 13q, 14q, 17p, 18)
81	rev ish enh(), dim()
82	rev ish enh(1q22qter), dim(12p, 22q)
83	rev ish enh(7), dim(3p, 9p13pter)
84	rev ish enh(1q22qter, 2, 3p12qter, 5q31q34, 6q, 7, 20, 21q), dim(4, 8p, 9, 14q)
85	rev ish enh(10p11p12), dim(3p, 4q, 5q11q15, 9p)
86	rev ish enh(), dim()
87	rev ish enh(3p12qter, 7, 12), dim(1p34qter, 2p22pter, 4q28qter, 22q)
88	rev ish enh(1p13p31, 2q21q33, 6q11q22, 8q13q23, 10p11p11), dim(8p12pter, 10p12pter, 12, 15q)

Fortsetzung...

...Fortsetzung

Fallnummer	CGH-Ergebnis
89	rev ish enh(1p11q21, 2q, 3p12p12, 5p, 6p, 7, 8q, 11q13qter, 14q12q13), dim(5q13qter, 6q, 8p12pter, 9q, 10q, 11p14pter, 12, 15q, 17, 18q12q21, 22q12qter)
90	rev ish enh(2q22q32, 6q21q24, 8q), dim(3p14pter, 10q22qter)
91	rev ish enh(5q23qter, 7), dim(3p14pter, 8p, 9, 14q)
92	rev ish enh(1q, 5p14qter, 7), dim(1p32pter, 3pterq13, 8p, 9p, 17p, 18p)
93	rev ish enh(), dim()
94	rev ish enh(), dim()
95	rev ish enh(3q, 5, 7, 8q, 12q14q21), dim(3p21p21, 8p12pter)
96	rev ish enh(), dim(3p21pter, 8p)
97	rev ish enh(5, 8q21q24, 12), dim(3p14pter, 9q)
98	rev ish enh(1p31q21, 1q21qter, 3q, 5, 7, 8q), dim(3p14pter, 8p12pter, 9q, 10q21qter, 14q12qter, 18q)
99	rev ish enh(5p13p14, 8q)
100	rev ish enh(1q, 5q14q33), dim(1p, 3p14pter, 4, 9, 14q22qter, 18)
101	rev ish enh(5, 7, 8q12qter), dim(3p21pter, 4q, 6, 8p, 9p13pter, 13q, 14q, 18)
102	rev ish enh(5, 7, 12p12q21, 13q14q32), dim(3p14pter, 9, 14q, 18)
103	rev ish enh(), dim(1p34pter, 3p14pter, 9)
104	rev ish enh(1q), dim(1p31pter, 12p, 22q)
105	rev ish enh(3q), dim(3p, 8p, 9p, 9q, 14q)
106	rev ish enh(3q, 8q), dim(3p, 8p, 9, 14q)
107	rev ish enh(), dim()
108	rev ish enh(), dim(3p)
109	rev ish enh(5q14qter), dim(3p, 4, 8p12pter, 9, 14q, 18q, 21q)
110	rev ish enh(1q12q21, 1q32qter, 2, 5pterq13, 5q15q32, 7p, 7q21q32, 8, 9p21pter, 10pterq22, 12q11q21, 20p12pter), dim(1p, 3, 4q13qter, 9p21qter, 11, 12q22qter, 13q, 14q, 15q, 17p, 18q21qter, 21q, 22q)
111	rev ish enh(), dim(3p21pter, 10q22qter, 14q22qter)
112	rev ish enh(), dim(3, 9q, 14q, 18q)
113	rev ish enh(5, 8q21q23), dim(1p, 12p, 15q14qter, 17p, 17q, 18, 20)
114	rev ish enh(1q, 3q, 5, 17q22q23, 20), dim(3p14pter, 4, 6, 14q13qter, 17p, 18q)
115	rev ish enh(1q, 2, 3q, 7), dim(1p, 3p14pter, 8, 9p, 10, 14q, 15q)
116	rev ish enh(4q11q12, 12, 19, 20), dim(4q, 13q, 14q, 18q21qter)
117	rev ish enh(2p11p16, 2q22qter, 7, 19, 22q), dim(3pterq13)
118	rev ish enh(1q, 7, 8q, 20), dim(3p21pter, 6q11q21, 8p, 14q, 18)

Fortsetzung...

...Fortsetzung

Fallnummer	CGH-Ergebnis
119	rev ish enh(2, 3p12qter, 5p, 5q21qter, 8q, 12), dim(3p14pter, 6, 8p12pter, 9, 10, 14q, 18)
120	rev ish enh(), dim(3p14pter, 8p, 9, 14q)
121	rev ish enh(3q, 5q31qter, 8q, 10p, 12, 17q21qter, 20), dim(3p, 8p, 13q, 14q, 15q)
122	rev ish enh(7, 8q, 12), dim(3p21pter, 6, 8p, 9p21pter, 13q, 14q)
123	rev ish enh(3q, 4p14, 5, 8q21qter, 12, 20p), dim(3p14pter, 6p21pter, 9q, 14q22qter, 15q)
124	rev ish enh(20q), dim(3p21pter, 8p, 9q21qter, 14q, 18, 20p)
125	rev ish enh(5, 8q, 12), dim(3p, 8p, 9, 14q, 18p)
126	rev ish enh(3q, 8q, 12, 20q), dim(9, 22q)
127	rev ish enh(8q, 12, 20), dim(3p14pter, 22q)
128	rev ish enh(3p12qter, 5q32qter, 8q), dim(3p13pter, 9q, 14q21qter, 15q, 18)
129	rev ish enh(), dim()
130	rev ish enh(5q31qter, 20), dim(3p21pter, 4, 8, 9p, 14q, 15q11q21, 16q, 17p)
131	rev ish enh(5p14q22, 12q15q21, 13q21qter), dim(2q34qter, 3p21pter, 14q23qter, 16q)
132	rev ish enh(12p11q21), dim(3p14p24, 8p12pter, 10q22qter)
133	rev ish enh(), dim()
134	rev ish enh(5q21qter, 7, 16), dim(3p14pter, 8p, 9q, 14q, 17p12pter, 18, 19)
135	rev ish enh(8q12q23, 13q13q31), dim(3p21pter, 8p, 9, 10, 14q22qter, 18q21qter)
136	rev ish enh(2q11q21, 3q, 8q, 10pterq21, 11, 12, 17q22q24, 20, 22q), dim(2q22qter, 3p13pter, 4, 8p12pter, 9q21qter, 14q, 16q)
137	rev ish enh(7), dim(2q32qter, 3p21pter, 4p15pter, 6, 8p12pter, 11q13qter, 13q, 14q22qter, 17p, 22q)
138	rev ish enh(1q22qter, 7, 8q, 10p, 12, 18p, 20), dim(1p, 3, 4, 6, 9, 10q22q24, 14q, 18q)
139	rev ish enh(3q21qter, 7q11q31, 12), dim(3p14pter, 22q)
1140	rev ish enh(5q13qter), dim(3p, 4p, 9)
141	rev ish enh(3q, 5, 7), dim(3p, 6q14qter, 8p21pter, 9, 13q, 18)
142	rev ish enh(2, 5, 8q, 11, 14q), dim(3p, 4, 6, 8p, 9, 10q, 13q)
143	rev ish enh(3p13pter, 3q26q26, 6p, 10p, 15q21q24, 17p, 20q)
144	rev ish enh(), dim(3p, 5pterq21, 9, 15q)
145	rev ish enh(5p, 8q), dim(3p, 5q11q21, 6p22pter, 6q, 8p, 9, 13q, 14q, 17p, 18)
146	rev ish enh(5p, 12), dim(3p, 9, 10q, 13q)
147	rev ish enh(8p), dim(1, 2pterq34, 4q26qter, 6, 13q)
148	rev ish enh(1pterq25, 2, 3q, 6p12p21, 7p, 7q21q21, 12), dim(3p, 4, 6p22pter, 7q22qter, 8, 9, 10, 11, 13q, 14q, 16q, 21q)
149	rev ish enh(1q11q41, 7, 8q23qter, 12pterq24), dim(2q22qter, 9q21qter, 13q, 14q, 18)
150	rev ish enh(5, 7, 8q, 12, 20), dim(3pterq13, 8p21pter, 9, 11q14qter, 14q)

Fortsetzung...

...Fortsetzung

Fallnummer	CGH-Ergebnis
151	rev ish enh(2ptcrq32, 3q, 7, 8q, 10p, 12), dim(3p21pter, 8p)
152	rev ish enh(5, 7), dim(3p21pter, 15q22qter)
153	rev ish enh(1q, 5q23qter), dim(3p21pter, 8p, 9, 14q)
154	rev ish enh(1q, 5q31qter, 8q), dim(1p, 3p, 8p, 14q21qter)
155	rev ish enh(2, 3q, 7, 12, 17q, 20q)
156	rev ish enh(1q, 3q, 5q, 6q, 7q, 8p, 12, 15q), dim(9)
157	rev ish enh(2q24qter, 16ptcrq21), dim(3ptcrq13)
158	rev ish enh(7, 10p, 15q), dim(8p)
159	rev ish enh(3q22qter, 5, 8q, 12, 15q11q12, 20), dim(3ptcrq21, 6, 8p22pter, 9, 13q, 14q, 18)
160	rev ish enh(2ptcrq21, 3q24qter, 5p, 12, 20q), dim(2q23qter, 3ptcrq13, 4q22qter, 9, 14q, 20p)
161	rev ish enh(1q, 2ptcrq32, 3q, 5p, 6, 7, 8q, 10p, 17q22qter), dim(1p34pter, 2q32qter, 3p, 5q13q21, 8p, 9p, 10q21qter, 11q, 13q, 14q, 18, 21q, 22q)
162	rev ish trend enh(7), dim(3p21pter, 4, 5ptcrq13, 8q, 9p13pter, 13q14qter, 18)
163	rev ish enh(5q31qter), dim(3p, 14q)
164	rev ish enh(2, 3q, 5q21qter, 7, 8q, 11p, 12, 16, 20), dim(3p14pter, 4, 5ptcrq14, 8p, 9, 14q, 15q, 17ptcrq12, 18)
165	rev ish enh(), dim()
166	rev ish enh(3q21qter, 7), dim(3ptcrq13, 4, 5, 9, 14q, 15q15q21, 17p)
167	rev ish enh(3q25qter, 7), dim(3p, 4, 5, 9, 14q, 17p)
168	rev ish enh(3q26, 7), dim(3p, 4, 5, 9ptcrq21, 14q)
169	rev ish enh(), dim()
170	rev ish enh(5), dim(3p14pter, 14q12qter)
171	rev ish enh(7), dim(3p)
172	rev ish enh(5q31qter), dim(3p, 9p, 18q)
173	rev ish enh(), dim(3p, 8p)
174	rev ish enh(), dim(2q33qter, 3ptcrq21, 9p21pter, 14q11q22)
175	rev ish enh(), dim(3p, 6q, 9, 15q)
176	rev ish enh(3q, 8q, 12), dim(3p, 4, 5p15q21, 6, 8p, 9p, 9q21qter, 11q14qter, 13q, 14q, 18, 21q)
177	rev ish enh(), dim(3p)
178	rev ish enh(5, 20), dim(1p, 2, 4, 7, 10, 21q, 22q)
179	rev ish enh(1q, 2p, 5, 8q, 12, 21q21), dim(3p, 7, 8p, 9, 18)
180	rev ish enh(1p32qter, 3q22qter, 5q15qter, 7), dim(1p35pter, 3p14pter, 4q, 8p, 9, 10q23qter, 14q, 15q, 18, 21q11q21, 22q)
181	rev ish enh(3q, 5, 8q12qter, 12), dim(3p13pter, 8p, 14q, 18)

A.4 CGH-Ergebnisse der verwendeten Primärtumore

Tabelle A.4: Auflistung der verwendeten Publikationen und deren CGH-Ergebnis

Fallnummer	Publikation	Fallnummer der Publikation	CGH-Ergebnis
ccRCC-1	Junker et al. (2003)	1	rev ish enh(7), dim(3p13pter, 14)
ccRCC-2	Junker et al. (2003)	2	rev ish enh(5q23qter), dim(3p12pter, 17q22pter)
ccRCC-3	Junker et al. (2003)	3	rev ish enh(7q), dim(3p12pter, 6q22qter)
ccRCC-4	Junker et al. (2003)	4	rev ish enh(3q, 7, 17q23qter), dim()
ccRCC-5	Junker et al. (2003)	5	rev ish enh(13q21q31), dim(3p13, 9q, 17p)
ccRCC-6	Junker et al. (2003)	6	rev ish enh(5, 8q, 12), dim(3p, 8p, 9q, 18)
ccRCC-7	Junker et al. (2004)	1	rev ish enh(17), dim(3p13pter)
ccRCC-8	Junker et al. (2004)	3	rev ish enh(17), dim(3p14pter, 9p)
ccRCC-9	Junker et al. (2004)	4	rev ish enh(5p, 12q10q21, 17), dim(3p12pter, 9, 14q22qter)
ccRCC-10	Junker et al. (2004)	5	rev ish enh(), dim(3p12pter)
ccRCC-11	Junker et al. (2004)	6	rev ish enh(), dim(1p31pter, 3p14pter)
ccRCC-12	Junker et al. (2004)	9	rev ish enh(3q, 5, 8, 11, 12, 13q), dim(3p, 4q, 9, 14, 17p, 18)
ccRCC-13	Junker et al. (2004)	10	rev ish enh(5, 7, 13), dim()
ccRCC-14	Junker et al. (2004)	12	rev ish enh(17p), dim(1q25pter, 3q24pter, 4, 8q, 9, 14, 18)
ccRCC-15	Junker et al. (2004)	13	rev ish enh(), dim()
ccRCC-16	Junker et al. (2004)	14	rev ish enh(5q31qter), dim(3p, 4q)
ccRCC-17	Junker et al. (2004)	16	rev ish enh(), dim(1p, 3p, 4q, 9)
ccRCC-18	Junker et al. (2004)	20	rev ish enh(2q31qter, 5q16q31), dim(3p12p24, 9q22qter, 17p, 20q)
ccRCC-19	Gronwald et al. (1997)	1	rev ish enh(5), dim(3)
ccRCC-20	Gronwald et al. (1997)	2	rev ish enh(), dim()
ccRCC-21	Gronwald et al. (1997)	3	rev ish enh(), dim(3p)
ccRCC-22	Gronwald et al. (1997)	4	rev ish enh(1p31p32, 1q, 2q21pter, 5, 6p12p22, 7p, 8, 10p, 12, 15q24qter, 16, 17q12qter, 18p, 20p12qter), dim()
ccRCC-23	Gronwald et al. (1997)	5	rev ish enh(3q), dim()
ccRCC-24	Gronwald et al. (1997)	6	rev ish enh(17q), dim(3p, 6p, 14, 18, Y)
ccRCC-25	Gronwald et al. (1997)	7	rev ish enh(7), dim(3p, Y)

Fortsetzung...

...Fortsetzung

Fallnummer	Publikation	Fallnummer der Publikation	CGH-Ergebnis
ccRCC-26	Gronwald et al. (1997)	8	rev ish enh(). dim(8p, 13)
ccRCC-27	Gronwald et al. (1997)	9	rev ish enh(1q, 8q, 19, 22q12qter), dim(1p, 3q13.3pter, 8p22pter, 14q21qter)
ccRCC-28	Gronwald et al. (1997)	10	rev ish enh(). dim()
ccRCC-29	Gronwald et al. (1997)	11	rev ish enh(11p15pter, 17q), dim(13q21q22, Y)
ccRCC-30	Gronwald et al. (1997)	12	rev ish enh(). dim()
ccRCC-31	Gronwald et al. (1997)	13	rev ish enh(1q21q23, 16p, 19, 22), dim()
ccRCC-32	Gronwald et al. (1997)	14	rev ish enh(1q21q23, 19), dim(3p, 6q22qter, 7p32, 9, 14)
ccRCC-33	Gronwald et al. (1997)	15	rev ish enh(2, 5, 7, 8q, 11, 12, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, X), dim(18, Y)
ccRCC-34	Gronwald et al. (1997)	16	rev ish enh(). dim(3p, 14, Y)
ccRCC-35	Gronwald et al. (1997)	17	rev ish enh(). dim(3p, 14, Y)
ccRCC-36	Gronwald et al. (1997)	18	rev ish enh(5q31qter, 7q32pter, 8q, Xq27qter), dim(3p, 4q22q26, 8p22pter, 14, 15, 18, Xq23pter)
ccRCC-37	Gronwald et al. (1997)	19	rev ish enh(1p34.1pter, 19, 22), dim(3p, Xp)
ccRCC-38	Gronwald et al. (1997)	20	rev ish enh(5p15.2pter, 5q31q34, 16, 17, 19), dim(3p, 8)
ccRCC-39	Gronwald et al. (1997)	21	rev ish enh(7p), dim(3p, X)
ccRCC-40	Gronwald et al. (1997)	22	rev ish enh(5q31qter), dim(3p)
ccRCC-41	Gronwald et al. (1997)	23	rev ish enh(5q31qter), dim(3p, 9p, 14, 18, X, Y)
ccRCC-42	Gronwald et al. (1997)	24	rev ish enh(1, 2q35pter, 3q27qter, 4q23pter, 5q21qter, 7, 8, 10p, 11p, 12, 16, 17, 18p, 19, 20, 21, 22, X), dim()
ccRCC-43	Gronwald et al. (1997)	25	rev ish enh(1q, 8q), dim(3p21pter, 8p, 9)
ccRCC-44	Bissig et al. (1999)	1	rev ish enh(11q), dim(3p, 4q, 6q, 9p, 18q)
ccRCC-45	Sanjmyatav et al. (2005 b)	1	rev ish enh(7), dim(3p14pter, 6q, 8p)
ccRCC-46	Sanjmyatav et al. (2005 b)	2	rev ish enh(5q21qter), dim(3p21pter)
ccRCC-47	Sanjmyatav et al. (2005 b)	3	rev ish enh(), dim(3p24p12, 14)
ccRCC-48	Sanjmyatav et al. (2005 b)	4	rev ish enh(), dim(3p14pter)
ccRCC-49	Sanjmyatav et al. (2005 b)	5	rev ish enh(8q, 11q14q23, 17q), dim(8p21pter, 17p)
ccRCC-50	Sanjmyatav et al. (2005 b)	6	rev ish enh(5q23pter), dim(3p14p22)
ccRCC-51	Sanjmyatav et al. (2005 b)	7	rev ish enh(12q13q22), dim(3p22pter, 9q, 11q22qter)
ccRCC-52	Sanjmyatav et al. (2005 b)	8	rev ish enh(), dim(3p21pter)
ccRCC-53	Reutzel et al. (2001)	c1	rev ish enh(1q, 2, 5q21q35, 7, 8p21q24.3, 12, 20), dim(3, 9, 14)
ccRCC-54	Reutzel et al. (2001)	c2	rev ish enh(2, 5, 18), dim(1p36.3p31, 3p, 4, 8, 9, 10q23q26, 14, 22)
ccRCC-55	Reutzel et al. (2001)	c3	rev ish enh(1q, X), dim(3p, 6q21q27, 16q)

Fortsetzung...

...Fortsetzung

Fallnummer	Publikation	Fallnummer der Publikation	CGH-Ergebnis
ccRCC-56	Reutzel et al. (2001)	c4	rev ish enh(5p, 7, 12, 17q22q25), dim(3p, 4q24q35, 13q11q31, 14, 17p)
ccRCC-57	Reutzel et al. (2001)	c5	rev ish enh(4q22q28, 5q, 12q11q22, 16p12q24.3, 20, 21), dim()
ccRCC-58	Reutzel et al. (2001)	c6	rev ish enh(4q26q28, 7, 21), dim(3p36q13.3, 5q21q23, 6q24q27)
ccRCC-59	Reutzel et al. (2001)	c8	rev ish enh(2q, 5), dim(3p, 7q32q36.9)
ccRCC-60	Reutzel et al. (2001)	c10	rev ish enh(), dim(3p, 9q, 10q, 11q, 12q, 14q, 22q13)
ccRCC-61	Reutzel et al. (2001)	c11	rev ish enh(2q24q34), dim()
ccRCC-62	Reutzel et al. (2001)	c12	rev ish enh(1q, 2q24q34, 5q23q35, 7, 8q21.3q22), dim(6q)
ccRCC-63	Reutzel et al. (2001)	c13	rev ish enh(1q, 5q, 7, 8q, 11, 12, 19, 20, 21), dim(1p33p11, 3, 8p)
ccRCC-64	Reutzel et al. (2001)	c14	rev ish enh(5, 7, 20), dim()
ccRCC-65	Reutzel et al. (2001)	c15	rev ish enh(), dim()
ccRCC-66	Reutzel et al. (2001)	c16	rev ish enh(5, 7, 16), dim(8, 14)
ccRCC-67	Reutzel et al. (2001)	c17	rev ish enh(1q, 2, 3q, 5q13q35, 5p15, 2p14, 6, 7p22q31, 8q22q24.1, 10q, 11, 12q13q24.1, 13q21.3q31, 15q, 17q21, 18q11.2q21), dim(1p36.3p32, 3p26p14, 4, 7q34q36, 8p, 9, 14q, 21q)
ccRCC-68	Reutzel et al. (2001)	c18	rev ish enh(1p34.2q44, 5, 12p), dim(2q34q37, 3p26q24, 4, 14)
ccRCC-69	Reutzel et al. (2001)	c19	rev ish enh(Xq22q28), dim(3p26p14)
ccRCC-70	Reutzel et al. (2001)	c20	rev ish enh(1p36.3p33, 5q23q35, 7, 19, 20q, 21, 22), dim(3p, Y)
ccRCC-71	Reutzel et al. (2001)	c21	rev ish enh(5), dim(3p, 3q13.3q23, 22q13)
ccRCC-72	Reutzel et al. (2001)	c22	rev ish enh(2p25q32, 3q11q29, 5q22q35, 7q21q36, 8q, 16), dim(3p26p12, 8p, 9, 10, 13, 14, 15, 17p, 18, 19)
ccRCC-73	Reutzel et al. (2001)	c23	rev ish enh(8, 10, 11p15q22, 12q11q23), dim()
ccRCC-74	Reutzel et al. (2001)	c24	rev ish enh(1q, 3q13.3q24, 10, 17, 19), dim(3p26p22, 3p12, 4)
ccRCC-75	Reutzel et al. (2001)	c25	rev ish enh(5), dim(2q36q37, 3p)
ccRCC-76	Reutzel et al. (2001)	c26	rev ish enh(5, 9p), dim(3p, 6p25p23, 6q21q27, 9q)
ccRCC-77	Reutzel et al. (2001)	c27	rev ish enh(5q31q35, 19p, 20q12q13.3, Y), dim(3p, 3q11.1q13.3, 6q22q27, 9, 14q, 15q12q21)
ccRCC-78	Reutzel et al. (2001)	c28	rev ish enh(1, 2, 4q23q35, 5, 7, 8q24.1q24.3, 9q, 12, 13q, 15, 16, 17, 19, 20), dim(3p26p24, 6, 9p24p22)
ccRCC-79	Reutzel et al. (2001)	c29	rev ish enh(7, Xq26q28), dim(3p21p26)
ccRCC-80	Reutzel et al. (2001)	c30	rev ish enh(5), dim(3p26q13.3)
ccRCC-81	Reutzel et al. (2001)	c31	rev ish enh(1q21q23, 4q28q35, 5q31q35), dim(3p26p21, 7q31q36)
ccRCC-82	Reutzel et al. (2001)	c32	rev ish enh(), dim()
ccRCC-83	Reutzel et al. (2001)	c33	rev ish enh(), dim()

Fortsetzung...

...Fortsetzung

Fallnummer	Publikation	Fallnummer der Publikation	CGH-Ergebnis
ccRCC-84	Reutzel et al. (2001)	c34	rev ish enh(2q36q37, 7q32q36), dim(3p26p21)
ccRCC-85	Reutzel et al. (2001)	c35	rev ish enh(5q23q35), dim(3p26p14, Y)
ccRCC-86	Reutzel et al. (2001)	c36	rev ish enh(3q, 5, 7, 12, 16), dim(1p36.3p36.1, 4q, 9, 14q31q32)
ccRCC-87	Reutzel et al. (2001)	c37	rev ish enh(1q21q41, 2q24q33, 6p, 7, 8q21.1q24.3, 9p13q34, 10q, 16p, 17q, 19, 20q), dim(3p26p14, 4p16p15.1, 4q, 5p15.3p15.1, 8p23q13, 9p24p21, 14q, 17p, 18, Y)
ccRCC-88	Reutzel et al. (2001)	c38	rev ish enh(5q), dim(3p26p22)
ccRCC-89	Reutzel et al. (2001)	c39	rev ish enh(3p, 6p), dim(6q)
ccRCC-90	Reutzel et al. (2001)	c40	rev ish enh(5, 7, 11, 16, 20), dim()
ccRCC-91	Reutzel et al. (2001)	c41	rev ish enh(5p13q32, 6p21.1q24), dim(19)
ccRCC-92	Reutzel et al. (2001)	c42	rev ish enh(), dim(1q21, 16p, 19, 22)
ccRCC-93	Reutzel et al. (2001)	c43	rev ish enh(1q21, 3q12q21, X, Y), dim(1p36.3p31, 2q34q37, 3p26p21, 14q24, 22q13)
ccRCC-94	Reutzel et al. (2001)	c44	rev ish enh(1, 5, 22q13), dim(3p26p13, 6q13q27, 14q, 21q)
ccRCC-95	Reutzel et al. (2001)	c45	rev ish enh(1q23q44, 2q14.1q33, 5p15.3q23), dim(1p, 3p26q24, 3q27q29, 8p, 11p, 14q22q32)
ccRCC-96	Reutzel et al. (2001)	c46	rev ish enh(), dim()
ccRCC-97	Izumi et al. (2002)	1	rev ish enh(2q32, 6q22q24, 12q12q13.1, 20p13, Xp11.2q12), dim(3p22pter, 8p22pter, 10q25qter, 14q22qter, 17p13, 19p13)
ccRCC-98	Izumi et al. (2002)	2	rev ish enh(3q21, 5q31q33, 12q15, 17p13), dim(3p26, 8p22, 10p15.1, 21q11.2qter, Xp22.3)
ccRCC-99	Izumi et al. (2002)	3	rev ish enh(1q21qter, 5q23qter, 20p13, Xp, Xq), dim(3p12pter, 8p23)
ccRCC-100	Izumi et al. (2002)	4	rev ish enh(2p11pter, 2q11qter, 12q12q13.1, 20p13, Xp, Xq), dim(3p13pter, 14q12qter)
ccRCC-101	Izumi et al. (2002)	5	rev ish enh(3q13qter, 8q24, 12p11pter, 12q12qter, 20p13, Xq13), dim(3p25pter, 8p23, 10q26)
ccRCC-102	Izumi et al. (2002)	6	rev ish enh(5q11q22, 7p11pter, 7q11qter, Xq12q13), dim(2q36qter, 3p12pter, 8p23, 22q13)
ccRCC-103	Izumi et al. (2002)	7	rev ish enh(1q21.2qter, 2p11.2pter, 2q12qter), dim(3p21.3pter, 10q26, 15q11.2qter, 21q11.2qter)
ccRCC-104	Izumi et al. (2002)	8	rev ish enh(20p13), dim(3p25pter, 8p22p23, 10q26)
ccRCC-105	Izumi et al. (2002)	9	rev ish enh(5q31qter, Xq21.3q22.2), dim(3p25pter, 12q24.31qter)
ccRCC-106	Izumi et al. (2002)	10	rev ish enh(5q11.1qter, 20p13), dim(3p14.1pter, 8q34)
ccRCC-107	Izumi et al. (2002)	11	rev ish enh(5q11.1qter, Xq13), dim(3p22pter, 8p23, 8q23qter)
ccRCC-108	Izumi et al. (2002)	12	rev ish enh(), dim(3p21.3pter)
ccRCC-109	Izumi et al. (2002)	13	rev ish enh(4q35, 5p15.3, 12q12q13.1, 18p11.3, 20p13), dim(3p21.3pter)
ccRCC-110	Rigola et al. (2002)	1 T1	rev ish enh(), dim()
ccRCC-111	Rigola et al. (2002)	1 T2	rev ish enh(), dim()
ccRCC-112	Rigola et al. (2002)	2	rev ish enh(), dim()

Fortsetzung...

...Fortsetzung

Fallnummer	Publikation	Fallnummer der Publikation	CGH-Ergebnis
ccRCC-113	Rigola et al. (2002)	3	rev ish enh(. dim(Y)
ccRCC-114	Rigola et al. (2002)	4	rev ish enh(5q23qter, 16), dim(Y, Xp22.3, 3p21pter, 4q21)
ccRCC-115	Receveur et al. (2005)	T5	rev ish enh(5q), dim(3p, 14)
ccRCC-116	Receveur et al. (2005)	T10	rev ish enh(. dim(3p)
ccRCC-117	Receveur et al. (2005)	T11	rev ish enh(5q), dim(3p, 6q, 9, 13, 18)
ccRCC-118	Yoshimoto et al. (2007)	S1	rev ish enh(5q), dim(3p, 14q)
ccRCC-119	Yoshimoto et al. (2007)	S2	rev ish enh(16p), dim(3p, 4q, 8p, 9q, 14q)
ccRCC-120	Yoshimoto et al. (2007)	S3	rev ish enh(5q), dim(3p, 4q, 14q)
ccRCC-121	Yoshimoto et al. (2007)	S4	rev ish enh(5q), dim(3p)
ccRCC-122	Yoshimoto et al. (2007)	S5	rev ish enh(5q), dim(3p, 8p, 14q)
ccRCC-123	Yoshimoto et al. (2007)	S6	rev ish enh(7q, 16p), dim(3p, 9q)
ccRCC-124	Yoshimoto et al. (2007)	S9	rev ish enh(7q, 16p), dim(8p)
ccRCC-125	Yoshimoto et al. (2007)	S10	rev ish enh(5q), dim(3p, 4q)
ccRCC-126	Yoshimoto et al. (2007)	S11	rev ish enh(7q), dim(3p, 8p, 14q)
ccRCC-127	Yoshimoto et al. (2007)	S12	rev ish enh(7q), dim(3p, 8p, 9q)
ccRCC-128	Yoshimoto et al. (2007)	S13	rev ish enh(5q, 7q), dim(3p)
ccRCC-129	Yoshimoto et al. (2007)	S14	rev ish enh(5q, 16p), dim()
ccRCC-130	Yoshimoto et al. (2007)	S15	rev ish enh(5q, 7q), dim(3p, 8p)
ccRCC-131	Yoshimoto et al. (2007)	S17	rev ish enh(5q), dim(3p)
ccRCC-132	Yoshimoto et al. (2007)	S19	rev ish enh(. dim(3p)
ccRCC-133	Yoshimoto et al. (2007)	S20	rev ish enh(5q, 7q), dim()
ccRCC-134	Yoshimoto et al. (2007)	S21	rev ish enh(5q), dim(3p, 9q, 14q)
ccRCC-135	Yoshimoto et al. (2007)	S22	rev ish enh(7q, 16p), dim(3p, 14q)
ccRCC-136	Yoshimoto et al. (2007)	S25	rev ish enh(5q), dim(3p)
ccRCC-137	Yoshimoto et al. (2007)	S26	rev ish enh(5q), dim(3p, 14q)
ccRCC-138	Yoshimoto et al. (2007)	S27	rev ish enh(5q, 7q), dim(3p)
ccRCC-139	Yoshimoto et al. (2007)	S28	rev ish enh(. dim(3p)
ccRCC-140	Yoshimoto et al. (2007)	S30	rev ish enh(8p), dim()
ccRCC-141	Yoshimoto et al. (2007)	S31	rev ish enh(. dim(3p, 8p, 14q)
ccRCC-142	Yoshimoto et al. (2007)	S32	rev ish enh(5q), dim(3p, 4q, 9q)
ccRCC-143	Sanjmyatav et al. (2005 a)	T1	rev ish enh(7, 9p), dim(3p21pter, 17pter)

Fortsetzung...

...Fortsetzung

Fallnummer	Publikation	Fallnummer der Publikation	CGH-Ergebnis
ccRCC-144	Sanjmyatav et al. (2005 a)	T2	rev ish enh(5q21qter), dim(3p21pter, 8p, 14q21q24)
ccRCC-145	Sanjmyatav et al. (2005 a)	T3	rev ish enh(5q, 7), dim(3p14pter)
ccRCC-146	Sanjmyatav et al. (2005 a)	T4	rev ish enh(2q32pter, 5q31qter, 6q, 13q22qter), dim(3p, 4q13q28, 7q, 10q22, 14q13qter, 16q, 17p)
ccRCC-147	Sanjmyatav et al. (2005 a)	T5	rev ish enh(1q31qter, 5q11.1q31, 7), dim(3p, 14q21qter, 17p)
ccRCC-148	Sanjmyatav et al. (2005 a)	T6	rev ish enh(4p13p28, 5p14q23), dim(3p21pter, 14q21qter, 20, 22q, Y)
ccRCC-149	Sanjmyatav et al. (2005 a)	T7	rev ish enh(), dim(3p14p23, 14)
ccRCC-150	Kallio et al. (2004)	1	rev ish enh(12p12q23, 13q21q31), dim(3p, 9, 10, 17, Xp21pter)
ccRCC-151	Kallio et al. (2004)	2	rev ish enh(13q21qter, X), dim(17pterq22)
ccRCC-152	Kallio et al. (2004)	3	rev ish enh(4q, X), dim()
ccRCC-153	Kallio et al. (2004)	6	rev ish enh(5pterq13, 5q31qter), dim(3p14p25, 9)
ccRCC-154	Kallio et al. (2004)	7	rev ish enh(5p, 6), dim()
ccRCC-155	Kallio et al. (2004)	8	rev ish enh(), dim(3p, 8p)
ccRCC-156	Kallio et al. (2004)	9	rev ish enh(), dim(3p)
ccRCC-157	Kallio et al. (2004)	10	rev ish enh(), dim(3p, 4)
ccRCC-158	Kallio et al. (2004)	11	rev ish enh(), dim(13)
ccRCC-159	Kallio et al. (2004)	12	rev ish enh(), dim(3p)
ccRCC-160	Kallio et al. (2004)	13	rev ish enh(1q), dim(2q22qter, 3pterq24, 8p, 13q, 18, Xp11pter)
ccRCC-161	Kallio et al. (2004)	14	rev ish enh(), dim(3p, 8, 12, 18, 21q, X)
ccRCC-162	Kallio et al. (2004)	15	rev ish enh(5q21qter), dim(3pterq21, 4q31qter, Xp21pter, Xq21qter)
ccRCC-163	Kallio et al. (2004)	16	rev ish enh(), dim(3p, 4q)
ccRCC-164	Kallio et al. (2004)	17	rev ish enh(17p11q22), dim(3p, 5p, 6q, 13, 14)
ccRCC-165	Kallio et al. (2004)	19	rev ish enh(7p14qter, 16p), dim(3p)
ccRCC-166	Junker et al. (1999)	352	rev ish enh(), dim(1, 3p12pter, 4, 9)
ccRCC-167	Junker et al. (1999)	369	rev ish enh(5q, 7, 18), dim(1p22pter, 3p13pter, 12q, 16)
ccRCC-168	Junker et al. (1999)	132	rev ish enh(), dim(3p12pter)
ccRCC-169	Junker et al. (1999)	297	rev ish enh(), dim(3p14pter)
ccRCC-170	Junker et al. (1999)	220	rev ish enh(), dim(3p11pter, 10q24qter, 11q23qter)
ccRCC-171	Junker et al. (1999)	156	rev ish enh(3, 7, 12, 16, 17), dim(X)
ccRCC-172	Gayraud et al. (2008)	2	rev ish enh(1p32pter, 5q31pter, 7, 16p, 17, 19, 20q, 22), dim(3, 6p21qter, 14q21cent, 18)
ccRCC-173	Gayraud et al. (2008)	3	rev ish enh(1q, 5, 8q, 10q22pter, 12, 16, 18p, 20q), dim(3p, 6, 8p, 13, 18q, 20p)

Fortsetzung...

...Fortsetzung

Fallnummer	Publikation	Fallnummer der Publikation	CGH-Ergebnis
ccRCC-174	Gayrard et al. (2008)	4	rev ish enh(1q, X), dim(1p, 3, 8, 9, 14)
ccRCC-175	Gayrard et al. (2008)	6	rev ish enh(), dim(1, 2q34qter, 3p, 6, 8, 9, 14)
ccRCC-176	Gayrard et al. (2008)	7	rev ish enh(3q26qter, 12), dim(3p12pter, 8p21pter, 9, 14, 21)
ccRCC-177	Gayrard et al. (2008)	8	rev ish enh(), dim()
ccRCC-178	Gayrard et al. (2008)	9	rev ish enh(), dim()
ccRCC-179	Gayrard et al. (2008)	10	rev ish enh(), dim(1, 2, 6, 10, 13, 17, 21)
ccRCC-180	Gayrard et al. (2008)	11	rev ish enh(5q15qter), dim(3p12pter)
ccRCC-181	Gayrard et al. (2008)	12	rev ish enh(5, 20), dim(1p31pter, 3, 8p21pter, 9, 15, 18)
ccRCC-182	Gayrard et al. (2008)	13	rev ish enh(), dim()
ccRCC-183	Gayrard et al. (2008)	14	rev ish enh(4q28qter, 5), dim(3p)
ccRCC-184	Gayrard et al. (2008)	15	rev ish enh(2, 5q13qter, 7, 8q21, 12, 16, 19, 20, X), dim(1p, 3p, 4, 6, 9, 10, 14)
ccRCC-185	Gayrard et al. (2008)	16	rev ish enh(), dim(2q34qter, 3p12pter, 8p)
ccRCC-186	Gayrard et al. (2008)	17	rev ish enh(5q23qter), dim(3p, X)
ccRCC-187	Gayrard et al. (2008)	18	rev ish enh(13, X), dim(6)
ccRCC-188	Gayrard et al. (2008)	19	rev ish enh(), dim(1p, 1q32qter, 3q23pter, 8q13pter, 21)
ccRCC-189	Gayrard et al. (2008)	20	rev ish enh(7), dim(3p12pter)

Publikationen

Aus den Ergebnissen dieser Dissertation sind folgende wissenschaftliche Publikationen hervorgegangen:

Vortrag

Im Rahmen der 60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC); Münster, 24. - 27. Mai 2009:

Zytogenetische Vorhersage des Auftretens von Hirnmetastasen bei Nierenzellkarzinomen

Cytogenetic factors predicting the development of early brain metastases in renal cell carcinoma

Gutenberg A, Nischwitz MD, Enders C, Brück W, Füzési L, Rohde V

Poster

Im Rahmen der 93. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. gemeinsam mit der 13. Dreiländertagung für Zytologie (DGZ, ÖGZ, SGZ); Freiburg, 4. - 7. Juni 2009:

Prognostische Bedeutung von chromosomalen Veränderungen in Hirnmetastasen klarzelliger Nierenzellkarzinome

Nischwitz MD, Gutenberg A, Gerdes JS, Enders C, Rohde V, Brück W, Gunawan B, Füzési L

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. L. Füzési für die Vergabe dieses Themas, für seine ständige Diskussionsbereitschaft, die fachliche Betreuung sowie sein großes persönliches Engagement bei der Realisierung meiner Dissertation. Einen besseren Einstieg in die Welt der Forschung hätte ich nicht erhalten können.

Ich danke Herrn PD Dr. B. Gunawan und Herrn Dr. H. J. Schulten für ihre uneingeschränkte Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen sowie der Gewinnung und Auswertung der Ergebnisse.

Besonderer Dank gilt Frau C. Enders, Frau J. Wolf-Salgo, Frau I. Dückmann und Frau N. Kunkel für ihre Unterstützung während der experimentellen Arbeit im Labor. Das Zustandekommen meiner Dissertation wäre ohne ihre fachliche Kompetenz und Unterstützung unmöglich gewesen.

Großer Dank gilt außerdem Frau K. Hannemann.

Ich danke Herrn Dr. K. Jung aus der Abteilung Medizinische Statistik der Georg-August-Universität Göttingen für die statistische Auswertung.

Ein großer Dank gilt Frau Dr. A. Gutenberg aus der Abteilung Neurochirurgie der Georg-August-Universität Göttingen, ohne deren Hilfe das untersuchte Kollektiv niemals diese Größe erreicht hätte.

Abschließend danke ich meinen Freunden und Mitdoktoranden J. S. Gerdes und G. C. Klipp für die inspirierenden und kritischen Diskussionen sowie die gegenseitige Unterstützung.