

Zentrum Neurologische Medizin - Abteilung Neurochirurgie Centre for Neurology - Department of of Neurosurgery



Miniroboter SpineAssist (MAZOR Surgical Technologies). Das System besteht aus einem über der Wirbelsäule des Patienten fixierten Miniroboter und einer Workstation und ermöglicht das genaue Platzieren von Implantaten bei reduzierter Strahlenbelastung. Mini roboter (MAZOR Surgical Technologies). The system consists of a miniature roboter and a work station allowing a precise implantation of pedicle screws with reduced X-ray exposition.

Forschungsschwerpunkte Research Foci

- ▷ Neuroonkologie
- ▷ Neuroepigenetik
- ▷ Neuroimmunologie
- ▷ Vaskuläre Neurochirurgie
- ▷ Entwicklung innovativer Operationstechniken

- ▷ Neurooncology
 - ▷ Neuroepigenetics
 - ▷ Neuroimmunology
 - ▷ Vascular neurosurgery
 - ▷ Development of new neurosurgical techniques
-



Abteilungsdirektor Head of Department

Prof. Dr. med. Veit Rohde

Kontaktdaten Contact

Abteilung Neurochirurgie
 UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN
 Robert-Koch-Straße 40, D-37075 Göttingen
 Telefon +49-551 / 39-6033, Fax +49-551 / 39-8794
 nchisekr@med.uni-goettingen.de
 www.mi.med.uni-goettingen.de/nchi/

Hochschullehrer/innen Professors and Lecturers

+49-551 /

Rohde, Veit	Prof. Dr. med.	nchisekr@med.uni-goettingen.de	39-6033
Giese, Alf	Prof. Dr. med.	alf.giese@med.uni-goettingen.de	39-6036
Ludwig, Hans-Christoph	Apl. Prof. Dr. med.	hludwig@gwdg.de	39-8471

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen Other Group Leaders

Kim, Ella	PD Dr. rer.nat.	ella.kim@med.uni-goettingen.de	39-22804
Martinez, Ramon	Dr. med.	ramon.martinez@med.uni-goettingen.de	39-8789
Eckardstein von, Kajetan	Dr. med.	kajetan.vonEckardstein@med.uni-goettingen.de	39-8798
Bock, Hans Christoph	Dr. med.	cbock@med.uni-goettingen.de	39-8792
Gutenberg, Angelika	Dr. med.	agutenberg@med.uni-goettingen.de	
Kantelhardt, Sven	Dr. med.	sven.kantelhardt@med.uni-goettingen.de	
Wachter, Dorothee	Dr. med.	dorothee.wachter@gmx.de	
Uzma, Naureen	Dr. med.	naureen.uzma@hotmail.com	

EINLEITUNG

Die Aufgaben der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie umfassen die klinische Patientenversorgung sowie die Forschung und Lehre. Die Schwerpunkte der Klinik sind die Behandlung von Patienten mit Hirntumoren (unter Verwendung der Neuronavigation, Stereotaxie, Endoskopie und dem intraoperativen Neuromonitoring), Raumforderungen der Schädelbasis inklusive Hypophysenadenome, vaskulären Malformationen (Aneurysmen, Angiome, intrazerebrale Blutungen), Hydrocephalus (u.a. unter Verwendung des Endoskops), spinalen Raumforderungen (Tumoren, vaskuläre Malformationen), degenerativen und entzündlichen Erkrankungen der gesamten Wirbelsäule (Spinalkanalstenosen, Bandscheibenvorfälle, Spondylolisthesis, Spondylodiszitis mit oder ohne Instrumentierung), Bewegungsstörungen sowie Depression und Epilepsie (u.a. tiefe Hirnstimulation) sowie Erkrankungen peripherer Nerven (Tumoren, traumatische Läsionen und Engpasssyndromen). Einen besonderen Stellenwert hat die pädiatrische Neurochirurgie wie auch die kraniale und die spinale Traumatologie.

Die Klinik führt im Jahr ca. 2.100 Operationen durch und behandelt mehr als 2.500 stationäre und 4600 ambulante Patienten. Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der Abteilung umfassen die Neuroonkologie, die Neuroepigenetik, die Neuroimmunologie, die vaskuläre Neurochirurgie und die Entwicklung innovativer neurochirurgischer Techniken.

PREFACE

The Department of Neurosurgery provides a broad range of services for adult and pediatric patients with diseases or injuries to the brain, spinal cord and peripheral nerves. Since we are part of a University Centre of Excellence our patients benefit from accessibility to some of the best research and education possible. Our faculty bridges the gap between laboratory and operating room to provide patients with the most advanced treatment available. Our neurosurgical residency programs are among the most advanced ones, featuring a six to seven-year program that includes clinical and laboratory training.

Some of the conditions that we treat are brain tumors (including large skull base neoplasms and pituitary adenomas), aneurysms, vascular malformations, spinal lesions (such as tumours and arteriovenous fistulas, herniated discs and stenosis including those that may require treatment by fusion or instrumentation like spondylolisthesis), and diseases of the peripheral nerves. We perform functional procedures like stereotaxic guided deep brain stimulation to treat Parkinson disease and other movement disorders, epilepsy surgery and those focussed to ameliorate pain and depression (implantation of epidural electrodes for neuromodulation or vagus nerve stimulator). Moreover we provide care to patients with traumatic injuries to the head and spine as well as to stroke patients, including minimal invasive procedures such as navigation-guided catheter placement to intracerebral hematomas for local fibrinolytic therapy.

Our three OR are provided with modern last generation microscopes, two neuronavigation systems, ultrasonic aspirator, intracra-

nial endoscopes, neurophysiologic monitoring, one robot for percutaneous spinal instrumentation surgery and HD resolution monitors. About 2,100 operative procedures are performed annually. Approximately 2,500 in-patients and 4600 out-patients are treated.

Supported by national and private grants, our faculty publishes findings in peer-reviewed journals in areas such molecular biology, genetics, epigenetics, stem cell application to human malignancies, immunotherapy, deep-brain stimulation, minimally invasive approaches to the brain and spine, stroke and subarachnoid hemorrhage and intracranial aneurysms. Many of these discoveries have already been applied to enhance patients' care.

1. Neuroonkologie

Genomische Hybridisierung (CGH) von Gliomen und Hirnmetastasen

Mittels der komparativen genomischen Hybridisierung (CGH) an paraffin-fixiertem Tumormaterial von Gliomen und Hirnmetastasen lassen sich charakteristische chromosomale Aberrationen für jeden neurochirurgisch resezierten Tumor bestimmen. In Zusammenarbeit mit der Abteilung Pathologie der Universität Göttingen wurden mittels der CGH bereits über 300 Astrozytome WHO II – IV (Primärtumore und Rezidive) analysiert, um distinkte genetische Faktoren für die histopathologische Stabilität und die Tumorprogression zu spezifizieren, welche wiederum unabhängige Faktoren für die Prognose darstellen können.

Molekulares Profil von Langzeitüberlebenden Glioblastompatienten

Glioblastoma multiforme (GBM) stellt die aggressivste Form von glialen Gehirntumoren dar und hat aufgrund der schlechten Therapierbarkeit eine äußerst ungünstige Prognose mit medianen Überlebenszeiten von 12-15 Monaten. Ein geringer Anteil von ca. 3% aller Glioblastompatienten ist durch eine bessere Prognose (Überlebenszeit >3 Jahre) charakterisiert und wird der LTS (long-term survivor)-Gruppe zugeordnet. Molekulargenetische Untersuchungen deuten auf Unterschiede zwischen dieser Gruppe und den anderen Patienten hin. So wurde bei den LTS GBM Patienten eine Überexpression des Proteins p53 und ein Verlust der Chromosomenarme 1p und 19q beschrieben. Weitere Hinweise sind, dass die Überexpression von p53 bei LTS GBM nicht durch Mutationen der üblichen p53 Exone (E5 bis E8), sondern durch Mutationen in anderen kodierenden Regionen oder aber durch Mutationen anderer Gene, die den p53 Genregulationsweg beeinflussen, bedingt ist. Eine zytogenetische Analyse mittels komparativer genomischer Hybridisierung konnte eine Assoziation zwischen Verlusten auf Chromosom 19q und einem Langzeitüberleben aufzeigen. Im Rahmen einer Studie in Kooperation mit Prof. Dr. P. Lichter (DKFZ, Abteilung Molekulare Genetik, Heidelberg) werden durch Expressionsanalysen, die auf Microarray-Experimenten basieren, Gene untersucht, die in GBM von LTS- und STS (short-term survival: Überlebenszeit < 6 Monate)-Patienten signifikant unterschiedlich differenziell exprimiert werden.

Beeinflussung zellulärer Signalwege zur Sensibilisierung maligner Gliomzellen für zytotoxische Behandlungsstrategien

Die Beeinflussung von Schlüsselsignalkaskaden der Regulation von Gliomen Wachstum und Zellüberleben ist ein wesentlicher Fokus unserer experimentellen Arbeitsgruppe. Die Prostanoid-Synthese ist wichtig in der Pathogenese und Progression von Tumoren, weil Arachnidonsäure-Metaboliten verschiedene wichtige Zellverhalten wie Mitogenese, Zelladhäsion und Invasion sowie Apoptose beeinflussen. Im menschlichen Gliomzellen findet sich eine gesteigerte Expression von Schlüsselenzymen des Arachnidonsäure-Synthesewegs, der Zyklooxygenase (COX) und der Thromboxane-Synthase (TXSA), die wiederum korreliert mit dem Grad der Malignität. Wir haben den Einfluss von Thromboxane-Synthase-Inhibitoren auf die Zellvitalität untersucht und zeigen können, dass Thromboxane-Synthase-Inhibitoren Gliomzellen für ionisierende Strahlung in vitro und in vivo sensibilisieren.

Eine andere wichtige Forschungsrichtung in unserer Arbeitsgruppe ist die Modulation des p53-Tumorgen-abhängigen Signalwegs. Die biologische Grundlage für p53-basierte Tumorthherapie ist die Fähigkeit von p53-Zellwachstum zu inhibieren durch transienten oder permanenten Block der Proliferation oder durch Aktivierung von Zelltod-Programmen in Antwort auf genotoxische Reize. Aus therapeutischer Sicht wären p53-abhängige Aktivitäten in Bezug auf die Zellzyklus-Kontrollpunkte eher weniger erwünscht, weil diese die Gesamtkapazität der Zellen für die Reparatur von DNA-Läsionen infolge genotoxischen Stresses erhöhen würden. Unsere Bemühungen richten sich deshalb auf diejenigen p53-aktivierenden Agenzien, die selbst keine DNA-Schäden verursachen, aber mit der DNA-Reparatur interverieren und über diesen Mechanismus eine Sensibilisierung der Gliomzellen für DNA-schädigende Agenzien induzieren. Vor diesem Hintergrund führten unsere Untersuchungen zur Identifizierung zuvor unbekannter zytotoxischer Effekte des lysosomotropen Chloroquines in Gliomzellen.

Isolation und Charakterisierung von tumorstammzellähnlichen Zellen aus malignen Hirntumoren

Das Konzept der Tumorstammzellen isoliert das Tumoren in einer hierarchischen Organisation existieren, bestehend aus einer kleinen Subpopulation von Tumorzellen, die die Fähigkeit besitzen, die Tumorentität zu erhalten und die Tumormasse zu repopulieren. Die kürzliche Erkenntnis dieser hierarchischen Struktur für maligne Hirntumoren hat eine gänzlich neue Perspektive im Verständnis der Genese, Progression und des Rezidivverhaltens von menschlichen Hirntumoren aufgezeigt. Entsprechend wurde klar, dass eine spezifische Zellpopulation, die so genannten Brain-Tumor initiating stem-like cells (BTISC) existiert, die in der Lage ist, zytotoxische Schäden zu überstehen und schnell eine Repopulation der Tumormasse zu erzeugen. Es ist inzwischen klar, dass diese Zellpopulation das vorrangige Ziel der Tumorthherapie sein muss.

Im Januar 2007 hat unsere Gruppe ein Projekt aufgenommen dessen Ziel die Darlegung molekularer und zellulärer Mechanismen ist, die der BTISC Resistenz gegenüber zytotoxischen Behandlungen zugrunde liegen. Auf Grund der Tatsache, dass BTISC innerhalb einer Tumorphilpopulation selten sind und nur eine kleine Fraktion des

Tumors darstellen (< 1 % der Tumormasse) sind spezielle Techniken erforderlich diese Population zu isolieren, anzureichern und stabil zu propagieren. In der Initialphase des Projektes haben wir erfolgreich Protokolle zur Isolation von BTISC optimiert, die aus frischen Gewebeproben und auch aus Gliomzelllinien Tumorstammzellen isolieren und stabil etablieren können. Dieses Protokoll hat uns in die Lage versetzt, Tumorstammzellen von 8 Glioblastom-Biopsien und bei Gliomzelllinien zu isolieren. In Zusammenarbeit mit der Abteilung Strahlentherapie und Radioonkologie haben wir weiterhin BTISC-Subpopulationen etabliert, eine erhöhte Radioresistenz in vitro und vivo zeigen. Eine detaillierte Charakterisierung der BTISC und deren radioresistenten Derivate wurden in Zusammenarbeit mit der Abteilung Neuropathologie durchgeführt.

1. Neurooncology

Genomic hybridization (CGH) of gliomas and brain metastases

Using the comparative genomic hybridization (CGH) from paraffin embedded gliomas as well as brain metastases; chromosomal aberrations of each resected brain tumour can be characterized. In collaboration with the Department of Pathology, University of Göttingen, our group already has analyzed over 300 astrocytomas WHO II-IV (primary and recurrent tumours) in order to characterize distinct genetic factors for histopathological instability and tumour progression which therefore might have independent prognostic factors for survival.

Molecular profiling of long-term survival GBM

GBM is the most aggressive form of glial tumors and it has a dismal prognosis. The median overall survival is despite multimodal therapy 12-15 months. A small group of GBM is characterized by a more favourable prognosis of more than 3 years, the so called long-term survival GBM (LTS GBM). Previous analyses showed molecular differences between LTS GBM compared to the classic GBM. For instance an overexpression of the p53 protein or the loss of heterozygosity on chromosome regions 1p and 19q in LTS GBM. Moreover, the p53 overexpression appears to be related to gene mutations other than the typically observed in classic GBM on exons 5 to 8. Cytogenetical analyses showed that LTS GBM frequently display loss of chromosomal regions 1p and 19q. Moreover classic GBM with a shorter survival time frequently show losses at chromosomes 6q and 10q and gains at 19q. Regarding EGFR amplification contradictory results are available from the literature. We have performed, in a co-operation with Prof. Dr. Lichter (DKFZ, Dept. Molecular Genetics, Heidelberg), an array-based analysis of differentially expressed genes in GBM from LTS and STS (short-term survival GBM: survival time < 6 months) patients. This investigation is in ongoing process.

Targeting cellular pathways to sensitize glioma cells to cytotoxic treatments

Targeting key pathways involved in the regulation of glioma cell growth and viability is the major research focuses in our group.

Prostanoids synthesis is important in pathogenesis and progression of cancer because arachidonic acid metabolites affect several important cellular behaviors such as mitogenesis, cellular adhesion, invasion, and apoptosis. In human glioma cells, expression levels of cyclooxygenase (COX) and thromboxane synthase (TXSA), key enzymes of the arachidonic acid pathway, are elevated and correlate with the grade of malignancy. We have investigated the effects of TXSA inhibition on glioma cell viability and found that TXSA inhibition sensitizes glioma cells to ionizing radiation in vitro and in vivo. Another direction that is being intensively explored in our group is to modulate the p53 pathway. The biological rationale for p53-based anti-cancer therapies is based on the p53 ability to inhibit cell growth, by inducing a transient or permanent block of proliferation, or activate cell death programs in response to genotoxic insults. From a therapeutic point of view, p53 activities related to the control of cell cycle checkpoints would be a rather undesirable outcome as it would increase the overall capacity of cancer cells to repair DNA lesions induced by genotoxic treatments. Our prime focus is on those p53-activating agents that themselves do not cause DNA damage but instead may even interfere with DNA repair thereby sensitizing glioma cells to DNA damage. To this end, our investigations led to the identification of previously unknown cytotoxic effects of the lysosomotropic agent chloroquine in glioma cells.

Isolation and characterization of cancer stem-like cells from malignant human brain tumours

The cancer stem cell concept postulates that cancers are organized hierarchically with only a subpopulation of tumour cells capable of maintaining tumour identity and re-populating a particular type of tumour. A recent realization of the hierarchical structure for malignant brain tumours has opened up entirely new perspectives in understanding the genesis, progression and recurrence of human brain cancers. Accordingly, a distinct cell population termed brain tumour initiating stem-like cells (BTISC) that are capable of surviving cytotoxic insults and rapidly repopulate the tumour has emerged as the most relevant target for cancer therapy. In January 2007 our group has launched a project that aims at elucidating molecular and cellular mechanisms underlying BTISC's resistance to cytotoxic treatments. Due to the fact that BTISCs are rare and constitute a minor population (less than one percent of the tumour mass) the establishment of special techniques to allow isolation, enrichment and stable propagation of BTISCs was required. During the initial phase of the project we have succeeded in establishing an optimized protocol for isolation of BTISCs from fresh tumour specimens and glioma cell lines. This protocol enabled us to isolate stem-like cells from eight glioma specimens and two glioma cell lines. In collaboration with the Department of Radiation Therapy and Radiooncology we were further able to select BTISCs subpopulations that exhibit highly radioresistant phenotype in vitro and in vivo. A detailed characterization of BTISCs and their radioresistant derivatives has been conducted in collaboration with the Department of Neuropathology and Department of Pathology.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. med. Angelika Gutenberg
Dr. med. R. Martinez
Prof. Dr. med. Alf Giese
PD Dr. rer.nat. Ella Kim

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. med. Laszlo Füzesi, Abteilung Gastroenteropathologie, Georg-August-Universität, Göttingen
Prof. Dr. med. G. Schackert, Klinik für Neurochirurgie, Universität Dresden
Prof. Dr. rer. nat. P. Lichter, Abteilung Molekulare Genetik, DKFZ, Heidelberg
PD Dr. med. Walter Schulz-Schaeffer, Abteilung Neuropathologie, Universitätsmedizin Göttingen
Prof. Dr. med. Laszlo Füzesi, Abteilung Gastroenteropathologie, Universitätsmedizin Göttingen
PD Dr. med. Bastian Gunnawan, Abteilung Gastroenteropathologie, Universitätsmedizin Göttingen
Frau Margret Rave-Fraenk, Abteilung Strahlentherapie und Radiooncologie, Universitätsmedizin Göttingen
Prof. Dr. med. Hannelore Ehrenreich, Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, Göttingen
Prof. Dr. med. Andreas von Deimling, Abteilung Neuropathologie, Universitätsklinikum Heidelberg
Prof. Dr. rer. nat. Wolfgang Deppert, Heinrich-Pette-Institut, Hamburg
Prof. Dr. med. Ursula Just, Christian-Albert-Universität Kiel

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Kuhlmann T, Gutenberg A, Schulten HJ, Paulus W, Rohde V, Brück W. Nogo-A expression in glial CNS tumors: a tool to differentiate between oligodendrogliomas and other gliomas? *American Journal of Surgical Pathology*. 2008 Oct;32(10):1444-53.

Yakut T, Gutenberg A, Bekar A, Egeli U, Gunawan B, Ercan I, Tolunay S, Doygun M, Schulten HJ. Correlation of chromosomal imbalances by comparative genomic hybridization and expression of EGFR, PTEN, p53, and MIB-1 in diffuse gliomas. *Oncology Reports*. 2007 May;17(5):1037-43.

Martinez R, Roggendorf W, Baretton G, Klein R, Toedt G, Lichter P, Schackert G, Joos S. Cytogenetic and molecular genetic analyses of giant cell glioblastoma multiforme reveal distinct profiles in giant cell and non-giant cell subpopulations. *Cancer Genet Cytogenet*. 2007 May;175(1):26-34 (IF²⁰⁰⁸: 1.5)

Schauff A-K, Kim, EL, Leppert, J, Nadrowitz R, Wuestenberg R, Brockmann MA, Giese A. Inhibition of invasion-associated thromboxane synthase sensitizes experimental gliomas to γ -radiation. *J Neurooncol*. 91(3):241-9. Epub 2008 Sep 30 (IF²⁰⁰⁸: 2,32)

Kim EL, Giese A, Deppert W. Wild-type p53 in cancer cells: when a guardian turns into a blackguard. *Biochem Pharmacol* 77:11-20. Epub 2008 Sep 3 (IF²⁰⁰⁸: 4, 83)

Hassouna I, Sperling S, Kim EL, Schulz-Schaeffer W, Hasselblatt M, Jelkmann W, Giese A, Ehrenreich H. (2008) Erythropoietin augments survival of glioma cells after radiation and temozolomide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 72:927-34. (IF²⁰⁰⁸: 4, 63)

Henning K , Heering J, Schwanbeck R , Schroeder T, Helmbold H, Schäfer H, Deppert W, Kim E, Just U. (2008) Notch1 activation reduces proliferation in the multipotent hematopoietic progenitor cell line FDCP-mix through a p53-dependent pathway but Notch1 effects on myeloid and erythroid differentiation are independent of p53. *Cell Death Differ* 15:298-407. (IF²⁰⁰⁸: 7, 54)

Kim EL, Deppert W. (2007) Interactions of mutant p53 with DNA: guilt by association. *Oncogene* 26: 2185-2190. (IF²⁰⁰⁸: 7,2)

Brockmann MA, Giese A, Mueller K, Kaba FJ, Lohr F, Nolte I, Weiss C, Tuettgenberg J, Groden C. Preoperative thrombocytosis predicts poor survival in patients with glioblastoma (2007) *Neuro-Oncology* 9:335-342. (IF²⁰⁰⁸: 5,8)

Holtkamp N, Ziegenhagen N, Malzer E, Hartmann C, Giese A, von Deimling A. Characterization of the chromosome 4q12 amplicon in glioblastoma multiforme (2007) *Neuro-Oncology* 9:291-297. (IF²⁰⁰⁸: 5,8)

Kim EL, Deppert W.(2006) The versatile interactions of p53 with DNA: When flexibility serves specificity . *Cell Death Differ* 13:885-889. (IF²⁰⁰⁸: 7, 54)

Kuhlmann T, Gutenberg A, Schulten HJ, Paulus W, Rohde V, Brück W. Nogo-A expression in glial CNS tumors: a tool to differentiate between oligodendrogliomas and other gliomas? *American Journal of Surgical Pathology*. 2008 Oct;32(10):1444-53.

Yakut T, Gutenberg A, Bekar A, Egeli U, Gunawan B, Ercan I, Tolunay S, Doygun M, Schulten HJ. Correlation of chromosomal imbalances by comparative genomic hybridization and expression of EGFR, PTEN, p53, and MIB-1 in diffuse gliomas. *Oncology Reports*. 2007 May;17(5):1037-43.

2.

Neuroepigenetik - Molekulare Analyse pathogenetisch und prognostisch relevanter epigenetischer Alterationen im Glioblastoma multiforme

In den vergangenen Jahren gab es eine wachsende Anzahl an Untersuchungen, die über epigenetische Veränderungen in malignen Gliomen berichteten, auch wenn das Ausmaß der CpG Insel Hypermethylierung, der Histonmodifikation und der Chromatinstatus in diesen letalen Tumoren bis heute nicht vollständig geklärt sind. Durch Anwendung moderner molekularer Techniken konnten wir Regulatorgene identifizieren, die beim GBM hypermethyliert sind und signifikant mit dem Überleben korrelieren. So konnten wir beobachten, dass die proapoptischen Gene *TMS1/ASC*, *DAPK* und das DNA Reparaturgen *MGMT* unterschiedlich stark in langzeitüberlebenden GBM Patienten hypermethyliert werden. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass die Hypermethylierung des proapoptischen Gens *CASP 8* ein Merkmal der GBM Rezidive im Vergleich zu ihren korrespondierenden Primärtumoren darstellt. Mit Hilfe der Cox Hazard Analyse konnten wir nachweisen, dass das gleichzeitige Vorkommen eines methylierten *CASP8* zusammen mit einem unmethylierten *BLU* (einem Tumorsuppressorgen) mit einer kürzeren rezidivfreien Zeit assoziiert ist. Die Promotorhypermethylierung des Transkriptionsfaktorgens *GATA6*, die sich in 30 % aller GBMs findet, war signifikant mit einer kürzeren Überlebenszeit der Patienten assoziiert. In einer neueren Arbeit führten wir mit Hilfe eines Methylierungsarrays eine DNA Methylierungsanalyse einer 1505 CpG Insel (von 807 Genen) bei einer großen Serie von GBM Patienten durch. Die wichtigsten Ziele unserer Analyse waren die Identifizierung von methylierungsinduzierten, inaktivierten Regulatorgenen und die klinische Bedeutung der epigenetischen Veränderungen für die Überlebenszeit. Die Gene, die am häufigsten hypermethyliert waren, waren *HOXA11*, *CD81*, *PRKCDBP*, *TES*, *MEST*, *TNFRSF10A* und *FZD9*. Diese ließen sich bei über 50 % der untersuchten GBM nachweisen. Bei der Untersuchung der biologischen Eigenschaften dieser hypermethylierten Gene konnten wir zeigen, dass die Gruppe der Gene, die in GBM hypermethyliert sind, in 41 % der Fälle ($p < 0.001$) Zielgene des PRC2 (polycomb repressive complex 2) in embryonalen Stammzellen sind. Dies könnte bedeuten, dass die GBM möglicherweise von Vorläuferzellen mit stammzellähnlichen Eigenschaften abstammen.

2.

Neuroepigenetics - Molecular analysis of epigenetic alterations in glioblastoma multiforme implicated in pathogenesis and prognosis

In recent years, an increasing number of investigations reporting epigenetic injuries in malignant gliomas have been published, although the panorama of CpG island aberrant hypermethylation, histone modification and chromatin states in these lethal tumors is only partially devised. Applying high throughput molecular techniques, we could identify regulator genes differentially hypermethylated in GBM which are significantly associated with overall patient survival. Thus, the proapoptotic genes *TMS1/ASC*, *DAPK* and the DNA repair gene *MGMT* were observed to be differentially hypermethylated in long-term survival GBM patients. Furthermore, hypermethylation of the pro-apoptotic gene *CASP8* was observed to be a hallmark of relapsed GBM compared to the corresponding primary tumors. By Cox hazard analysis, we have shown that methylated *CASP8* together with unmethylated *BLU* (a tumor suppressor gene) were associated to a shorter time to tumor relapse. Furthermore, we could observe that promoter hypermethylation of the transcription factor gene *GATA6* (occurring in 30 % of GBM) was significantly associated with unfavorable patient survival. In a recent investigation using universal bead arrays we have performed a DNA methylation analysis of 1505 CpG corresponding to 807 genes in a large series of GBM in order to delineate the DNA methylation profile of this malignancy. Major goals of our analysis are the identification of methylation-induced inactivated regulator genes and the clinical impact of epigenetic lesions on survival. The most frequently hypermethylated genes were *HOXA11*, *CD81*, *PRKCDBP*, *TES*, *MEST*, *TNFRSF10A* and *FZD9*, being involved in more than 50 % of the investigated GBM. Studying the biological features of hypermethylated genes, we found that the group of genes hypermethylated in GBM was highly enriched (41 %, $P < 0.001$) for targets of the PRC2 (Polycomb repressive complex 2) in embryonic stem cells. This suggests that GBM might be derived from precursor cells with stem cell-like features.

ethylyated in GBM which are significantly associated with overall patient survival. Thus, the proapoptotic genes *TMS1/ASC*, *DAPK* and the DNA repair gene *MGMT* were observed to be differentially hypermethylated in long-term survival GBM patients. Furthermore, hypermethylation of the pro-apoptotic gene *CASP8* was observed to be a hallmark of relapsed GBM compared to the corresponding primary tumors. By Cox hazard analysis, we have shown that methylated *CASP8* together with unmethylated *BLU* (a tumor suppressor gene) were associated to a shorter time to tumor relapse. Furthermore, we could observe that promoter hypermethylation of the transcription factor gene *GATA6* (occurring in 30 % of GBM) was significantly associated with unfavorable patient survival. In a recent investigation using universal bead arrays we have performed a DNA methylation analysis of 1505 CpG corresponding to 807 genes in a large series of GBM in order to delineate the DNA methylation profile of this malignancy. Major goals of our analysis are the identification of methylation-induced inactivated regulator genes and the clinical impact of epigenetic lesions on survival. The most frequently hypermethylated genes were *HOXA11*, *CD81*, *PRKCDBP*, *TES*, *MEST*, *TNFRSF10A* and *FZD9*, being involved in more than 50 % of the investigated GBM. Studying the biological features of hypermethylated genes, we found that the group of genes hypermethylated in GBM was highly enriched (41 %, $P < 0.001$) for targets of the PRC2 (Polycomb repressive complex 2) in embryonic stem cells. This suggests that GBM might be derived from precursor cells with stem cell-like features.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. med. R. Martinez

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. med. Gabriele Schackert, Klinik für Neurochirurgie, Universität Dresden

PD. Dr. med. Matthias Kirsch, Klinik für Neurochirurgie, Universität Dresden

Prof. Dr. med. Manel Esteller, Cancer Epigenetics and Biology Program (PEBC), Bellvitge Institute for Biomedical Research (IDIBELL), Barcelona, Spain

Prof. Dr. rer. nat. Santiago Ropero, Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Alcalá, Madrid, Spain

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Martinez R, Schackert G. Epigenetic aberrations in malignant gliomas: an open door leading to better understanding and treatment. *Epigenetics*. 2007 Jul-Sep;2(3):147-50.

Martinez R, Setien F, Voelker C, Casado S, Quesada MP, Schackert G, Esteller M. CpG island promoter hypermethylation of the pro-apoptotic gene caspase-8 is a common hallmark of relapsed glioblastoma multiforme. *Carcinogenesis*. 2007 Jun;28(6):1264-1268 (IF: 5.2).

Martinez R, Schackert G, Yaya-Tur R, Rojas-Marcos I, Herman JG, Esteller M. Frequent hypermethylation of the DNA repair gene *MGMT* in long-term survivors of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2007 May;83(1):91-93 (IF: 2.3).

Martinez R, Roggendorf W, Baretton G, Klein R, Toedt G, Lichter P, Schackert G, Joos S. Cytogenetic and molecular genetic analyses of giant cell glioblastoma multiforme reveal distinct profiles in giant cell and non-giant cell subpopulations. *Cancer Genet Cytogenet*. 2007 May;175(1):26-34 (IF: 1.5).

Martinez R, Schackert G, Esteller M. Hypermethylation of the proapoptotic gene *TMS1/ASC*: prognostic importance in glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2007 Apr;82(2):133-139 (IF:2.3).

3. Neuroimmunologie

Die Autoimmunhypophysitis (AH) zählt zu den chronischen Entzündungen der Hypophyse. Wenn auch sehr selten, gehört die AH -klinisch wie auch bildgebend- zu den Differentialdiagnosen des weitaus häufigeren Hypophysenadenoms. Die Übereinstimmungen führen in ca. 40% zur Fehldiagnose in Hypophysitispatienten, welche sich dann unnötigerweise einer transssphenoidalen Operation unterziehen müssen. Um die Erkrankung in ihrem klinischen Bild besser verstehen zu können, wurde ein Deutschland-weites Kollektiv an Hypophysitis-Biopsien zusammengetragen, welches aktuell Präparate von 42 Patienten umfasst. Zunächst wurden immunhistologische Studien an den Präparaten durchgeführt, durch welche eine neue Klassifikation unterschiedlicher Subtypen der AH ermöglicht wurde. Zusätzlich wurden die Befunde der Patienten in einem Follow-up erfasst, welche nun eine klinische wie auch bildgebende Differenzierung zum Hypophysenadenom zulassen. Es gelang bereits, Blut-Seren von Hypophysitis-Patienten aus unserem eigenen Kollektiv auf hypophysäre Antikörper zu untersuchen. Zusätzlich wurde im letzten Jahr in unserer Abteilung ein Tiermodell zur Experimentellen Autoimmunhypophysitis (EAH) entwickelt. Die immunhistochemische Charakterisierung der EAH und die Detektion spezifischer Autoantikörper im Rattenserum sollen zum besseren Verständnis der Entstehung des Autoimmungeschehens beitragen.

3. Neuroimmunology

Autoimmune hypophysitis is a chronic inflammation of the pituitary gland. Although uncommon, the disease is important because it resembles clinically and radiologically the more common pituitary adenoma. This resemblance results in the misdiagnosis of approximately 40% of hypophysitis cases, which often undergo unnecessary transssphenoidal surgery. To better understand the clinical characteristics of this disease, a nationwide collection of biopsies of autoimmune hypophysitis was done comprising 42 patients. We did an extensive immunohistological study characterizing different histological subtypes of AH. Follow-up analyses of the patients were done and clinical as well as imaging characteristics differentiating autoimmune hypophysitis from pituitary adenoma were described. We have carried out screening of hypophysitis patient's sera for autoimmune antibodies. Additionally, a rat model of autoimmune hypophysitis has been developed, which can be used to test hypothesis relating to disease pathogenesis.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. med. A. Gutenberg

Kooperationen Cooperations

Patrizio Caturegli, MD, PhD, Department of Pathology and Immunology, The Johns Hopkins University Baltimore, Baltimore, USA

4. Vaskuläre Neurochirurgie

Untersuchungen zur patientenindividuellen Flussdynamik cerebraler Aneurysmata.

Cerebrale Aneurysmata sind die pathophysiologische Grundlage der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung. Für die therapeutische Entscheidung zwischen mikrochirurgischem Clipping, neuroradiologisch-interventionellem Coiling oder einer abwartenden Haltung mit regelmäßigen angiographischen Kontrollen stehen bislang neben der Größe nur qualitative Merkmale zur Konfiguration des Aneurysmas zur Verfügung. Es stellt sich die Frage, ob sich durch weitere, quantifizierbare Kenngrößen der patientenindividuellen Aneurysmamorphologie die Rupturgefährdung besser einschätzen lässt, und somit die Therapieentscheidung solider getroffen werden kann. Auf Grundlage patientenindividueller CT-angiographischer oder subtraktionsangiographischer Bilddatensätze lassen sich Flussgeschwindigkeiten, intravasale Druckverhältnisse und Wandscherspannungen rechnergestützt simulieren. Dieses soll in einer Kooperation mit dem Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt, Göttingen, und dem Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation, Göttingen, untersucht werden. In einem späteren Schritt können simulierte Kenngrößen anhand von physikalischen Strömungsmodellen verifiziert werden. Intraoperativ erhobene Daten zur intravasalen Flussgeschwindigkeit und mittels fluoreszenzangiographisch bestimmter Flussdynamik in den zu- und abführenden Gefäßen bringen neben den anamnestischen Daten und den klinischen Verläufen die neurochirurgischen Parameter zur Einordnung der simulierten und physikalischen Kenngrößen.

Intracerebrale Blutungen

Eine alternative, minimal invasive Therapie der intrazerebralen Blutungen stellt die gezielte Punktion des Hämatoms mit anschließender Verabreichung von lytischen Agenzien (rtPA) dar. Allerdings zeigte sich tierexperimentell, dass durch die Lysetherapie ein toxisches Spätödem im umliegenden Hirngewebe verursacht wird. Die Hypothese der folgenden Arbeit war, dass durch die Gabe eines Lyse-Antagonisten (PAI-1) nach Lysetherapie das toxische Spätödem vermindert wird. Daher wurde eine tierexperimentelle Studie in einem Schweinemodell der intrazerebralen Blutung durchgeführt. Nach Induktion einer intracerebralen frontalen Blutung wird der Blutungsabbau sowie die Reaktion des parenchymalen Hämatoms im zeitlichen Verlauf mittels MRT direkt postoperativ, am 3. und am 10. postoperativen Tag untersucht. Die 21 Schweine werden in 3 Gruppen zu je 7 Schweinen eingeteilt (Gruppe 1: Kontrollgruppe, durchläuft keine weitere Behandlung, die Blutung wird ihrem Spontanverlauf überlassen. Den Tieren der Gruppen 2 und 3 wird rt-PA in die Blutung injiziert, nach einer 15-minütigen Einwirkzeit wird die Blutung manuell aspiriert. Den der Gruppe 3 zugehörigen Tieren wird nach der Aspiration zusätzlich PAI-1 in die Blutung injiziert. Die Entwicklung von Blutungs- und Hämatomgröße wird verglichen.

Beeinflussung der kortikalen Ischämietoleranz mittels Gleichstromstimulation (tDCS) im Schlaganfallmodell der Ratte und Maus

Im Tierversuch soll untersucht werden, inwieweit und in welcher Form sich durch die transkranielle Gleichstromstimulation die Auswirkungen einer, durch das Fadenokklusionsmodell induzierten, kortikalen Ischämie beeinflussen und in therapeutischer Hinsicht reduzieren lassen. Durch die Applikation von transkranieller Gleichstromstimulation vor Induktion einer kortikalen Ischämie, wird eine positive Beeinflussung der kortikalen Ischämietoleranz erwartet.

4. Vascular Neurosurgery

Evaluation of flow dynamics in cerebral aneurysms in individual patients

Cerebral aneurysms are the pathophysiological basis for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In the decision making process between microsurgical clipping, neuroradiological interventional coiling, and “wait and watch” with frequent follow-up imaging to document potential aneurysm growth, the decision is mainly based upon size and aneurysm configuration, the latter of which is a qualitative parameter only. We believe that further quantitative measurements of the individual patient aneurysm configuration could possibly provide additional information to calculate the risk of rupture. Hence, therapeutic decisions would even more be based on solid grounds. Based on digital data sets of CT angiography and three-dimensional digital subtraction angiography flow velocities, intravascular pressure pattern, and wall shear stress can be calculated. This will be done in cooperation with the German Aerospace Center, Göttingen, and the Max-Planck-Institute for Dynamics and Self-Organization, Göttingen, facilitating a growing database of patients. In a second step, these parameters should be validated with real-time measurements in vascular translucent models, mimicking the individual aneurysm. Intraoperatively collected data on flow velocity by means of Doppler ultrasound and on flow patterns in feeder arteries by means of fluorescence angiography will add to the data from simulation and from the model. Together with neurosurgical clinical data on course and outcome of these patients this will provide a profound database to evaluate morphology, flow patterns and risks to the patient.

Intracerebral hemorrhage

Hematoma puncture and clot lysis emerged as an alternative therapy for intracerebral haemorrhages (ICH). Recently, an international metacentre study (MISTIE trial) has been initiated. However, we have shown in an animal study that recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) to lyse ICHs is associated with delayed oedema possibly counteracting the beneficial effects of haematoma volume reduction. We hypothesized that immediate reversal of rtPA activity after clot lysis and evacuation would diminish such oedema. To test this hypothesis we administered plasminogen activator inhibitor one (PAI-1) following rtPA lysis of experimentally induced ICH. Following placement of a right frontal/head of caudate intracere-

bral hematoma, pigs received either no further treatment (n=5), lysis with rtPA (n=7), or lysis with rtPA followed by administration of PAI-1 (n=6). Haematoma and oedema volumes were assessed with magnetic resonance imaging on days 0, 4 and 10 and histopathology on day 10.

Investigation on the therapeutic potential and mode of action of transcranial direct current stimulation (tDCS) in rodent animal models of acute and chronic stroke

Aim of this study is to investigate the impact of escalating tDCS paradigms on motor and cognitive rehabilitation rodent models of acute and chronic stroke, and to explore the influence of tDCS on cortical ischemic tolerance in acute stroke settings.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. med. K. von Eckardstein, Dr. med. T. Behm, Prof. Dr. med. V. Rohde

Dr. med. Naureen Uzma

Dr. med. D. Wachter

Kooperationen Cooperations

Dipl.-Ing. Lars Krenkel, Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e.V., Institut für Aerodynamik und Strömungstechnik (Leiter: Prof. Dr.-Ing. Claus Wagner), Göttingen

Dr. rer. nat. Björn Hof, Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation, Arbeitsgruppe Komplexe Dynamik und Turbulenz, Göttingen

Department of Neuropathology and Neuroradiology, University of Goettingen

PD Dr. med. Liebetanz, Abteilung Klinische Neurophysiologie, Universität Goettingen

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Rohde V, Uzma N, Thiex R, Samadani U: Management of delayed edema formation after fibrinolytic therapy for intracerebral hematomas: Preliminary experimental data. *Acta Neurochir Suppl* 105: 101-104, 2008 (IF 1.212)

Rohde V, Berns E, Rohde I, Gilsbach JM, Ryang Y: Experiences in the management of brainstem hematomas. *Neurosurg Rev* 30: 219-24, 2007 (IF 1.425)

Rohde V, Samadani U: Intracerebral hematoma lysis. *J Neurosurg* 107: 246-247, 2007 (IF 2.446)

Thiex R, Weis J, Krings T, Barreiro S, Yakisikli-Alemi F, Gilsbach JM, Rohde V: Addition of intravenous N-methyl-D-aspartate receptor antagonists to local fibrinolytic therapy for the optimal treatment of experimental intracerebral hemorrhages. *J Neurosurg* 106: 314-320; 2007 (IF 2.446)

5. Entwicklung innovativer Operationstechniken

Gravitationsadaptierte Shuntssysteme in der Kinderneurochirurgie

Die Druckverhältnisse in einem Hydrozephalus-Shuntssystem ändern sich abhängig von der Körperlage. Vor allem bei Kindern kommt es zusätzlich durch das Größenwachstum zu einer ständigen Provokation der physikalischen Parameter, die die Shuntfunktion verändern. Ein neues gravitationsabhängiges, von außen adjustierbares Ventil wird in Kooperation mit anderen deutschen Kliniken der Einsatz der gravitationsadaptierten Ventile evaluiert.

Roboterassistierte Neurochirurgie

Ein Projekt, dass in Zusammenarbeit mit den Neurophysiologischen und Neuroradiologischen Abteilungen der UMG, sowie dem Zentrum für Robotik der Universität Lübeck realisiert wurde, ist die Roboter-gesteuerte Transkranielle Magnetstimulation (RI-TCM) mit Erstellung funktioneller Karten der Hirnoberfläche zur Planung operative

Eingriffe in eloquenten Arealen. Hierzu wird ein Magnetstimulator von einem navigationsgeführten Roboter über die Kalotte gefahren und setzt dort magnetoelektrische Impulse. Die motorischen Antworten werden an den Extremitäten registriert. Weitere Arbeiten auf dem Gebiet der Roboterassistierten Neurochirurgie beschäftigen sich mit Miniroboter (SpineAssist, MAZOR Surgical Technologies, Israel) gestützten Stabilisierungsverfahren (bei Wirbelsäulen-Degeneration, Entzündung, Fraktur) mittels transpedikulärer Verschraubung im Bereich der Wirbelsäule (BWS und LWS).

Neuartige Anwendungen von Ultraschall in der Neurochirurgie

Da es bei der Platzierung von Pedikelschrauben bei spinalen Fusionsoperationen zu Fehllagen kommen kann, ist eine direkt intraoperative Kontrolle wünschenswert. Unter Verwendung einer Ultraschallsonde im Bohrkanal ließen sich im Tierversuch, an der Leichenwirbelsäule und intraoperativ Knochenbohrungen darstellen und Perforationen erkennen. Differenzierung von Gliom- und angrenzendem Hirngewebe durch optische Gewebeanalyse mit subzellulärer Auflösung. Mittels der Multiphotonenmikroskopie gelang es nachzuweisen, dass verschiedene Tumorgewebe sich aufgrund ihres Fluoreszenzverhaltens nicht nur von normalem Hirngewebe, sondern auch untereinander stark unterscheiden. Im nächsten Schritt erfolgten Untersuchungen für eine mögliche automatisierte Erkennung von Hirntumoren. Dabei wurde nach weiteren objektiven und spezifischen Markern von Hirntumoren im multiphotonenmikroskopischen Bild gesucht. Mit der Zellzahl pro Gewebsvolumen konnte ein entsprechender Marker gefunden werden. Der nächste Schritt war die Kombination der Multiphotonenmikroskopie mit der optischen Kohärenztomographie (OCT, Ein weiterer Weg stellt die Kombination der Fluoreszenzmikroskopie mit einem spezifischen Fluoreszenz-Marker für Hirntumorgewebe dar. Nach positiven Versuchen mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) im Tumormodell in der Maus erfolgte die Evaluation EGF-gekoppelter fluoreszierende Mikropartikeln (Quantum dots [QD]). Damit gelingt es, Glioblastom-Zelllinien, Gliome im Maus-Tumor-Modell und auch Biopsien humaner Glioblastome spezifisch anzufärben. In Zukunft soll durch eine geeignete Kombination von Markern zunächst der Prozentsatz der anfärbbaren Glioblastome erhöht und auf andere Tumoren, insbesondere niedriggradige Gliome ausgedehnt werden.

5. Development of New Neurosurgical Techniques

Gravitation-adapted shunt systems in paediatric Neurosurgery

In shunt devices for therapy of hydrocephalus positional changes of the physical parameters may induce severe overdrainage and sometimes cause a high rate of morbidity. Mostly in children the parameters change by growth and development and may cause slit ventricles and severe forms of related syndromes. This can be prevented by programmable devices to adjust the outflow resistance. The aim of the present investigational multicenter study is the evaluation of the new programmable shunt assistant in a children hydrocephalus cohort.

Roboter assisted Neurosurgery

The Department of Neurophysiology, Neuroradiology of the University Goettingen and the Center for Roboter Technologies of the University of Luebeck are currently working on a project regarding roboter assisted transcranial magnet stimulation (RI-TCM). Aim of this project is to map the brain surface according to areas of functional interest in order to do a better preoperative planing. A magnetic stimulating coil is driven by a roboter which is handled with navigation cards of the patient. The motor response is registered via EMG on arms and limbs. Another aim of this project is focused on roboter assisted spine surgery (such as spondylolisthesis, spondylodiscitis, spine fractures) using a miniature roboter for an accurate placement of transpedicular screws.

New usage of ultrasound in neurosurgery

Spinal instability sometimes requires spondylodesis with a pedicle screw-rod system. Especially the surgical step of pedicle puncture and screw positioning is prone to complications. Medial or lateral deviation has the potential to damage either the spinal cord or the nerves; furthermore inaccurately placed screws could result in reduced stability of the spondylodesis. Therefore it would be more than helpful to have an intraoperative control device to assure correct pedicle puncture. In this project we evaluate if an ultrasound probe, introduced into the burr hole, allows examining the correct burr hole positioning. Tests already have been made in animal specimen, in human cadavers and during surgery.

Typifying gliomas and surrounding tissue by subcellular analysis

It was previously reported that tissue from different tumors display different fluorescence patterns. This characteristic may be helpful to automatically differentiate tumor entities. Because of the limitations of the autofluorescence method in brain tumors, we have tried to find a method to identify tumor tissue during surgical procedure and we have investigated different approaches: a.-combination of optical coherence tomography (OCT) microscope with the multiphoton microscope and b.-Fluorescence microscopy using specific brain associated fluorescence markers. We have begun with EGF specific fluorescence markers, so called Quantum dots. By using this technology, we could successfully stain cells from glioblastoma cell lines, gliomas in a mice tumor model and biopsy samples from human glioblastomas. Using further markers we have planned to identify other human tumours such as low-grade gliomas.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. med. H.C. Ludwig, Prof. Dr. med. V. Rohde
Dr. med. S. Kantelhardt, Dr. med. R. Martinez, Prof. Dr. med. Giese
Dr. med. S. Kantelhardt, Prof. Dr. med. Alf Giese

Kooperationen Cooperations

Dr. rer. nat. Arndt-Jovin / Prof. Dr. med. Jovin, Max Planck Institute for Biophysical Chemistry Göttingen,
Prof. Dr. rer. nat. Schweikard, Institute for Robotics und Cognitive Systems, University of Lübeck,
Dr. rer. nat. Hüttmann, Institute for Biomedical Optics and Medical Laser Center, University Luebeck,
PD Dr. med Schulz-Schäfer, Department of Neuropathology, Göttingen

Dr. med. Larsen, J. (FRCR); Dr. med. Kallenberg, Dr. med. v. Gottberg, Department of Neuroradiology Göttingen,

PD Dr. med. Schillinger, Department of Cardiology and Pneumology, Göttingen,

Dr. med. Tommaso, Department of Clinical Neurophysiology Göttingen,

Drittmittelförderung Funding

2007 Graduierten-Stipendiums 2007 der Novartis-Stiftung für therapeutische Forschung für das Projekt: „Differenzierung von Hirn- und Hirntumorgewebe mittels Multiphotonenmikroskopie“ (Dr. S. Kandelhardt).

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Leppert J., Krajewski J., Kandelhardt S.R., Schlaffer S., Petkus N., Reusche E., Hüttmann G., Giese A. (2006). Multiphoton excitation of autofluorescence for microscopy of glioma tissue. *Neurosurgery* 58(4), 759-67; discussion 759-67.

Kandelhardt S.R., Leppert J., Krajewski J., Petkus N., Reusche E., Tronnier V., Hüttmann G., Giese A. (2007). Imaging of brain and brain tumor specimens by time-resolved multiphoton excitation microscopy ex vivo. *Neuro-oncol.* 9(2), 103-12.

Kandelhardt S.R., Diddens H., Leppert J., Pettkus N., Rohde V., Hüttmann G., Giese A. (2008). Multiphoton excitation fluorescence microscopy of 5-aminolevulinic acid induced fluorescence in experimental gliomas. *Lasers Surg Med.* 40(4):273-81.

Finke M., Fadini T., Kandelhardt S.R., Giese A., Matthaus L., Schweikard A. (2008). Brain-mapping using robotized TMS. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 1:3929-32.

Analyse seines Bewegungsmusters bei physiologischen Standardbelastungen. Dissertation Universität Greifswald 2006.

Diplom- und Masterarbeiten Diploma and Master Theses

Bücker EM, Dipl.-Biol., Die Rolle der p53 β -Splice-Variante in der Transkription und der apoptotischen Zellantwort. Diplomarbeit Universität Göttingen 2007.

Preise und Auszeichnungen Prizes and Awards

2008: Auszeichnung des Projektes „Strategien zur Vermeidung von Risiken für die Patientensicherheit –ein interdisziplinäres Pilotprojekt“ als vorbildliches Projekt im Rahmen des V. Qualitätspreises der AOK Niedersachsen (Dr. S. Kandelhardt).

2008: Stipendium für Neurowissenschaftlichen Nachwuchs der Deutschen Gesellschaft für Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN) für das Projekt: „Roboterassistierte transkranielle Magnetstimulation, eine neuartige Technik zur funktionellen Kartierung der Hirnoberfläche“ (Dr. S. Kandelhardt).

Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen

Prof. Dr. Veit Rohde: Editorial Board „Minimally Invasive Neurosurgery“

Mitgliedschaften Memberships

Prof. Dr. V. Rohde: Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), Deutsche Gesellschaft für Computer und Roboterassistierte Chirurgie (CURAC), Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)

Prof. Dr. Alf Giese: Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft der DKG (NOA)

Prof. Dr. H-C Ludwig: Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Lasermedizin, Gesellschaft für Signaltransduktion, Deutsche Gesellschaft für plastische und Wiederherstellungschirurgie (nichtständiger wissenschaftlicher Beirat)

Dr. R. Martinez: Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft der DKG (NOA), Deutsche Gesellschaft für Neurogenetik, AO Spine

Dr. K. v. Eckardstein: Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), American Association of Neurological Surgeons (AANS)

Dr. D. Wachter: Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), American Association of Neurological Surgeons (AANS)

Dr. A. Gutenberg: Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC).

Universitäre Gremien University Boards

Prof. V. Rohde: Habilitationskommission, Vorsitzender der Gerätekommission

Herausgebertätigkeit Editorial Work

Prof. Dr. V. Rohde, Editor „Central European Neurosurgery“

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

Prof. Dr. med. Manel Esteller, Cancer Epigenetics and Biology Program (PEBC), Bellvitge Institute for Biomedical Research (IDIBELL), Barcelona, Spain

Prof. Dr. rer. nat. Santiago Roperio, Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Alcalá, Madrid, Spain

Patrizio Caturegli, MD, PhD, Department of Pathology and Immunology, The Johns Hopkins University Baltimore, Baltimore, USA

PD Dr. med. Kevin Rostasy, Department of Paediatrics, Division of Pediatric Neurology and Inborn Errors of Metabolism, Medical University Innsbruck Anichstrasse 35; 6020 Innsbruck, Austria

PD Dr. Ruud Verdaasdonk, Department of Biomedical Engineering and Clinical Physics, University Hospital Utrecht

Fakultätsinterne Förderung Internal Faculty Funding

Frauenförderung, Heidenreich von Siebold-Programm 2008, „Autoimmun-Hypophysitis: Pathogenese, Diagnostik und Therapie“ (Angelika Gutenberg)

Freistellung, Forschungsförderungsprogramm 2006, „The role of CTLA-4 in autoimmune hypophysitis“ (Angelika Gutenberg)

Multizentrische Studien Multicenter Studies

KeyNeurotek KN38-7271-001 - Studie

Studientitel: "A double-blind, parallel-group, phase IIa study to investigate the efficacy, safety and pharmacokinetics of two dose levels of KN 38-7271 versus placebo in comatose patients with severe traumatic brain injury".

Anhang Appendix

Habilitationen

Kleindienst A, Die Rolle des Neurotrophen Protein S100B nach Hirnschädigungen. Habilitation Universität Göttingen 2006

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

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

Bransi A, Dr. med., Duplexsonographische Messungen der Blutflußgeschwindigkeiten in Ästen der Arteria cerebri media bei Patienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Hess K, Dr. med., BIBN4096BS ist ein wirkungsvoller Antagonist der relaxierenden Effekte von a-CGRP an menschlichen Temporalarterien. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Schröter S, Dr. med., Untersuchungen zu Selbsthilfeaktivitäten von Patienten und Angehörigen von Patienten mit intrakraniellen Tumoren. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Straßmüller A, Dr. med., Shunttherapie von Kindern mit Hydrozephalus 1995 - 2005 in der Neurochirurgie des Universitätsklinikums Göttingen. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Nitsch A, Dr. med., Tierexperimentelle histomorphologisch-histomorphometrische Ergebnisse der Knochenregeneration klinisch relevanter Defekte des Os frontale und der Tibia beim Göttinger Miniaturschwein nach Implantation von Biopolymeren unterschiedlicher Degradationsdynamik. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Wojtas K, Dr. med., Untersuchungen der α - und β -CGRP-induzierten Relaxation unter Verwendung der Antagonisten BIBN4096BS und CGRP8-37 an menschlichen Okzipital- und Temporalarterien. Dissertation Universität Göttingen 2007.

de Oliveira M, Dr. med., Der Wert der Explantations-Zellkultur für die Klassifikation der sogenannten „hormoninaktiven Hypophysenadenome“. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Hundeshagen A, Dr. med., Charakterisierung der Serotonin-induzierten Kontraktion an menschlichen Temporalarterien unter Verwendung der selektiven Antagonisten BRL 15572, SB 224289 und Ketanserin. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Knobloch T, Dr. med., Die bilaterale Katheterisierung des Sinus petrosus inferior für die Differentialdiagnose des Cushing-Syndroms und die präoperative Lokalisation intrasellärer Mikroadenome bei Morbus Cushing - Eine Analyse von 144 Fällen -. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Mathys C, Dr. med., Regulation des basolateralen Natrium-Dicarboxylat-Cotransporters der Winterhunder-Niere (fNaDC-3) durch die Protein-Kinase C. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Seher F, Dr. med. dent., Langzeitergebnisse der perkutanen retroganglionären Glycerinrhizotomie nach Häkanson beim atypischen Gesichtsschmerz und bei der symptomatischen Trigeminusneuralgie. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Naturwissenschaftliche und andere Dissertationen (Dr. rer. nat. und andere)

Doctorate Theses (Dr. rer. nat. and others)

Bockermann V, Dr. rer. med., Kinematik des Halswirbelsäulen-Segmentes C5/6 - Biomechanische

Mittelgeber: KeyNeurotek Pharmaceuticals AG, Magdeburg

Studienleiter: Prof. Dr. R. Firsching, University Magdeburg (European coordinator)

Laufzeit: 06/2007 - 11/2008

SVASONA Trial

Studientitel: "Shunt valves plus shunt assistant versus shunt valves alone for controlling over-drainage in idiopathic normal-pressure hydrocephalus (INPH) in adults"

Studienleiter: Prof. Dr. med. U. Meyer, Unfallkrankenhaus Berlin,

Mittelgeber: Aesculap AG, 1500,00 €

Laufzeit: 2007-2009

Stipendiaten/Stipendiantinnen Scholarship Holders

van Wagenen-Fellowship 2006 der AANS (American Association of Neurological Surgeons):

Frau Dr. Uzma Samadani (2006-2008).

Firmenkooperationen Industrial Cooperations

Otto Bock, Duderstadt (ActiGait)

Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte

Specialised Research Equipment

1 SpineAssist Roboter der Firma MAZOR Surgical Technologies, Cesarea, Israel

2 Neuronavigation-Systeme der Firma BrainLab, Feldkirchen, Deutschland

1 OCT (Optical Coherence Tomographie)-Mikroskop

1 Neurophysiologisches Monitoring: Nicolet Endeavor CR, Viasys