

# Frauenklinik

## Lehrstuhl für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

### Adresse

Universitätsstraße 21-23  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8533553  
Fax: +49 9131 8533552  
www.frauen.med.uni-erlangen.de

### Vorstand

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

### Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann  
Tel.: +49 9131 8533551  
Fax: +49 9131 8533556  
fk-direktion@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- Labor für Molekulare Medizin (LMM) und Gynäkologische Onkologie
- Spezielle Geburtshilfe und perinatale Medizin
- Studienzentrale und Institut für Frauengesundheit (IFG®)
- Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

### Struktur der Einrichtung

Nach einem umfassenden Strukturwandel werden in der Frauenklinik die drei traditionellen Säulen des Fachgebietes (Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Geburtshilfe und Perinatalmedizin sowie Endokrinologie und Reproduktionsmedizin) in folgenden organisatorischen Einheiten klinisch und wissenschaftlich vertreten:

- Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF),
- Gynäkologisches Universitäts-Krebszentrum Franken (GKF),
- Universitäts-Perinatalzentrum Franken (UPF),
- Universitätszentrum für Fortpflanzungsmedizin Franken (UFF) sowie
- Universitäts-Endometriosezentrum Franken (UEF).

Diese Zentren sind von den entsprechenden nationalen und internationalen Fachgesellschaften sowie mit einem Qualitätsmanagement zertifiziert.

In der Klinik wurden W2-Professuren für Translationale Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Prof. Dr. med. Peter A. Fasching) und Experimentelle Reproduktionsmedizin (Prof. Dr. rer. nat. Ralf Dittrich) eingerichtet. Schnittstellen der wissenschaftlichen Arbeit bilden das Labor für Molekulare Medizin (LMM) und die assoziierte Zentrale für klinische Studien (Studienzen-

trale, Institut für Frauengesundheit, IFG®). Insgesamt sind in der Klinik mehr als 40 Ärztinnen und Ärzte klinisch sowie wissenschaftlich tätig. Sie werden durch zwei Mathematiker sowie zwei Naturwissenschaftler und sieben Study Nurses unterstützt.

### Forschung

#### Labor für Molekulare Medizin (LMM) und Gynäkologische Onkologie

Im LMM (Leitung: PD Dr. rer. nat. Reiner Strick) werden verschiedene Forschungsansätze verfolgt. Die DNA- und Gewebekbank ist weiter ausgebaut worden. Ende 2010 waren hier bereits mehr als 35.200 Blut- und DNA-Proben von Patientinnen sowie in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie der Universität Erlangen (Vorstand: Prof. Dr. Arndt Hartmann) mehr als 8.200 Gewebeprobe gut- und bösartiger Tumore eingelagert. Die Forschungsgruppen sind Mitglied des internationalen Breast Cancer Associated Consortium (BCAC), das über die Daten von mehr als 30.000 Brustkrebspatientinnen mit den entsprechenden Kontrollen verfügt.

Die Krebsforschung im LMM (Prof. Dr. Fasching) konzentrierte sich weiter auf die Suche nach Genvariationen und deren mögliche Korrelation mit dem Erkrankungsrisiko und der Prognose. Auf letztere scheinen auch Veränderungen der microRNA (miRNA) Einfluss zu haben. Bei Untersuchungen zu diesem neuen Forschungsansatz konnten mit Hilfe von miRNA-Chips verschiedene spezifische miRNA im Blut von Brustkrebspatientinnen dereguliert vorgefunden werden (Dr. Michael Schrauder, PD Dr. Strick).

Die Fortführung eines Projektes über die unterschiedliche Wirkung von Tamoxifen auf Endometrium- und Brustzellen zeigte, dass die Signalwege des AKT und mTOR in den jeweiligen Zellen unterschiedlich aktiviert werden. Dabei ließen sich vor allem Proteinphosphatasen als bedeutsam identifizieren (PD Dr. Strick, PD Dr. Pamela Strissel, PhD).

Der mTOR-Kinase-Inhibitor RAD001 ist ein bereits etablierter Vertreter der „targeted therapies“ in der Brustkrebsbehandlung mit vielversprechenden Eigenschaften. Er induziert allerdings auch eine AKT-Phosphorylierung, die zur Resistenzentwicklung führt. Wir konnten nun am Mammakarzinom MCF7 Xenograft Mausmodell zeigen, dass die Kombination mit dem Antimalariamittel Chloroquin (CQ), für das wir bereits brustkrebsprotektive Effekte nachge-

wiesen haben, durch eine Abschwächung der RAD001-induzierten AKT-Phosphorylierung diesen Resistenzmechanismus in Krebszellen aufzuheben scheint (Dr. Christian Löhberg).

Die Forschung zum Ovarial- und Endometriemkarzinom (Prof. Dr. Fasching, Dr. Thiel) zielt in Kooperation mit dem „Ovarian Cancer Association Consortium“ (OCAC) ebenfalls auf die Identifizierung krebsassoziierter Genvariationen. Hier konnte für beide Malignome durch Studien mit mehr als 10.000 Erkrankten je ein krankheitsspezifischer Locus identifiziert werden. Zusätzlich wurde die Rolle von 14 humanen endogenen Retroviren (HERV) als Risikofaktor sowie ihre Bedeutung für die Invasion und die Zell-Zell-Fusion untersucht. In enger Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Physik Erlangen (Leitung: Prof. Dr. Ben Fabry) ließ sich ein Zellinvasions-Modell auf Kollagenbasis etablieren. Erste Ergebnisse zeigen, dass Syncytin-1 (HERV-W) und der neuron-restrictive silencer Faktor (NRSF) die Tumorzellinvasion gegensätzlich regulieren (PD Dr. Strick, PD Dr. Strissel).

Bei der Untersuchung von Endometriose-Gewebeprobe (PD Dr. Stefan P. Renner, PD Dr. Strissel) mit Hilfe der Chip-Technologie konnten über 3.900 Gene als signifikant dereguliert gefunden werden. Vor allem muskelregulierende Gene zeigten große Expressionsunterschiede.

#### Spezielle Geburtshilfe und perinatale Medizin

Die Arbeitsgruppe Spezielle Geburtshilfe und perinatale Medizin (Dr. Tamme W. Goecke) bearbeitet zusammen mit dem LMM (PD Dr. Strick) zwei DFG-Projekte zur Untersuchung der funktionellen Rolle spezifischer Hüllproteine der humanen endogenen Retroviren (HERV-Familie) in der Plazenta. Dabei konnte gezeigt werden, dass Veränderungen der HERV-Proteine Syncytin-1, -2 und -3 signifikanten Einfluss auf die Ausbildung plazentarer Störungen ausüben, wie sie im Zusammenhang mit schwangerschaftsspezifischen Erkrankungen wie dem HELLP-Syndrom, der Präeklampsie und der intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) gesehen werden.

In enger Kooperation mit der Klinik für Kinder und Jugendliche (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang Rascher) wurden ferner die Untersuchungen zur Rolle der Plazenta bei der fetalen Programmierung fortgesetzt. Es ließ sich nachweisen, dass in den Plazenten von für das Gestationsalter zu kleinen Neugeborenen (SGA-Kindern) eine simultan verringerte Genexpres-

sion von Kortisol-aktivierenden und -inaktivierenden Enzymen auftritt. Bei Kindern mit intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR) fand sich eine inverse Korrelation zwischen der placentaren Genexpression für die 11-beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase 2 und der Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Lebensjahr. In einer multizentrisch an 10.000 Schwangeren geplanten Studie (Clinical Gravidity Association Trials and Evaluation Programm, CGATE) werden über einen längeren Beobachtungszeitraum mögliche Zusammenhänge unterschiedlicher Einflüsse in einer Schwangerschaft (u. a. Gesundheitsprobleme, Lifestyle) mit der Genese von Erkrankungen im späteren Leben von Mutter und Kind untersucht werden (Prof. Dr. P. Fasching, Dr. T. Goecke, Dr. Florian Faschingbauer). Eines der Ziele der Studie ist die Detektion valider Risikofaktoren, die eine Basis für präventive Maßnahmen darstellen können. Aktuell befindet sich die Studie in der Run-in Phase, in der 500 Patientinnen eingeschleust werden sollen. Nach einer Futility Analyse ist die Planung weiterer Zielgrößen geplant.

#### **Studienzentrale und Institut für Frauengesundheit (IFG®)**

Im IFG® sind seit 2001 über 150 Forschungsprojekte durchgeführt worden. Dazu gehören klinische Phase I-IV-Studien ebenso wie Untersuchungen zu neuen operativen Techniken. Die klinischen Studien verfolgen innovative Ansätze zur Ätiologie, Diagnostik und Therapie für das Mamma-, Ovarial-, Endometrium- und Zervixkarzinom. Neben genetischen Untersuchungen und Chemotherapie-Protokollen werden auch die aktuellen „target therapies“ untersucht. Im Rahmen der Studien, die sowohl kurative als auch palliative Therapieansätze umfassen, erhielten bisher etwa 1200 Patientinnen eine Behandlung.

Aktuell hervorzuheben ist für das Mammakarzinom die PreFace Studie (LKP: Prof. Dr. Fasching), die deutschlandweit unter Erlanger Leitung durchgeführt wird und deren Rekrutierung bereits beendet ist. Insgesamt 3500 Patientinnen konnten in über 220 Studienzentren eingeschlossen werden. Die Phase-IV-Studie untersucht pharmakogenetische Marker, die Therapieeffekte und Nebenwirkungen von Aromatasehemmern vorhersagen sollen. Erste Analysen zur Toxizität werden 2011 erwartet. In Bezug auf Genitalkarzinome leitet die Frauenklinik (LKP: Dr. Falk Thiel) die AGO-Zervix-1-Studie. In dieser Phase-III-Studie (voraussichtliches Ende 2011) werden die Chemotherapie-schemata Paclitaxel plus Topotecan und Topotecan plus Cisplatin bei Patientinnen mit rezidiviertem oder persistierendem Zervixkarzinom verglichen.

#### **Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin**

Schwerpunkte der Forschungsarbeit im Universitäts-Fortpflanzungszentrum (UBF) lagen in der Kryokonservierung von Keimzellen, in der Physiologie der Bewegungen des nichtschwangeren Uterus sowie in der Pathologie der Hyperandrogenämie.

Im Rahmen der Bemühungen zur Wiederherstellung der Fertilität bei jungen Krebspatientinnen im Anschluss an eine Chemo- und/oder Radiotherapie konnte erstmals in Deutschland nach homologer endoskopischer Transplantation von kryokonserviertem Ovarialgewebe eine Schwangerschaft erzielt werden.

Experimente mit einem *ex vivo*-Uterus-Modell zeigen, dass Seminalplasma ein hohes Potenzial zur Auslösung von Kontraktionen besitzt, die sowohl durch Progesteron als auch durch Estradiol moduliert werden können. Die Perfusion mit geeigneten Protektiva ermöglichte es, bei Kryokonservierung die Kontraktionsfähigkeit von ganzen Uteri zu erhalten.

In einer der größten retrospektiven Auswertungen zum Polyzystischen Ovar Syndrom (PCOS) konnte gezeigt werden, dass die derzeitige Definition des PCOS nicht zur Identifikation von Patientinnen mit metabolischen Risikofaktoren geeignet ist (Prof. Dr. Andreas Müller, Prof. Dr. Ralf Ditttrich, PD Dr. Susanne Cupisti, Dr. Patricia G. Oppelt).

#### **Lehre**

In der Lehre wurde nach Implementierung eines speziellen Funktionsbereichs (2008) der Ausbau des Qualitätsmanagements (QM) weiter vorangetrieben (PD Dr. Wolfgang Frobenius, MME; PD Dr. Susanne Cupisti). Ziel war dabei die Zertifizierung nach DIN EN ISO 9001:2008, die der Management Service des TÜV Süd im Oktober 2010 nach einem entsprechenden Audit erteilte. Die Erlanger Frauenklinik gehört damit zu den ersten hochschul-klinischen Einrichtungen in Deutschland, die ein QM-Zertifikat speziell für die Lehre erworben haben.

#### **Ausgewählte Publikationen**

Ditttrich R, Mueller A, Maltaris T, Hoffmann I, Magener A, Oppelt PG, Beckmann MW (2009) Hormonal and histologic findings in human cryopreserved ovarian autografts. *Fertil Steril*, 91: 1503-6

Frobenius W, Ganslandt T, Junger J, Beckmann MW, Cupisti S (2009) Effectivity of Peer Teaching for Gynecological and Obstetrical Skills Training. *Geburtsh Frauenheilk*, 69: 848-855

Schroth W, Goetz MP, Hamann U, Fasching PA, Schmidt M, Winter S, Fritz P, Simon W, Suman VJ, Ames MM, Safgren SL, Kuffel MJ, Ulmer HU, Boländer J, Strick R, Beckmann MW, Koelbl H, Weinschilboum RM, Ingle JN, Eichelbaum M, Schwab M, Brauch H (2009) Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA*, 302: 1429-36

Bolton KL, Tyrer J, Song H, Ramus SJ, Notaridou M, Jones C, Sher T, Gentry-Maharaj A, Wozniak E, Tsai YY, Weidhaas J, Paik D, Van Den Berg DJ, Stram DO, Pearce CL, Wu AH, Brewster W, Anton-Culver H, Ziogas A, Narod SA, Levine DA, Kaye SB, Brown R, Paul J, Flanagan J, Sieh W, McGuire V, Whittemore AS, Campbell I, Gore ME, Lissowska J, Yang HP, Medrek K, Gronwald J, Lubinski J, Jakubowska A, Le ND, Cook LS, Kelemen LE, Brook-Wilson A, Massuger LF, Kiemenev LA, Aben KK, van Altena AM, Houlston R, Tomlinson I, Palmieri RT, Moorman PG, Schildkraut J, Iversen ES, Phelan C, Vierkant RA, Cunningham JM, Goode EL, Fridley BL, Kruger-Kjaer S, Blaeker J, Hogdall E, Hogdall C, Gross J, Karlan BY, Ness RB, Edwards RP, Odunsi K, Moyisch KB, Baker JA, Modugno F, Heikkinen T, Butzow R, Nevanlinna H, Leminen A, Bogdanova N, Antonenkova N, Doerk T, Hillemanns P, Dürst M, Runnebaum I, Thompson PJ, Carney ME, Goodman MT, Lurie G, Wang-Gohrke S, Hein R, Chang-Claude J, Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Doherty J, Chen C, Rafnar T, Besenbacher S, Sulem P, Stefansson K, Birrer MJ, Terry KL, Hernandez D, Cramer DW, Vergote I, Amant F, Lambrechts D, Despiere E, Fasching PA, Beckmann MW, Thiel FC, Ekici AB, Chen X, Australian Ovarian Cancer Study Group, Australian Cancer Study (Ovarian Cancer), Ovarian Cancer Association Consortium, Johnatty SE, Webb PM, Beesley J, Chanock S, Garcia-Closas M, Sellers T, Easton DF, Berchuck A, Chenevix-Trench G, Pharoah PD, Gayther SA (2010) Common variants at 19p13 are associated with susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet*, 42: 880-4

Goecke TW, Ekici AB, Niesler B, Loebner CR, Hammer C, Rappold G, Schanze D, Straub V, Altmann HH, Strissel P, Strick R, Beckmann MW, Fasching PA (2010) Two naturally occurring variants of the serotonin receptor gene HTR3C are associated with nausea in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 89: 7-14

Ruebner M, Strissel PL, Langbein M, Fahlbusch F, Wachter DL, Faschingbauer F, Beckmann MW, Strick R (2010) Impaired cell fusion and differentiation in placenta from patients with intrauterine growth restriction correlate with reduced levels of HERV envelope genes. *J Mol Med*, 88: 1143-56

#### **Internationale Zusammenarbeit**

Prof. Bruce Ponder, Prof. Doug Easton, Breast Cancer Consortium, Cambridge, Cambridge, UK

R. Weinschilboum, MD; L. Wang, MD; J. Ingle, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Prof. D. Slamon, MD, PhD, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, CA, USA

#### **Kongresse und überregionale Fortbildungen**

05.–07.02.2009: Intensivkurs-Süd für Gynäkologie Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, München

18.03.2009: Die Frau mit Mammakarzinom 2009, Erlangen,

04.07.2009–05.07.0009: Erlanger Kolposkopie 2009, Erlangen

20.–21.11.2009: IV. Bayern-Seminar 2009 für Gynäkologie und Geburtshilfe, Erlangen

17.03.2010: Update Mammakarzinom, Erlangen

20.–21.03.2010: Kolposkopie Workshop, Erlangen

10.–12.06.2010: 84. Tagung Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Erlangen