

Abteilungsdirektor/in | Head of Department

Prof. Dr. med. Heinz Becker

Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Telefon

Becker, Heinz	Prof. Dr. med.	profh.becker@chirurgie-goettingen.de	39-6104
Ghadimi, B. Michael	PD Dr. med.	mghadim@gwdg.de	39-6162
Horstmann, Olaf	PD Dr. med.	ohorstmann@chirurgie-goettingen.de	-
Langer, Claus	PD Dr. med.	clanger@chirurgie-goettingen.de	39-9755
Leister, Ingo	PD Dr. med.	ileiste@chirurgie-goettingen.de	39-14638
Markus, Peter (bis 11/2004)	Prof. Dr. med.	pmarkus@med.uni-goettingen.de	-
Müller-Dornieden, Annegret	Prof. Dr. med.	a.mueller@chirurgie-goettingen.de	39-6736

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

König, Sarah	Dr. med.	sarah.koenig@medizin.uni-goettingen.de	39-8977
Liersch, Torsten	Dr. med.	tliersc@gwdg.de	39-8323

Forschungsschwerpunkte

- ▶ Mikrometastasierung gastrointestinaler Karzinome
- ▶ Experimentelle Laparoskopie
- ▶ Optimierungsstrategien für den klinischen Einsatz der Leberzelltransplantation
- ▶ Hereditäres Krebsyndrom und Molekulargenetik gastrointestinaler Tumoren
- ▶ Ursache und Therapie von Narbenhernien

Research Foci

- ▶ Micrometastases of Gastrointestinal Cancer
- ▶ Experimental Laparoscopy
- ▶ Liver Regeneration and Hepatic Stem Cells for Cell Transplantation
- ▶ Hereditary Cancer Syndromes and Molecular Genetics of Gastrointestinal Tumours
- ▶ Pathogenesis and Therapy of Incisional Hernia

1. Mikrometastasierung gastrointestinaler Karzinome

Ein wesentliches Charakteristikum solider Tumoren besteht darin, dass es sich um eine auf das betroffene Organ lokalisierte Erkrankung handelt, welche durch eine operative Therapie prinzipiell heilbar ist. Mit Fortschreiten der Krebserkrankung kommt es jedoch zu einer Verschleppung von Tumorzellen (Metastasierung), wobei im Wesentlichen eine makroskopisch sichtbare Fernmetastasierung in andere Organe von einer okkulten Tumorzell dissemination (Mikrometastasierung) zu unterscheiden ist. Die therapeutische und prognostische Relevanz der Mikrometastasierung wird deutlich, wenn man sich vor Augen führt, dass etwa ein Drittel aller Patienten nach Therapie eines auf die Darmwand lokalisierten Kolonkarzinoms im weiteren Verlauf an den Folgen dieser Mikrometastasierung versterben. Der Nachweis dieser Mikrometastasen geschieht heute durch Immunzytochemie oder RT-PCR.

Schwerpunkt der Arbeitsgruppe ist es, gastrointestinale Karzinome auf die relative Häufigkeit und das Verteilungsmuster einer Mikrometastasierung hin zu untersuchen. Diese werden dann phäno- und genotypisch näher charakterisiert. Zudem wird die prognostische Relevanz der Mikrometastasierung überprüft.

Zusätzlich wird der Stellenwert des Wächterlymphknotens (sentinel node) bei gastrointestinalen Karzinomen untersucht. Das Konzept wird bereits beim malignen Melanom oder dem Mammakarzinom angewandt und macht das Operations- und Resektionsausmaß vom Befall des ersten Lymphknotens im Lymphabflussgebiet abhängig.

1. Micrometastases of Gastrointestinal Cancer

Progression of gastrointestinal cancer is associated with a spread to distant organs (metastases). In addition to visible metastases, there is occult tumour dissemination. These so called micrometastases are of major impact considering the fact that one third of the patients treated for a localized colon cancer, die as a consequence of non-visible tumour dissemination. Currently, immunocytochemistry and RT-PCR are able to detect a single cancer cell out of 10^5 to 10^7 mononuclear cells.

The focus of research is to determine the relative frequency and the spreading pattern, to characterize the pheno- and genotypes, and to assess the prognostic relevance of micrometastases.

As already published for breast cancer or melanoma, we additionally focused on sentinel lymph nodes in gastrointestinal cancer to assess resection margins.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. O. Horstmann

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. med. Füzesi, Abteilung Gastroenteropathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. med. Rüschoff, Institut für Pathologie, Klinikum Kassel

Prof. Dr. med. Dr. h.c. P. M. Schlag, Robert-Rössle Klinik, Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie, Charite Campus Berlin-Buch

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Milsmann C, Füzesi L, Werner C, Becker H, Horstmann O (2005) [Significance of occult lymphatic tumor spread in pancreatic cancer]. CHIRURG, Nov;76(11): 1064-72.

Horstmann O, Füzesi L, Markus PM, Werner C, Becker H (2004) Significance of isolated tumor cells in lymph nodes among gastric cancer patients. J CANCER RES CLIN, 130(12): 733-40.

Horstmann O, Bembeneck A, Markus PM, Schüller P, Becker H (2003) Das Sentinel-Node-Konzept beim Kolonkarzinom. Viszeralchirurgie, 38: 239-44.

2. Experimentelle Laparoskopie

Die Laparoskopie hat in der Allgemeinchirurgie einen festen Stellenwert, z. B. zur Therapie des Gallensteinleidens und der Appendizitis. Seit Mitte der neunziger Jahre wird sie zunehmend auch zur Behandlung von bösartigen Erkrankungen des Magen-Darm Traktes eingesetzt. Die onkologischen Auswirkungen der Laparoskopie sind jedoch nur unzureichend erforscht. Hier sind insbesondere Effekte des Pneumoperitoneums auf die Organdurchblutung und das Peritoneum von besonderem klinischem Interesse. Zur Untersuchung der Leber und Dünndarmmikrozirkulation wurden bereits spezielle Kammern konstruiert, die das Studium der mikrovaskulären Perfusion in vivo unter den Bedingungen des Pneumoperitoneums am Rattenmodell ermöglichen. Darüber hinaus kann das Adhäsionsverhalten von Tumorzellen, welche über das portalvenöse System zur Leber gelangen, studiert werden. In einem weiteren Modell werden die Auswirkungen des Pneumoperitoneums auf Tumorzellen und Mesothelzellen in vitro untersucht.

Intravitalmikroskopie der Leber und des Dünndarms unter den Bedingungen des Pneumoperitoneums

Die Auswirkungen des Pneumoperitoneums auf die Mikrozirkulation von Leber und Dünndarm unter den Bedingungen des Pneumoperitoneums sind aufgrund einer möglichen temporären Schädigung der Organfunktion von klinischem Interesse. Folgende Zielgrößen werden mittels Intravitalmikroskopie unter Laparoskopiebedingungen am Rattenmodell untersucht:

- ▶ Messung der sinusoidalen Perfusionsrate und der Leukozyten-Endothelzellinteraktionen in der Leber nach Anlage eines CO₂- und Helium-Pneumoperitoneums
- ▶ Messung der funktionellen Kapillardichte, der Leukozyten-Endothelzellinteraktionen sowie der Blutflussgeschwindigkeit im Dünndarm nach Anlage eines CO₂- und Helium-Pneumoperitoneums
- ▶ Messung o.g. Parameter unter Verwendung verschiedener Drücke

Intravitalmikroskopische Untersuchung der Adhäsion von Tumorzellen nach offener und laparoskopischer Chirurgie am Rattenmodell

In der o.g. Studie werden Kolonkarzinomzellen in das portalvenöse System von Ratten injiziert. Dann wird intravitalmikroskopisch das Adhäsionsverhalten dieser Tumorzellen in der Leber, bei unterschiedlichen operativen Vorgehensweisen, unter-

sucht. Insbesondere wird hierbei die laparoskopische Chirurgie der konventionellen, offenen Chirurgie gegenübergestellt.

- ▶ Darstellen und Quantifizieren von Tumorzell-Endothelzell-Interaktionen in der Leber durch intraportale Injektion von fluoreszierenden transfizierten Kolonkarzinomzelllinien
- ▶ Messung von Tumorzell-Endothelzell-Interaktionen in der Leber unter den Bedingungen des Pneumoperitoneums nach Gabe verschiedener Substanzen zur Blockierung von Adhäsionsmolekülen
- ▶ Messung der Aktivität „von Kupfferscher Sternzellen“ in der Leber durch Injektion von Latexpartikeln unter Verwendung verschiedener Gase und Drücke.

Auswirkung des Pneumoperitoneums auf die fibrinolytische Aktivität des Mesothels und deren Interaktion mit Kolonkarzinomzellen

Es wurde eine Kammer konstruiert, in der kultivierte humane Mesothelzellen und verschiedene Kolonkarzinomzelllinien unter den Bedingungen des Pneumoperitoneums untersucht werden können. Verschiedene Gase (He, CO₂) werden unter Zugabe von Antikörpern (gegen verschiedene Plasminaktivatoren), Zytokinen (TGF β , TNF) und Mediatoren (z. B. Aprotinin), welche in die Regulierung der Plasminaktivierung eingreifen, in ihren Auswirkungen auf das Mesothel untersucht.

2. Experimental Laparoscopy

Intravital microscopy of the liver and the small intestine under pneumoperitoneum conditions

Due to potential temporary effects on organ function, microvascular research is of clinical importance under pneumoperitoneum conditions. Our research focus is the analysis of microvascular perfusion of the liver and the small intestine under the conditions of carbon dioxide- or helium-pneumoperitoneum. Various approaches are being used:

- ▶ Investigation of the sinusoidal perfusion rate and leucocyte-endothelial interaction in the liver following CO₂- or helium-pneumoperitoneum
- ▶ Investigation of functional capillary density, leucocyte-endothelial interaction as well as red blood cell velocity in the small bowels under conditions of CO₂- or helium-pneumoperitoneum
- ▶ Evaluation of these microcirculatory parameters under different pressures of carbon dioxide or helium

Evaluation of tumour cell-endothelial interactions following conventional or laparoscopic surgery

Following injection of tumour cells into the portal vein, adhesion of colon carcinoma cells in the liver has been evaluated by means of intravital microscopy. Tumour cell-endothelial interactions has been evaluated and compared following open and laparoscopic surgery.

- ▶ Visualization and measurement of tumour cell-endothelial interactions in the liver after injection of transfected fluorescent colon carcinoma cell lines into the portal vein

- ▶ Investigation of tumour cell-endothelial interactions in the liver under conditions of pneumoperitoneum after application of antibodies against different adhesion molecules
- ▶ Measurement of “kupffer cell activity” in the liver following injection of latex particles using different gases and pressures

Influence of pneumoperitoneum on mesothelial fibrinolytic activity and its interaction with colon carcinoma cell lines

Using a custom made in vitro pneumoperitoneum chamber, different colon carcinoma cell lines and mesothelial cells are being investigated under the conditions of pneumoperitoneum. Different gases (He, CO₂) and their interaction with mesothelial cells and colon carcinoma cells are evaluated after application of antibodies, cytokines and mediators which are able to influence the plasmin activating system.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. I. Leister

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. med. L. Füzesi., Abteilung Gastroenteropathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. med. CN Gutt, Abteilung für Allgemeinchirurgie, Universität Heidelberg

Prof. Dr. med. B. Vollmar, Abteilung für experimentelle Chirurgie, Universität Rostock

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Leister I, Sydow J, Stojanovic T, Füzesi L, Sattler B, Heuser M, Becker H, Markus PM (2005) Impact of vasoactive intestinal polypeptide and gastrin-releasing peptide on small bowel microcirculation and mucosal injury after hepatic ischemia/reperfusion in rats. *INT J COLORECTAL DIS*, 20(1): 42-8.

Leister I, Schüller P, Vollmar B, Füzesi L, Kahler E, Becker H, Markus PM (2004) Microcirculation and excretory function of the liver under conditions of carbon dioxide pneumoperitoneum. *SURG ENDOSC*, 18(9): 1358-63.

Leister I, Gutt CN, Becker H, Markus PM (2003) VIP verbessert die Nierendurchblutung und den Mukosaschaden nach intestinaler Ischämie und Reperfusion. *Langenbecks Arch Chir*, 32: 473-5.

Leister I, Manegold S, Schuler P, Alves F, Becker H, Füzesi L, Markus PM (2003) Effect of laparotomy and CO(2) pneumoperitoneum on tumor growth of human colon carcinoma and expression pattern of tumor-associated proteins in the SCID mouse. *INT J COLORECTAL DIS*, 18(6): 508-13. Epub 2003 Apr 9.

Leister I, Schuler P, Vollmar B, Stojanovic T, Füzesi L, Becker H, Markus PM (2003) A peritoneal cavity chamber for intravital microscopy of the liver under conditions of pneumoperitoneum. *SURG ENDOSC*, 17(6): 939-42.

3. Optimierungsstrategien für den klinischen Einsatz der Leberzelltransplantation

Aktueller Stand des Vorhabens:

Die Lebertransplantation ist gegenwärtig die einzig verfügbare Therapie im fortgeschrittenen Stadium von chronischen Lebererkrankungen, in der Korrektur genetischer Störungen und in der Behandlung des akuten Leberausfalls. Der großen Zahl von Patienten, die auf eine lebensrettende Transplantation warten, steht derzeit aber eine begrenzte Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen gegenüber. Die Entwicklung neuer Therapieansätze in der Transplantation ist daher dringend notwendig. Eine wegweisende Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten könnte in naher Zukunft durch die Entwicklung und den klinischen Einsatz von Zelltherapiever-

fahren gelingen. Eine der Möglichkeiten zum alternativen Leberersatz stellt die funktionelle Repopulation des erkrankten Organs durch transplantierte Zellen dar, um die biologische Funktion des geschädigten Organs zu verbessern oder zu reparieren.

Als primäre Indikation für die Zelltherapie kämen insbesondere Krankheiten mit nur geringem Leberschaden wie hereditärer Stoffwechseldefekte (z. B. Crigler-Najjar-Syndrom (idiopathische Hyperbilirubinämie), Defekte der Harnstoffsynthese und familiäre Hypercholesterinämie) in Betracht. Spenderleberzellen würden sich nach Infusion über das Pfortadersystem in ein weitgehend intaktes Lebergerüst implantieren und hätten dort, je nach Stimulation oder Konditionierung, günstige Voraussetzungen zum Anwachsen. Da aber auch hochwertige Hepatozyten als Zellressource limitiert sind, müssen Strategien zur Optimierung der Leberzelltransplantation entwickelt werden.

Folgende experimentelle Ansätze werden untersucht:

- ▶ Das Empfängerorgan wird so konditioniert, dass die wenigen, transplantierten Zellen gegenüber den endogenen Leberzellen einen selektiven Wachstumsvorteil mit dem Ziel der quantitativen Organrepopulation erhalten.
- ▶ Die Spenderzellen werden vor der Transplantation vermehrt und/oder auf die Integration und Proliferation im Empfängerparenchym vorbereitet.

Es wurden bereits effektive Techniken zur Leberzelltransplantation mit anschließender Organrepopulation im Rattenmodell entwickelt. Als konditionierender Stimulus wurde die Empfängerleber mit Retrorsin (Blockierung der endogenen Leberzellteilung) oder selektiver Leberbestrahlung vorbehandelt (siehe Publikationen). In Kooperation mit Prof. Irmelin Probst wurde das ‚Stammzellpotential‘ adulter Hepatozyten *in vitro* und *in vivo* untersucht.

3. Liver Regeneration and Hepatic Stem Cells for Cell Transplantation

Initial clinical results indicate that liver cell transplantation is a suitable method for the treatment of chronic liver failure. The mechanisms by which donor liver cells are integrated into the parenchyma and the recipient organ is repopulated are widely unclear. Adult hepatocytes display their proliferative potential *in vitro* and *in vivo* only under certain stimulation conditions. Therefore conditioned hepatocytes and stem cells should be evaluated, as they show a greater potential for regeneration. Very little is known at present about the *in vivo* growth- and differentiation potential of transplanted hepatic precursor cells.

The aim of this project is to stimulate hepatocytes into proliferation *in vitro* through the specific induction with conditioning media, and to examine the retro differentiation characteristics of the growing liver cell population. Additionally, precursor cells of the liver are to be activated *in vivo* through application of chemotoxins and subsequently isolated from the recipient liver. Both cell entities will be transplanted into the DPPIV^{-/-}-F334 rat model. Growth behaviour, differentiation

and interaction with endogenous cells via surface adhesion molecules and matrix components, will be utilised as a means to track their fate. The central question is whether, and to what extent, precursor cells display a greater regeneration potential, and which future strategies may result for controlled cell or tissue replacement with the intention of optimising liver cell transplantation.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. med. S. König
 Prof. Dr. med. P. Markus

Kooperationen | Cooperations

PD Dr. med. Frauke Alves, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Eckhardt Grabbe, Christian Dullin, Abteilung Radiologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Clemens F. Hess, Dr. med. Hans Christiansen, Dr. rer. nat. Margret Rave-Fränk, Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Dr. E. Laconi, MD, Ph.D. University of Cagliari & Oncology Hospital "A Businco", Cagliari, Italien

Prof. Dr. rer. nat. Irmelin Probst, Abteilung Biochemie I, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Drittmittelförderung | Funding

DFG, Priority Program SPP 1109, Stem Cells (König/Markus), 2002-2005

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Aurich H, Koenig S, Schneider C, Walldorf J, Krause P, Fleig WE, Christ B (2005): Functional characterization of serum-free cultured rat hepatocytes for downstream transplantation applications. *Cell Transplant*, 14: 497-506.

König S, Krause P, Markus PM, Becker H (2005) [Role of stem cells in adult hepatic regeneration]. *CHIRURG*, 76(5): 445-52.

Koenig S, Stoesser C, Krause P, Becker H, Markus PM (2005): Liver repopulation after hepatocellular transplantation – integration and interaction of transplanted hepatocytes in the host. *Cell Transplant*, 14: 31-40.

4. Hereditäres Krebsyndrom und Molekulargenetik gastrointestinaler Tumoren

Hereditäres Krebsyndrom

Das kolorektale Karzinom stellt eines der häufigsten Karzinomentitäten dar. Bei den vererbaren kolorektalen Karzinomen steht das autosomal dominant vererbare HNPCC-Syndrom an erster Stelle und wird für 5%-10% aller kolorektalen Karzinome verantwortlich gemacht. Charakteristisch ist das frühe Erkrankungsalter, die bevorzugte Lokalisation im rechten Kolon sowie häufig synchron und metachron auftretende niedrig differenzierte Karzinome. Familien mit diesen Merkmalen werden dem HNPCC- oder auch Lynch I-Syndrom zugeordnet, wohingegen Familien, in denen auch extrakolische Karzinome (meist Endometrium- oder Magenkarzinom) aufgetreten sind, dem HNPCC II-Syndrom zugeordnet werden. Mit unseren Erhebungsdaten möchten wir die Bedeutung von speziellen Vorsorgeuntersuchungen und die Notwendigkeit, solche Patienten zu Kontrolluntersuchungen zu motivieren, nachdrücklich demonstrieren.

Dazu wird untersucht, welche weiteren Tumoren dem HNPCC-Syndrom zugeordnet werden müssen und ob Proteine des Zellzyklus in Abhängigkeit einer Mutation des Mismatch-Repairsystems verändert exprimiert werden.

Molekulargenetik gastrointestinaler Tumoren

Weiterhin untersucht diese Projektgruppe die grundlegenden Mechanismen der kolorektalen Karzinogenese bzw. der Tumourprogression. Hierzu wurden in den letzten Jahren primäre kolorektale Karzinome mittels vergleichender genomischer Hybridisierung (CGH) untersucht: Lymphogen metastasierte Karzinome weisen gegenüber nodal negativen Tumoren eine signifikant höhere Inzidenz an Sequenzgewinnen der Region 8q23-24 auf, hepatisch metastasierte Karzinome bieten signifikant häufiger chromosomale Verluste von 1p32-pter und 9q33-ter als Karzinome ohne Fernmetastasen. Mittels Microarrays konnten 54 Gene separiert werden, die das Ansprechen auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie charakterisieren. Im Folgenden konnte gezeigt werden, dass diese Gene eine Vorhersage des klinischen Verlaufs (krankheitsfreies Überleben) ermöglichen. Ziel dieser Untersuchungen ist es, eine individualisierte Tumorthherapie zu etablieren. Zudem wird die Interphase-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (I-FISH) eingesetzt, um endoskopisch gewonnene Pankreassekrete zu analysieren und die Rolle der Aneuploidie im Verlauf der Karzinogenese zu bestimmen.

4. Hereditary Cancer Syndrome and Molecular Genetics of Gastrointestinal Tumours

Hereditary cancer syndrome

Colorectal cancer is one of the most common neoplasms in humans and perhaps the most frequent form of hereditary neoplasia. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome (HNPCC) is the most frequent form and accounts for approximately 5% to 10% of the colorectal cancers. The syndrome is characterised by an autosomal dominant mode of inheritance with early onset age (44 years), a proclivity to the proximal colon, frequently with mucinous and signet ring cells and an increase of metachronous and synchronous colon cancers. Families displaying these characteristics are classified with the HNPCC or the Lynch-I syndrome, whereas families in which extra-colonic carcinoma have occurred, are classified with the HNPCC II syndrome. The most common extra-colonic tumours are endometrial and gastric carcinomas.

Based on our findings, we would like to lay emphasis on the importance of informing family members specifically of patients with HNPCC-syndrome concerning special preventive measures, and underline the need to motivate patients to go for regular check-ups.

Another focal point is the evaluation of the tumour-spectrum of HNPCC and the clarification of whether additional mutated proteins are involved in cell cycle regulation.

Molecular genetics of gastrointestinal tumours

In order to analyze the genetic bases of colorectal carcinogenesis, colorectal tumours were screened using CGH. Lymph node positive tumours showed higher frequencies of chromosome 8q23-24 increase than lymph node negative tumours, whereas tumours with hepatic metastases frequently exhibited losses of 1p32-ter and 9q33-ter. Using Microarray technol-

ogy, we identified 54 genes which might predict the clinical response of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy. These genes also characterize the clinical outcome (disease free survival). The aim of these studies is to implement an individualized tumour therapy. Furthermore, we apply interphase-fluorescence-*in-situ*-hybridization (I-FISH) technology to analyze endoscopic pancreatic juice specimens and to evaluate the role of chromosomal aneuploidy for pancreatic carcinogenesis.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. A. Müller-Dornieden

PD Dr. med. B.M. Ghadimi

Dr. med T. Liersch

Kooperationen | Cooperations

Prof. Gert Auer, Karolinska Cancer Center, Stockholm, Schweden

Prof. R. Fishel, Molecular Genetics, Kimmel Cancer Center, Philadelphia, USA

Dr. T. Ried, National Cancer Institute, NIH, Bethesda, USA

Prof. Dr. med. J. Rüschoff, Abteilung Pathologie, Klinikum Kassel

Drittmittelförderung | Funding

DFG, Gh 14/2-1, 2002-2004

Indivumed Hamburg, ab 2005

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Baumgart M, Heinmöller E, Horstmann O, Becker H, Ghadimi BM (2005) The genetic basis of sporadic pancreatic cancer. *CELL ONCOL*, 27(1): 3-13.

Ghadimi BM, Grade M, Difilippantonio MJ, Varma S, Simon R, Montagna C, Füzesi L, Langer C, Becker H, Liersch T, Ried T (2005) Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy. *J CLIN ONCOL*, 23(9): 1826-38.

Giuffrè G, Müller A, Brodegger T, Bocker-Edmonston T, Gebert J, Kloor M, Dietmaier W, Kullmann F, Büttner R, Tuccari G, Rüschoff J, German HNPCC Consortium, German Cancer Aid, (Deutsche Krebshilfe) (2005) Microsatellite analysis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer-associated colorectal adenomas by laser-assisted microdissection: correlation with mismatch repair protein expression provides new insights in early steps of tumorigenesis. *J MOL DIAGN*, 7(2): 160-70.

Liersch T, Meller J, Kulle B, Behr TM, Markus P, Langer C, Ghadimi BM, Wegener WA, Kovacs J, Horak ID, Becker H, Goldenberg DM (2005) Phase II trial of carcinoembryonic antigen radioimmunotherapy with 131I-labetuzumab after salvage resection of colorectal metastases in the liver: five-year safety and efficacy results. *J CLIN ONCOL*, 23(27): 6763-70.

Grade M, Becker H, Ghadimi BM (2004) The impact of molecular pathology in oncology: the clinician's perspective. *CELL ONCOL*, 26(5-6): 275-8.

Jakob C, Aust DE, Meyer W, Baretton GB, Schwabe W, Häusler P, Becker H, Liersch T (2004) Thymidylate synthase, thymidine phosphorylase, dihydropyrimidine dehydrogenase expression, and histological tumour regression after 5-FU-based neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer. *J PATHOL*, 204(5): 562-8.

Müller A, Edmonston TB, Dietmaier W, Büttner R, Fishel R, Rüschoff J (2004) MSI-testing in hereditary non-polyposis colorectal carcinoma (HNPCC). *DIS MARKERS*, 20(4-5): 225-36.

Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *NEW ENGL J MED*, 351(17): 1731-40.

Ghadimi BM, Grade M, Liersch T, Langer C, Siemer A, Füzesi L, Becker H (2003) Gain of chromosome 8q23-24 is a predictive marker for lymph node positivity in colorectal cancer. *CLIN CANCER RES*, 9(5): 1808-14.

Müller A, Korabiowska M, Brinck U (2003) DNA-Mismatch-Repair and hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *IN VIVO*, 17: 55-60.

5. Ursache und Therapie von Narbenhernien

Untersuchung des Einflusses der Netzstruktur auf die Einheilung bei unterschiedlichen alloplastischen Kunststoffnetzen zur Therapie von Narbenhernien

Hierzu wurden *in vitro* im zeitlichen Verlauf Unterschiede in der Morphologie und dem Wachstumsverhalten humaner Fibroblasten auf unterschiedlichen Netzen ultrastrukturell mittels Rasterelektronenmikroskop analysiert.

Korrespondierend erfolgten im Tiermodell der Maus bei den gleichen Netzen molekularbiologische Untersuchungen auf unterschiedliche Expressionsmuster regulatorischer Gene wie HSP70, VEGF und TGF sowie verschiedener Matrix-Metalloproteinasen (MMP 1, 2, 3, 8, 9, 12, 13, MT-MMP 1, 2, 3) und deren Inhibitoren (TIMP 1, 2, 3). Ergänzend wurden an korrespondierenden Schnittpräparaten histologische und immunhistochemische (AK-CD3 für Lymphozyten, AK-F4/80 für Makrophagen) Analysen vorgenommen.

Untersuchungen humaner Gewebeproben von Patienten mit und ohne postoperativer Narbenhernie auf Unterschiede in der Zusammensetzung der Extrazellulärmatrix.

Im Einzelnen werden analysiert:

- ▶ Kollagen I / III – Ratio
- ▶ Fibrillin I und II
- ▶ Decorin und Biglycan

Durchführung einer klinischen, prospektiv randomisierten Studie: „Biomesh®-P oder -NK- Netz zur Therapie der Bauchwandhernie“ zur Überprüfung der Schrumpfungstendenz von Kunststoffnetzen in der Therapie von Narbenhernien durch Markierung der Netze mit Röntgenkontraststreifen.

Ein neu konstruiertes, materialreduziertes Netz (Biomesh®-NK) wird getestet gegen ein anderes etabliertes Kunststoffnetz (Biomesh®-P) hinsichtlich der Zielkriterien: Schrumpfung der Netze, Beeinträchtigung des körperlichen Wohlbefindens, Bauchwandbeweglichkeit nach Operation, Rate lokaler Wundkomplikationen sowie Rezidivquote.

5. Pathogenesis and Therapy of Incisional Hernia

Influence of the mesh structure on the biocompatibility of different polypropylene meshes in the therapy of incisional abdominal wall hernia

- ▶ *In vitro* study of the cellular response of human fibroblasts, cultured on different polypropylene meshes using scanning electron microscopy.
- ▶ *In vivo* study of gene expressions using RT-PCR (HSP-70, VEGF, TGF- β , MMP-1, -2, -3, -8, -9, -12, -13, MT-MMP-1, -2, -3) during incorporation of different mesh types in mice. Corresponding histological as well as immunohistochemical analyses.

Investigation of human tissue samples from patients with and without post-operative incisional hernia as regards to the differences in extracellular matrix. Specific aspects were analysed as follows:

- ▶ Collagen I / III-ratio,
- ▶ Fibrillin I and II,
- ▶ Decorin and Biglycan.

Implementation of a clinical prospective randomised trial “Biomesh-P1 or NK1 in incisional hernia surgery”

A newly constructed low-weight mesh is tested against a conventional, heavy-weight mesh to investigate the following aspects: mesh shrinkage over time, patient's quality of life, mobility of the abdominal wall, complication- and recurrence rate.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. C. Langer

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. Brunner, Abteilung Medizinische Statistik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. Füzesi, Abteilung Gastroenteropathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. Grabbe, Abteilung Diagnostische Radiologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. Günther, Abteilung Immunogenetik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. Herken, Abteilung Histologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. Probst, Abteilung Biochemie I, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Conze J, Kingsnorth AN, Flament JB, Simmermacher R, Arlt G, Langer C, Schippers E, Hartley M, Schumpelick V (2005) Randomized clinical trial comparing lightweight composite mesh with polyester or polypropylene mesh for incisional hernia repair. BRIT J SURG, 92(12): 1488-93.

Langer C, Schaper A, Liersch T, Kulle B, Flosman M, Füzesi L, Becker H (2005) Prognosis factors in incisional hernia surgery: 25 years of experience. Hernia, 9(1): 16-21.

Langer C, Schwarz P, Krause P, Mohammadi H, Kulle B, Schaper A, Füzesi L, Becker H (2005) [In-vitro study of the cellular response of human fibroblasts cultured on alloplastic hernia meshes. Influence of mesh material and structure]. CHIRURG, 76(9): 876-85.

Lange B, Langer C, Markus PM, Becker H (2003) Mesh penetration of the sigmoid colon following a transabdominal preperitoneal hernia repair. SURG ENDOSC, 17(1): 157.

Lange B, Langer C, Markus PM, Becker H (2003) Paralysis of the femoral nerve following totally extraperitoneal laparoscopic inguinal hernia repair. SURG ENDOSC, 17: 1157.

Langer C, Liersch T, Kley C, Flosman M, Suss M, Siemer A, Becker H (2003) [Twenty-five years of experience in incisional hernia surgery. A comparative retrospective study of 432 incisional hernia repairs]. CHIRURG, 74(7): 638-45.

Anhang | Appendix

Habilitationen

Ghadimi BM, Bedeutung von Fluoreszenz-in-situ (FISH) Techniken für die Charakterisierung, Diagnostik und prognostische Einschätzung solider Tumoren. Habilitation Universität Göttingen 2005.

Langer C, Alloplastische Kunststoffnetze zur Verstärkung der Bauchwand – Einfluss der Netzstruktur auf die Einheilung. Habilitation Universität Göttingen 2004.

Leister I, Einfluss des Pneumoperitoneums auf die Tumorprogression des Kolonkarzinoms und die Lebermikrozirkulation. Habilitation Universität Göttingen 2004.

Horstmann O, Mikrometastasierung gastrointestinaler Karzinome – Häufigkeit, Charakterisierung und prognostische Relevanz. Habilitation Universität Göttingen 2003.

Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Bobisch N, Dr. med., Der Einfluss des CO₂-Pneumoperitoneums auf das Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-System von Mesothelzellen und Kolonkarzinomzelllinien. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Pöpken O, Dr. med., Der Einfluß von Xenin (1-25) und dem Neurotensin-1-Rezeptorantagonisten SR-48692 auf die intestinale Mikrozirkulation der Ratte. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Sobh J, Dr. med., Hämatologische Effekte der Near-Total-Splenektomie bei hereditärer Sphärozytose. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Stößer C, Dr. med., Integration und Repopulation nach hepatozellulärer Transplantation im Rattenmodell. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Bressel S, Dr. med., Operative Therapie der komplizierten Divertikulitis – Ein Vergleich der operativen Ergebnisse der Universitätsklinik Göttingen der Jahre 1995 bis 2002 mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnisse unter besonderer Berücksichtigung der perforierten Div. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Schüler P, Dr. med., Proliferationsverhalten von Colon-Karzinomzelllinien unter Einfluss von Neurotensin und dem Neurotensin-Antagonisten SR48692. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Süß M, Dr. med., Therapie breitbasiger Adenome und der pT1-low-risk-Karzinome des Rektums. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Taraks S, Dr. med., Nekrotisierende Enterokolitis an der Universitäts-Kinderklinik Göttingen – Eine Studie an Frühgeborenen unter 1500 Gramm Geburtswicht in den Jahren 1990 bis 2000. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Wilhelm N, Dr. med., Der Einfluss von Xenin und Xenin-Fragmenten auf die exokrine Pankreassekretion in vivo. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Zeiß D, Dr. med., Therapie der bilateralen Stimm lippenstillstände durch die bilaterale Laser-mikrochirurgische hintere Glottiserweiterung. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Buttler A, Dr. med., MR-Mammographie beim Mammakarzinomstaging: Einfluß auf die operative Strategie und Prognose – Eine unizentrische Analyse. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Gärtner C, Dr. med., Chemoembolisation von Lebermetastasen mit Poly-Laktid-Co-Glykolid-Mikrosphären: Vergleich der Wirkung verschiedener 5-Fluorouracil-derivate auf das Tumorwachstum beim Novikoff-Hepatoma der Ratte. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Grade M, Dr. med., Genomische Amplifikation der chromosomalen Region 8q23-24 als prädiktiver Marker der Lymphknotenmetastasierung beim kolorektalen Karzinom. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Groppe K, Dr. med., Ergebnisse und Problematik der Erfassung von HNPCC-Patienten über eine spezielle Sprechstunde. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Milsmann C, Dr. med., Problematik der immunhistochemischen Untersuchung im Rahmen des HNPCC-Screenings. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Schröder H, Dr. med., Prognostische Relevanz spezifischer Parameter nach Leberteilresektion unter besonderer Berücksichtigung der Hämostase. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Wagner P, Dr. med., Entwicklung und Evaluation eines interaktiven Lernprogramms für die Vorbereitung auf den chirurgischen Untersuchungskurs. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Manegold S, Dr. med., Der Einfluss der Laparotomie und des CO₂-Pneumoperitoneums auf die Tumorbilologie des humanen Kolonkarzinoms am scid-Maus-Modell. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Mohr E, Dr. med., Wertigkeit der perkutanen, sonographisch gestützten Punktion in der Diagnostik und Therapie pathologischer Flüssigkeitsansammlungen. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Schäfers S, Dr. med., Prognostischer Wert des präoperativen MEGX-Testes bei Leberteilresektionen. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Sydow J, Dr. med., Die Auswirkungen hepatischer Ischämie und Reperfusion auf die Dünndarmmikrozirkulation. Einfluß der regulativen Peptide GRP und VIP – Eine intravitalmikroskopische Studie. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Unverferth C, Dr. med., Vergleichende Untersuchung über die Höhe der Aminosäurenzufuhr im Rahmen der postoperativen parenteralen Ernährung in der Abdominalchirurgie. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Wissenschaftliche Tagungen | Scientific Meetings

12.-13.09.2003, 6. Göttinger Laparoskopietage, Deutsche Gesellschaft für Viszeralchirurgie und Abteilung Allgemeinchirurgie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

02.-04.06.2005, 175. Tagung der Nordwestdeutschen Chirurgen, Vereinigung Nordwestdeutsche Chirurgen und Abteilung Allgemeinchirurgie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

26.06.2004, Diagnostik und Therapie des kolorektalen Karzinoms, Tumorzentrum Göttingen und Abteilung Allgemeinchirurgie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Preise und Auszeichnungen | Prizes and Awards

Dr. med. M. Grade

H. J. Bretschneider Preis der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 2003

PD Dr. med. B. Michael Ghadimi

v. Langenbeckpreis der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 2005

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen | Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

Prof. Dr. med. H. Becker:

Mitglied im Präsidium der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie

Mitglied der "Leitgruppe Gastrointestinale Tumore" der Deutschen Krebsgesellschaft

Sprecher der "Interdisziplinären Arbeitsgruppe Colon und Rectum" der Deutschen Krebsgesellschaft

Herausgebertätigkeit | Editorial Work

Prof. Dr. med. H. Becker:

Der Onkologe

Langenbeck's Archive of Surgery

Strahlentherapie und Onkologie

Viszeralchirurgie

Zentralblatt für Chirurgie

PD Dr. med. B. Michael Ghadimi

Cellular Oncology

Viszeralchirurgie

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

Dr. T. Ried, National Cancer Institute, NIH, Bethesda, USA

Prof. Gert Auer, Karolinska Cancer Center, Stockholm, Schweden

E. Laconi, Oncology Hospital "A Businco", University of Cagliari, Italien

Prof. R. Fishel, Molecular Genetics, Kimmel Cancer Center, Philadelphia, USA

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2005, „Prädikation des Ansprechens von Rektumkarzinomen auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Hilfe genomischer Analysen“ (Dr. Grade)

Multizentrische Studien | Multicenter Studies

Studienleitung in Göttingen | Study Supervision in Göttingen

Anti-CEA-Phase-II-Studie, Laufzeit bis Juli 2006

Anti-CEA-Phase I/II-Studie, abgeschlossen.

Studienleitung außerhalb Göttingens | External Study Supervision

InTACT-II-Studie, offen.

OXALINA-Studie, abgeschlossen.

CAO-XelOx-Phase-II, abgeschlossen.

COC-Phase-I/II Studie, abgeschlossen.

CAO-Studie, abgeschlossen.

CAO/ARO/AIO-94-Rektumkarzinom-Studie, abgeschlossen.

CAO/AIO-InTACT-I-Studie, abgeschlossen.

Anmerkung: Investigator Initiated Trials

Prüfartz der Klinik: Dr. med. T. Liersch

Stipendiaten/ Stipendiatinnen | Scholarship Holders

M. Grade, Forschungsstipendium des Deutschen Akademischen Austauschdiensts (DAAD) zur wissenschaftlichen Aus- und Fortbildung im Ausland (2003)

Firmenkooperationen | Industrial Cooperations

Indivumed, Hamburg

Schutzrechte, Patente | Intellectual Property Rights

"Composition for Detecting the Response of Rectal Adenocarcinomas to Radiochemotherapy" (U.S.A. 2004; DHHS Number: E-269-2003/0-US-01)

Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte**Specialised Research Equipment**

Digitale Zytogenetik und FISH Workstation

Fluoreszenzmikroskop

Intravitalmikroskop

Protein array analyzer