

# Neurochirurgische Klinik

## Lehrstuhl für Neurochirurgie

### Adresse

Schwabachanlage 6  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8534566  
Fax: +49 9131 8534476  
www.neurochirurgie.uk-erlangen.de

### Direktor

Prof. Dr. med. Michael Buchfelder

### Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Ilker Y. Eyüpoglu  
Tel.: +49 9131 8544756  
Fax: +49 9131 8534569  
ilker.eyupoglu@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- funktionelle Neuronavigation und intraoperative Bildgebung
- Neuroendokrinologie
- Neuroonkologie

### Struktur der Klinik

Professur: 1  
Beschäftigte: 182  
• Ärzte: 24  
• Wissenschaftler: 13  
(davon drittmittelfinanziert: 3)  
• Promovierende: 39

### Klinische Versorgungsschwerpunkte

- endokrine Neurochirurgie
- neuroonkologische Neurochirurgie
- Schädelbasischirurgie
- Epilepsiechirurgie
- vaskuläre Neurochirurgie
- Wirbelsäulenchirurgie
- Neurotraumatologie
- pädiatrische Neurochirurgie

### Forschung

Die Forschungsschwerpunkte der Neurochirurgischen Klinik decken sich im Wesentlichen mit den klinischen Versorgungsschwerpunkten. Besonders hervorzuheben sind die wissenschaftlichen Tätigkeiten auf dem Gebiet der intraoperativen Bildgebung, der Neuroendokrinologie und der Neuroonkologie.

### Funktionelle Neuronavigation und intraoperative Bildgebung

Diese Arbeitsgruppe ist in drei Teilbereiche aufgeteilt, die zum Teil eigenständige Projekte bearbeiten, aber als gemeinsame Schnittstelle die Brain-Suite, bestehend aus intraoperativem 1,5 T-Kernspintomographen und integrierter Navigation, nutzen.

### • intraoperative Kernspintomographie

Ein wesentlicher Schwerpunkt liegt in der Datenakquisition und Erfassung sämtlicher Parameter bei der intraoperativen Bildgebung von intrakraniellen, raumfordernden Prozessen und Epilepsie-assoziierten Eingriffen. Darüber hinaus wurden Arbeiten zur Visualisierung eloquenter Hirnstrukturen mit Hilfe von Diffusions-Tensor-Bildgebung, funktioneller Kernspintomographie und Magnetoenzephalographie und deren Integration in die Neuronavigation vorangebracht. Zwei wesentliche Studien beschäftigen sich mit Konnektivitätsanalysen zwischen eloquenten Hirnarealen mit DTI-Bildgebung und dem Ausmaß der Suszeptibilitätsartefakten bei der linearen Registrierung von DTI-Daten. In einem weiteren Forschungsprojekt haben wir die Fluoreszenz-geführte Tumorresektion mit SALA (5-Aminolävulinsäuren) mit der intraoperativen Kernspintomographie kombiniert und als sogenanntes DiVA-Verfahren etabliert.

### • funktionelle Bildgebung

Hier wurden vergleichende Studien zur kortikalen Plastizität nach Resektion von Gliomen durchgeführt. Weiterhin beschäftigen wir uns mit der Konnektivität von Faserverbindungen zwischen rezeptiven und expressiven Spracharealen, die von anderen Arbeitsgruppen bereits mit elektrischer Stimulation nachgewiesen worden sind.

### • metabolische Bildgebung

Hauptarbeiten waren Untersuchungen zur metabolischen Bildgebung zur Charakterisierung der Randzone von hirneigenen Tumoren mit Kernspin-Spektroskopie und FET-PET (in Zusammenarbeit mit der Nuklearmedizinischen Klinik), Untersuchungen zur Tumordinvasion in Faserbündel und Auswirkungen auf die Visualisierung und das Ausmaß neurologischer Defizite sowie der Nachweis von Metabolitenveränderungen bei Temporallappenprozessen mit 1H-MR-Spektroskopie.

Im kommenden Forschungszeitraum wird beabsichtigt, die Schwerpunkte auf folgende Projekte zu legen:

- kortikale Plastizität nach zerebralen neurochirurgischen Eingriffen – Untersuchungen mit Magnetoenzephalographie (MEG) und funktioneller Kernspintomographie (fMRI)

- intraoperative Kernspinspektroskopie bei Gliomen

### Neuroendokrinologie

Die Neurochirurgische Klinik ist national und international für die Behandlung von Hypophysentumoren bekannt. Klinisch wird der Einfluss operativer, radiotherapeutischer und medika-

mentöser Therapieverfahren auf die Hypophysenfunktion und Übersekretionszustände durch die Evaluation von Funktionstesten und Verlaufsuntersuchungen, z. B. im Rahmen der „Acro-study“ (Anwendungsbeobachtung und Referenzzentrum für die MR-Verlaufsstudie der medikamentösen Therapie mit Somavert®) untersucht. Auch der Effekt von Somatostatin-Analogen auf die Größe von Wachstumshormon (GH)-sezernierende Hypophysenadenome wird in klinischen Studien geprüft. Diese Untersuchungen werden durch die Firmen Pfizer und Novartis unterstützt. Die Effektivität neuer intraoperativer Technologien bei Operationen von Hypophysenadenomen und Kraniopharyngiomen wird geprüft. Dazu gehört auch die Verwendung endoskopischer Operationsverfahren, insbesondere der endoskopisch-assistierten Mikrochirurgie und die Anwendung der intraoperativen Kernspintomographie, mit der die Möglichkeit zur Resektionskontrolle auch bei intra- und suprasellären Tumoren zur Verfügung steht. Durch klinische Langzeituntersuchungen soll die Rezidivhäufigkeit nach kompletter und incompletter Resektion dieser Geschwülste in Abhängigkeit von verschiedenen prognostischen Faktoren ermittelt werden. In einer Kooperation mit dem Radiologischen Institut werden die Körperzusammensetzung, insbesondere der Körper-, Leber- und Muskelfettgehalt bei Patienten mit Hypophysenausfällen und bei Patienten mit einer vermehrten GH (growth hormone) bzw. Cortisolsekretion, untersucht. Diese Befunde werden mit Stoffwechselcharakteristika und neuen, stoffwechselaktiven Botenstoffen korreliert. Ziel ist es, neue Erkenntnisse über die neuroendokrine Kontrolle von Energie und Stoffwechselprozessen zu gewinnen.

Ein weiteres translationales Projekt beschäftigt sich mit der funktionellen Charakterisierung von Mutationen des Calcium-Sensing-Rezeptors (CaSR), die bei Patienten mit spezifischen Erkrankungen des Calciumstoffwechsels gefunden werden. Der CaSR wird auch in der Hypophyse und in Kerngebieten des Hypothalamus exprimiert. In dem Projekt werden die Patienten auf klinische Hinweise einer neuroendokrinen Dysfunktion untersucht, und die klinischen Parameter werden mit den funktionellen *in vitro*-Daten in Beziehung gesetzt. In *in vitro*-Experimenten wird des Weiteren untersucht, ob bestimmte Pharmaka den molekularen Defekt der Mutationen beheben können, woraus sich eine maßgeschneiderte Therapieoption für die Patienten ergeben könnte (individualisierte Medizin). GH-sezernierende Hypophysenadenomzellen werden hinsichtlich ihres Rezeptorstatus und ihrer

Signalverarbeitung *in vitro* charakterisiert. Im Zentrum stehen die Somatostatin-Rezeptoren, der cAMP- und der Calcium/Phosphatidylinositol-Signalweg. Die *in vitro*-Daten werden mit dem klinischen Verhalten der Tumoren und dem therapeutischen Ansprechen auf z. B. Somatostatinanaloga verglichen. Ziel dieser Untersuchungen ist es, neue prognostische Marker für Patienten mit einer Akromegalie zu entwickeln bzw. neue therapeutische Ansatzpunkte zu definieren.

### Neuroonkologie

2% aller Krebserkrankungen sind primäre Tumoren des Gehirns, wobei Gliome zu den häufigsten hirneigenen Tumoren zählen. Darunter gilt das Glioblastoma multiforme (WHO° IV) mit einer mittleren Überlebenszeit von nur 14 Monaten zu den bösartigsten Tumoren überhaupt. Gegen die hohe proliferative Aktivität und die diffuse Gehirninvasion sind derzeit keine erfolgsversprechenden Therapien verfügbar. Die Untersuchung und Charakterisierung molekularer Mechanismen der Tumorprogression stellen somit entscheidende Bausteine für neue Therapiestrategien dar.

Die neuroonkologische Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Biologie und Therapie von hirneigenen Tumoren. Dabei liegt der wissenschaftliche Schwerpunkt in der Untersuchung molekularer Grundlagen der Proliferation und Migration von malignen Gliomen sowie deren Interaktion mit immunkompetenten Zellen des ZNS. Sie konnte bisher nachweisen, dass maligne Gliome große Mengen des Neurotransmitters Glutamat sezernieren. Dies führt zum Verlust von Nervenzellen im umliegenden Hirngewebe und reduziert die Überlebenszeit und Lebensqualität des Patienten deutlich. Darüber hinaus ist die Ursache des Hirnödems bei hirneigenen Tumoren auf die Dysbalance an übermäßigem Glutamat zurückzuführen.

Ein weiterer Schwerpunkt ist die Untersuchung der Interaktion zwischen verschiedenen glialen Zellpopulationen hinsichtlich der Gliomprogression. Ein Kandidatenmolekül der Tumor-assoziierten Zellinteraktion ist das Protein MIF (macrophage migration inhibitory factor), welches von Gliomzellen produziert und in das umgebende Parenchym sezerniert wird. Aktuell wird analysiert, inwieweit immunkompetente Zellen, wie die Mikroglia, die von MIF manipuliert werden, bei der Invasion und Proliferation von malignen Gliomen eine Rolle spielen. Die bisherigen Ergebnisse legen nahe, dass die Mikroglia-Zellen eine sehr wichtige Rolle bei der Gliomprogression spielen. Sie sind darüber hinaus wahr-

scheinlich auch an der Ödembildung mitbeteiligt. Auf das Überleben des Patienten haben diese Untersuchungen zunächst keinen unmittelbaren Einfluss, jedoch schaffen die Ergebnisse besseren Einblick in die Biologie dieses Tumors. Das neue molekulare Verständnis eröffnet prinzipiell in den nächsten Jahren eine neue und eventuell effektivere therapeutische Option.

### Lehre

Die Neurochirurgische Klinik beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin. Besonders hervorzuheben ist die interdisziplinäre Lehre im Rahmen des Blockpraktikums Neurologie/Neurochirurgie zusammen mit der Klinik für Neurologie.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

### Ausgewählte Publikationen

Ackermann A, Karagöz AÇ, Ghoochani A, Buchfelder M, Eyüpoglu I, Tsogoeva SB, Savaskan N. Cytotoxic profiling of artesunic and betulinic acids and their synthetic hybrid compound on neurons and gliomas. *Oncotarget*. 2017 Jun 7;8(37):61457-61474

Chen D, Fan Z, Rauh M, Buchfelder M, Eyüpoglu IY, Savaskan N. ATF4 promotes angiogenesis and neuronal cell death and confers ferroptosis in a xCT-dependent manner. *Oncogene*. 2017 Oct 5;36(40):5593-5608

Buchfelder M, van der Lely AJ, Biller BMK, Webb SM, Brue T, Strasburger CJ, Ghigo E, Camacho-Hubner C, Pan K, Lavenberg J, Jönsson P, Hey-Hadavi JH. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol*. 2018 Dec 1;179(6):419-427

Stadlbauer A, Zimmermann M, Doerfler A, Oberndorfer S, Buchfelder M, Coras R, Kitzwögerer M, Roessler K. Intratumoral heterogeneity of oxygen metabolism and neovascularization uncovers 2 survival-relevant subgroups of IDH1 wild-type glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2018 Oct 9;20(11):1536-1546

Stadlbauer A, Mouridsen K, Doerfler A, Bo Hansen M, Oberndorfer S, Zimmermann M, Buchfelder M, Heinz G, Roessler K. Recurrence of glioblastoma is associated with elevated microvascular transit time heterogeneity and increased hypoxia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Mar;38(3):422-432

Stadlbauer A, Roessler K, Zimmermann M, Buchfelder M, Kleindienst A, Doerfler A, Heinz G, Oberndorfer S. Predicting Glioblastoma Response to Bevacizumab Through MRI Biomarkers of the Tumor Microenvironment. *Mol Imaging Biol*. 2018 Oct 25

### Internationale Zusammenarbeit

Prof. DS Olsson, MSc, MD, PhD, University of Gothenburg, Göteborg: Schweden

Prof. Dr. JP Martinez-Barbera, UCL GOS Institute of Child Health, London: Großbritannien

# Department of Neurosurgery

## Chair of Neurosurgery

### Address

Schwabachanlage 6  
91054 Erlangen  
Phone: +49 9131 8534566  
Fax: +49 9131 8534476  
www.neurochirurgie.uk-erlangen.de

### Director

Prof. Dr. med. Michael Buchfelder

### Contact

Prof. Dr. med. Ilker Y. Eyüpoglu  
Phone: +49 9131 8544756  
Fax: +49 9131 8534569  
ilker.eyupoglu@uk-erlangen.de

### Research focus

- Functional neuronavigation and intraoperative imaging
- Neuroendocrinology
- Neurooncology

### Structure of the Department

Professorships: 2

Personnel: 182

- Doctors (of Medicine): 21
- Scientists: 10 (thereof funded externally): 3)
- Graduate students: 34

### Clinical focus areas

- Endocrine neurosurgery
- Neurooncology
- Skull base surgery
- Epilepsy surgery
- Vascular neurosurgery
- Spine surgery
- Neurotraumatology
- Pediatric neurosurgery

### Research

The scope of research of the Department of Neurosurgery is primarily clinical, with special focus on the field of intraoperative imaging, neuroendocrinology, and neuro-oncology.

#### Functional neuronavigation and intraoperative imaging

The research group "functional neuronavigation and intraoperative imaging" is divided in three subgroups that work in part independently, but use the intraoperative 1.5 T MRI-scanner as a common interface.

- Intraoperative imaging

A major effort of this group is the acquisition of all parameters that are connected to intraoperative imaging of pituitary and suprasellar tumors,

intra- and extraaxial brain tumors, and epilepsy-associated procedures. The analysis of these data is currently in progress. In addition, the group worked on the visualization of important eloquent brain areas with the implementation of diffusion-tensor-imaging, functional MRI, and magnetoencephalography. Moreover, studies of implementation of tractography data in the surgical treatment of brain stem lesions were completed. Two important studies analyzed the connectivity of eloquent brain areas with different DTI algorithms using probabilistic fiber tracking and investigated the amount of susceptibility artifacts in linear registration of fiber tracts. We further established the novel DiVA-protocol which combines the fluorescence-guided resection with intraoperative MRI resulting in an increased glioblastoma patient survival.

- Functional imaging

This group focused on correlative studies for cortical plasticity after resection of gliomas. Also the connectivity of receptive and expressive language areas was investigated with fMRI and DTI following reports of other groups with electrical stimulation.

- Metabolic imaging

Major focus of this group was on studies of metabolic imaging for the characterization of the infiltration of gliomas with proton MR spectroscopy and FET-PET. Furthermore, studies of the tumor invasion into fiber tracts and its influence on their reconstruction and neurologic symptoms and studies of metabolic changes in temporal lobe lesions with 1H MR spectroscopy were investigated. Furthermore, we investigate the cortical plasticity after gliome resection adjacent to eloquent brain areas and intraoperative MR spectroscopy in gliomas.

#### Neuroendocrinology

The Department of Neurosurgery is a nationally and internationally specialized center for the whole spectrum of sellar pathologies. Clinically we investigate the influence of interventional/operative, radiotherapeutic, and pharmacological approaches on normal and hypersecretory pituitary gland function in the course of the "Acrostudy" (treatment and MRI follow-up of the medicinal therapy with Somavert®). Also, investigations on somatostatin analoga and their clinical relevance in the treatment of growth hormone secreting pituitary adenoma represent a central part. Our clinical and laboratory chemical analyses and screening studies are supported by the companies Pfizer and Novartis. The efficacy of novel intra-operative technologies in pituitary adenoma surgery and cranio-

pharyngiomas is evaluated. Novel procedures include endoscopic surgery, such as endoscopic assisted microsurgery and intraoperative MRI. These techniques allow controlling resections in cases of intrasellar and suprasellar tumors. Goal of these clinical long-term studies is to define the relapse frequencies of sellar tumors, including different prognostic factors.

The field of neuroendocrinology within the Department of Neurosurgery was established in 2007 in the framework of an endowed professorship for clinical and experimental neuroendocrinology (Prof. Dr. C. Schöfl, now Department of Medicine 1). In cooperation with the Institute of Radiology, body composition, liver and muscle fat content are determined by MRI in patients with various hypothalamic-pituitary diseases (e.g. pituitary deficiency, acromegaly, and M. Cushing). The results are correlated with various metabolic characteristics and with novel parameters involved in the metabolic control. The aims of these studies are to obtain novel insights in the neuroendocrine control of metabolic and energetic processes.

Another translational scientific project involves the functional characterization of mutations of the metabotropic calciumsensing receptor (CaSR) that occur in patients with specific disorders of calcium homeostasis. The CaSR is also expressed in pituitary cells and in hypothalamic nuclei involved in the control of endocrine systems. In this project, the patients are screened for clinical evidence of neuroendocrine dysfunction, and clinical and *in-vitro* data are correlated to define a potential genotypephenotype relation. Furthermore, agonists and antagonists of the CaSR are tested *in vitro* whether they can rescue the molecular defect of the mutated CaSR. This potentially offers a therapeutic approach specifically tailored to patients' molecular CaSR defect (individualized medicine).

Further projects investigate various aspects of growth-hormone secreting human adenoma cells *in vitro*, like the expression of certain membrane receptors (e.g. somatostatin receptors) and the characteristics of signaling cascades (cAMP- and Ca<sup>2+</sup>-PI-signaling pathway). The *in vitro* data are related to various clinical data in order to extract potential prognostic factors concerning therapeutic outcome and to define potential new therapeutic targets.

#### Neurooncology

Gliomas are the most common primary tumors of the brain and about 70% of these tumors are malignant gliomas. Currently, there is no promising therapy for the treatment of malignant tu-

mors which targets the high proliferation and diffuse brain invasion. Therefore, investigation and characterization of the molecular mechanisms of glioma growth and invasion are essential steps in developing novel therapeutic strategies.

The neurooncology research group deals with the biology and therapy of brain tumors and could demonstrate that malignant gliomas secrete high amounts of the neurotransmitter glutamate which results in neuronal cell death in the peritumoral brain parenchyma and induces perifocal edema. These data correlate with a reduced quality of life of patients suffering from malignant gliomas.

Another focus of the group is to decipher the interaction of different brain cells and glioma proliferation. One candidate molecule for tumor-associated cell interaction is the protein MIF (macrophage migration inhibitory factor). This cytokine is secreted by glioma cells and interacts with the adjacent parenchyma. The aim of this project is the analysis of MIF effects on immune competent cells in the brain, such as microglial cells, and its role in glioma proliferation and invasion. Moreover, the preliminary data indicate that microglial cells participate at edema formation surrounding malignant gliomas.

## Teaching

The Department of Neurosurgery is involved in the curricular teaching of Medicine and Dentistry with compulsory and elective subjects. In addition, the students are exposed to the practical aspects of neurosurgery within the framework of the block practical course system through guided tours in operating rooms during live surgery. A special aspect is the interdisciplinary nature of teaching within the framework of the neurosurgery/neurology block.

The Department of Neurosurgery supervises Bachelor's and Master's theses as well as MD and PhD theses.

## Selected publications

Ackermann A, Karagöz AÇ, Ghoochani A, Buchfelder M, Eyüpoglu I, Tsogoeva SB, Savaskan N. Cytotoxic profiling of artesunic and betulinic acids and their synthetic hybrid compound on neurons and gliomas. *Oncotarget*. 2017 Jun 7;8(37):61457-61474

Chen D, Fan Z, Rauh M, Buchfelder M, Eyüpoglu IY, Savaskan N. ATF4 promotes angiogenesis and neuronal cell death and confers ferroptosis in a xCT-dependent manner. *Oncogene*. 2017 Oct 5;36(40):5593-5608

Buchfelder M, van der Lely AJ, Biller BMK, Webb SM, Brue T, Strasburger CJ, Ghigo E, Camacho-Hubner C, Pan K, Lavenberg J, Jönsson P, Hey-Hadavi JH. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol*. 2018 Dec 1;179(6):419-427

Stadlbauer A, Zimmermann M, Doerfler A, Oberndorfer S, Buchfelder M, Coras R, Kitzwögerer M, Roessler K. Intratumoral heterogeneity of oxygen metabolism and neovascularization uncovers 2 survival-relevant subgroups of IDH1 wild-type glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2018 Oct 9;20(11):1536-1546

Stadlbauer A, Mouridsen K, Doerfler A, Bo Hansen M, Oberndorfer S, Zimmermann M, Buchfelder M, Heinz G, Roessler K. Recurrence of glioblastoma is associated with elevated microvascular transit time heterogeneity and increased hypoxia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Mar;38(3):422-432

Stadlbauer A, Roessler K, Zimmermann M, Buchfelder M, Kleindienst A, Doerfler A, Heinz G, Oberndorfer S. Predicting Glioblastoma Response to Bevacizumab Through MRI Biomarkers of the Tumor Microenvironment. *Mol Imaging Biol*. 2018 Oct 25

## International cooperations

Prof. DS Olsson, MSc, MD, PhD, University of Gothenburg, Göteborg: Sweden

Prof. Dr. JP Martinez-Barbera, UCL GOS Institute of Child Health, London: UK