

Abteilung Kinderchirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. med. Benno Ure

Forschungsprofil

Das übergeordnete Konzept der Forschungsaktivitäten beinhaltet drei Ziele. Schonende minimal invasive und robotergestützte Operationsverfahren sollen die Traumaantwort von Kindern aller Altersgruppen einschliesslich Früh- und Neugeborener modulieren. Desweiteren sollen Forschungsprojekte zur Klärung der Ätiologie, zur Prävention und zur Therapie von derzeit nicht zufriedenstellend behandelbaren kindlichen Fehlbildungen (Gallengangatresie) und Tumoren (Neuroblastom, Hepatoblastom) beitragen.

Die Kinderchirurgische Klinik sieht ihre wissenschaftlichen Aktivitäten eingebettet in drei international etablierte und in den letzten Jahren sehr erfolgreiche Forschungsschwerpunkte des Fachbereichs.

1. Im Rahmen der Entwicklung neuer Operationsverfahren konnten zahlreiche Techniken in Hannover erstmals bei Neugeborenen und Kleinkindern ausgeführt werden. Mit diesen Entwicklungen sind Untersuchungen der pathophysiologischen und immunologischen Reaktionen des kindlichen Organismus auf neue Operationsverfahren verbunden.

2. Die europäische Zentrale für Gallengangatresien ist der Kinderchirurgischen Klinik der MHH zugeordnet (Europäisches Register EBAR). Zahlreiche europäische und aussereuropäische Forschungsaktivitäten zum Thema werden in Hannover koordiniert. Die eigene Grundlagenforschung betrifft insbesondere immunologische Aspekte der Fehlbildung im Hinblick auf eine virale Genese. Das Register dient zudem der übergeordneten Analyse von Faktoren mit Einfluss auf die Prognose der Erkrankung.

3. Ziel des kideronkologische Schwerpunkts ist die Erarbeitung neuer diagnostischer und therapeutischer Strategien für das Neuroblastom und Hepatoblastom. Zudem wird derzeit ein Projekt zur Untersuchung des Verhaltens kindlicher Tumorzellen bei Verwendung verschiedener Gase zur Schaffung eines Pneumoperitoneums etabliert.

Neben den drei Forschungsschwerpunkten dienen klinische Studien dem Ziel, kinderchirurgische Operationsmethoden und deren Behandlungsergebnisse zu optimieren.

Forschungsprojekte

Die Bedeutung von Interferon bei der Entstehung der Gallengangatresie

Die Grundlagenforschung zur bisher noch unbekanntem Ätiologie der Gallengangatresie (BA – biliary atresia) focussiert sich immer stärker auf eine infektiöse Ursache und deren Immunantwort. Dabei rückt insbesondere das Interferon (IFN) in den Mittelpunkt des Interesses. In einer eigenen Studie konnten wir erstmalig nachweisen, dass in Leberbiopsien, die zum

Zeitpunkt der Kasai-Operation entnommen wurden, das Typ-I IFN induziertes Mx-Protein sowohl in den Hepatozyten und den Gallenwegen als auch im Endothel der intrahepatischen Arterien signifikant erhöht ist (Tab. 1).

Da Mx-Protein u.a. ein indirekter Indikator für die antivirale Aktivität von IFN ist, war es naheliegend, in den selben Leberproben auch einen direkten Virennachweis zu führen. Insgesamt wurde mittels PCR in 74 Proben nach den 10 häufigsten hepatotropen Viren gesucht. Gleichzeitig erfolgte der immunhistochemische Nachweis von Mx-Protein und in allen Proben wurde der Grad der Leberfibrose unter Anwendung des Hepatitis C Scores nach Ishak bestimmt. Die PCR ergab bei 20 Patienten den positiven Nachweis von Reo-Virus, bei 8 Kindern von CMV sowie Adeno und Enterovirus in jeweils einer Biopsie. Das bedeutet, dass sich bei ca. 40% der BA-Patienten zum Zeitpunkt der Kasai'schen Operation ein hepatotropes Virus in

Mx Expression	Biliary atresia (n= 13)	Kontrollen (n=11)	Signifikanz
	Mx-positiv	Mx-positiv	
Hepatozyten	13	3	< 0,001
Gallenwege	12	2	< 0,001
Endothel	9	0	< 0,001
Bindegewebe	0	0	---
Lymphozyten	0	0	---
Alle	13/13	3/11	

Tab. 1: Nachweis von Mx Protein bei Patienten mit Gallengangatresie

der Leber nachweisen läßt (Tab. 2). Mit einer Multivarianzanalyse wird dann geprüft, ob der positive Virennachweis in einem statistischen Zusammenhang mit dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation und/oder dem Grad der Fibrose steht.

Der Nachweis von Mx-Protein war erwartungsgemäß auch in dieser Studie bei über 90% der Leberproben positiv. Für die Patienten, bei denen sich in der PCR ein Virusnachweis führen ließ, ist dieses Ergebnis nicht verwunderlich. Für alle anderen Proben darf man aber vermuten, dass es bei der BA neben der antiviralen Aktivität von Typ I IFN noch weitere Mechanismen geben muss, die zur Aktivierung von Mx-Protein führen. Hier könnte auch eine autoimmunologische Reaktion eine Rolle spielen.

Die Ergebnisse dieser noch nicht abgeschlossenen Studie sind von besonderer Bedeutung, weil dies die umfangreichste Untersuchung zu diesem Thema ist. Alle anderen Studien haben nur einzelne Viren bei jeweils deutlich weniger Patienten untersucht und sind darum auch nur bedingt aussagekräftig. Aus unserer Studie lassen sich bisher zwei wichtige Konsequenzen ableiten: der positive Nachweis eines hepatotropen Virus bei ca. 40% der untersuchten Fälle kann zwar die Theorie einer ausschließlich viralen Ursache der BA nicht beweisen, setzt aber einen neuen Orientierungspunkt, der es nicht mehr sinnvoll erscheinen läßt, unter vergleichbaren Umständen weiterhin nach hepatotropen Viren zu suchen. Dafür zeigt der signifikante Nachweis von Mx-Protein aber, dass es bei Patienten mit BA wegen oder unabhängig von einer

viralen Infektion einen weiteren Faktor geben muß, der eine immunologische Kaskade triggert, in der Mx-Protein exprimiert wird. Damit konzentriert sich die Suche auf den Mechanismus, der diesen Prozess in Gang setzt. Dieses Problem kann an Hand von Patientenmaterial nicht bearbeitet werden, weil Leberproben immer erst im Vollbild der Erkrankung entnommen werden und die Entstehungsphase einer BA somit verborgen bleibt. Nur der Umweg über das Tiermodell kann hier weiterhelfen.

Aus dem infektiösen Tiermodell (Rotavirus in neugeborenen Balb/c-Mäusen) wissen wir, dass der Entstehung der BA eine immunologische Lücke des neugeborenen Tieres zugrunde liegt, die IFN assoziiert sein muß, da sich der hepatopathogene Effekt der Virusinfektion durch Gabe von IFN- α kompensieren läßt.

Weil in dem Tiermodell die Inzidenz der artifiziell induzierten BA bei diversen Inzuchtstamm

Viren	HSV	EBV	VZV	CMV	Adeno	Entero	Parvo B1	Rota	Reo	Papilloma
PCR positiv	0	0	0	8	1	1	0	0	20	0

Tab. 2: Nachweis von hepatotropen Viren in Leberbiopsien von 74 Kindern mit Gallengangatresie zum Zeitpunkt der Kasai-Operation

sehr unterschiedlich ist und bei Mx-negativen Balb/c Mäusen ca. 80% beträgt, stellte sich die Frage, welche Rolle das Mx-Protein im murinen Modell spielt. In einer ersten Versuchsreihe konnten wir zeigen, dass Mx-positive Balb/c Mäuse sich hinsichtlich der BA-Inzidenz nicht anders verhalten als der Mx-negative Stamm. In Übereinstimmung mit vorherigen Studien aus unserer eigenen Serie konnten wir auch bei diesem Stamm beobachten, dass die BA unabhängig von der Viruslast der Leber auftrat. Also muß auch im Tiermodell neben dem hepatotropen Virus ein zusätzlicher Faktor vorhanden sein, um eine BA auszulösen.

Durch die Erweiterung des Modells um Mx-positive Mäuse entsteht die Chance, zum ersten Mal untersuchen, ob sich das Mx-Protein im Tiermodell zur BA ähnlich verhält wie beim Menschen. Und tatsächlich fanden wir das Mx-Protein nur bei denjenigen Mäusen positiv, die eine Gallengangatresie hatten. Tiere mit hoher Viruslast der Leber und ohne klinisch manifeste BA waren Mx-negativ. Damit ergibt sich eine klare Parallele zu den o.g. Mx-Protein-Studien bei Kindern mit BA. Es also offensichtlich, dass es auch im Tiermodell einen anderen Mechanismus als die virale Infektion geben muß, der eine Mx-assoziierte immunologische Reaktion triggert welche dann zur Entstehung einer BA führt. Damit bietet sich im Tiermodell genau der Versuchsansatz an, der uns beim Menschen verwehrt bleibt. Folgestudien, die bereits angelaufen sind, untersuchen also die Funktion von Typ I und Typ II IFNs bei neugeborenen Mäusen und deren Rolle bei der Entstehung der BA in dem infektiösen BA-Mausmodell.

■ Mitarbeiter: J. Leonhardt, G. Czech-Schmidt, A. Al-Masri, P. Flemming, R. v. Wasielewski, W. v. Verhagen, M. Krasmann, S. Rauschenfels, S. Wienecke, C. Petersen

Weitere Forschungsprojekte

Auswirkungen der intraperitonealen Ansäuerung auf die Immunmodulation während laparoskopischer Eingriffe.

■ Mitarbeiter: J.F. Kübler, N. Shukfeh, N.K. Jesch, G. Vieten und B.M. Ure

Veränderung der inflammatorischen Reaktivität durch Laparoskopie und Laparotomie und ihre Bedeutung für die Reaktion der Maus auf intraperitoneale Sepsis.

■ Mitarbeiter: J.F. Kübler, N. Shukfeh, N.K. Jesch, G. Vieten und B.M. Ure

Fast Track Surgery in der Kinderchirurgie. Prüfung der Eignung und Durchführbarkeit von Fast-Track-Konzepten bei 6 kinderchirurgischen Eingriffen mit minimalinvasiven Operationsverfahren.

■ Mitarbeiter: M. Reismann, M. von Kampen, A. Schmidt, D. Huber, B.M. Ure.

Migrations- und Proliferationsverhalten von Neuroblastomzelllinien, sowie Hepatoblastomzelllinien in vitro unter CO₂-, Helium- und Xenon-Begasung.

■ Mitarbeiter: A. Schmidt, R. Nustede, G. Vieten, B.M. Ure

Einfluss der laparoskopischen Fundoplikatio auf die Magenentleerung bei Kindern mit gastroösophagealem Reflux.

■ Mitarbeiter: A. Schmidt, S. Glüer, B. M. Ure, Mitarbeiter der Abt. Pädiatrische Gastroenterologie und der Abt. Nuklearmedizin der MHH

Lebensqualität nach laparoskopischer Fundoplikatio.

■ Mitarbeiter: A. Schmidt, S. Glüer, B. M. Ure

Prospektive Studie Diagnostik und Therapie von Kindern mit gastroösophagealem Reflux.

■ Mitarbeiter: A. Schmidt, M. Melter, S. Glüer

Komplikationen und Lebensqualität nach minimalinvasiver Trichterbrust Korrektur.

■ Mitarbeiter: M. Metzelder, J. Leonhardt, B. Ure, C. Petersen

Verschiebung der Populationen von immunkompetenten Zellen in der Mausleber während der ersten Lebensstage und deren Bedeutung für die Entwicklung der Gallengangsatresie im Mausmodell .

■ Mitarbeiter: J.F. Kübler, G. Vieten, B. Gomez, J. Leonhardt, B.M. Ure und C. Petersen.

Immunhistochemische Untersuchung an Zelladhäsionsmolekülen (ICAM, VCAM, LFA-1 und L-Selectin) an Leberproben von Patienten mit Gallengangatresie im Vergleich zu Leberproben aus dem infektiösen Mausmodell.

■ Mitarbeiter: B. Gómez Dammeier, B. Teichmann, K. Westermann, T. Tschernig, C. Petersen

Immunhistochemischer Nachweis von Mx-Protein als Indikator für virusinduzierte Interferonaktivität an Leberproben von Kindern mit Gallengangatresie im Vergleich zu Leberproben aus dem infektiösen Mausmodell.

■ Mitarbeiter: J. Leonhardt, v. Wasielewski, A. Al-Masri, P. Stäheli (Freiburg), C. Petersen

Untersuchung zur Inzidenz der virusinduzierten Gallengangatresie bei Mx positiven und Mx-negativen Balb/c Mäusen.

■ Mitarbeiter: J. Leonhardt, S. Wienecke, R. v. Wasielewski, A. Al-Masri, P. Stäheli (Freiburg), C. Petersen

Untersuchungen zum genetischen Hintergrund der virusinduzierten Gallengangatresie bei Balb/c Mäusen im Vergleich zu C57Bl/6J Mäusen.

■ Mitarbeiter: J. Leonhardt, W. Müller (GBF Braunschweig), C. Petersen

Interferon Nachweis und Mikroarray-Untersuchungen im infektiösen Mausmodell.

■ Mitarbeiter: J. Leonhardt, M. Stanualla, C. Petersen

European Biliary Atresia Registry - EBAR

■ Mitarbeiter: C. Petersen, D. Harder, M. Melter, B. Rodeck, T. Becker, J. Leonhardt

Gallengangatresie – Evaluation eigener Patienten und Vorbereitung der EBAR Evaluation

■ Mitarbeiter: D. Harder, T. Neseemann, H. Herrmann, C. Petersen

Gallengangatresie im Internet - biliary-atresia.com; gallengangatresie.de

■ Mitarbeiter: C. Petersen, D. Harder, M. Melter, B. Rodeck, T. Becker, J. Leonhardt

Charakterisierung und Differenzierung von Lymphozyten (CD3, CD4, CD8) in Leberproben von Kindern mit Gallengangatresie im Vergleich zu Leberproben aus dem infektiösen Mausmodell.

■ Mitarbeiter: C. Städtler, J. Leonhardt, T. Tschernig, R. v. Wasielewski, C. Petersen

Nachweis von hepatotropen Viren mit PCR in der Leber von Patienten mit Gallengangatresie zum Zeitpunkt der Kasai'schen Operation unter Berücksichtigung der Mx-Expression und des Fibrosegrads der Leber.

■ Mitarbeiter: S. Rauschenfels, M. Krasmann, W. Verhagen, J. Leonhardt, R. v. Wasielewski, A. Al-Masri, C. Petersen

Klinische Untersuchung zur akuten Pankreatitis im Kindesalter

■ Mitarbeiter: M. Bottländer, R. Nustede

Effekt von differenzierenden Substanzen auf die Hepatoblastomzelllinien HepT1, HepT3, Huh6 und der hepatozellulären Zelllinie HepG2

■ Mitarbeiter: M. Bottländer, D.v. Schweinitz

Regulation des Wachstums- und Metastasierungsverhaltens von Neuroblastomzellen durch die Expression und Modifikation des neuronalen Zelladhäsionsmoleküls NCAM.

■ Mitarbeiter: S. Glüer, M. Mühlenhoff, U. Lehmann und H. Hildebrandt (Universität Hohenheim)

Polysialyliertes NCAM als Tumormarker für maligne Tumoren im Kindesalter

■ Mitarbeiter: S. Glüer, L. Grigull, M. Mühlenhoff

Originalpublikationen

Leonhardt J, Schirg E, **Schmidt H**, **Gluer S**. Imaging characteristics of childhood Lipoblastoma. Röfo. 2004; 176:972-975.

Fiegel HC, **Gluer S**, Roth B, Rischewski J, von Schweinitz D, **Ure B**, Lambrecht W, Kluth D. Stem-like cells in human hepatoblastoma. J Histochem Cytochem. 2004; 52:1495-501.

Dammeier BG, **Lehnhardt A**, **Gluer S**, Offner G, Nashan **B**, **Ure BM**. Laparoscopic fenestration of posttransplant lymphoceles in children. J Pediatr Surg. 2004; 39:1230-1232.

Jesch NK, **Schmidt AI**, **Strassburg A**, **Gluer S**, **Ure BM**. Laparoscopic fundoplication in neurologically impaired children with percutaneous endoscopic gastrostomy. Eur J Pediatr Surg. 2004; 14: 89-92.

Petersen C. Surgery for biliary atresia – futile or futuristic? Eur J Pediatr Surg 2004; 14: 226 229

Saxena AK, **Metzelder ML**, Willital GH. Laparoscopic suture rectopexy for rectal prolapse in a 22-month-old child. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2004; 14:33-34

Metzelder ML, Springer A, August C, Willital GH. Neonatal hemoperitoneum caused by a congenital liver angioma. J Pediatr Surg. 2004 ;39:234-236

Rau GA., **Vieten G**, Haitsma, JJ, Freihorst J, Poets CF, **Ure BM**, Bernhard W. Surfactant in newborn compared to adolescent pigs: adaptation to neonatal respiration. Am J Resp Cell Mol Biol 2004;30:694-701

Korolija D, Sauerland S, Wood-Dauphinee S, Abbou CC, Eypasch E, Caballero MG, Lumsden MA, Millat B, Monson JR, Nilsson G, Point R, Schwenk W, Shamiyeh A, Szold A, Targarona E, **Ure, B**, Neugebauer E. Evaluation of quality of life after laparoscopic surgery: evidence based guidelines of the

European Association for Endoscopic Surgery. *Surg Endosc* 2004;18:879-897.

Ure BM, Jesch NK, Glüer S, Nustede R. The postcholecystectomy syndrome with special regard to children. *Eur J Pediatr Surg* 2004;14:221-225.

Jarrar D, Song GY, **Kuebler JF**, Rue LW, Bland KI, Chaudry IH. The effect of inhibition of a major cell signaling pathway following trauma hemorrhage on hepatic injury and interleukin 6 levels. *Arch Surg* 2004;139:896-901.

Kuebler JF, Toth B, Yokoyama Y, Bland KI, Rue LW 3rd, Chaudry IH. Alpha1-acid-glycoprotein protects against trauma-hemorrhagic shock. *J Surg Res* 2004 ;119:21-28.

Kuhn-Regnier F, Bloch W, Tsimpoulis I, **Reisman M**, Dagktekin O, Jeschkeit-Schubert S, Funcke C, Fries JW, Addicks K, de Vivie ER, Fischer JH. Coronary oxygen persufflation for heart preservation in pigs: analyses of endothelium and myocytes. *Transplantation*. 2004;77:28-35.

Buchbeiträge

Ure, B.M., Jesch, N.K., Holschneider A.M.: Was gibt es Neues in der Kinderchirurgie? Jahresband 2004. In: Messmer, K., Witte, J. (Hrsg.): Was gibt es Neues in der Chirurgie? Handbuch des Berufsverbandes der Deutschen Chirurgen. ECOMED Verlag, Landshut, XIV, 1-14, 2004.

Ure, B.M.: Laparoscopic pyloromyotomy. In: Zachariou, Z, Ure, B.M. (eds.). Minimally invasive surgery in children, a teaching CD-ROM. Springer/Heidelberg, 2004.

Ure, B.M.: Laparoscopic cholecystotomy. In: Zachariou, Z, Ure, B.M. (eds.). Minimally invasive surgery in children, a teaching CD-ROM. Springer/Heidelberg, 2004

Ure, B.M.: Laparoscopic jejunostomy. In: Zachariou, Z, Ure, B.M. (eds.). Minimally invasive surgery in children, a teaching CD-ROM. Springer/Heidelberg, 2004

Leonhardt J, Ure BM. Lagerung in der Kinderchirurgie. in Lagerungstechniken im Operationsbereich Krettek, Christian; Aschermann, Dirk (Hrsg.), Springer/Heidelberg, XIII, 321 S, 2004

Herausgeberschaften

Zachariou, Z., Ure, B.M. (eds.): Laparoscopy in infants and children. Interactive Teaching – CD. Springer/Heidelberg, 2004

Guidelines for surgical treatment edited by the Executive Committee of the International Pediatric Endosurgery Group (IPEG) / Levitt, M., Ure, B.M. IPEG/Santa Monica (eds.), IPEG/Los Angeles (2004)

Guidelines for surgical treatment of pediatric spleen diseases.

Guidelines for surgical treatment of Girschsprung's disease.

Guidelines for thoracoscopic biopsies.

Guidelines on appendectomy.

Abstracts:

2004 wurden insgesamt 4 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Prof. B.M. Ure: International Pediatric Surgical Research / Dublin, Board Member of Research und Gutachter; International Pediatric Endosurgical Group / Los Angeles; Chairman of Scientific Programs und Gutachter; European Pediatric Surgical Association; Representative for Germany; Member of the Editorial Board in folgenden Journalen: European Journal of Pediatric Surgery, Pediatric Surgery International, World Journal of Pediatrics, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition

Prof. C. Petersen: Leiter der European Federation for Biliary Atresia Research (EFBAR)