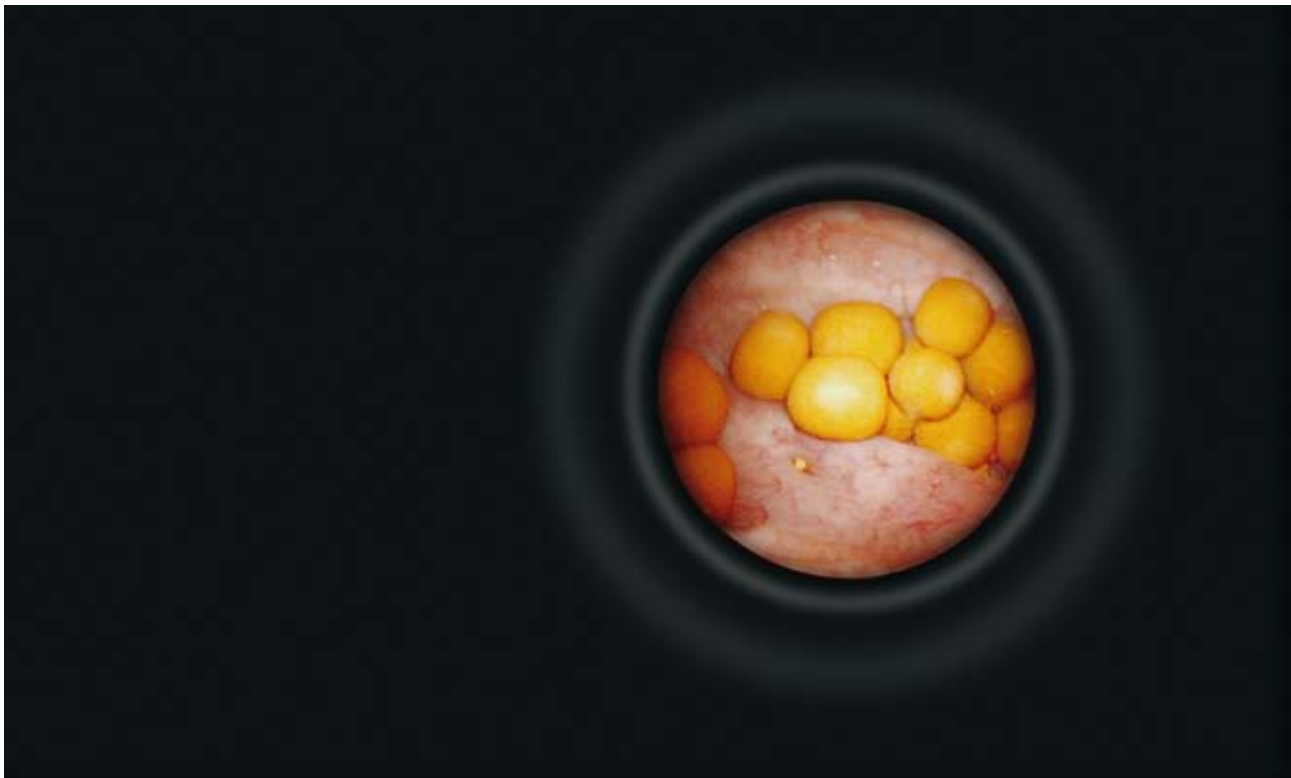


Zentrum Chirurgie - Abteilung Urologie
Centre for Surgery - Department of Urology



Forschungsschwerpunkte **Research Foci**

- ▷ Prostatakarzinom
- ▷ Strukturelle und funktionelle Blasenspeicher- und Entleerungsstörungen

- ▷ Prostate Cancer
 - ▷ Structural and Functional Bladder Storage and Voiding Dysfunction
-



Abteilungsdirektor **Head of Department**

Prof. Dr. med. Rolf-Hermann Ringert

Kontaktdaten **Contact**

Abteilung Urologie

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN

Robert-Koch-Straße 40, D-37075 Göttingen

Telefon +49-551 / 39-6166, Fax +49-551 / 39-6165

rhringert@med.uni-goettingen.de

www.urologie.uni-goettingen.de

Hochschullehrer/innen **Professors and Lecturers**

+49-551 /

Ringert, Rolf-Hermann	Prof. Dr. med.	rhringert@med.uni-goettingen.de	39-6166
Loertzer, Hagen	PD Dr. med.	hagen.loertzer@med.uni-goettingen.de	39-22641
Thelen, Paul	PD Dr. rer. nat.	pthelen@gwdg.de	39-8651

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen **Other Group Leaders**

Strauß, Arne	Dr. med.	astrauss@med.uni-goettingen.de	39-6113
Kümmel, Christoph		christoph.kuemmel@med.uni-goettingen.de	39-22636

EINLEITUNG

Die Abteilung Urologie hat die Aufgaben einer Klinik der Maximalversorgung für den Raum Südniedersachsen. Hinzu kommen Aufgaben in der Forschung und in der medizinischen Ausbildung von Studenten. Schwerpunkte der Krankenversorgung sind die Behandlung von Tumorerkrankungen und die Behandlung urogenitaler Erkrankungen in Kindesalter. Diese Schwerpunkte spiegeln sich auch in der wissenschaftlichen Ausrichtung der Klinik wider.

Die Erkrankungen des Mannes in seiner Reproduktionsphase und im Alter stellen in ambulanter und stationärer Behandlung einen weiteren Schwerpunkt dar. Aus einem durch die Europäische Union geförderten Forschungsprojekt sind wertvolle Ergebnisse zur Wirkung von hormonähnlichen Pflanzeninhaltsstoffen (Phyto-Östrogene) hervorgegangen, auf deren Grundlage *in vitro* und *in vivo* neue Therapiestrategien insbesondere des sogenannten hormonrefraktären Prostatakarzinoms entwickelt werden.

Blasenspeicher- und Entleerungsstörungen sowie chronische, Blasen-assoziierte Schmerzsyndrome im kleinen Becken bilden einen weiteren Schwerpunkt der klinisch orientierten Forschung der Abteilung. Untersuchungen in diesem Bereich beziehen sich sowohl auf neue Applikationsformen wie die intravesikale Instillation von Substanzen als auch den Einsatz neuer Medikamente im Rahmen von Multicenterstudien.

Im Sinne der multimodalen Therapie werden alle gängigen Behandlungsverfahren zur Therapie der Urolithiasis vorgehalten. Effektivität und differenzierter Einsatz der unterschiedlichen Methoden sind Bestandteil der klinischen Forschung in diesem Bereich.

PREFACE

The Department of Urology focuses on patient care, providing maximal urological care for the catchment area of Southern Lower Saxony. Furthermore, several research activities are conducted and medical teaching is performed. The medical care focuses on therapies of all relevant urological cancers, treatment of paediatric urological malformations and diseases. These areas of medical care are reflected in the scientific research of the department.

A further research focus deals with diseases of men in their reproductive phase as well as those of aging males. A EU-funded research project has resulted in important findings regarding the role of phytoestrogens for the suppression of prostate carcinoma growth.

Other foci of our clinical research are bladder storage and voiding dysfunction as well as chronic pelvic pain syndrome. Main topics in this field are the evaluation of new ways of drug administration (topical therapy by bladder instillation) and the participation in multicenter trials evaluating new substances.

For the purpose of stone treatment the department provides all contemporary devices. Efficacy and the differential implementation of the various methods are components of our clinical research in this field.

1. Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung des Mannes und das metastasierte Prostatakarzinom stellt die zweithäufigste Todesursache bezogen auf Krebserkrankungen bei Männern dar. Verfahren der komplementären und alternativen Medizin wie die Verwendung von Wirkstoffen pflanzlichen Ursprungs (Phyto-Östrogene) können diesen Patienten neue Therapieansätze eröffnen. Phyto-Östrogene ermöglichen einen hormonellen Zugang zu den Steroidhormon-Signalübermittlungen trotz eines entarteten Rezeptorbesatzes der Prostatakarzinomzellen im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung.

Ziel unserer Forschungsaktivitäten ist es, Wirkstoffe zu identifizieren, die über definierte Signalwege tumorpräventive Eigenschaften aufweisen und neue, weitgehend nebenwirkungsarme Therapieoptionen bieten. In Zellkultur- und Mausmodellen haben wir Histondeacetylase-Inhibitoren, sowie Phyto-Östrogene auf ihre wachstumshemmenden Eigenschaften untersucht. Expressionsanalysen dienen dabei der Aufschlüsselung von Wirkmechanismen und Signalketten.

Wir konnten zeigen, dass sowohl Histondeacetylase-Inhibitoren, als auch die Phyto-Östrogene Silibinin und Tectorigenin *in vitro* und *in vivo* proliferationshemmend auf das Prostatakarzinom wirken. Damit einhergehend wurde das aberrante Expressionsprofil von Prostatakarzinomzellen für wesentliche Faktoren wieder auf das Normalmaß zurückgeführt. Dabei handelt es sich z. B. um den Androgenrezeptor und seine Koaktivatoren, die IGF-Achse, die Telomeraseaktivität und den pro-apoptotischen MMP-Inhibitor TIMP-3. Unsere aktuelle Forschung fokussiert insbesondere auf die Wirkmechanismen der verschiedenen Stoffe. Hierzu kommen Expressionsanalysen und Verfahren der RNA-Interferenz zum Einsatz. In Zusammenarbeit mit der Abteilung Radiotherapie und Radioonkologie wird die Wirkung von Histondeacetylase-Inhibitoren hinsichtlich Strahlensensibilisierung von Tumorzellen untersucht. Neuere Studien befassen sich mit dem Einsatz des selektiven Hemmstoffes des mTOR-Signalwegs Tensirolimus für das Prostatakarzinom.

1. Prostate Cancer

Prostate cancer is the most frequent diagnosed malignancy in men and metastatic prostate cancer represents the second leading cause of mortality. However, procedures of complementary and alternative medicine applying plant derived agents (phytochemicals, mostly phytoestrogens) reveal new therapeutic approaches for those patients. Such phytoestrogens allow hormonal access to steroid hormone signalling even in progressed disease when hormone receptors are aberrantly expressed.

The objectives of our research are new agents devoid of unwanted side effects that operate via defined signalling pathways. We showed that histone deacetylase inhibitors as well as phytoestrogens silibinin and tectorigenin inhibited proliferation of prostate can-

cer in vitro and in vivo. Concomitantly, the aberrant expression profile for signature genes in prostate cancer cells returned to a normal level, i.e. in case of the androgen receptor and its co-activators, the IGF-axis, telomerase activity and pro-apoptotic MMP-inhibitor TIMP-3. Our recent activities predominantly focus on the mode of action of these agents. Therefore we apply expression analyses and new techniques of RNA interference. In cooperation with the Department for Radiotherapy and Radiooncology we investigate the potential of histone deacetylase inhibitors to sensitise tumour cells for radiation therapy. More recent studies include investigations in mouse models on the potential of Tensirolimus, a selective inhibitor of mTOR signalling as an option in prostate cancer treatment regimen.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. rer. nat. Paul Thelen

Dr. med. Arne Strauss

PD Dr. med. Hagen Loertzer

Christoph Kümmel

Kooperationen Cooperations

PD Dr. rer. nat. Peter Burfeind, Abteilung Humangenetik, Universitätsmedizin Göttingen

PD Dr. med. Stefan Schweyer, Abteilung Pathologie, Universitätsmedizin Göttingen

PD Dr. med. Silvia Obenauer, Abteilung Diagnostische Radiologie, Universität Göttingen

Dr. rer. nat. Silke Kaulfuß, Abteilung Humangenetik, Universitätsmedizin Göttingen

PD Dr. med. Andrea Hille, Abteilung Radiotherapie und Radioonkologie, Universität Göttingen

PD Dr. med. Hans Christiansen, Abteilung Radiotherapie und Radioonkologie, Universität Göttingen

Prof. Dr. med. Nikolas von Ahsen, Abt. Klinische Chemie, Universität Göttingen

Prof. Dr. rer. nat. Wolfgang Schulz, Abt. Urologie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Prof. Dr. med. Bernd Wullich, Urologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

Prof. Dr. rer. nat. Gerhard Unteregger, Experimentelle Urologie und Molekulare Zellbiologie, Klinik für Urologie und Kinderurologie Universitätsklinikums, Homburg/Saar

Drittmittelförderung Funding

Mittelgeber, Förderprogramm, Laufzeit in Jahren z.B. 2000-2002

Deutsche Krebshilfe (Thelen, Burfeind, Schweyer, Obenauer) „Der Einfluss des Phyto-Östrogens Tectorigenin auf das Insulin-like-Growth-Factor-System im Prostatakarzinom“ 2008 - 2011

Horst-Müggenburg-Stiftung und Gerhard-Müggenburg-Stiftung (Thelen, Burfeind, Schweyer) „Erprobung von Präventionsstrategien und Therapien des Prostatakarzinoms mit Wirkstoffen pflanzlichen Ursprungs am TRAMP-Mausmodell“ 2005 - 2009

Institut Danone (Thelen, Loertzer, Strauss) „Kann von sekundären Pflanzenstoffen, wie den östrogenartigen Isoflavonen, eine Prävention oder sogar eine Therapie für das Prostatakarzinom ausgehen?“ 2009 - 2010

Fa. Wyeth (Loertzer, Thelen) "Potential of Tensirolimus as prostate cancer (PCa) regimen investigated in mouse models" 2009 - 2010

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Payne SR, Serth J, Schostak M, Kamradt J, Strauss A, Thelen P, Model F, Day JK, Liebenberg V, Morotti A, Yamamura S, Lograsso J, Sledziewski A, Semjonow A: DNA methylation biomarkers of prostate cancer: confirmation of candidates and evidence urine is the most sensitive body fluid for non-invasive detection. *Prostate*. 2009; 69(12):1257-69.

Herrmann MK, Gsänger T, Strauss A, Kertesz T, Wolff HA, Christiansen H, Vorwerk H, Hess CF, Hille A: The impact of prostate volume changes during external-beam irradiation in consequence of HDR brachytherapy in prostate cancer treatment. *Strahlenther Onkol*. 2009 Jun;185(6):397-403.

Stettner M, Kaulfuss S, Burfeind P, Schweyer S, Strauss A, Ringert RH, Thelen P: The relevance of estrogen receptor-beta expression to the antiproliferative effects observed with histone deacetylase inhibitors and phytoestrogens in prostate cancer treatment. *Mol Cancer Ther*. 2007; 6(10):2626-33.

Thelen P, Peter T, Hünermund A, Kaulfuss S, Seidlová-Wuttke D, Wuttke W, Ringert RH, Seseke F: Phytoestrogens from *Belamcanda chinensis* regulate the expression of steroid receptors and related cofactors in LNCaP prostate cancer cells. *BJU Int*. 2007; 100(1):199-203.

2.

Strukturelle und funktionelle Blasenspeicher- und Entleerungsstörungen

Funktionsstörungen des unteren Harntrakts beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten auf vielfältige Weise. Ihre Diagnostik und Behandlung ist Bestandteil des klinischen Spektrums der Abteilung Urologie. Neben der Beurteilung der Effektivität operativer Behandlungsmethoden der Harninkontinenz, liegt ein Schwerpunkt der wissenschaftlichen Tätigkeit in der Bewertung neuer medikamentöser Ansätze zur Behandlung der überaktiven Blase und der interstiellen Zystitis. Hierbei werden sowohl neue Medikationswege als auch alternative Applikationswege wie die topische Anwendung durch intravesikale Instillation oder durch EMDA (electro-motive-drug-administration) überprüft.

2.

Structural and functional Bladder Storage and Voiding Dysfunction

Lower urinary tract dysfunctions have a severe impact on quality of life in several ways. Diagnosis and treatment of these disorders is an essential part of the daily practice of this department. Besides evaluation of various surgical approaches in urinary incontinence, another focus of our scientific endeavours lies on the examination of novel drugs implemented in treatments of overactive bladder and interstitial cystitis. In this context new approaches are assessed comprising new medication formulas as well as alternative administration procedures such as topical application by intravesical instillation or by electro-motive drug administration

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. med. Hagen Loertzer

Dr. Arne Strauß

Christoph Kümmel

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Loertzer H, Ringert RH, Fechner A, Thelen P, Kümmel C, Strauß A: Vaginal pelvic repair: Always with mesh or not? *Urologe A*. 2009 Sept; 48(9): 1038-43

Hoda MR, Gauruder-Burmester A, Kümmel C, Nitzke T, Popken G: Therapie der weiblichen Belastungsinkontinenz: Endoskopische extraperitoneale Implantation des artifiziellen Blasenhalssphinkters - erste Erfahrungen, *Urologe A*, 2008 Aug;47(8):1004-8

Anhang Appendix

Habilitationen

Thelen P, Das Potenzial von Wirkstoffen pflanzlichen Ursprungs für die Therapie des Prostatakarzinoms. Habilitation Göttingen 2008.

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

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

Gninenko V, Dr. med., Komplikationen der radikalen Zystektomie unter besonderer Berücksichtigung von Patientenalter und Komorbidität. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Poßner M, Dr. med., Funktionsanalyse von NKX3.1 in der Prostatakarzinomzelllinie LNCaP mittels RNA-Interferenz. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Hünermund A, Dr. med., Effekte von *Belamcanda-chinensis*-Extrakt auf die Expression wesentlicher Faktoren beim Prostatakarzinom. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Krüger K, Dr. med., Quantitative Analyse der mRNA-Expression von TIMP-1, TIMP-2 und TIMP-3 mittels kompetitiver quantitativer RT-PCR (cqRT-PCR) und Multiplex-PCR am Beispiel des Nierenzellkarzinoms. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Peter T, Dr. med., Die Rolle der Steroidrezeptoren und ihrer Kofaktoren bei den Effekten des Belamcanda-chinensis-Extraktes auf das menschliche Prostatakarzinom. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Preise und Auszeichnungen Prizes and Awards

Paul-Mellin-Gedächtnispreis der Nordrhein-Westfälischen Gesellschaft für Urologie e. V. 2006 (Kümmel)

Carl-Posner-Preis der Berliner Urologischen Gesellschaft e.V. 2006 (Kümmel)

1. Forschungspreis des Symposiums Experimentelle Urologie 2006. (Thelen)

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

American Urological Association (Ringert)

Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion, AGUB (Loertzer)

Arbeitskreis Prävention, Umwelt und Komplementärmedizin, Akademie der Deutschen Urologen (Thelen)

Deutsche Gesellschaft für Andrologie (Ringert)

Deutsche Gesellschaft für Urologie, DGU (Loertzer, Kümmel, Strauß, Ringert)

Deutsche Krebsgesellschaft (Ringert)

Deutsches Prostatakarzinom Konsortium (Ringert, Thelen)

Deutsche Transplantationsgesellschaft, DTG (Loertzer)

European Association of Urology, EAU (Strauß, Thelen, Kümmel, Loertzer, Ringert)

European Society for Pediatric Urology (Ringert)

Deutsche Kontinenz Gesellschaft (Ringert, Loertzer, Kümmel, Strauß)

Griechisch-Deutsche Gesellschaft für Urologie (Ringert)

Member of the Examination Committee European Board of Urology (Ringert)

Mitglied Arbeitskreis Kinderurologie (Ringert)

Mitglied Arbeitskreis Bildgebende Untersuchungsverfahren in der Urologie (Ringert)

Mitteldeutsche Vereinigung für Urologie (Ringert)

Nordrhein-Westfälische Gesellschaft für Urologie (Ringert)

Société International d'Urologie (Ringert)

Südwestdeutsche Gesellschaft f. Urologie (Loertzer)

Vereinigung Ärztlicher und Zahnärztlicher Direktoren Niedersachsens (Ringert)

Vereinigung Norddeutscher Urologen (Ringert, Kümmel)

Fachgutachtertätigkeit Function as Expert Consultant

Deutsche Krebshilfe e.V., Bonn (Ringert, Thelen)

Reinhard-Nagel-Stiftung e.V., Düsseldorf (Thelen)

National University of Ireland, Dublin, Irland (Thelen)

Herausgebertätigkeit Editorial Work

Der Urologe (Prof. Ringert, Beirat)

Internationale wissenschaftliche Kooperationen / International Scientific Cooperations

Prof. J.M. Fitzpatrick, Dr. R.W.G. Watson, Department of Urology, Mater Misericordiae Hospital, University College Dublin, Irland

Prof. H. Klocker, Abteilung Urologie, Medizinische Fakultät der Universität Innsbruck, Österreich

Fakultätsinterne Förderung Internal Faculty Funding

Freistellung, Forschungsförderungsprogramm 2006, „Zentrale Mechanismen der pathologischen Miktion bei Beckenbodeninsuffizienz - eine fMRT-Studie“ (Sandra Seseke)

Multizentrische Studien Multicenter Studies

Studienleitung außerhalb Göttingens External Study Supervision

Prostatakarzinom

1. Epigenomics

Studientitel: Methylationsmarker für die Detektion von Prostatakarzinomen in Urin- und Plasmaproben, Mittelgeber: Fa. Epigenomics AG Berlin, Seattle, USA; Leiter der Studie: Dr. med. Arne Strauß; Laufzeit: Juli 2006 - März 2008

2. Algeta

Studientitel: Doppelblinde, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie mit mehrfachert Verabreichung von Alpharadin™ zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom mit skeletalen Metastasen; Mittelgeber: Algeta ASA, Oslo, Norwegen; Leiter der Studie: Dr. med. Arne Strauß; Laufzeit: ab 2009 für vier Jahre

3. HAROW-Studie

Studientitel: Versorgungssituation von Männern mit neu diagnostiziertem, lokal begrenztem Prostatakarzinom in Deutschland - eine prospektive Beobachtungsstudie, Mittelgeber: Stiftung Männergesundheit, Berlin; Leiter der Studie: Dr. med. Arne Strauß; Laufzeit: Februar 2009 - 2013 bzw. Erreichen der Patientenzahl von 5000

Nierenzellkarzinom

1. Record-2-Studie

Studientitel: Randomisierte, open label, multizentrische Phase II-Studie zum Vergleich der Sicherheit und Effektivität von Bevacizumab plus RAD001 versus Interferon alfa-2a plus Bevacizumab in der first-line-Therapie von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, Mittelgeber: Novartis AG, Basel, Schweiz; Leiter der Studie: Dr. med. Arne Strauß; Laufzeit: August 2009 - August 2012 bzw. Erreichen der Patientenzahl von 360 Patienten

2. RCC Switch Studie

Studientitel: Randomisierte, open label, multizentrische Sequenz Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und der Sicherheit einer Therapie von Sorafenib gefolgt von Sunitinib versus Sunitinib gefolgt von Sorafenib in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom, Mittelgeber: Deutsche Krebsgesellschaft, Bonn; Leiter der Studie: Dr. med. Arne Strauß; Laufzeit: Januar 2009 - 2012

Überaktive Blase

Helsinn Studie

Studientitel: Multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, prospektive Parallelgruppen-Doppelblindstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit, der Sicherheit und der Verträglichkeit drei verschiedener oraler Dosen versus Placebo an Patienten mit überaktiver Blase, Mittelgeber: Helsinn Healthcare SA, Lugano, Schweiz; Leiter der Studie: PD Dr. med. Hagen Loertzer; Laufzeit: Juni 2009 bis Erreichen der Patientenzahl von 400 Patienten

Stipendiaten/Stipendiantinnen Scholarship Holders

Mark Stettner, Vereinigung Norddeutscher Urologen, August 2004 - September 2009

Firmenkooperationen Industrial Cooperations

s. Multizentrische Studien

Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte

Specialised Research Equipment

Agilent Bio Analyzer 2100

Biorad i-Cycler, Biorad MyiQ

Zeiss Axiotech Vario Intravital-Fluoreszenzmikroskop