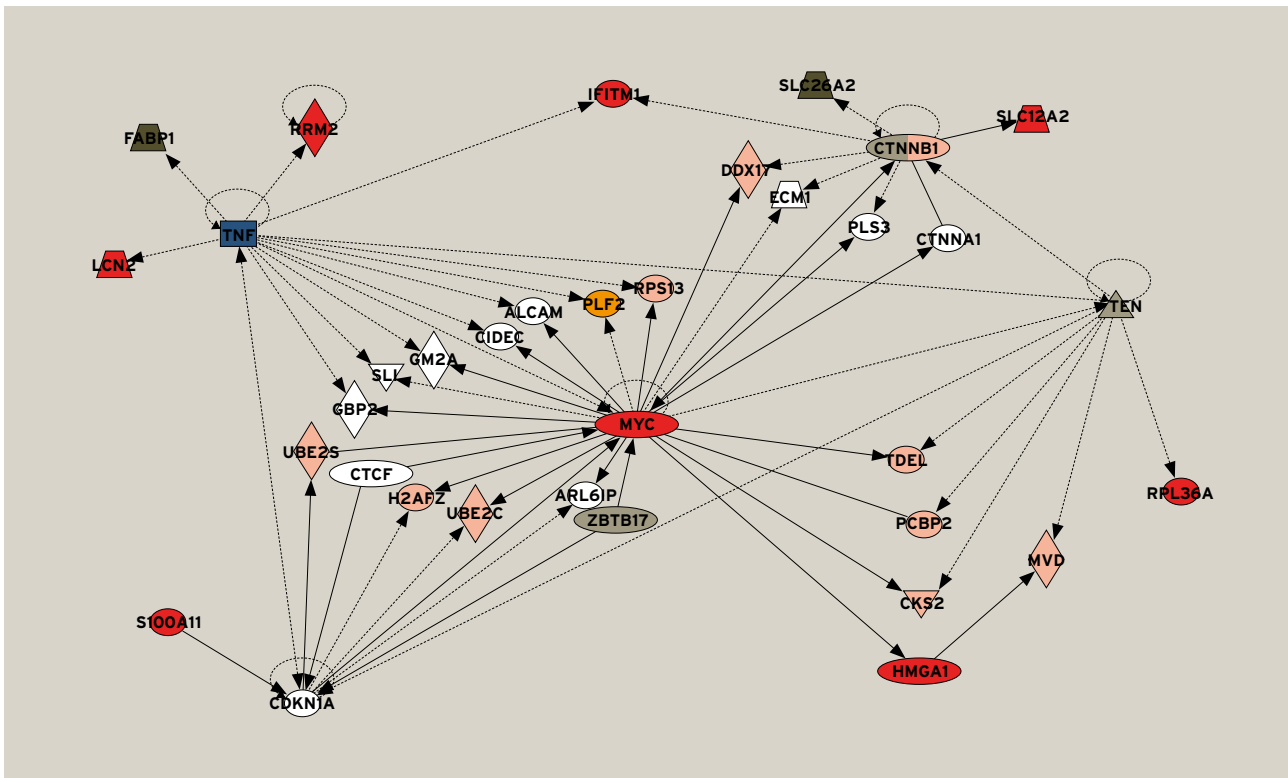


Zentrum Chirurgie - Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie Centre for Surgery - Department of General and Visceral Surgery



Forschungsschwerpunkte Research Foci

- ▷ Experimentelle Laparoskopie
 - ▷ Optimierungsstrategien für den klinischen Einsatz der Leberzelltransplantation
 - ▷ Hereditäres Krebs syndrome und Molekulargenetik des Rektumkarzinoms als Grundlage der Responseprädiktion
 - ▷ Ursache und Therapie von Narbenhernien
 - ▷ Untersuchungen zur Funktion eines variablen Immunrezeptors auf neutrophilen Granulozyten
- ▷ Experimental Laparoscopy
 - ▷ Liver Regeneration and Hepatic Stem Cells for Cell Transplantation
 - ▷ Hereditary Cancer Syndrome, Molecular Genetics of Gastrointestinal Tumours and Response Prediction of Rectal Cancer
 - ▷ Pathogenesis and Therapy of Incisional Hernia
 - ▷ Expression of variable immunoreceptors by neutrophil granulocytes



Abteilungsdirektor **Head of Department**

Prof. Dr. med. Heinz Becker

Kontaktdaten **Contact**

Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie
 UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN
 Robert-Koch-Straße 40, D-37075 Göttingen
 Telefon +49-551 / 39-6104, Fax +49-551 / 39-6106
 chirurgie@med.uni-goettingen.de
 www.chirurgie-goettingen.de

Hochschullehrer/innen **Professors and Lecturers**

+49-551 /

Becker, Heinz	Prof. Dr. med.	hbecker@chirurgie-goettingen.de	39-6104
Ghadimi, B. Michael	Prof. Dr. med.	mghadim@gwdg.de	39-8700
Langer, Claus	Apl.-Prof. Dr. med.	clanger@chirurgie-goettingen.de	39-9755
Leister, Ingo (bis 30.6.08)	PD Dr. med.	ileiste@chirurgie-goettingen.de	
Müller-Dornieden, Annegret	Apl.-Prof. Dr. med.	a.mueller@chirurgie-goettingen.de	39-6736
Beham, Alexander (seit 1.5.07)	PD Dr. med.	abeham@chirurgie-goettingen.de	39-22952

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen **Other Group Leaders**

König, Sarah	PD Dr. med.	sarah.koenig@medizin.uni-goettingen.de	39-8977
Krause, Petra	Dr. rer.nat.	pkrause@chirurgie-goettingen.de	39-22612
Liersch, Torsten	PD Dr. med.	tliersc@gwdg.de	39-5842
Grade, Marian	Dr. med.	mgrade@mail.nih.gov	39-22619
Aiman, Obed	Prof. Dr.med.	aobed@chirurgie-goettingen.de	39-12296
Rüschhoff, Josef	Prof. Dr. med.	rueschoff@patho-nordhessen.de	0561-50042100
Lorf, Thomas	PD Dr. med.	tlorf@med.uni-goettingen.de	39-22412

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

- ▷ Darstellung und Quantifizierung 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, welche in die Regulierung der Plasminaktivierung eingreifen (z.B. Aprotinin), in ihren Auswirkungen auf das Mesothel untersucht.

1. 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 on 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 bowel 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 have 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 co-

lon carcinoma cells are evaluated after application of antibodies, cytokines and mediators which are able to influence the plasmin activating system.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. rer. nat. P. Krause

PD Dr. med. I. Leister

Dr. med. P. Schüler

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. med. L. Füzési., Abteilung Gastroenteropathologie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

Prof. Dr. med. C. N Gutt, Abteilung Allgemeinchirurgie, Universität Heidelberg

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

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Leister I, Becker H (2006) [Relaparoscopy as an alternative to laparotomy for laparoscopic complications]. *CHIRURG*, 77(11): 986-97.

Leister I, Becker H (2006) Grundlagen der minimalinvasiven Chirurgie. In: Becker, Encke, Röher (Hg.) *Viszeralchirurgie*. Urban & Fischer Verlag, München, 159-178.

Leister I, Becker H (2006) Leistenhernie - endoskopische Verfahren. In: Becker, Encke, Röher (Hg.) *Viszeralchirurgie*. Urban & Fischer Verlag, München, 257-266.

Leister I, Becker H (2006) Leistenhernie - endoskopische Verfahren. In: Becker, Encke, Röher (Hg.) *Viszeralchirurgie*. Urban & Fischer Verlag, München, 257-266.

2. Optimierungsstrategien für den klinischen Einsatz der Leberzelltransplantation

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 Zelltherapieverfahren 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 kommen insbesondere Krankheiten mit nur geringem Leberschaden wie angeborene Stoffwechseldefekte (wie z.B. idiopathische Hyperbilirubinämie, Defekte der Harnstoffsynthese, Faktor VII-Defizienz und familiäre Hypercholesterinämie) in Betracht. Spenderleberzellen integrieren nach Infusion über das Pfortadersystem in ein weitgehend intaktes Lebergerüst und haben dort, je nach zusätzlicher Stimulation bzw. Konditionierung der Empfängerleber, 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:

- ▷ Die Spenderzellen werden vor der Transplantation vermehrt und/oder auf die Integration und Proliferation im Empfängerparenchym vorbereitet. Die proliferierenden Hepatozyten nehmen dabei Eigenschaften von hepatischen Vorläuferzellen an. Alternativ wird das therapeutische Potential von in vivo generierten Leberstammzellen nach Transplantation 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.

Es konnten bereits effektive Techniken zur Leberzelltransplantation mit anschließender Organrepopulation im Rattenmodell entwickelt werden. Als wirksamer konditionierender Stimulus kamen das Alkaloid Retrorsin (Blockierung der endogenen Leberzelleilung) oder die selektive, perkutane Leberbestrahlung als Vorbehandlung der Empfängerleber zur Anwendung. In Kooperation mit Prof. Irmelin Probst wurde das ‚Stammzellpotential‘ adulter Hepatozyten *in vitro* und *in vivo* untersucht.

2. Strategies to optimize clinical protocols of hepatocyte 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 largely 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. At present very little is known about the *in vivo* growth- and differentiation potential of transplanted hepatic precursor cells.

The aim of this project is to transplant adult hepatocytes as well as *in vitro* and *in vivo* generated precursor cells into a rat model. Growth behaviour, differentiation and interaction with endogenous cells via surface adhesion molecules and matrix components, and re-expression of differentiation markers will be utilised as a means to track their fate. The central question is whether, and to what extent, adult and precursor cells display a potential to repopulate the recipient liver under a stimulus (pre-conditioning with either retrorsine, irradiation, selective portal ischemia, partial hepatectomy or a combination of treatment measures), and which future strategies may result for controlled cell or tissue replacement with the intention of optimising liver cell transplantation.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. med. S. König

Dr. rer. nat. P. Krause

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. rer. nat. Irmelin Probst, Abteilung Biochemie I, Universitätsmedizin Göttingen

PD Dr. med. Hans Christiansen, Dr. rer. nat. Margret Rave-Fränk, Prof. Clemens F. Hess, Abteilung Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. rer. nat. Bruno Christ, Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle

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

Drittmittelförderung Funding

Cytonet GmbH & Co. KG, Weinheim

Ausgewählte Publikationen Selected PublicationsKoenig S, Krause P, Schmidt TK, Rave-Frank M, Rothe H, Hermann RM, Becker H, Hess CF, Christiansen H (2008): Irradiation as preparative regimen for hepatocyte transplantation results in prolonged cell cycle block. *Int J Radiat Biol*, 84:285-298Koenig S, Aurich H, Schneider C, Schaeffner I, Krause P, Becker H, Christ B (2007): Zonal expression of hepatocytic marker enzymes during liver repopulation. *Histochem Cell Biol* 128:105-114Koenig S, Krause P, Becker H, Probst I (2006): Zonal hierarchy of differentiation markers and nestin expression during oval cell mediated liver regeneration. *Histochem Cell Biol* 126:723-734Christiansen H*, Koenig S*, Krause P, Hermann RM, Rave-Frank M, Proehl T, Becker H, Hess CF, Schmidberger H (2006): External beam radiotherapy as preparative regimen for hepatocyte transplantation following partial hepatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65, 509-516 *equal authorshipKoenig S, Krause P, Drabent B, Schaeffner I, Christ B, Schwartz P, Unthan-Fechner K, Probst I (2006): The expression of mesenchymal, neural and haematopoietic stem cell markers in adult hepatocytes proliferating in vitro. *J Hepatol* 44:1115-1124

3. Hereditäres Krebsyndrom und Molekulargenetik des Rektumkarzinoms als Grundlage der Responseprädiktion

Hereditäres Krebsyndrom

Das kolorektale Karzinom stellt eine der häufigsten Karzinomentitäten dar. Bei den vererbaren kolorektalen Karzinomen steht das autosomal dominant vererbare HNPCC-Syndrom (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer) 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 von Mutationen des Mismatch-Repairsystems verändert exprimiert werden.

Molekulargenetik des Rektumkarzinoms als Grundlage der Responseprädiktion

Weiterhin untersucht diese Projektgruppe die grundlegenden Mechanismen der kolorektalen Karzinogenese bzw. der Tumorprogression. 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 für Sequenzgewinne 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 Tumortherapie zu etablieren, welche im Rahmen eines interdisziplinären Projektes untersucht wird (Klinische Forschergruppe 179, Biologische Grundlagen individueller Tumor Response bei Patienten mit Rektum-Karzinom).

3. 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 as HNPCC or Lynch-I syndrome, whereas families in which extra-colonic carcinoma have occurred, are classified as 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 specifically informing family members 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 rectal cancer as a basis for response prediction

In order to analyze the genetic basis of colorectal carcinogenesis, colorectal tumours were screened using CGH (comparative genomic hybridization). 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 technology, 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. This goal is also pursued in the scope of an interdisciplinary research effort (Clinical Research Group 179: Biological Basis of Individual Tumor Response in Patients with Rectal Cancer)

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. med. B.M. Ghadimi

Dr. med. M. Grade

Dr. med T. Liersch

Prof. Dr. med. A. Müller-Dornieden

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, Pathologie Nord-Hessen

Drittmittelförderung Funding

Klinische Forschergruppe 179, Biologische Grundlagen individueller Tumor Response bei Patienten mit Rektum Karzinom

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Grade M, Ghadimi BM, Varma S, Simon R, Wangsa D, Barenboim-Stapleton L, Liersch T, Becker H, Ried T, Difilippantonio MJ (2006) Aneuploidy-dependent massive deregulation of the cellular transcriptome and apparent divergence of the Wnt/beta-catenin signaling pathway in human rectal carcinomas. *CANCER RES*, 66(1): 267-82.

Liersch T, Langer C, Ghadimi BM, Kulle B, Aust DE, Baretton GB, Schwabe W, Häusler P, Becker H, Jakob C (2006) Lymph node status and TS gene expression are prognostic markers in stage II/III rectal cancer after neoadjuvant fluorouracil-based chemoradiotherapy. *J CLIN ONCOL*, 24(25): 4062-8.

HNPCC Consortium G, Müller A, Beckmann C, Westphal G, Bocker Edmonston T, Friedrichs N, Dietmaier W, Brasch FE, Kloor M, Poremba C, Keller G, Aust DE, Fass J, Büttner R, Becker H, Rüschoff J (2006) Prevalence of the mismatch-repair-deficient phenotype in colonic adenomas arising in HNPCC patients: results of a 5-year follow-up study. *INT J COLORECTAL DIS*, 21(7): 632-41.

Grade M, Hörmann P, Becker S, Hummon AB, Wangsa D, Varma S, Simon R, Liersch T, Becker H, Difilippantonio MJ, Ghadimi BM, Ried T (2007) Gene expression profiling reveals a massive, aneuploidy-dependent transcriptional deregulation and distinct differences between lymph node-negative and lymph node-positive colon carcinomas. *CANCER RES*, 67(1): 41-56.

Fietkau R, Rödel C, Hohenberger W, Raab R, Hess C, Liersch T, Becker H, Wittekind C, Hutter M, Hager E, Karstens J, Ewald H, Christen N, Jagoditsch M, Martus P, Sauer R, Rectal Cancer Study Group G (2007) Rectal cancer delivery of radiotherapy in adequate time and with adequate dose is influenced by treatment center, treatment schedule, and gender and is prognostic parameter for local control: results of study CAO/ARO/AIO-94. *INT J RADIAT ONCOL*, 67(4): 1008-19.

Rödel C, Liersch T, Hermann RM, Arnold D, Reese T, Hipp M, Fürst A, Schwella N, Bieker M, Hellmich G, Ewald H, Haier J, Lordick F, Flentje M, Sülberg H, Hohenberger W, Sauer R (2007) Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J CLIN ONCOL*, 25(1): 110-7.

Müller A, Zielinski D, Friedrichs N, Oberschmid B, Merkelbach-Bruse S, Schackert HK, Linnebacher M, von Knebel Doeberitz M, Büttner R, Rüschoff J (2008) Reduced mRNA expression in paraffin-embedded tissue identifies MLH1- and MSH2-deficient colorectal tumours and potential mutation carriers. *VIRCHOWS ARCH*, 453(1): 9-16.

Camps J, Grade M, Nguyen QT, Hörmann P, Becker S, Hummon AB, Rodriguez V, Chandrasekharappa S, Chen Y, Difilippantonio MJ, Becker H, Ghadimi BM, Ried T (2008) Chromosomal breakpoints in primary colon cancer cluster at sites of structural variants in the genome. *CANCER RES*, 68(5): 1284-95.

Garman KS, Acharya CR, Edelman E, Grade M, Gaedcke J, Sud S, Barry W, Diehl AM, Provenzale D, Ginsburg GS, Ghadimi BM, Ried T, Nevins JR, Mukherjee S, Hsu D, Potti A (2008) A genomic approach to colon cancer risk stratification yields biologic insights into therapeutic opportunities. *P NATL ACAD SCI USA*, 105(49): 19432-7.

Rödel C, Arnold D, Hipp M, Liersch T, Dellas K, Iesalnieks I, Hermann RM, Lordick F, Hinke A, Hohenberger W, Sauer R (2008) Phase I-II trial of cetuximab, capecitabine, oxaliplatin, and radiotherapy as preoperative treatment in rectal cancer. *INT J RADIAT ONCOL*, 70(4): 1081-6.

4. 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 mittels Rasterelektronenmikroskop ultrastrukturell 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 im Vergleich zu einem anderen etablierten Kunststoffnetz (Biomesh®-P) hinsichtlich der Schrumpfung der Netze, Beeinträchtigung des körperlichen Wohlbefindens, Bauchwandbeweglichkeit nach Operation, Rate lokaler Wundkomplikationen sowie Rezidivquote getestet.

4. 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 of patients with and without post-operative incisional hernia in regard 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

Prof Dr. med. C. Langer

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. Brunner, Abteilung Medizinische Statistik, Universitätsmedizin Göttingen Prof. Dr. Füzesi, Abteilung Gastroenteropathologie, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. Grabbe, Abteilung Diagnostische Radiologie, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. Günther, Abteilung Immunogenetik, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. Herken, Abteilung Histologie, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. Probst, Abteilung Biochemie I, Universitätsmedizin Göttingen

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Langer C, Becker H (2006) [Treatment of abdominal wall defects, including abdominal relaxation]. *CHIRURG*, 77(5): 414-423.

Langer C, Becker H, Liersch T (2007) Bauchwandhernien. *Allgemeine und Viszeralchirurgie update*, 3: 217-236.

Fricke M, Langer C, Brunner E, Sakai LY, Füzesi L, Reinhardt DP, Quondamatteo F (2008) Fibrillin-1 in incisional hernias: an immunohistochemical study in scar and non-scar regions of human skin and muscle fasciae. *J ANAT*, 212(5): 674-85.

5. Untersuchungen zur Funktion eines variablen Immunrezeptors auf neutrophilen Granulozyten

Neutrophile Granulozyten werden zum angeborenen Immunsystem gezählt und sind die ersten Zellen am Ort eines inflammatorischen Geschehens. Sie haben die Fähigkeit, spezifische molekulare Muster invasiver Pathogene durch invariante Rezeptoren zu erkennen. In unseren Vorarbeiten konnten wir die Expression und Funktionsfähigkeit eines variablen Immunrezeptors auf der molekularen Basis eines T-Zell Rezeptors in einer Subpopulation von neutrophilen Granulozyten nachweisen. Diese Erkenntnis ist ein ganz neuer Aspekt für das Verständnis des neutrophilen Granulozyten und dessen Rolle im angeborenen Immunsystem. Die Existenz eines variablen Immunrezeptors auf neutrophilen Granulozyten wirft die Frage auf, wie die Eigen- bzw. Fremderkennung in diesen Zellen konditioniert wird. Weiterhin sind die durch Aktivierung des T-Zellrezeptors regu-

lierten Gene in neutrophilen Granulozyten völlig unbekannt. Ziel der beantragten Forschungsarbeiten ist es daher, zum einen zu untersuchen, auf welcher Stufe der Granulopoese der Rezeptor erstmals exprimiert wird und ob eine Elimination von „eigenerkennenden“ Granulozyten durch Apoptose stattfindet sowie zum Anderen die Genexpression nach Aktivierung zu evaluieren. Diese Arbeiten werden grundlegend zum Verständnis der Funktion der TCR positiven neutrophilen Granulozyten und somit zu einem neuen Verständnis der angeborenen Immunantwort beitragen.

5. Expression of variable immunoreceptors by neutrophil granulocytes

Neutrophil granulocytes are cells of the innate immune system and are regularly the first cells at a site of infection. They recognize pathogens by pattern recognition of invariant receptors. Our recent work provided evidence for variable immunoreceptors on a subpopulation of granulocytes. The existence of these variable immunoreceptors implicates the possibility that auto aggressive cells are generated. The processes and sites of recognition and subsequent elimination of these autoimmune cells are completely unknown.

Therefore we assess the expression of variable immunoreceptors of myeloid progenitors and evaluate subsequently the elimination of autoimmune granulocytes within the bone marrow and thymus.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. med. A. Beham

Kooperationen Cooperations

Dr. Kerstin Püllmann, Abteilung Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Medizinische Hochschule Hannover

PD. Dr. Raddatz, Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie, Universitätsmedizin Göttingen,

Dr. Schwyer, Abteilung Pathologie, Universitätsmedizin Göttingen

Dr. Saunders, Medicine, Central Clinical School, Centenary Institute of Cancer Medicine & Cell Biology, Sydney, Australia

Dr. Wessels, Abteilung Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Wolfgang Dr. Kaminski, Institut für Klinische Chemie, Universität Heidelberg Campus Mannheim

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Puellmann, K., et al. From the cover: A variable immunoreceptor in a subpopulation of human neutrophils. *Proc Natl Acad Sci* 103, 14441-14446 (2006).

Puellmann, K., Beham, A.W. & Kaminski, W.E. Cytokine storm and an anti-CD28 monoclonal antibody. *The New England journal of medicine* 355, 2592-2593; author reply 2593-2594 (2006).

Püllmann, K., et al. Inhibition of Apoptosis reduces Immunogenic Potential of Adenoviral Treated Syngeneic Livers Grafts. *Transplantation* 82, 1377-1382 (2006).

Anhang Appendix

Habilitationen

Stöhr G, Die near total Splenektomie eine neue chirurgische Therapie der Kugelzellanämie. Habilitation Universität Göttingen 2007.

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

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

Heidemann K, Dr. med., Immunkompetenz nach Milzoperationen und Pneumokokkenimpfungen bei hereditärer Sphärozytose. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Mohammadi A, Dr. med., In-Vitro-Untersuchung zum Wachstumsverhalten humaner Fibroblasten auf unterschiedlichen Polypropylen-Netzen. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Volker S, Dr. med., Die Bedeutung der Untersuchung des Glioblastoms im Rahmen des HNPCC (hereditary nonpolyposis colorectal cancer)-Screenings. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Pauly S, Dr. med., Stellenwert der einzeitigen operativen Peritonistherapie (Relaparotomie „on demand“). Dissertation Universität Göttingen 2007.

Philippi A, Dr. med., Entwicklung in Diagnostik und Therapie des primären Hyperparathyreoidismus. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Schneegaß B, Dr. med., In-vitro-Induktion und intraportale Transplantation mesenchymaler Stammzellen in das DPPIV(-) Rattenmodell unter Leberregenerationsbedingungen. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Schönig K, Dr. med., Standardisierte Polypropylen-Netz-Plastik der Narbenhernie in Sublay-Technik. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Ullrich S, Dr. med., Chirurgische Therapie und Prognose endokriner Pankreastumoren - Eine Analyse des Patientenkollektivs der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Göttingen von 1982 - 2004. Dissertation Universität Göttingen 2007.

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 Neutensin-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.

Wagner C, Dr. med., Das Risiko der Ersatzmagenbildung bei Gastrektomie. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Wissenschaftliche Tagungen Scientific Meetings

14. September 2006:

Satellitensymposium - Lokalisation des Rektumtumors /Hannover, Abt. Allgemein- und Viszeralchirurgie

28. bis 29. September 2007

7. Göttinger Laparoskopietage

Rektumchirurgie - Bariatriche Chirurgie - Relaparoskopie bei postoperativen Komplikationen

11. April 2008:

CAO/ARO/AIO-04-Studie: Studententreffen, Strahlenklinik Erlangen und Abt. Allgemein- und Viszeralchirurgie Göttingen

GAST-05-Studie: Initiierungstreffen, Abt. Allgemein- und Viszeralchirurgie

17. Mai 2008, Göttingen

Therapie des Rektumkarzinoms

Zwischen Standardisierung und Individualisierung

18. Juni 2008

Post-ASCO, Tumorzentrum Göttingen e.V. und Abt. Allgemein- und Viszeralchirurgie

17. Dezember 2008:

ICH/GCP-Kurs, IFS Göttingen und Abt. Allgemein und Viszeralchirurgie

Preise und Auszeichnungen Prizes and Awards

Prof. Dr. M. Ghadimi; Zimmermann Medaille 2008

Dr. Marian Grade; Aufnahme in die Exzellenz-Akademie des Lehrstuhls für Allgemein- und Viszeralchirurgie

Vortragspreis (presentation price) German Association for the Study of the Liver (GASL);

Krause P, Hosseini ASA, Dullin C, Christiansen H, Rave-Fränk M, König S (2008): Fluoreszenz-basiertes Bildgebungsverfahren (Optical Imaging) zur in vivo Dokumentation der Leberrepopulation durch transplantierte Hepatozyten. Z Gastroenterol 46, 126

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

Dr. S. König:

Representative in the field of Surgery on the program committee of the German Association for the Study of the Liver (GASL) 2006/2007-2008/2009

Fachgutachtertätigkeit Function as Expert Consultant

Prof. Dr. med. B. Michael Ghadimi

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Helmholtz Gemeinschaft

Horizon programme, Netherlands Genomics Initiative

Herausgebertätigkeit Editorial Work

Prof. Dr. med. H. Becker:

Der Onkologe

Langenbeck's Archive of Surgery

Strahlentherapie und Onkologie

Zentralblatt für Chirurgie

Prof. Dr. med. B. Michael Ghadimi

Cellular Oncology

Zentralblatt für Chirurgie

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

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

Prof. Dr. G. Auer, Karolinska Cancer Center, Stockholm, Schweden

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

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

Dr. D. Goldenberg, Garden State Cancer Center, Belleville, NJ, USA

Multizentrische Studien Multicenter Studies

Studienleitung in Göttingen Study Supervision in Göttingen

GAST - 05 (DFG-gefördert, ISRCTN35198481): Prospektiv randomisierte, multizentrische Phase II Studie: Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms (UICC II und III) im oberen Rektumdrittel (12-16 cm ab Anokutanolinie) mittels qualitätsgesicherter totaler (TME) versus partieller mesorektaler Exzision (PME) gefolgt von adjuvanter Chemotherapie (5-FU + Folsäure + Oxaliplatin), Studienleitung: Prof. Dr. H. Becker und Dr. T. Liersch, Initiierungstreffen: 11. April 2008

Studienleitung außerhalb Göttingens External Study Supervision

CAO/ARO/AIO-04: Prospektiv randomisierte, multizentrische Studie der Phase-III: Präoperative Radiochemotherapie und adjuvante Chemotherapie mit 5-Fluorouracil plus Oxaliplatin im Vergleich zu einer präoperativen Radiochemotherapie und adjuvanten Chemotherapie mit 5-Fluorouracil beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III. (Studienleitung und Sponsor: Prof. Dr. R. Sauer, Universitätsklinikum Erlangen).

InTACT-II - GeMicAn: Multizentrische Studie der Phase-II: Response Prediction durch Gen-Microarray-Analyse bei der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms UICC Stadium III (Studienleitung: PD Dr. A. Wein und Prof. Dr. W. Hohenberger, Universitätsklinikum Erlangen).

APOLLON: Offene Studie zur neoadjuvanten Behandlung mit Imatinib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromazelltumoren (GIST), die c-kit oder Platelet-derived growth factor-alpha" exprimieren (LKP: Prof. Dr. med. Th. Licht, Klinikum rechts der Isar, München)

CONKO-05: Prospektive, randomisierte, multizentrische Studie der Phase-III: Adjuvante Therapie des R0-resezierten Pankreaskarzinom mit Gemcitabin plus Erlotinib versus Gemcitabin über 24 Wochen (Studienleitung: Prof. Dr. H. Riess und PD Dr. H. Oettle, Charité Universitätsmedizin Berlin)

CONKO-06: Randomisierte, multizentrische, doppelblinde Phase-IIb-Studie mit zwei Behandlungsarmen: Additive Therapie beim R1-resezierten Pankreaskarzinom mit Gemcitabin plus Sorafinib vs. Gemcitabin plus Placebo über 12 Monate (Studienleitung: Prof. Dr. H. Riess und PD Dr. H. Oettle, Charité Universitätsmedizin Berlin)

Firmenkooperationen Industrial Cooperations

Cytonet GmbH & Co. KG, Weinheim