Journal für
Urologie und Urogynäkologie
Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Die Tissue Microarray-Technik als neues "high throughput-tool" für den Nachweis differentieller Proteinexpression

Merseburger AS, Hennenlotter J
Horstmann M, Kuczyk M, Stenzl A

Journal für Urologie und Urogynäkologie 2003; 10 (3) (Ausgabe für Österreich), 7-11
Journal für Urologie und Urogynäkologie 2003; 10 (3) (Ausgabe für Deutschland), 5-8
Journal für Urologie und Urogynäkologie 2003; 10 (3) (Ausgabe für Schweiz), 6-9

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

origio

Ab sofort EXKLUSIV bei ORIGIO!

halosperm® G2

zur Bestimmung der DNA-Fragmentierung in Spermien

- Bestimmen Sie die Fragmentierung der DNA in Spermien einfach, schnell und kostengünstig
- Erleichtern Sie sich so die Auswahl der Behandlungsmethode (IUI, IVF, ICSI) für Ihre Patienten
- Mehr Infos:

Vertrieb durch die ORIGIO GmbH • Bundesallee 39-40 • 10717 Berlin • Tel +49 30 85730150 • www.origiogmbh.de

Die Tissue Microarray-Technik als neues „high throughput-tool“ für den Nachweis differentieller Proteinexpression

A. S. Merseburger, M. Horstmann, J. Hennenlotter, A. Stenzl, M. Kuczyk

Im Mittelpunkt jüngster Untersuchungen stand der Versuch, in Ergänzung zu konventionellen Tumor- bzw. Patientencharakteristika, wie beispielsweise dem Tumorstadium oder dem histologischen Differenzierungsgrad, biologische Variablen zu identifizieren. Ziel ist es, die Prognose des individuellen, an einer Tumorerkrankung leidenden Patienten durch exakte Bestimmung des im Einzelfall vorliegenden biologischen Aggressivitätspotentials zu determinieren. Auf diese Weise soll ein individualisiertes aggressiveres bzw. weniger aggressives Behandlungskonzept etabliert werden. In diesem Zusammenhang erscheint die jüngst eingeführte Tissue Microarray- (TMA) Technik als vielversprechender experimenteller Ansatz. Die TMA-Technik stellt ein „high throughput-tool“ dar, das die zeit- und kostengünstige Untersuchung großer Patientenkollektive hinsichtlich des Vorliegens von Alterationen auf DNA/RNA- bzw. Proteinebene erlaubt. Dieses initial von Kononen beschriebene Analyseverfahren ermöglicht ein im Vergleich mit der konventionellen Immunhistochemie deutlich schnelleres und effizienteres Screening einer großen Zahl von Gewebeproben, wobei im Rahmen immunhistochemischer Ansätze der Nachweis einer im Vergleich von Tumor- und Normalgewebe differentiellen Proteinexpression im Vordergrund steht. Neben der durch die große Probenzahl ermöglichten statistischen Validierung der erhobenen Ergebnisse steht insbesondere auch die Detektion der Co-Expression solcher Proteine im Vordergrund, für die eine mögliche regulatorische Interaktion vermutet wird. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll einerseits auf die durch die TMA-Technik eröffneten Möglichkeiten hinsichtlich der Identifizierung prognostisch relevanter biologischer Variablen, aber auch auf aus unserer Sicht diesbezüglich erkennbare Einschränkungen hingewiesen werden.

The attempt to accurately determine the clinical prognosis of patients suffering from malignant disease has indicated the need for the availability of new biological variables that help to better predict the biological aggressiveness of the individual tumor in addition to established histopathological characteristics, e.g. tumor stage and grade. For this purpose, the tissue microarray technique, a high throughput-tool for the cost- and time-effective immunohistochemical analysis of large number of tumor specimens has been recently introduced. This technical approach has the potential to greatly facilitate analysis of alterations in multiple tumor types and histologically heterogeneous areas. In this technique, 0.6 mm diameter tumor biopsy cores are retrieved from selected regions of archival tissue blocks, and hundreds of such cylindrical samples are subsequently arrayed in a new paraffin block. This provides a method for the high throughput-analysis of multiple targets, aiming at the identification of prognostically important parameters either on the DNA/RNA or protein level. Therefore, in comparison with conventional immunohistochemical approaches, for example, the tissue microarray-technique is a powerful tool to study the multifocal and heterogeneous nature of cancer. ***J Urol Urogynaekol 2003 (Österreich); 10 (3): 7–11.***

Tissue Microarrays (TMA) als neuer analytischer Ansatz

Battifora et al. schufen im Jahre 1986 die Grundlage für die TMA-Technik [1]. Im Rahmen der von ihnen beschriebenen sog. „Sausage“-Technik wurden erstmals von verschiedenen Präparaten gewonnene Gewebeproben gemeinsam in einen gänzlich neuen Paraffinblock eingebracht. Hintergrund dieses Versuches war die Überlegung, daß die so hergestellten Präparate einen im Vergleich mit konventionellen Färbetechniken wesentlich schnelleren und effizienteren Arbeitsablauf ermöglichen sollten. Insbesondere versprach man sich von der Möglichkeit, erstmalig wirklich große Patientenkollektive im Hinblick auf die prognostische Relevanz biologischer Variablen, wie beispielsweise auf DNA/RNA- oder Proteinebene im Vergleich zwischen Normal- und Tumorgewebe nachweisbaren Alterationen, untersuchen zu können, eine bisher kaum verfügbare Validierbarkeit im Rahmen statistischer Analysen getroffener Aussagen (Abb. 1). Durch technische Weiterentwicklungen des von Battifora et al. beschriebenen Verfahrens können heute bis zu 1.000 Gewebeproben auf einen Objektträger aufgebracht und in einem einzigen Arbeitsgang immunhistochemisch untersucht werden [2]. Durch diese im Vergleich mit der konventionellen Immunhistochemie dramatische Steigerung des Probendurchsatzes erweitern sich deutlich die für die Identifizierung prognostisch relevanter Biomarker zur Verfügung stehenden Möglichkeiten. Dabei werden die heute üblicherweise auf Proteinebene erfolgenden Untersuchungen ihre künftige Ergänzung durch auch auf DNA- bzw. RNA-Ebene erfolgende Analysen erfahren werden. Ein weiterer Vorteil der TMA-Technik besteht darin, daß die von verschiedenen Patienten entnommenen Gewebeproben auch unter Berücksichtigung großer Fallzahlen identischen Inkubationsbedingungen zugeführt werden, so daß die Ergebnisse durch methodische Unregelmäßigkeiten unbeeinflußt bleiben [3].

Vergleich zwischen TMA-Technik und konventioneller Immunhistochemie

Für viele humane Malignome sind die an der Karzinogenese beteiligten, molekulargenetischen Zusammenhänge noch weitgehend ungeklärt. Die TMA-Technologie verspricht, zu einer Verbesserung bzw. kostengünstigen Intensivierung solcher Untersuchungen beizutragen, die dabei helfen, an der Pathogenese humaner Malignome beteiligten Mechanismen zu identifizieren, aber auch ihre eventuelle prädiktive Bedeutung im Hinblick auf die Determinierung des biologischen Aggressivitätspotentials des einzelnen Tumors zu bestimmen. Ein weiterer, im Vergleich mit der konventionellen Immunhistochemie bisher in dieser Form nicht bekannter Vorteil der TMA-Technologie besteht in der Möglichkeit einer mehrmaligen histopathologischen Verarbeitung (z. B. immunhistochemische Biomarkerdetektion) einer großen Zahl nahezu identischer Gewebeareale durch Anfertigung serieller TMA-Schnitte. Hierdurch gelingt z. B. der Nachweis von Co-Expressionen als Hinweis auf mögliche, zumindest auf Protein-

Korrespondenzadresse: Dr. med. Axel S. Merseburger, Klinik für Urologie, Eberhard-Karls-Universität UKT, Hoppe-Seyler-Str. 3, D-72076 Tübingen, E-mail: axel.merseburger@med.uni-tuebingen.de

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

ebene bestehende, regulatorische Interaktionen, die dann auf DNA- bzw. RNA-Ebene eine entsprechende Validierung erfahren können.

Die Vorteile der TMA im Vergleich mit konventionellen immunhistochemischen Untersuchungsansätzen lassen sich demnach wie folgt zusammenfassen:

- Weitaus höherer Probendurchsatz im Vergleich zu konventionellen immunhistochemischen Untersuchungsansätzen.
- Umfassendere und wesentlich erleichterte Analyse großer Patientenzahlen, woraus eine statistisch deutlich validere Aussage hinsichtlich der prognostischen Bedeutung untersuchter Biomarker resultiert.
- Suffiziente Charakterisierung humaner Malignome hinsichtlich im Rahmen von Tumorentstehung und -progression veränderter Proteinexpressionsmuster, um auf diese Weise zumindest zum Teil eine zeit- und kostenintensive molekulargenetische Analytik zu umgehen.
- Möglichkeit von Untersuchungen zur Co-Expression einzelner Biomarker durch Auswertung serieller Gewebeschnitte, um so bisher unbekannte Interaktionen zwischen einzelnen Proteinen nachzuweisen und auf möglicherweise auf DNA- bzw. RNA-Ebene bestehende regulatorische Zusammenhänge zurückzuschließen.

Klinische Anwendungen der TMA-Technologie

Bubendorf et al. untersuchten unter Verwendung von Tissue Microarrays Prostatakarzinome mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) auf Alterationen des MYC-Onkogens hin. Hier konnte eine Amplifikation des MYC-Onkogens mit metastatischer Dissemination und zudem an metastasierten Prostatakarzinomen eine Zunahme der Anzahl von Genkopien, mit dem Nachweis von Genamplifikationen gezeigt werden [4]. Dies zeigt, daß analog zu konventionellen Ansätzen auch die Gewebeaufbereitung mittels TMA die Anwendung einer Vielzahl analytischer, auch molekulargenetischer Verfahren, so z. B. von IHC, FISH, RNA-Hybridization, in situ-PCR (Polymerase Ketten-Reaktion) und in situ-RT-PCR (Reverse-Transkriptase PCR), zuläßt. Letzteres konnte mittlerweile an Malignomen ganz unterschiedlichen Ursprungs gezeigt werden [5–20].

Zukunft der Tissue Microarray-Technik und sich abzeichnende Limitationen

Die Methode der Gewebeaufarbeitung mittels Tissue Microarrays bildet im Rahmen immunhistochemischer Untersuchungsansätze die Basis für ein im Vergleich mit der konventionellen Immunhistochemie deutlich schnelleres und effizienteres Screening großer Probenmengen. Die Expression eines einzelnen Proteins kann an verschiedenen Gewebeproben im Rahmen serieller Dünnschnitte simultan nebeneinander beobachtet werden, ohne daß variierende Färbequalitäten, wie dies bei Verarbeitung konventioneller Schnitte der Fall sein kann, die Charakteristik der immunhistochemischen Reaktion beeinflussen könnten (Abb. 2). Ein denkbarer experimenteller Ansatz ist die im Rahmen der Suche nach prognostisch relevanten Biomarkern auf DNA- bzw. RNA-Ebene mittels Oligonukleotidarrays erfolgende Identifizierung von Kandidatensequenzen, die dann auf Proteinebene mittels TMA-Arrays an großen Patientengruppen bezüglich ihrer prädiktiven Bedeutung überprüft werden können.

TMA bestehen aus zahlreichen Gewebeproben von klinisch und pathologisch gut charakterisierten Tumoren. Nach Identifizierung von Kandidatengenen kann die Korrelation immunhistochemisch detektierter Proteinexpressionsmuster mit dem klinischen Verlauf der Patienten nach Erstdiagnose der malignen Erkrankung, bzw. im Vergleich der an Tumoren und korrespondierendem Normalgewebe erhobenen Befunde, eine Aussage hinsichtlich der prognostischen Bedeutung an Malignomen veränderter Proteinexpression für das zu erwartende biologische Verhalten des einzelnen Tumors innerhalb einer bestimmten Tumorentität liefern. Gerade hinsichtlich der vorgenannten Fragestellung muß auf den Wert der TMA-Technik hingewiesen werden. Man erhält also bei vertretbarem Material die Möglichkeit, eine Aussage darüber zu treffen, ob die Aktivierung eines bestimmten Gens (also eine in einem Genprodukt resultierende Transkriptionsaktivität) mit dem klinischen bzw. biologischen Verhalten eines Malignoms korreliert. Beispielsweise existiert an den National Institutes of Health (Bethesda, Maryland) ein spezieller Breast Cancer Prognose-Chip, in dem Gewebeproben von 557 Mammakarzinomen enthalten sind. Die einmal gewonnenen Daten können solange verwendet werden, wie serielle TMA-Schnitte verfügbar sind.

Zwar erlaubte die TMA-Technik die wenig zeitaufwendige Untersuchung großer Patientenkollektive, um so im Sinne eines im Vergleich mit der konventionellen Immunhistochemie statistisch valideren experimentellen Ansatzes die prognostische Bedeutung einzelner Biomarker für den klinischen Verlauf der Patienten zu überprüfen. Gegenstand aktueller Diskussionen ist aber die Frage, ob die aus Tumorblöcken für die Herstellung der TMA herausgestanzten Gewebezylinder die genetische bzw. biologische Charakteristik des Gesamttumors repräsentieren können. Dies gilt insbesondere dann, wenn es sich, wie im Falle von Prostatakarzinomen, um histologisch sehr heterogenes Tumormaterial handelt.

Von unserer Arbeitsgruppe wurde in diesem Zusammenhang auf die nur fokale Expression beispielsweise des p53-Proteins an Prostatakarzinomen hingewiesen, wobei dies aller Wahrscheinlichkeit nach auf die relativ gut belegte genetische Mikroheterogenität dieses Tumors zurückzuführen ist. Abgesehen vom Vergleich der an TMA- und Großflächenpräparaten beobachteten bloßen Färbecharakteristik wurde in früheren Untersuchungen unter Verwendung konventionell hergestellter immunhistochemischer Präparate auf die positive Korrelation zwischen p53-Überexpression bzw. abgeschwächter Maspin-Expression mit der klinischen Prognose der Patienten nach radikaler Prostatektomie hingewiesen. Eigenen Untersuchungen lag demnach die zusätzliche Frage zugrunde, ob sich ein solcher Zusammenhang auch unter Verwendung von TMA-Präparaten bestätigen lassen würde. Eines der wesentlichen Ergebnisse dieser Studien bestand darin, die uneingeschränkte Verwendbarkeit von TMA für die Untersuchung sehr heterogener Gewebetypen bei zudem fokaler Proteinexpressionscharakteristik zu hinterfragen. Hierbei zeigten sich divergierende Ergebnisse im direkten Vergleich von TMA und konventionellen Gewebeschnitten.

Weitere Untersuchungen werden demnach zeigen müssen, wieviele aus einem einzelnen Prostatakarzinom

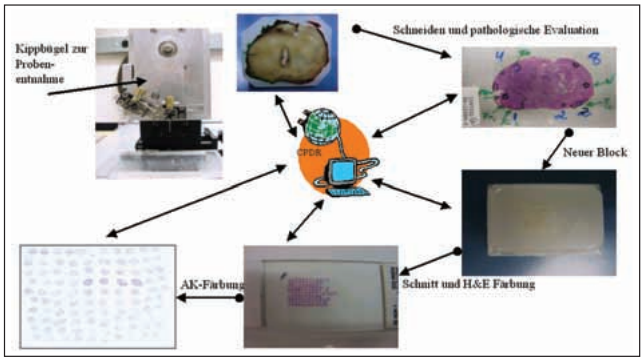


Abbildung 1: Arbeitschritte der Mikroarray-Herstellung am Beispiel des Prostatakarzinoms: Vom Prostatagewebeblock zum immunhistochemisch inkubierten Tissue-Microarray. Sämtliche durch Pfeile angedeutete Daten fanden Eingang in die Datenbank.

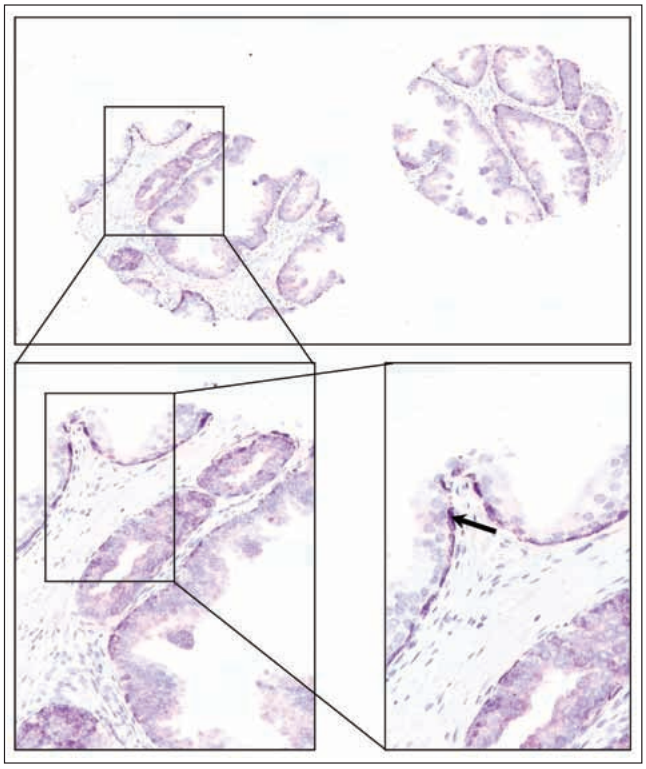


Abbildung 2: Vergrößerung zweier 0,6 mm TMA-Gewebezylinder, hier immunhistochemische Detektion von Maspin-Biomarker (Pfeil) in prostatischem Normalgewebe.

zu entnehmende Gewebeproben wirklich erforderlich sind, um auf diese Weise einen Gesamttumor repräsentieren zu können. Insgesamt ähnelt diese Problematik jener im Zusammenhang mit transrektalen Stanzbiopsien der Prostata. In den meisten Fällen, in denen bei einem Patienten ein Prostatakarzinom stanzbioptisch zum Nachweis gelangte, wich das Ergebnis der histopathologischen Klassifizierung des späteren Prostatektomiepräparates deutlich von dem an den Stanzzylindern erhobenen ab, da auch diese in aller Regel nicht in der Lage sind, die histopathologische Charakteristik des Gesamttumors repräsentativ zum Nachweis zu bringen. Weisen in diesem Zusammenhang einige Autoren darauf hin, daß dies umso besser gelingt, je mehr Stanzbiopsien aus der Prostata entnommen wurden, so muß im Rahmen weiterer Untersuchungen gezeigt werden, ob dies auch für die Relation zwischen den am Primärtumor und an den genetisch entsprechenden, in Tissue Microarray-Zylindern zu beobachtenden, histologischen Konditionen zutrifft [6].

TMA-Experimente resultieren in der Akkumulation großer Datenmengen, angefangen von den Koordinaten der Gewebepunkte über pathologische Diagnosen bis hin zu den vielfältigen Patientencharakteristika. Aufgrund der enormen Datensätze besonders im Hinblick auf Studien, die viele verschiedene Biomarker gleichzeitig evaluieren, erscheint die Verwendung von neuronalen Rechennetzwerken und „Datamining"-Ansätzen als unverzichtbar. Modernes Datamining der Informationen ermöglicht es, nichtlineare Verbindungen zwischen den erhobenen Daten nachzuweisen [21, 22]. Fortschrittlichere EDV-Programme und leistungsfähigere Netzwerke werden diese Untersuchungsabläufe in Zukunft unterstützen.

Unzweifelhaft bietet die TMA-Technologie der Gewebeaufarbeitung den enormen Vorteil, eine große Anzahl fast identischer Gewebeproben mit mehreren Antikörpern simultan untersuchen zu können, um somit molekulare „Pathways" zu erforschen und Zusammenhänge bezüglich der Co-Expression verschiedener Biomarker aufzuzeigen. Die erhobenen Ergebnisse zeigen, daß die TMA-Gewebeaufbearbeitung ein für die Untersuchung von Karzinomen im Hinblick auf die Determinierung prognostisch relevanter biologischer Variablen durchaus geeignetes und vielversprechendes Verfahren darstellt, dessen vorgenannte Einschränkungen insbesondere im Rahmen der Untersuchung histologisch bzw. genetisch heterogener Gewebetypen Berücksichtigung finden und weitere Evaluierung erfahren sollten. Wie hoch die Anzahl der in dieser Situation aus einem Tumor zu entnehmenden Gewebezylinder sein muß, um seine wirkliche genetische bzw. histologische Charakteristik in ausreichendem Maße erfassen zu können, bedarf weiterer Abklärung bzw. einer Adaptation an die zu untersuchende Tumorentität. Insgesamt aber stellt die TMA-Technologie einen insbesondere im Rahmen der Suche nach für einzelne Tumorarten prognostisch relevanten biologischen Variablen im Vergleich mit der konventionellen Immunhistochemie „revolutionären", experimentellen Ansatz dar, der seinen festen Platz in der laborativen bzw. experimentellen Routine erobern wird.

Literatur:

1. Battifora H. The multitumor (sausage) tissue block: novel method for immunohistochemical antibody testing. Lab Invest 1986; 55: 244–8.
2. Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A, Barlund M, Schraml P, Leighton S et al. Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. Nat Med 1998; 4: 844–7.
3. Dhanasekaran SM, Barrette TR, Ghosh D, Shah R, Varambally S, Kurachi K et al. Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer. Nature 2001; 412: 822–6.
4. Bubendorf L, Kononen J, Koivisto P, Schraml P, Moch H, Gasser TC et al. Survey of gene amplifications during prostate cancer progression by high-throughout fluorescence in situ hybridization on tissue microarrays. Cancer Res 1999; 59: 803–6. [Published erratum appears in Cancer Res 1999; 59: 1388]
5. Davis LD, Zhang W, Merseburger A, Young D, Xu L, Rhim JS et al. p63 expression profile in normal and malignant prostate epithelial cells. Anticancer Res 2002; 22 (6C): 3819–25.
6, Merseburger AS, Kuczyk MA, Serth J, Bokemeyer C, Young DY, Sun L et al. Limitations of tissue microarrays in the evaluation of focal alterations of bcl-2 and p53 in whole mount derived prostate tissues. Oncol Rep 2003; 10: 223–8.
7. Moul JW, Merseburger AS, Srivastava SK. Molecular Markers in Prostate Cancer: The Role in Preoperative Staging. Clinical Prostate Cancer 2002; 1: 42–50.

8. Barlund M, Forozan F, Kononen J, Bubendorf L, Chen Y, Bittner ML et al. Detecting activation of ribosomal protein S6 kinase by complementary DNA and tissue microarray analysis. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1252–9.
9. Bowen C, Bubendorf L, Voeller HJ, Slack R, Willi N, Sauter G et al. Loss of NKX3.1 expression in human prostate cancers correlates with tumor progression. Cancer Res 2000; 60: 6111–5.
10. Bubendorf L, Kolmer M, Kononen J, Koivisto P, Mousses S, Chen Y et al. Hormone therapy failure in human prostate cancer: analysis by complementary DNA and tissue microarrays. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1758–64.
11. Moch H, Kononen T, Kallioniemi OP, Sauter G. Tissue microarrays: what will they bring to molecular and anatomic pathology? Adv Anat Pathol 2001; 8: 14–20.
12. Mucci NR, Akdas G, Manely S, Rubin MA. Neuroendocrine expression in metastatic prostate cancer: evaluation of high throughput tissue microarrays to detect heterogeneous protein expression. Hum Pathol 2000; 31: 406–14.
13. Richter J, Wagner U, Kononen J, Fijan A, Bruderer J, Schmid U et al. High-throughput tissue microarray analysis of cyclin E gene amplification and overexpression in urinary bladder cancer. Am J Pathol 2000; 157: 787–94.
14. Schraml P, Kononen J, Bubendorf L, Moch H, Bissig H, Nocito A et al. Tissue microarrays for gene amplification surveys in many different tumor types. Clin Cancer Res 1999; 5: 1966–75.
15. Srivastava M, Bubendorf L, Srikantan V, Fossom L, Nolan L, Glasman M et al. ANX7, a candidate tumor suppressor gene for prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 4575–80.
16. Grouse LH, Munson PJ, Nelson PS. Sequence databases and microarrays as tools for identifying prostate cancer biomarkers . Urology 2001; 57 (Suppl 1): 154–9.
17. Kallioniemi OP. Biochip technologies in cancer research. Ann Med 2001; 33: 142–7.
18. Perrone EE, Theoharis C, Mucci NR, Hayasaka S, Taylor JM, Cooney KA et al. Tissue microarray assessment of prostate cancer tumor proliferation in African-American and white men. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 937–9.
19. Skacel M, Ormsby AH, Pettay JD, Tsiftsakis EK, Liou LS, Klein EA et al. Aneusomy of chromosomes 7, 8, and 17 and amplification of HER-2/neu and epidermal growth factor receptor in Gleason score 7 prostate carcinoma: A differential fluorescent in situ hybridization study of Gleason pattern 3 and 4 using tissue microarray. Hum Pathol 2001; 32: 1392–7.
20. Xu J, Stolk JA, Zhang X, Silva SJ, Houghton RL, Matsumura M et al. Identification of differentially expressed genes in human prostate cancer using subtraction and microarray. Cancer Res 2000; 60: 1677–82.
21. Manley S, Mucci NR, De Marzo AM, Rubin MA. Relational database structure to manage high-density tissue microarray data and images for pathology studies focusing on clinical outcome: the prostate specialized program of research excellence model. Am J Pathol 2001; 159: 837–43.
22. Moul JW, Snow PB, Fernandez EB, Maher PD, Sesterhenn IA. Neural network analysis of quantitative histological factors to predict pathological stage in clinical stage I nonseminomatous testicular cancer. J Urol 1995; 153: 1674–7.

Dr. med. Axel S. Merseburger

Geboren 1976 in Walsrode/Niedersachsen. Studium der Humanmedizin von 1996–2002 in Hannover, Washington (USA), Basel (Schweiz). Research Fellowship am Center for Prostate Disease Research (CPDR) und Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) der Uniformed Services University of the Health Science, Washington DC, USA. Ausbildungsaufenthalte in Boston, Harvard Medical School, Allgemeines Krankenhaus Wien, Österreich, Washington DC, USA. Stipendiat des BMEP und des DAAD.

2002 Ärztliche Prüfung. Seit 2002 als Arzt im Praktikum. Ausbildung an der Urologischen Universitätsklinik Tübingen bei Prof. Arnulf Stenzl. Untersuchungen zu biologischen Prognosefaktoren bei urologischen Tumoren im Labor für Experimentelle Urologische Onkologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. 2003 Abschluß der Promotion von Tissue Microarray Untersuchungen an Prostatakarzinomen, Note „Sehr gut".

Zurzeit klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte in den Bereichen experimentelle Untersuchungen zur Determinierung der klinischen Prognose von Patienten mit Nierenzellkarzinom unter Verwendung der Tissue-Microarray-Analytik vor dem Hintergrund differentieller Genexpressionsanalyse in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Humangenetik, Tübingen (Leitung: Prof. Riess) und dem Institut für Molekulare Pathologie (Leitung: Prof. Kandolf).

Auszeichnungen: 2001 Medical Research Fellow, CPDR, Walter Reed Army Medical Center, USA. 2003 Posterpreis der European Association of Urology. 2003 Novartis Forschungspreis für Medizin.

NEUES AUS DEM VERLAG

Abo-Aktion

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben unserer Zeitschriften kostenlos.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

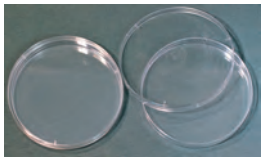
☑ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere **zeitschriftenübergreifende Datenbank**

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

Besuchen Sie unsere Rubrik ☑ **Medizintechnik-Produkte**

MediTEX IVF
Critex GmbH



MEA-getestete Verbrauchs-materialien
Gynemed GmbH

OvulaRing
Gynial GmbH

Zestica™
Kairos Life Science GmbH

Inkubator
Labotect GmbH

Philips Clear Vue 650 Mides GmbH

Steripette
MTG Medical

Seaforia™
Origio GmbH

Xario 200
Toshiba Medical Systems