

Abteilung Pathologie

■ Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Heinrich Kreipe

Forschungsprofil

Die 3 Forschungsschwerpunkte des Instituts für Pathologie der MHH lassen sich einem Bereich Methodenentwicklung und zwei durch Organsysteme und ihre Erkrankungen definierten Bereichen zuordnen. Der Bereich Methodenentwicklung vereint die spezifische Kompetenz der Pathologie hinsichtlich Gewebezugang, Gewebeasservierung und mikroskopischer Analyse mit neuen Verfahren der biomedizinischen Forschung. Hierzu gehören die Kombination von Lasermikrodissektion komplexer Gewebe mit quantitativer PCR, Methylierungsanalysen, Massenspektrometrie von Peptiden und Matrix-CGH; ferner die In-situ Hybridisierung und die Erzeugung von „Tissue-Arrays“. Kooperationen mit anderen Abteilungen der MHH basieren vor allem auf diesen innovativen methodischen Ansätzen der Gewebsanalyse (z.B. Forschergruppen Leberzellkarzinom, Lungentransplantation, Protokollbiopsie-Programm der Nephrologie). Die beiden weiteren Bereiche sind durch Organsysteme und ihre Erkrankungen vorgegeben, in denen das Institut eine besondere diagnostische Kompetenz mit Untersuchungen zur Pathogeneseforschung und der klinischen Pathologie verknüpft. Hierzu gehören das Knochenmark (Konsiliarpathologie, Referenzinstitution für die Deutsche CML Studie und andere Therapiestudien) und die Mamma (Konsiliarpathologie, Referent zum Mammakarzinom in der Internationalen Akademie für Pathologie, Referenzpathologie im Mammographie-Screening Programm).

Forschungsprojekte

Pathogenetische Bedeutung der Gewebe-Transglutaminase in der Entstehung der chronischen Transplantatnephropathie

Die chronische Transplantatnephropathie ist die häufigste Ursache für einen vorzeitigen Funktionsverlust eines Nierentransplantats. Zahlreiche immunologische und nicht-immunologische Pathomechanismen wie Ischämie/Reperfusion, Medikamententoxizität, Hypertonie, Infektionen sowie zelluläre und humorale Abstossungsepisoden wirken auf das Nierentransplantat ein. Diese bereits in der Frühphase nach Transplantation auf das Organ einwirkenden Schädigungen werden als entscheidende Risikofaktoren bzw. Auslöser des chronischen Transplantatversagens im Langzeitverlauf angesehen. Histopathologisch ist die chronische Transplantatnephropathie durch die irreversible Schädigung der verschiedenen morphologischen Kompartimente der Niere gekennzeichnet. Dies manifestiert neben der im Vordergrund stehenden interstitiellen Fibrose auch als Tubulusatrophie mit Verbreiterung

der tubulären Basalmembranen, Glomerulosklerose und Vaskulopathie mit Intimafibrose. Derartige Veränderungen, denen allen eine irreversible Akkumulation von extrazellulärer Matrix gemeinsam ist, lassen sich in 35-40% der Nierentransplantate im Langzeitverlauf nachweisen. Klinisch sind diese chronischen Umbauvorgänge mit einem progredienten Funktionsverlust des Organs vergesellschaftet. Da verschiedene Schädigungsmechanismen in der Praxis simultan-additiv oder auch sequentiell-additiv auf das Transplantat einwirken, lassen sich am Endzustand des chronischen Organumbaus in der Regel keine sicheren Rückschlüsse auf einen auslösenden Pathomechanismus ziehen, so dass bisher keine effektive Therapie der Transplantatnephropathie etabliert werden konnte. Ziel muss es daher sein, die Fibroseentstehung zu verhindern.

Ein Ansatz hierzu wäre, den Prozess der Fibroseentstehung unabhängig vom auslösenden Pathomechanismus rechtzeitig zu stoppen. Hierbei scheint das in der extrazellulären Matrix wirkende Enzym Transglutaminase eine Schlüsselrolle zu spielen. Unter physiologischen Bedingungen besteht ein Gleichgewicht zwischen Matrixproduktion und Degradation. Wird dieses Gleichgewicht durch verstärkte Matrixproduktion und/oder verminderte Degradation verschoben kommt es zur progressiven und irreversiblen Vernarbung und Dysfunktion des Organs. In vitro Ergebnisse weisen darauf hin, dass im Gewebe aktive Transglutaminase sowohl in fördernd die Matrixproduktion als auch hemmend in die Matrixdegradation regulatorisch eingreift. Durch Gewebe-Transglutaminase wird zum einen initial TGF- β , das zentrale Molekül der Fibroseinduktion/Matrixproduktion, in seine aktive Form überführt, gleichzeitig katalysiert das Enzym die Ausbildung von biochemischen Querverbindungen zwischen Polypeptidketten in der extrazellulären Matrix, was diese erheblich resistenter gegenüber einer Degradation durch Proteasen macht. Gewebe-Transglutaminase gehört zu einer Gruppe von Calcium-abhängigen Enzymen, die im extrazellulären Raum durch Calciumionen aktiviert werden und eine post-translationale Modifikation von Proteinen katalysieren. Durch diese Modifikation kommt es an extrazellulären Matrixproteinen zur Ausbildung von epsilon-(gamma-glutamyl)-lysin Bindungen. Kovalente Peptidbrücken auf der Basis von derartigen epsilon-(gamma-glutamyl)-lysin Bindungen sind sehr stabil und resistent gegenüber enzymatischen, chemischen und mechanischen Lösungsversuchen. Aber auch intracytoplasmatisch kann aktivierte Transglutaminase zu einer extensiven Quervernetzung von cytosolischen Proteinen führen, die nicht mehr mit dem Überleben der Zelle vereinbar ist. Dieser Transglutaminase-abhängige Mechanismus des Zelltodes wurde vor allem im tubulären Kompartiment der Niere beschrieben und scheint Apoptose-unabhängig zu sein. Vor diesem Hintergrund konnte in verschiedenen Tiermodellen eine signifikante Korrelation zwischen einer gesteigerten Transglutaminase-Expression und einer progressiven tubulo-interstitiellen und glomerulären Fibrose bzw. Vernarbung nachgewiesen werden.

In Kooperation mit der Abteilung Nephrologie (Prof. Dr. med. H. Haller) wurde an der Medizinischen Hochschule Hannover ein Protokollbiopsieprogramm für Patienten nach Nierentransplantation etabliert. Seit Dezember 2000 werden bei jedem Patienten 6, 12 und 26 Wochen nach Transplantation elektive Protokollbiopsien sowie Urin- und Blutproben ge-

wonnen (Zustimmungsrate bei den Transplantierten 94%). Zu allen Patienten und Biopsien aus diesem Programm sind umfangreiche klinische und morphologische Parameter bzw. Verlaufsdaten in einer zentralen Datenbank lückenlos verfügbar (Daten-Management PD Dr. med. W. Gwinner, Abt. Nephrologie, MHH). Aktuell sind aus diesem Programm über 1000 Formalin-fixierte, Paraffin-eingebettete Biopsien vorhanden.

Eine statistische Auswertung der ersten 688 Protokollbiopsien wurde in Kooperation mit Frau Prof. A. Schwarz (Abteilung Nephrologie der MHH) durchgeführt (Tabelle 1). Hierbei zeigte sich, dass bei 47% der untersuchten Biopsien bereits chronische Veränderungen des Tubulointerstitiums (interstitielle Fibrose + Tubulusatrophie = chronische Transplantatnephropathie nach Banff) nachzuweisen waren. Die chronischen Schäden fanden sich überproportional häufig zum spätesten Biopsiezeitpunkt (6 Monate post TX). Bei 190 Patienten, die alle drei Protokollbiopsien (6 Wochen, 12 Wochen, 26 Wochen post TX) wahrgenommen hatten, war es möglich, eine detaillierte statistische Korrelation der jeweiligen Biopsiebefunde mit den klinischen Funktionsparametern des Transplantates durchzuführen. Von diesen 190 Patienten wiesen 70 (37%) eine relevante chronische tubulointerstitielle Schädigung (>5% des erfassten Cortex mit interstitieller Fibrose + Tubulusatrophie = Banff Grad I der chronischen Transplantatnephropathie) zum Zeitpunkt der dritten Protokollbiopsie (6 Monate post TX) auf. Die statistische Korrelation dieser Patientengruppe zu den Patienten ohne chronische Veränderungen in der dritten Protokollbiopsie (n=120 (63%)) erbrachte folgende signifikante Unterschiede: Patienten mit Zeichen der chronischen Transplantatnephropathie 6 Monate nach Transplantation hatten zum Zeitpunkt der Protokollbiopsien jeweils eine signifikant niedrigere Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), häufiger Kadavernieren erhalten, längere kalte Ischämiezeiten, häufiger akute Rejektionsepisoden, mehr Arterionephrosklerose und ein bereits zum Zeitpunkt der ersten Protokollbiopsie erhöhtes Serum-Kreatinin bei reduzierter Kreatinin-Clearance. Gleichzeitig bestand zu den jeweiligen Biopsiezeitpunkten eine negative Korrelation zwischen dem Ausmaß der chronischen Transplantatnephropathie und der Kreatinin-Clearance. Bei den 70 Patienten mit chronischer Transplantatnephropathie und reduzierter GFR zum Zeitpunkt der dritten Protokollbiopsie fand sich auch bereits 6 Wochen nach Transplantation (Biopsie 1) eine signifikant niedrigere GFR. Chronische tubulointerstitielle Veränderungen ließen sich jedoch nur bei 10% dieser Patienten in der ersten Protokollbiopsie nachweisen.

Aus dieser klinisch-pathologischen Korrelation haben wir folgende Schlussfolgerungen gezogen: Relevante chronische tubulointerstitielle Umbauvorgänge manifestieren sich bereits innerhalb der ersten sechs Monate nach Transplantation in mehr als einem Drittel der transplantierten Patienten. Morphologische Zeichen der chronischen Transplantatnephropathie finden sich auch in klinisch stabil funktionierenden Transplantaten. In vielen Fällen geht der histopathologischen Manifestation einer chronisch-irreversiblen Schädigung des Transplantates bereits zu einem frühen Zeitpunkt eine funktionelle Einschränkung voraus. Vor allem dieser Befund hat uns zu folgender Hypothese geleitet: In der unmittelbaren Frühphase nach Transplantation (<3 Monate post TX) erfährt das Organ funktionell relevante Schäden, die

noch nicht zu einem manifesten pathologisch-anatomischen Korrelat geführt haben, und damit in Hinblick auf die später einsetzende Fibroseentstehung einer therapeutischen Intervention zugänglich erscheinen.

Tabelle 1: Histologische Befunde in 688 Protokollbiopsien von 258 Patienten

Befund	258 Patienten	688 Biopsien
Akute Rejektion	48 (19%)	53 (8%)
klinisch stumm =ohne begleitenden Kreatininanstieg	36 (14%)	40 (6%)
Borderline Befund	104 (40%)	141 (21%)
mit Kreatininanstieg >25% über Ausgangskreatinin	13 (5%)	14 (2%)
Akuter Tubulusepithelschaden	168 (65%)	290 (42%)
Tubuläre Calcineurininhibitor-Toxizität	67 (26%)	91 (13%)
Vaskuläre Calcineurininhibitor-Toxizität	14 (5%)	19 (3%)
Chronische tubulo-interstitielle Schädigung	96 (37%)	326 (47%)
Arterionephrosklerose	75 (29%)	104 (15%)
Nephrokalzinose	55 (21%)	74 (11%)

Die quantitative Gen-Expressionsanalyse zahlreicher Zielgene wurde in den vergangenen Jahren reproduzierbar und zuverlässig an Formalin-fixiertem und Paraffin-eingebettetem Archivgewebe verschiedenster Organsysteme im Institut für Pathologie der MHH etabliert. Auch nach Isolation definierter, zuvor am Gewebeschnitt durch Immunhistochemie eindeutig markierter Zellpopulationen mittels Laser-Mikrodissektion ist die mRNA Expressionsanalyse durch eine quantitative („real-time“) RT-PCR erfolgreich durchführbar. Die Kombination dieser beiden Methoden findet vor allem in der Niere als anatomisch komplexes Organ mit voneinander klar abgegrenzten funktionellen und morphologischen Kompartimenten (Glomeruli, Tubuli, Interstitium, Blutgefäße) eine vielversprechende Anwendung. Aus eigenen Untersuchungen und der Literatur ist bekannt, dass in der Niere Mediatoren, Chemokine, Cytokine oder Enzyme unter verschiedenen Bedingungen in den unterschiedlichen Kompartimenten variabel exprimiert werden. Auch für die Transglutaminase (Hauptexpression in Tubuli und Glomerula) und andere Schlüsselmoleküle der Fibroseentstehung ist eine differentielle Expression in den verschiedenen renalen Kompartimenten beschrieben.

Ziel dieses Forschungsprojektes ist die Überprüfung der Hypothese, dass das Enzym Transglutaminase den Prozess der chronisch-irreversiblen Fibrosierung in Nierentransplantaten entscheidend beeinflusst, indem eine gesteigerte Transglutaminase-Expression zu einer Fibroseinduktion und vor allem zu einer irreversiblen Stabilisierung der extrazellulären Matrix führt. Das an der MHH zur Verfügung stehende Untersuchungsmaterial aus sequentiellen, detailliert morphologisch und klinisch charakterisierten Protokollbiopsien ist für die Bearbeitung dieser Fragestellung mittels den etablierten molekularpathologischen Methoden besonders geeignet. Aus unseren bisherigen Verlaufsdaten ergeben sich Hinweise darauf, dass unmittelbar nach Transplantation eine Zeitspanne folgt, in der Transplantatschädigungen unterschiedlicher Genese Funktionseinschränkungen hervorrufen, aber noch nicht zu einem morphologisch manifesten Gewebeumbau führen. Sechs Monate nach Transplantation münden diese frühen Schädigungen in einen pathologisch-anatomisch fixierten chronisch-irreversiblen Organumbau. Sollte sich die Transglutaminase in dieser kritischen Zeitspanne nach Transplantation als überexprimiertes Schlüssel-molekül der progressiv-fibrotischen Organschädigung herausstellen, eröffnet dieser Befund die Möglichkeit einer rechtzeitigen therapeutischen Intervention und damit einer verbesserten Langzeitfunktion eines Nierentransplantates.

■ Projektverantwortlich: Michael Mengel und Oliver Bock; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Peptidexpressionsprofile von Mammacarcinomen

■ Projektverantwortlicher: Prof. H. Kreipe, Dr. rer. nat. A. Pich, PD Dr. H.-J. Lück (Brustzentrum der MHH) in Zusammenarbeit mit BioVision AG, Hannover; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Quantifizierende Analyse megakaryozytärer Genexpression bei chronischen myeloproliferativen Erkrankungen mit prospektiver Myelofibrose

■ Projektverantwortlicher: Prof. Dr. med. Oliver Bock, Prof. Dr. med. H. H. Kreipe; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Aberrante DNA-Methylierungsmuster in Knochenmarkszellen präblastärer Myeloproliferationen

■ Projektverantwortlicher: PD Dr. U. Lehmann, Prof. Dr. Kreipe; Förderung: Deutsche Krebshilfe.

Infiltrationsmuster im Knochenmark und Immunglobulinmutationsstatus bei der BCLL

■ Projektverantwortliche: Dr. Ulrika Schade; Förderung :HiLF

Qualitätssicherung in der diagnostischen Immunhistochemie

■ Projektverantwortlicher: R. von Wasielewski, M. Mengel; Förderung: Zytomed GmbH

Aberrierende DNA-Methylierung im hepatocellulären Carcinom

■ Projektverantwortlicher: Dr. P. Flemming, PD Dr. U. Lehmann; Förderung: DFG im Rahmen der klinischen Forschergruppe „Molekulare Grundlagen und konsekutive Therapieansätze beim hepatocellulären Karzinom“.

Matrix-CGH und Genexpressionsanalyse

■ Projektverantwortlicher: L. Wilkens, D. Steinemann, Wingen, N. von Neuhoff, B. Schlegelberger, P. Flemming, H. H. Kreipe; Förderung: Klinische Forschergruppe HCC der DFG

Kardialer in situ-Mikrochimärismus nach Herz- oder Knochenmarktransplantation

■ Projektverantwortlicher: PD Dr. U. Lehmann, Dr. M. Mengel; Förderung: Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung

Redifferenzierung von Schilddrüsenkarzinomen. Monitoring und tierexperimentelle Ansätze

■ Projektverantwortlicher: PD Dr. med. R. von Wasielewski, Prof. Dr. med. G. Brabant (Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Analyse gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) mit Verlaufsbeobachtungen an der Medizinischen Hochschule Hannover

■ Projektverantwortlicher: PD Dr. med. R. von Wasielewski, PD Dr. med. H. Bektas (Abdominal- und Viszeralchirurgie); Förderung: Novartis.

Regulation des Wachstums- und Metastasierungspotentials von Neuroblastomzellen durch Expression und Modifikation des neuralen Zelladhäsionsmoleküls (NCAM)

■ Projektverantwortlicher: Dr. M. Mühlenhoff (Koordinatorin, Zelluläre Chemie), Prof. Dr. Glüer (Kinderchirurgie), PD Dr. Hildebrandt (Institut für Zoologie, Universität Hohenheim), PD Dr. U. Lehmann (Pathologie); Förderung: Deutsche Krebshilfe.

Zell-spezifische und quantitative mRNA Expressionsanalyse kostimulatorischer Moleküle in Nierenbiopsien bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis

■ Projektverantwortlicher: Dr. med. M. Mengel, Dr. med. A. Woywodt (Nephrologie); Förderung: HiLF.

Originalpublikationen

Attaran M, Schneider A, Grote C, Zwiens C, **Flemming P**, Gratz KF, Jochheim A, Bahr MJ, Manns MP, Ott M. Regional and transient ischemia/reperfusion injury in the liver improves therapeutic efficacy of allogeneic intraportal hepatocyte transplantation in low-density lipoprotein receptor deficient Watanabe rabbits. *J Hepatol* 2004;41(5): 837-44.

Bading S, Mossinger E, Rosenthal H, **Länger F**, Bastian L. [Osteosarcoma of the pelvisTwo case reports and review of the literature] *Unfallchirurg*. 2004;107(7):625-32. German.

Bahlmann FH, Song R, Boehm SM, **Mengel M, von Wasielewski R**, Lindschau C, Kirsch T, de Groot K, Laudeley R, Niemczyk E, Guler F, Menne J, Haller H, Fliser D. Low-dose therapy with the long-acting erythropoietin analogue darbepoetin alpha persistently activates endothelial Akt and attenuates progressive organ failure. *Circulation* 2004; 110(8): 1006-12.

Bock O, Neusch M, Büsche G, Mengel M, Kreipe H. Constitutive expression of the FK506 binding protein 51 (FKBP51) in bone marrow cells and megakaryocytes derived from idiopathic myelofibrosis and non-neoplastic haematopoiesis. *Eur J Haematol* 2004; 72: 239-44.

Bock O, Tessema M, Serinsöz E, von Wasielewski R, Büsche G, Kreipe H. Aberrant expression of Insulin-like growth factor-2 (IGF-2) in Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorders. *Leuk Res* 2004; 28(11): 1147-53.

Bock O, Schlué J, Mengel M, Büsche G,

Serinsöz E, Kreipe H. Thrombopoietin receptor (Mpl) gene expression by megakaryocytes in myeloproliferative disorders. *J Pathol* 2004; 203(1): 609-15.

Bock O, Serinsöz E, Schlué J, Kreipe H. Different expression levels of the telomerase catalytic subunit hTERT in myeloproliferative and myelodysplastic diseases. *Leuk Res* 2004; 28(5): 455-458.

Brakensiek K, Länger F, Kreipe H, Lehmann U. Low level of DAP kinase methylation in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2004; 104(5): 1586-8.

Breuhahn K, Vreden S, Haddad R, Beckebaum S, Stippel D, **Flemming P**, Nussbaum T, Caselmann WH, Haab BB, Schirmacher P. Molecular profiling of human hepatocellular carcinoma defines mutually exclusive interferon regulation and insulin-like growth factor II overexpression. *Cancer Res* 2004;64(17):6058-64.

Brumeanu T-D, Preda-Pais A, Thomas S, Gaikwad SM, **Stan AC**. Cessation of Cytokine Synthesis and T-cell Survival by Calicheamicin, 1 International Cytokine Society. Annual Meeting. MEDIMOND S.r.l. 2003/2004; D920C0306 111.

Buesche G, Freund M, Hehlmann R, **Georgii A**, Ganser A, Hecker H, Heimpel H, Fonatsch C, Heinze B, Pffirmann M, Holgado S, Schmeil A, Tobler A, Hasford J, **Buhr T, Kreipe HH**; German CML Study Group. Treatment intensity significantly influencing fibrosis in bone marrow independently of the cytogenetic response: meta-analysis of the

long-term results from two prospective controlled trials on chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2004;18(9):1460-7.

Caselitz M, Masche N, **Flemming P**, Stern C, Manns MP, Wagner S, Kubicka S. Prognosis of hepatocellular carcinoma according to new staging classifications. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004;129(33):1725-30.

Dahlke MH, Aselmann H, Ceylan D, Bellin T, **Flemming P**, Meier PN, Oldhafer K, Klempnauer J, Schlitt HJ, Piso P. Effectiveness of peripheral hepatogastrostomy versus hepatojejunostomy in the treatment of obstructive cholestasis: results of an experimental model. *Surg Today* 2004;34 (4):349-53.

Fiebeler A, Park JK, Muller DN, Lindschau C, **Mengel M**, Merkel S, Banas B, Luft FC, Haller H. Growth arrest specific protein 6/Axl signaling in human inflammatory renal diseases. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(2): 286-95.

Germeshausen M, Schulze H, Kratz C, **Wilkins L**, Repp R, Shannon K, Welte K, Ballmaier M. An acquired G-CSF receptor gene mutation leads to expression of a truncated G-CSF receptor and confers a proliferative and anti-apoptotic signal in leukemic cells of CMML secondary to severe congenital neutropenia. *Leukemia* 2004; im Druck

Giagounidis AA, Germing U, Haase S, Hildebrandt B, Schlegelberger B, Schoch C, **Wilkins L**, Heinsch M, Willems H, Aivado M, Aul C. Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31. *Leukemia* 2004; 18(1): 113-9.

Hori A, **Stan AC**. Supracallosal longitudinal fiber bundle: heterotopic cingulum, dorsal

fornix, or Probst bundle? *Neuropathology* 2004; 24:56-9.

Korangy F, Ormandy LA, Bleck J, Klempnauer J, **Wilkins L**, Manns M, Greten T. Spontaneous tumor-specific humoral and cellular immune response to NY-ESO-1 in hepatocellular carcinoma. *Clinic Canc Res* 2004; 10:4332-41.

Kreft A, Wiese B, Weiss M, **Choritz H**, **Buhr T**, **Büsche G**, **Georgii A**. Analysis of risk factors of the evolution of myelofibrosis in pre-fibrotic chronic idiopathic myelofibrosis: A retrospective study based on follow up biopsies of 70 patients by using the RECPAM method. *Leuk Lymphoma* 2004; 45(3): 553-9.

Kruger M, Behrens J, **Länger F**, Manns MP, Meier PN. Intramucosal adenocarcinoma of the appendix. *Endoscopy*. 2004; 36(6):565; author reply 566.

Länger F, Lück HJ, **Kreipe HH**. Morphological response to therapy of breast carcinoma. *Pathologe*. 2004 Nov;25(6):455-60.

Länger F, **Dingemann J**, **Kreipe H**, **Lehmann U**. Up-regulation of DNA methyltransferases DNMT1, 3A, and 3B in myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2004; im Druck

Länger F, **Stickel J**, **Tessema M**, **Kreipe H**, **Lehmann U**. Overexpression of delta-like kinase (Dlk) in a subset of myelodysplastic syndrome bone marrow trephines. *Leuk Res* 2004; 28: 1081-3.

Lehmann U, **Brakensiek K**, **Kreipe H**. The role of epigenetic changes in hematologic malignancy. *Ann Hematol* 2004; 83(3): 137-152.

Luedde T, Tacke F, Chavan A, **Länger F**, Klempnauer J, Manns MP. Yersinia infection mimicking recurrence of gastrointestinal stromal tumor. *Scand J Gastroenterol*. 2004 Jun;39(6):609-12.

Martin JH, Potthoff A, Ledig S, Cornberg M, Jandl O, Manns MP, Kubicka S, **Flemming P**, Athmann C, Beil W, Wagner S. Effect of *H. pylori* on the expression of TRAIL, FasL and their receptor subtypes in human gastric epithelial cells and their role in apoptosis. *Helicobacter*. 2004;9(5):371-86.

Mengel M, Jonigk D, Marwedel M, Kleeberger W, Brecht M, Bock O, Lehmann U, Gwinner W, Haller H, **Kreipe H**. Tubular Chimaerism occurs regularly in Renal Allografts and is not correlated to the outcome. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 978-86.

Mengel M, Jonigk D, Wilkens L, Radermacher J, **von Wasielewski R, Lehmann U**, Haller H, **Kreipe H**. Chimerism of Metanephric Adenoma but not of Carcinoma in Kidney Transplants. *Am J Pathol* 2004; 165: 2079-85.

Mengel M, Lehmann U, Jonigk D, Kleeberger J, Kreipe H. Role of stem cell trafficking and donor-recipient cellular chimerism in lung transplantation. *Curr Opin Organ Transpl* 2004; 9: 332-6.

Mengel M, Kreipe H, Radermacher J. Pathologie von Virusinfektionen nach Nierentransplantation (Übersichtsarbeit). *Nieren Hochdruck* 2004; 33(7): 365-375.

Mengel M, Müller I, Behrend M, **von Wasielewski R**, Radermacher J, Schwarz

A, Haller H, **Kreipe H**. Prognostic value of cytotoxic T-lymphocytes and CD40 in biopsies with early renal allograft rejection. *Transplant Int* 2004; 17: 293-300.

Pape L, **Mengel M**, Offner G, Ehrich JH. Cyclosporin A-induced remission of primary membranous glomerulonephritis in a child. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(12): 3207.

Pape L, **Mengel M**, Offner G, Melter M, Ehrich JH, Strehlau J. Renal arterial resistance index and computerized quantification of fibrosis as a combined predictive tool in chronic allograft nephropathy. *Pediatr Transplant* 2004; 8(6): 565-70.

Pethig K, Genschel J, Peters T, Wilhelmi M, **Flemming P**, Lochs H, Haverich A, Schmidt HH. LMNA Mutations in Cardiac Transplant Recipients. *Cardiology* 2004; 103(2):57-62.

Plentz RR, Caselitz M, Bleck JS, Gebel M, **Flemming P**, Kubicka S, Manns MP, Rudolph KL. Hepatocellular telomere shortening correlates with chromosomal instability and the development of human hepatoma. *Hepatology* 2004;40(1):80-6.

Rauh D, Graentzdoerffer A, Granderath K, Andreesen JR, **Pich A**. Tungsten-containing aldehyde oxidoreductase of *Eubacterium acidaminophilum*. *Eur J Biochem* 2004; 271(1): 212-9.

Serinsöz E, Neusch M, Büsche G, von Wasielewski R, Kreipe H, Bock O. Aberrant expression of β -Catenin discriminates acute myeloid leukemia (AML) from acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Brit J Haematol* 2004; 126(3): 313-9.

Tammen H, Mohring T, Kellmann M, **Pich**

A, Kreipe H, Hess R. Mass Spectrometric Phenotyping of Val34Leu Polymorphisms of Blood Coagulation Factor XIII by Differential Peptide Display. *Clin Chem* 2004; 50(3): 545-51.

Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ, Rifai K, **Flemming P,** Melter M, Klempnauer J, Nashan B, Manns MP, Strassburg CP. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Clin Transplant*. 2004;18(1):62-9.

Wiegand J, Tischendorf JJ, Nashan B, Klempnauer J, **Flemming P,** Niemann P, Rohde P, Manns MP, Trautwein C, Tillmann HL. Severe exacerbation of chronic hepatitis B after emergence of lamivudine resistance in a cirrhotic patient: immediate switch to adefovir dipivoxil appears to be indicated. *Z Gastroenterol*. 2004;42(1):15-8.

Wilkens L, Flemming P, Gebel M, Bleck J, Terkamp C, Wingen L, **Kreipe H,** Schlegelberger B. Induction of aneuploidy by increasing chromosomal instability during dedifferentiation of hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(5): 1309-14.

Willerding-Mollmann S, **Wilkens L,** Schlegelberger B, Kaiser U. Azathioprine-associated myelodysplastic syndrome with cytogenetic aberrations. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129:1246-48.

Übersichten in begutachteten Zeitschriften

Lehmann U, Länger F, Celikkaya G, Lück H J, **Kreipe H.** Epigenetische Alterationen im Mammakarzinom durch aberrante Promotormethylierung. *Zentralbl Gynäkol* 2004; 126: 272-4.

Tessema M, Lehmann U, Kreipe H. Cell cycle and no end. *Virchows Archiv* 2004; 444: 313-23 [review] .

Buchbeiträge

Lehmann U, Kreipe H. Real-time PCR-based Assay for Quantitative Determination of Methylation Status. In: T Tollefsbol, editor. *Methods in Molecular Biology*, Vol. 287, "Epigenetics", Humana Press, Totawa; 2004. pp. 207-218.

Lehmann U, Versmold A, Kreipe H. Analysis of in situ microchimerism in transplanted organs by laser-assisted microdissection and STR analysis. In: GI Murray and S Curran, editors. *Methods in Molecular Biology*, Vol. 293, "Laser-microdissection techniques and their applications". Humana Press, Totawa, 2004. pp. 113-12.

Soudah B: Zytologie der Schilddrüsenknoten. In: Henning-Symposium – Zufallsbefund Schilddrüsenknoten. Latente Schilddrüsenfunktionsstörungen. 16. Konferenz über die menschliche Schilddrüse. Dietlein M, Schicha H (Hrsg.), 2004, pp 94-106.

Abstracts

2004 wurden 18 Abstracts publiziert.

Promotionen

N. Springmeyer (Dr. med.): Diskrepanz zwischen klinischer Diagnose und Obduktionsbefund bei perioperativen Todesfällen an der Medizinischen Hochschule Hannover vor und nach Einführung einer Zustimmungslösung.

N. Wilke (Dr. med.): Quantifizierung von

Genamplifikationen in Laser-mikrodissezierten intraductalen mammacarcinomen: Korrelation zwischen Genamplifikationen und histologischem Grading nach der Van Nuys-Klassifikation.

C. Kesselring (Dr. med.): Deletionen der chromosomalen Region 11p15.5 in mikrodissezierten invasiven und nicht invasiven Anteilen von Mammacarcinomen.

I. G. Müller (Dr. med.): Immunhistochemischer Nachweis und prognostische Bedeutung von CD40 und zytotoxischen T-Lymphozyten in Transplantatnieren mit früher Abstoßungsreaktion.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Prof. Dr. med. H. Kreipe: Gutachtertätigkeit für DFG, Krebshilfe BMBF/IZKF sowie innerhalb des HiLF-Projektes der MHH; Gutachtertätigkeit für International Journal of Cancer, Cancer Letters, Annals of Hematology, Virchows Archiv, Pathology Research and Practice, Patho-biology, American Journal of Pathology, Journal of Pathology
Mitherausgeber: Virchows Archiv, Annals of Haematology

von Wasielewski R: Gutachtertätigkeit für Virchows Archiv und Leukemia & Lymphoma

Mengel M: Gutachtertätigkeit für Clinical Nephrology

U. Lehmann: Gutachtertätigkeit für Annals of Hematology, Expert Review of Molecular Diagnostic; Deutsche Krebshilfe