

Abteilungsdirektor/in | Head of Department

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Giuliano Ramadori

Schwerpunktprofessur Endokrinologie | [Special Professorship Endocrinology](#)

Prof. Dr. med. Michael Hüfner (bis 31.12.2005)

Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Telefon

Ramadori, Giuliano	Prof. Dr. med. Dr. h.c.	gramado@med.uni-goettingen.de	39-6300 / 39-6301
Hüfner, Michael (bis 12/2005)	Prof. Dr. med.	mhuefner@med.uni-goettingen.de	39-8902
Schwörer, Harald	Prof. Dr. med.	hschwoer@med.uni-goettingen.de	39-8915 / 39-6326
Armbrust, Thomas	PD Dr. med.	tarmbru@gwdg.de	39-12814
Mihm, Sabine	Prof. Dr. rer. nat.	smihm@med.uni-goettingen.de	39-8946
Neubauer-Saile, Katrin	PD Dr. med.	kneubau@gwdg.de	39-8946
Raddatz, Dirk	PD Dr. med.	draddat@gwdg.de	39-8909
Saile, Bernhard	PD Dr. med.	bsaile@gwdg.de	39-6333
Siggelkow, Heide	PD Dr. med.	hsiggel@med.uni-goettingen.de	39 8932
Scharf, Jens-Gerd	PD Dr. med.	jscharf@med.uni-goettingen.de	39-8589

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

Cameron, Silke	Dr. med., M.A.	silke.cameron@med.uni-goettingen.de	39-8557
Batusic, Danko	Dr. med.	dbatusi@gwdg.de	39-8590
Dudas, Jozsef	Dr. rer. nat.	jdudas@gwdg.de	39-6343
Mansuroglu, Tümen (seit 2/2004)	Dr. med.	tmansuroglu@yahoo.de	39-8557
Meier, Volker	Dr. med.	vmeier1@gwdg.de	39-6333
Wietzke-Braun, Perdita	Dr. med.	FelixBrn@aol.com	39-8946
Moriconi, Federico (seit 7/2005)	Dr. med.	-	-

Forschungsschwerpunkte

- ▶ Morphogenese und Karzinogenese der Leber
- ▶ Pathogenese der chronischen Hepatitis C Virus (HCV) Infektion
- ▶ Charakterisierung unterschiedlicher Zellpopulationen im Gastrointestinaltrakt
- ▶ Pathomechanismen von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
- ▶ Bedeutung des hepatischen IGF-System für die Pathogenese der Leberfibrose

Schwerpunktprofessur Endokrinologie

- ▶ Differenzierung und Funktion des humanen Osteoblasten
- ▶ Endokrinologische Veränderungen bei Patienten mit portaler Hypertension und TIPS

Research Foci

- ▶ Morphogenesis and Carcinogenesis of the Liver
- ▶ Pathogenesis of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection
- ▶ Characterization of different cell populations in the gastrointestinal tract
- ▶ Pathomechanisms of Inflammatory Bowel Disease
- ▶ Role of the IGF Axis in Liver Fibrogenesis

Special Professorship Endocrinology

- ▶ Differentiation and Function of the Human Osteoblast
- ▶ Endocrine Alterations in Patients with Portal Hypertension and TIPS

1. Morphogenese und Karzinogenese der Leber

Bislang fehlt ein grundlegendes wissenschaftliches Verständnis für die Pathogenese des hepatozellulären Karzinoms. Fest steht lediglich, dass die Hepatokarzinogenese in unterschiedliche Stadien einzuteilen ist, wobei es in einem mehrstufigen Prozess zu molekularen und zellulären Veränderungen kommt, die wiederum kaskadenartig miteinander in Verbindung stehen. Gegenstand der Untersuchungen war die Erforschung zellulärer, extrazellulärer (matrixassoziierte Proteine) und molekularer Pathomechanismen der Hepatokarzinogenese. Weiterhin war Gegenstand unseres Versuchsvorhabens die Identifikation von Vorläuferzellen während der Hepatokarzinogenese. Zur Bearbeitung dieser Fragestellungen wurden einmal humane Proben analysiert sowie die unterschiedlichen Stadien der Hepatokarzinogenese in einem tier-experimentellem HCC-Modell untersucht.

Homeoboxgene spielen eine wichtige Rolle während der Tumorentwicklung. Prox1 (Prospero-related homeobox 1) ist notwendig für die Leberentwicklung und wird in Hepatoblasten und in Hepatozyten exprimiert, wohingegen Gallengangszellen Prox1 nicht exprimieren. Während der Hepatokarzinogenese kommt es zu einer Prox1-Expression in proliferierenden Gallengangszellen und in intrahepatischen Gallengangstumoren. Eine Kolo-kalisation von Prox1-positiven Zellen mit Gallengangsmarkern führte zu der Hypothese, dass diese Zellen möglicherweise Tumovorläuferzellen darstellen könnten.

Im Zusammenhang mit der klinischen Praxis steht die Untersuchung der Expression von Wachstumsfaktor-Rezeptoren, die einen therapeutischen Ansatzpunkt durch gezielte Inhibition der Signaltransduktion bieten. Hier ist vor allem das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) von Bedeutung, für das keine effektive medikamentöse Therapie existiert. Der SCF-Rezeptor kit, der in hepatischen Stammzellen, den oval cells, exprimiert wird, spielt möglicherweise bei Tumorgenese des HCC eine wichtige Rolle. Daher haben wir die Expression dieses Rezeptors in Tumorgewebe untersucht, um letztlich die therapeutische Bedeutung des spezifischen kit-Inhibitors Imatinib für Patienten mit sonst nicht therapierbarem HCC zu ergründen. Es zeigt sich, dass ein Teil der Tumoren kit stark exprimiert. Die Bedeutung für den klinischen Verlauf der Tumoren ergab sich aus individuellen Therapien bei Patienten mit kit-positiven Tumoren. Bei einem Patienten konnte eine Heilung erreicht werden, bei 2 von insgesamt 12 Patienten wurde eine Verzögerung der Krankheitsprogression erzielt, so dass die Hoffnung besteht, dass ausgewählte Patienten mit HCC von einer Imatinib-Therapie profitieren.

1. Morphogenesis and Carcinogenesis of the Liver

Until now there is no clear understanding of the development of hepatocellular carcinoma. It is already proved that during the tumour development a multistep process occurs, which contributes to alterations and damage of the genetic informa-

tion. Our planned investigation is based on the knowledge that the hepatocarcinogenesis is separated to several stages, and these stages are cascade-like linked together. In this context, we aimed to analyze the cellular, extracellular (matrix-associated) proteins and molecular pathomechanisms of the hepatocarcinogenesis as well as to identify progenitor cells during the hepatocarcinogenesis. For this purpose, human samples were used and an animal model representing different stages of hepatocarcinogenesis has been established. The identification of progenitor cells was done by immunohistochemistry, moreover, the expression pattern of marker genes was also analysed at RNA and protein levels.

Homeobox genes were reported to play important roles during hepatocarcinogenesis. One member of this gene family, Prospero-related homeobox 1 (Prox1), is essential for liver development and is expressed by hepatoblasts and hepatocytes, but not by bile ducts. During hepatocarcinogenesis expression of Prox1 in the proliferating bile duct epithelial cells and in intrahepatic biliary carcinoma was detected. From these data, it can be speculated that these cells showing a colocalisation of Prox1 with marker protein of bile ducts might represent progenitor cells of intrahepatic cholangiocarcinoma.

A direct link to clinical application is the investigation of the cellular expression of those growth factor receptors that may deliver a therapeutic option by targeted inhibition of their downstream signalling. Hepatocellular carcinoma (HCC) lacking an effective medical treatment may represent a tumor entity with high potential for a targeted therapy: the receptor kinase kit is expressed by hepatic stem cells, the so-called oval cells, which are suggested to be implicated in hepatic tumorigenesis. We investigated the expression of kit in HCC tissues to identify patients who may benefit from specific inhibition of kit by the small molecule Imatinib. In fact, some of the HCC strongly expressed kit and a total of 12 patients who did not qualify for other therapies were individually treated with Imatinib. In one patient the tumour vanished and two patients had a stable disease implicating that selected patients may benefit from treatment with Imatinib.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. T. Armbrust
Dr. med. Tümen Mansuroglu
Dr. rer. nat. Jozsef Dudas
Dr. med. Danko Batusic

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. rer. nat. J. Wiltling, Abteilung Pädiatrie II mit Schwerpunkt Neuropädiatrie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
Prof. Dr. med. L. Füzesi, Abteilung Gastroenteropathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
Prof. Dr. rer. nat. T. Pieler, Abteilung Entwicklungsbiochemie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Drittmittelförderung | Funding

DFG, SFB 402 Projekt C6, 2004-2006
DFG, SFB 402, Teilprojekt „Entwicklung und Regeneration der Leber“, 2004-2006

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Dudas J, Elmaouhoub A, Mansuroglu T, Batusic D, Tron K, Saile B, Papoutsis M, Pieler T, Wiltling J, Ramadori G. (2006) Prospero-related homeobox 1 (Prox1) is a stable

hepatocyte marker during liver development, injury and regeneration, and is absent from „oval cells“. *Histochem Cell Biol.* 2006; 126(5):549-562.

Dudas J, Papoutsi M, Hecht M, Elmaouhoub A, Saile B, Christ B, Tomarev SI, von Kaisenberg CS, Schweigerer L, Ramadori G, Wiltig J. (2004) The homeobox transcription factor Prox1 is highly conserved in embryonic hepatoblasts and in adult and transformed hepatocytes, but is absent from bile duct epithelium; *Anat Embryol*; 208(5):359-66.

Baumhoer D, Lorf T, Gunawan B, Armbrust T, Fuzesi L, Ramadori G (2005) Hepatic tumorigenesis in acute hepatic failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol Oct*;17(10):1125-30.

Ramadori G, Fuzesi L, Grabbe E, Pieler T, Armbrust T (2004) Successful treatment of hepatocellular carcinoma with the tyrosine kinase inhibitor imatinib in a patient with liver cirrhosis. *Anticancer Drugs*; 15(4):405-9.

2. Pathogenese der chronischen Hepatitis C Virus (HCV) Infektion

Das Hepatitis C Virus ist ein umhülltes, einzelsträngiges RNA-Virus, das akute und häufig auch eine chronische, progrediente Leberentzündung verursacht. Weltweit sind etwa 170 Millionen Menschen betroffen. Eine Infektion birgt ein signifikantes Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose und die Entstehung eines hepatozellulären Carcinoms. Eine HCV-bedingte Lebererkrankung stellt die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation.

Die Etablierung einer chronischen Infektion impliziert, dass sich das Virus wirtseigener Abwehrmechanismen, einschließlich derer, die durch Interferone (IFN) vom Typ I vermittelt werden, entzieht.

Eine unter Verwendung degenerierter Primerpaare durchgeführte Quantifizierung der Gesamtheit der IFN-spezifischen Transkripte (IFN_n) hat ergeben, dass in der Leber von Patienten mit chronischer Hepatitis C nicht mehr Typ I IFN exprimiert wird als in Patienten mit beispielsweise Lebererkrankungen nicht-viraler Genese oder mit gesunder Leber. Auch eine erst kürzlich entdeckte Gruppe von IFN, IFN- λ_{1-3} , ist in der Leber von Hepatitis C Patienten nicht stärker exprimiert als in den entsprechenden Kontrollen. Die fehlende Nachweisbarkeit von IFN Transkripten ist mit zwei konkurrierenden Sichtweisen aus der Literatur kompatibel: Die Gruppe um Ilkka Julkunen nimmt an, dass Hepatozyten an sich schlechte IFN-Produzenten sind. Dagegen gehen amerikanische Gruppen davon aus, dass die virale Protease NS3/4A in die zelluläre Signaltransduktion eingreift und so aktiv die Aktivierung des IFN-Systems unterdrückt. Wir haben aus unseren Experimenten abgeleitet, dass es durchaus sinnvoll ist, IFN-basierte Therapien für die chronische HCV Infektion weiterzuentwickeln. In Kooperation mit Dr. Klucher haben wir die Expression von IFN- λ in der Leber von Patienten untersucht und zeigen können, dass diese zumindest auf mRNA-Ebene eine im Mittel 4-fach höhere Expression dieser Rezeptoren aufweisen als für IFN- α .

Da die Ansprechrate auf das Medikament IFN- α inter-individuell sehr unterschiedlich ist, gehen wir auch der Hypothese nach, inwieweit genetische Variationen in Genen, die an der IFN- α Signaltransduktion beteiligt sind, für das individuelle Ansprechen von Bedeutung sind. In einer Assoziationsstudie konnten wir einen Zusammenhang zwischen einem Polymorphismus im Gen für IRF-1 (interferon regulatory factor-1) und dem Überwinden einer HCV Genotyp 3 Infektion ohne thera-

peutische Intervention als auch dem Ansprechen auf eine IFN-Therapie bei HCV Genotyp 1 Infizierten feststellen.

2. Pathogenesis of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection

Hepatitis C virus is an enveloped, single-stranded RNA virus, and it is a major cause of acute and of chronic liver disease. Worldwide, an estimated 170 million people are infected with the virus. HCV infection is a proven risk factor for the development of liver cirrhosis and of hepatocellular carcinoma. End-stage liver disease caused by HCV has become the most common indication for liver transplantation.

The high chronicity rate implicates that the virus is able to escape antiviral host responses that are mediated by interferons (IFN).

A quantification of the whole entity of IFN specific transcripts (IFN_n) revealed that the liver of patients with chronic hepatitis C do not contain more transcripts than tissue from patients with liver disorders unrelated to viral infections, or than healthy livers. Also, transcripts specific for a newly identified group of IFNs, IFN- λ_{1-3} , were not found to be enhanced in the livers when compared to the control groups. Non-detectability of IFN message in patients' tissues is in line with two opposing views from the field. Regarding to Ilkka Julkunen and co-workers, hepatocytes may have an intrinsically poor ability to produce type I IFNs. According to others, the HCV protease NS3/4A actively interferes with the activation of type I IFN genes. We concluded that the absence of type I IFN message in chronic hepatitis C substantiates the rationale for applying type I IFNs, and that our data argue for further development of type I IFN-based therapies. In collaboration with Dr. Klucher, we analyzed hepatic expression of IFN- λ subunits. We were able to show that hepatitis C patients do express about 4 times higher levels of IFN- λ receptor than IFN- α receptor subunit message.

Not least because of great inter-individual differences in the outcome of an IFN- α treatment, we propose that IFN- α effectiveness may be determined by genetic variations in genes that are involved in IFN- α signalling or effectors functions. A first study revealed an association of a polymorphism within the promoter region of the interferon regulatory factor-1 (IRF-1) gene and the natural outcome of HCV genotype 3 infection as well as a tendency of an association with therapy outcome in patients with HCV genotype 1 infections.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. rer. nat. Sabine Mihm

Kooperationen | Cooperations

R. Bartenschlager, Institut für Molekulare Virologie, Universität Heidelberg

Kevin Klucher, Fa. Zymogenetics, Seattle, WA, USA

Margarete Odenthal, Institut für Pathologie, Universität Köln

Heike Bickeböller und Albert Rosenberger, Abteilung Genetische Epidemiologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Drittmittelförderung | Funding

DFG, SFB 402 „Zelluläre und Molekulare Hepatogastroenterologie“, seit 1996

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Mihm S (2005). Host response to hepatitis C virus. HEPATOLOGY 41, 679.

Mihm S, Frese M, Meier V, Wietzke-Braun P, Scharf J-G, Bartenschlager R, Ramadori G (2004) Interferon type I gene expression in hepatitis C virus infection. LAB INVEST 84, 1148-1159.

Mihm S, Schweyer S, Ramadori G (2003). Expression of the chemokine IP-10 correlates with the amount of hepatic IFN- γ and IL-18 mRNA in chronic hepatitis C. J MED VIROL 70, 562-570.

3. Charakterisierung unterschiedlicher Zellpopulationen im Gastrointestinaltrakt**Normalgewebe im Vergleich mit entzündlich verändertem Gewebe und Tumoren**

Für den Erhalt des Zellverbandes der Kolonozyten ist der ungestörte Ablauf der Zellteilung ortständiger Vorläuferzellen wichtig. Die Prozesse, die zur Differenzierung und letztlich zum Verlust der Zellen am Kryptenlumen führen, laufen daher ortsspezifisch gesteuert ab und werden durch die Expression unterschiedlicher Gene, nicht nur der Epithelzellen selbst, sondern auch der das Epithel unterschichtenden subepithelialen Myofibroblasten beeinflusst. Hinzu kommt, dass die Mukosa des Gastrointestinaltraktes von einem dichten Netz an Immunzellen und Lymphfollikeln umgeben ist. Luminale Antigene werden von dendritischen Zellen erkannt, prozessiert und schliesslich Effektor-T-Lymphozyten präsentiert. Unter chronisch entzündlichen Bedingungen kann die adaptive Immunantwort, die Antwort des Zell-vermittelten Immunsystems unterhalten. Das Gleichgewicht der verschiedenen Zellpopulationen wird verschoben und das Tumorwachstum begünstigt.

Das präferentielle Auftreten kolorektaler Tumoren im distalen Kolon ließ uns beginnen, mittels der Technik des differentiellen Displays, in Kolon ascendens und descendens unterschiedlich exprimierte Gene zu isolieren. Auf diesem Weg haben wir über 20 Genprodukte gefunden, von denen die interessantesten in Bezug auf Proliferation und Zelladhäsionsprozesse auf den Chromosomen 2q12, 8q23-24.1, 15q15, 15q24, 16q22, 16q24, 17p13, 17q21, 18q23-24 und 19q13 liegen. Eines dieser Gene, Collectin-10 (COLEC10; 8q23-24.1) gehört zur Familie der C-Lectine. Es ist bekannt, dass C-Lectine auf dendritischen Zellen exprimiert werden. C-Lectine besitzen kollagen-ähnliche Sequenzen und Domänen zur Erkennung von Kohlenhydraten. Glykoproteine und entsprechend glykosylierte Antigene wie sie auf der Oberfläche von Mikroorganismen zu finden sind, können so erkannt und schließlich eliminiert werden.

Reife dendritische Zellen präsentieren ihre Antigene in der T-Zellzone von Lymphfollikeln. Die Lymphfollikel im Darm sind von einer Lyve-1 (lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1)-positiven Membran umgeben. Wir konnten außerdem zeigen, dass sich reife, CD83+ dendritische Zellen in der T-Zellzone von Sekundärfollikeln des Kolons finden. Hier konnten wir auch Thy-1 positive Zellen beschreiben. Thy-1 ist ein Adhäsionsmolekül, das auch Myofibroblasten exprimieren.

Gastrointestinale Stromatumore (GIST)

Bei Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) war bis vor 5 Jahren die Prognose sehr schlecht. Nach Einführung von Imatinib (Glivec) haben wir 15 Patienten in Zusammenarbeit mit den Kollegen der Allgemeinchirurgie, Pathologie und aus den umliegenden Krankenhäusern unter Therapie verfolgen können. Es kann zu einer vollständigen Rückbildung der Tumoren kommen, wobei Resistenzentwicklungen bei etwa 35% der Patienten auftraten. Bei zwei Patienten war vor der Einführung von Imatinib eine erfolgreiche Transplantation der durch Metastasen befallenen Leber durchgeführt worden. Bei einem Patienten ist es vier Jahre nach der Operation zu einem Rückfall gekommen.

3. Characterization of Different Cell Populations in the Gastrointestinal Tract**Normal tissue in comparison with inflammatory bowel disease and tumours**

To maintain the integrity of colonic crypts, the division of precursor cells should not be disturbed. Processes, which lead to differentiation, followed by cellular loss at the lumen of intestinal crypts, are therefore locally controlled. They are influenced by an array of differentially expressed genes, not only from epithelial cells themselves, but also from underlying myofibroblasts. Additionally it should be noted, that the mucosa of the gastrointestinal tract is surrounded by a tight network of immunocytes and lymph follicles. Luminal antigens are recognized by dendritic cells, processed and presented to effector-T-lymphocytes. In chronic inflammatory conditions however, the adaptive immune system can maintain chronic innate immune responses. The balance of the different cell populations is thus shifted and tumours can originate.

The preferential occurrence of colorectal tumours in the distal colon, lead us to the isolation of genes, which are differentially expressed in the colon ascendens and descendens. Using differential display, we found about 20 gene products of which the most interesting genes in relation to cell proliferation and adhesion-processes were located on chromosomes 2q12, 8q23-24.1, 15q15, 15q24, 16q22, 16q24, 17p13, 17q21, 18q23-24 and 19q13. One of these genes, collectin-10 (COLEC10; 8q23-24.1) belongs to the family of C-lectins. It is known, that C-lectins are expressed on dendritic cells. C-lectins have collagen-like sequences and domains for the recognition of carbohydrates. Glycoproteins and glycosylated antigens as they can be found on the surface of microorganisms, can thus be recognized and eliminated. Mature dendritic cells display their antigens in the T-cell zone of lymphatic follicles. The lymphatic follicles in the intestine are surrounded by a lyve-1 (lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1)-positive membrane. We could further show that mature, CD83+ dendritic cells are located in the T-cell area of secondary follicles of the colon. Thy-1 positive cells are located in the same area. Thy-1 is an adhesion molecule, which is expressed by myofibroblasts.

Gastrointestinal stromal tumours (GIST)

Patients with advanced GIST had a poor prognosis until 2001 when the first report from treatment of a GIST with Imatinib had a revolutionary impact on this rare mesenchymal tumor. We followed a series of 15 GIST patients together with our colleagues of the Department of Surgery, the Department of Gastroenteropathology, and of the nearby hospitals. Some patients had a complete response to treatment with Imatinib, while development of resistance to Imatinib treatment occurred in about 35% of patients. Moreover, two patients had a successful liver transplantation because of massive liver metastasis. One of them had a tumour relapse four years after transplantation.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. med. Silke Cameron, M.A.

PD Dr. med. Dirk Raddatz

PD Dr. med. T. Armbrust

Kooperationen | Cooperations

Dr. med. Florian Haller, Prof. Dr. med. Laszlo Füzesi; Abteilung für Gastroenteropathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Drittmittelförderung | Funding

GK 335 „Klinische, Zelluläre und Molekulare Biologie Innerer Organe“, 2003-2006

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2004, Differentielle Genexpression in unterschiedlichen Abschnitten des Colons; Normalgewebe im Vergleich zu verschiedenen Tumoren und entzündlichen Darmerkrankungen, Cameron

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Armbrust T, Ramadori G. Gastrointestinale Stromatumoren – gastroenterologische Diagnostik. In: Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) hrsgg. von Reichardt P, Hohenberger P. Uni-Med Verlag Bremen. London, Boston; 2006; S. 56-63.

Middel P, Raddatz D, Gunawan B, Haller F, Radzun H-J (2006) Increased number of mature dendritic cells in Crohn's disease: evidence for a chemokine mediated retention mechanism. *Gut*, 55: 220-227.

Cameron S, Ramadori G, Füzesi L, Sattler B, Gunawan B, Müller D, Ringe B, Lorf T (2005) Successful liver transplantation in two cases of metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Transplantation*, 80(2): 283-284.

Raddatz D, Bockemühl M, Ramadori G (2005) Quantitative measurement of cytokine mRNA in inflammatory bowel disease – Relation to clinical and endoscopic activity and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 17(5): 547-557.

Schindler CG, Armbrust T, Gunawan B, Langer C, Füzesi L, Ramadori G. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) – single center experience of prolonged treatment with imatinib. *Z Gastroenterol* 2005;43:267-73.

Armbrust T, Ramadori G (2004) Medikamentöse Therapie gastrointestinaler Stromatumoren bei Imatinib-Resistenz. *TumorDiagnostik & Therapie*; 25: 197.

Armbrust T, Ramadori G (2004) Diagnostik gastrointestinaler Stromatumoren – aus Sicht des Gastroenterologen. *TumorDiagnostik & Therapie*, 25: 166-8

Cameron S, Ramadori G (2004) Familiäre Gastrointestinale Stromatumoren. *TumorDiagnostik und Therapie*, 25: 189-191.

Raddatz D, Middel P, Bockemühl M, Benöhr P, Wissmann C, Schwörer H, Ramadori G (2004) Glucocorticoid receptor expression in inflammatory bowel disease: evidence for a mucosal down-regulation in steroid-unresponsive ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 19: 47-61.

Raddatz D, Middel P, Bockemühl M, Benöhr P, Wissmann C, Schwörer H, Ramadori G (2004) Glucocorticoid receptor expression in inflammatory bowel disease: evidence for a mucosal down-regulation in steroid-unresponsive ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 19: 47-61.

Schäfer S, Ramadori G (2003) Vom Adenom zum Karzinom – Wie festgefahren sind die Wege der Mutationen? *Z Gastroenterol*, 41: 201-203.

4. Pathomechanismen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CEDE)

Glucocorticoide (GC) stellen ein wichtiges Standbein der Therapie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dar. In vielen Fällen kommt es jedoch nicht zum gewünschten Therapieerfolg. Es besteht eine (GC)-Resistenz. Die Aufklärung möglicher Mechanismen einer solchen GC-Resistenz stellt eine zentrale Fragestellung des Forschungsschwerpunktes dar. Bisherige Arbeiten gingen der Hypothese nach, dass Faktoren aus dem intestinalen Milieu wie Zytokine und 5-Hydroxytryptamin (Serotonin, 5-HT), die Funktion des Glucocorticoidrezeptors (GR) in Epithelzellen hemmen- und damit potentiell eine GC-Resistenz bedingen können.

Wir konnten zeigen, dass IL-1 β im Modellsystem intestinaler Epithelzellen eine GC-Resistenz induziert und dass die quantitative Verfügbarkeit des GR für die Wirkung von GC in Epithelzellen wie auch in anderen Zellen eine entscheidende Bedeutung hat. Diese in vitro Daten unterstützen die parallel an Patienten mit CEDE gewonnenen Befunde, bei denen wir eine verminderte GR Expression in Mucosabiopsien in einer Gruppe von Patienten mit GC-resistenter Colitis ulcerosa nachweisen konnten. 5-HT hat keinen Einfluss auf die GC-regulierte Genexpression, so dass vermutlich kein Zusammenhang mit der Entstehung einer GC-Resistenz besteht. 5-HT hat jedoch möglicherweise immunmodulatorische Eigenschaften, da es im Zellkulturmodell synergistisch zum IL-1 β den proinflammatorischen Transkriptionsfaktor NF κ B aktiviert und die Proliferation von Lymphozyten steigert.

Von intestinalen Zellen produzierte Chemokine spielen eine wesentlich Rolle bei der Initiation und Aufrechterhaltung des Entzündungsprozesses im Rahmen von CEDE. Ausgehend von der Beobachtung, dass intestinalen Epithelzellen, wohl aufgrund ihres niedrigen GR-Gehalts gegenüber Glucocorticoiden relativ inert sind, stellte sich die Frage nach der Genregulation zweier der wichtigsten Chemokine, IL-8 und IP-10. So wird derzeit deren Regulation durch proinflammatorische Zytokine untersucht. Das Ziel der Untersuchungen ist die Charakterisierung beteiligter Signalwege, deren Hemmung eine zukünftige Therapieoption bei der Behandlung GC-resistenter Verlaufsformen von CEDE darstellen kann.

4. Pathomechanisms of Inflammatory Bowel Disease (IBD)

Glucocorticoids (GC) are a mainstay in the treatment of inflammatory bowel disease. However, in many cases, patients are resistant to a GC-therapy. One main issue of this research focus is to reveal the molecular mechanisms involved in glucocorticoid (GC) resistance.

Up to date, we followed the hypothesis that factors deriving from the intestinal environment like cytokines and 5-Hydroxytryptamine (Serotonin, 5-HT) may alter the function of glucocorticoidreceptors (GR) in epithelial cells, thereby potentially causing a GC-resistance. We could show that IL-1 β induces a GC-resistance in intestinal epithelial cells and that the quantity of available GR is essential for GC-action. These *in vitro* data support the data obtained from patients with IBD where we found a low GR mRNA expression in mucosal biopsies in ulcerative colitis patients with GC-resistance. 5-HT has no influence on GC-regulated gene expression, suggesting that a direct involvement in the development of a GC-resistance is unlikely. However, 5-HT seems to modulate immunity, since it acts synergistically with IL-1 β on the activation of the proinflammatory transcription factor NF κ B. Furthermore 5-HT stimulates lymphocyte proliferation.

Chemokines produced by intestinal cells play a crucial role in the initiation and propagation of inflammation in IBD. Intestinal epithelial cells, which have a low GR content, making them relatively insensitive to GC, express IL-8 and IP-10, two of the most abundant chemokines, opening the question of their gene regulation. Most recent work therefore concentrates on the role of cytokines on IL-8 and IP-10 gene regulation. Goal of these investigations is the characterisation of involved signalling pathways. Their inhibition might be a future option in treating IBD in case of GR-resistance.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. Dirk Raddatz
Prof. Dr. H. Schwörer
Dr. med. F. Moriconi

Kooperationen | Cooperations

Dr. med. Peter Middel, Abteilung Pathologie, Klinikum Kassel

Drittmittelförderung | Funding

DFG, GK 335 „Klinische, Zelluläre und Molekulare Biologie Innerer Organe“, 2003-2006

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Middel P, Raddatz D, Gunawan B, Haller F, Radzun HJ (2006)

Increased number of mature dendritic cells in Crohn's disease: evidence for a chemokine mediated retention mechanism Gut, 55(2):220-7

Raddatz D, Bockemühl M, Ramadori G (2005) Quantitative measurement of cytokine mRNA in inflammatory bowel disease.- Relation to clinical and endoscopical activity and outcome. Eur J Gastroenterol Hepatol 17(5):547-57

Raddatz D, Middel P, Bockemühl M, Benöhr P, Wissmann C, Schwörer H, Ramadori G (2004) Glucocorticoid receptor expression in inflammatory bowel disease: evidence for a mucosal down-regulation in steroid-unresponsive ulcerative colitis. Aliment Pharm Therap, 19(1): 47-61.

5. Bedeutung des hepatischen IGF-System für die Pathogenese der Leberfibrose

Hepatische Sternzellen (HSC) und Lebermyofibroblasten (LMF) sind an der Leberfibrogenese maßgeblich beteiligte Zellpopulationen. Untersuchungen der letzten Jahre weisen darauf hin, dass HSC – im Gegensatz zu LMF – parallel mit ihrer Aktivierung, der spontanen Apoptose unterliegen. LMF sind daher von zentraler Bedeutung für die Pathogenese der

Leberfibrose. Neben IGF-I wird PDGF (aus Blutplättchen stammender Wachstumsfaktor) als ein wichtiger mitogener Faktor für HSC und LMF angesehen. Neben dem IGF-IR wurden in der Rattenleber die alpha- und beta-Untereinheiten des PDGFR ausschließlich in HSC und LMF exprimiert, die während der *in vitro*-Kultivierung dieser Zellen signifikant hochreguliert wurden. Rekombinantes PDGF-BB stimulierte die DNA-Synthese in LMF vergleichbar mit dem Effekt von IGF-I. Blockade des IGF-IR mit einem pharmakologischen selektiven Inhibitor führte zu einer kompletten Hemmung der IGF-I- und PDGF-vermittelten DNA-Synthese von LMF. IGF-I und PDGF-BB beeinflussten die IGF-IR- und PDGFR-Signalsysteme unterschiedlich. Hohe Konzentrationen von IGF-I verursachten eine Downregulation des IGF-IR und von IRS-1, einem zentralen Adaptermolekül des IGF-IR. Expression und Aktivierung des PDGFR-alpha wurde ebenfalls durch IGF-I gehemmt. Im Gegensatz dazu steigerte PDGF-BB die Expression für IGF-IR und verhinderte seine IGF-I-abhängige Downregulation. Die Analyse der beteiligten Signaltransduktionswege in LMF hat dabei ergeben, dass es nicht zu einer gegenseitigen Transphosphorylierung des IGF-IR bzw. PDGFR kommt. Die Aktivierung des PDGFR führt über Zwischenschritte zu einer Phosphorylierung der bekannten terminalen MAP Kinasen ERK 1/2, JNK und p38 Kinase sowie von PLC-gamma-1 im Gegensatz zu IGF-I, das nur einen schwachen Effekt auf die Phosphorylierung der MAP Kinasen zeigte. Die PDGFR-abhängige Phosphorylierung von PLC-gamma-1 konnte durch einen spezifischen Inhibitor der IGF-IR-Kinase vermindert werden, was auf einen permissiven Einfluß des IGF-IR hinweist. Die durchgeführten Untersuchungen weisen daraufhin hin, dass die IGF-Achse über komplexe Interaktionen mit dem PDGFR-Signalsystem eine wichtige Rolle bei der Proliferation von LMFs *in vitro* spielt, die auch *in vivo* Relevanz für die fibroproliferative Antwort bei akuter und chronischer Leberschädigung haben kann.

5. Role of the IGF Axis in Liver Fibrogenesis

Insulin-like growth factor I (IGF-I) and platelet-derived growth factor (PDGF) have been identified as significant mitogens for liver myofibroblasts (LMFs), one of the cell populations playing a role in liver fibrogenesis. We aimed to elucidate a possible interaction between PDGF receptor (PDGFR) and IGF-I receptor (IGF-IR) signalling in LMFs. Among different rat liver cells, PDGFR α - and β -subunits were mainly expressed in hepatic stellate cells and LMFs, and were upregulated during their *in vitro* cultivation. In LMFs, PDGF-BB (10 ng/ml) stimulated DNA synthesis approximately two-fold and this effect was similar to that of IGF-I. IGF-I and PDGF-BB differentially affected IGF-IR and PDGFR signalling. High concentrations of IGF-I decreased levels of IGF-IR and IRS-1 and inhibited the expression and activation of PDGFR α . PDGF-BB prevented IGF-I-induced down-regulation of the IGF-IR, but did not affect expression of its cognate receptor subunits. Transphosphorylation of PDGFR and IGF-IR was not observed. PDGF effectively activated terminal MAP kinases, PI3 kinase and Akt kinase, whereas IGF-I demonstrated weaker effects. PLC γ 1 was phosphorylated only in

response to PDGF, but not to IGF-I. In rat LMFs, blockade of the IGF-IR via inhibition of the IGF-IR kinase completely abrogated IGF- and PDGF-induced mitogenesis and the ability of PDGF to phosphorylate PLC γ 1. In conclusion, the presented data demonstrate that the PDGFR signalling requires a functional IGF-IR and that PDGF-BB stabilizes the IGF-IR function through preventing the IGF-I-induced downregulation of the IGF-IR. These interactions might be relevant in vivo for the fibroproliferative response during liver injury.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. Jens-Gerd Scharf

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Braulke, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Kinderklinik-Biochemie, Hamburg

Prof. Dr. med. Frank Dombrowski, Abteilung für Pathologie, Magdeburg

Prof. Dr. med. vet. Eckhard Wolf, Dr. rer. nat. Andreas Hoefflich, Lehrstuhl für Molekulare Tierzucht, München

Dr. med. Stefan Schweyer, Abteilung Pathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Drittmittelförderung | Funding

DFG, GK 355 „Klinische, Zelluläre und Molekulare Biologie Innerer Organe“, 2003-2007

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Kietzmann T, Dimova E, Flügel D, Scharf J-G (2006). Oxygen: Modulator of physiological and pathophysiological processes in liver. *Z Gastroenterol*, 44: 67-76.

Novosyadlyy R, Dudas J, Ramadori G, Scharf J-G (2006). Interaction between PDGF and IGF-I receptors in rat liver myofibroblasts: implication for liver fibrogenesis. *Lab Invest*, 86:710-723.

Jerkic S, Rosewich H, Scharf J-G, Lange B, Füzesi L, Wilichowski E, Gärtner J (2005). Colorectal cancer in two pre-teenage siblings with familial adenomatous polyposis. *Eur J Pediatr*, 164:306-310.

Novosyadlyy R, Dargel R, Scharf J-G (2005). Expression of insulin-like growth factor-I and of insulin-like growth factor binding proteins during thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats. *Growth Horm IGF Res*, 15:313-323.

Scharf J-G, Unterman TG, Kietzmann T (2005). Oxygen-dependent modulation of biosynthesis of IGF binding proteins in primary cultures of rat hepatocytes. *Endocrinology*, 146:5433-5443.

Thelen P, Scharf J-G, Burfeind P, Hemmerlein B, Wuttke W, Ringert RH, Seidlova-Wuttke D (2005). Tectorigenin and other phytochemicals extracted from Leopard Lily *Belamcanda chinensis* affect new and established targets for therapies in prostate cancer. *Carcinogenesis*, 26:1360-1367.

Scharf J-G, Dombrowski F, Novosyadlyy R, Eisenbach C, Demori I, Kübler B, Braulke T (2004). Insulin-like growth factor binding protein-1 is highly induced during acute carbon tetrachloride liver injury and potentiates the IGF-I-stimulated activation of rat hepatic stellate cells. *Endocrinology*, 145:3463-3472.

Scharf J-G, Braulke T (2003). The role of the IGF axis in hepatocarcinogenesis. *Horm Metab Res*, 35:685-693.

Novosyadlyy R, Tron K, Dudas J, Ramadori G, Scharf J-G (2004). Expression and regulation of the insulin-like growth factor axis components in rat liver myofibroblasts. *J Cell Physiol*, 199:388-398.

Schwerpunktprofessur Endokrinologie Special professorship endocrinology

1. Differenzierung und Funktion des Humanen Osteoblasten

Das extrazelluläre Matrixphosphoglykoprotein (MEPE) wurde erstmalig bei Patienten mit Tumor-induzierter Osteomalazie entdeckt. Untersuchungen an Mäusen haben gezeigt, dass MEPE in Knochen und Zähnen abhängig vom Differenzie-

rungsgrad exprimiert wird, wobei die maximale Expression während der Mineralisationsphase beobachtet wurde. Die genaue Funktion von MEPE ist noch unklar, zumal MEPE in K.o.-Mäusen eine hemmende Funktion auf die Knochenmineralisation zugesprochen worden ist. Gegenstand unserer Untersuchungen war daher, die zeit- und differenzierungsabhängige Expression von MEPE in zwei humanen Osteoblastenkulturen zu untersuchen: die Osteosarkomzelllinie HOS 58 und primäre humane Osteoblasten. Ferner wurde die Regulation von MEPE durch β -Glycerophosphat (bGP), Ascorbinsäure, TGF- β , BMP-2 und Dexamethason untersucht. In HOS 58-Zellen hatte bGP in Konzentrationen bis 5.0 mM keinen Effekt auf die MEPE-Genexpression, wogegen in Konzentrationen von 10 bzw. 20 mM bGP eine signifikante Inhibition von MEPE beobachtet wurde. Unter vergleichbaren experimentellen Bedingungen war kein Einfluß auf die MEPE Genexpression in primären humanen Osteoblasten nachweisbar. Wurden dagegen HOS 58-Zellen und primäre Osteoblasten in Gegenwart von 5 mM bGP, Ascorbinsäure und Dexamethason über einen Zeitraum von 29 Tagen kultiviert (vergleichbar mit dem Differenzierungsmodell von Rattenosteoblasten), zeigte sich eine Hemmung der MEPE-Expression auf 20% der Maximalwerte. Dabei zeigte eine erhöhte Osteocalcin-Expression ein fortgeschrittenes Differenzierungsstadium an. Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Untersuchungen an humanen Zellen eine maximale Expression von MEPE in der Proliferationsphase der *in-vitro*-Differenzierung, wogegen die MEPE-Expression während der späteren Mineralisationsphase deutlich vermindert ist. Diese Befunde weisen möglicherweise auf eine unterschiedliche Funktion von MEPE bei Mäusen hin, bei denen eine maximale Expression von MEPE während der Mineralisationsphase nachweisbar ist.

1. Differentiation and Function of the Human Osteoblast

Matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE) is an extracellular matrix protein that was first detected in tumour-induced osteomalacia (TIO). Investigations in mice revealed that MEPE is expressed in bone and teeth in a maturation-dependent manner, reaching its maximum during mineralization. However, from knockout experiments, although it has become clear that MEPE might function as a mineralization inhibitor, the exact mechanism of action is still unclear. Even less is known about the regulation of MEPE in men. Therefore, we have studied the time- and maturation-dependent expression of MEPE in two human osteoblast culture systems, the osteosarcoma cell line HOS 58 and primary trabecular osteoblasts. Cells were cultured for up to 29 days, and the influence of beta-glycerophosphate (bGP), ascorbate, transforming growth factor beta (TGF-beta), BMP-2, and dexamethasone was studied. HOS 58 cells showed no significant effect on MEPE gene expression by bGP in concentrations up to 5.0 mM, but a significant inhibition was revealed at 10 and 20 mM, when osteocalcin (OC) expression was maximal. Under the same conditions, primary human osteoblasts showed no effect on MEPE gene expres-

sion. However, when cultured in the presence of 5 mM betaglycerophosphate, ascorbate, and dexamethasone for 29 days, which are similar conditions to those described by Owen in his differentiation model in rat osteoblasts, a progressive inhibition of MEPE gene expression to 20% of the maximum was observed. Increasing osteocalcin expression indicated advancing differentiation. In conclusion, in contrast to the results in mice, when MEPE was maximally expressed during mineralization, in the human system, this factor seems to be maximally active in the proliferation and early matrix maturation phase. It was, however, strongly suppressed, associated with the mineralization phase.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Frau PD Dr. med. H. Siggelkow

Prof. Dr. med. M. Hüfner

Kooperationen | Cooperations

Manfred Rohde, GBF-Braunschweig (EDX-Analyse, Elektronenmikroskopie)

Volker Viereck, Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen (Steroidhormonrezeptoren)

Karl-Heinz Frosch, Abteilung Unfallchirurgie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen (Bereitstellung von Knochenproben)

Wolfgang Schultz, Abteilung Orthopädie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen (Bereitstellung von Knochenproben)

Abderahim Lomri, Hopital Lariboisiere, Paris, (Entwicklung der AHTO-Zelllinie)

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Siggelkow H, Schmidt E, Hennies B, Hüfner M (2004) Evidence of downregulation of matrix extracellular phosphoglycoprotein during terminal differentiation in human osteoblasts. *Bone*; 35(2):570-6.

Viereck V, Grundker C, Blaschke S, Niederkleine B, Siggelkow H, Frosch KH, Raddatz D, Emons G, Hofbauer LC (2003) Raloxifene concurrently stimulates osteoprotegerin and inhibits interleukin-6 production by human trabecular osteoblasts. *J Clin Endocrinol Metab*; 88(9):4206-13.

Hüfner M, Siggelkow H (2003) New data on the pathogenesis of steroid-induced osteoporosis: consequences for therapy and prevention. *Dtsch Med Wochenschr*; 128(30):1602-8.

Harms E, Siggelkow H, Buchfelder M, Saeger W, Hüfner M (2003) Macroadenoma of the pituitary gland with moderate hyperprolactinaemia. *Dtsch Med Wochenschr*; 128(13):667-70.

Siggelkow H, Eidner T, Lehmann G, Viereck V, Raddatz D, Munzel U, Hein G, Hüfner M (2003) Cytokines, osteoprotegerin, and RANKL in vitro and histomorphometric indices of bone turnover in patients with different bone diseases. *J Bone Miner Res*; 18(3):529-38.

2. Portale Hypertension

Seit Oktober 1993 wird in unserer Abteilung ein neuartiges interventionelles Shuntverfahren für die Behandlung der Portalen Hypertension angewandt, bei dem über einen transjugulären Zugang mittels invasiver Kathedertechniken ein Intrahepatischer Portosystemischer Stent-Shunt (TIPS) geschaffen wird. Hierdurch gelingt es, den Pfortaderhochdruck zu senken und Komplikationen der Portalen Hypertension wie Varizenblutungen und Aszitesbildung wirksam zu therapieren. Die so behandelten Patienten wurden in eine prospektive Studie eingebunden. Das Augenmerk galt dabei nicht nur dem Erfolg des Verfahrens und dem Auftreten einer portosystemischen Hepatischen Enzephalopathie. Außerdem wurden auch metabolisch-hormonelle Untersuchungen bei Zirrhosepatienten durchgeführt. In einer prospektiven klinischen Studien unter-

suchten wir Parameter des Glukosestoffwechsels bei Leberzirrhose-Patienten im Kontext der Portalen Hypertension sowie in Abhängigkeit von der Shuntanlage und der Senkung des Pfortaderhochdrucks. Wir konnten feststellen, dass die TIPS-Anlage zu einem Anstieg von Insulin und Glukagon führt, sodass diskutiert werden kann, dass die Ausbildung eines portosystemischen Shunts zur Entwicklung eines hepato-genen Diabetes beiträgt. Gastrointestinale Hormone wie das Glukagon-like Peptide-1 (GLP-1), das nach Nahrungsaufnahme in das Pfortadersystem sezerniert wird, spielen eine große Rolle bei der Induktion der postprandialen Insulinausschüttung (sog. Inkretineffekt). Das TIPS-Verfahren erlaubt eine direkte Entnahme von Pfortaderblut. Aktuelle Untersuchungen beschäftigen sich mit der Durchführung metabolischer Tests zur Bestimmung von Inkretinhormonen im Pfortaderblut bei Patienten mit TIPS.

2. Portal Hypertension

In October 1993 a new interventional shunt procedure for the treatment of Portal Hypertension has been established in our Department, creating a Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent-Shunt (TIPS) via invasive catheter techniques. Thereby, portal decompression can be achieved and complications of portal hypertension, such as variceal bleedings and ascites, can be successfully treated. Patients were recruited for a prospective study. Further evaluation demonstrated not only the success of the shunt procedure and the manifestation of portosystemic hepatic encephalopathy. In addition, metabolic and hormonal investigations were performed in cirrhotic patients. In a clinical study we investigated parameters of glucose metabolism in the context of portal hypertension and reduction of portal pressure due to TIPS implantation. We could show that TIPS implantation was followed by an increase in insulin and glucagon levels, suggesting a role of portosystemic shunt in the development of hepatogenic diabetes. Gastrointestinal hormones as Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) play a major role in stimulating postprandial insulin secretion (incretin effect). The TIPS procedure allows a direct assessment of the portal vein. Present studies deal with the performance of metabolic tests, evaluating gastrointestinal hormones in portalvenous blood samples.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. Dirk Raddatz

Kooperationen | Cooperations

Dr. S. Schmidt-Schweda, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Raddatz D, Rossbach C, Buchwald A, Scholz KH, Ramadori G, Nolte W (2005) Fasting hyperglucagonemia in patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*; 113(5):268-74.

Bahn E, Wiltfang J, Nolte W, Ramadori G, Steinhoff B, Ruther E, Kurth C. (2005) Quantification of changes in electroencephalographic power spectra in a patient with Budd-Chiari-syndrome after implantation of a transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS). *Metab Brain Dis*; 20(1):1-6.

Nolte W, Wirtz M, Rossbach C, Leonhardt U, Buchwald AB, Scholz KH, Ramadori G (2003) TIPS implantation raises leptin levels in patients with liver cirrhosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*; 111(7):435-42.

Nolte W, Ramadori G (2003) Albumin for refractory ascites. *Gastroenterology*; 125(4):1283-4.

Anhang | Appendix

Habilitationen

Raddatz D, Glucocorticoidresistenz bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: Untersuchungen zur Expression und Interaktion von Glucocorticoidrezeptoren und Zytokinen. Habilitation Universität Göttingen 2005.

Saile B, Zur Regulation von Apoptose und Proliferation von hepatischen Sternzellen (HSC) und Leber-Myofibroblasten (MF). Habilitation Universität Göttingen 2005.

Neubauer-Saile K, Zur Bedeutung von Lebersinusendothelzellen bei Entzündungs- sowie Reparaturvorgängen der Rattenleber. Habilitation Universität Göttingen 2004.

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

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

Brinker M, Dr. med., Ambulante, strukturierte Schulung von Typ-2-Diabetikern – Einfluss auf den HbA1c-Wert, den Body-Mass-Index, die Anzahl der Krankenhaustage und die Anzahl schwerer Hypoglykämien. Vergleich der Ergebnisse mit denen einer Kontrollgruppe. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Cortis J, Dr. med., Identifizierung von Osteoporose-Risikofaktoren bei Patienten mit Morbus Crohn. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Gülden-zoph B, Dr. med., Untersuchungen zur Bedeutung der CD 154-vermittelten Endothelzellen-Leukozyten-Interaktion. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Horn F, Dr. med., Einsatz von Pamidronat zur Prophylaxe der Posttransplantationsosteoporose bei lebertransplantierten Patienten. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Kamdem Kamdem A, Dr. med., Untersuchungen zur Verträglichkeit einer diagnostischen Minilaparoskopie bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Klüver A, Dr. med., Charakterisierung der Genexpression des Humanen Ureatransporters HUT11 im Vergleich zu der eines Adipozytenmarkers in humanen Osteoblasten und in einer immortalisierten Zelllinie. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Meraikib B, Dr. med., Glucocorticoid-mediated gene regulation, auto-regulation and interaction with the biogenic amine serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) in epithelial and immune cells: Possible significance in the therapy of inflammatory bowel disease. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Rädisch C, Dr. med., Einfluss einer Substitutionsbehandlung mit rekombinantem menschlichem Wachstumshormon auf den Fettstoffwechsel unter besonderer Berücksichtigung von Lp(a) und auf das Schlafverhalten bei erwachsenen Patienten mit erworbenem Wachstumshormonmangel. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Schaefer G, Dr. med., Panikstörung und Temporallappenepilepsie – Untersuchungen zur Differentialdiagnose. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Schaper D, Dr. med. dent., Expression von Komponenten des IGF-Systems im zirrhotischen Lebergewebe von Patienten mit viral-induzierter und nutritiv-toxischer Leberzirrhose. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Schmidt E, Dr. med., Expression von MEPE in Abhängigkeit von der Differenzierung in der Osteosarkomzelllinie HOS 58 und in primären humanen Osteoblasten. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Schütte C, Dr. med., Messung der intestinalen Permeabilität bei Patienten mit Morbus Crohn. Dissertation Universität Göttingen 2005.

El-Armouche H, Dr. med., Einfluss des Immunsuppressivums Cyclosporin A und des Nucleosidanalogs Ribavirin auf Apoptose und Zellzyklus-Verhalten von Hepatischen Sternzellen (HSC) – Der Transkriptionsfaktor NF-kappa-B als beeinflussender Faktor auf Apoptose und Zellzyklus. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Müller T, Dr. med., Glucocorticoide als Differenzierungsfaktoren für mononukleäre Phagozyten der Ratte – Induktion des Makrophagen-assoziierten Antigens ED2 in kultivierten Blutmonozyten und unreifen, gewebständigen Makrophagen durch Dexamethason. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Roßbach C, Dr. med., Metabolische Untersuchungen zum Glukosestoffwechsel und zur GLP-1-Freisetzung bei Zirrhosepatienten mit transjugulärem intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS). Dissertation Universität Göttingen 2004.

Schenk U, Dr. med., Klinische Studie über den Einfluss von Hülsenfrüchten auf den postprandialen Glukoseverlauf bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Awuah D, Dr. med., Charakterisierung von polyklonalen Antisera zum Nachweis des „ATP-binding cassette“ (ABC)-Transporters UMAT in Rattenhepatozyten. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Baumhoer D, Dr. med., Expression des CXC-Chemokins IP-10 in malignen Keimzell-tumoren des Hodens. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Fechner C, Dr. med., Prognostische Bedeutung des Serumparameters γ -GT/ALT für das virologische und biochemische Ansprechen chronisch HCV-infizierter Patienten auf eine Therapie mit IFN-a bzw. mit IFN-a plus Ribavirin. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Klucke C, Dr. med., Der Einfluß von Interferon beta auf biologische Marker im Serum bei der primär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Lüdke T, Dr. med., Intestinales Fettsäurebindungsprotein (I-FABP) als Marker für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und Darmischämie. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Matthes N, Dr. med., Modulation von Apoptose und Zellzyklus von Hepatischen Sternzellen und Myofibroblasten durch TNF-a und TGF- β (in-vitro- und in-vivo-Studien am Rattenmodell). Dissertation Universität Göttingen 2003.

Pfaffe A, Dr. med., Knochendichte und Knochenstoffwechsel bei Patienten mit hepatischer Osteodystrophie – Einfluss von Calcium, Vitamin D3 und Pamidronat. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Schauer S, Dr. med., Pharmakokinetik von oral verabreichtem Idarubicin und seinem Hauptmetaboliten Idarubicinol. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Tauber S, Dr. med., Differentielle Regulation der CBFA1- und Osteocalcin-Genexpression in humanen Osteosarkomzellen und Osteoblasten. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Naturwissenschaftliche und andere Dissertationen (Dr. rer. nat. und andere) | Doctorate Theses (Dr. rer. nat. and Others)

Cimica, Velasco, Dr. rer. nat., Serial analysis of gene expression of rat liver regeneration by oval hepatic stem cells. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Novosyadlyy Ruslan, Dr. rer. nat., Expression and Regulation of the Insulin-like Growth Factor Axis Components in Rat Liver Myofibroblasts. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Tron, Kyrylo, Dr. rer. nat., Molecular mechanisms of the cytokine-dependent induction of the heme oxygenase -1 gene: in vivo and in vitro studies. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Wissenschaftliche Tagungen | Scientific Meetings

14.-15.10.2003, 3rd Congress of the European Chapter of the American College of Nutrition, Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie, Göttingen

21.-22.11.2003, Herbsttagung der Norddeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie e.V., Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie, Nörten-Hardenberg

26.-27.01.2007, 23. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (GASL), Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie, Göttingen

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

Editorial Board (Prof. Ramadori):

Laboratory Investigation

BMC

Mitgliedschaften (Prof. Ramadori):

DGVS, GASL, AASLD, AGA, ASCO, ACCR

Universitäre Gremien | University Boards

Prof. Ramadori

Studienkommission

Ethikkommission

Arzneimittelkommission

Klinikkonferenz

Forschungskommission

Fachgutachtertätigkeit | Function as Expert Consultant**Prof. Ramadori**

Deutsche Forschungsgemeinschaft
MRC
NIH, Hongkong Singapore
Italian Cancer Society
Wellcome Trust

**Internationale wissenschaftliche Kooperationen
International Scientific Cooperations**

Prof. Gasbarrini, Gemelli Klinik, Rom, Italien
Prof. Columbano, Toxikologisches Institut, Cagliari, Italien
Prof. Kowalsky, Semmelweis Universität, Budapest, Ungarn

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Frauenförderung, Forschungsförderungsprogramm 2004, mehrere Projekttitel, Sigelkowitz Heide
Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2004, Differentielle Genexpression in unterschiedlichen Abschnitten des Colons; Normalgewebe im Vergleich zu verschiedenen Tumoren und entzündlichen Darmerkrankungen, Cameron Silke
Schwerpunktförderung, Forschungsförderungsprogramm 2003, Molekulare Mechanismen der Hepatokarzinogenese, Scharf Jens-Gerd

Multizentrische Studien | Multicenter Studies**Crohn/Colitis**

Precise 2, ICON, Prof. Ramadori, läuft noch
Precise 3, ICON, Prof. Ramadori, läuft noch
Precise 4, ICON, Prof. Ramadori, läuft noch
Crohn's Disease European Registry, Schering, Prof. Ramadori, läuft noch

Diabetes/Fettstoffwechsel

Modified Release Nicotinic Acid in Dyslipidemia, EMR 64300-001, Merck, Prof. Ramadori, bis 4/2005
Predictive, Novo Nordisk, Prof. Ramadori, 6/2005
Nikotinsäure bei metabolischem Syndrom, Merck, Prof. Ramadori, läuft an

Leber

NV 15908: An extension protocol to evaluate the long-term effects of treatment with Peginterferon alfa-2a or Roferon for patients with chronic hepatitis C in original, Studies NV15495, NV 15496 and NV 15497, Roche, Prof. Ramadori, läuft noch
M78014 Vergleich der Wirksamkeit einer Behandlung der HCV-Genotyp-1 positiven chronischen Hepatitis C mit pegyliertem Interferon alpha a-2 kombiniert mit Ribavirin für 48 oder 72 Wochen bei vorbehandelten Patienten, Roche, Prof. Ramadori, läuft noch
PRAMA (Randomisierte, multizentrische, partiell placebokontrollierte Phase IIb Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Amantadinsulfat versus Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie), Roche, Prof. Ramadori, läuft noch

Kolorektales Karzinom

Crystal: Open, randomized, controlled, multicenter phase II study comparing 5-FU/FA plus irinotecan plus cetuximab versus 5-FU/FA plus irinotecan as first line treatment for epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal cancer, Merck, Prof. Ramadori, läuft noch

Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)

SHORT (12 months) versus long (36 months) duration adjuvant treatment with the tyrosine kinase inhibitor IMATINIB MESYLATE of operable GIST with high risk for recurrence: a randomized phase II study (CST 1571 BF 103), NOVARTIS, Prof. Ramadori, läuft noch

Firmenkooperationen | Industrial Cooperations

Novartis, Basel
Astra, Wedel
Roche, Grenzach-Wyhlen
Merck, Darmstadt