

**Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
Direktor: Prof. Dr. Bernhard Meyer**

Vorhersage der Rezidivwachstumsrichtung von Gehirntumoren im Verhältnis zu motorischen Arealen

Tobias Laub

Vollständiger Abdruck der von Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des
akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten
Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Sandro M. Krieg
2. Priv.-Doz. Dr. Benedikt Wiestler

Die Dissertation wurde am 04.11.2019 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für
Medizin am 10.03.2020 angenommen.

**für
meine Eltern**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Einteilung und Behandlung der Gliome	1
1.1.1 Einteilung	1
1.1.2 Pathohistologie	2
1.1.3 Klinik.....	4
1.1.4 Allgemeine Diagnostik	4
1.1.5 Primärtherapie	6
1.1.6 Rezidivtherapie.....	10
1.2 Multimodale Kartierung motorischer Areale	11
1.2.1 fMRT-basierte Kartierung des Motorkortex.....	11
1.2.2 nTMS-basierte Kartierung des Motorkortex	12
1.2.3 DTI-basierte Faserbahndarstellung.....	13
1.3 Tumorwachstumsmodelle	14
1.3.1 Relevanz von Wachstumsmodellen.....	14
1.3.2 Aktuelle Wachstumsmodelle.....	15
1.4 Fragestellung	18
2. Material und Methoden	19
2.1 Ethische Rechtfertigung	19
2.2 Studiendesign	19
2.3 Patientenauswahl	20
2.4 Bildgebung mittels MRT	21
2.5 Bildgebung mittels fMRT	21
2.6 Bildgebung mittels PET-CT	24
2.7 nTMS-basierte Kartierung des Motorkortex	25
2.7.1 Vorbereitung und technische Grundlagen	25
2.7.2 Durchführung und Auswertung der Kartierung.....	28
2.8 Traktographie	32
2.9 Operation	34
2.10 Bewertung des Rezidivwachstums	34
3. Ergebnisse	42
3.1 Ergebnisse der HGG-Kohorte	42
3.1.1 Patientenmerkmale der HGG-Kohorte	42
3.1.2 Bildgebung	48
3.1.3 Messergebnisse.....	49
3.2 Ergebnisse der LGG-Kohorte	64
3.2.1 Patientendaten der LGG-Kohorte.....	64
3.2.2 Bildgebung	64
3.2.3 Messergebnisse.....	66
4. Diskussion	70
4.1 Überblick	70
4.2 Auswirkungen auf Wachstumsmodelle	71
4.3 Auswirkungen auf die Erstlinientherapie	72
4.3.1 Operative Primärresektion	72
4.3.2 Adjuvante Strahlentherapie	74
4.4 Auswirkungen auf die Rezidivtherapie	75

4.5 Auswirkungen auf die Verwendung von Neuronavigationstechniken	76
4.6 Limitationen der Studie	77
4.7 Schlussfolgerung und Konsequenzen.....	79
5. Zusammenfassung.....	80
6. Referenzen	82
7. Abkürzungsverzeichnis	92
8. Tabellenverzeichnis	93
9. Abbildungsverzeichnis	94
10. Danksagung	95
11. Lebenslauf	96
12. Veröffentlichungen.....	97

1. Einleitung

1.1 Einteilung und Behandlung der Gliome

1.1.1 Einteilung

Hirneigene Tumoren zählen zu den zehn häufigsten zum Tod führenden malignen Krankheiten (Wrensch et al., 2002). Den Hauptteil davon stellen Gliome mit einer Inzidenz von etwa 5/100.000 Einwohner dar (Gousias et al., 2009; Larjavaara et al., 2007). Diese werden phänotypisch und genotypisch ihrem zytogenetischen glialen Ursprung nach in Astrozytome, Oligodendrogliome, Ependymome und Mischgliome unterteilt (Louis et al., 2016). Die allgemein gebräuchliche Klassifizierung der World Health Organization (WHO) geht auf die Einteilung von Zülch aus dem Jahre 1979 zurück (Burger, 1995). Darin wurden die verschiedenen Tumorentitäten anhand der Überlebenszeit nach Totalresektion und ohne jegliche adjuvante Therapie in Grade unterteilt. Eine Resektion ohne anschließende Radiochemotherapie entspricht zwar bei Weitem nicht mehr der heute etablierten Standardtherapie maligner Hirntumoren, dennoch werden die Tumoren bis heute noch in WHO-Grad I bis WHO-Grad IV unterteilt. Grad I und II gelten als niedriggradige Gliome (LGGs), Grad III und IV als hochgradige Gliome (HGGs). Die Kriterien zur Einteilung der verschiedenen Tumorentitäten sind seither stets im Wandel. So wurden Gliome bis zur letzten Aktualisierung durch die WHO im Jahr 2016 noch lediglich nach ihrem pathohistologischen Erscheinungsbild klassifiziert (Weller et al., 2015). Heute werden zur Einteilung der Gliome jedoch zusätzlich molekularbiologische Charakteristika herangezogen. Dabei handelt es sich meist um Genmutationen. Einige davon gelten als prognosebestimmende Faktoren, andere wiederum nehmen Einfluss auf das Ansprechen verschiedener Behandlungsmethoden und stellen somit prädiktive Marker dar. Somit führte die Änderung der Einteilungskriterien sowohl zu einer genaueren Einschätzbarkeit der individuellen Prognose, als auch zu einer detaillierteren Vergleichbarkeit der verschiedenen Behandlungsansätze (Louis et al., 2016). Insgesamt muss jedoch gesagt werden, dass nicht nur die

molekularbiologische Klassifizierung, sondern auch die Lokalisation des Tumors und die dadurch hervorgerufenen neurologischen Defizite, das Ansprechen auf Radio-Chemotherapie, das Ausmaß der operativen Entfernung, die medikamentöse Kontrollierbarkeit der Symptome und diverse weitere Merkmale die Überlebenszeit der Patienten maßgeblich beeinflussen.

1.1.2 Pathohistologie

LGGs stellen sich histologisch als langsam wachsend dar, wobei Tumoren vom WHO-Grad I eher umschrieben wachsen und aufgrund ihrer guten Resektabilität die beste Prognose aufweisen (Sanai et al., 2011). Auch Tumoren vom WHO-Grad II weisen noch eine vergleichsweise gute Prognose auf, neigen jedoch bereits dazu, infiltrativ zu wachsen und zu rezidivieren (Feiden & Feiden, 2008; Louis et al., 2016). HGGs zeichnen sich histologisch durch das vermehrte Vorkommen von Mitosen, Kernatypien, Endothelhyperplasien, Kapillarproliferaten und weiteren histomorphologischen Malignitätsmerkmalen aus (Feiden & Feiden, 2008). So weisen Gliome vom WHO-Grad III, wie das anaplastische Astrozytom, bereits viele atypische Zellen auf, das Ursprungsgewebe ist jedoch in der Regel noch erkennbar. Bei Gliomen vom WHO-Grad IV stellt sich das Tumorgewebe dagegen völlig entdifferenziert dar. Das häufigste und aggressivste Gliom aus dieser Gruppe ist das Glioblastoma multiforme, mit einem medianen Gesamtüberleben nach Diagnosestellung zwischen 12 und 18 Monaten (Bush et al., 2017). Neben den bereits genannten Malignitätskriterien kann man hier auch Zysten, Nekrosen, sogenannte Riesenzellen und Einblutungen finden. Über 90 % der Glioblastome sind primäre Tumoren, entstehen also „de novo“, ohne einen niedriggradigeren Vorläufertumor (Ohgaki & Kleihues, 2007). Auch wenn verschiedene Tumoren unterschiedlichen WHO-Grades aus der gleichen Vorläuferzelle entstehen, stellen sie dennoch getrennte Krankheitsentitäten dar. Sie haben unterschiedliche molekulargenetische Entstehungsmechanismen und weisen unterschiedliche Proteinexpressionen auf, wodurch sie zum Beispiel auch unterschiedlich auf verschiedene Chemotherapeutika und Bestrahlungsarten ansprechen können (Cloughesy et al., 2014). Die Entwicklung eines sekundären Glioblastoms, beispielsweise aus einem anaplastischen Astrozytom (WHO-Grad III) ist dennoch

möglich. Diese Entstehung ist vor allem bei jüngeren Patienten typisch, insgesamt jedoch eher selten (Ohgaki & Kleihues, 2007).

	Grad	Beispieltumor	Pathologische Merkmale
Niedrig-gradige Gliome	I	Pilozytisches Astrozytom	Geringe Zelldichte, gleichförmige Zellen, keine atypischen Mitosen oder Gefäßwandproliferation;
	II	Diffuses Astrozytom	Mäßige Zelldichte, Unregelmäßigkeiten in Größe, Form und Chromatingehalt, einige typische Mitosen, keine Gefäßwandproliferation;
Hoch-gradige Gliome	III	Anaplastisches Astrozytom	Hohe Zelldichte, mittelstarke Polymorphie der Zellen und Kerne, vereinzelt atypische Mitosen und Gefäßwandproliferationen;
	IV	Glioblastom	Hohe, manchmal wechselnde Zelldichte, starke Polymorphie der Zellen und Kerne, Riesenzellen, atypische Mitosen, zahlreiche Gefäßwandproliferation, Nekrosen, Zysten, Einblutungen;

Tabelle 1: Pathohistologie der Gliome nach der Einteilung der WHO

Die Tabelle zeigt die unterschiedlichen Charakteristika der vier Malignitätsgrade nach der Einteilung der WHO (Feiden & Feiden, 2008; Louis et al., 2016).

1.1.3 Klinik

So vielfältig die Funktionen des Gehirns sind, so vielfältig können auch die Symptome sein, die ein Gliom verursacht. Dabei spielt die Art des Tumors eher eine untergeordnete Rolle. Ausschlaggebend ist die Lokalisation der Raumforderung (Butowski, 2015). Je nachdem, welcher Bereich des Gehirns vorrangig betroffen ist, können Paresen, Parästhesien, Aphasie, Dyskalkulie, Seh-, Hör-Merkfähigkeitsstörung, Verwirrtheit oder auch Wesensveränderungen auftreten. Als Erstmanifestation kommt es häufig zu einem Krampfanfall, vor allem bei niedriggradigen Gliomen. Diese können als einfach-fokale Anfälle stattfinden, oder sekundär generalisieren und als „Grand mal“ Anfall mit Bewusstseinsverlust auftreten (Glantz et al., 2000). Der Anstieg des Hirndrucks kann zu den typischen Hirndruckzeichen, wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und der Ausbildung einer Stauungspapille, darüber hinaus aber auch zu Schwindel, Bradykardie, Hypertonie, Dyspnoe oder Vigilanzstörung führen (Dunn, 2002). Eine rasche Zunahme der Symptome kann Anzeichen einer Liquorzirkulationsstörung mit daraus entstehendem Hydrocephalus internus oder einer Einblutung durch den Tumor sein. Dabei ist es wichtig, schnelle diagnostische Schritte einzuleiten, um eine drohende intrakranielle Einklemmung des Hirnstammes zu erkennen und verhindern zu können (Silbergeld et al., 1991).

1.1.4 Allgemeine Diagnostik

Für das Aufdecken eines Glioms stehen weder im Blut, noch im Liquor einfache Markerproteine zur Labordiagnostik zur Verfügung. Auch Screeninguntersuchungen sind für Hirntumoren nicht sinnvoll, es sei denn es liegt ein familiäres Syndrom mit einer Neigung zur Entwicklung von Hirntumoren vor, wie die Neurofibromatose I und II, das Li-Fraumeni Syndrom oder das Von-Hippel-Lindau Syndrom (Alves & Santiago, 2014; Weller et al., 2017; Woodworth et al., 2005). Bei klinischem Verdacht auf einen Hirntumor gilt eine Magnetresonanztomographie (MRT) mit und ohne Kontrastmittel als die Methode der Wahl (Therasse et al., 2000). Häufig wird bereits nach Auftreten der Erstsymptome eine Computertomographie veranlasst. Hier sind vermehrte Verkalkungen und das Zellreichtum des Tumors gut zu beurteilen. Bei der

Aufdeckung kleiner Tumoren weist jedoch die MRT-Bildgebung die höchste Sensitivität auf (Weller et al., 2017; Whelan et al., 1988). Darüber hinaus können durch diffusionsgewichtete MRTs die Veränderungen in der Umgebung, durch MRT-Perfusionsuntersuchungen die vaskulären Veränderungen des Gewebes und durch MR-Spektroskopie die zellulären Veränderungen des Tumors und dessen Metabolismus gemessen werden (Moffat et al., 2005). Auf ein Ganzkörperstaging kann in der Regel verzichtet werden, da Gliome nur äußerst selten extrazerebral metastasieren (Beaumont et al., 2007). Auch wenn die Diagnose durch den Radiologen häufig schon stark eingegrenzt werden kann, ist bei jeder tumorverdächtigen Läsion eine pathohistologische Untersuchung anzustreben. Diese vermag die Diagnose zu sichern und zu spezifizieren. Die Gewebegewinnung kann dabei durch eine offene oder stereotaktische Biopsie erfolgen. Die stereotaktische Biopsie stellt einen minimal-invasiven Eingriff dar, bei dem nach Berechnung des Zielgebietes mehrere Gewebeproben durch ein Bohrloch entnommen werden. Sie ist, wenn möglich, der offenen Biopsie vorzuziehen, da sie deutlich schonender und mit weniger Komplikationen verbunden ist (Woodworth et al., 2005). Die klinische Untersuchung der Patienten spielt bei Gliomen nicht nur zur Einleitung von weiteren diagnostischen Schritten eine Rolle, sondern ist für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes unverzichtbar. So kann zum Beispiel eine Verschlechterung der Symptomatik bei einem bereits operierten Patienten einen Hinweis auf einen möglichen Tumorprogress geben. Um optimal für die sichere Durchführung der Operation gerüstet zu sein, ist zudem die Kenntnis der Lage funktioneller Areale in der Umgebung des Tumors äußerst wichtig. Nur so können diese weitestmöglich geschont werden. Dazu werden immer mehr nicht-invasive Techniken, wie funktionelles MRT (fMRT) und navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS) eingesetzt. Da diese Funktionsdiagnostiken nTMS für die vorliegende Arbeit eine besondere Rolle spielen, soll darauf später noch gezielt eingegangen werden.

1.1.5 Primärtherapie

1.1.5.1 Operative Therapie

Einen Teil der Standardtherapie der Gliome stellt die operative Resektion dar. Dabei besteht die besondere Schwierigkeit im Spagat zwischen dem Anstreben einer Totalresektion und der gleichzeitigen Vermeidung neuer neurologischer Defizite durch die Verletzung funktionell eloquenter Areale. Eine gelungene Totalresektion verbessert sowohl die Prognose der LGGs, als auch der HGGs maßgeblich (Claus et al., 2005; Sanai & Berger, 2008; Stummer et al., 2008; Suchorska et al., 2016; Xu et al., 2017). Da die Tumorzellen bei Gliomen vom WHO-Grad II-IV in den meisten Fällen bereits das umliegende Gewebe infiltrierte haben und somit nicht von einer Heilung der Erkrankung durch die Operation auszugehen ist, hat die Vermeidung von Defiziten durch die Operation und damit die Wahrung der Lebensqualität des Patienten einen sehr hohen Stellenwert. Um zu gewährleisten, dass die Operation einen möglichst geringen Schaden verursacht, wird auf verschiedene Techniken zur Neuronavigation zurückgegriffen. Zunächst werden alle präoperativ erhobenen anatomischen und funktionellen bildgebenden Untersuchungsergebnisse bereitgestellt, um über das größtmögliche Maß an Information und damit Sicherheit zu verfügen. Auf die Erhebung der funktionellen Bildgebung, insbesondere die Kartierung von motorisch eloquenten Arealen, soll später noch im Detail eingegangen werden, da sie für diese Arbeit eine besondere Rolle spielt. Intraoperativ dient zumeist die direkte kortikale und subkortikale elektrische Stimulation (DES) als elektrophysiologisches Monitoring. Durch die DES werden konsekutiv motorische, sensorische, sprachliche und kognitive Funktionen überwacht und deren Integrität zusätzlich geschützt (Sanai & Berger, 2010). Es konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von DES nicht nur die Häufigkeit neuer postoperativer neurologischer Defizite senkt, sondern sogar die Rate an Komplettresektionen erhöht, indem sie dem Operateur mehr Sicherheit gibt (Duffau et al., 2005). Zur Überwachung komplexerer kortikaler Funktionen stellt die Wachkraniotomie eine weitere Option dar. Dabei werden dem Patienten intraoperativ während direkter elektrischer Stimulation des Nervengewebes an verschiedenen Punkten Aufgaben gestellt, wie beispielsweise Rechenaufgaben zu lösen oder Bilder zu benennen (Pallud et al., 2017). Neben dem Versuch der Totalresektion existiert ferner bereits

der Ansatz, über die im MRT sichtbare Grenze des Tumors hinweg – also supratotal - zu reseziieren, falls der Kontrastmittel-aufnehmende Bereich des Tumors nicht an ein funktionell eloquentes Areal angrenzt (Schucht et al., 2014). Ziel dabei ist es, vermeintlich bereits maligne infiltrierte Gewebe mit zu entfernen und somit das postoperative progressionsfreie Überleben zu verlängern. Dieser Effekt konnte bereits durch erste Studien belegt werden (Yordanova & Duffau, 2017; Yordanova et al., 2011).

1.1.5.2 Pharmakotherapie

Zusätzlich zur operativen Entfernung eines Glioms werden die Patienten in der Regel mit einer Kombination aus adjuvanter Chemotherapie und stereotaktischer Radiotherapie (RT) behandelt, da die Rezidivrate bei höhergradigen Gliomen sehr hoch ist (Seystahl et al., 2016; Stupp et al., 2002). Das Standardtherapieschema des Glioblastoms zum Beispiel besteht aus einer sechswöchigen Bestrahlung der erweiterten Tumorregion und einer begleitenden täglichen Chemotherapie mit dem alkylierenden Zytostatikum Temozolomid (TMZ), gefolgt von sechs Fünftageszyklen in einem Abstand von vier Wochen (Stupp et al., 2005). Die Zweijahresüberlebensrate von adjuvant bestrahlten Patienten mit einem Glioblastom konnte durch die zusätzliche Gabe von TMZ von 10,4 % auf 26,5 % gesteigert werden (Stupp et al., 2005). Der Dosis limitierende Faktor von TMZ ist jedoch seine myelosuppressive Wirkung und die daraus hervorgehende Thrombozytopenie (Stupp et al., 2005). So muss dessen Einsatz für jeden Patienten individuell unter Einbeziehung des Tumorgradings und verschiedener tumorspezifischer Biomarker abgewogen werden. In diesem Zusammenhang konnte bereits gezeigt werden, dass der kombinierte Verlust der Allele 1p und 19q das Ansprechen auf eine Radio-Chemotherapie signifikant verbessert (Smith et al., 2000). Auch der Promotormethylierungszustand des O6-Methylguanin-DNS-Transferase (MGMT)-Gens spielt eine große Rolle. GBM-Patienten mit einer Promotormethylierung im MGMT-Gen weisen nach Erhalt einer begleitenden TMZ/RT eine signifikant längere mittlere Überlebensrate auf (Hegi et al., 2005). Ein ähnlicher prädiktiver Faktor ist der Isocitratdehydrogenase (IDH) 1/2-Status. Eine Punktmutation, sowohl im IDH1-, als auch im IDH2-Gen, verbessert nachweislich die Prognose höhergradiger Gliome (H. Yan et al., 2009). Zur individuellen Therapieentscheidung spielen zudem das Alter

des Patienten und sein Karnofsky-Performance-Status (KPS) eine wichtige Rolle. Der KPS quantifiziert die physische Einschränkung des Patienten im Alltag. Er wird auf einer Skala von 100 (keine Einschränkungen) bis 0 (Tod) angegeben. Ein hoher KPS und ein junges Alter des Patienten weisen unabhängig von der Gliomentität auf eine günstigere Prognose hin (Ostrom et al., 2015). Nicht unwesentlich trägt auch die Kontrolle der tumorassoziierten Symptome des Patienten zu dessen Prognose bei. Die meisten Patienten mit Gliomen leiden unter einem mehr oder minder stark ausgeprägten Hirnödem, welches sowohl durch die tumorinduzierte abnorme Gefäßneubildung, als auch durch den verursachten neuronalen Zelltod entsteht. Dies kann von therapierefraktären neurologischen Defiziten bis zum Tod durch Hirnstammeinklemmung führen (Silbergeld et al., 1991). Um dem entgegen zu wirken, etablierte sich die Gabe von Dexamethason. Dieses Glukokortikoid stabilisiert durch seine antiinflammatorische Wirkung die Gefäße und Zellwände und führt so zum Rückgang des Ödems (Kaal & Vecht, 2004). Eine weitere häufige tumorassoziierte Komplikation sind fokale epileptische Anfälle. Bei Patienten mit Gliomen sollten diese schon beim Erstauftreten mit Antikonvulsiva behandelt werden. Dabei gilt Levetiracetam für Tumorpatienten als etabliert, die individuelle Wahl des Antikonvulsivums richtet sich jedoch nach dem Nebenwirkungsprofil und den Interaktionen mit dem Chemotherapeutikum (Iuchi et al., 2015; Kim et al., 2015).

1.1.5.3 Radiotherapie

Schon seit den 1980er Jahren ist die Radiotherapie von Gliomen als wirksame Behandlungsmethode etabliert (Kristiansen et al., 1981). Neben den bereits dargestellten Varianten gilt auch sie als wichtiger Bestandteil bei der Therapie von Gliomen und kann nachweislich zu einer Verlängerung der postoperativen Überlebenszeit führen (Adeberg et al., 2014; Combs et al., 2008). Ziel dabei ist es, Tumorzellen, die aufgrund ihrer engen Lagebeziehung zu funktionell wichtigen Hirnstrukturen nicht reseziert werden konnten oder bereits in das umliegende gesunde Gewebe eingewandert sind, am Wachstum zu hindern oder im besten Fall abzutöten. Zu Beginn fand die Behandlung von Patienten mit Gliomen noch mittels einer Ganzhirnbestrahlung statt (Walker et al., 1979). Heutzutage beschränkt sich die Bestrahlung auf die erweiterte Tumorregion. Ziel ist es die nötige Dosis im malignen Gewebe zu erreichen, zugleich aber das umliegende gesunde Gewebe weitestgehend zu schonen. Hochmaligne Gliome benötigen eine Dosis von 60 Gy,

während bei niedrig malignen Gliomen 45-54 Gy ausreichend sind (Dhermain, 2014; Stieber, 2001). Üblich ist dabei eine Portionierung der Dosis in sogenannte Fraktionen von 1,8 – 2 Gy pro Tag. Die Tumorzellen sind weniger in der Lage, subletale DNS-Schäden zu reparieren als gesunde. Da das gesunde Gewebe durch die Fraktionierung immer wieder Regenerationszeit bekommt, verbessert sich so das Verhältnis zwischen Schäden im kranken und gesunden Gewebe (Izmailov et al., 2013). Der zu bestrahlende Bereich wird „clinical target volume“ (CTV) genannt. Um das CTV festzusetzen, wird um das im MRT sichtbare Tumolvolumen in der Regel ein 2-3 cm dicker Sicherheitssaum gelegt. Auf diese Weise wird das bereits infiltrierte umliegende Gewebe mitbestrahlt (Becker & Yu, 2012; D. Yan et al., 2014). Diese Methode kann verbessert werden, indem bei der Festsetzung des CTV die Richtungsabhängigkeit des Tumorwachstums berücksichtigt wird. Dazu ist das Wissen über bevorzugte Tumorwachstumsmuster unerlässlich. Regionen, die aufgrund solcher Wachstumsmuster mit einem höheren Risiko behaftet sind, sollten demnach mit einer höheren Intensität bestrahlt werden als Bereiche, die es aufgrund ihrer starken Radiosensitivität besonders zu schonen gilt, wie beispielsweise das Chiasma opticum oder der Hirnstamm. Diese sogenannte intensitätsmodulierte Bestrahlungstherapie führte in den letzten Jahren zu einer erkennbaren Verbesserung der Behandlungsergebnisse (Nakamatsu et al., 2008).

1.1.6 Rezidivtherapie

Da nahezu jeder Patient mit einem HGG ein Rezidiv erleidet, werden im zwei bis dreimonatigen Abstand Kontroll-MRTs durchgeführt. Die Behandlungsstrategien bei einem Neuwachstum sind vielfältig. Bisher gibt es wenig Evidenz, um ein Standardtherapieschema zu etablieren. Daher muss bei der Therapieentscheidung wiederum auf den KPS, das Alter des Patienten, das Ansprechen auf die Erstlinientherapie, aktuelle neurologische Defizite und molekularbiologische Charakteristika geachtet werden (Hervey-Jumper & Berger, 2014; Parvez et al., 2014; Seystahl et al., 2016; Weller et al., 2013). Ein guter KPS und ein Intervall von über sechs Monaten bis zum Rezidiv sprechen im Allgemeinen für eine Re-Operation. Insbesondere bei Zeichen eines Hirndrucks durch den Verdrängungseffekt der Tumormasse oder beim Auftreten neuer neurologischer Defizite kann eine Operation zur Nachresektion, in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß, das Gesamtüberleben signifikant verbessern (Bloch et al., 2012; Hervey-Jumper & Berger, 2014). Bei enger Lagebeziehung zu Risikostrukturen profitieren die Patienten hingegen unter Umständen eher von einer wiederholten Bestrahlung (Barbagallo et al., 2008; Dong et al., 2016). Auch die wiederholte Anwendung von Zytostatika sollte zur Rezidivtherapie in Erwägung gezogen werden, ist jedoch bei bereits vorbestehender Schädigung des Knochenmarks oder der Leber kontraindiziert (Weller et al., 2015). Eine andere Möglichkeit stellt der antiangiogenetische Antikörper Bevacizumab (BVC) dar. Durch eine Unterdrückung der Angiogenese des Tumors wird durch BVC die Sauerstoffversorgung des malignen Gewebes im Tumorkern gestört. Bei Einsatz in der Erstlinientherapie, zusätzlich zum Standardtherapieschema, konnte durch BVC eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden, im Gesamtüberleben der Patienten zeigte sich jedoch keine Änderung (Seystahl et al., 2016).

1.2 Multimodale Kartierung motorischer Areale

Wie bereits erwähnt wird bei der operativen Entfernung von Gliomen stets versucht funktionell eloquente Areale zu schonen. Dazu werden zusätzlich zur intraoperativen DES auch bereits vor der Operation Techniken angewandt, um diese Bereiche ausfindig zu machen und so die Planung einer möglichst atraumatischen Resektionsoperation zu unterstützen. Im Folgenden soll gezielt auf die Kartierungstechniken motorisch eloquenter Areale eingegangen werden, da diese für die Arbeit von vorrangiger Bedeutung sind. Die gleichen Technologien befinden sich in ähnlicher Form jedoch auch in der Anwendung zur Kartierung anderer Funktionsareale, wie Sprach- oder Rechenzentren (Epstein, 1998; Maurer et al., 2016; McGraw et al., 2001).

1.2.1 fMRT-basierte Kartierung des Motorkortex

Bei der Benutzung bestimmter Gehirnfunktionen wird durch neuronale Aktivität die Perfusion im zugehörigen Hirnareal durch Dilatation der Gefäße gesteigert (Yousry et al., 1997). Man nennt dieses Phänomen „neurovaskuläre Kopplung“. Die Technologie der fMRT macht sich dies zu Nutze, um - abhängig vom Oxygenierungslevel des Blutes – verschiedene funktionelle Areale zu lokalisieren (Chen & Glover, 2015; Yousry et al., 1997). So wird der Patient zur Kartierung des motorischen Kortex während der Untersuchung intermittierend dazu aufgefordert, eine bestimmte Extremität gezielt zu bewegen. Durch die bewegungsabhängige Zunahme des Sauerstoffgehalts im entsprechenden Hirnareal kann dieses schließlich als zugehöriges motorisches Kortexareal identifiziert werden. Dieser Bereich wird auch die „blood oxygenation level dependent“ (BOLD)-aktive Region genannt. Die fMRT-basierte präoperative Kartierung von motorischen Arealen zur OP-Planung und Risikostratifizierung hat sich als durchaus hilfreich erwiesen und stellt momentan den Standard zur präoperativen Funktionsdiagnostik von Patienten mit Gliomen dar (Fraga de Abreu et al., 2016; Pillai, 2010). Es konnte jedoch mehrfach gezeigt werden, dass Gliome den Sauerstoffgehalt in ihrer Umgebung verändern und somit zu ungenauen Ergebnissen in der fMRT-Kartierung des

Motorkortex führen (Chen & Glover, 2015; Fraga de Abreu et al., 2016; Schreiber et al., 2000). Dieser Effekt ist vor allem bei HGGs sehr ausgeprägt. Ihr stark neovaskularisiertes Gewebe weist eine gestörte Autoregulation auf, welche zu „neurovaskulärer Entkopplung“ führt, also den Einfluss neuronaler Aktivität auf die Gewebepерfusion herabsetzt und somit den Kontrast zwischen BOLD-aktiver Region und ihrer Umgebung stört (Fraga de Abreu et al., 2016; Holodny et al., 2000).

1.2.2 nTMS-basierte Kartierung des Motorkortex

Neben der fMRT stellt auch die navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS) eine Möglichkeit dar, den motorischen Kortex präoperativ und nicht invasiv zu lokalisieren und abzugrenzen. Hierbei wird durch eine tangential am Schädel des Patienten angelegte Magnetspule kurzzeitig ein elektrisches Feld erzeugt. Bei ausreichender Stimulationsintensität und passender Ausrichtung des elektrischen Feldes zur Kortexoberfläche ist es so möglich, durch eine elektrische Potentialänderung eine Depolarisation der Pyramidenzellen des motorischen Kortex auszulösen. Diese führt wiederum zur Weiterleitung eines motorisch evozierten Potentials (MEP), welches an den Extremitäten abgeleitet werden kann. Um damit eine individuelle Kartierung des Motorkortex zu ermöglichen, wird während der Untersuchung sowohl die Magnetspule, als auch der Kopf des Patienten von einer Infrarotkamera erfasst und deren Lage zueinander kontinuierlich verfolgt. Außerdem wird der Kopf des Patienten anhand einiger anatomischer Landmarken auf der Schädeloberfläche einer dreidimensionalen MRT-Aufnahme des Schädels zugeordnet. So lässt sich die Lage und Ausrichtung des elektrischen Feldes zur Kortexoberfläche während der Untersuchung in Echtzeit visualisieren. Markiert man folglich die Punkte, an denen sich ein MEP auslösen lässt, erhält man eine millimetergenaue Karte des motorisch eloquenten Bereiches im MRT-Bild des Patienten. Im Gegensatz zur fMRT-Methode erwies sich die nTMS-basierte Kartierung des Motorkortex auch in enger Nachbarschaft zwischen Tumor und motorischem Areal als sehr exakt und verlässlich (Forster et al., 2011; Holodny et al., 2000; Krieg et al., 2012; Krieg et al., 2013). Durch die Einbeziehung der nTMS-Daten in die Vorbereitung und Durchführung von Gliomresektionen kann sowohl der operative Zugangsweg besser geplant, als auch das Risiko für postoperative

Beeinträchtigungen, wie Paresen, nachweislich gesenkt werden (Krieg et al., 2014). Es besteht außerdem eine gute Korrelation zwischen den präoperativ erstellten Karten des Motorkortex der Patienten und den intraoperativ durch DES gefundenen motorisch positiven Bereichen. Diese Übereinstimmung verleiht dem Operateur zusätzliche Sicherheit bei dem gleichzeitigen Streben nach Totalresektion und dem Erhalt von funktionell wichtigem Nervengewebe (Forster et al., 2011; Picht et al., 2011).

1.2.3 DTI-basierte Faserbahndarstellung

Mithilfe der Faserbahndarstellung – auch „Fibertracking“ genannt – ist es möglich, Lage und Verlauf der Nervenstränge sichtbar zu machen. Dabei wird auf eine bestimmte MRT-Sequenz, das Diffusionstensor Imaging (DTI) zurückgegriffen. Diese misst die Diffusion von Wassermolekülen im dreidimensionalen Raum und stellt diese räumlich aufgelöst dar. Nachdem die Diffusion hauptsächlich entlang der Faserbahnen der weißen Substanz geschieht, lässt sich mithilfe der DTI-Daten der Faserverlauf zwischen zwei definierten Regionen von Interesse (ROI) nachverfolgen (Krieg et al., 2012; Mori & van Zijl, 2002). Rekonstruiert man folglich den Verlauf der Fasern zwischen dem nTMS-positiven motorischen Kortexbereich und dem ipsilateralen Hirnstamm, so erhält man eine Darstellung des Kortikospinalen Trakts (CST) (Krieg et al., 2012). Auch diese Navigationshilfe wird bereits erfolgreich zur Planung und Durchführung von Gliomresektionen in enger Nachbarschaft zu motorisch eloquenten Arealen genutzt und wirkt sich erwiesenermaßen zusätzlich positiv auf die funktionelle Integrität der Patienten aus (Bello et al., 2008; Yuanzheng et al., 2015).

1.3 Tumorwachstumsmodelle

1.3.1 Relevanz von Wachstumsmodellen

Es konnten bereits durch verschiedene Studien und mit verschiedenen Ansätzen Modelle konstruiert werden, die versuchen, das Wachstumsmuster von Tumoren im Allgemeinen und auch von Gliomen im Speziellen vorherzusagen. Sie bestimmen Faktoren, die das Wachstum oder Rezidivwachstum in der jeweiligen Region wahrscheinlicher machen. Da die Rate an Rezidiven bei Patienten mit Gliomen, vor allem mit HGGs, sehr hoch ist, nimmt die Identifikation von Risikobereichen für das Rezidivwachstum der Tumoren bei deren Therapie einen besonders hohen Stellenwert ein. Die Möglichkeit vorherzusagen, an welcher Stelle und in welche Richtung ein Tumor nach Resektion zu wachsen tendiert, kann maßgeblich dazu beitragen, die Therapie an die Bedürfnisse des Patienten anzupassen und das postoperative progressionsfreie Intervall zu verlängern. So kann zum Beispiel das Resektionsausmaß des Glioms in bekannten Risikobereichen erhöht werden, um der Gefahr eines Rezidivs vorzubeugen. Ebenso könnte in risikoarmen Bereichen bezüglich eines Rezidivs das Resektionsausmaß verringert und auf diese Weise wertvolles Nervengewebe geschont und wichtige Hirnfunktionen erhalten werden. Außerdem kann die Identifizierung einer bevorzugten Wachstumsrichtung von Rezidiven dabei helfen, das CTV der intensitätsmodulierten Bestrahlungstherapie festzulegen. Gilt ein Bereich als mit einem höheren Rezidivrisiko identifiziert, kann an dieser Stelle der Sicherheitssaum um die Resektionshöhle erhöht oder auch die Intensität, mit der die Region bestrahlt wird, verstärkt werden. Daher vermag das Wissen über bevorzugte Rezidivwachstumsmuster von Gliomen wesentlich zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse, sowohl der operativen Therapie, als auch der Bestrahlungstherapie, beizutragen. Des Weiteren könnte die Charakterisierung von Tumorwachstumsmustern in Abhängigkeit von verschiedenen ortsabhängigen Faktoren unser Verständnis für die Tumorphysiologie der Gliome verbessern. In diesem Zusammenhang könnte die Identifizierung von Kriterien, die das Wachstum von Gliomen erhöhen, auch zu neuen Angriffspunkten in deren Pharmakotherapie führen, oder helfen bereits bestehende Therapiekonzepte zu optimieren.

1.3.2 Aktuelle Wachstumsmodelle

Bereits in den frühen 1990er Jahren wurden einfache, jedoch brauchbare mathematische Modelle erstellt, die das Wachstum von Gliomen charakterisierten. Die Arbeitsgruppe um Murray beispielsweise formulierte ein Modell, das davon ausgeht, dass sich die Änderungsrate der Zelldichte von Gliomen hauptsächlich aus Proliferation und Diffusion resultiert (Harpold et al., 2007; Swanson et al., 2002). Das populärste mathematische Modell, das diesen Zusammenhang abbildet und in den meisten Ansätzen zur Beschreibung von Gliomwachstumsmustern herangezogen wird, ist die Reaktionsdiffusionsgleichung nach Fisher-Kolmogorov. Diese grundlegende Form wurde zugunsten eines genaueren und realitätsgetreueren Modells im Laufe der Forschungsgeschichte um immer mehr neue Erkenntnisse erweitert. Dabei ist es vor allem wichtig, das Gehirn nicht als homogene Masse zu betrachten, in der sich der Tumor isotrop ausbreiten kann. Viel mehr wird das Wachstum durch zahlreiche anatomische und molekularbiologische Gegebenheiten beeinflusst. Je mehr Einflussfaktoren für das Wachstum von Gliomen bekannt und je genauer diese erforscht sind, desto präziser können auf deren Basis mathematische Wachstumsmodelle verbessert und erweitert werden. Die wichtigsten bisher bekannten Einflussfaktoren werden im Folgenden aufgeführt.

1.3.2.1 Anatomische Wachstumsbarrieren

Durch anatomische Barrieren werden Gliome an Wachstum und Infiltration gehindert. Sowohl die Ventrikelräume, als auch die Dura mater und damit das Falx cerebri und Tentorium cerebelli hindern die Tumoren an ihrer Ausbreitung. Dies führt aber nicht zu einem einfachen Wachstumstop, sondern wiederum zur Verdichtung des malignen Gewebes an der jeweiligen Barriere (Matsukado et al., 1961). Der Effekt dieser Zellverdichtung ist seinerseits nicht unwesentlich.

1.3.2.2 Unterschiedliche Tumorzelldichte

Grundsätzlich ist die Zelldichte eines Glioms keineswegs an jeder Stelle gleich. Einige Modelle postulieren, dass die Zelldensität in Abhängigkeit vom Abstand zum Tumorkern abnimmt. Mit der Zelldichte sinkt auch die Rate an proliferierenden Zellen und damit wiederum die Wachstumsgeschwindigkeit in der Tumorperipherie (Kelly et

al., 1987). Dieser Ansatz wird üblicherweise in mathematische Wachstumsmodelle integriert, indem der Abstand zum Zellkern einen Faktor der Gewebeausbreitung darstellt. Aufgrund des invasiven Charakters der Gliome genügt diese Berücksichtigung innerhalb der sichtbaren Tumorgrenzen jedoch nicht, da auch außerhalb des im MRT abgrenzbaren Tumolvolumens entartete Zellen auftreten und proliferieren können. Diese Beobachtung dient wiederum der Verbesserung von Wachstumsmodellen. Es ist davon auszugehen, dass die Dichte an infiltrierten Zellen in der Tumorperipherie - ähnlich wie die Zelldichte innerhalb des Tumors – mit der Infiltrationslänge näherungsweise exponentiell abnimmt (Unkelbach et al., 2014).

1.3.2.3 Graue und weiße Substanz

Tumoren weisen in weißer Substanz eine schnellere Infiltration auf als in grauer und wachsen zudem bevorzugt entlang der weißen Faserbahnen (Bondiau et al., 2008; Giese et al., 1996). Dieser Zusammenhang konnte bereits anhand von Tiermodellen verdeutlicht werden. Nachdem bösartige Gliomzellen in Rattengehirne eingesetzt wurden, verbreiteten sich diese signifikant schneller entlang des Verlaufs der Faserbahnen (Chicoine & Silbergeld, 1995). Das Wachstum in weißer verglichen mit dem in grauer Substanz wird auf das fünf- bis hundertfache Tempo geschätzt (Swanson et al., 2000). Diese Eigenschaft zeigen nicht nur HGGs, sondern durchaus auch LGGs (Mandonnet et al., 2006). Durch die DTI ist es möglich, die Diffusionsbewegung des Wassers zu verfolgen und somit auch den Verlauf der Faserbahnen darzustellen. Zwar haben Gliomzellen sicherlich nicht die gleichen Diffusionseigenschaften wie Wasser, jedoch wurde diese Technologie bereits erfolgreich genutzt, um Wachstumsmodelle an das schnellere Wachstum entlang der Faserbahnen anzupassen (Jbabdi et al., 2005; Konukoglu et al., 2007).

1.3.2.4 Gefäßversorgung und Sauerstofflevel

Grundsätzlich ist das Tumorwachstum sauerstoffabhängig. Daher ist die Ausbreitung umso schneller möglich, je besser das umliegende Gewebe mit Sauerstoff versorgt ist. So weisen Tumoren eine Wachstumstendenz zu Arealen mit hohem Sauerstoffgehalt auf (Sahlgren et al., 2008). In diesem Zusammenhang konnte bereits in verschiedenen Studien der beträchtliche Einfluss der Durchblutungssituation im Gewebe, um den Tumor herum, gezeigt werden.

Hypoxisches und saures Milieu innerhalb des Tumors führt über verschiedene Signalwege zur Steigerung der Invasivität des Glioms. Ein Beispiel dafür ist der Transkriptionsfaktor „hypoxia inducible factor-1“, der wiederum über die vermehrte Expression unterschiedlicher Gene zur Verstärkung der Invasion gesunden Gewebes führt (Hoelzinger et al., 2007). Durch den hypoxischen Zustand werden Zellen zu aktiv auswandernden Zellen transformiert und tendieren zur Infiltration von Mikroumgebungen mit einer ausgeprägten Blutversorgung (Brat et al., 2004; Cai et al., 2016; Heddleston et al., 2009; Macklin et al., 2009; Sahlgren et al., 2008). Andere Zellmodelle wiederum zeigten, dass schlecht durchblutete Nachbarregionen des Tumors die Invasion des gesunden Gewebes unterdrücken, was die Wachstumstendenz der Tumoren auf besser durchblutete Areale noch zusätzlich verstärkt (Alarcon et al., 2003; Cai et al., 2011; Macklin & Lowengrub, 2007). Überdies konnte gezeigt werden, dass Gliome bevorzugt entlang von Blutgefäßen wachsen und dazu neigen, vor allem an Gefäßgabelungen zu proliferieren (Farin et al., 2006). Dieses Phänomen wird vor allem gestützt durch die These, dass endotheliale Reize Einfluss auf die Ausbreitung von glialen Tumorzellen ausüben. Hier spielt ein Glykoprotein namens „Secreted protein acidic and rich in cysteine“ (SPARC) eine bedeutsame Rolle. In gesunden Astrozyten stellt es ein Bindungsprotein dar und beeinflusst sowohl Zell-Zell Kontakte, als auch Zell-Matrix Interaktionen. Es führt in reaktiven Umbauprozessen zu einer verstärkten Sekretion von Fibronectin. Das von gesunden Astrozyten gebildete Fibronectin unterstützt wiederum die Migration von Gliomzellen entlang von Blutgefäßen (McComb & Bigner, 1985; Rosenblatt et al., 1997). Letztlich wurde auch bereits versucht die Abhängigkeit des Wachstums von der Gefäßversorgung und vom Oxygenierungsgrad heranzuziehen, um mathematische Wachstumsmodelle zu präzisieren und so das reale Ausbreitungsmuster von Gliomen genauer zu simulieren (Alarcon et al., 2003; Cai et al., 2016; Macklin et al., 2009). Im Gegensatz zu Tumoren anderer Organsysteme, wie Mammakarzinome oder Pankreskarzinome, ist es jedoch für Gliome in vivo bis heute nicht gelungen, Tumorwachstum individuell anhand funktioneller Patientendaten erfolgreich vorherzusagen (Hormuth et al., 2015; Meghdadi et al., 2018). Die Verteilung des regionalen zerebralen Blutflusses und der Sauerstoffsättigung des Gewebes ist stark an neuronale Aktivität geknüpft und damit zeitlich äußerst inkonstant (Kastrup et al., 2002; Yousry et al., 1997). So kann zwar erfolgreich die temporäre regionale Sauerstoffverteilung unter bestimmter

neuronaler Aktivierung gemessen werden, jedoch fehlt die Möglichkeit, die durchschnittliche zerebrale Verteilung der Sauerstoffkonzentration darzustellen (Ndubuizu & LaManna, 2007). Trotzdem wäre es denkbar, dass motorische Areale durch häufige neuronale Aktivität und eine damit verbunden erhöhte Sauerstoffversorgung das Tumorwachstum von Gliomen in ihre Richtung beschleunigen.

1.4 Fragestellung

Bis heute ist es nicht gelungen Prädiktoren zu identifizieren, um das Wachstum von Gliomen in vivo zuverlässig vorherzusagen (Hormuth et al., 2015; Meghdadi et al., 2018). Wie in der Einleitung bereits dargestellt zeigen Gliome eine Tendenz, auf Gehirnareale mit guter Perfusion und hohem Sauerstofflevel zuzuwachsen (Alarcon et al., 2003; Brat et al., 2004; Cai et al., 2016; Cai et al., 2011; Farin et al., 2006; Heddleston et al., 2009; Hoelzinger et al., 2007; Macklin & Lowengrub, 2007; Macklin et al., 2009; McComb & Bigner, 1985; Rosenblatt et al., 1997; Sahlgren et al., 2008). Da motorische Areale durch ihre intensiv genutzte Funktion im Gegensatz zu anderen Bereichen des Gehirns eine überdurchschnittlich hohe Sauerstoffversorgung aufweisen (Chen & Glover, 2015; Yousry et al., 1997), soll diese Studie mithilfe funktioneller Bildgebung wie nTMS und fMRT untersuchen, ob Gliome im Falle eines Rezidivs dazu neigen, auf insbesondere motorisch eloquente Regionen, wie den Motorkortex und den CST, zuzuwachsen.

2. Material und Methoden

2.1 Ethische Rechtfertigung

Das Protokoll dieser Studie wurde von der ansässigen Ethikkommission geprüft und gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki aus dem Jahr 1964 für rechtlich und ethisch unbedenklich befunden (Zulassungsnummer: 2793/10). Alle Patienten wurden vor der Untersuchung mittels nTMS durch einen Arzt sowohl über die Risiken der Untersuchung, als auch über das Studienprotokoll aufgeklärt. Beides wurde durch die Unterzeichnung eines standardisierten Formulars dokumentiert.

2.2 Studiendesign

Gemäß dem Protokoll wurde die Studie als retrospektiv und nicht-randomisiert angelegt. Dazu wurden folgende Schritte in chronologischer Abfolge durchgeführt:

- Sammlung des Patientenkollektivs anhand der angegebenen Kriterien (siehe 2.3)
- Vermessung des postoperativen Neuwachstums eines jeden Patienten in Verhältnis zu den motorischen Arealen (siehe 2.10)
- Statistische Auswertung der Messergebnisse (siehe 2.11)

2.3 Patientenauswahl

Es wurden 75 Patienten mit motorisch eloquenten Gliomen und Tumorrezidiv im Zeitraum von 2008 bis 2015 in der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar in München behandelt und rückblickend in die Studie aufgenommen.

Folgende Charakteristika wurden als Einschlusskriterien bestimmt:

- Mindestalter von 18 Jahren
- Histopathologische Diagnose eines Glioms
- Lage des Tumors in der Umgebung des motorischen Kortex
- Resektionsoperation des Tumors
- In der MRT-Verlaufskontrolle dargestelltes Tumorrezidiv
- Präoperative nTMS-Kartierung des Motorkortex
- Postoperatives Kontroll-MRT
- In einem Nachuntersuchungs-MRT dargestelltes Rezidivwachstum
- Keine generellen Ausschlusskriterien für die MRT-Untersuchung

Vor der Resektionsoperation wurde von allen Patienten ein kraniales MRT (cMRT), eine nTMS-Kartierung des Motorkortex, sowie eine nTMS-basierte Traktographie angefertigt. Im Zuge der nTMS-Untersuchung wurde auch die Muskelkraft der Patienten getestet und gemäß der Kraftskala nach Janda dokumentiert. Außerdem unterliefen die meisten Patienten auch einer fMRT-Untersuchung. Postoperativ erhielt jeder Patient ein Kontroll-MRT, anhand dessen durch einen Neuroradiologen beurteilt wurde, ob ein Tumorresiduum oder eine andere postoperative Komplikation (zum Beispiel Blutung, Ischämie oder Liquorzirkulationsstörung) vorlag. Zur Verlaufskontrolle wurden im 3-12 monatlichen Abstand Follow-up (FU) MRTs und, falls für notwendig befunden, Positronen-Emissions-Tomographien (PET) angefertigt, anhand derer bei allen Patienten ein Rezidiv bzw. Progress identifiziert werden konnte. Im Vergleich der postoperativen MRTs mit den jeweiligen Bildgebungen zur Verlaufskontrolle wurde die Wachstumsrichtung und Wachstumsgeschwindigkeit in Bezug zum vorher kartierten Motorkortex untersucht.

2.4 Bildgebung mittels MRT

Alle MRT Bildgebungen wurden mit einem 3-Tesla Magnetresonanztomographen (Achieva 3T, Phillips Medical System, Niederlande) anhand einer phasengesteuerten Feldspule mit acht Kanälen durchgeführt. Es wurden sowohl dreidimensionale (3D) T1-gewichtete Sequenzen (TR/TE 9/4 ms, 1mm^3 Isovoxel, Messzeit: 6 min 58 s) mit und ohne Kontrastmittelgabe (Gadopentetat Dimeglumin; Magnograf, Marotrust GmbH), als auch T2-gewichtete „fluid attenuated inversion recovery“ (FLAIR)-Sequenzen (TR/TE: 12.000/140 ms, Voxelgröße: 0,9 x 0,9 x 4 mm, Messzeit: 3 min) angefertigt. Darüber hinaus wurde für den Großteil der Patienten eine DTI-Sequenz mit 15 orthogonalen Diffusionsrichtungen (TR/TE: 10.737/55ms, räumliche Auflösung 2 x 2 x 2 mm, b-Werte: 0 und 800, Messzeit: 6 min 26 s) erstellt. Zur postoperativen Kontrolle wurden des Weiteren auch andere diffusionsgewichtete Sequenzen generiert, um eine vermeintliche Ischämie besser ausschließen oder lokalisieren zu können.

2.5 Bildgebung mittels fMRT

Um den primären motorischen Kortex der Patienten mittels BOLD-abhängigem fMRT zu lokalisieren, wurde bei jedem Patienten, sowohl für die obere rechte und linke, als auch für die untere rechte und linke Extremität ein immer gleich strukturiertes bewegungsabhängiges Untersuchungsschema angefertigt. Vor der Untersuchung wurde den Patienten der Ablauf ausgiebig erläutert und ein Probedurchlauf durchgeführt, der keinen Eingang in die Daten fand. Jedes der vier Untersuchungsschemata bestand aus Bewegungsblöcken und Kontrollblöcken (Chen & Glover, 2015). Bei der Untersuchung der oberen Extremitäten wurden die Patienten während der Bewegungsblöcke durch ein visuelles Signal zu abwechselndem Fingertippen aufgefordert. Bei der Untersuchung der unteren Extremitäten bestand die Aufgabe darin, abwechseln die Zehen zu beugen und zu strecken. Während der Kontrollblöcke wurden die Patienten gebeten sich nicht zu bewegen. Diese Blöcke dienten der Festlegung eines Ausgangswerts für die Messung, da sich die Signalintensitäten aufgrund von physiologischen

Veränderungen oder Geräteinstabilitäten ständig verändern können. Es wurden stets 64 dynamische Sequenzen bei echo-planarer Bildgebung angefertigt. Jede Sequenz bestand aus 32 aufeinanderfolgenden axialen Schnittbildern in einem Abstand von 4 mm. Die Auflösung der Schnittbilder betrug $2,75 \times 2,75 \text{ mm}^2$ (TR/TE: 2500/35 ms, SENSE Faktor 2). Daraufhin wurden die Daten zur Nachbearbeitung mit dem IViewBOLD Paket in einen externen Arbeitsplatz exportiert (Extended MR Workspace, Philips Medical Systems, Niederlande). Damit wurde sowohl eine Bewegungskorrektur, als auch eine räumliche Glättung durchgeführt (2D Gauß-Filter mit 4 mm Weite bei halbem Maximum, Systemkern 2×2 Pixel). Anschließend wurde anhand des generellen linearen Modells eine statistisch parametrische Karte erstellt. Es wurde eine hämodynamische Verzögerung von $2 \times \text{TR}$, ein Einzelprädiktor und eine t-Wert Schwelle von 2,5 verwendet. Nur Cluster mit einer positiven Korrelation von mindestens 40 Voxel wurden als aktivierte Bereiche gewertet. Zur Validierung der Daten wurden die Zeit-Intensitäts-Diagramme der aktivierten Volumenelemente nochmals überprüft und anschließend die endgültigen Daten für die Operation bereitgestellt (Krieg, Shiban, et al., 2012; Krieg et al., 2013).

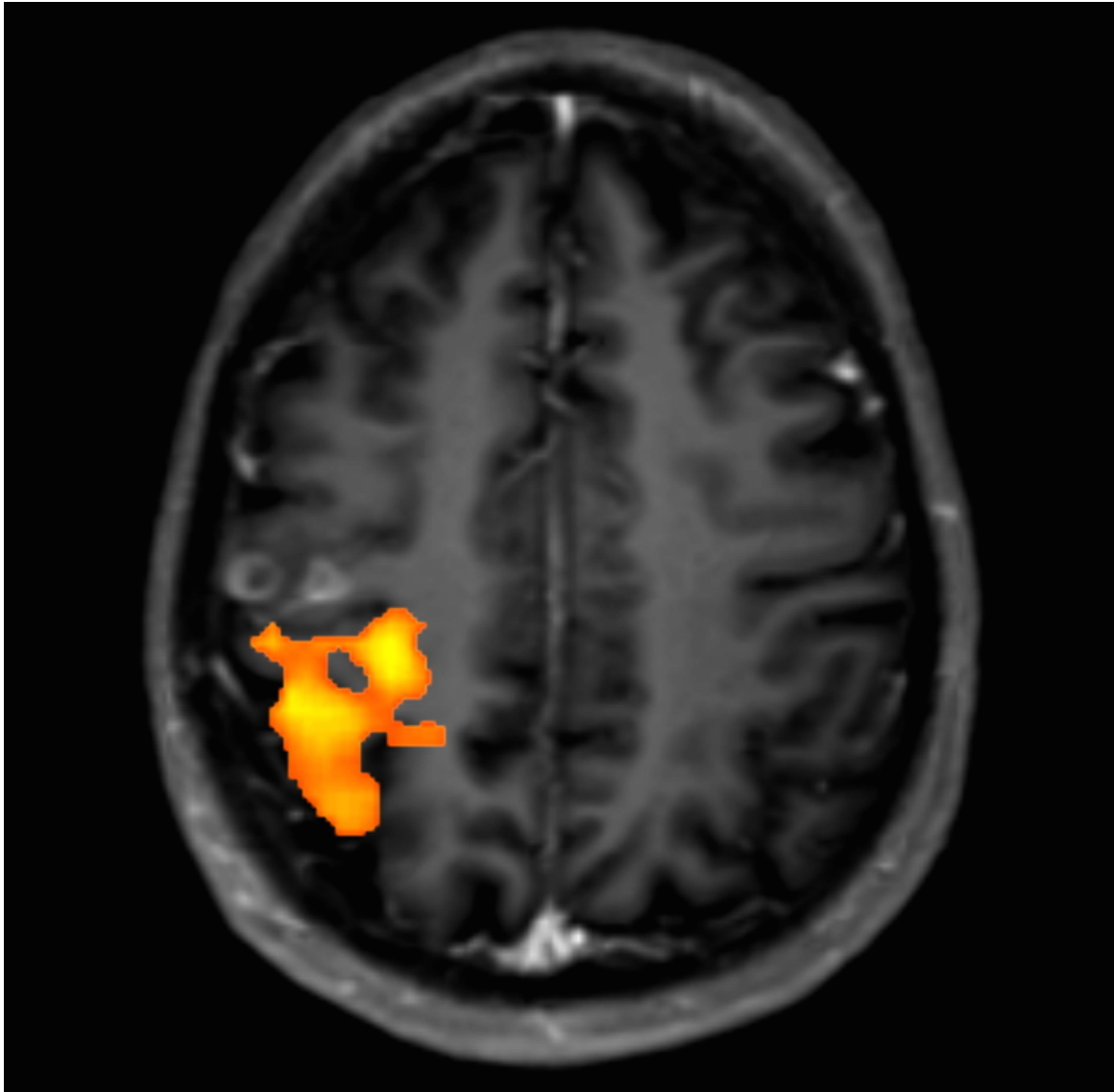


Abbildung 1: Ergebnis einer fMRT-Untersuchung

Zur Darstellung wurde ein T1-gewichtetes MRT mit KM benutzt. Der BOLD-aktive Bereich in der rechten Hemisphäre ist orange markiert. Je heller der Farbton, desto höher war die jeweilige motorische Aktivität. Direkt rostral der BOLD-aktiven Zone ist eine Kontrastmittel-aufnehmende Raumforderung zu erkennen.

2.6 Bildgebung mittels PET-CT

Alle PET-Bildgebungen wurden mit demselben PET-CT Scanner (SIEMENS Biograph 64, München, Deutschland) durchgeführt. Um die physiologischen Gegebenheiten zu vereinheitlichen, waren die Patienten dazu angehalten, vier Stunden vor der Untersuchung nichts außer Wasser zu sich zu nehmen. Als radioaktiv markierte Substanz wurde ^{18}F -Fluorethyltyrosin (FET) mit einer Zieldosis von 185 MBq verwendet, die den Patienten 30-40 Minuten vor der Emissionserfassung intravenös injiziert wurde (Erfassungszeit: 10 Minuten, 128 x 128 Matrix). Außerdem wurde vor der Erfassung ein Niedrigdosis-CT zur Dämpfungsanpassung angefertigt. Es wurden stets 63 aufeinanderfolgende Axialebenen aufgenommen. Nach der Korrektur von Streuung und Dämpfung wurden die Daten durch gefilterte Rückprojektion anhand eines Hannfilters (Hann 4.9; MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) rekonstruiert (Bette et al., 2016; Gempt et al., 2015).

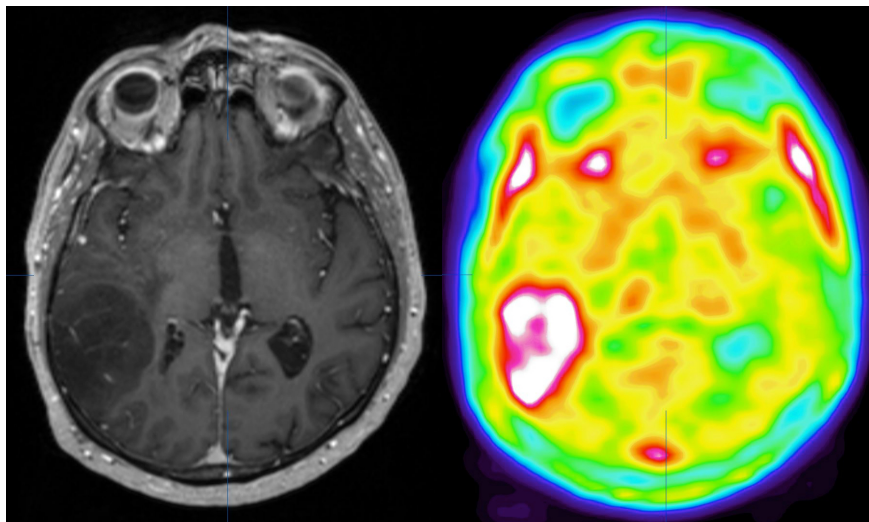


Abbildung 2: Ergebnis einer PET-CT-Untersuchung

Dargestellt ist ein Axialschnitt eines T1-gewichteten MRTs mit KM (links) und das dazugehörige Schnittbild eines PET-CTs (rechts). Während der Tumor keine Kontrastmittelanreicherung zeigt und sich im T1-gewichteten MRT als hypodens darstellt, lässt das PET-CT eine eindeutige FET-Aufnahme der Raumforderung erkennen.

2.7 nTMS-basierte Kartierung des Motorkortex

2.7.1 Vorbereitung und technische Grundlagen

Die Kartierung des Motorkortex mittels nTMS wurde ausschließlich durch vorher angewiesene und trainierte Untersucher nach dem standardisierten Protokoll durchgeführt, welches bereits mehrfach beschreiben wurde (Krieg et al., 2014; Krieg et al., 2012; Krieg et al., 2013; Picht et al., 2009). Um die Kartierung navigiert durchführen zu können, wurde stets der präoperativ angefertigte T1-gewichtete 3D Datensatz bei Kontrastmittelgabe genutzt. Dieser wurde zuerst in die Software des nTMS Gerätes (Nexstim eXimia 4.3, Nexstim Plc., Helsinki, Finnland) importiert und diente als Basis für die Verknüpfung des Patientenkopfes mit dem Stimulationssystem. Mit Hilfe von Reflektoren, die durch ein Gummiband am Kopf des Patienten angebracht wurden, konnte die Infrarotkamera (Polaris Spectra, Waterloo, Ontario, Kanada) den Kopf des Patienten im Raum erfassen. Während der gesamten Untersuchung wurde sowohl vom Patienten, als auch vom Untersuchenden darauf geachtet, dass das Gummiband nicht verrutschte. Zur Registrierung des Kopfes wurden der Navigationskamera mit einem ebenfalls mit Reflektoren behafteten Zeigestab zwölf Punkte auf der Oberfläche des Patientenkopfes gezeigt. Zuerst wurde das Nasion und die beiden Ohrknorpel in der Sagittalebene und anschließend weitere neun vom Gerät vorgegebene Punkte auf der Kopfoberfläche markiert. Sowohl der Kopf des Patienten, als auch die Magnetspule konnten während der gesamten Untersuchung durch die Infrarotkamera verfolgt werden. Durch die Registrierung war die 3D MRT-Sequenz mit dem Kopf des Patienten verknüpft. So wurde es dem Untersucher ermöglicht, gezielt einzelne Punkte des Kortex mit der Magnetspule des Gerätes zu stimulieren und deren Lage zu dokumentieren. Die tangential auf der Kopfoberfläche aufgelegte Magnetspule induziert durch Stimulation ein magnetisches Feld, welches wiederum zu einem senkrechten elektrischen Feld im Kortex des Patienten führt. Dadurch werden in den Neuronen Aktionspotentiale ausgelöst, die als MEPs in den dazugehörigen Muskeln abgeleitet werden können. Zur Registrierung dieser MEPs wurden bei der Untersuchung der motorischen Region der oberen Extremität mit Gel behaftete Ableitungselektroden (Neuroline 720, Ambu, Ballerup, Dänemark) am M. abductor

pollicis brevis (APB), am M. adductor digiti minimi (ADM), am M. flexor carpi radialis (FCR) und am M. biceps brachii (BCS) angebracht. Für die Untersuchung der unteren Extremität wurden die Elektroden jeweils am M. tibialis anterior (TA) und M. gastrocnemius (GCS) aufgeklebt. Für jeden Muskel war eine Elektrode über dem Muskelbauch und eine zweite Elektrode an einem knöchernen Gegenpol angebracht. Darüber hinaus wurde je nach untersuchter Extremität eine Erdungselektrode an der kontralateralen Extremität befestigt. Zur dreidimensionalen Visualisierung des Kortex für den Untersucher wurde das Gewebe um den Kortex im MRT-Bild so oberflächlich wie möglich abgeschält, um den Verlauf der Gyri und Sulci möglichst gut nachvollziehen zu können. Die Abschältiefe betrug je nach Patient zwischen 20 und 25 mm. Die Lage und Ausrichtung der Magnetspule wurde durch das Gerät stets mit einem Pfeil auf der so sichtbaren Kortexoberfläche angezeigt. Dieser leuchtete nur auf, wenn die Spule im rechten Winkel zum Kortex ausgerichtet war. Andernfalls wurde die Stimulation vom Gerät nicht freigegeben. Um eine Stimulation auszulösen, war ein Fußpedal mit dem Gerät verbunden. So war es dem Untersucher möglich, mit einer Hand den Kopf des Patienten zu stabilisieren und mit der anderen die Magnetspule zu bewegen.



Abbildung 3: Untersuchungsaufbau der nTMS-Kartierung

Abgebildet sind die Magnetspule in der Hand des Untersuchers, das Reflektoren-Kopfband, die Infrarotkamera, die Hautelektroden an der rechten Extremität des Patienten, sowie die Erdungselektrode am linken Arm. Außerdem dargestellt sind das Fußpedal zur Auslösung der Stimulation, der 3D-MRT-Datensatz auf dem linken und die EMG-Ableitung auf dem rechten Computerbildschirm.

2.7.2 Durchführung und Auswertung der Kartierung

2.7.2.1 Bestimmung der Schwellenintensität

Zu Beginn der Untersuchung wurde für jede Hemisphäre der zugehörige „resting motor threshold“ (rMT), also die individuelle Schwelle der Intensität, mit der der Patient stimuliert werden musste, wie folgt bestimmt: Sowohl bei der rMT-Bestimmung, als auch bei der eigentlichen Kartierung der motorischen Region war es wichtig, die Sitzposition des Patienten stets so komfortabel wie möglich zu gestalten und so eine maximale Entspannung der untersuchten Extremität zu ermöglichen. Wir suchten zunächst nach der Stelle im Gyrus präcentralis der ipsilateralen Hemisphäre mit der stärksten Antwort im Elektromyogramm (EMG) des APB der jeweiligen oberen Extremität. Dieser „Hotspot“ wurde daraufhin mit unterschiedlicher Ausrichtung des elektrischen Feldes, also in einem Winkel von -90° , -45° , $+45^\circ$ und $+90^\circ$, zur ursprünglichen Ausrichtung stimuliert, um die sensibelste Richtung des elektrischen Feldes für diesen Punkt zu identifizieren. Der rMT wurde definiert als die Intensität, bei der fünf von zehn Stimulationen ein MEP mit einer Amplitude von über $50 \mu\text{V}$ an eben diesem Hotspot auslösen (Krieg et al., 2012; Krieg et al., 2013; Picht et al., 2009). Mit Hilfe einer lokalisationskontrollierten Stimulation in einem automatischen Algorithmus konnte die Software den rMT selbstständig ermitteln.

2.7.2.2 Kartierung der motorisch positiven Region

War der rMT für die vom Tumor betroffene Hemisphäre bestimmt, konnte mit der eigentlichen Untersuchung begonnen werden. Dazu explorierten wir die Region um den Hotspot herum durch Stimulationen mit einer Intensität von 110% des festgelegten rMT für die obere Extremität. Um das Areal der motorischen Region einzugrenzen, wurde um den Hotspot herum, stets im rechten Winkel zum nächstgelegenen Sulcus, in einem Abstand von 3 - 5 mm zwischen den einzelnen Stimulationen, in alle Richtungen untersucht. Ziel war es, in jeder Richtung um das motorisch positive Areal mindestens zwei negative Stimulationsergebnisse zu erhalten, sodass ein doppelt negativer Rahmen entstand. Das Areal der Raumforderung wurde dabei nicht stimuliert. Als positiv wurde eine EMG-Antwort

gewertet, wenn die Amplitude des MEPs über 50 μ V betrug und die Latenzzeit zwischen Stimulation und MEP innerhalb des normal gebräuchlichen Bereiches lag. Dabei wurde die Latenzzeit vor allem mit der beobachteten normalen Latenzzeit des Patienten an der entsprechenden Extremität verglichen, da diese von Patient zu Patient sehr unterschiedlich ausfallen kann (Sollmann et al., 2017). Nach der Kartierung der motorischen Region der Hand auf der erkrankten Gehirnhälfte wurde auf der gleichen Seite mit einer Stimulationsintensität von 130% des rMT das motorische Areal des Beines kartiert. Dabei war die Ausrichtung des elektrischen Feldes nicht senkrecht zum nächsten Sulcus, sondern stets senkrecht zur Mantelkante. Wegen der engen Lagebeziehung zwischen der motorischen Beinregion und der Mantelkante musste in manchen Fällen die Stimulationsintensität auf bis zu 200 % des rMT gesteigert werden, um positive Stimulationsergebnisse auslösen zu können. Auch hier wurde stets ein mindestens doppelt-negativer Rand um die positiven Markierungen herum angestrebt. Nach der Untersuchung wurden alle Punkte nochmals nach den genannten Kriterien überprüft, die kartierten Areale der jeweiligen oberen und unteren Extremitäten zusammengefügt und die Daten zur intraoperativen Neuronavigation freigegeben.

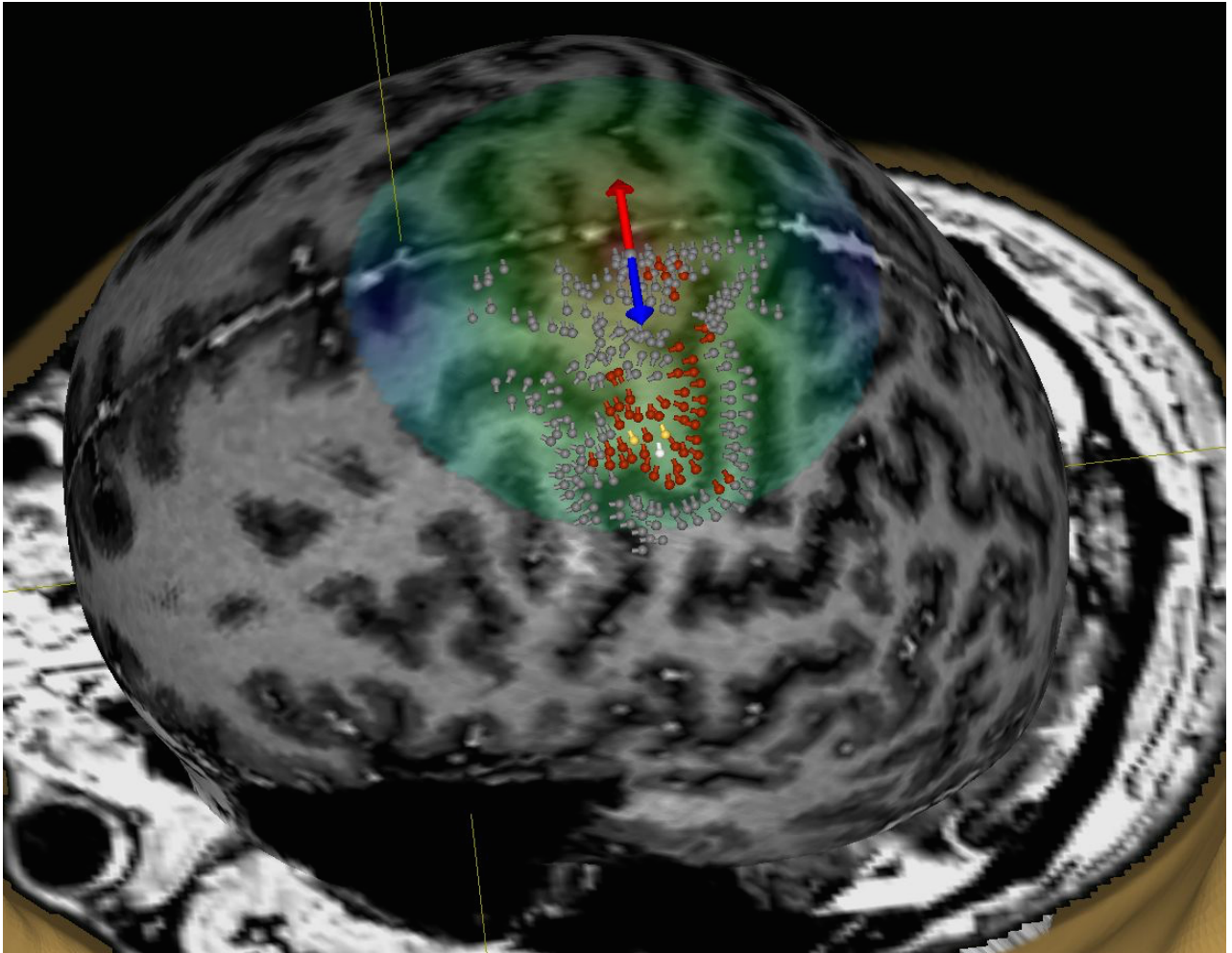


Abbildung 4: Fertiges Ergebnis einer nTMS-Kartierung der motorischen Region
 Zu sehen sind die zusammengeführten Kartierungsdaten der rechten Hand und des rechten Beines eines Patienten. Darin erscheint der Hotspot als weiße Markierungen und die herumliegenden positiven Stimulationspunkte als rote Markierungen. Die beiden gelben Stecknadeln markieren besonders stark positive Stimulationsergebnisse. Die grauen Stecknadeln kennzeichnen negative Stimulationsergebnisse. Diese bilden einen doppelt-negativen Rand um das jeweilige positive Areal herum. Außerdem sichtbar ist der rot - blaue Pfeil, der die Lokalisation der Magnetspule und die Ausrichtung des elektrischen Feldes zeigt. In diesem Fall lag das elektrische Feld zur Kartierung der motorischen Beinregion im rechten Winkel zur Mantelkante.

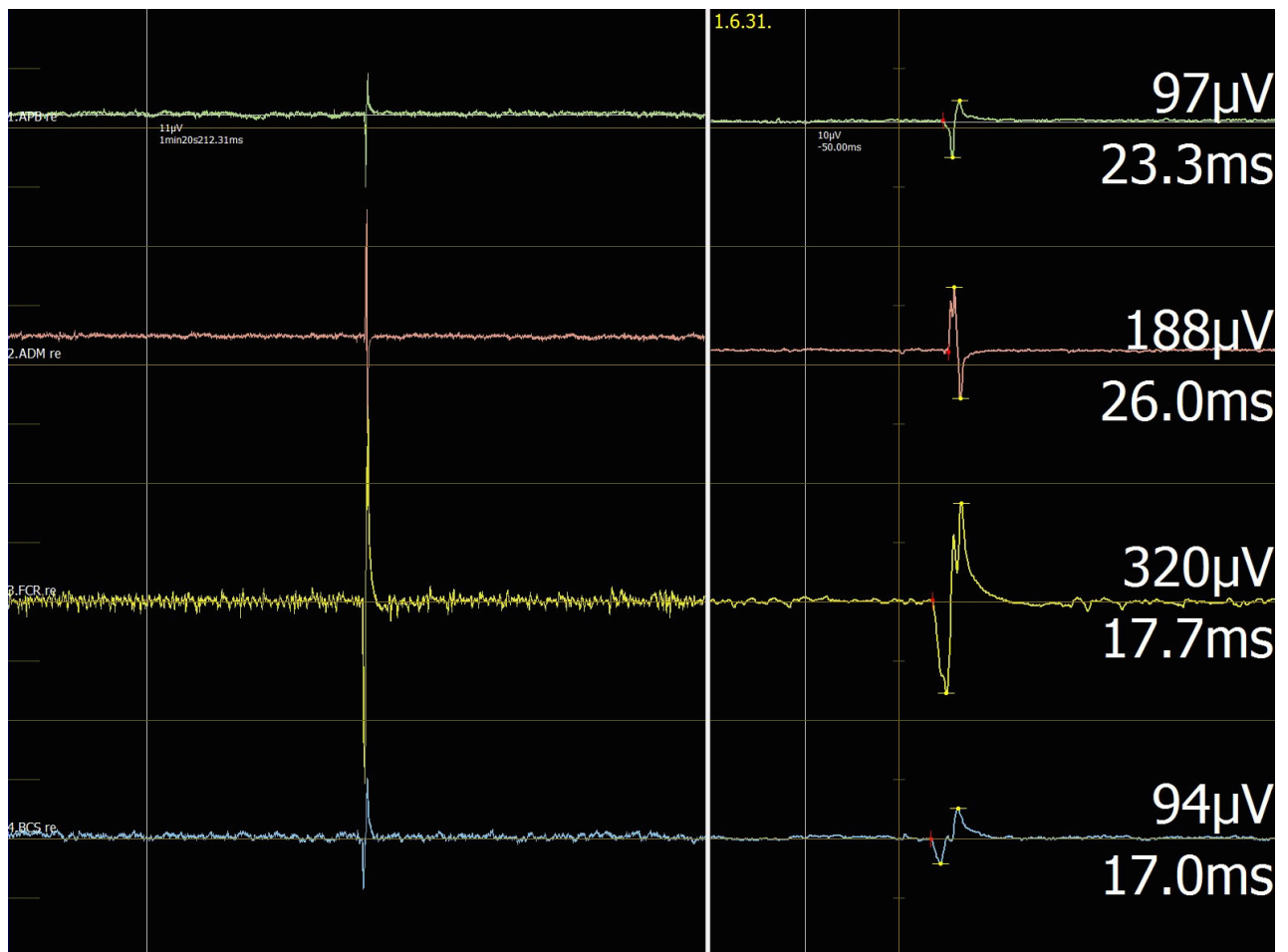


Abbildung 5: EMG-Ableitung einer motorisch-positiven nTMS-Stimulation

Die Abbildung zeigt die elektrische Muskelaktivität der abgeleiteten Armmuskeln, APB (grün), ADM (rot), FCR (gelb) und BCS (blau). In allen vier Ableitungen ist ein typisches MEP mit einer Amplitude von jeweils mehr als $50\mu\text{V}$ zu sehen. Auch die Latenzzeiten stimmen in etwa überein und liegen im Normbereich. Der dazugehörige Stimulationspunkt wurde demnach als motorisch-positiv markiert.

2.8 Traktographie

Anhand der DTI-Sequenzen wird die Diffusion von Wasserstoffteilchen entlang der Nervenfaserbahnen nachverfolgt. Diese Richtungsdaten ermöglichen uns zusätzlich zum motorischen Kortex auch den CST darstellen zu können. Dafür wurden alle MRT Sequenzen der Patienten einschließlich der DTI-Sequenzen, sowie die Daten der nTMS-Kartierung in einen externen BrainLab Server (Brainlab iPlan Net, Version 3.0.1, BrainLab AG, München, Deutschland) importiert und miteinander fusioniert. Für die DTI-Daten wurde stets die Wirbelstromkorrekturfunktion der BrainLab Software verwendet, da die DTI-Bildgebungen anfällig für Verzerrungen sind. Durch das Prinzip der deterministischen Faserbahndarstellung durch kontinuierliches Nachverfolgen stellt das Programm die Verbindungsfasern der weißen Substanz zwischen zwei definierten ROIs dar. Diese Methode der Faserbahnverfolgung nennt man FACT (engl.: „Fiber Assignment by Continuous Tracking“), sie wurde erstmals 2002 beschrieben (Mori & van Zijl, 2002). Als erste ROI wurde das motorisch positive Areal der nTMS-Untersuchung benutzt und mit einem zusätzlichen Rand von 2 mm versehen. Die zweite ROI wurde manuell im ipsilateralen Hirnstamm auf Höhe des Tentoriums eingezeichnet (Conti et al., 2014; Krieg et al., 2012). Die fraktionelle Anisotropieschwelle wurde als 0,2 festgelegt. Die minimale Faserlänge betrug 100 mm. Die Software war somit in der Lage, den CST nachzuverfolgen und farblich in dem 3D-MRT des Patienten zu visualisieren. Die Richtung des Faserverlaufs wurde wie üblich farbkodiert. Kraniokaudal verlaufende Fasern wurden blau dargestellt, latero-lateral verlaufende Fasern rot und Fasern in anterior-posteriorer Richtung grün. Auch die Daten der Traktographie des CST wurden für die intraoperative Neuronavigation bereitgestellt (Frey et al., 2012; Krieg et al., 2012; Sollmann et al., 2016).

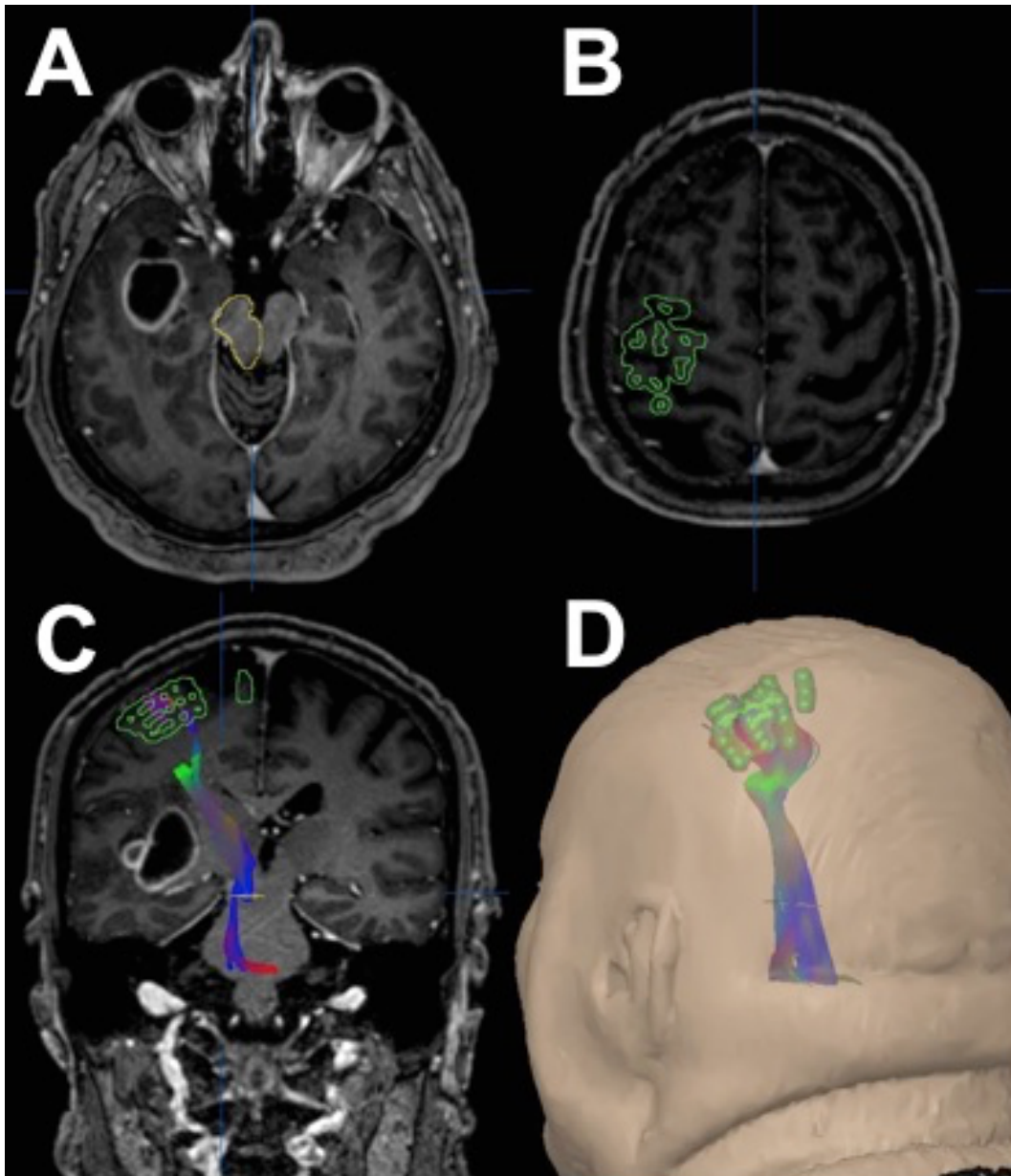


Abbildung 6: nTMS-basierte Traktographie des CST

Die Abbildung zeigt den gelb eingezeichneten Hirnstamm (A) und die grün dargestellte nTMS-Region (B), die jeweils als ROI für die Traktographie benutzt wurden. Außerdem ist ein koronarer Schnitt (C) mit der fertigen farbkodierten Traktographie des CST mit enger Lagebeziehung zur Resektionshöhle zu sehen. Der CST und die ROI der nTMS-Region sind zusätzlich dreidimensional dargestellt (D).

2.9 Operation

Zur Planung und Durchführung der Resektionsoperation wurde sowohl auf die anatomischen und funktionellen MRTs und das PET-CT, als auch auf das nTMS-positive Areal und die dadurch entstandene Traktographie zurückgegriffen. Die Gesamtheit der Daten wurde mit Hilfe des Neuronavigationssystems (Brainlab iPlan Net, Version 3.0.1, BrainLab AG, München, Deutschland) während der gesamten Operation in Kombination mit DES zur Navigation genutzt (Krivosheya et al., 2016; Sanai & Berger, 2012). Für die DES wurden MEPs über den gleichen Muskeln wie bei der nTMS-Kartierung anhand von bipolaren Nadelelektroden (Inomed Medizintechnik, Emmendingen, Deutschland) abgeleitet. Die Stimulationselektrode war mit dem Navigationssystem verbunden, sodass die Stellen mit positiven Reizantworten gespeichert werden konnten. War der motorische Kortex mittels DES eingegrenzt, wurden darüber Streifenelektroden (Inomed Medizintechnik) zur kontinuierlichen MEP-Überwachung angebracht (Krieg et al., 2012; Krieg et al., 2013). Während der Resektion konnte der Operateur sowohl auf die Daten der präoperativen nTMS-Kartierung, als auch auf die Daten der intraoperativen DES-Kartierung des Motorkortex zurückgreifen, um sich bestmöglich zu orientieren.

2.10 Bewertung des Rezidivwachstums

Schließlich wurde das von einem Neuroradiologen bestätigte Rezidivwachstum auf seine Richtung in Bezug auf die motorisch eloquenten Areale und sein Ausmaß hin untersucht. Dazu wurde das gesamte Repertoire von präoperativen Bildgebungen bestehend aus T1-gewichtetem 3D MRT mit Kontrastmittelgabe, T2-FLAIR, fMRT, DTI, motorisch positiven nTMS Punkten und nTMS-basierter Traktographie mit allen vorhandenen postoperativen Sequenzen überlagert. Diese bestanden aus postoperativem Kontroll-MRT und FU MRT, in dem das Rezidiv gesichtet wurde. Für beide Untersuchungsgänge lagen zumindest ein T1-gewichtetes 3D MRT mit Kontrastmittelgabe und eine T2-FLAIR-Sequenz vor. Falls vom behandelnden Arzt für nötig empfunden, wurde die Bildgebung zur Diagnose des Rezidivs durch eine

PET-Sequenz vervollständigt. Für die Überlagerung wurde das automatische Fusionswerkzeug der Neuronavigationssoftware (Brainlab iPlan Net, Version 3.0.1, BrainLab AG, München, Deutschland) genutzt. Falls notwendig konnte eine fehlgeschlagene Überlagerung auch manuell korrigiert werden. Insgesamt wurden zur Bewertung des Rezidivwachstums drei Arbeitsschritte durchgeführt: Zuerst wurde das größte Wachstumsausmaß im Vergleich von postoperativem Kontroll-MRT und FU MRT auffindig gemacht. Im zweiten Schritt wurde dieser Wachstumsherd vermessen. Zuletzt wurde bewertet, ob die Richtung des Wachstums auf das motorische Areal zu- oder wegweist. Dieses motorische Areal wurde sowohl durch nTMS-Kartierung bzw. nTMS-basierte Tractographie, als auch durch das fMRT definiert. Zur Vermessung des Wachstumsausmaßes wurde mit dem linearen Messwerkzeug der Software in allen drei Raumachsen gemessen, also in mediolateraler (x-Achse), anterioposteriorer (y-Achse) und kraniokaudaler Richtung (z-Achse). Alle Messungen erstreckten sich vom Zentrum des Rezidivs am Rand der Resektionshöhle im postoperativen Kontroll-MRT bis zur Höhe des weitesten Punktes, der durch das Neuwachstum im FU MRT erreicht wurde. Das Zentrum des Rezidivs wurde definiert als der Mittelpunkt des vom Rezidiv betroffenen Randes der Resektionshöhle. Es wurde stets parallel zur jeweiligen Raumachse gemessen. Im Fall von multifokalen Rezidiven wurde für jede Raumrichtung nur der größte Wachstumsherd in Betracht gezogen. Um zu bestimmen, ob das Rezidiv auf die jeweilige motorische Region zu- oder davon weggewachsen war, wurden die Messlinien mit den Daten von nTMS-Kartierung, nTMS-basierter Traktographie und fMRT ins Verhältnis gesetzt. Oberflächliche, kortikale Rezidive, die mit der nTMS-positiven Region in einer axialen Ebene lagen, wurden mit der kortikalen nTMS-Region und der BOLD-aktiven fMRT Region in Relation gesetzt. Subcortical gelegene Rezidive, die kaudal der nTMS-positiven Region lagen, wurden mit dem durch die Traktographie dargestellten Tractus Corticospinalis und der fMRT-positiven Region verglichen. Die Messungen wurden eingeteilt in „positiv“, also auf die Motorik zuwachsend, „negativ“, also davon weggwachsend und „indifferent“, also ohne klar zu erkennende Tendenz in Bezug auf die jeweilige motorisch eloquente Region. Eine Wachstumsrichtung wurde als positiv definiert, wenn der Winkel zwischen der parallel zur jeweiligen Raumachse verlaufenden Messlinie und der Verbindungslinie zwischen dem Zentrum des Rezidivs und dem nächsten positiven motorischen Punkt in allen Ebenen unter 45° lag. Bei einem Winkel über 135° in allen Ebenen wurde die

Richtung als negativ gewertet. Lag der Winkel in einer Ebene zwischen 45° und 135°, so galt die relative Richtung zur motorischen Zielregion als indifferent (siehe Abb. 9).

Insgesamt wurden Vergleiche in fünf verschiedenen Kategorien durchgeführt.

- T1-gewichtete 3D Sequenz mit KM / nTMS:

Das Ausmaß des Wachstums in der T1 Sequenz zum Zeitpunkt des FU im Vergleich zur postoperativen Kontroll-T1-Sequenz wurde gemessen. Dazu wurde meist der Bereich mit Kontrastmittelanreicherung verwendet. Bei nicht kontrastmittelaufnehmenden Tumoren wurde der im neuroradiologischen Befund beschriebene T1-hypointense Bereich vermessen. Die Messungen wurden mithilfe der motorisch positiven nTMS Punkte bzw. des DTI-basiert dargestellten CST auf ihre relative Richtung untersucht.

- T1-gewichtete 3D Sequenz mit KM / fMRT:

Die vorherigen Messungen für den Vergleich mit der nTMS positiven Region wurden beibehalten und deren relative Richtung zu motorisch aktiven Arealen in präoperativen fMRT Sequenzen bestimmt.

- T2-FLAIR / nTMS:

Das Ausmaß des Wachstums in der FU T2-FLAIR Sequenz im Vergleich zur postoperativen Kontroll-FLAIR Sequenz wurde gemessen. Dazu wurde jeweils das durch das Tumorgewebe T2-hyperintense Areal vermessen. Die Messungen wurden mit den motorisch positiven nTMS-Punkten bzw. dem CST in Relation gesetzt und ihre Richtung bestimmt.

- T2-FLAIR / fMRT:

Die vorherigen Messungen für den Vergleich mit der nTMS positiven Region wurden wiederum beibehalten und deren relative Richtung zu den BOLD-aktiven Arealen des fMRT festgelegt.

- PET / nTMS:

Da die PET-Sequenzen nur für den FU-Zeitpunkt vorlagen, wurden die Messungen für das Wachstum der FET anreichernden Zone dabei ausgehend von der Resektionshöhle in der postoperativen T1-KM Sequenz durchgeführt und mit der nTMS-Region ins Verhältnis gesetzt. Da bei zu wenigen Patienten sowohl ein fMRT, als auch ein PET vorlag, sah man von der Vermessung des Wachstums im PET-CT im Verhältnis zu motorisch aktiven Regionen im fMRT ab.

Schließlich wurde jedes Wachstumsausmaß durch die postoperative Zeit bis zur Diagnose des Rezidivs geteilt, um die durchschnittliche Wachstumsgeschwindigkeit im Bezug zur jeweiligen funktionellen motorischen Region zu berechnen.

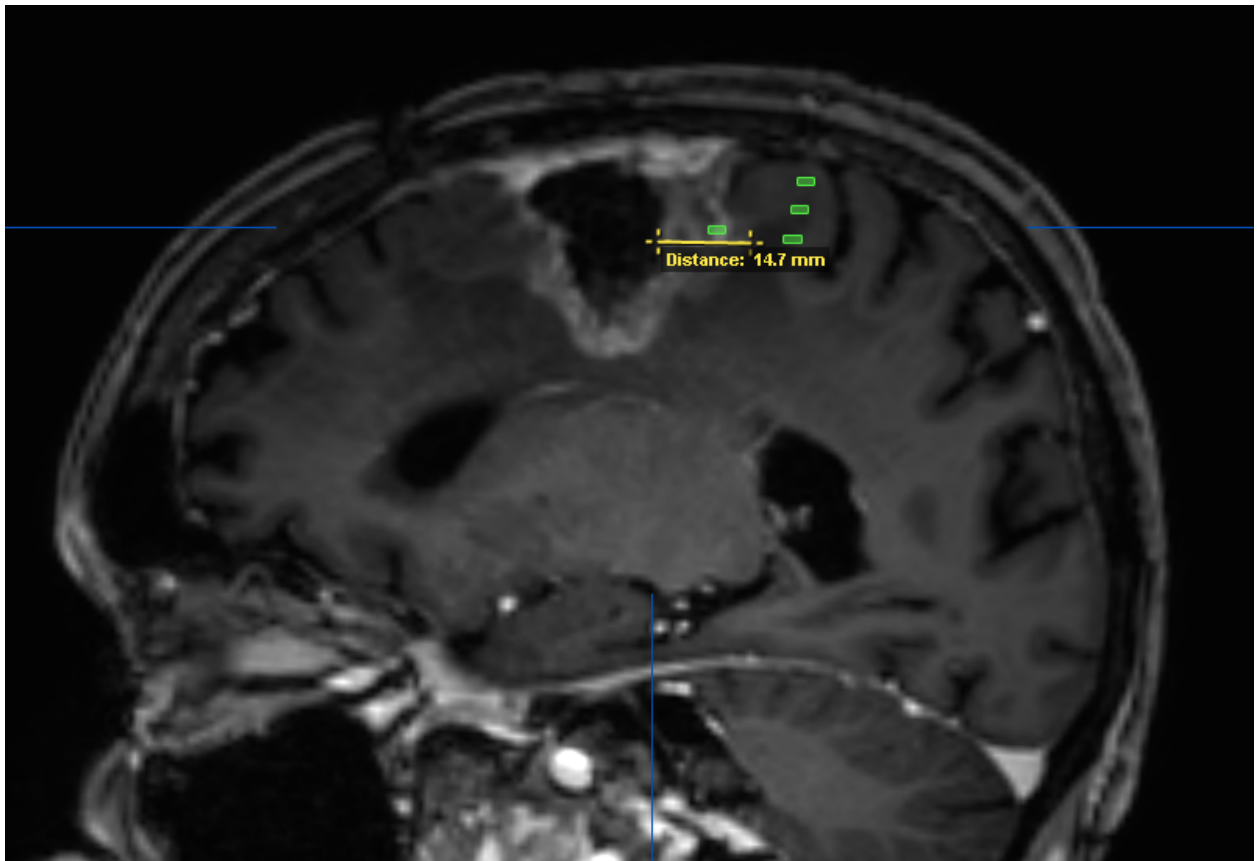


Abbildung 7: Messung des Wachstums in Richtung nTMS-Region

Dargestellt ist eine Messung in einem sagittalen Schnittbild einer T1-gewichteten MRT Aufnahme mit KM. Gemessen wurde parallel zur y-Achse, vom Rand der Resektionshöhle bis zum weitesten Punkt, der durch das Kontrastmittel aufnehmende Rezidiv erreicht wurde. Die Messung ist klar auf das motorisch positive Areal zu gerichtet und beträgt 14,7 mm.

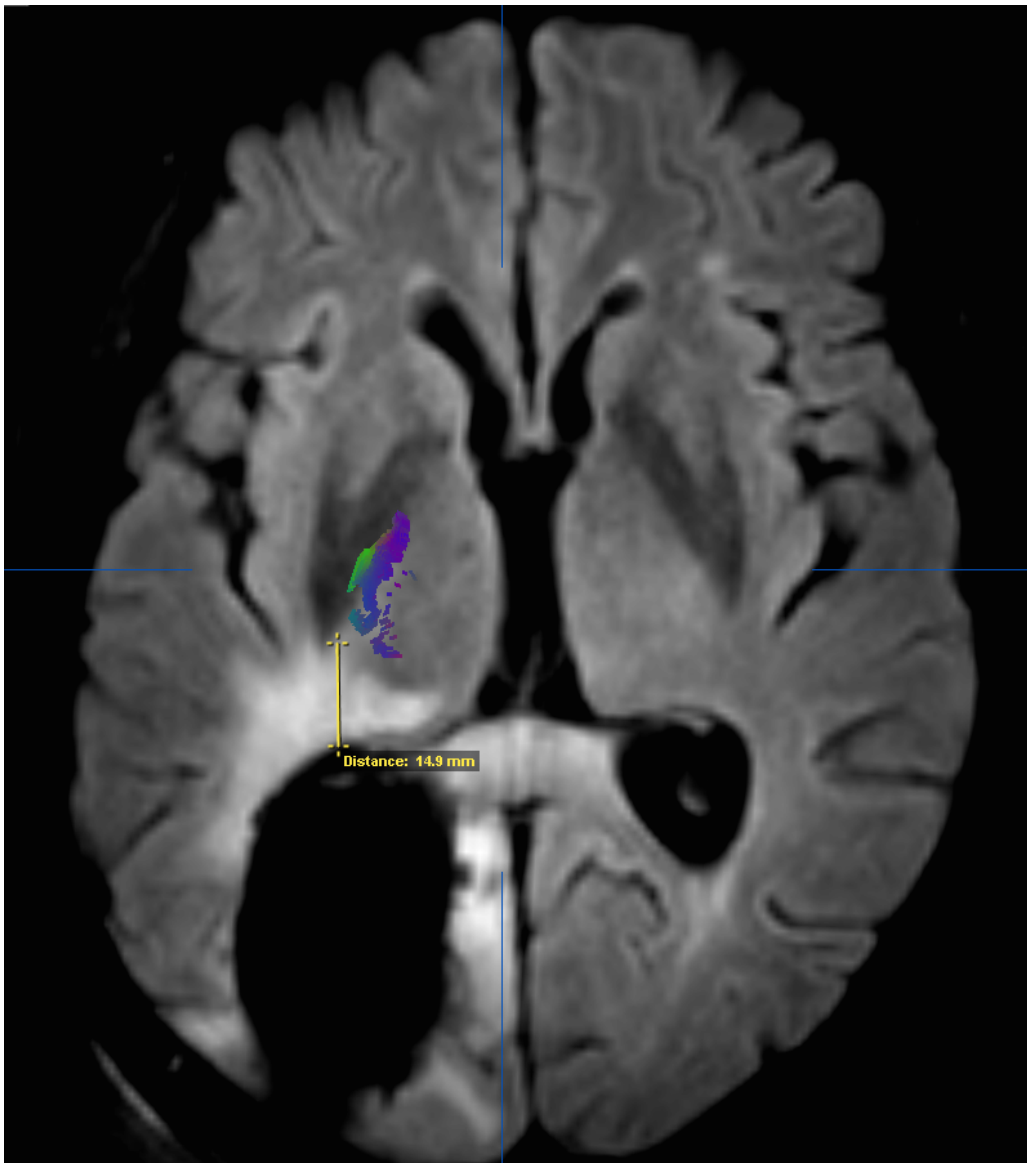


Abbildung 8: Messung des Wachstums in Richtung CST

Das Bild zeigt eine Messung in einem axialen Schnittbild einer T2-FLAIR Aufnahme. Gemessen wurde parallel zur y-Achse, vom Rand der Resektionshöhle bis zum weitesten Punkt, der durch das T2-hyperintense Rezidiv erreicht wurde. Die Messlinie ist auf das farbkodierte Areal der CST-Traktographie zugerichtet und beträgt 14,9 mm.

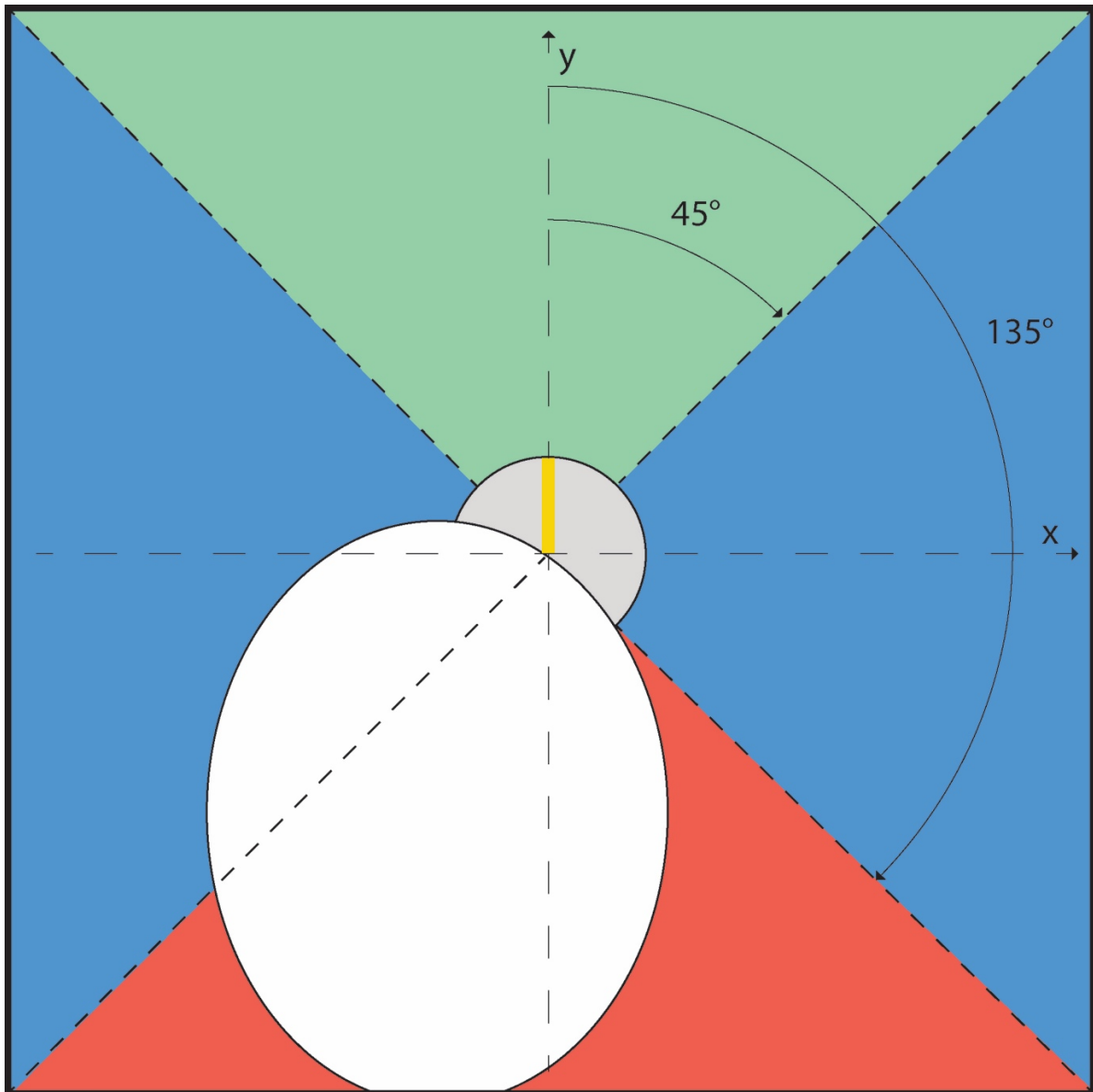


Abbildung 9: Skizze zur Bestimmung der Wachstumsrichtung

Die Abbildung veranschaulicht die Entscheidungsfindung, ob eine Messung auf die motorische Region zu- (positiv) oder davon weggerichtet (negativ) war. Dazu ist eine Beispielmessung in y-Achsenrichtung eingezeichnet (gelb). Die weiße Fläche stellt die Resektionshöhle dar, die graue Fläche das Rezidiv. Lag der nächste Punkt der motorischen Region im grün markierten Bereich, wurde die eingezeichnete Messung als positiv gewertet, lag dieser im rot markierten Bereich, so wurde die Messung als negativ gewertet. Lag der nächste Punkt der motorischen Region im blau eingezeichneten Bereich, so galt die Richtung der Messung als indifferent.

2.11 Datenanalyse

Die 75 Patienten wurden in eine HGG-Kohorte und eine LGG-Kohorte aufgeteilt und die beiden Kohorten getrennt voneinander untersucht. Alle Patienten der HGG-Kohorte wurden anhand ihres Resektionsausmaßes im postoperativen Kontroll-MRT in drei Gruppen unterteilt:

- Gruppe 1: Patienten ohne einen postoperativen Residualtumor, also nach Totalresektion (GTR).
- Gruppe 2: Patienten nach einer subtotalen Resektion (STR) mit einem Residualtumor, der primär von der durch nTMS dargestellten motorischen Region abgewandt lag.
- Gruppe 3: Patienten nach einer STR mit einem Residualtumor, der auf die durch nTMS dargestellte motorische Region zugewandt lag.

In der LGG-Kohorte konnte keine sinnvolle Unterteilung vorgenommen werden, da die Patientenzahl zu gering war. Sowohl für die Messungsdaten, als auch für sachbezogene Charakteristika (wie zum Beispiel den prä- und postoperativen KPS) wurden die Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen (SD), Maximal- und Minimalwerte sowohl für die Gesamtheit der Patienten, als auch für die drei Untergruppen erhoben. Anschließend wurden alle Daten mithilfe einer Statistiksoftware (GraphPad Prism 6, La Jolla, CA, USA) ausgewertet. In der HGG-Kohorte wurden die Messergebnisse der drei Gruppen anhand des Kruskal-Wallis-Tests verglichen und graphisch durch Box-Plot Diagramme dargestellt. Zusätzlich wurde für jeden Patienten notiert, ob das Wachstum in der Achse mit dem größten Wachstumsausmaß auf die motorische Region zugerichtet war. Um den Anteil der Gruppen zu vergleichen, bei dem das größte Ausmaß auf die Motorregion zugerichtet war, wurde ein Chi-Square Test basierend auf der absoluten Patientenzahl innerhalb der Gruppen gerechnet (Anzahl der Patienten mit größtem Wachstumsausmaß in Richtung Motorregion gegen die Anzahl der Patienten mit größtem Wachstumsausmaß weg von der Motorregion, oder indifferent zu ihr). Das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests auf $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der HGG-Kohorte

3.1.1 Patientenmerkmale der HGG-Kohorte

In der High-Grade-Kohorte befanden sich insgesamt 60 Patienten. Diese wurden, wie bereits beschrieben, anhand ihres Resektionsausmaßes im postoperativen Kontroll-MRT in drei Gruppen unterteilt. Die größte Gruppe stellte mit 31 Patienten Gruppe 1 dar (51,7 %). In Gruppe 2 befanden sich 14 Patienten (23,3 %) und Gruppe 3 umfasste 15 Patienten (25,0 %). Alle nennenswerten Daten zu den Patienten der jeweiligen Gruppen sind in den Tabellen 2-6 dargestellt.

	Grading	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert	
Patientenzahl (absolute Zahlen)	Gesamt	31	14	15	-	-
	III	8	5	4	-	-
	IV	23	9	11	-	
Alter in Jahren (Mittelwert ± SD)	Gesamt	53,5 ± 13,9	52,6 ± 15,5	57,5 ± 14,1	0,58	-
	III	40,9 ± 10,0	49,3 ± 18,2	45,5 ± 19,2	0,95	0,02
	IV	57,8 ± 12,4	54,5 ± 14,5	61,9 ± 9,5	0,46	
Geschlecht (weiblich / männlich, in %)	Gesamt	41,9 / 58,1	35,7 / 64,3	20,0 / 80,0	0,34	-
	III	37,5 / 62,5	40,0 / 60,0	25,0 / 75,0	0,88	0,80
	IV	43,5 / 56,5	33,3 / 66,7	18,2 / 81,8	0,35	

Tabelle 2: Patientendaten der HGG-Kohorte

Patientenzahl, Alter und Geschlecht sind für jede Patientengruppe getrennt dargestellt. Das Einteilungsschema der Gruppen liegt unter 2.11 vor.

	Grading	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert	
Hemisphäre (L / R)	Gesamt	45,2 / 54,8	35,7 / 64,3	60,0 / 40,0	0,41	-
	III	62,5 / 37,5	40,0 / 60,0	50,0 / 50,0	0,72	0,65
	IV	39,1 / 60,9	33,3 / 66,7	63,6 / 36,4	0,31	
Max. initialer Tumordurchmesser in cm (Mittelwert ± SD)	Gesamt	4,0 ± 1,4	4,4 ± 1,8	5,4 ± 1,6	0,02	-
	III	3,6 ± 1,0	4,5 ± 1,7	6,5 ± 2,2	0,03	0,09
	IV	4,1 ± 1,5	4,3 ± 2,0	5,1 ± 1,3	0,17	
KPS präoperativ (Median)	Gesamt	90,0	95,0	90,0	0,57	-
	III	95,0	90,0	90,0	0,98	0,85
	IV	90,0	100,0	90,0	0,38	
Präoperative Krampfanfälle	Gesamt	48,4	42,9	40,0	0,85	-
	III	87,5	60,0	25,0	0,10	0,14
	IV	34,8	33,3	45,5	0,80	

Tabelle 3: Präoperative klinische Eigenschaften der HGG-Kohorte

Die Daten sind für jede Patientengruppe getrennt dargestellt (zur Gruppeneinteilung siehe 2.11).

	Grading	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert	
Neoadjuvante Bestrahlung (%)	Gesamt	12,9	14,3	20,0	0,82	-
	III	12,5	20,0	25,0	0,85	0,98
	IV	13,0	11,1	18,2	0,89	
Adjuvante Chemotherapie (%)	Gesamt	87,1	85,7	66,7	0,22	-
	III	75,0	100,0	50,0	0,21	0,39
	IV	91,3	77,8	72,7	0,34	
Zyklen der Chemotherapie (Median)	Gesamt	6,0	6,0	5,0	0,91	-
	III	6,0	6,0	6,0	0,99	0,23
	IV	4,0	3,0	5,0	0,76	
Dosis der Chemotherapie (mg/m², Mittelwert ± SD)	Gesamt	86,4 ± 26,4	75,0 ± 0,0	111,1±56,1	0,17	-
	III	90,0 ± 33,5	75,0 ± 0,0	137,5±88,4	0,56	0,50
	IV	85,3 ± 25,1	75,0 ± 0,0	103,6±50,9	0,40	
Adjuvante Radiotherapie (%)	Gesamt	87,1	85,7	86,7	0,99	-
	III	75,0	60,0	75,0	0,38	0,98
	IV	91,3	100,0	90,9	0,65	
Dosis der Radiotherapie (Gy, Mittelwert ± SD)	Gesamt	58,0 ± 6,5	54,9 ± 10,3	53,6 ± 9,7	0,38	-
	III	52,8 ± 13,0	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0	*	*
	IV	59,4 ± 2,6	53,0 ± 11,6	52,8 ± 10,0	0,09	

Tabelle 4: Daten zur Radiochemotherapie der HGG-Kohorte

Die Daten sind für jede Patientengruppe getrennt dargestellt (zur Gruppeneinteilung siehe 2.11).

	Grading	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert	
Intraoperatives makroskopisches Resektionsausmaß (in %, Mittelwert ± SD)	Gesamt	100 ± 0,0	91,1 ± 12,1	93,7 ± 9,7	<0,01	-
	III	100 ± 0,0	89,0 ± 8,9	93,8 ± 12,5	0,01	0,01
	IV	100 ± 0,0	92,2 ± 13,9	93,6 ± 9,2	<0,01	
Resektionsstop wegen motorischer Eloquenz (anhand von IOM / TMS)	Gesamt	3,2	21,4	20,0	0,11	-
	III	0,0	40,0	0,0	0,07	0,10
	IV	4,3	11,1	27,3	0,15	
Residualtumor trotz makroskopischer R0-Resektion (%)	Gesamt	0,0	50,0	66,7	<0,01	-
	III	0,0	20,0	75,0	0,02	<0,01
	IV	0,0	66,7	63,6	<0,01	
Volumen des Residuums (cm ³ , Mittelwert ± SD)	Gesamt	0,0	2,3 ± 2,4	3,3 ± 3,9	0,79	-
	III	0,0	1,9 ± 1,1	6,1 ± 3,7	0,08	0,18
	IV	0,0	2,5 ± 2,9	2,3 ± 3,6	0,62	
KPS bei Rezidiv/Progress (Median)	Gesamt	84,8 ± 14,6	80,0 ± 18,8	76,0 ± 23,8	0,54	-
	III	87,5 ± 13,9	90,0 ± 14,1	70,0 ± 18,3	0,18	0,34
	IV	83,9 ± 15,0	74,4 ± 19,4	78,2 ± 26,0	0,41	

Tabelle 5: Intra- und postoperative Daten der HGG-Kohorte

Die Daten sind für jede Patientengruppe getrennt dargestellt (zur Gruppeneinteilung siehe 2.11).

		Grading	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert	
Motorisches Defizit (%)	Prä-Op	Gesamt	48,4	28,6	20,0	0,13	-
		III	37,5	20,0	25,0	0,78	0,43
		IV	52,2	33,3	18,2	0,15	
	Post-Op	Gesamt	38,7	35,7	40,0	0,97	-
		III	37,5	20,0	75,0	0,24	0,59
		IV	39,1	44,4	27,3	0,70	
	FU	Gesamt	38,7	35,7	60,0	0,32	-
		III	37,5	20,0	75,0	0,24	0,61
		IV	39,1	44,4	54,5	0,70	
Verbesserung des motorischen Defizits (%)		Gesamt	9,7	0,0	0,0	0,23	-
		III	0,0	0,0	0,0	n.m.	<0,01
		IV	13,0	0,0	0,0	0,40	
Verschlechterung des motorischen Defizits (%)		Gesamt	9,7	14,3	33,3	0,13	-
		III	25,0	0,0	75,0	0,046	0,02
		IV	4,3	22,2	18,2	0,27	
Anfallsreduktion durch OP (%)		Gesamt	46,7	16,7	33,3	0,40	-
		III	37,5	20,0	0,0	0,34	0,40
		IV	17,4	0,0	18,2	0,40	
Zeit bis Rezidivdiagnose (in Monaten, Mittelwert ± SD)		Gesamt	14,7 ± 13,4	15,4 ± 21,7	8,2 ± 8,9	0,07	-
		III	22,5 ± 15,5	30,3 ± 32,0	17,9 ± 13,5	0,73	<0,01
		IV	12,0 ± 11,8	7,1 ± 6,3	4,7 ± 2,5	0,03	
Zeit bis letztes Follow-UP (in Monaten, Mittelwert ± SD)		Gesamt	26,4 ± 21,8	26,0 ± 28,1	12,4 ± 10,0	0,03	-
		III	40,8 ± 29,5	46,5 ± 39,9	22,4 ± 13,8	0,62	0,01
		IV	21,6 ± 16,9	14,6 ± 9,0	8,7 ± 5,4	0,02	

Fortsetzung Tabelle 5

	Grading	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert	
Progressionsfreies Überleben (in Monaten, Mittelwert ± SD)	Gesamt	14,7 ± 13,4	15,4 ± 21,7	8,2 ± 8,9	0,07	-
	III	22,5 ± 15,5	30,3 ± 32,0	17,9 ± 13,5	0,73	<0,01
	IV	12,0 ± 11,8	7,1 ± 6,3	4,7 ± 2,5	0,03	
6-Monats-Überlebensrate	Gesamt	96,8	92,9	84,6	0,35	-
	III	100,0	100,0	100,0	1	0,69
	IV	95,7	88,9	77,8	0,31	
12-Monats-Überlebensrate	Gesamt	78,6	76,9	50,0	0,20	-
	III	100,0	80,0	100,0	0,34	0,50
	IV	71,4	75,0	28,6	0,09	
18-Monats-Überlebensrate	Gesamt	64,0	50,0	30,0	0,18	-
	III	83,3	60,0	66,7	0,68	0,16
	IV	57,9	42,9	14,3	0,14	
24-Monats-Überlebensrate	Gesamt	54,2	40,0	22,2	0,25	-
	III	83,3	60,0	66,7	0,68	0,44
	IV	44,4	20,0	0,0	0,11	

Tabelle 6: Daten zum postoperativen Überleben der HGG-Kohorte

(Angaben in %, falls nicht anders gekennzeichnet)

Die Daten sind für jede Patientengruppe getrennt dargestellt (zur Gruppeneinteilung siehe 2.11).

3.1.2 Bildgebung

Es wurden von allen Patienten sowohl T1-gewichtete MRT-Sequenzen mit KM, als auch T2-FLAIR-Aufnahmen angefertigt. In 58 von 60 T1-Sequenzen (96,7 %) konnten Messungen durchgeführt werden. Zwei der 60 Datensätze (3,3 %) der T1-KM Aufnahmen waren nicht verwertbar. Bei den T2-FLAIR-Sequenzen waren 3 nicht verwertbar, in 27 war das Rezidiv nicht zu sehen oder nicht vom Umgebungsödem abgrenzbar. Dadurch konnten bei 30 von 60 Patienten (50,0 %) Messungen in T2-FLAIR-Sequenzen durchgeführt werden. Sowohl die nTMS-basierte Kartierung des Motorkortex, als auch die DTI-Faserbahndarstellung des CST war bei allen Patienten erfolgreich. Des Weiteren wurde von 31 Patienten (51,7 %) ein fMRT zur Identifizierung der BOLD-aktiven motorischen Areale angefertigt, von denen 30 (50,0 %) eine motorisch hervorgerufene Aktivierung in der vom Tumor betroffenen Hemisphäre zeigten. Bei den restlichen 30 Patienten (50,0 %) wurde wegen klaustrophobischer Angststörung oder aus organisatorischen Gründen kein fMRT durchgeführt. Bei 31 der 60 Patienten (51,7 %) wurde ein PET-CT zur Erfassung des FET anreichernden Bereiches angefertigt und zur Datenerhebung genutzt. Bei den verbleibenden 29 Patienten (48,3 %) wurde wegen Klaustrophobie oder aus organisatorischen Gründen keine PET-CT Aufnahme gemacht oder die Daten für unverwertbar befunden, da der Tumor keine Anreicherung des FET zeigte.

3.1.3 Messergebnisse

3.1.3.1 Kategorie „T1-KM / nTMS“

Das größte Wachstumsausmaß der Messungen in T1-KM Sequenzen in Relation zur nTMS Region war in 39 von 58 Fällen (67,2 %) auf die motorische Region zugerichtet. Zudem war in allen drei Gruppen das größte Wachstumsausmaß ohne signifikanten Unterschied der nTMS-Region zugewandt. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt. Die Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T1-KM / nTMS“ ist sowohl in der Gesamtauswertung, als auch separat für Tumoren vom WHO-Grad III und IV in Tabelle 8 aufgeführt. Die Ergebnisse der Gesamtauswertung sind außerdem in Form von Boxplot-Diagrammen in Abbildung 10 zu sehen. Das Wachstum war im Durchschnitt in allen Gruppen und in allen Achsenrichtungen auf die motorische Region zugerichtet, mit Ausnahme der x-Achse in Gruppe 2. Ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen bestand lediglich in den Ergebnissen der y-Achse.

		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	P
Größtes Wachstumsausmaß in Richtung Motorik	Ja	69,0	64,3	66,7	0,95
	Nein	31,0	35,7	33,3	

Tabelle 7: Richtung des größten Wachstumsausmaßes in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T1-KM / nTMS“

(Angaben in %)

	Grading	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	P
x-Achse (medio-lateral)	Gesamt	0,5 ± 1,3 (-3,3 – 3,7)	-0,1 ± 1,8 (-4,3 – 2,5)	0,7 ± 1,8 (-2,2 – 5,2)	0,21
	III	0,1 ± 0,3 (0,0 – 0,8)	-0,9 ± 1,9 (-4,3 – 0,0)	0,3 ± 0,3 (0,0 – 0,8)	0,91
	IV	0,6 ± 1,4 (-3,3 – 3,7)	0,4 ± 1,6 (-2,6 – 2,5)	0,8 ± 2,1 (-2,2 – 5,2)	0,80
y-Achse (anterior-posterior)	Gesamt	0,4 ± 1,9 (-6,8 – 4,2)	0,7 ± 2,9 (-6,1 – 7,5)	3,8 ± 6,7 (-4,1 – 23,5)	0,03
	III	0,6 ± 0,7 (-0,2 – 1,5)	0,3 ± 0,6 (0,0 – 1,4)	1,4 ± 1,7 (0,0 – 3,8)	0,07
	IV	0,4 ± 2,2 (-6,8 – 4,2)	0,9 ± 3,6 (-6,1 – 7,5)	4,7 ± 7,7 (-4,1 – 23,5)	0,06
z-Achse (kranio-kaudal)	Gesamt	0,8 ± 1,2 (0,0 – 4,9)	1,2 ± 2,5 (0,0 – 8,0)	2,3 ± 6,3 (-3,6 – 24,1)	0,83
	III	0,4 ± 0,6 (0,0 – 1,5)	0,4 ± 0,7 (0,0 – 1,7)	-0,8 ± 1,9 (-3,6 ± 0,3)	0,06
	IV	0,9 ± 1,3 (0,0 – 4,9)	1,7 ± 3,0 (0,0 – 8,0)	3,5 ± 7,0 (-1,4 – 24,1)	0,45

Tabelle 8: Wachstumsgeschwindigkeit in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T1-KM / nTMS“

Die Tabelle zeigt die Rezidivwachstumsgeschwindigkeit der Tumoren in mm/Monat (Durchschnittswerte ± SD, Minimum und Maximum in Klammern). Die Daten aller Achsenrichtungen sind für die drei Gruppen separat dargestellt. Die Ergebnisse der Patienten mit WHO-Grad III Tumoren und WHO-Grad IV Tumoren kommen sowohl gemeinsam, als auch getrennt voneinander zur Darstellung. Positive Werte stehen für Messungen, die auf die Motorregion zugerichtet waren, negative Werte repräsentieren Messungen weg von der Motorregion.

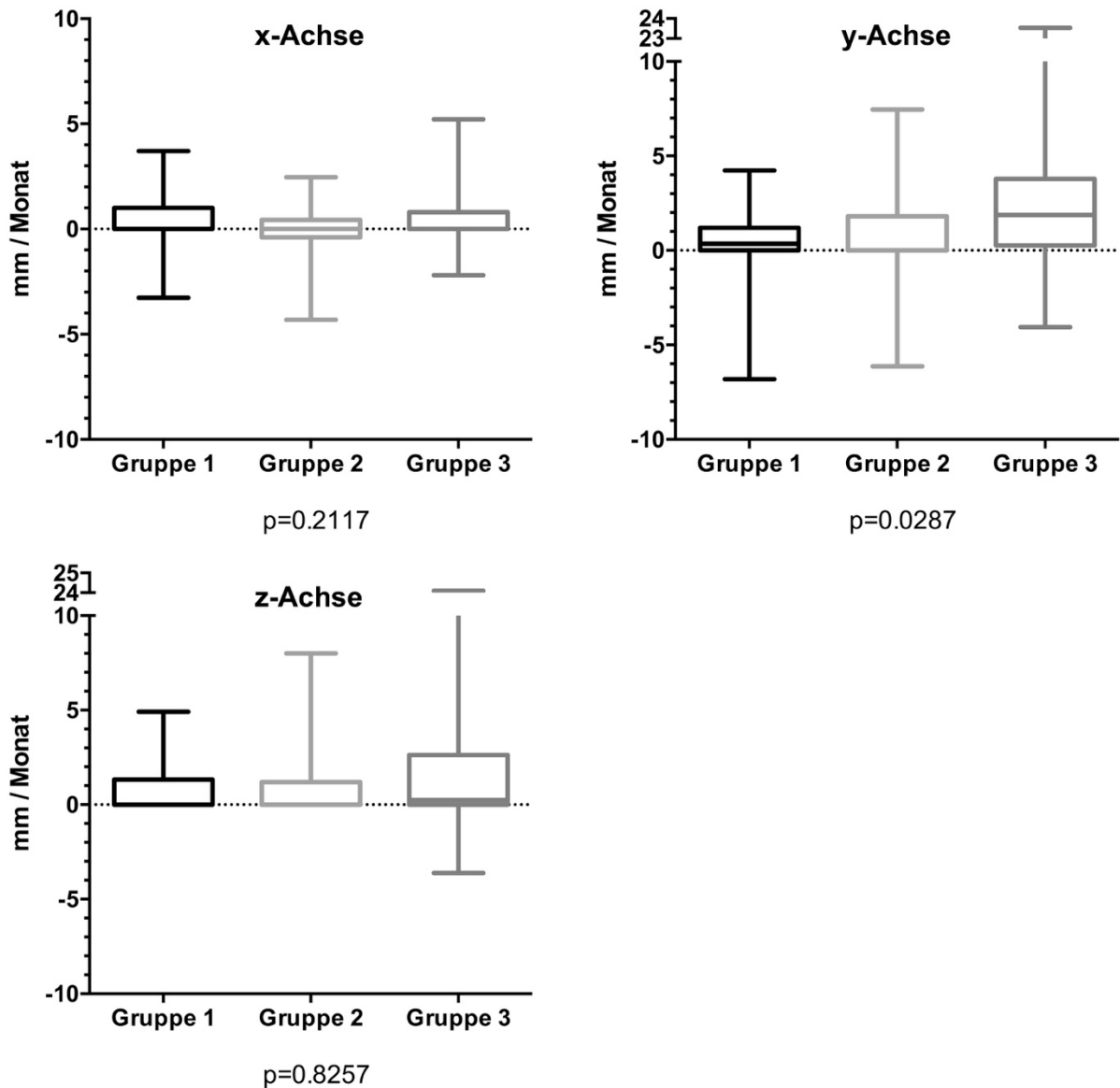


Abbildung 10: Tumorwachstum der Kategorie „T1-KM / nTMS“

Die Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse der Kategorie „T1-KM / nTMS“ anhand je eines Boxplot-Diagramms für die drei Achsenrichtungen. Dargestellt ist die relative Wachstumsgeschwindigkeit im Verhältnis zur motorischen Region, getrennt für alle drei Gruppen, in mm/Monat. Messungen, die auf die nTMS-Region zu gingen, wurden positiv bewertet und liegen oberhalb der gestrichelten Linie. Messungen, die von der nTMS-Region weg gerichtet waren, wurden negativ bewertet und liegen unterhalb der gestrichelten Linie.

3.1.3.2 Kategorie „T1-KM / fMRT

Das größte Wachstumsausmaß der Messungen in T1-KM Sequenzen war in 19 von 30 Fällen (63,3 %) auf die BOLD-aktive Region im fMRT zugerichtet. Zudem war auch in den drei Gruppen das größte Wachstumsausmaß ohne signifikanten Unterschied dieser Region zugewandt. Die diesbezüglichen Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt. Die Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T1-KM / fMRT“ ist in der Gesamtauswertung, als auch separat für Tumoren vom WHO-Grad III und IV in Tabelle 11 aufgeführt. Die Ergebnisse der Gesamtauswertung sind außerdem in Form von Boxplot-Diagrammen in Abbildung 10 zu sehen. Das Wachstum war im Durchschnitt in allen Gruppen und in allen Achsenrichtungen auf die motorische Region zugerichtet, mit Ausnahme der y-Achse in Gruppe 1 und der z-Achse in Gruppe 2. Ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen konnte nicht festgestellt werden.

		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	P
Größtes Wachstumsausmaß in Richtung Motorik	Ja	50,0	75,0	75,0	0,37
	Nein	50,0	25,0	25,0	

Tabelle 9: Richtung des größten Wachstumsausmaßes in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T1-KM / fMRT“ (Angaben in %)

	Grading	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	P
x-Achse (medio-lateral)	Gesamt	0,0 ± 0,7 (-2,1 – 1,6)	0,2 ± 2,2 (-4,3 – 2,6)	0,2 ± 2,2 (-3,9 – 4,0)	0,85
	III	0,0 ± 0,1 (0,0 – 0,1)	-2,2 ± 3,0 (-4,3 – 0,0)	0,2 ± 0,2 (0,0 – 0,3)	0,40
	IV	0,0 ± 0,9 (-2,1 – 1,6)	1,1 ± 1,4 (-0,5 – 2,6)	0,3 ± 2,6 (-3,9 – 4,0)	0,55
y-Achse (anterior- posterior)	Gesamt	-0,1 ± 1,7 (-3,8 – 2,2)	0,7 ± 1,0 (0,0 – 2,5)	4,1 ± 8,2 (-3,5 – 23,5)	0,12
	III	-0,1 ± 1,1 (-1,5 – 1,2)	0,7 ± 1,0 (0,0 – 1,4)	2,0 ± 2,5 (0,3 – 3,8)	0,38
	IV	-0,2 ± 2,0 (-3,8 – 2,2)	0,6 ± 1,1 (0,0 – 2,5)	4,8 ± 9,6 (-3,5 – 23,5)	0,29
z-Achse (kranio-kaudal)	Gesamt	0,5 ± 0,8 (0,0 – 2,6)	-0,7 ± 2,2 (-5,6 – 1,0)	0,1 ± 1,9 (-3,6 – 1,9)	0,3
	III	0,3 ± 0,5 (0,0 – 1,1)	0,0 ± 0,0 (0,0 – 0,0)	-1,7 ± 2,7 (-3,6 – 0,3)	0,70
	IV	0,6 ± 0,9 (0,0 – 2,6)	-1,0 ± 2,5 (-5,6 – 1,0)	0,7 ± 1,3 (-1,4 – 1,9)	0,37

Tabelle 10: Wachstumsgeschwindigkeit in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T1-KM / fMRT“

Die Tabelle zeigt die Rezidivwachstumsgeschwindigkeit der Tumoren in mm/Monat (Durchschnittswerte ± SD, Minimum und Maximum in Klammern). Die Daten aller Achsenrichtungen sind für die drei Gruppen separat dargestellt. Die Ergebnisse der Patienten mit WHO-Grad III Tumoren und WHO-Grad IV Tumoren werden sowohl gemeinsam, als auch getrennt voneinander dargestellt. Positive Werte stehen für Messungen, die auf die Motorregion zugerichtet waren, negative Werte repräsentieren Messungen weg von der Motorregion.

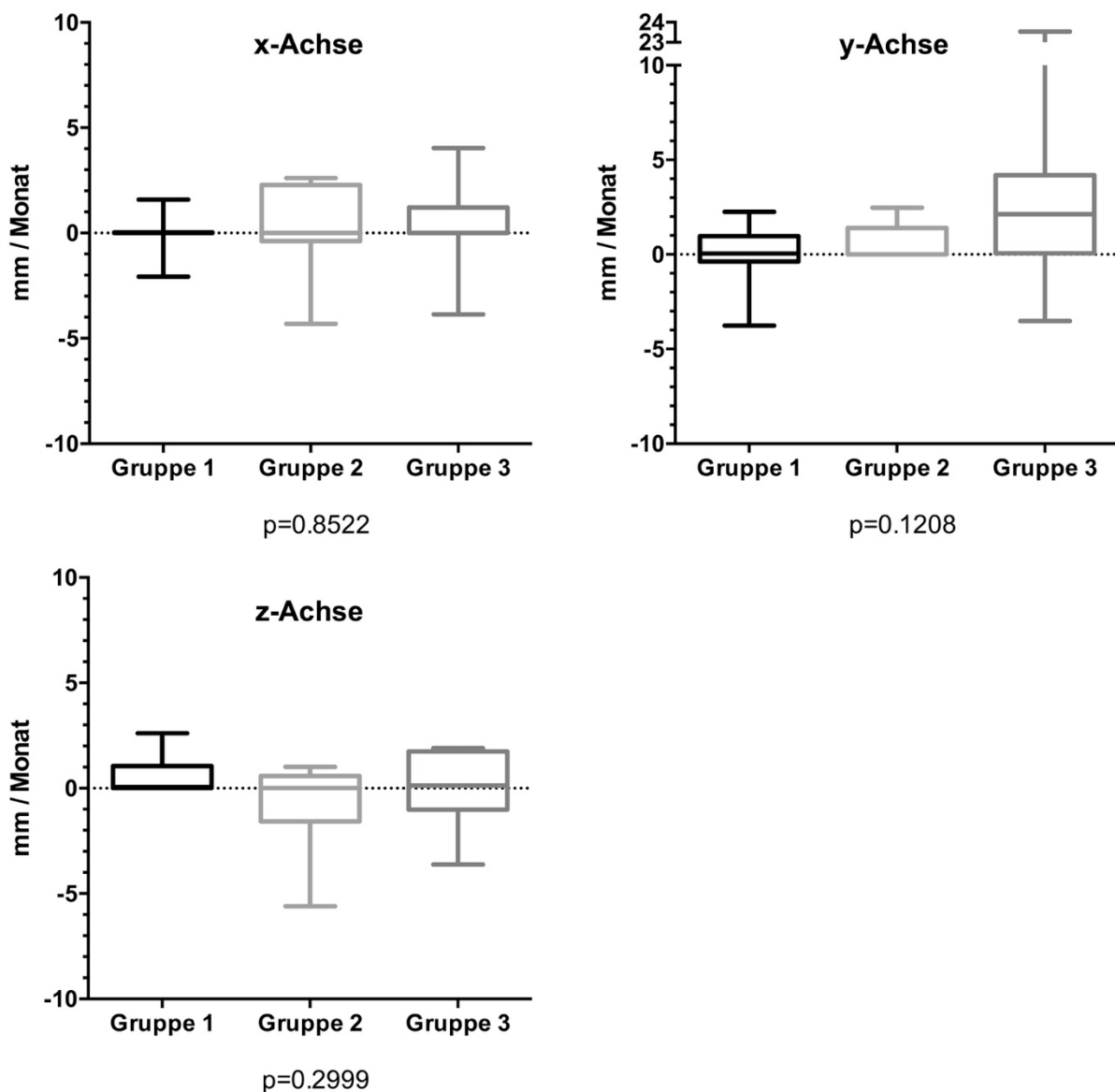


Abbildung 11: Tumorwachstum der Kategorie „T1-KM / fMRT“

Die Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse der Kategorie „T1-KM / fMRT“ anhand je eines Boxplot-Diagramms für die drei Achsenrichtungen. Dargestellt ist die relative Wachstumsgeschwindigkeit im Verhältnis zur motorischen Region, getrennt für alle drei Gruppen, in mm/Monat. Messungen, die auf die BOLD-aktive Region im fMRT zugewandt waren, wurden positiv bewertet und liegen oberhalb der gestrichelten Linie. Messungen, die von der Motorregion weggerichtet waren, wurden negativ bewertet und liegen unterhalb der gestrichelten Linie.

3.1.3.3 Kategorie „PET-CT / nTMS“

Das größte Wachstumsausmaß der FET anreichernden Zone im PET-CT in Relation zur nTMS-Region war in 24 von 31 Fällen (77,4 %) auf diese zugerichtet. Zudem war auch in den drei Gruppen das größte Wachstumsausmaß, ohne signifikanten Unterschied, der nTMS-Region zugewandt. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt. Die Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren in Relation zur Motorregion in der Kategorie „PET-CT / nTMS“ ist sowohl in der Gesamtauswertung, als auch separat für Tumoren vom WHO-Grad III und IV in Tabelle 12 aufgeführt. Die Ergebnisse der Gesamtauswertung sind außerdem in Form von Boxplot-Diagrammen in Abbildung 11 zu sehen. Das Wachstum war im Durchschnitt in allen Gruppen und in allen Achsenrichtungen auf die motorische Region zugerichtet, mit Ausnahme der x- und y-Achse in Gruppe 2. Ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen bestand nicht.

		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	P
Größtes Wachstumsausmaß in Richtung Motorik	Ja	82,4	40,0	88,9	0,09
	Nein	17,6	60,0	11,1	

Tabelle 11: Richtung des größten Wachstumsausmaßes in Relation zur Motorregion in der Kategorie „PET-CT / nTMS“ (Angaben in %)

	Grading	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	P
x-Achse (medio-lateral)	Gesamt	0,5 ± 0,9 (0,0 – 2,7)	-0,1 ± 0,2 (-0,4 – 0,0)	1,1 ± 2,7 (-1,6 ± 8,0)	0,15
	III	0,0 ± 0,0 (0,0 – 0,0)	-0,2 ± 0,3 (-0,4 – 0,0)	0,7 ± 0,7 (0,2 – 1,5)	<0,01
	IV	0,8 ± 1,0 (0,0 – 2,0)	0,0 ± 0,0 (0,0 – 0,0)	1,3 ± 3,4 (-1,6 – 8,0)	0,38
y-Achse (anterior- posterior)	Gesamt	0,3 ± 2,3 (-7,4 – 3,5)	-0,7 ± 4,1 (-7,7 – 2,7)	1,1 ± 4,1 (-7,3 – 8,1)	0,50
	III	0,5 ± 0,8 (-0,3 -1,6)	0,7 ± 1,0 (0,0 – 1,5)	0,5 ± 0,6 (0,0 – 1,2)	0,98
	IV	0,2 ± 2,7 (-7,4 – 3,5)	-1,6 ± 5,4 (-7,7 – 2,7)	1,5 ± 5,1 (-7,3 – 8,1)	0,06
z-Achse (kranio-kaudal)	Gesamt	0,4 ± 0,9 (0,0 – 0,3)	0,8 ± 1,7 (0,0 – 4,0)	2,5 ± 3,3 (0,0 – 10,1)	0,06
	III	0,0 ± 0,0 (0,0 – 0,1)	0,1 ± 0,2 (0,0 – 0,3)	0,1 ± 0,2 (0,0 – 0,3)	0,88
	IV	0,5 ± 1,1 (0,0 – 3,0)	1,3 ± 2,3 (0,0 – 4,0)	3,7 ± 3,4 (0,0 – 10,1)	0,03

Tabelle 12: Wachstumsgeschwindigkeit in Relation zur Motorregion in der Kategorie „PET-CT / nTMS“

Die Tabelle zeigt die Rezidivwachstumsgeschwindigkeit der Tumoren in mm/Monat (Durchschnittswerte ± SD, Minimum und Maximum in Klammern). Die Daten aller Achsenrichtungen sind für die drei Gruppen separat dargestellt. Die Ergebnisse der Patienten mit WHO-Grad III Tumoren und WHO-Grad IV Tumoren sind sowohl gemeinsam, als auch getrennt voneinander dargestellt. Positive Werte stehen für Messungen, die auf die Motorregion zugerichtet waren, negative Werte repräsentieren Messungen weg von der Motorregion.

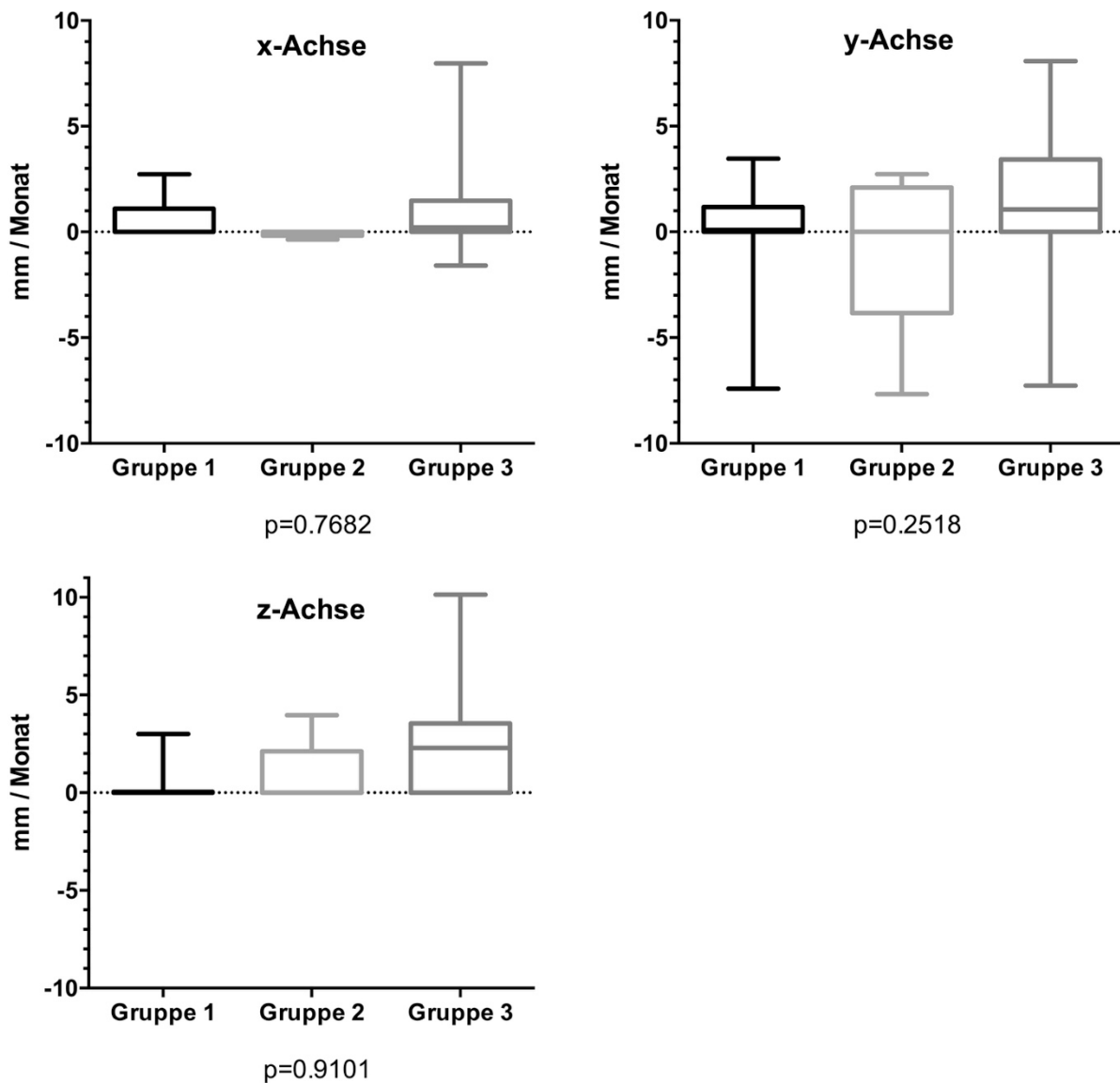


Abbildung 12: Tumorwachstum der Kategorie „PET-CT / nTMS“

Die Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse anhand je eines Boxplot-Diagramms für die drei Achsenrichtungen. Dargestellt ist die relative Wachstumsgeschwindigkeit im Verhältnis zur motorischen Region, getrennt für alle drei Gruppen, in mm/Monat. Messungen, die auf die nTMS-Region zu gingen, wurden positiv bewertet und liegen oberhalb der gestrichelten Linien. Messungen, die von der Motorregion weggerichtet waren, wurden negativ bewertet und liegen unterhalb der gestrichelten Linie.

3.1.3.4 Kategorie „T2-FLAIR / nTMS“

Das größte Wachstumsausmaß der Messungen in T2-FLAIR Sequenzen in Relation zur nTMS Region war in 21 von 30 Fällen (70,0 %) auf die motorische Region zugerichtet. Die Rate der Patienten mit größtem Wachstumsausmaß in Richtung der Motorregion unterschied sich signifikant zwischen den drei Gruppen. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt. Die Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T2-FLAIR / nTMS“ ist in der Gesamtauswertung, als auch separat für Tumoren vom WHO-Grad III und IV in Tabelle 14 aufgeführt. Die Ergebnisse der Gesamtauswertung sind außerdem in Form von Boxplot-Diagrammen in Abbildung 12 zu sehen. Das Wachstum war im Durchschnitt in allen Gruppen und in allen Achsenrichtungen auf die motorische Region zugerichtet, mit Ausnahme der x-Achse in Gruppe 2. Hier lag das relative Rezidivwachstum im Durchschnitt bei 0 mm/Monat.

		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	P
Größtes Wachstumsausmaß in Richtung Motorik	Ja	81,3	28,6	85,7	0,02
	Nein	18,7	71,4	14,3	

Tabelle 13: Richtung des größten Wachstumsausmaßes in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T2-FLAIR / nTMS“ (Angaben in %)

	Grading	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	P
x-Achse (medio-lateral)	Gesamt	0,6 ± 1,0 (0,0 – 3,3)	0,0 ± 0,1 (-0,3 – 0,0)	0,8 ± 1,3 (0,0 – 3,6)	0,04
	III	0,0 ± 0,1 (0,0 – 0,1)	-0,1 ± 0,2 (-0,3 – 0,0)	0,3 ± 0,0 (0,3 – 0,3)	0,06
	IV	0,8 ± 1,1	0,0 ± 0,0 (0,0 – 0,0)	1,0 ± 1,6 (0,0 – 3,6)	0,34
y-Achse (anterior- posterior)	Gesamt	0,7 ± 1,1 (0,0 – 3,2)	0,2 ± 3,1 (-6,1 – 2,9)	5,1 ± 10,3 (0,0 – 28,2)	0,42
	III	0,2 ± 0,3 (0,0 – 0,5)	0,6 ± 0,8 (0,0 – 1,5)	0,1 ± 0,2 (0,0 – 0,3)	0,68
	IV	0,8 ± 1,1 (0,0 – 3,2)	-0,1 ± 4,2 (-6,1 – 2,9)	7,1 ± 11,9 (0,0 – 28,2)	0,25
z-Achse (kranio-kaudal)	Gesamt	0,8 ± 1,4 (0,0 – 5,5)	0,6 ± 1,6 (0,0 – 4,1)	0,7 ± 1,1 (0,0 – 2,5)	0,45
	III	0,2 ± 0,3 (0,0 – 0,5)	0,0 ± 0,0 (0,0 – 0,0)	0,1 ± 0,1 (0,0 – 0,2)	0,68
	IV	1,0 ± 1,6 (0,0 – 5,5)	1,0 ± 2,1 (0,0 – 4,1)	0,9 ± 1,2 (0,0 – 2,5)	0,88

Tabelle 14: Wachstumsgeschwindigkeit in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T2-FLAIR / nTMS“

Die Tabelle zeigt die Rezidivwachstumsgeschwindigkeit der Tumoren in mm/Monat (Durchschnittswerte ± SD, Minimum und Maximum in Klammern). Die Daten aller Achsenrichtungen sind für die drei Gruppen separat dargestellt. Die Ergebnisse der Patienten mit WHO-Grad III Tumoren und WHO-Grad IV Tumoren werden sowohl gemeinsam, als auch getrennt voneinander dargestellt. Positive Werte stehen für Messungen, die auf die Motorregion zugerichtet waren, negative Werte repräsentieren Messungen weg von der Motorregion.

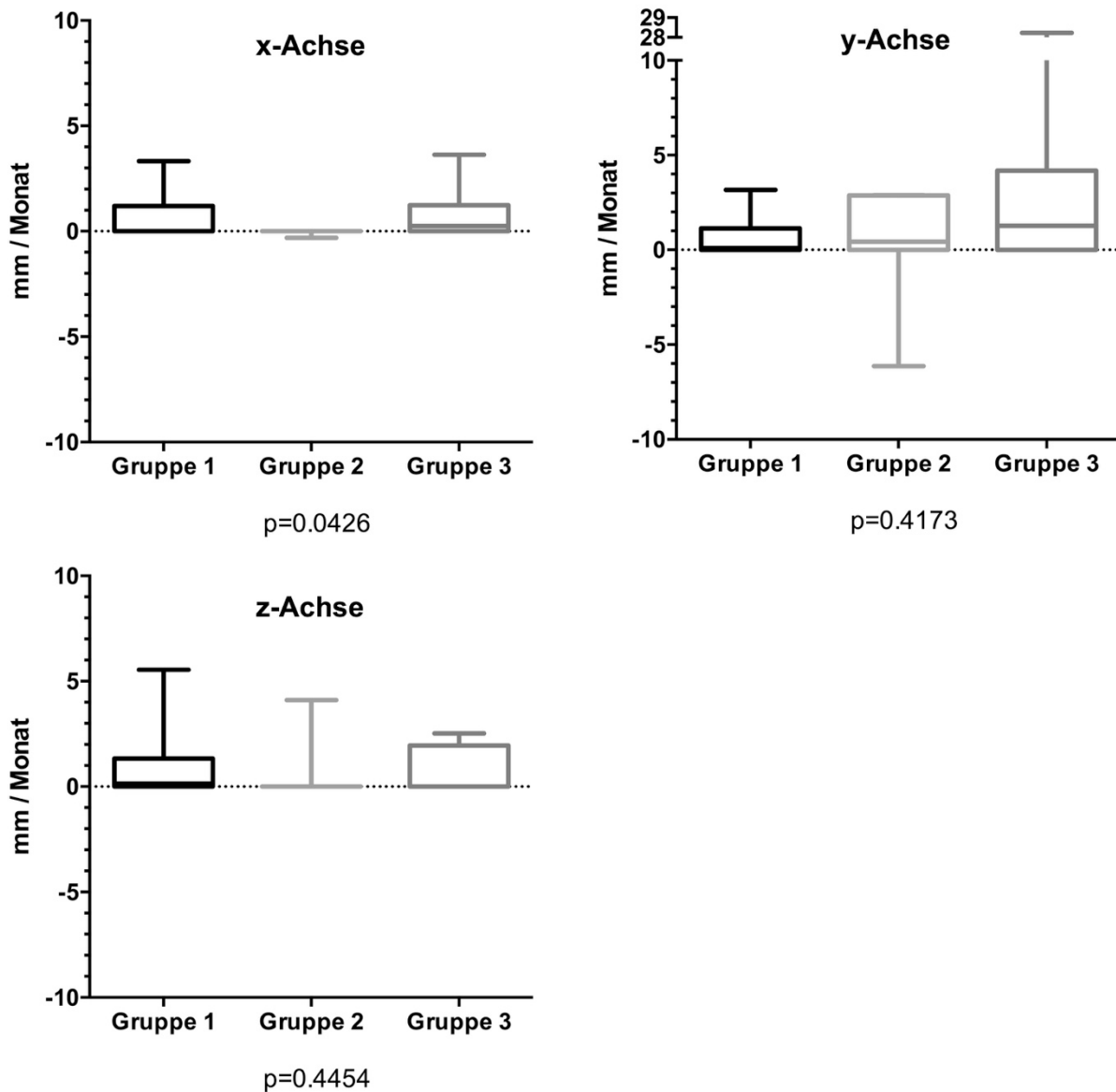


Abbildung 13: Tumorwachstum der Kategorie „T2-FLAIR / nTMS“

Die Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse der Kategorie „T2-FLAIR / nTMS“ anhand je eines Boxplot-Diagramms für die drei Achsenrichtungen. Dargestellt ist die relative Wachstumsgeschwindigkeit im Verhältnis zur motorischen Region, getrennt für alle drei Gruppen, in mm/Monat. Messungen, die auf die nTMS-Region zu gingen, wurden positiv bewertet und liegen oberhalb der gestrichelten Linie. Messungen, die von der nTMS-Region weg gerichtet waren, wurden negativ bewertet und liegen unterhalb der gestrichelten Linie.

3.1.3.5 Kategorie „T2-FLAIR / fMRT“

Das größte Wachstumsausmaß der Messungen in T2-FLAIR Sequenzen war in 9 von 14 Fällen (64,3 %) auf die BOLD-aktive Region im fMRT zu gerichtet. Die Rate der Patienten mit größtem Wachstumsausmaß in Richtung der Motorregion unterschied sich signifikant zwischen den drei Gruppen. Die Ergebnisse dazu sind in Tabelle 15 dargestellt. Die Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T2-FLAIR / fMRT“ ist in der Gesamtauswertung, als auch separat für Tumoren vom WHO-Grad III und IV in Tabelle 16 aufgeführt. Die Ergebnisse der Gesamtauswertung sind außerdem in Form von Boxplot-Diagrammen in Abbildung 13 zu sehen. Das Wachstum war im Durchschnitt in allen Gruppen und in allen Achsenrichtungen auf die motorische Region zugerichtet, mit Ausnahme der x-Achse in Gruppe 1 und 3. Ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen nicht.

		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	P
Größtes Wachstumsausmaß in Richtung Motorik	Ja	66,7	33,3	80,0	0,41
	Nein	33,3	66,7	20,0	

Tabelle 15: Richtung des größten Wachstumsausmaßes in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T2-FLAIR / fMRT“ (Angaben in %)

	Grading	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	P
x-Achse (medio-lateral)	Gesamt	-0,4 ± 0,8 (-2,1 – 0,1)	0,0 ± 0,0 (0,0 – 0,0)	-0,4 ± 1,9 (-3,6 – 1,2)	0,77
	III	0,1	0,0	0,3	*
	IV	-0,5 ± 0,9 (-2,1 – 0,0)	0,0 ± 0,0 (0,0 – 0,0)	-0,6 ± 2,1 (-3,6 – 1,2)	0,77
y-Achse (anterior-posterior)	Gesamt	0,0 ± 2,2 (-3,8 – 3,1)	0,5 ± 0,8 (0,0 – 1,5)	6,9 ± 12,0 (0,0 – 28,2)	0,25
	III	0,1	1,5	0,3	*
	IV	0,0 ± 2,5 (-3,8 – 3,1)	0,0 ± 0,0 (0,0 – 0,0)	8,6 ± 13,2 (0,0 – 28,2)	0,20
z-Achse (kranio-kaudal)	Gesamt	0,3 ± 0,6 (0,0 – 1,4)	1,4 ± 2,4 (0,0 – 4,1)	0,4 ± 0,9 (0,0 – 2,0)	0,91
	III	0,0	0,0	0,2	*
	IV	0,3 ± 0,6 (0,0 – 1,4)	2,1 ± 2,9 (0,0 – 4,1)	0,5 ± 1,0 (0,0 – 2,0)	0,81

* nicht genügend Daten vorhanden

Tabelle 16: Wachstumsgeschwindigkeit in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T2-FLAIR / fMRT“

Die Tabelle zeigt die Rezidivwachstumsgeschwindigkeit der Tumoren in mm/Monat (Durchschnittswerte ± SD, Minimum und Maximum in Klammern). Die Daten aller Achsenrichtungen sind für die drei Gruppen separat dargestellt. Die Ergebnisse der Patienten mit WHO-Grad III Tumoren und WHO-Grad IV Tumoren kommen sowohl gemeinsam, als auch getrennt voneinander zur Darstellung. Positive Werte stehen für Messungen, die auf die Motorregion zugerichtet waren, negative Werte repräsentieren Messungen weg von der Motorregion.

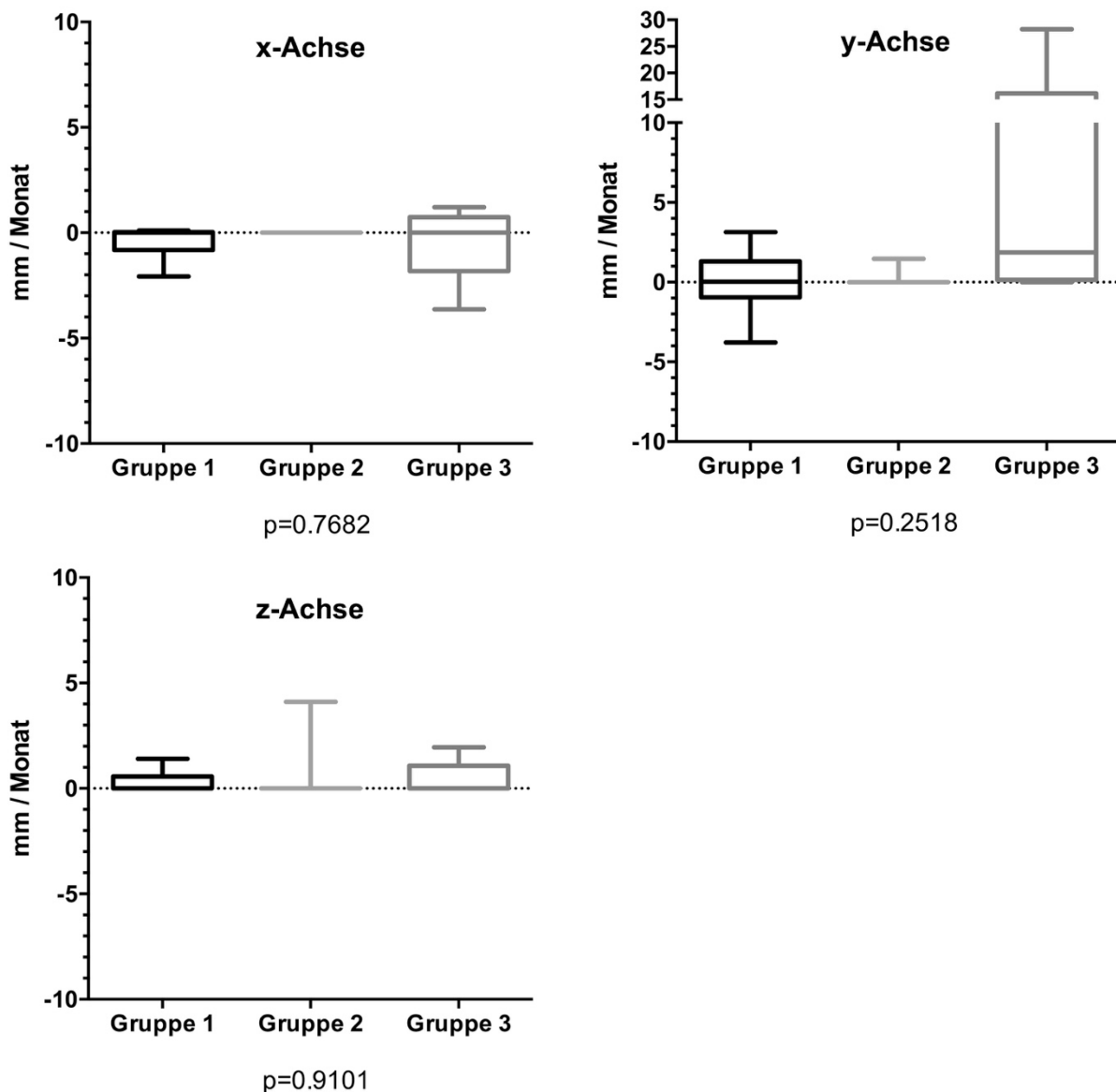


Abbildung 14: Tumorwachstum der Kategorie „T2-FLAIR / fMRT“

Die Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse der Kategorie „T2-FLAIR / fMRT“ anhand je eines Boxplot-Diagramms für die drei Achsenrichtungen. Dargestellt ist die relative Wachstumsgeschwindigkeit im Verhältnis zur motorischen Region, getrennt für alle drei Gruppen, in mm/Monat. Messungen, die auf die BOLD-aktive Region zu gingen, wurden positiv bewertet und liegen oberhalb der gestrichelten Linien. Messungen, die von der Motorregion weggerichtet waren, wurden negativ bewertet und liegen unterhalb der gestrichelten Linie.

3.2 Ergebnisse der LGG-Kohorte

3.2.1 Patientendaten der LGG-Kohorte

Es wurden 15 LGG-Patienten untersucht. Diese wurden nicht anhand ihres Resektionsausmaßes im postoperativen Kontroll-MRT in Gruppen unterteilt, da diese zu klein für einen sinnvollen Vergleich gewesen wären. Bedeutsame Merkmale des Patientenkollektivs und dessen Behandlung sind in Tabelle 17 aufgeführt. Da sich im Patientenkollektiv nur ein Patient mit einem Gliom vom WHO-Grad I befand, war eine Unterteilung der Ergebnisse in WHO-Grad I und II nicht sinnvoll.

3.2.2 Bildgebung

Es wurden von allen Patienten sowohl T1-gewichtete MRT-Sequenzen mit KM, als auch T2-FLAIR-Aufnahmen angefertigt. Bei 12 der 15 Patienten (80,0 %) konnten die T1-KM Daten für Wachstumsmessungen herangezogen werden. In 3 Fällen (20,0 %) konnten die T1-KM Sequenzen nicht für eine Messung genutzt werden. Bei 13 der 15 Patienten (86,7 %) wurden Messungen in den T2-FLAIR Aufnahmen angefertigt. Die übrigen zwei Bildgebungssequenzen (13,3 %) waren nicht verwertbar. Die nTMS-basierte Kartierung des Motorkortex und die darauf basierende Traktographie des CST wurde bei allen Patienten erfolgreich durchgeführt. Darüber hinaus wurde von 7 der 15 Patienten (46,7 %) ein fMRT zur Lokalisation der BOLD-aktiven motorischen Regionen angefertigt. Bei den restlichen 8 Patienten (53,3 %) fand wegen Ablehnung durch den Patienten oder aus organisatorischen Gründen keine fMRT-Untersuchung statt. Ein PET-CT wurde nur bei 3 der 15 Patienten (20,0 %) angelegt. In den restlichen 12 Fällen (80,0 %) wurde wegen Klaustrophobie, aus organisatorischen Gründen oder wegen fehlender FET-Anreicherung kein PET-CT angefertigt. Somit blieben zu wenige Patienten für eine sinnvolle Auswertung der fMRT und PET-CT abhängigen Daten. Im Folgenden sind daher nur die Ergebnisse der Kategorien „T1-KM / nTMS“ und „T2-FLAIR / nTMS“ für die LGG-Kohorte aufgeführt.

Patientenzahl	15	KPS bei Rezidiv/Progress (Mittelwert ± SD)	97,3 ± 8,0
Alter in Jahren (Mittelwert ± SD)	34,2 ± 12,5	Motorisches Defizit	präoperativ 0,0
Geschlecht (weiblich / männlich)	26,7 / 73,3		postoperativ 20,0
WHO-Grad (I / II)	6,7 / 93,3		Follow-UP 6,7
Hemisphäre (L / R)	53,3 / 46,7	Verbesserung des motorischen Defizits durch die OP 0,0	
Max. initialer Tumordurchmesser in cm (Mittelwert ± SD)	3,9 ± 1,6	Verschlechterung des motorischen Defizits 20,0	
Neoadjuvante Bestrahlung	0,0	Präoperative Krampfanfälle	53,3
Intraoperatives makroskopisches Resektionsausmaß (Mittelwert ± SD)	98,0 ± 5,6	Ggf. Anfallsreduktion durch OP	37,5
Resektionsstop wegen motorischer Eloquenz (anhand von IOM / TMS)	13,3	Adjuvante Chemotherapie	13,3
Residualtumor trotz makroskopischer R0-Resektion	26,7	Adjuvante Radiotherapie	20,0
KPS präoperativ (Median (Range))	100 (70 - 100)	Zeit bis zur Rezidivdiagnose (in Monaten, Mittelwert ± SD)	26,4 ± 21,9

Tabelle 17: Patientendaten der LGG-Kohorte

(Angaben in %, falls nicht anders deklariert)

3.2.3 Messergebnisse

3.2.3.1 Kategorie „T1-KM / nTMS“

Das größte Wachstumsausmaß der Messungen in T1-KM Sequenzen war in 7 von 12 Fällen (58,3 %) auf die motorisch positive nTMS-Region zugerichtet. Die Messergebnisse der Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T1-KM / nTMS“ sind in Tabelle 18 aufgeführt. Das Wachstum war im Durchschnitt in allen Achsenrichtungen auf das motorische Areal zugewandt. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 14 anhand eines Boxplot-Diagramms veranschaulicht.

x-Achse	0,9 ± 1,8 (-0,7 – 3,9)
y-Achse	0,6 ± 0,5 (-0,1 – 1,0)
z-Achse	0,6 ± 0,7 (0,1 – 2,1)

Tabelle 18: Wachstumsgeschwindigkeit der LGG-Patienten in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T1-KM / nTMS“

Die Tabelle zeigt die Rezidivwachstumsgeschwindigkeit der Tumoren in Bezug zur motorischen Region in mm/Monat (Durchschnittswerte ± SD, Minimum und Maximum in Klammern). Dargestellt sind die Daten der drei Achsenrichtungen. Positive Werte stehen für Messungen, die auf die Motorregion zugerichtet waren, negative Werte repräsentieren Messungen weg von der Motorregion.

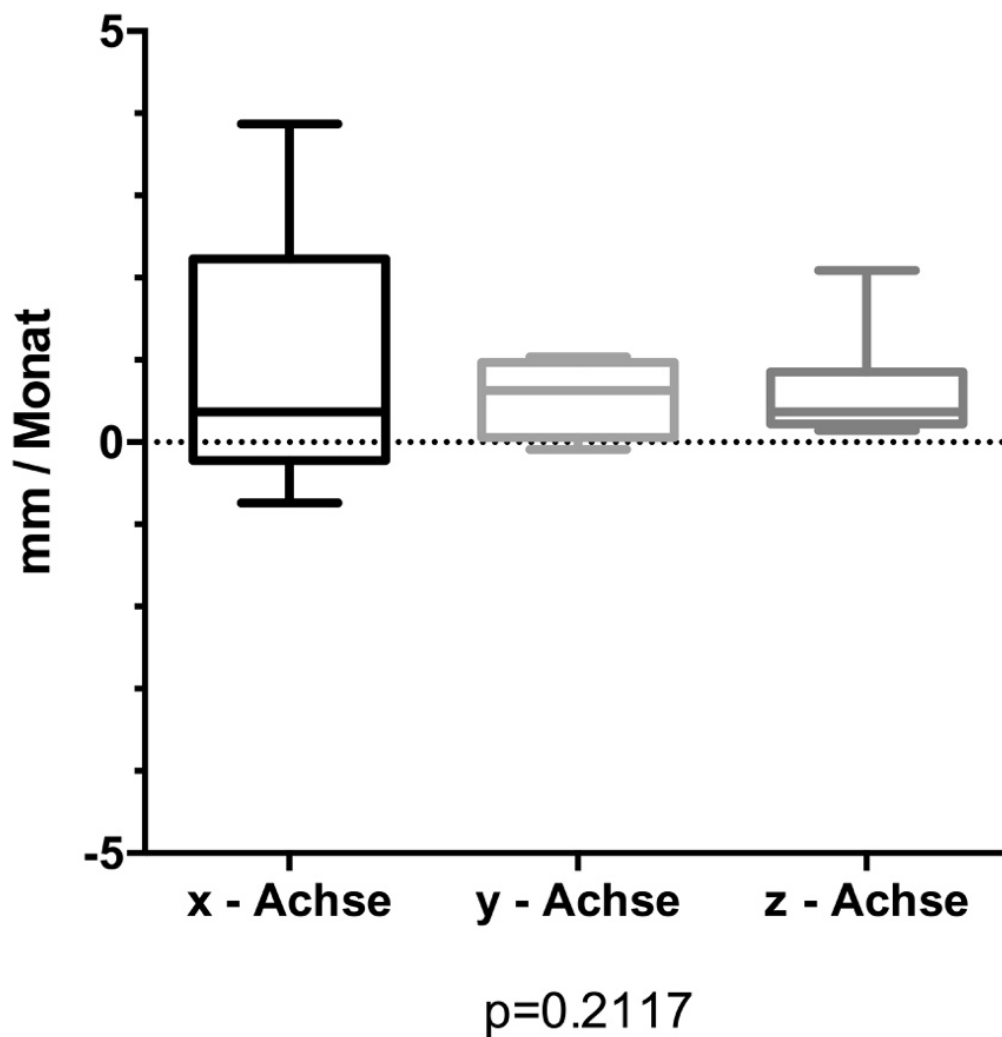


Abbildung 15: Tumorwachstum der Kategorie „T1-KM / nTMS“

Die Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse der LGG-Kohorte in der Kategorie „T1-KM / nTMS“ anhand eines Boxplot-Diagramms. Dargestellt ist die relative Wachstumsgeschwindigkeit im Verhältnis zur motorischen Region. Messungen, die auf die nTMS-Region zu gingen, wurden als positiv bewertet und liegen oberhalb der gestrichelten Linie. Messungen, die von der Motorregion weggerichtet waren, wurden mit einem negativen Vorzeichen versehen und liegen unterhalb der gestrichelten Linie.

3.2.3.2 Kategorie T2-FLAIR / nTMS“

Das größte Wachstumsausmaß der Messungen in T2-FLAIR Sequenzen war in 7 von 13 Fällen (53,8 %) auf die motorisch positive nTMS-Region zugerichtet. Die Messergebnisse der Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T2-FLAIR / nTMS“ sind in Tabelle 19 aufgeführt. Das Wachstum war im Durchschnitt in allen Achsenrichtungen auf das motorische Areal zugewandt. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 15 anhand eines Boxplot-Diagramms veranschaulicht.

x-Achse	0,9 ± 1,0 (0,2 – 2,9)
y-Achse	0,6 ± 0,5 (-0,1 – 1,2)
z-Achse	0,4 ± 0,2 (0,2 – 0,7)

Tabelle 19: Wachstumsgeschwindigkeit der LGG-Patienten in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T2-FLAIR / nTMS“

Die Tabelle zeigt die Rezidivwachstumsgeschwindigkeit der Tumoren in Bezug zur motorischen Region in mm/Monat (Durchschnittswerte ± SD, Minimum und Maximum in Klammern). Dargestellt sind die Daten der drei Achsenrichtungen. Positive Werte stehen für Messungen, die auf die Motorregion zugerichtet waren, negative Werte repräsentieren Messungen weg von der Motorregion.

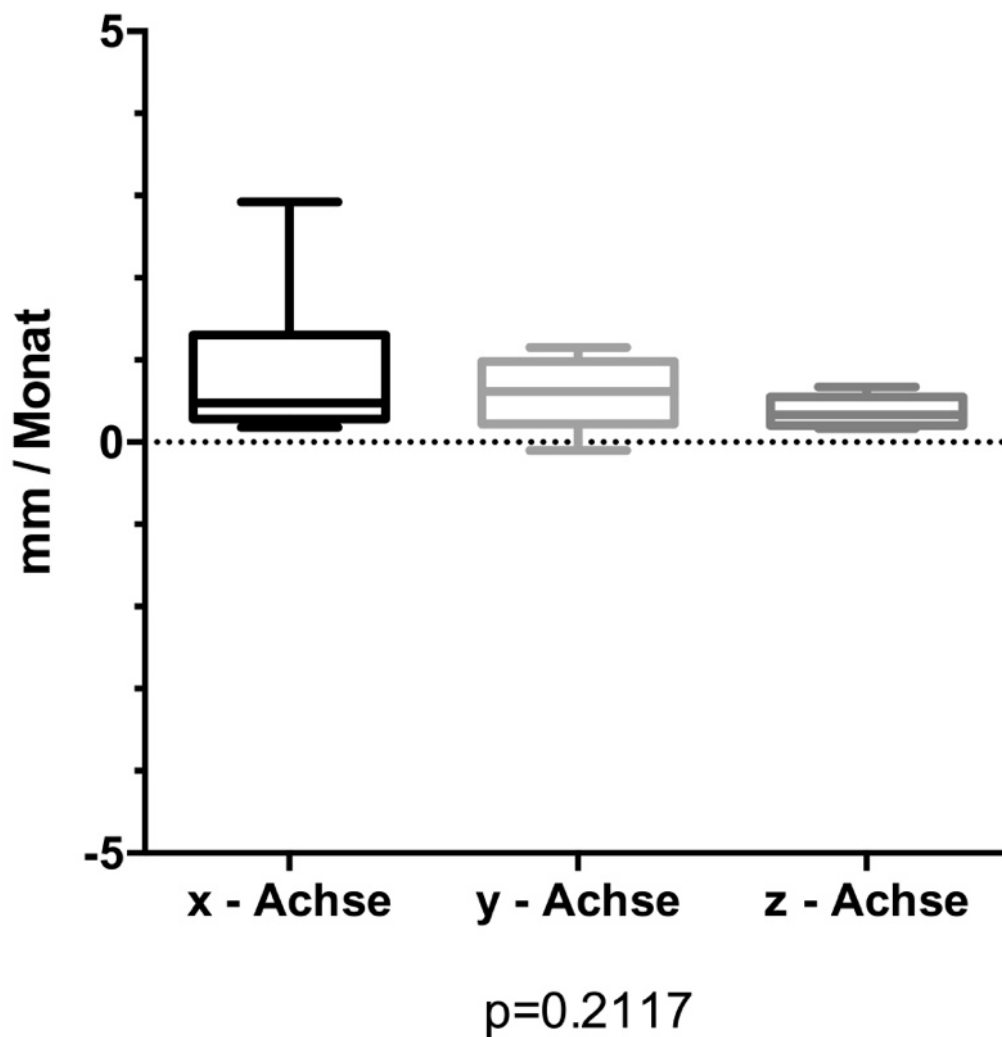


Abbildung 16: Tumorwachstum der Kategorie „T2-FLAIR / nTMS“

Die Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse der LGG-Kohorte in der Kategorie „T2-FLAIR / nTMS“ anhand eines Boxplot-Diagramms. Dargestellt ist die relative Wachstumsgeschwindigkeit im Verhältnis zur motorischen Region. Messungen, die auf die nTMS-Region zu gingen, wurden als positiv bewertet und liegen oberhalb der gestrichelten Linie. Messungen, die von der Motorregion weggerichtet waren, wurden mit einem negativen Vorzeichen versehen und liegen unterhalb der gestrichelten Linie.

4. Diskussion

4.1 Überblick

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine klare Tendenz von Gliomen, im Falle eines Rezidivs auf motorische Regionen wie den Motorkortex und den CST zuzuwachsen. Dies konnte sowohl bei Patienten mit HGGs, als auch bei Patienten mit LGGs gefunden werden. Durch die Unterteilung der HGG-Datensätze in drei Gruppen konnte diese Wachstumstendenz nicht nur für Patienten ohne Residualtumor (Gruppe 1), oder mit einem Residuum in Richtung der motorisch eloquenten Regionen (Gruppe 3), sondern auch – wenn auch weniger deutlich - für Patienten mit einem postoperativen Residualtumor auf der Gegenseite der Motorregion (Gruppe 2) dargestellt werden. Insgesamt zeigte sich eine starke Tendenz in den Messungen in Relation zur nTMS-Motorregion, als auch in den Messungen mit Bezug zum BOLD-aktiven Bereich im fMRT. Einerseits waren die Daten der nTMS-Kartierung bei mehr Patienten verfügbar, als die der fMRT-Bildgebungen, was zu einer höheren Repräsentativität der Ergebnisse der nTMS-Kategorien führt. Andererseits ist jedoch bereits bekannt, dass Gliome in enger Nachbarschaft zu motorischen Regionen durch neurovaskuläre Entkopplung zu unzuverlässigen Ergebnissen in den sauerstoffabhängigen Kartierungen führen (Chen & Glover, 2015; Fraga de Abreu et al., 2016; Schreiber et al., 2000). So unterstützt die stärker ausgeprägte Wachstumstendenz zu motorisch eloquenten Regionen in den nTMS-Kategorien die Theorie einer vermeintlichen Abhängigkeit von der Sauerstoffversorgung des umliegenden Gewebes auf die Ausbreitungsrichtung. Ein kausaler Zusammenhang lässt sich anhand dieser Studie jedoch nicht beweisen. Letztlich ist dies die erste Studie, die sich mit Tumorwachstum von Gliomen in Relation zu funktionell eloquenten Arealen auseinandersetzt, und hat durch die Ergebnisse weitreichenden Einfluss, sowohl auf die Verbesserung von Tumorwachstumsmodellen, als auch auf die Gestaltung individueller Behandlungsstrategien für Patienten mit Gliomen.

4.2 Auswirkungen auf Wachstumsmodelle

Wie in der Einleitung bereits dargestellt, sind Tumorwachstumsmodelle davon abhängig, Faktoren zu identifizieren, die sich auf die Ausbreitung des malignen Gewebes auswirken. Ein recht trivial wirkender und bereits bekannter Faktor ist die vorliegende Dichte an malignen Zellen, die zur Proliferation bereitstehen. Je mehr Zellen sich teilen und das gesunde Gewebe infiltrieren können, desto schneller ist auch das Wachstum (Harpold et al., 2007; Swanson et al., 2000, 2002). Dieser Zusammenhang geht auch aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie hervor. So zeigen die Rezidivtumoren in den Gruppen 2 und 3, in welchen postoperativ ein bildmorphologisch sichtbares Residuum an malignem Gewebe vorhanden war, ein durchschnittlich schnelleres Wachstum, als die Tumoren in Gruppe 1 (siehe Tab. 4,6,8,10,12). Darüber hinaus konnten wir anhand dieser Studie, neben den bereits bekannten Einflussfaktoren, wie Inhomogenität der Tumorzell-dichte, anatomische Wachstumsbarrieren und dem Verlauf der weißen Faserbahnen auch die Lagebeziehung zu motorisch eloquenten Regionen als Einflussfaktor auf das Ausbreitungsverhalten von Gliomen identifizieren. Nachdem Gliome scheinbar eine Tendenz aufweisen, auf motorisch eloquente Areale zuzuwachsen, sollten zukünftige Modelle zur Vorhersage von individuellem Tumorwachstum auch die Lagebeziehung zwischen dem Tumor und den motorischen Regionen einbeziehen, um möglicherweise zum ersten Mal erfolgreich das Ausbreitungsverhalten von Gliomen vorherzusagen. Der genaue Mechanismus für die Wachstumstendenz zu motorischen Regionen lässt sich aufgrund des Modells dieser Studie nicht ausmachen. Am plausibelsten erscheint jedoch der Einfluss des funktionell erhöhten Sauerstofflevels der motorischen Areale während der Kontrolle von Körperbewegungen (Yousry et al., 1997). Aufgrund des erfolgreichen Designs dieser Studie wäre es denkbar, ähnliche Studien mit Einbeziehung von PET-Daten unter der Verwendung von radioaktiv markiertem Sauerstoff als Indikatorsubstanz durchzuführen (Frackowiak et al., 1980; Kurzhunov et al., 2018; Subramanyam et al., 1978), um das Tumorwachstum in Bezug zu Regionen mit einer patientenindividuellen erhöhten Sauerstoffversorgung in Ruhe zu untersuchen und die bekannte Wachstumsabhängigkeit von der Gewebeoxygenierung nicht nur theoretisch zu erfassen, sondern auch praktisch in die Ausarbeitung individueller Wachstumsmodelle integrierbar zu machen. Da die funktionelle Erhöhung der

Gewebeoxygenierung den naheliegendsten Grund für die entdeckte Wachstumstendenz zu motorischen Arealen darstellt, wäre es weiterhin sinnvoll einen vermeintlichen Einfluss von der Pharmakotherapie mit BVC auf die Tumorwachstumstendenz zu motorischen Arealen zu untersuchen. In diesem Zusammenhang konnte bereits gezeigt werden, dass hypoxische Verhältnisse innerhalb des Tumors zu einer vermehrten Transformation zu infiltrierenden malignen Zellen und so zu schnellerem Wachstum zu Regionen mit besseren Sauerstoffverhältnissen führt (Brat et al., 2004; Cai et al., 2016; Heddleston et al., 2009; Macklin et al., 2009; Sahlgren et al., 2008). Nachdem der Wirkmechanismus bei der Therapie von Gliomen mit BVC auf einer Hemmung der Angiogenese und damit einer Störung der Sauerstoffversorgung des malignen Gewebes beruht (Seystahl et al., 2016), wäre unter BVC-Therapie eine Verstärkung der Wachstumstendenz zu motorischen Arealen denkbar, was nicht nur weitreichenden Einfluss auf die Ausarbeitung von Tumorwachstumsmodellen, sondern vor allem auch auf die Empfehlung zum Einsatz von BVC bei der Behandlung von Gliomen hätte.

4.3 Auswirkungen auf die Erstlinientherapie

4.3.1 Operative Primärresektion

Bei der Resektion der Tumoren wird stets versucht, das größtmögliche Resektionsausmaß anzustreben und dabei gleichzeitig funktionell wichtige Gehirnfunktionen zu erhalten. In diesem Zusammenhang war man bisher überzeugt, ein höheres Resektionsausmaß steigere das postoperative Überleben (Claus et al., 2005; Sanai & Berger, 2008; Stummer et al., 2008; Suchorska et al., 2016; Xu et al., 2017), während ein absichtlicher Abbruch der Resektion wegen Nähe zu funktionell eloquentem Nervengewebe und damit dem Verzicht auf GTR postoperativ zu einer besseren funktionellen Integrität der Patienten führt (Duffau & Mandonnet, 2013). Durch das erlangte Wissen über die Wachstumstendenz von Gliomen in Richtung der motorisch eloquenten Areale und im Speziellen die höhere Wachstumsgeschwindigkeit zur Motorregion im Falle von makroskopisch sichtbaren

Rezidiven, wird deutlich, dass das Erreichen einer GTR womöglich sekundär auch in hohem Maße zum Erhalt von funktionell wichtigem Nervengewebe beiträgt. So würde man durch den Verzicht auf eine GTR in vielen Fällen zwar für kurze Zeit die funktionelle Integrität steigern, die residuelle maligne Masse würde jedoch bevorzugt in das funktionelle Areal einwachsen und dort langfristig noch weitreichenderen Schaden anrichten. In Zusammenschau mit der bereits angesprochenen höheren Wachstumsgeschwindigkeit bei Patienten mit makroskopisch sichtbaren Residuen wird durch diese Studie die Wichtigkeit des erreichten Resektionsausmaßes erneut hervorgehoben. Neben dem Streben nach Totalresektion existiert ferner bereits der Ansatz, über die im MRT sichtbare Grenze des Tumors hinweg – also supratotal - zu reseziieren (Schucht et al., 2014). Ziel dabei ist es, vermeintlich bereits maligne infiltriertes Gewebe mit zu entfernen und somit das postoperative progressionsfreie Überleben zu verlängern. Dieser Effekt konnte bereits durch erste Studien belegt werden (Yordanova & Duffau, 2017; Yordanova et al., 2011). Mit der Erkenntnis dieser Studie wird für den Ansatz der supramaximalen Gliomresektion erneut Interesse geweckt. So zeigen auch Rezidivtumoren bei Patienten ohne sichtbare Residualtumoren im postoperativen Kontroll-MRT, die vermeintlich aus bereits präoperativ infiltriertem Gewebe entstanden sind, eine Tendenz auf motorische Areal zuzuwachsen. Vor allem bei Gliomen, die nicht direkt an motorisch eloquente Funktionsareale angrenzen, könnte mithilfe einer supramaximalen Tumorsektion, durch das Entfernen dieser noch unsichtbaren Tumorzellen, ein zusätzlicher Vorteil durch den Erhalt von motorischer Funktion erzielt werden. Insgesamt wird durch die gefundenen Ergebnisse die Wichtigkeit der individualisierten Erstellung von Behandlungskonzepten für Patienten mit Gliomen nochmals betont. So wirkt sich Wissen über die bevorzugte Ausbreitung in Richtung motorisch wichtiger Hirnregionen positiv auf das Aufklärungsgespräch zur Operation aus und kann gegebenenfalls bei einer fraglichen Therapieindikation positiv zur individuellen Entscheidungsfindung der Patienten beitragen.

4.3.2 Adjuvante Strahlentherapie

Neben der chirurgischen Resektion, gilt auch die Strahlentherapie als eine wichtige Säule bei der Behandlung von Gehirntumoren. Auch diese vermag das postoperative Überleben der Patienten nachweislich zu verlängern (Adeberg et al., 2014; Combs, Wagner, Bischof, Welzel, Edler, et al., 2008; Combs, Wagner, Bischof, Welzel, Wagner, et al., 2008). Dabei stellen jedoch die begrenzten Möglichkeiten zur Vorhersage des Tumorneuwachstums eine der größten Herausforderungen bei der Verbesserung der Bestrahlungsstrategien dar (Romanelli et al., 2009). So konnten in den letzten Jahren mit der Entwicklung der intensitätsmodulierten Bestrahlungstherapie merklich bessere Behandlungsergebnisse erzielt werden (Nakamatsu et al., 2008). Diese versucht, Regionen mit einer erhöhten Tumorwachstumswahrscheinlichkeit gezielt mit höheren Dosen zu bestrahlen und gleichzeitig stark strahlenempfindliche Bereiche zu schonen. Die durch nTMS und fMRT generierte funktionelle Bildgebungsdaten werden bereits erfolgreich dazu verwendet, um Regionen wie den Motorkortex zu schonen (Liu et al., 2000; Picht et al., 2014; Schwendner et al., 2018; Wang et al., 2015). Nachdem diese Studie den Bereich zwischen der Resektionshöhle und den Motorregionen als Risikozone für das Rezidivwachstum identifizieren konnte, könnte diese anhand der funktionellen Bildgebungsdaten künftig gezielt mit höherer Intensität bestrahlt werden und so einem Neuwachstum in Richtung Eloquenz vorbeugen. Ferner konnte der Einfluss der Sauerstoffversorgung auf das Eindringen von malignen Zellen in das umliegende Gewebe bereits mehrfach gezeigt werden (Brat et al., 2004; Sahlgren et al., 2008). Geht man davon aus, dass der Grund für das bevorzugte Wachstum zu motorischen Arealen in deren funktionell erhöhten Sauerstoffgehalt liegt, so wäre es naheliegend, dass auch das gesunde Gewebe um die Resektionshöhle zum Zeitpunkt der Bestrahlung auf der Seite zur motorischen Eloquenz bereits weitreichend infiltriert ist. Daher sollte man bei der Festlegung des CTV in Erwägung ziehen, den gebräuchlichen Sicherheitssaum um das im MRT sichtbare Tumolvolumen in der Nähe von motorischen Arealen etwas zu erhöhen, um den infiltrierten Bereich suffizient abzudecken und so dem bevorzugten Wachstum zu motorischen Arealen vorzubeugen (Becker & Yu, 2012; D. Yan et al., 2014).

Auf diese Art und Weise kann die adjuvante Strahlentherapie zukünftig möglicherweise sowohl das postoperative Überleben weiter verlängern, als auch einen erheblichen Beitrag zum Erhalt der funktionellen Integrität der Patienten leisten.

4.4 Auswirkungen auf die Rezidivtherapie

Da nahezu jeder Patient mit einem HGG früher oder später ein Rezidiv erleidet, ist auch die Ausarbeitung von Rezidivtherapie-Strategien von großer Relevanz. Dabei ist es – aufgrund der dünnen Evidenzlage - bis heute schwierig, Standardtherapiepläne zu entwickeln. Vielmehr ist es üblich, eine eher individuelle Entscheidung unter Einbeziehung des Patientenalters, der genauen Tumorentität, des Allgemeinzustandes des Patienten und der aktuellen neurologischen Defizite zu treffen (Hervey-Jumper & Berger, 2014; Parvez et al., 2014; Seystahl et al., 2016; Weller et al., 2013). In diesem Zusammenhang könnten zukünftig auch die Ergebnisse dieser Studie einen Faktor bei der individuellen Entscheidungsfindung zur Rezidivtherapie spielen. So wurde bisher die Empfehlung ausgesprochen, bei enger Lagebeziehung des Rezidivs zu funktionell wichtigen Hirnarealen eher von einer Nachresektion abzusehen, um vorrangig die funktionelle Unversehrtheit zu schonen, und eine alleinige Bestrahlung zu bevorzugen (Barbagallo et al., 2008; Dong et al., 2016). Aufgrund der aufgedeckten Tendenz von Gliomen, in Richtung der motorischen Areale zu wachsen, sollte auch diese Empfehlung erneut diskutiert werden, zumal auch Nachresektionen, falls eine sichere Resektion des Rezidivbefundes möglich ist, nachweislich das Gesamtüberleben der Patienten verbessern können (Bloch et al., 2012; Hervey-Jumper & Berger, 2014; Ringel et al., 2016).

4.5 Auswirkungen auf die Verwendung von Neuronavigationstechniken

Die Verwendung von Neuronavigationstechniken zur Planung und Durchführung von Gliomresektionen konnte in den letzten Jahren – allen voran durch die Entwicklung der nTMS-basierten Kartierung funktioneller Areale - deutlich verbessert werden und führt nachweislich zu einer Senkung von postoperativen neurologischen Defiziten (Krieg et al., 2014). Die gefundene Neigung von Gliomen, sich in Richtung motorisch eloquenter Areale auszubreiten, verdeutlicht nochmals die wichtige Rolle der funktionellen Bildgebungsdaten bei der Behandlung von Patienten mit Gliomen. Darüber hinaus stellt sie - mehr denn je - die Herausforderung, vor allem im Bereich zwischen Tumor und funktionell eloquentem Areal, außerordentlich exakt zu sein. So könnte zukünftig der genaue Abstand zwischen motorisch positivem Bereich und malignem Gewebe über die Auswahl des operativen Ansatzes bestimmen (siehe 4.3.1). Ferner liegt es nahe, auch den Einfluss von anderen funktionellen Hirnregionen, wie Sprach- und Rechenzentren, auf das Wachstumsverhalten von Gliomen zu untersuchen und gegebenenfalls in die Ausarbeitung von Wachstumsmodellen mit einzubeziehen. So wurden die Technologien zur nicht-invasiven Kartierung sowohl von Sprachzentren (Epstein, 1998; Ille et al., 2018; Sollmann et al., 2016; Tarapore et al., 2013), als auch von Rechenzentren in den letzten Jahren – vor allem dank der Verbesserung von nTMS-Techniken - immer erfolgreicher, was eine Durchführung einer ähnlichen Studie mit Einbeziehung dieser Funktionsareale denkbar macht (Epstein, 1998; Maurer et al., 2016; Sollmann et al., 2016; Tarapore et al., 2013).

4.6 Limitationen der Studie

Wenngleich eine erfreuliche Patientenquote in die finale Stichprobe aufgenommen werden konnte, so fehlten bedauerlicherweise doch oft Bildgebungsdaten. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnten diese nachträglich nicht mehr erfasst werden. Diese Problematik bestand vor allem für die fMRT-Datensätze, die nicht für jeden Patienten angefertigt wurden, aber beispielsweise auch für einige T2-FLAIR Sequenzen, in denen der Tumor nicht genau vom Umgebungsödem abgegrenzt werden konnte. Zwar wird davon ausgegangen, dass diese Einschränkung dem Wert der Erkenntnisse per se nicht schadet, dennoch wäre es, gerade in Anbetracht der durchaus vielversprechenden Ergebnisse dieser Studie, interessant, eine größer angelegte, prospektive Studie durchzuführen, um die vorliegenden Ergebnisse zu bestätigen. Durch eine weitere Studie mit größeren Datensätzen könnte auch ein möglicher Unterschied im Wachstumsverhalten zwischen den Tumoren der verschiedenen WHO Grade untersucht werden. Unter den HGGs wurde zwar in dieser Studie bereits eine Untergruppenanalyse betreffend der WHO Grade III und IV durchgeführt, aufgrund der relativ kleinen Anzahl an Tumoren vom WHO Grad III und der teilweise nicht vorhandenen fMRT-Datensätze kann daraus jedoch keine eindeutige Erkenntnis abgeleitet werden. Bei den LGGs war aufgrund der geringen Stichprobe eine Untergruppenanalyse nicht sinnvoll. Weitere größer angelegte Studien könnten zudem die Unterscheidung zwischen Tumoren des WHO Grades I und II untersuchen. So könnte man die durchaus starke Wachstumstendenz der LGG zu motorischen Arealen auf den teilweise bereits stark invasiven Wachstumscharakter der WHO II-Gliome beziehen, welche 93,3 % der LGGs in dieser Studie ausmachen (siehe Tabelle 17) (Feiden & Feiden, 2008). In der vorliegenden Studie wurde das Wachstumsausmaß nicht volumetrisch bestimmt, sondern nur in drei Achsenrichtungen vermessen. Damit wurde zum ersten Mal das lineare Rezidivwachstum in Bezug zu funktionell wichtigen Gehirnregionen untersucht. Ergänzend ist es zukünftig sicherlich von hohem Wert, eine ähnliche Studie mit volumetrischen Messungen des Tumorwachstums durchzuführen. Außerdem wurde der Abstand zwischen motorischer Region und der Resektionshöhle im postoperativen Kontroll-MRT in dieser Studie außer Acht gelassen. Geht man jedoch davon aus, dass die höhere Sauerstoffversorgung der zerebralen Motorregionen für die aufgedeckte Wachstumstendenz verantwortlich ist,

so wäre eine Abhängigkeit der relativen Wachstumsgeschwindigkeit vom Abstand des malignen Gewebes zum Funktionsareal, also dem Gefälle des Sauerstofflevels folgend, durchaus denkbar. Auch dieser Zusammenhang sollte anhand weiterer Studien untersucht werden. Des Weiteren muss eingeräumt werden, dass die Kartierung der motorischen Regionen lediglich zum präoperativen Zeitpunkt stattfand. Da bekannt ist, dass sich die Lage der Motorregionen aufgrund von tumorinduzierten funktionellen Reorganisationsprozessen verändern kann (Conway et al., 2016; Duffau, 2005; Herbet et al., 2016; Ius et al., 2011), wird es Aufgabe zukünftiger Studien sein, Kartierungen zum Zeitpunkt des Rezidivs durchzuführen. Allerdings ist das Ausmaß der Lageveränderung der funktionellen Regionen verhältnismäßig gering. Zudem konnte bereits gezeigt werden, dass sich deren Richtung zur Resektionshöhle im Wesentlichen nicht verändert (Conway et al., 2016). So sollte die Plastizität des Nervengewebes keinen nennenswerten Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie ausüben. Wie bereits einleitend dargestellt wurde, nehmen auch anatomische Gegebenheiten, wie Wachstumsbarrieren oder der Verlauf von weißen Nervenfaserbahnen einen Einfluss auf die Ausbreitungsmuster von Tumoren. Die vorliegende Studie beschäftigte sich ausschließlich mit dem Einfluss von motorischen Gehirnregionen auf das Rezidivwachstum von Tumoren und ließ dabei jene anatomischen Gegebenheiten außer Acht. Diese Studie trägt als erster Schritt zur Erforschung des Einflusses von funktionellen Hirnregionen auf das Tumorstadium einen wertvollen Beitrag zum wissenschaftlichen Diskurs bei. Dennoch sollten weitere Studien auch andere bekannte Einflussfaktoren auf das Wachstum untersuchen, um mögliche Wechselwirkungen zwischen diesen aufzudecken. Dadurch könnte zum Beispiel eine Korrelation zwischen dem Einfluss der Verlaufsrichtung von weißen Faserbahnen und der Lagebeziehung zu funktionellen Hirnregionen sichtbar gemacht werden. Weiterhin fasst der methodische Ansatz dieser Studie Motorkortex und CST zu einer gemeinsamen motorischen Region zusammen. Nachdem sich anhand dieser Studie ein durchaus beträchtlicher Einfluss dieser Regionen auf das Wachstumsverhalten von Gliomen zeigte, sollte man in zukünftigen Studien zwischen diesen beiden Arealen unterscheiden, um einen vermeintlichen Unterschied in deren Einfluss aufzudecken. Der initiale Tumordurchmesser war in Gruppe 3 größer, als in den Gruppen 1 und 2 (siehe Tab. 3). Es wird jedoch davon ausgegangen, dass dies die Vergleichbarkeit der Gruppen nicht beeinträchtigt. So lagen alle Tumoren in enger Lagebeziehung

zum motorischen Kortex, was für die Untersuchung der aufgestellten Hypothese weitaus mehr Bedeutung trägt.

4.7 Schlussfolgerung und Konsequenzen

Anhand dieser Studie konnte eine klare Wachstumstendenz von Gliomen in Richtung motorisch eloquenter Areale, wie den Motorkortex und den CST, aufgezeigt werden. Diese Erkenntnis stellt einen neuen Faktor bei der Ausarbeitung von Tumorwachstumsmodellen für Gliome dar. Zum Einen könnte dadurch zukünftig die individuelle Behandlung von Patienten mit Gliomen verbessert werden. Zum anderen hat das Wissen über ein bevorzugtes Tumorwachstum in Richtung motorischer Areale möglicherweise Auswirkungen auf grundsätzliche Behandlungsstrategien, sowohl in Bezug auf operative, als auch auf pharmako- und radiotherapeutische Vorgehensweisen. Die durchaus vielversprechenden Ergebnisse dieser Studie machen es notwendig, die Wachstumstendenz von Gliomen zu motorischen Arealen durch größer angelegte, weitere Forschungsarbeiten, unter Ausschluss der zahlreich vorliegenden Limitationen der vorliegenden Arbeit, zu bestätigen. Ferner wäre es interessant, eine vermeintliche weitere Wachstumstendenz in Bezug zu anderen funktionellen Hirnregionen, wie Sprach- und Rechenzentren, zu untersuchen.

5. Zusammenfassung

Einführung: Gliome zeigen erwiesenermaßen eine Tendenz, auf Regionen mit einer guten Blut- und Sauerstoffversorgung zu zuwachsen (Brat et al., 2004; Heddleston et al., 2009; Hoelzinger et al., 2007; Macklin et al., 2009; McComb & Bigner, 1985; Sahlgren et al., 2008). Zudem wurde nachgewiesen, dass der Motorkortex, während der Steuerung von Bewegungen, ein erhöhtes Sauerstofflevel aufweist (Yousry et al., 1997). Vor diesem Hintergrund untersuchte die vorliegende Studie, ob rezidivierende Gliome eine Präferenz aufweisen, auf motorisch eloquente Bereiche, wie den Motorkortex und den CST, zu zuwachsen.

Methoden: Dazu wurden 75 Patienten mit Gliomen retrospektiv in die Studie aufgenommen. Darunter litten 60 Patienten unter einem HGG und 15 unter einem LGG. Von allen Patienten wurde ein postoperatives Kontroll-MRT angefertigt und nachfolgend ein Rezidiv des Tumors in einem FU-MRT abgebildet. Die Patienten mit HGGs wurden anhand des Befundes des postoperativen Kontroll-MRTs drei Gruppen zugeordnet (Gruppe 1 für Patienten ohne Residualtumor; Gruppe 2 für Patienten mit einem Residuum weg von der Motorregion; Gruppe 3 für Patienten mit einem postoperativen Residuum zur Motorregion hin). Schließlich wurde die Tumorstadiumsgeschwindigkeit vom Rand der Resektionshöhle bis zum weitesten Punkt, der durch das Rezidiv erreicht wurde, in drei Achsenrichtungen vermessen und in Relation zu Motorkortex und CST gesetzt. Diese wurden anhand von nTMS-basierter Kartierung des Motorkortex, nTMS-basierter DTI-Faserbahndarstellung des CST und fMRT definiert.

Ergebnisse: Es konnte sowohl in der HGG-Kohorte, als auch in der LGG-Kohorte eine klare Wachstumstendenz zur motorischen Region hin festgestellt werden. Unter den Patienten mit HGGs war diese Tendenz in allen Messkategorien und sogar in allen drei Gruppen erkennbar. So betrug die durchschnittliche Wachstumsgeschwindigkeit in den T1-KM Sequenzen $0,6 \pm 1,5$ mm/Monat in Gruppe 1, $0,6 \pm 2,4$ mm/Monat in Gruppe 2 und $2,3 \pm 5,5$ mm/Monat in Gruppe 3 in Richtung des nTMS-positiven Areals. In dieser Messkategorie zeigte das Größte Wachstumsausmaß in 69,0 % der Fälle in Gruppe 1, in 64,3 % der Fälle in Gruppe 2 und in 66,7 % der Fälle in Gruppe 3 in Richtung der nTMS-Motorregion.

Schlussfolgerung: Anhand dieser Studie konnte zum ersten Mal der Einfluss von funktionell eloquenten motorischen Regionen auf das Rezidivwachstumsverhalten von Gliomen aufgedeckt werden. Dieser Einflussfaktor könnte zukünftig nicht nur ermöglichen, das Wachstum von Gliomen in vivo erstmals zuverlässig vorherzusagen, sondern auch maßgeblichen Einfluss auf grundsätzliche chirurgische und strahlentherapeutische Behandlungsstrategien haben.

6. Referenzen

- Adeberg, S., König, L., Bostel, T., Harrabi, S., Welzel, T., Debus, J., & Combs, S. E. (2014). Glioblastoma recurrence patterns after radiation therapy with regard to the subventricular zone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *90*(4), 886-893. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.07.027
- Alarcon, T., Byrne, H. M., & Maini, P. K. (2003). A cellular automaton model for tumour growth in inhomogeneous environment. *J Theor Biol*, *225*(2), 257-274.
- Alves, J. L., & Santiago, J. (2014). Screening for brain cancer: why (not): letter. *World Neurosurg*, *82*(6), e841-843. doi:10.1016/j.wneu.2014.08.052
- Barbagallo, G. M., Jenkinson, M. D., & Brodbelt, A. R. (2008). 'Recurrent' glioblastoma multiforme, when should we reoperate? *Br J Neurosurg*, *22*(3), 452-455. doi:10.1080/02688690802182256
- Beaumont, T. L., Kupsky, W. J., Barger, G. R., & Sloan, A. E. (2007). Gliosarcoma with multiple extracranial metastases: case report and review of the literature. *J Neurooncol*, *83*(1), 39-46. doi:10.1007/s11060-006-9295-x
- Becker, K. P., & Yu, J. (2012). Status quo--standard-of-care medical and radiation therapy for glioblastoma. *Cancer J*, *18*(1), 12-19. doi:10.1097/PPO.0b013e318244d7eb
- Bello, L., Gambini, A., Castellano, A., Carrabba, G., Acerbi, F., Fava, E., Giussani, C., Cadioli, M., Blasi, V., Casarotti, A., Papagno, C., Gupta, A. K., Gaini, S., Scotti, G., & Falini, A. (2008). Motor and language DTI Fiber Tracking combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas. *Neuroimage*, *39*(1), 369-382. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.08.031
- Bette, S., Gempt, J., Delbridge, C., Kirschke, J. S., Schlegel, J., Foerster, S., Huber, T., Pyka, T., Zimmer, C., Meyer, B., & Ringel, F. (2016). Prognostic Value of O-(2-[18F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosine-Positron Emission Tomography Imaging for Histopathologic Characteristics and Progression-Free Survival in Patients with Low-Grade Glioma. *World Neurosurg*, *89*, 230-239. doi:10.1016/j.wneu.2016.01.085
- Bloch, O., Han, S. J., Cha, S., Sun, M. Z., Aghi, M. K., McDermott, M. W., Berger, M. S., & Parsa, A. T. (2012). Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: clinical article. *J Neurosurg*, *117*(6), 1032-1038. doi:10.3171/2012.9.JNS12504
- Bondiau, P. Y., Clatz, O., Sermesant, M., Marcy, P. Y., Delingette, H., Frenay, M., & Ayache, N. (2008). Biocomputing: numerical simulation of glioblastoma growth using diffusion tensor imaging. *Phys Med Biol*, *53*(4), 879-893. doi:10.1088/0031-9155/53/4/004
- Brat, D. J., Castellano-Sanchez, A. A., Hunter, S. B., Pecot, M., Cohen, C., Hammond, E. H., Devi, S. N., Kaur, B., & Van Meir, E. G. (2004). Pseudopalisades in glioblastoma are hypoxic, express extracellular matrix proteases, and are formed by an actively migrating cell population. *Cancer Res*, *64*(3), 920-927.
- Burger, P. C. (1995). Revising the World Health Organization (WHO) Blue Book--'Histological typing of tumours of the central nervous system'. *J Neurooncol*, *24*(1), 3-7.
- Bush, N. A., Chang, S. M., & Berger, M. S. (2017). Current and future strategies for treatment of glioma. *Neurosurg Rev*, *40*(1), 1-14. doi:10.1007/s10143-016-0709-8
- Butowski, N. A. (2015). Epidemiology and diagnosis of brain tumors. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, *21*(2 Neuro-oncology), 301-313. doi:10.1212/01.CON.0000464171.50638.fa
- Cai, Y., Wu, J., Li, Z., & Long, Q. (2016). Mathematical Modelling of a Brain Tumour Initiation and Early Development: A Coupled Model of Glioblastoma Growth, Pre-Existing

- Vessel Co-Option, Angiogenesis and Blood Perfusion. *PLoS One*, 11(3), e0150296. doi:10.1371/journal.pone.0150296
- Cai, Y., Xu, S., Wu, J., & Long, Q. (2011). Coupled modelling of tumour angiogenesis, tumour growth and blood perfusion. *J Theor Biol*, 279(1), 90-101. doi:10.1016/j.jtbi.2011.02.017
- Chen, J. E., & Glover, G. H. (2015). Functional Magnetic Resonance Imaging Methods. *Neuropsychol Rev*, 25(3), 289-313. doi:10.1007/s11065-015-9294-9
- Chicoine, M. R., & Silbergeld, D. L. (1995). Assessment of brain tumor cell motility in vivo and in vitro. *J Neurosurg*, 82(4), 615-622. doi:10.3171/jns.1995.82.4.0615
- Claus, E. B., Horlacher, A., Hsu, L., Schwartz, R. B., Dello-Iacono, D., Talos, F., Jolesz, F. A., & Black, P. M. (2005). Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer*, 103(6), 1227-1233. doi:10.1002/cncr.20867
- Cloughesy, T. F., Cavenee, W. K., & Mischel, P. S. (2014). Glioblastoma: from molecular pathology to targeted treatment. *Annu Rev Pathol*, 9, 1-25. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130324
- Combs, S. E., Wagner, J., Bischof, M., Welzel, T., Edler, L., Rausch, R., Wagner, F., Zabel-du Bois, A., Debus, J., & Schulz-Ertner, D. (2008). Radiochemotherapy in patients with primary glioblastoma comparing two temozolomide dose regimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71(4), 999-1005. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.064
- Combs, S. E., Wagner, J., Bischof, M., Welzel, T., Wagner, F., Debus, J., & Schulz-Ertner, D. (2008). Postoperative treatment of primary glioblastoma multiforme with radiation and concomitant temozolomide in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70(4), 987-992. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.07.2368
- Conti, A., Raffa, G., Granata, F., Rizzo, V., Germano, A., & Tomasello, F. (2014). Navigated transcranial magnetic stimulation for "somatotopic" tractography of the corticospinal tract. *Neurosurgery*, 10 Suppl 4, 542-554; discussion 554. doi:10.1227/NEU.0000000000000502
- Conway, N., Tanigawa, N., Meyer, B., & Krieg, S. M. (2016). 363 Cortical Plasticity of Motor-Eloquent Areas Measured by Navigated Transcranial Magnetic Stimulation in Glioma Patients. *Neurosurgery*, 63 Suppl 1, 207-208. doi:10.1227/01.neu.0000489851.39946.4c
- Dhermain, F. (2014). Radiotherapy of high-grade gliomas: current standards and new concepts, innovations in imaging and radiotherapy, and new therapeutic approaches. *Chin J Cancer*, 33(1), 16-24. doi:10.5732/cjc.013.10217
- Dong, Y., Fu, C., Guan, H., Zhang, T., Zhang, Z., Zhou, T., & Li, B. (2016). Re-irradiation alternatives for recurrent high-grade glioma. *Oncol Lett*, 12(4), 2261-2270. doi:10.3892/ol.2016.4926
- Duffau, H. (2005). Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol*, 4(8), 476-486. doi:10.1016/S1474-4422(05)70140-X
- Duffau, H., Lopes, M., Arthuis, F., Bitar, A., Sichez, J. P., Van Effenterre, R., & Capelle, L. (2005). Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(6), 845-851. doi:10.1136/jnnp.2004.048520

- Duffau, H., & Mandonnet, E. (2013). The "onco-functional balance" in surgery for diffuse low-grade glioma: integrating the extent of resection with quality of life. *Acta Neurochir (Wien)*, *155*(6), 951-957. doi:10.1007/s00701-013-1653-9
- Dunn, L. T. (2002). Raised intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *73* Suppl 1, i23-27.
- Epstein, C. M. (1998). Transcranial magnetic stimulation: language function. *J Clin Neurophysiol*, *15*(4), 325-332.
- Farin, A., Suzuki, S. O., Weiker, M., Goldman, J. E., Bruce, J. N., & Canoll, P. (2006). Transplanted glioma cells migrate and proliferate on host brain vasculature: a dynamic analysis. *Glia*, *53*(8), 799-808. doi:10.1002/glia.20334
- Feiden, S., & Feiden, W. (2008). [WHO classification of tumours of the CNS: revised edition of 2007 with critical comments on the typing und grading of common-type diffuse gliomas]. *Pathologe*, *29*(6), 411-421. doi:10.1007/s00292-008-1064-5
- Forster, M. T., Hattingen, E., Senft, C., Gasser, T., Seifert, V., & Szelenyi, A. (2011). Navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging: advanced adjuncts in preoperative planning for central region tumors. *Neurosurgery*, *68*(5), 1317-1324; discussion 1324-1315. doi:10.1227/NEU.0b013e31820b528c
- Frackowiak, R. S., Jones, T., Lenzi, G. L., & Heather, J. D. (1980). Regional cerebral oxygen utilization and blood flow in normal man using oxygen-15 and positron emission tomography. *Acta Neurol Scand*, *62*(6), 336-344.
- Fraga de Abreu, V. H., Peck, K. K., Petrovich-Brennan, N. M., Woo, K. M., & Holodny, A. I. (2016). Brain Tumors: The Influence of Tumor Type and Routine MR Imaging Characteristics at BOLD Functional MR Imaging in the Primary Motor Gyrus. *Radiology*, 151951. doi:10.1148/radiol.2016151951
- Frey, D., Strack, V., Wiener, E., Jussen, D., Vajkoczy, P., & Picht, T. (2012). A new approach for corticospinal tract reconstruction based on navigated transcranial stimulation and standardized fractional anisotropy values. *Neuroimage*, *62*(3), 1600-1609. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.05.059
- Gempt, J., Bette, S., Buchmann, N., Ryang, Y. M., Forschler, A., Pyka, T., Wester, H. J., Forster, S., Meyer, B., & Ringel, F. (2015). Volumetric Analysis of F-18-FET-PET Imaging for Brain Metastases. *World Neurosurg*, *84*(6), 1790-1797. doi:10.1016/j.wneu.2015.07.067
- Giese, A., Kluwe, L., Laube, B., Meissner, H., Berens, M. E., & Westphal, M. (1996). Migration of human glioma cells on myelin. *Neurosurgery*, *38*(4), 755-764.
- Glantz, M. J., Cole, B. F., Forsyth, P. A., Recht, L. D., Wen, P. Y., Chamberlain, M. C., Grossman, S. A., & Cairncross, J. G. (2000). Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, *54*(10), 1886-1893.
- Gousias, K., Markou, M., Voulgaris, S., Goussia, A., Voulgari, P., Bai, M., Polyzoidis, K., Kyritsis, A., & Alamanos, Y. (2009). Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in northwest Greece and study of potential predisposing factors, 2005-2007. *Neuroepidemiology*, *33*(2), 89-95. doi:10.1159/000222090
- Harpold, H. L., Alvord, E. C., Jr., & Swanson, K. R. (2007). The evolution of mathematical modeling of glioma proliferation and invasion. *J Neuropathol Exp Neurol*, *66*(1), 1-9. doi:10.1097/nen.0b013e31802d9000
- Heddleston, J. M., Li, Z., McLendon, R. E., Hjelmeland, A. B., & Rich, J. N. (2009). The hypoxic microenvironment maintains glioblastoma stem cells and promotes reprogramming

- towards a cancer stem cell phenotype. *Cell Cycle*, 8(20), 3274-3284.
doi:10.4161/cc.8.20.9701
- Hegi, M. E., Diserens, A. C., Gorlia, T., Hamou, M. F., de Tribolet, N., Weller, M., Kros, J. M., Hainfellner, J. A., Mason, W., Mariani, L., Bromberg, J. E., Hau, P., Mirimanoff, R. O., Cairncross, J. G., Janzer, R. C., & Stupp, R. (2005). MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*, 352(10), 997-1003.
doi:10.1056/NEJMoa043331
- Herbet, G., Maheu, M., Costi, E., Lafargue, G., & Duffau, H. (2016). Mapping neuroplastic potential in brain-damaged patients. *Brain*, 139(Pt 3), 829-844.
doi:10.1093/brain/awv394
- Hervey-Jumper, S. L., & Berger, M. S. (2014). Reoperation for recurrent high-grade glioma: a current perspective of the literature. *Neurosurgery*, 75(5), 491-499; discussion 498-499. doi:10.1227/NEU.0000000000000486
- Hoelzinger, D. B., Demuth, T., & Berens, M. E. (2007). Autocrine factors that sustain glioma invasion and paracrine biology in the brain microenvironment. *J Natl Cancer Inst*, 99(21), 1583-1593. doi:10.1093/jnci/djm187
- Holodny, A. I., Schulder, M., Liu, W. C., Wolko, J., Maldjian, J. A., & Kalnin, A. J. (2000). The effect of brain tumors on BOLD functional MR imaging activation in the adjacent motor cortex: implications for image-guided neurosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol*, 21(8), 1415-1422.
- Hormuth, D. A., 2nd, Weis, J. A., Barnes, S. L., Miga, M. I., Rericha, E. C., Quaranta, V., & Yankeelov, T. E. (2015). Predicting in vivo glioma growth with the reaction diffusion equation constrained by quantitative magnetic resonance imaging data. *Phys Biol*, 12(4), 046006. doi:10.1088/1478-3975/12/4/046006
- Ille, S., Engel, L., Kelm, A., Meyer, B., & Krieg, S. M. (2018). Language-Eloquent White Matter Pathway Tractography and the Course of Language Function in Glioma Patients. *Front Oncol*, 8, 572. doi:10.3389/fonc.2018.00572
- Iuchi, T., Hasegawa, Y., Kawasaki, K., & Sakaida, T. (2015). Epilepsy in patients with gliomas: incidence and control of seizures. *J Clin Neurosci*, 22(1), 87-91.
doi:10.1016/j.jocn.2014.05.036
- Ius, T., Angelini, E., Thiebaut de Schotten, M., Mandonnet, E., & Duffau, H. (2011). Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a "minimal common brain". *Neuroimage*, 56(3), 992-1000. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.03.022
- Izmailov, T. R., Pan'shin, G. A., Misliukov, S. M., & Datsenko, P. V. (2013). [Evaluation the effectiveness of radiation therapy high-grade gliomas based on the model of TDF (time-dose fractionation)]. *Vopr Onkol*, 59(5), 629-635.
- Jbabdi, S., Mandonnet, E., Duffau, H., Capelle, L., Swanson, K. R., Pelegrini-Issac, M., Guillevin, R., & Benali, H. (2005). Simulation of anisotropic growth of low-grade gliomas using diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med*, 54(3), 616-624.
doi:10.1002/mrm.20625
- Kaal, E. C., & Vecht, C. J. (2004). The management of brain edema in brain tumors. *Curr Opin Oncol*, 16(6), 593-600.
- Kastrup, A., Kruger, G., Neumann-Haefelin, T., Glover, G. H., & Moseley, M. E. (2002). Changes of cerebral blood flow, oxygenation, and oxidative metabolism during graded motor activation. *Neuroimage*, 15(1), 74-82. doi:10.1006/nimg.2001.0916

- Kelly, P. J., Daumas-Duport, C., Kispert, D. B., Kall, B. A., Scheithauer, B. W., & Illig, J. J. (1987). Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg*, *66*(6), 865-874. doi:10.3171/jns.1987.66.6.0865
- Kim, Y. H., Kim, T., Joo, J. D., Han, J. H., Kim, Y. J., Kim, I. A., Yun, C. H., & Kim, C. Y. (2015). Survival benefit of levetiracetam in patients treated with concomitant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with temozolomide for glioblastoma multiforme. *Cancer*, *121*(17), 2926-2932. doi:10.1002/cncr.29439
- Konukoglu, E., Sermesant, M., Clatz, O., Peyrat, J. M., Delingette, H., & Ayache, N. (2007). A recursive anisotropic fast marching approach to reaction diffusion equation: application to tumor growth modeling. *Inf Process Med Imaging*, *20*, 687-699.
- Krieg, S. M., Buchmann, N. H., Gempt, J., Shiban, E., Meyer, B., & Ringel, F. (2012). Diffusion tensor imaging fiber tracking using navigated brain stimulation--a feasibility study. *Acta Neurochir (Wien)*, *154*(3), 555-563. doi:10.1007/s00701-011-1255-3
- Krieg, S. M., Sabih, J., Bulubasova, L., Obermueller, T., Negwer, C., Janssen, I., Shiban, E., Meyer, B., & Ringel, F. (2014). Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions. *Neuro Oncol*, *16*(9), 1274-1282. doi:10.1093/neuonc/nou007
- Krieg, S. M., Shiban, E., Buchmann, N., Gempt, J., Foerschler, A., Meyer, B., & Ringel, F. (2012). Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. *J Neurosurg*, *116*(5), 994-1001. doi:10.3171/2011.12.JNS111524
- Krieg, S. M., Shiban, E., Buchmann, N., Meyer, B., & Ringel, F. (2013). Presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for recurrent gliomas in motor eloquent areas. *Clin Neurophysiol*, *124*(3), 522-527. doi:10.1016/j.clinph.2012.08.011
- Kristiansen, K., Hagen, S., Kollevold, T., Torvik, A., Holme, I., Nesbakken, R., Hatlevoll, R., Lindgren, M., Brun, A., Lindgren, S., Notter, G., Andersen, A. P., & Elgen, K. (1981). Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer*, *47*(4), 649-652.
- Krivosheya, D., Prabhu, S. S., Weinberg, J. S., & Sawaya, R. (2016). Technical principles in glioma surgery and preoperative considerations. *J Neurooncol*, *130*(2), 243-252. doi:10.1007/s11060-016-2171-4
- Kurzhunov, D., Borowiak, R., Reisert, M., Ozen, A. C., & Bock, M. (2018). Direct estimation of (17) O MR images (DIESIS) for quantification of oxygen metabolism in the human brain with partial volume correction. *Magn Reson Med*. doi:10.1002/mrm.27224
- Larjavaara, S., Mantyla, R., Salminen, T., Haapasalo, H., Raitanen, J., Jaaskelainen, J., & Auvinen, A. (2007). Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro Oncol*, *9*(3), 319-325. doi:10.1215/15228517-2007-016
- Liu, W. C., Schulder, M., Narra, V., Kalnin, A. J., Cathcart, C., Jacobs, A., Lange, G., & Holodny, A. I. (2000). Functional magnetic resonance imaging aided radiation treatment planning. *Med Phys*, *27*(7), 1563-1572. doi:10.1118/1.599022
- Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Kleihues, P., & Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*, *131*(6), 803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
- Macklin, P., & Lowengrub, J. (2007). Nonlinear simulation of the effect of microenvironment on tumor growth. *J Theor Biol*, *245*(4), 677-704. doi:10.1016/j.jtbi.2006.12.004

- Macklin, P., McDougall, S., Anderson, A. R., Chaplain, M. A., Cristini, V., & Lowengrub, J. (2009). Multiscale modelling and nonlinear simulation of vascular tumour growth. *J Math Biol*, *58*(4-5), 765-798. doi:10.1007/s00285-008-0216-9
- Mandonnet, E., Capelle, L., & Duffau, H. (2006). Extension of paralimbic low grade gliomas: toward an anatomical classification based on white matter invasion patterns. *J Neurooncol*, *78*(2), 179-185. doi:10.1007/s11060-005-9084-y
- Matsukado, Y., Maccarty, C. S., & Kernohan, J. W. (1961). The growth of glioblastoma multiforme (astrocytomas, grades 3 and 4) in neurosurgical practice. *J Neurosurg*, *18*, 636-644. doi:10.3171/jns.1961.18.5.0636
- Maurer, S., Tanigawa, N., Sollmann, N., Hauck, T., Ille, S., Boeckh-Behrens, T., Meyer, B., & Krieg, S. M. (2016). Non-invasive mapping of calculation function by repetitive navigated transcranial magnetic stimulation. *Brain Struct Funct*, *221*(8), 3927-3947. doi:10.1007/s00429-015-1136-2
- McComb, R. D., & Bigner, D. D. (1985). Immunolocalization of monoclonal antibody-defined extracellular matrix antigens in human brain tumors. *J Neurooncol*, *3*(2), 181-186.
- McGraw, P., Mathews, V. P., Wang, Y., & Phillips, M. D. (2001). Approach to functional magnetic resonance imaging of language based on models of language organization. *Neuroimaging Clin N Am*, *11*(2), 343-353, x.
- Meghdadi, N., Soltani, M., Niroomand-Oscuii, H., & Yamani, N. (2018). Personalized image-based tumor growth prediction in a convection-diffusion-reaction model. *Acta Neurol Belg*. doi:10.1007/s13760-018-0973-1
- Moffat, B. A., Chenevert, T. L., Lawrence, T. S., Meyer, C. R., Johnson, T. D., Dong, Q., Tsien, C., Mukherji, S., Quint, D. J., Gebarski, S. S., Robertson, P. L., Junck, L. R., Rehemtulla, A., & Ross, B. D. (2005). Functional diffusion map: a noninvasive MRI biomarker for early stratification of clinical brain tumor response. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *102*(15), 5524-5529. doi:10.1073/pnas.0501532102
- Mori, S., & van Zijl, P. C. (2002). Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed*, *15*(7-8), 468-480. doi:10.1002/nbm.781
- Nakamatsu, K., Suzuki, M., Nishimura, Y., Kanamori, S., Koike, R., Shibata, T., Shintani, N., Okumura, M., Okajima, K., & Akai, F. (2008). Treatment outcomes and dose-volume histogram analysis of simultaneous integrated boost method for malignant gliomas using intensity-modulated radiotherapy. *Int J Clin Oncol*, *13*(1), 48-53. doi:10.1007/s10147-007-0722-6
- Ndubuizu, O., & LaManna, J. C. (2007). Brain tissue oxygen concentration measurements. *Antioxid Redox Signal*, *9*(8), 1207-1219. doi:10.1089/ars.2007.1634
- Ohgaki, H., & Kleihues, P. (2007). Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol*, *170*(5), 1445-1453. doi:10.2353/ajpath.2007.070011
- Ostrom, Q. T., Gittleman, H., Fulop, J., Liu, M., Blanda, R., Kromer, C., Wolinsky, Y., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2015). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol*, *17 Suppl 4*, iv1-iv62. doi:10.1093/neuonc/nov189
- Pallud, J., Mandonnet, E., Corns, R., Dezamis, E., Parraga, E., Zanello, M., & Spina, G. (2017). Technical principles of direct bipolar electrostimulation for cortical and subcortical mapping in awake craniotomy. *Neurochirurgie*. doi:10.1016/j.neuchi.2016.12.004
- Parvez, K., Parvez, A., & Zadeh, G. (2014). The diagnosis and treatment of pseudoprogression, radiation necrosis and brain tumor recurrence. *Int J Mol Sci*, *15*(7), 11832-11846. doi:10.3390/ijms150711832

- Picht, T., Mularski, S., Kuehn, B., Vajkoczy, P., Kombos, T., & Suess, O. (2009). Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. *Neurosurgery*, *65*(6 Suppl), 93-98; discussion 98-99. doi:10.1227/01.NEU.0000348009.22750.59
- Picht, T., Schilt, S., Frey, D., Vajkoczy, P., & Kufeld, M. (2014). Integration of navigated brain stimulation data into radiosurgical planning: potential benefits and dangers. *Acta Neurochir (Wien)*, *156*(6), 1125-1133. doi:10.1007/s00701-014-2079-8
- Picht, T., Schmidt, S., Brandt, S., Frey, D., Hannula, H., Neuvonen, T., Karhu, J., Vajkoczy, P., & Suess, O. (2011). Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation. *Neurosurgery*, *69*(3), 581-588; discussion 588. doi:10.1227/NEU.0b013e3182181b89
- Pillai, J. J. (2010). The evolution of clinical functional imaging during the past 2 decades and its current impact on neurosurgical planning. *AJNR Am J Neuroradiol*, *31*(2), 219-225. doi:10.3174/ajnr.A1845
- Ringel, F., Pape, H., Sabel, M., Krex, D., Bock, H. C., Misch, M., Weyerbrock, A., Westermaier, T., Senft, C., Schucht, P., Meyer, B., Simon, M., & group, S. N. s. (2016). Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection. *Neuro Oncol*, *18*(1), 96-104. doi:10.1093/neuonc/nov145
- Romanelli, P., Conti, A., Pontoriero, A., Ricciardi, G. K., Tomasello, F., De Renzis, C., Innocenzi, G., Esposito, V., & Cantore, G. (2009). Role of stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurg Focus*, *27*(6), E8. doi:10.3171/2009.9.FOCUS09187
- Rosenblatt, S., Bassuk, J. A., Alpers, C. E., Sage, E. H., Timpl, R., & Preissner, K. T. (1997). Differential modulation of cell adhesion by interaction between adhesive and counter-adhesive proteins: characterization of the binding of vitronectin to osteonectin (BM40, SPARC). *Biochem J*, *324* (Pt 1), 311-319.
- Sahlgren, C., Gustafsson, M. V., Jin, S., Poellinger, L., & Lendahl, U. (2008). Notch signaling mediates hypoxia-induced tumor cell migration and invasion. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *105*(17), 6392-6397. doi:10.1073/pnas.0802047105
- Sanai, N., & Berger, M. S. (2008). Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*, *62*(4), 753-764; discussion 264-756. doi:10.1227/01.neu.0000318159.21731.cf
- Sanai, N., & Berger, M. S. (2010). Intraoperative stimulation techniques for functional pathway preservation and glioma resection. *Neurosurg Focus*, *28*(2), E1. doi:10.3171/2009.12.FOCUS09266
- Sanai, N., & Berger, M. S. (2012). Recent surgical management of gliomas. *Adv Exp Med Biol*, *746*, 12-25. doi:10.1007/978-1-4614-3146-6_2
- Sanai, N., Chang, S., & Berger, M. S. (2011). Low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg*, *115*(5), 948-965. doi:10.3171/2011.7.JNS101238
- Schreiber, A., Hubbe, U., Ziyeh, S., & Hennig, J. (2000). The influence of gliomas and nonglial space-occupying lesions on blood-oxygen-level-dependent contrast enhancement. *AJNR Am J Neuroradiol*, *21*(6), 1055-1063.
- Schucht, P., Knittel, S., Slotboom, J., Seidel, K., Murek, M., Jilch, A., Raabe, A., & Beck, J. (2014). 5-ALA complete resections go beyond MR contrast enhancement: shift corrected volumetric analysis of the extent of resection in surgery for glioblastoma.

- Acta Neurochir (Wien)*, 156(2), 305-312; discussion 312. doi:10.1007/s00701-013-1906-7
- Schwendner, M. J., Sollmann, N., Diehl, C. D., Oechsner, M., Meyer, B., Krieg, S. M., & Combs, S. E. (2018). The Role of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Motor Mapping in Adjuvant Radiotherapy Planning in Patients With Supratentorial Brain Metastases. *Front Oncol*, 8, 424. doi:10.3389/fonc.2018.00424
- Seystahl, K., Wick, W., & Weller, M. (2016). Therapeutic options in recurrent glioblastoma-- An update. *Crit Rev Oncol Hematol*, 99, 389-408. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.01.018
- Silbergeld, D. L., Rostomily, R. C., & Alvord, E. C., Jr. (1991). The cause of death in patients with glioblastoma is multifactorial: clinical factors and autopsy findings in 117 cases of supratentorial glioblastoma in adults. *J Neurooncol*, 10(2), 179-185.
- Smith, J. S., Perry, A., Borell, T. J., Lee, H. K., O'Fallon, J., Hosek, S. M., Kimmel, D., Yates, A., Burger, P. C., Scheithauer, B. W., & Jenkins, R. B. (2000). Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol*, 18(3), 636-645. doi:10.1200/JCO.2000.18.3.636
- Sollmann, N., Bulubas, L., Tanigawa, N., Zimmer, C., Meyer, B., & Krieg, S. M. (2017). The variability of motor evoked potential latencies in neurosurgical motor mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation. *BMC Neurosci*, 18(1), 5. doi:10.1186/s12868-016-0321-4
- Sollmann, N., Negwer, C., Ille, S., Maurer, S., Hauck, T., Kirschke, J. S., Ringel, F., Meyer, B., & Krieg, S. M. (2016). Feasibility of nTMS-based DTI fiber tracking of language pathways in neurosurgical patients using a fractional anisotropy threshold. *J Neurosci Methods*, 267, 45-54. doi:10.1016/j.jneumeth.2016.04.002
- Stieber, V. W. (2001). Low-grade gliomas. *Curr Treat Options Oncol*, 2(6), 495-506.
- Stummer, W., Reulen, H. J., Meinel, T., Pichlmeier, U., Schumacher, W., Tonn, J. C., Rohde, V., Oettel, F., Turowski, B., Woiciechowsky, C., Franz, K., Pietsch, T., & Group, A. L.-G. S. (2008). Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*, 62(3), 564-576; discussion 564-576. doi:10.1227/01.neu.0000317304.31579.17
- Stupp, R., Dietrich, P. Y., Ostermann Kraljevic, S., Pica, A., Maillard, I., Maeder, P., Meuli, R., Janzer, R., Pizzolato, G., Miralbell, R., Porchet, F., Regli, L., de Tribolet, N., Mirimanoff, R. O., & Leyvraz, S. (2002). Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol*, 20(5), 1375-1382. doi:10.1200/JCO.2002.20.5.1375
- Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M. J., Belanger, K., Brandes, A. A., Marosi, C., Bogdahn, U., Curschmann, J., Janzer, R. C., Ludwin, S. K., Gorlia, T., Allgeier, A., Lacombe, D., Cairncross, J. G., Eisenhauer, E., Mirimanoff, R. O., European Organisation for, R., Treatment of Cancer Brain, T., Radiotherapy, G., & National Cancer Institute of Canada Clinical Trials, G. (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 352(10), 987-996. doi:10.1056/NEJMoa043330
- Subramanyam, R., Alpert, N. M., Hoop, B., Jr., Brownell, G. L., & Taveras, J. M. (1978). A model for regional cerebral oxygen distribution during continuous inhalation of 15O2, C15O, and C15O2. *J Nucl Med*, 19(1), 48-53.

- Suchorska, B., Weller, M., Tabatabai, G., Senft, C., Hau, P., Sabel, M. C., Herrlinger, U., Ketter, R., Schlegel, U., Marosi, C., Reifenberger, G., Wick, W., Tonn, J. C., & Wirsching, H. G. (2016). Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma-results from the DIRECTOR trial. *Neuro Oncol*, *18*(4), 549-556. doi:10.1093/neuonc/nov326
- Swanson, K. R., Alvord, E. C., Jr., & Murray, J. D. (2000). A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter. *Cell Prolif*, *33*(5), 317-329.
- Swanson, K. R., Alvord, E. C., Jr., & Murray, J. D. (2002). Virtual brain tumours (gliomas) enhance the reality of medical imaging and highlight inadequacies of current therapy. *Br J Cancer*, *86*(1), 14-18. doi:10.1038/sj.bjc.6600021
- Tarapore, P. E., Findlay, A. M., Honma, S. M., Mizuiri, D., Houde, J. F., Berger, M. S., & Nagarajan, S. S. (2013). Language mapping with navigated repetitive TMS: proof of technique and validation. *Neuroimage*, *82*, 260-272. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.018
- Therasse, P., Arbuck, S. G., Eisenhauer, E. A., Wanders, J., Kaplan, R. S., Rubinstein, L., Verweij, J., Van Glabbeke, M., van Oosterom, A. T., Christian, M. C., & Gwyther, S. G. (2000). New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*, *92*(3), 205-216.
- Unkelbach, J., Menze, B. H., Konukoglu, E., Dittmann, F., Ayache, N., & Shih, H. A. (2014). Radiotherapy planning for glioblastoma based on a tumor growth model: implications for spatial dose redistribution. *Phys Med Biol*, *59*(3), 771-789. doi:10.1088/0031-9155/59/3/771
- Walker, M. D., Strike, T. A., & Sheline, G. E. (1979). An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *5*(10), 1725-1731.
- Wang, M., Ma, H., Wang, X., Guo, Y., Xia, X., Xia, H., Guo, Y., Huang, X., He, H., Jia, X., & Xie, Y. (2015). Integration of BOLD-fMRI and DTI into radiation treatment planning for high-grade gliomas located near the primary motor cortexes and corticospinal tracts. *Radiat Oncol*, *10*, 64. doi:10.1186/s13014-015-0364-1
- Weller, M., Cloughesy, T., Perry, J. R., & Wick, W. (2013). Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma--are we there yet? *Neuro Oncol*, *15*(1), 4-27. doi:10.1093/neuonc/nos273
- Weller, M., Tabatabai, G., Kastner, B., Felsberg, J., Steinbach, J. P., Wick, A., Schnell, O., Hau, P., Herrlinger, U., Sabel, M. C., Wirsching, H. G., Ketter, R., Bahr, O., Platten, M., Tonn, J. C., Schlegel, U., Marosi, C., Goldbrunner, R., Stupp, R., Homicsko, K., Pichler, J., Nikkhah, G., Meixensberger, J., Vajkoczy, P., Kollias, S., Husing, J., Reifenberger, G., Wick, W., & Group, D. S. (2015). MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial. *Clin Cancer Res*, *21*(9), 2057-2064. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2737
- Weller, M., van den Bent, M., Tonn, J. C., Stupp, R., Preusser, M., Cohen-Jonathan-Moyal, E., Henriksson, R., Le Rhun, E., Balana, C., Chinot, O., Bendszus, M., Reijneveld, J. C., Dhermain, F., French, P., Marosi, C., Watts, C., Oberg, I., Pilkington, G., Baumert, B. G., Taphoorn, M. J. B., Hegi, M., Westphal, M., Reifenberger, G., Soffietti, R., Wick, W., & European Association for Neuro-Oncology Task Force on, G. (2017). European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of

- adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol*, 18(6), e315-e329. doi:10.1016/S1470-2045(17)30194-8
- Weller, M., Wick, W., Aldape, K., Brada, M., Berger, M., Pfister, S. M., Nishikawa, R., Rosenthal, M., Wen, P. Y., Stupp, R., & Reifenberger, G. (2015). Glioma. *Nat Rev Dis Primers*, 1, 15017. doi:10.1038/nrdp.2015.17
- Whelan, H. T., Clanton, J. A., Wilson, R. E., & Tulipan, N. B. (1988). Comparison of CT and MRI brain tumor imaging using a canine glioma model. *Pediatr Neurol*, 4(5), 279-283.
- Woodworth, G., McGirt, M. J., Samdani, A., Garonzik, I., Olivi, A., & Weingart, J. D. (2005). Accuracy of frameless and frame-based image-guided stereotactic brain biopsy in the diagnosis of glioma: comparison of biopsy and open resection specimen. *Neurol Res*, 27(4), 358-362. doi:10.1179/016164105X40057
- Wrensch, M., Minn, Y., Chew, T., Bondy, M., & Berger, M. S. (2002). Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol*, 4(4), 278-299.
- Xu, D. S., Awad, A. W., Mehalechko, C., Wilson, J. R., Ashby, L. S., Coons, S. W., & Sanai, N. (2017). An extent of resection threshold for seizure freedom in patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg*, 1-7. doi:10.3171/2016.12.JNS161682
- Yan, D., Yan, S., Lu, Z., Xie, C., Chen, W., Xu, X., Li, X., Yu, H., Zhu, X., & Zheng, L. (2014). Postoperative radiotherapy for glioma: improved delineation of the clinical target volume using the geodesic distance calculation. *PLoS One*, 9(6), e98616. doi:10.1371/journal.pone.0098616
- Yan, H., Parsons, D. W., Jin, G., McLendon, R., Rasheed, B. A., Yuan, W., Kos, I., Batinic-Haberle, I., Jones, S., Riggins, G. J., Friedman, H., Friedman, A., Reardon, D., Herndon, J., Kinzler, K. W., Velculescu, V. E., Vogelstein, B., & Bigner, D. D. (2009). IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*, 360(8), 765-773. doi:10.1056/NEJMoa0808710
- Yordanova, Y. N., & Duffau, H. (2017). Supratotal resection of diffuse gliomas - an overview of its multifaceted implications. *Neurochirurgie*, 63(3), 243-249. doi:10.1016/j.neuchi.2016.09.006
- Yordanova, Y. N., Moritz-Gasser, S., & Duffau, H. (2011). Awake surgery for WHO Grade II gliomas within "noneloquent" areas in the left dominant hemisphere: toward a "supratotal" resection. Clinical article. *J Neurosurg*, 115(2), 232-239. doi:10.3171/2011.3.JNS101333
- Yousry, T. A., Schmid, U. D., Alkadhi, H., Schmidt, D., Peraud, A., Buettner, A., & Winkler, P. (1997). Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain*, 120 (Pt 1), 141-157.
- Yuanzheng, H., Lichao, M., Xiaolei, C., & Bainan, X. (2015). Functional outcome of surgery for glioma directly adjacent to pyramidal tract depicted by diffusion-tensor based fiber tracking. *Turk Neurosurg*, 25(3), 438-445. doi:10.5137/1019-5149.JTN.12001-14.1

7. Abkürzungsverzeichnis

ADM	Musculus Adductor digiti minimi
APB	Musculus abductor pollicis brevis
BCV	Bevacizumab
BCS	Musculus biceps brachii
BOLD	„blood oxygenation level dependent“
cMRT	Kraniale Magnetresonanztomographie
CST	Corticospinaler Trakt
CTV	„clinical target volume“
DES	Direkte elektrische Stimulation
DTI	Diffusion-Tensor Bildgebung
EMG	Elektromyogramm
FCR	Musculus flexor carpi radialis
FET	¹⁸ F-Fluorethyltyrosin
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
fMRT	Funktionelles MRT
FU	Follow-up
GCS	Musculus gastrocnemius
HGG	Hochgradiges Gliom
KPS	Karnowsky-Perfomance-Status
LGG	Niedriggradiges Gliom
MEG	Magnetoenzephalographie
MEP	Motorisch evoziertes Potenzial
MGMT	O6-Methylguanin-DNS-Transferase
MRT	Magnetresonanztomographie
nTMS	Navigierte transkranielle Magnetstimulation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
rMT	“resting motor threshold“
RT	Radiotherapie
SD	Standardabweichung
SPARC	Secreted protein acidic and rich in cysteine
TA	Musculus tibialis anterior
TMZ	Temozolomid
WHO	World Health Organization
3D	Dreidimensional

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Pathohistologie der Gliome nach der Einteilung der WHO	3
Tabelle 2: Patientendaten der HGG-Kohorte	42
Tabelle 3: Präoperative klinische Eigenschaften der HGG-Kohorte.....	43
Tabelle 4: Daten zur Radiochemotherapie der HGG-Kohorte.....	44
Tabelle 5: Intra- und postoperative Daten der HGG-Kohorte	45
Tabelle 6: Daten zum postoperativen Überleben der HGG-Kohorte	47
Tabelle 7: Richtung des größten Wachstumsausmaßes in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T1-KM / nTMS“	49
Tabelle 8: Wachstumsgeschwindigkeit in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T1-KM / nTMS“	50
Tabelle 9: Richtung des größten Wachstumsausmaßes in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T1-KM / fMRT“	52
Tabelle 10: Wachstumsgeschwindigkeit in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T1-KM / fMRT“	53
Tabelle 11: Richtung des größten Wachstumsausmaßes in Relation zur Motorregion in der Kategorie „PET-CT / nTMS“	55
Tabelle 12: Wachstumsgeschwindigkeit in Relation zur Motorregion in der Kategorie „PET-CT / nTMS“	56
Tabelle 13: Richtung des größten Wachstumsausmaßes in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T2-FLAIR / nTMS“	58
Tabelle 14: Wachstumsgeschwindigkeit in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T2-FLAIR / nTMS“	59
Tabelle 15: Richtung des größten Wachstumsausmaßes in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T2-FLAIR / fMRT“	61
Tabelle 16: Wachstumsgeschwindigkeit in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T2-FLAIR / fMRT“	62
Tabelle 17: Patientendaten der LGG-Kohorte	65
Tabelle 18: Wachstumsgeschwindigkeit der LGG-Patienten in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T1-KM / nTMS“	66
Tabelle 19: Wachstumsgeschwindigkeit der LGG-Patienten in Relation zur Motorregion in der Kategorie „T2-FLAIR / nTMS“	68

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis einer fMRT-Untersuchung	23
Abbildung 2: Ergebnis einer PET-CT-Untersuchung.....	24
Abbildung 3: Untersuchungsaufbau der nTMS-Kartierung.....	27
Abbildung 4: Fertiges Ergebnis einer nTMS-Kartierung der motorischen Region...	30
Abbildung 5: EMG-Ableitung einer motorisch-positiven nTMS-Stimulation	31
Abbildung 6: nTMS-basierte Traktographie des CST.....	33
Abbildung 7: Messung des Wachstums in Richtung nTMS-Region	38
Abbildung 8: Messung des Wachstums in Richtung CST	39
Abbildung 9: Skizze zur Bestimmung der Wachstumsrichtung	40
Abbildung 10: Tumorwachstum der Kategorie „T1-KM / nTMS“.....	51
Abbildung 11: Tumorwachstum der Kategorie „T1-KM / fMRT“	54
Abbildung 12: Tumorwachstum der Kategorie „PET-CT / nTMS“	57
Abbildung 13: Tumorwachstum der Kategorie „T2-FLAIR / nTMS“	60
Abbildung 14: Tumorwachstum der Kategorie „T2-FLAIR / fMRT“.....	63
Abbildung 15: Tumorwachstum der Kategorie „T1-KM / nTMS“.....	67
Abbildung 16: Tumorwachstum der Kategorie „T2-FLAIR / nTMS“	69

10. Danksagung

Mein Dank gilt dem Direktor der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der TU München, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Meyer. Ohne ihn wäre die erfolgreiche Durchführung meiner Dissertation unmöglich gewesen.

Darüber hinaus bedanke ich mich herzlich bei PD Dr. Sandro Krieg dafür, dass er mir dieses spannende Thema überlassen hat und mir durchwegs ein offenes Ohr für Fragen und eine helfende Hand bei Problemen aller Art geboten hat. Vielen Dank auch für seine Geduld bei der Korrektur.

Mein ganz besonderer Dank geht an meinen Betreuer und Mentor Dr. Dr. Nico Sollmann. Durch seine kollegiale Zusammenarbeit, seine unermüdliche Geduld und seine fachliche Unterstützung wurde mir diese Arbeit um einiges erleichtert.

Ein Dank geht auch an alle Mitglieder der TMS-Arbeitsgruppe die sich stets durch ein hohes Maß an Einsatzbereitschaft, Kollegialität und Hilfsbereitschaft ausgezeichnet haben. Mein besonderer Dank geht an dieser Stelle an Anna Kelm, für ihre unermüdliche und freundschaftliche Unterstützung bei der Datenerhebung.

Mein wichtigster Dank gilt meiner Familie und insbesondere meinen Eltern. Vielen Dank für die immerwährende Unterstützung während des Studiums, während der Verfassung dieser Arbeit und in allen Bereichen meines Lebens – ich danke euch von ganzem Herzen, ohne euch wäre sowohl mein Studium als auch die Verfassung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

11. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Tobias Laub
Geburtsdatum: 07.01.1994
Telefon: +49/16094400289
E-Mail: tobi.laub@hotmail.de
Geburtsort: Deggendorf
Nationalität: Deutsch
Eltern: Dr. med. Christiane Laub (geb.: Wölfl)
Dr. med. Johann Laub

Schulbildung

2001 – 2005 Abt-Utto-Grundschule Metten
2005 – 2012 St.- Michaels-Gymnasium der Benediktiner Metten

Abitur Juni 2012

Studium

2012 – 2014 Ludwig-Maximilian-Universität München
Humanmedizin; 1. Staatsexamen
2014 – 2019 Technische Universität München
Humanmedizin; 2. und 3. Staatsexamen

Approbation Juli 2019

12. Veröffentlichungen

12.1 Präsentationen

Präsentation auf dem “8th International Symposium on NBS in Neurosurgery and Neuromodulation“ in Berlin (2016):

Prediction of brain tumor regrowth in relation to motor areas mapped by nTMS

Tobias Laub, Nico Sollmann, Anna Kelm, Lucia Albers, Jan S Kirschke, Bernhard Meyer, Stephanie E Combs, Sandro M Krieg;

Präsentation auf der “68. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie“ in Magdeburg (2017):

Predicting brain tumor regrowth in relation to motor areas by navigated TMS and functional MRI

Tobias Laub, Nico Sollmann, Anna Kelm, Lucia Albers, Jan S Kirschke, Bernhard Meyer, Stephanie E Combs, Sandro M Krieg;

12.2 Fachartikel

Nico Sollmann, Tobias Laub, Anna Kelm, Lucia Albers, Jan S Kirschke, Stephanie E Combs, Bernhard Meyer, Sandro M Krieg;

Predicting brain tumor regrowth in relation to motor areas by functional brain mapping;

Neuro-Oncology Practice, Volume 5, Issue 2, 10 May 2018, Pages 82–95;