

Abteilungsdirektor/in | Head of Department

Prof. Dr. med. Veit Rohde (seit 01.10.2005)

Prof. Dr. med. Michael Buchfelder (01.04.2002- 30.09.2005)

Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

			Telefon
Rohde, Veit	Prof. Dr. med.	nchisekr@med.uni-goettingen.de	39-6033
Burger, Ralf (seit 10/2005)	PD Dr. med.	ralf.burger@med.uni-goettingen.de	39-2804
Ludwig, Hans-Christoph	PD Dr. med.	hludwig@gwdg.de	39-8741
Verheggen, Raphaela	Prof. Dr. med.	raphaela.verheggen@med.uni-goettingen.de	39-8789

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

Bock, Hans Christoph	Dr. med.	cbock1@med.uni	39-6038
Halatsch, Marc (bis 09/2004)	PD Dr. med.	-	-
Kleindienst, Andrea	Dr. med.	andrea.kleindienst@med.uni	39-8798
Gutenberg, Angelika	Dr. med.	agutenberg@med.uni	39-14027

Forschungsschwerpunkte

- ▶ Neuroonkologie
- ▶ Neurotraumatologie und Neuromonitoring
- ▶ Pharmakologie des zentral-nervösen Gefäßsystems
- ▶ Neuroimmunologie
- ▶ Entwicklung innovativer Operationstechniken

Research Foci

- ▶ Neurooncology
- ▶ Neurotraumatology and Neuromonitoring
- ▶ Pharmacology of the Cerebral Vessels
- ▶ Neuroimmunology
- ▶ Development of New Neurosurgical Techniques

Einleitung

Die Aufgaben der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie umfassen die klinische Patientenversorgung sowie Forschung und Lehre. Die Schwerpunkte der Klinik sind die Behandlung von Patienten mit Hirntumoren (unter Verwendung der Neuronavigation, Stereotaxie und dem intraoperativem Neuromonitoring), Raumforderungen der Schädelbasis inklusive Hypophysenadenome, mit vaskulären Malformationen (Aneurysmen und Angiome), spinalen Raumforderungen (Tumoren, vaskuläre Malformationen), degenerativen Erkrankungen (zervikale und lumbale Spinalkanalstenose, Bandscheibenvorfälle) sowie Erkrankungen peripherer Nerven (Tumoren, traumatische Läsionen und Engpasssyndromen). Einen besonderen Stellenwert hat die pädiatrische Neurochirurgie wie auch die kraniale sowie spinale Traumatologie.

Die Klinik führt im Jahr ca. 2.000 Operationen durch und behandelt etwa 2.000 stationäre und 4.000-5.000 ambulante Patienten. Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der Abteilung umfassen die Neuroonkologie, Neurotraumatologie, die Pharmakologie von extrakraniellen Gefäßen, Neuroimmunologie und die Entwicklung innovativer neurochirurgischer Techniken.

Preface

The Division of Neurosurgery is responsible for clinical services, teaching and research. Special attention is focussed on treatment and therapy of patients with brain tumours (using neuronavigation, stereotactic procedures and intraoperative neuromonitoring), skull base tumours including pituitary adenomas, vascular malformations (aneurysms and angiomas), spinal lesions (tumours and vascular malformations), degenerative diseases (cervical and lumbar spinal stenosis, intervertebral disc herniation) and peripheral nerve diseases (tumours, traumatic injuries and compression syndromes). Paediatric neurosurgery is of specific interest as well as spinal and cranial trauma.

About 2,000 operative procedures are performed annually and approximately 2,000 in-patients and between 4,000 and 5,000 outpatients are treated. The main topics of scientific research are neuro-oncology, neurotraumatology and pharmacology of extracranial vessels, neuroimmunology and the development of new operative techniques.

1. Neuroonkologie

Expression der Glutathion S-transferase T1 (GSTT1) in humanen Hirntumoren

Das polymorphe zytosolische Enzym Glutathion S-Transferase 1 (GSTT1) spielt eine zentrale Rolle bei einer Vielzahl metabolischer Prozesse. Typische Substrate sind Industriechemikalien wie Dichlormethan oder Äthylenoxid. Kürzlich wurde gezeigt, dass auch Zytostatika, wie BCNU durch GSTT1 effektiv metabolisiert werden können. Wenn GSTT1 in neoplastischen

Hirntumorzellen exprimiert wird, wäre GSTT1 ein Inhibitor der Chemotherapie und Ursache einer Chemotherapieresistenz. Wegen des Polymorphismus wurde GSTT1 zunächst in 36 Tumorproben durch PCR und in situ-Hybridisierung nachgewiesen. GSTT1 konnte erstmals in malignen Gliomen, Glioblastomen WHO Grad IV, und Oligodendrogliomen Grad II nachgewiesen werden. Die höchste ubiquitär lokalisierbare Expression wurde in den Glioblastomen gefunden, primär in den Pseudopalisadenzellen der Strichnekrosen. In den Oligodendrogliomen war die Expression intermediär ausgeprägt. In Kontrollgeweben wird die Expression in Neuronen beobachtet, dagegen nicht in den Gliazellen. Wird der Polymorphismus berücksichtigt, kann die kräftige Expression in malignen Hirntumoren eine erhebliche Resistenz gegen Chemotherapie bedeuten.

Genomische Hybridisierung (CGH) von Gliomen und Hirnmetastasen

Mittels der komparativen genomischen Hybridisierung (CGH) an paraffin-fixiertem Tumormaterial von Gliomen und Hirnmetastasen lassen sich 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 auch Rezidive) analysiert, um distinkte genetische Faktoren für die histopathologische Stabilität und die Tumourprogression zu spezifizieren, welche wiederum unabhängige Faktoren für die Prognose darstellen können.

1. Neurooncology

Expression of glutathione S-transferase T1 (GSTT1) in human brain tumours

The polymorphic cytosolic enzyme glutathione S-transferase 1 (GSTT1) plays a central role in a number of metabolic processes. Typical substrates for GSTT1 are industrial compounds such as dichloromethane or ethylene oxide. It has been shown recently that also chemotherapeutic drugs such as BCNU [i.e. 1,3-bis(2-chlorethyl)-1-nitrosourea] are effectively inactivated by GSTT1. Therefore, if GSTT1 would be expressed in neoplastic cells of brain tumours, it might be a factor of chemo resistance. Because of its polymorphism, we first genotyped the samples for GSTT1 by PCR and used in situ hybridization to show transcript expression of neoplastic cells in both tumour types. A total number of 36 specimens were analyzed. We localized GSTT1 gene expression in malignant gliomas such as glioblastoma multiforme WHO grade IV and oligodendroglioma WHO grade II. Control tissues were taken from epilepsy surgery specimen. High GSTT1 expression could be found in glioblastoma multiforme WHO IV ubiquitously distributed. Expression was seen in pseudo palisade formations. Mediate expression was localized in oligodendroglioma WHO II. In control tissue, gene expression could be shown in larger neurons, but was lacking in the white matter. Given the polymorphism of GSTT1 and its potential activity towards chemotherapeutic drugs, its expression in tumours might be considered as a

possible factor of non-homogeneous chemotherapy response among patients with different GSTT1 genotypes.

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.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. Hans-Christoph Ludwig

Dr. med. Marc Halatsch (bis 9/2004)

Dr. med. Angelika Gutenberg

Dr. med. Hans-Christoph. Bock

Kooperationen | Cooperations

PD Dr. med. Fabio Quondamatteo, Abteilung Histologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. med. Markus Bergmann, Institut für Klinische Neuropathologie, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen

Prof. Dr. med. Laszlo Füzesi, Abteilung Gastroenteropathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

PD Dr med. Volkmar Hans, Evangelisches Krankenhaus Bielefeld gGmbH, Bielefeld

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Gutenberg A, Brück W, Buchfelder M, Ludwig HC (2004) Expression of tyrosine kinases FAK and Pyk2 in 331 human astrocytomas. *ACTA NEUROPATHOL*, 108(3): 224-30.

Halatsch ME, Gehrke EE, Vougioukas VI, Botefur IC, A-Borhani F, Efferth T, Gebhart E, Domhof S, Schmidt U, Buchfelder M (2004) Inverse correlation of epidermal growth factor receptor messenger RNA induction and suppression of anchorage-independent growth by OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in glioblastoma multiforme cell lines. *J NEUROSURG*, 100(3): 523-33.

Halatsch ME, Gehrke E, Borhani FA, Efferth T, Werner C, Nomikos P, Schmidt U, Buchfelder M (2003) EGFR but not PDGFR-beta expression correlates to the antiproliferative effect of growth factor withdrawal in glioblastoma multiforme cell lines. *ANTICANCER RES*, 23(3B): 2315-20.

Ramirez T, Thoma K, Taja-Chayeb L, Efferth T, Herrera LA, Halatsch ME, Gebhart E (2003) Specific patterns of DNA copy number gains and losses in eight new glioblastoma multiforme cell lines. *INT J ONCOL*, 23(2): 453-60.

Rostasy KM, Sponholz S, Bahn E, Ludwig HC, Hanefeld F (2003) Unusual localization of a choroid plexus papilloma in a 4-year-old female. *PEDIATR NEUROL*, 28(1): 66-8.

2. Neurotraumatologie und Neuromonitoring

Stimulation der posttraumatischen Neuroregeneration durch neurotrophe Faktoren

Aktuelle Ergebnisse unserer experimentellen Arbeiten weisen eine kontroverse Rolle des astrozytären, neurotrophen Faktors S100B nach. Wir wiesen in einem in vitro Trauma-Modell eine posttraumatische S100B Freisetzung nach, welche eine Beteiligung an verzögert einsetzenden reparativen Prozessen nahe legt. Wir zeigten zudem, dass S100B Serum-Konzentrationen nicht die zerebrale S100B Freisetzung widerspiegeln und dass mittels MR Spektroskopie eine Quantifizierung der zerebralen S100B Konzentrationen möglich ist.

Unter Verwendung eines experimentellen in vivo Trauma-Modells konnten wir belegen, dass die intraventrikuläre Infusion von S100B die hippokampale Neurogenese stimuliert und die funktionelle Erholung kognitiver Funktionen verbessert. Dadurch ergibt sich die Hoffnung, dass sich der experimentell nachgewiesene positive Effekt von S100B klinisch nutzen lässt.

Therapie des Hirnödems durch Modulation zerebraler Aquaporine

Das Hirnödem verursacht sekundäre Hirnschädigungen. Aquaporine (AQP) sind zerebrale Wasserkanäle, welche an der Entstehung des posttraumatischen und ischämischen Hirnödems beteiligt sind.

Die exakten AQP4 Regulationsmechanismen sind bisher nicht identifiziert. Experimentelle Hinweise existieren, dass sowohl die Proteinkinase C (PKC) als auch Vasopressin mittels V1a Rezeptoren an der AQP4 Regulation beteiligt sind. Wir untersuchten tierexperimentell den Effekt des PKC Aktivators Phorbolmyristat (PMA) und des selektiven V1a Antagonisten auf das posttraumatische und ischämische Hirnödem und die AQP 4 Expression.

2. Neurotraumatology and Neuromonitoring

Stimulation of posttraumatic neurogenesis by neurotrophic factors

Recent findings from our laboratory elucidate a controversial new role of the astrocytic neurotrophic protein S100B in acute brain injuries. We demonstrated an injury-induced release of S100B from astrocytes that may suggest delayed reparative processes. We found that serum S100B levels do not reflect the corresponding cerebral S100B synthesis and we could demonstrate that MR proton spectroscopy reflects more accurately to cerebral S100B levels.

Our in vivo TBI (traumatic brain injury) model enables us to demonstrate that the intraventricular infusion of S100B promotes the functional integration of injury-induced hippocampal neurogenesis and enhances cognitive recovery. These findings offer the possibility to use the experimentally proven favourable effects of S100B clinically.

Brain oedema treatment through modulation of cerebral aquaporins

Brain oedema causes an increase of intracranial pressure, thereby contributing to the high rate of secondary complications. Aquaporins (AQP) are a family of water-selective transporting proteins, which are involved in the development of traumatic and ischemic brain oedema.

The exact mechanisms of AQP4 regulation have not been identified yet. However, experimental data suggest that protein kinase C (PKC) as well as vasopressin via V1a receptor regulates are involved in AQP4 regulation.

In animal experiments, we investigate the effects of the PKC activator phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) and of selective V1a receptor antagonists on posttraumatic and ischemic brain oedema and the expression of AQP4.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. med. Andrea Kleindienst
PD Dr. med. Ralf Burger (seit 10/2005)

Kooperationen | Cooperations

Prof. MR Bullock, Department of Neurosurgery, Virginia Commonwealth University Medical Center, Richmond, USA
Prof. A Marmarou, Department of Neurosurgery, Virginia Commonwealth University Medical Center, Richmond, USA
Prof. EF Ellis, Department of Pharmacology and Toxicology, Virginia Commonwealth University Medical Center, Richmond, USA

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Rückkehrerförderung, Forschungsförderungsprogramm 2005

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Kleindienst A, McGinn MJ, Harvey HB, Colello RJ, Hamm RJ, Bullock MR (2005) Enhanced hippocampal neurogenesis by intraventricular S100B infusion is associated with improved cognitive recovery after traumatic brain injury. *J NEUROTRAUMA*, 22(6): 645-55.

Kleindienst A, Toliás CM, Corwin FD, Müller C, Marmarou A, Fatouros P, Bullock MR (2005) Assessment of cerebral S100B levels by proton magnetic resonance spectroscopy after lateral fluid-percussion injury in the rat. *J NEUROSURG*, 102(6): 1115-21.

Kleindienst A, Harvey HB, Rice AC, Müller C, Hamm RJ, Gaab MR, Bullock MR (2004) Intraventricular infusion of the neurotrophic protein S100B improves cognitive recovery after fluid percussion injury in the rat. *J NEUROTRAUMA*, 21(5): 541-7.

Willoughby KA, Kleindienst A, Müller C, Chen T, Muir JK, Ellis EF (2004) S100B protein is released by in vitro trauma and reduces delayed neuronal injury. *J NEUROCHEM*, 91(6): 1284-91.

3 Pharmakologie des zentral-nervösen Gefäßsystems

Von besonderem Interesse ist die Untersuchung der Effekte von 5-HT (Serotonin) an menschlichen Okzipitalarterien (HOA). Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Kontraktion in niedrigen 5-HT Konzentrationen vornehmlich über 5-HT_{1B} und in höheren Konzentrationen über 5-HT_{2A} Rezeptoren vermittelt wird. Sumatriptan kontrahiert die HOA vornehmlich über 5-HT_{1B} Rezeptoren. Die Resultate stimmen gut mit den Ergebnissen von mRNA Untersuchungen für 5-HT_{1B} und 5-HT_{2A} überein. Die 5-HT abhängige Relaxation wird teilweise durch ketanserin-sensitive Rezeptoren vermittelt. 5-HT_{1B}, 5-HT_{2B}, 5-HT₄ und 5-HT₇-scheinen nicht beteiligt zu sein.

Der Freisetzung des Neuropeptids Calcitonin gene related peptide (CGRP) aus trigeminalen Afferenzen wird bei der Entstehung der Migräne eine besondere Bedeutung beigemessen. So konnte während der akuten Migräne ein 6-fach höhere CGRP Spiegel in der Vena jugularis nachgewiesen werden.

Daher untersuchten wir die relaxierenden Effekte von α - und β -CGRP und die Effekte der Antagonisten BIBN4096BS und CGRP₈₋₃₇ an menschlichen Temporal- (HTA) und Okzipitalarterien (HOA), die mit KCl vorkontrahiert wurden. β -CGRP relaxiert Temporal- (-logEC₅₀M = 8.1) und Okzipitalarterien (-logEC₅₀M = 7.6) und ist im Vergleich zu α -CGRP etwa 19 bzw. 29 fach schwächer wirksam. 4 nmol/l α -CGRP und 50 nmol/l β -CGRP führen zu einer vollständigen Relaxation der Temporalarterien ohne Tonusverlust (4 h). BIBN4096BS hemmt die relaxierenden Effekte von α -CGRP (pK_B = 10.1 und 9.9) und β -CGRP (pK_B = 9.3 bzw. 9.2) an menschlichen Temporal- und Okzipitalarterien. CGRP₈₋₃₇ hemmt die Wirkung von α -CGRP (pK_B = 6.6

resp. 6.4) und β -CGRP (pK_B = 5.7 resp. 5.5) sowohl an menschlichen Temporal- als auch Okzipitalarterien. An menschlichen Temporalarterien erweist sich BIBN4096BS als ein reversibler Antagonist der durch β -CGRP und als ein irreversibler Antagonist der durch α -CGRP vermittelten Effekte. Wir nehmen an, dass die Wirkung von α -CGRP und β -CGRP an extrakraniellen Arterien entweder über unterschiedliche Bindungsstellen des gleichen Rezeptorsystems oder über unterschiedliche Rezeptorsysteme vermittelt wird.

3. Pharmacology of Cerebral Vessels

Special interest was focussed on the effects of 5HT on human occipital arteries (HOA). Our results demonstrate that 5-HT contracts HOA through 5-HT_{1B} receptors at low concentrations and through 5-HT_{2A} receptors at high concentrations. Sumatriptan contracts mostly through 5-HT_{1B} receptors. These findings are consistent with the 5-HT_{1B} and 5-HT_{2A} mRNA data. 5-HT-induced relaxation is mediated, in part, through Ketanserine-sensitive receptors, but 5-HT_{1B}, 5-HT_{2B}, 5-HT₄ and 5-HT₇ receptors appear not to be involved.

The release of the neuropeptide calcitonin gene related peptide (CGRP) from trigeminal nerves is thought to play a central role in migraine. During migraine attacks the level of CGRP is increased 6-fold in blood from the external jugular vein.

Therefore, we compared the relaxant effects of α -CGRP and β -CGRP and the antagonism by BIBN4096BS and CGRP₈₋₃₇ on rings of human temporal and occipital arteries pre-contracted with KCl. β -CGRP relaxed temporal (-logEC₅₀M = 8.1) and occipital arteries (-logEC₅₀M = 7.6) with 19-fold and 29-fold lower effects respectively than α -CGRP. Nearly maximal effective concentrations of α -CGRP (4 nM) and β -CGRP (50 nM) caused stable relaxations of the temporal artery for 4 h without fading. BIBN4096BS antagonized the effects of α -CGRP (pK_B = 10.1 and 9.9, respectively) more than β -CGRP (pK_B = 9.3 and 9.2 respectively) on both temporal and occipital arteries. CGRP₈₋₃₇ antagonized the effects of α -CGRP (pK_B = 6.6 and 6.4 respectively) more than β -CGRP (pK_B = 5.7 and 5.5 respectively) on both temporal and occipital arteries. Antagonism of the relaxant effects of α -CGRP (4 nM) and β -CGRP (50 nM) by BIBN4096BS (10 and 100 nM) was reversible for β -CGRP, but irreversible for α -CGRP. We conclude that α -CGRP and β -CGRP interact either at different binding sites of the same CGRP receptor system or with different receptor systems in human extra cranial arteries.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof Dr. med. Raphaela Verheggen

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. AJ Kaumann, Physiological Laboratory, University of Cambridge, Cambridge, UK

Prof. Dr. FO Levy, MD, PhD, MSD Cardiovascular Research Center and Institute for Surgical Research University of Oslo; The National Hospital – Rikshospitalet; Oslo, Norwegen

Prof. Dr. M. Göthert, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Bonn (gemeinsame Kooperation; Teilprojekt A2 SFB400 Antragsteller: Prof. Dr. M. Göthert, PD Dr. M. Brüss)

PD Dr. M. Brüss, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Bonn (gemeinsame Kooperation; Teilprojekt A2 SFB400 Antragsteller: Prof. Dr. M. Göthert, PD Dr. M. Brüss)

Drittmittelförderung | Funding

Teilprojekt A2 des SFB 400 Antragsteller: Prof. Dr. M. Göthert, PD Dr. M. Brüss, bis 2004

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Verheggen R, Wojtas K, Weibel M, Hoffmann S, Kaumann AJ (2005) BIBN4096BS and CGRP(8-37) antagonize the relaxant effects of alpha-CGRP more than those of beta-CGRP in human extracranial arteries. *N-S ARCH PHARMACOL*, 371(5): 383-92.

Verheggen R, Meier A, Werner I, Wienekamp A, Kruschat T, Brattelid T, Levy FO, Kaumann A (2004) Functional 5-HT receptors in human occipital artery. *N-S ARCH PHARMACOL*, 369(4): 391-401.

4. Neuroimmunologie

Die Autoimmunhypophysitis (AH) zählt zu den chronischen Entzündungen der Hypophyse und wird durch Fortschreiten der bildgebenden Techniken in den letzten Jahren immer häufiger diagnostiziert. Wenn auch sehr selten, gehört die AH klinisch wie auch bildgebend zu den wichtigsten Differentialdiagnosen des weitaus häufigeren Hypophysenadenoms. Die Übereinstimmungen führen in ca. 40% zur Fehldiagnose in Hypophysitispatienten, welche sich dann unnötigerweise einer transsphenoidalen Operation unterziehen müssen. Die AH betrifft häufiger junge Frauen während und wenige Monate nach einer Schwangerschaft.

Um die Erkrankung in ihrem klinischen Bild und ihrer Pathogenese besser verstehen zu können, wurde ein Deutschland-weites Kollektiv an Hypophysitis-Biopsien zusammengetragen, welches aktuell 42 Patienten umfasst. Zunächst wurden umfangreiche immunhistologische Studien an den Präparaten durchgeführt, durch welche eine neue Klassifikation unterschiedlicher Subtypen der AH resultierte. Zusätzlich wurde ein prä- und postoperatives vollständiges Follow-up der Patienten erfasst, welche nun eine klinische wie auch bildgebende Differenzierung zum Hypophysenadenom zulassen. In Zusammenarbeit mit Professor Patrizio Caturegli, Abteilung für Pathologie und Immunologie der Johns Hopkins Universität Baltimore, USA, gelang es 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 Ratten Serum sollen zum besseren Verständnis der Entstehung des Autoimmungeschehens beitragen. Die im Tiermodell gewonnenen Erkenntnisse zur Pathogenese der EAH sollen ermöglichen, neue, nicht-invasive diagnostische Ansätze und kausale Therapiemöglichkeiten der menschlichen AH zu eruieren.

4. Neuroimmunology

Autoimmune hypophysitis is a chronic inflammation of the pituitary gland that is becoming increasingly recognized.

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 transsphenoidal surgery. Autoimmune hypophysitis is more common in young women where it shows a striking association with pregnancy. In fact, most women present are during late pregnancy or in the first few months after delivery.

To better understand the clinical characteristics of this disease, a nationwide collection of biopsical specimen of autoimmune hypophysitis was done comprising 42 patients. We did an extensive immunohistological study characterizing different histological subtypes of AH. Pre- and post surgical follow-up analyzes of the patients were done and clinical as well as imaging characteristics differentiating autoimmune hypophysitis from pituitary adenoma were described. In collaboration with Prof. Patrizio Caturegli, Johns Hopkins University, Baltimore, USA, we have carried out screening of hypophysitis patient's sera for autoimmune antibodies. Göttingen therefore has turned to be the national reference centre for pituitary autoimmune disease.

Additionally, in our department 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. Angelika Gutenberg

Kooperationen | Cooperations

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

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Gutenberg A, Buslei R, Fahlbusch R, Buchfelder M, Brück W (2005) Immunopathology of primary hypophysitis: implications for pathogenesis. *AM J SURG PATHOL*, 29(3): 329-38.

5. Entwicklung innovativer Operationstechniken

Entwicklung eines neuen Medizin Lasers für die Neuroendoskopie

Während der letzten zehn Jahre wurden verschiedene Laser mit unterschiedlichen Wellenlängen und Charakteristika für die Verwendung in der Neurochirurgie eingeführt, aber Neurochirurgen waren zuletzt sehr zurückhaltend hinsichtlich einer Anwendung bei delikaten oder eloquenten Strukturen. Wir haben aus diesem Grund in einer Forschungskooperation mit der Industrie einen neuen Medizinlaser entwickelt, der hervorragende Eigenschaften für die Neuroendoskopie bietet. Das Laserlicht wird dabei durch etwa 300 µm dünne Glasfasern geleitet.

Remodeling- und Osteosynthesetechniken bei kindlichen Kraniosynostosen

Kommt es zu einer Fehlbildung durch prämatüre Ossifikation einer oder mehrerer Schädelnähte, dann resultiert ein intrakranielles Volumendefizit mit generalisierter oder regionaler

Hirnkompensation. Kommt es dadurch zur Hypoperfusion, entstehen neurologische und kognitive Defizite. Bei einer induzierten Schädel skoliose resultiert zusätzlich eine Beeinträchtigung der Architektur und Funktionalität des kraniofazialen oder -zervikalen Überganges. Die chirurgische Therapie der prämaternen Kraniosynostose hat das primäre Ziel, das altersentsprechende intrakranielle Volumen bei korrigierter Schädelform herzustellen und durch Schaffung von künstlichen Wachstumsnähten die zukünftige Volumen Anpassung an das künftige Wachstum des Gehirnes sicherzustellen. Die Korrektur einer Schädel skoliose oder eines Brachycephalus muss zusätzlich durch ein frontales uni- oder bilaterales Advancement erfolgen.

In der Neurochirurgischen Klinik der Universität Göttingen wurden in den letzten 15 Jahren 200 Kinder an einer Form einer Kraniosynostose operiert. Die operativen Techniken stützen sich auf die Verwendung resorbierbarer Materialien oder die Verwendung von Ultraschall-Osteotomen mittels piezoelektrischer Technik. Diese Technik ist nicht nur zeitsparend sondern ermöglicht eine schonende Knocheninzision. Reoperationen können in den überwiegenden Fällen vermieden werden.

Langzeiterfahrungen mit LactoSorb™ Miniplatten und Schrauben

Die perossäre intrakranielle Translokation von metallischem Osteosynthesematerial (Pit-Effekt) am wachsenden Schädel wird durch appositionelle und resorptive knöcherne Umbauprozesse hervorgerufen. Wir untersuchten die Eigenschaften eines biologisch abbaubaren Fixationssystems (LactoSorb™) bei Kindern, die sich einer Kraniotomie unterzogen und analysierten die histologischen Veränderungen in einem Tiermodell. Verlaufskontrollen belegen eine Stabilität der Knochenfragmente ohne Dislokation durch LactoSorb™ Schrauben und Platten. Die tierexperimentellen Untersuchungen bestätigen eine Resorption des Biopolymers innerhalb von 18 Monaten.

5. Development of New Neurosurgical Techniques

Development of a new laser for applications in neuroendoscopy

Lasers of different specifications and wavelength characteristics have been introduced in neurosurgical applications during the last decades, but neurosurgeons often argued reservedly about the advantages and the necessity of the laser. In cooperation with the industry, we have therefore developed a new laser system for medical applications. The laser light is conducted through 300 µm optical fibre. The new system allows minimally invasive neuroendoscopy.

Remodeling techniques in premature craniosynostoses

In premature craniosynostosis of several cranial sutures, cerebral compression may thus result. In severe cases even a general or regional brain compression can be observed. Hypoperfusion could lead to neurological and cognitive deficiency. In cases of unilateral synostosis, a scoliosis of the skull will devel-

op with functional instability of the craniofacial or craniocervical junctions. Corrective surgery for this type of malformations is aimed to produce artificial sutures for further development of the brain volume in early childhood. In cases of brachy- or plagiocephalus, the surgical procedure is to be effected in a frontal unilateral or bilateral advancement.

In the neurosurgical department, 200 children underwent craniosynostosis operation over the last 15 years. Operations techniques are supported by biodegradable materials and by ultrasonic osteotomies by means of piezoelectric technique. These techniques do not only enable us to save time but also provide smooth bone incisions. Subsequent operations are not necessary.

Long-term experiences with LactoSorb™ Miniplates and screws

Perosseous intracranial translocation of metallic devices (PIT-effect) in the growing infant skull is caused by an appositional and resorptional bony remodelling process. We investigated the characteristics of a biodegradable fixation system (LactoSorb™) in paediatric patients undergoing surgery and analysed the histological changes in an animal model (infant minipigs). Follow-up investigations revealed stability of the bone fragments without evidence of dislocation using LactoSorb™ screws and plates. The animal tests show a complete resorption of the biopolymer within 18 months.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. Hans-Christoph Ludwig

Prof. Dr. med. Raphaela Verheggen

Kooperationen | Cooperations

Dr. Heinrich Otto Teichmann, Lisa Laser products, Katlenburg Lindau

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

PD Dr. Dr. Franz-Josef Kramer, Abteilung Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

PD Dr. Kevin M. Rostasy, Abteilung Pädiatrie II mit Schwerpunkt Neuropädiatrie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen, Göttingen

Prof. Dr. Dr. Hans-Albert Merten, Mund-Kiefer und Gesichtschirurgie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen, Göttingen

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Kramer FJ, Ludwig HC, Materna T, Gruber R, Merten HA, Schliephake H (2006) Piezoelectric osteotomies in craniofacial procedures: a series of 15 pediatric patients. Technical note. J NEUROSURG, 104(1 Suppl): 68-71.

Hönig JF, Merten HA, Nitsch A, Verheggen R (2005) Contouring of cranial vault irregularities with hydroxyapatite cement: a clinical and experimental investigation. J CRANIOFAC SURG, 16(3): 457-60.

Schaller BJ, Gruber R, Merten HA, Kruschat T, Schliephake H, Buchfelder M, Ludwig HC (2005) Piezoelectric bone surgery: a revolutionary technique for minimally invasive surgery in cranial base and spinal surgery? Technical note. Neurosurgery, 57(4 Suppl): E410.

Verheggen R, Ludwig HC, Merten HA (2005) Experiences with Lactosorb miniplates and screws – long-term follow-up data in paediatric patients and infant minipigs. OSTEOLOGY 14:101-110.

Ludwig HC, Merten HA, Buchfelder M, Schliephake H (2003) Die interdisziplinäre Therapie der Kraniosynostosen-Erfahrungen mit 172 operierten Kindern. In: Mühling J, Schweigert H-G (Hg.) Zehnte Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie. Chirurgie Craniofacialer Fehlbildungen und technischer Neuerungen in der Schädelbasischirurgie. Videel Verlag, Niebüll, 53-60.

Anhang | Appendix

Habilitationen

Halatsch ME, Epidermale Wachstumsfaktorrezeptoren als Zielmoleküle experimenteller Therapiestrategien für das Glioblastoma multiforme. Habilitation Universität Göttingen 2004.

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

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

de Oliveira Machado A, Dr. med., Der Wert der Explantations-Zellkultur für die Klassifikation der sogenannten „hormoninaktiven Hypophysenadenome“. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Hahn G, Dr. med., Retrospektive Untersuchung zur Qualitätssicherung in der adjuvanten Chemotherapie mit PCV, ACNU und Temozolomid bei hochmalignen Gliomen. Dissertation Universität Göttingen 2005.

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 2005.

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 2005.

Mathys C, Dr. med., Regulation des basolateralen Natrium-Dicarboxylat-Cotransporters der Winterflunder-Niere (fNaDC-3) durch die Protein-Kinase C. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Meier A, Dr. med., Untersuchung funktioneller Serotoninrezeptoren an menschlichen Okzipitalarterien. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Seher F, Dr. med. dent., Langzeitergebnisse der perkutanen retroganglionären Glycerinrhizotomie nach Håkanson beim atypischen Gesichtsschmerz und bei der symptomatischen Trigemineuralgie. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Eulenberger N, Dr. med., Liquorableitende Systeme und ihre Komplikationen – Eine Studie mit Einzelfalldarstellungen, rasterelektronenmikroskopischer Analyse des Biomaterials und Untersuchung potentieller Risikofaktoren für eine Infektion. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Gehrke E, Dr. med., OSI-774, ein reversibler Tyrosinkinase-Inhibitor des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors: molekularbiologische Untersuchungen zur antiproliferativen Wirkung auf Glioblastoma-multiforme-Zelllinien. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Jespersen B, Dr. med., Expression der Stickstoffmonoxid synthetisierenden Enzyme NOS-I - NOS-III in Meningeomen und die Korrelation mit morphometrischen und klinischen Daten. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Peters B, Dr. med., Klonierung von murinem TIEG3, einem neuen Mitglied der TIEG-Familie, und Untersuchung der Induktion von Apoptose durch Überexpression von humanem TIEG2 in OLI-neu-Zellen. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Akhavan-Sigari R, Dr. med., Die Expression der NO-Synthasen I-III in zerebralen Metastasen und deren Korrelation mit morphometrischen und klinischen Daten – Eine retrospektive Studie bei 98 Patienten -. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Alizadeh-Borhani F, Dr. med., Neuronaler Zelltod und p53-Expression während der postnatalen Entwicklung des Neocortex der Ratte. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Bönig A, Dr. med., Kopfschmerz bei Patienten mit zervikaler Radikulopathie oder Myelopathie – Eine katamnestiche Untersuchung an 124 Patienten. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Gutenberg A, Dr. med., Die Expression von FAK und Pyk2 in Astrozytomen WHO 1-4. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Kuklau M, Dr. med., Immunhistochemische Untersuchung der Expression von Glutamat und Glutamatrezeptoren in Glioblastomen. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Schallock K, Dr. med., Immunhistochemischer Nachweis des Platelet-derived Growth Factor und seiner Rezeptoruntereinheiten in 108 humanen neuroepithelialen Tumorgewebeproben. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Trommer I, Dr. med., Die lumbale Spinalkanalstenose – Eine retrospektive Analyse operativ und konservativ behandelter Patienten. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

Prof. MR Bullock, Department of Neurosurgery, Virginia Commonwealth University Medical Center, Richmond, USA

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

Prof. EF Ellis, Department of Pharmacology and Toxicology, Virginia Commonwealth University Medical Center, Richmond, USA

Prof. Dr. AJ Kaumann, Physiological Laboratory, University of Cambridge, Cambridge, UK

Prof. Dr. FO Levy MD, PhD, MSD Cardiovascular Research Centre and Institute for Surgical Research, University of Oslo; The National Hospital – Rikshospitalet; Oslo, Norwegen

Prof. A Marmarou, Department of Neurosurgery, Virginia Commonwealth University Medical Center, Richmond, USA

Firmenkooperationen | Industrial Cooperations

Firma LISA Laser OHG, Katlenburg (Entwicklung eines neuen Medizinlasers)