



Technische Universität München  
Fakultät für Medizin

**Risikofaktoren für  
präoperative epileptische Anfälle  
bei Glioblastoma multiforme**

Huong Ly Nham

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz:	apl. Prof. Dr. Stefan Thorban
Prüfer*innen der Dissertation:	1. apl. Prof. Dr. Jens Gempt 2. Priv.-Doz. Dr. Stefanie J. Bette

Die Dissertation wurde am 14.03.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.08.2022 angenommen.

## Abkürzungsverzeichnis

---

ADC	– apparent diffusion coefficient
cIMPACT	– Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy
CT	– Computertomographie
DTI	– Diffusion-Tensor-Imaging
EGFR	– epidermal growth factor receptor
FA	– Fraktionale Anisotropie
FLAIR	– fluid-attenuated inversion recovery
HE	– Hämatoxylin-Eosin
IQA	– Interquartilenabstand
IDH	– Isocitratdehydrogenase
MGMT	– O <sub>6</sub> -Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MPRage	– magnetization prepared rapid acquisition with gradient echoes
MRT	– Magnetresonanztomographie
NOS	– not otherwise specified
SE	– Spin Echo
TE	– Echozeit
TERT	– telomerase reverse transcriptase
TR	– Relaxationszeit
TTF	– Tumor Treating Fields
WHO	– World Health Organisation

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>1.</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1.	Gliome .....	1
1.2.	Glioblastoma multiforme.....	4
1.2.1.	Epidemiologie & Ätiologie .....	4
1.2.2.	Klinische Symptomatik .....	5
1.2.3.	Diagnostik.....	6
1.2.3.1.	Bildgebung .....	6
1.2.3.2.	Histopathologie.....	10
1.2.4.	Therapie.....	11
1.2.4.1.	Tumorspezifische Therapie .....	11
1.2.4.2.	Antikonvulsive Therapie .....	13
1.2.5.	Prognose .....	14
1.2.6.	Epilepsie bei Glioblastomen.....	15
<b>2.</b>	<b>Ziele der Arbeit.....</b>	<b>17</b>
<b>3.</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>19</b>
3.1.	Ethische Aspekte .....	19
3.2.	Studiengruppe .....	19
3.3.	Bildgebung.....	21
3.4.	Registrierung & Segmentierung .....	22
3.5.	Statistische Auswertung.....	24
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>25</b>
4.1.	Patienten- & Tumorcharakteristiken.....	25
4.2.	Tumorgröße .....	27
4.3.	Tumorlokalisation.....	28
4.4.	Bildeigenschaften in den FA- & ADC-Karten .....	30
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>34</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>44</b>
<b>7.</b>	<b>Literatur- und Quellenverzeichnis.....</b>	<b>46</b>
<b>8.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>53</b>
<b>9.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>54</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>55</b>

## 1. EINLEITUNG

---

Glioblastome sind die häufigsten malignen Hirntumoren des Erwachsenen (Ohgaki & Kleihues, 2013; Ostrom et al., 2019). Die Pathophysiologie dieser Erkrankung ist zum heutigen Zeitpunkt nur unzureichend geklärt, eine Heilung ist derzeit nicht möglich und die Prognose ist schlecht (Davis, Freels, Grutsch, Barlas, & Brem, 1998). Dies verdeutlicht die Relevanz der Forschung an diesem Krankheitsbild. Viele Hirntumoren werden durch das Auftreten von epileptischen Anfällen symptomatisch und es gibt bereits zahlreiche Studien, die eine Epilepsie bei Gliomen untersuchten. Es gibt Studien, die sich dabei auf anaplastische Gliome (Yang et al., 2014) konzentrieren oder auch Studien, die die antikonvulsive Therapie bei Hirntumoren untersuchen (Vecht & van Breemen, 2006). Die genauen Pathomechanismen der hirntumorassoziierten Epilepsie sind bisher aber noch nicht vollständig verstanden. Dies zu verstehen bildet die Grundlage für die Entwicklung neuer Therapieansätze und ist notwendig, da eine medikamentöse Anfallskontrolle bei Hirntumoren schwierig ist und eine tumorassoziierte Epilepsie die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigt (Englot, Berger, Barbaro, & Chang, 2012; Kerkhof et al., 2013; Lian, Engelsens, & Storstein, 2012; Yang et al., 2014).

---

### 1.1. GLIOME

---

Gliome sind hirneigene Tumoren und entstammen dem Neuroepithel (Ohgaki & Kleihues, 2005). Die Inzidenz war in den letzten Jahrzehnten ansteigend, wobei der Anteil der Glioblastome daran ebenfalls anstieg (Baldi, Huchet, Bauchet, & Loiseau, 2010; Ho et al., 2014). In Europa besteht eine Inzidenz von ca. 6 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Bei Hirntumoren wird zwischen primären und sekundären Hirntumoren unterschieden, die sich in ihrem Ursprungsgewebe unterscheiden. Primäre Hirntumoren sind Neoplasien, die aus den Zellen des Gehirns oder der Hirnhäute entstehen. Gliome stellen mit mehr als 70% den Großteil aller primären Hirntumore dar. (Ohgaki & Kleihues, 2005) Sekundäre Hirntumoren sind meist Hirnmetastasen mit Ursprung außerhalb des zentralen Nervensystems (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2019) und insgesamt deutlich häufiger als primäre Hirntumore (Vargo, 2017).

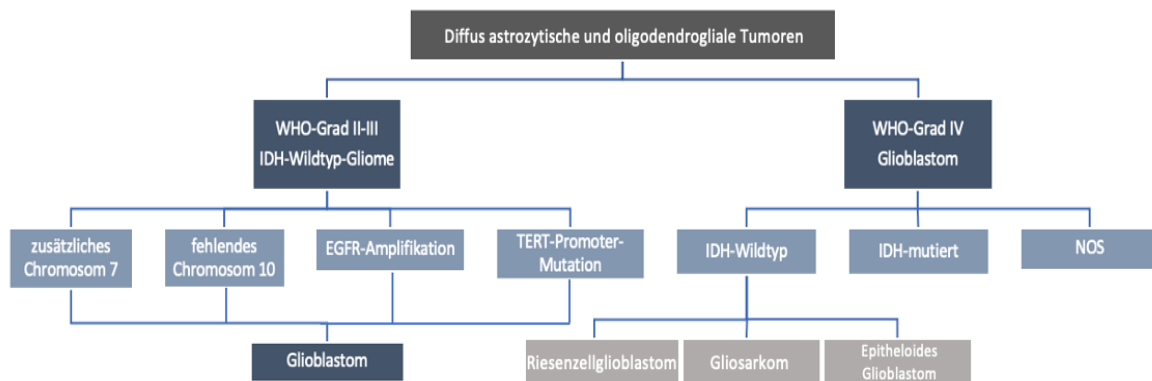
## WHO-Klassifikation von Hirntumoren

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat Hirntumoren in vier Grade eingeteilt, wobei sich die Malignität und somit auch die Prognose mit steigendem Grad verschlechtert. Glioblastome sind Tumore des WHO-Grades IV, gehören also dem WHO-Grad mit der schlechtesten Prognose an. (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2019; Louis et al., 2016; Robert & Sontheimer, 2014) Sie werden aktuell zum einen histomorphologisch und zum anderen seit 2016 erstmals auch molekulargenetisch definiert (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2019; Louis et al., 2007; Louis et al., 2016). Der WHO-Grad basiert auf histologischen Malignitätskriterien, wie z.B. Zellkernatypien, Nekrosen, Wachstumsmuster, dessen Invasivität und die mitotische Aktivität (Louis et al., 2016). Die WHO-Gradeinteilung wird zur Beurteilung der prognostizierten Überlebenszeit und Therapieplanung herangezogen (Robert & Sontheimer, 2014).

Die Tumoren des zentralen Nervensystems werden in unterschiedliche Tumorgruppen gegliedert. Glioblastome werden der Gruppe der diffus astrozytischen und oligodendroglialen Tumoren zugeordnet (Abbildung 1). Hierbei unterscheidet man die einzelnen Typen des Glioblastoms zunächst anhand des Isocitratdehydrogenase- (IDH-) Status. Man unterteilt die Tumoren in Glioblastome IDH-Wildtyp (keine IDH-Mutation) und IDH-mutiert sowie NOS (not otherwise specified). Die meisten Glioblastome (ca. 90%) sind jedoch vom IDH-Wildtyp. Das Vorkommen IDH-mutierter Glioblastome ist selten. Innerhalb der Wildtyp-Gruppe unterscheidet man drei Entitäten des Glioblastoms: das Riesenzellglioblastom, das Gliosarkom und das epitheloide Glioblastom. Ein Glioblastom, dessen IDH-Status nicht beurteilbar ist, wird als „Glioblastom, NOS“ eingestuft. (Louis et al., 2016)

Aufgrund der raschen Fortschritte bei molekularen Erkenntnissen über Tumore des zentralen Nervensystems wurde 2016 ein Konsortium (namens „Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy“ (cIMPACT)) gegründet, welches sich mit der Taxonomie dieser Tumore befasst, die jüngsten Fortschritte auf diesem Gebiet bewertet und dementsprechend praktische Empfehlungen bezüglich der Tumorklassifikation entwickelt. Im Rahmen der cIMPACT-Updates wurde somit zusätzlich empfohlen, diffuse astrozytäre IDH-Wildtyp-Gliome des WHO-Grades II oder III mit Nachweis eines zusätzlichen Chromosoms 7, eines fehlenden Chromosoms 10,

einer EGFR (epidermal growth factor receptor) -Amplifikation oder einer TERT (telomerase reverse transcriptase) -Promoter-Mutation ebenfalls als Glioblastome einzustufen. Somit sollen also Gliome, die histologisch zwar den Low-Grade-Gliomen zuzuordnen wären, molekulargenetisch jedoch Eigenschaften von Glioblastomen aufweisen, als Glioblastome klassifiziert werden. (Gonzalez Castro & Wesseling, 2021; Louis et al., 2020)



**Abbildung 1.** Einordnung des Glioblastoms in der WHO-Klassifikation. (basierend auf Gonzalez Castro & Wesseling, 2021; Louis et al., 2016; Louis et al., 2020) *WHO: world health organization, IDH: Isocitratdehydrogenase, NOS: not otherwise specified, EGFR: epithelial growth factor receptor, TERT: telomerase reverse transcriptase*

Die genetischen Abweichungen im Tumorgewebe bezeichnet man als molekulare Marker. Sie spielen u.a. eine entscheidende Rolle bei der Abschätzung der Prognose. Beispielsweise ist eine IDH-Mutation bei Astrozytomen mit einer besseren Prognose assoziiert. (Hartmann et al., 2009) Auch in der Diagnostik können molekulare Marker bereits entscheidend sein. So ist das Vorliegen einer 1p/19q-Kodeletion mittlerweile definierendes Merkmal von Oligodendrogliomen, auch unabhängig vom histologischen Phänotyp des Tumors (Louis et al., 2016). Während IDH1-Mutationen eine starke Assoziation mit Astrozytomen aufweisen, findet man IDH2-Mutationen überwiegend in oligodendroglialen Tumoren (Hartmann et al., 2009). Außerdem können auch therapeutische Erwartungshaltungen gegenüber einzelnen Therapieansätzen durch die molekularen Marker beeinflusst werden. So wird z.B. eine O<sub>6</sub>-Methylguanin-DNA-Methyltransferase- (MGMT-) Promoter-Hypermethylierung beim Glioblastom als positiver Prädiktor für das Ansprechen auf eine Chemotherapie mit Alkylanzien, wie z.B. dem häufig verwendeten Temozolomid, gesehen und resultiert in einer längeren Überlebenszeit (Hegi et al., 2005).

---

## 1.2. GLIOBLASTOMA MULTIFORME

---

### 1.2.1. EPIDEMIOLOGIE & ÄTIOLOGIE

---

Das Glioblastoma multiforme ist mit 57-70% der häufigste Hirntumor unter den Gliomen (Ohgaki & Kleihues, 2007; Ostrom et al., 2019; Yang et al., 2014). Das mittlere Erkrankungsalter des Glioblastoms liegt bei über 60 Jahren (Ostrom et al., 2019; Schlegel, 2011). Die Inzidenz nimmt mit steigendem Alter zu und liegt bei bis zu 5 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr, was mehr als einer Verdopplung seit 1995 entspricht (Ohgaki & Kleihues, 2005, 2013; Philips, Henshaw, Lamburn, & O'Carroll, 2018; Wöhrer et al., 2009). Die Häufigkeit des Glioblastoms ist geschlechtsspezifisch, denn Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Ostrom et al., 2019). Das Mann/Frau-Verhältnis variiert zwischen 1,28 bis 1,58 (Dolecek, Propp, Stroup, & Kruchko, 2012; Wöhrer et al., 2009).

Ca. 90% der Glioblastome entstehen im höheren Alter als primäres Glioblastom, welches üblicherweise dem IDH-Wildtyp angehört. Sie werden auch de-novo-Glioblastome genannt, da diese sich ohne klinischen oder histologischen Hinweis auf eine vorherige Läsion entwickeln (Louis et al., 2016; Ohgaki & Kleihues, 2005, 2007, 2013). Sekundäre Glioblastome (nur 5-10%), welche i.d.R. IDH-mutiert sind, entwickeln sich dagegen aus diffusen oder anaplastischen Astrozytomen, und treten überwiegend bei jüngeren Patienten auf (Louis et al., 2016; Ohgaki et al., 2004; Ohgaki & Kleihues, 2005, 2007, 2013). Beim primären Glioblastom liegt das Durchschnittsalter bei 62 Jahren, wohingegen das des sekundären Glioblastoms mit 45 Jahren deutlich darunter liegt (Ohgaki et al., 2004; Ohgaki & Kleihues, 2005, 2007, 2013).

Zwar ist es weitgehend nicht möglich, primäre von sekundären Glioblastomen histologisch zu unterscheiden, jedoch gibt es auf genetischer Ebene Unterschiede, die bei der Differenzierung hilfreich sein können. IDH1-Mutationen treten bei einem sekundären Glioblastom bei ca. 90% der Patienten auf, wohingegen sie beim primären Glioblastom kaum auftreten. Das Vorhandensein einer IDH1-Mutation kann demzufolge als molekularer Marker eines sekundären Glioblastoms gedeutet werden. (Bals et al., 2008; Nobusawa, Watanabe, Kleihues, & Ohgaki, 2009; Ohgaki & Kleihues, 2013; Watanabe, Nobusawa, Kleihues, & Ohgaki, 2009; H. Yan et al., 2009) Auffallend häufig treten IDH1-Mutationen bei jungen Patienten auf und sind außerdem mit einer besseren Überlebensrate assoziiert (Parsons et al., 2008). Es gibt Hinweise auf genetische Pfade, die die Entwicklung eines Glioblastoms begünstigen (Ohgaki et al., 2004; Ohgaki &

Kleihues, 2007, 2013). Genetische Krankheitsbilder, wie z.B. das Lynch- und Li-Faumeni-Syndrom, sind mit der Entstehung eines Glioblastoms assoziiert (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2019).

### **1.2.2. KLINISCHE SYMPTOMATIK**

---

Ein Glioblastom kann sich klinisch äußerst variabel präsentieren. Dies hängt primär von der Funktion des betroffenen Hirnareals ab und ist somit auch abhängig von der Tumorlokalisation. Man unterscheidet lagespezifische Symptome von allgemein unspezifischen Symptomen. Beispielsweise kann ein Tumor im lateralen Frontallappen eine Broca-Aphasie verursachen, wohingegen ein Tumor im Gyrus supramarginalis zu einer Wernicke-Aphasie oder ein Tumor im Gyrus praecentralis zu einer Hemiparese führen kann. (Röther, 2006)

Neben diesen lagespezifischen Symptomen können die Initialsymptome aber auch unspezifisch sein. Einige Patienten klagen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung über Kopfschmerzen, wobei die Mehrheit sie erst im Krankheitsverlauf entwickelt. Zusätzlich tritt bei ungefähr jedem zweiten Fall Übelkeit als häufiges Symptom auf. Übelkeit und Erbrechen können aus erhöhtem intrakraniell Druck resultieren, welcher z.B. durch eine tumorbedingte Liquorabflussstörung verursacht sein kann. (Röther, 2006) Durch ein typischerweise auftretendes perifokales Ödem kann eine Hirndrucksymptomatik mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen oder Vigilanzstörungen verstärkt werden. Außerdem können Veränderungen wie Leistungsminderung, Apathie, psychomotorische Verlangsamung, dementielle Entwicklung oder eine Wesensänderung auftreten. Diese sind jedoch meist eher subtil und werden oftmals erst im Nachhinein oder nur von den Mitmenschen wahrgenommen. (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2019; Röther, 2006)

Epileptische Anfälle sind ein sehr häufiges Initialsymptom bei Hirntumoren und können manchmal sogar das einzige Symptom des Tumors sein. Mit 60-85% treten sie bei Low-Grade-Gliomen zwar wesentlich häufiger als bei High-Grade-Gliomen auf, dennoch findet man epileptische Anfälle z.B. beim Glioblastom in 22-60% der Fälle. (Dührsen et al., 2019; Kerkhof & Vecht, 2013; Röther, 2006; Vecht, Kerkhof, & Duran-Pena, 2014)



### **1.2.3. DIAGNOSTIK**

---

#### **1.2.3.1. BILDGEBUNG**

In der Hirntumordiagnostik nimmt die Bildgebung eine zentrale Rolle ein. Die genaue Bestimmung der Tumorlokalisation und dessen Lagebeziehung zu anatomischen Strukturen ist für die Diagnostik und optimale Therapieplanung Grundvoraussetzung. Häufig – nämlich bei einem Drittel der Patienten – präsentiert sich ein Glioblastom in der Bildgebung durch multiple Tumorherde. (Lasocki, Gaillard, Tacey, Drummond, & Stuckey, 2016) Um das Risiko postoperativer Defizite zu minimieren, werden diverse prä- und intraoperative funktionelle Untersuchungsmethoden angewandt. Mithilfe dieser Methoden kann das Resektionsergebnis und somit auch die Gesamtüberlebenszeit deutlich verbessert werden (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2019; Senft, Bink, Heckelmann, Gasser, & Seifert, 2011). Nachfolgend werden die für unsere Studie relevanten Untersuchungsmethoden erläutert.

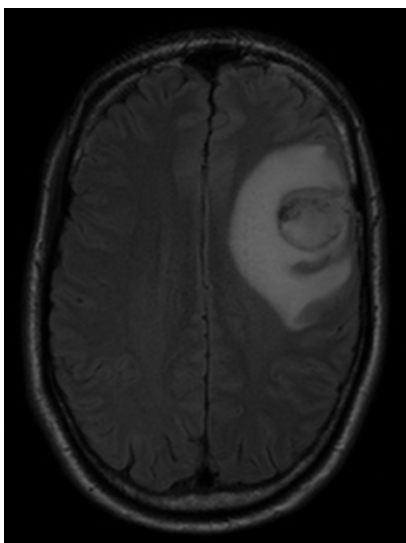
#### **Magnetresonanztomographie (MRT) & Computertomographie (CT)**

Die MRT spielt in der Hirntumordiagnostik die größte Rolle. Jedoch kann auch die CT vor allem in der Akutsituation eine Hilfe in der Differentialdiagnostik darstellen und ggf. Hinweise auf einen Hirntumor, wie das Glioblastom, liefern. Das wichtigste diagnostische Kriterium in der CT und MRT ist der Nachweis einer Raumforderung, die sich in der CT hypo- bis isodens darstellt, wohingegen sie in der T2-gewichteten MRT hyperintens erscheint. Weiteres Nachweiskriterium ist eine pathologisch veränderte Gewebetextur mit perifokalem Ödem. (Smirniotopoulos, Murphy, Rushing, Rees, & Schroeder, 2007; Villanueva-Meyer, Mabray, & Cha, 2017) Zur differentialdiagnostischen Einordnung der Hirntumoren liegt der Fokus u.a. auch auf dem Nachweis von Nekrosen, Hämorrhagien oder Zysten. Auch Eigenschaften wie Kalzifikationen oder eine Gefäßproliferation sind relevant. (Villanueva-Meyer et al., 2017; Wiestler et al., 2016) Um eine gestörte Blut-Hirn-Schranke oder eine Gefäßproliferation, welche in der Regel beim Glioblastom vorkommen, nachzuweisen, sollte jede CT- oder MRT-Untersuchung mit Kontrastmittel erfolgen (Smirniotopoulos et al., 2007), sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Eine Kontrastmittelanreicherung ist Zeichen einer Neoangiogenese (Röther, 2006). Sonstige Malignitätskriterien in der Bildgebung sind eine unregelmäßige Begrenzung, infiltratives Tumorwachstum und eine

Infiltration physiologischer Blutgefäße oder der Liquorräume. Typisch für ein Glioblastom ist eine Raumforderung mit girlandenförmiger Kontrastmittelaufnahme mit zentraler Nekrose, welche von einem Ödem umgeben ist. (Bette, Barz, et al., 2018; Rees, Smirniotopoulos, Jones, & Wong, 1996; Smirniotopoulos et al., 2007)

### **FLAIR- (fluid-attenuated inversion recovery-) Sequenz**

Die FLAIR-Sequenz ist eine T2-MRT-Sequenz. In der T2-Wichtung einer MRT erscheinen Flüssigkeiten hyperintens. T2-gewichtete Bilder sind demzufolge gut geeignet, um beispielsweise Ödeme, Ergüsse, Zysten oder die Liquorräume darzustellen. In der FLAIR-Sequenz wird das Signal von Liquor unterdrückt. Dadurch erscheint der Liquor hypointens im MRT-Bild. Um freie Flüssigkeiten von gewebsgebundener Flüssigkeit (wie z.B. bei einem Ödem) zu unterscheiden, ist die FLAIR-Sequenz deshalb gut geeignet. Beispielsweise kann bei paraventriculären Läsionen eine Unterscheidung zu den physiologischen Liquorräumen normalerweise schwierig sein. Durch eine Unterdrückung der Signale des Liquors wird die Differenzierung zwischen peritumoralem Ödem und der Tumormasse erleichtert. (Barajas et al., 2013; Ginsberg, Fuller, Hashmi, Leeds, & Schomer, 1998; Smirniotopoulos et al., 2007; Wen & Marks, 2002) Bei Vorhandensein multipler Tumorherde können auch Verbindungen dieser Läsionen durch die FLAIR-Sequenz dargestellt werden und somit für die Therapieplanung hilfreich sein (Lasocki et al., 2016).

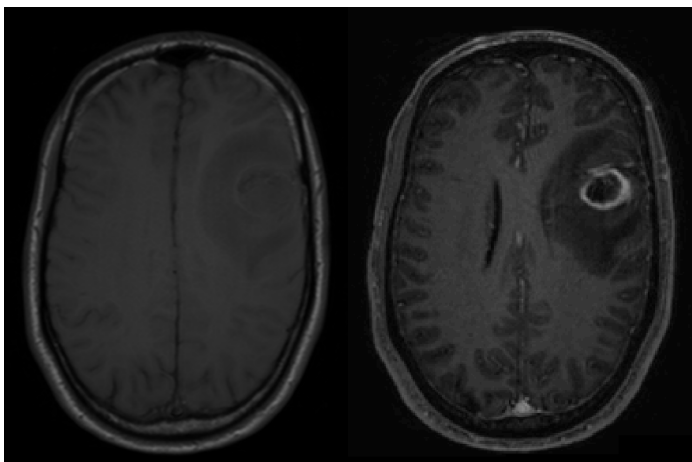


**Abbildung 2.** MRT-Bild eines Patienten mit Glioblastom in FLAIR-Sequenz.  
*MRT: Magnetresonanztomographie, FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery*

### T1 - / + Kontrastmittel (KM)

Gewebe kann durch zwei verschiedene Relaxationszeiten unterschieden werden – T1 und T2. Beide Wichtungen gehören zum Standard der MRT. In der MRT werden Protonen, die in einem B0-Magnetfeld ausgerichtet sind, durch einen hochfrequenten Puls angeregt und so in die Querebene gebracht, sog. Spins. Danach gleichen sie sich wieder dem ursprünglichen B0-Gleichgewicht des externen Magnetfeldes an. In unterschiedlichen Geweben geschieht dieser Vorgang unterschiedlich schnell. Diese Zeit spiegelt sich im T1 eines Gewebes, auch longitudinale Relaxationszeit genannt, wider. (Pooley, 2005) Fettgewebe benötigt für die Ausrichtung in die ursprüngliche B0-Position nur kurze Zeit und erscheint deshalb im T1-gewichteten MRT-Bild hyperintens. Dagegen dauert die Neuausrichtung der Längsmagnetisierung bei Wasser länger, weshalb das Signal niedriger ist und es somit hypointens erscheint (Bitar et al., 2006).

T1- Sequenzen liefern den besten Kontrast für paramagnetische Kontrastmittel. Darunter zählen z.B. gadoliniumhaltige Kontrastmittel wie „Magnograf“, das in den bildgebenden Verfahren unserer Studienpatienten verwendet wurde. Es ist ein nichttoxisches Kontrastmittel, das während des Scans intravenös injiziert wird und die Signalintensität verändert. T1 wird verkürzt und somit erscheint Gadolinium im T1-gewichteten Bild hyperintens. Durch Gadolinium verstärkte Bilder eignen sich gut zur Beurteilung von Gefäßstrukturen und der Blut-Hirn-Schranke. Generell ist die T1-Wichtung für die Darstellung der physiologischen Anatomie und Hervorhebung von Pathologien durch gadoliniumhaltiges Kontrastmittel sehr gut geeignet (Bitar et al., 2006; Damadian, 1971).



**Abbildung 3.** T1-gewichtete MRT-Sequenz eines Glioblastompatienten ohne (links) und mit (rechts) Kontrastmittel.

*MRT: Magnetresonanztomographie*

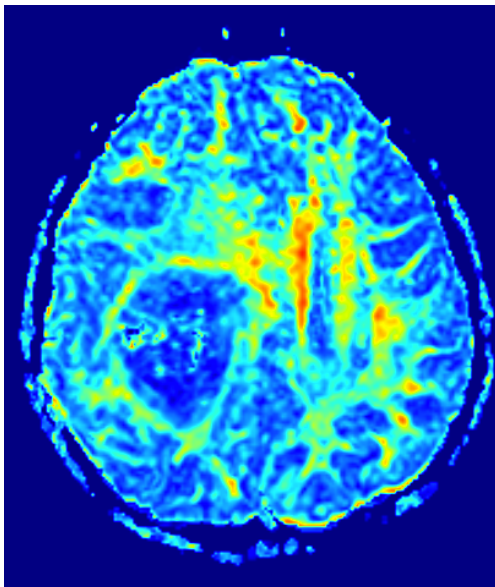
### **Diffusions-Tensor-Imaging (DTI)**

Für die OP-Planung kann außerdem eine besondere Sequenz der MRT verwendet werden, die DTI-MRT (Berberat, McNamara, Remonda, Bodis, & Rogers, 2014). Hier werden Bewegungen der Wasserstoffteilchen dreidimensional entlang der Nervenfasersätze registriert und mithilfe einer speziellen Software als sog. Tensoren dargestellt und miteinander verbunden. So können Nervenfaserbahnen des Gehirns erkannt und farblich im MRT-Datensatz dargestellt werden. Die Relation des Tumors zu eloquenten Hirnarealen bzw. den davon abgehenden Faserbahnen, wie z.B. Pyramidenbahn, Sehbahn oder für die Sprachproduktion relevante Bahnen, kann dadurch virtuell beurteilt werden. (Raffa, Quattropiani, & Germanò, 2019) Außerdem kann mithilfe von DTI das Ausmaß der Tumorausbreitung über das kontrastmittelaufnehmende Areal hinaus beurteilt werden. Dies kann zur Planung des Zielvolumens bei einer Strahlentherapie als Hilfsmittel genutzt werden (Berberat et al., 2014; Jena et al., 2005; Price et al., 2006).

Diffusion wird durch die Brown'sche Molekularbewegung bedingt und beschreibt den passiv ablaufenden Vorgang, der stattfindet, wenn zwei unterschiedliche Stoffe sich vermischen. Dieser Vorgang führt durch die freie Bewegung aller Teilchen zu einem Konzentrationsausgleich. Die Teilchen bewegen sich hierbei zufällig und ungerichtet im Raum. (Misaki et al., 2004; Salama et al., 2017) Die Diffusion der Wasserstoffteilchen, die die Grundlage der DTI bildet, ist in vivo jedoch gerichtet aufgrund von mikrostrukturellen Barrieren im Gewebe, die eine freie Diffusion in alle Richtungen verhindern (Beppu et al., 2003; Beppu et al., 2005). Nervenfaserbahnen, Zellmembranen oder Kapillargefäße können beispielsweise solche Hindernisse darstellen. Als Maß einer solchen Richtungsweisung der Diffusion der Wasserstoffteilchen kann die fraktionale Anisotropie (FA) gemessen werden. Die FA ist ein einheitsloser Wert zwischen 0 und 1, der Auskunft über die Richtungseinschränkung der Diffusion gibt. Je höher die FA ist, desto gerichteter ist die Diffusion (Misaki et al., 2004; Salama et al., 2017); im freien Wasser ist der FA-Wert dagegen praktisch 0. Die FA kann durch eine DTI-MRT ermittelt werden. Die präoperativ gemessene FA kann als Indikator für die Zelldichte verwendet werden und so Auskunft über die proliferative Aktivität des Gewebes geben. (Beppu et al., 2005) Sowohl DTI als auch die daraus ermittelte FA können zur Differenzierung zwischen Glioblastomen und Hirnmetastasen genutzt werden, da Glioblastome höhere

FA-Werte in den kontrastmittelaufnehmenden Tumorbereichen haben als Hirnmetastasen (Bette et al., 2016; Byrnes, Barrick, Bell, & Clark, 2011).

Ebenfalls hilfreich zur Differenzierung von Hirntumoren kann der ADC (apparent diffusion coefficient) sein (Anwar et al., 2019). Dieser quantifiziert die richtungsunabhängige Ausbreitung der Wassermoleküle in Geweben, welche man scheinbare Diffusion nennt (Essig, Giesel, Stieltjes, & Weber, 2007). Hier ist die gemessene Signalintensität umso stärker, je mehr Molekularbewegung und demzufolge auch mehr Diffusion stattfindet. In der MRT bezieht sich der ADC immer auf ein Voxel. Durch die gleichzeitige Darstellung der ADC-Werte aller Voxel können ADC-Karten generiert werden und so kann die Verteilung der unterschiedlichen Diffusionswerte einer Schicht beurteilt werden. (Huisman, 2003)

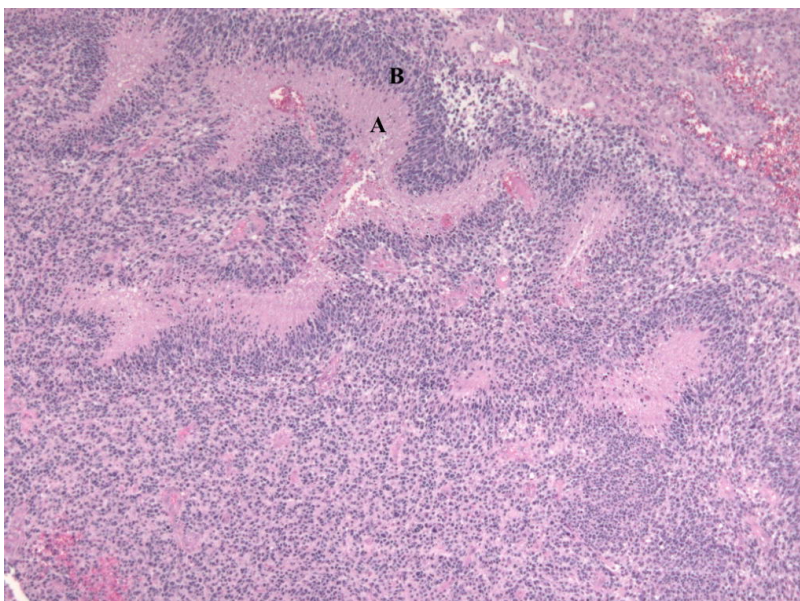


**Abbildung 4.** FA-Karte eines Patienten mit Glioblastom.  
*FA: Fraktionale Anisotropie*

#### 1.2.3.2. HISTOPATHOLOGIE

Nach erfolgter Bildgebung ist eine histologische Bestätigung zur Diagnosesicherung obligat. Das hierfür nötige Material wird operativ entweder durch eine (stereotaktische) Biopsie oder Resektion gewonnen (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2019). Die durch die WHO festgelegten histologischen Kriterien zur Diagnose eines Glioblastoms beinhalten u.a. Zellkernatypien, Zellpleomorphismus und mitotische Aktivität. Auch eine Gefäßthrombose, Mikrovaskularisierung und Nekrose stellen diagnostische Kriterien dar. (Komori, 2017;

Ohgaki & Kleihues, 2013; Rees et al., 1996; Villanueva-Meyer et al., 2017) Typischerweise sind die nekrotischen Areale von Tumorzellen umgeben, die durch ihre palisadenartige Anordnung auffallen (Rees et al., 1996; Rong, Durden, Van Meir, & Brat, 2006). Außerdem gibt es molekulare Marker, die für die Tumorklassifikation und die Prognoseschätzung eine Rolle spielen und deshalb in der histopathologischen Diagnostik verwendet werden. Hier sind v.a. die IDH-Mutationen hervorzuheben. IDH1-Mutationen werden als Marker eines sekundären Glioblastoms genutzt, da sie hier besonders häufig auftreten (Parsons et al., 2008).



**Abbildung 5.** Histologisches Präparat eines Glioblastoms in HE-Färbung. (modifiziert nach Jensflorian, 2010)  
(A) Zentrale Nekrose umgeben von (B) palisadenartig angeordneten Tumorzellen  
HE-Färbung: Hämatoxylin-Eosin-Färbung

## 1.2.4. THERAPIE

---

### 1.2.4.1. TUMORSPEZIFISCHE THERAPIE

Für Glioblastome gibt es keine anerkannten Präventions- oder Früherkennungsmaßnahmen. Die derzeitige Standardtherapie eines Glioblastoms folgt dem Stupp-Protokoll, bei dem es sich um ein multimodales Therapiekonzept aus chirurgischem Eingriff und adjuvanter Radio- und Chemotherapie mit Temozolomid handelt. (Stupp et al., 2005)

### **Chirurgische Tumorresektion**

Während WHO-Grad I-Gliome noch mit einer alleinigen chirurgischen Therapie geheilt werden können, kann ab WHO-Grad II ggf. zwar eine makroskopisch vollständige, jedoch keine kurative Resektion mehr erlangt werden (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2019). Der intraoperative Einsatz von 5-Aminolaevulinsäure, die das Tumorgewebe unter fluoreszierendem Licht verfärbt, kann sehr hilfreich sein. Mithilfe dieser Technik kann das Tumorgewebe vom gesunden Hirngewebe abgegrenzt werden und so nachweislich das Resektionsergebnis verbessert werden (Stummer et al., 2006; Stummer et al., 2008). Das Ausmaß der Resektion im Sinne des postoperativen Tumolvolumens ist für den Patienten prognosebestimmend (Bette, Barz, et al., 2018).

### **Radiochemotherapie**

Bei unter 70-jährigen Patienten soll die maximale Resektion des kontrastmittelaufnehmenden Tumors angestrebt werden. Sollte der Tumor inoperabel sein, wird zunächst eine diagnostische Biopsie durchgeführt. Als Nächstes folgt die kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid. (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2019; Ohgaki & Kleihues, 2005; Stupp et al., 2005; Stupp & Weber, 2005) Patienten mit methyliertem MGMT-Promoter zeigen ein besseres Ansprechen auf Temozolomid (Stupp et al., 2009). Außerdem kann eine zusätzliche Behandlung mit Tumor Treating Fields unabhängig vom Methylierungsstatus des MGMT-Promoters in Erwägung gezogen werden, da dies zu einer verlängerten Überlebenszeit führen kann (Stupp et al., 2017).

Bei über 70-jährigen Patienten mit gutem Allgemeinzustand ist die Therapieempfehlung abhängig vom Methylierungsstatus des MGMT-Promoters. Bei methyliertem MGMT-Promoter wird die kombinierte Radiochemotherapie mit begleitendem und adjuvantem Temozolomid empfohlen. Sollten Kontraindikationen gegen eine kombinierte Radiochemotherapie vorliegen, kann eine alleinige Chemotherapie mit Temozolomid über sechs Monate durchgeführt werden. (Wick et al., 2012) Bei unmethyliertem MGMT-Promoter wird eine alleinige Strahlentherapie empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2019; Malmström et al., 2012; Roa et al., 2004; Wick et al., 2012).

### **Tumor Treating Fields (TTF)**

Eine weitere neue therapeutische Methode zur Tumorbehandlung sind TTF. Diese wirken nicht-invasiv, indem sie elektrische Felder niedriger Intensität mit mittleren Frequenzen auf die vom Tumor betroffene Region durch den Schädel für mindestens 18 Stunden pro Tag senden. (Stupp et al., 2012) Dadurch soll eine Störung der Mitose hervorgerufen werden, welche den Zellzyklus zum Stillstand bringen und somit zur Apoptose und letzten Endes zur Hemmung des Tumorwachstums führen soll (Zhu & Zhu, 2017). Erstmals wurden TTF (NovoTTF-100A-System bzw. Optune als erstes Modell) im Jahre 2011 zur Behandlung von Glioblastomrezidiven zugelassen. Nach zahlreichen vielversprechenden Studienergebnissen folgte im Oktober 2015 auch die Zulassung zur Behandlung von neudiagnostizierten Glioblastomen. Eine randomisierte Studie von Stupp et al. zeigte, dass die Behandlung mit TTF zusätzlich zur Erhaltungstherapie mit Temozolomid einen signifikanten Vorteil (je im Vergleich zur alleinigen Erhaltungstherapie mit Temozolomid) im Sinne eines verlängerten progressionsfreien Überlebens von 6,7 Monaten bzw. ein verlängertes Gesamtüberleben von 20,9 Monaten bringen kann. (Stupp et al., 2017) Auch weitere Studien zeigten vielversprechende Ergebnisse durch die Therapieerweiterung mit TTF (Institute for & Efficiency in Health, 2019; Jin et al., 2021; Marenco-Hillebrand et al., 2020).

#### **1.2.4.2. ANTIKONVULSIVE THERAPIE**

Treten epileptische Anfälle auf, so ist eine antikonvulsive Therapie indiziert. Da man Interaktionen zwischen den antiepileptischen Medikamenten und den Chemotherapeutika befürchtet, werden enzyminduzierende Antikonvulsiva gemieden (van Breemen, Wilms, & Vecht, 2007). Es werden Medikamente wie Levetiracetam, Lamotrigin, Valproat oder Topiramamat eingesetzt (Pruitt, 2015; van Breemen et al., 2007), jedoch ist eine tumorassoziierte Epilepsie oft therapierefraktär (Erturk Cetin, Isler, Uzan, & Ozkara, 2017; van Breemen et al., 2007). Als Mittel der Wahl wird Valproat eingesetzt, da es einzelne Berichte eines verlängerten Überlebens unter Valproattherapie gibt (Weller et al., 2011). Eine prophylaktische Behandlung mit Antikonvulsiva vor Auftreten eines Anfalles ist jedoch nicht empfohlen (Glantz et al., 2000; Lee et al., 2010; van Breemen et al., 2007; Vecht & van Breemen, 2006). Entscheidend für die Anfallskontrolle ist eine maximale Tumorresektion (Erturk Cetin et al., 2017; Vecht & van Breemen, 2006), da sie in 85% aller Fälle zur Anfallsfreiheit führt (Röther, 2006).



### 1.2.5. PROGNOSE

---

Nach Diagnose eines Glioblastoms ist ein schnelles Handeln von großer Bedeutung, da die mittlere Überlebenszeit ohne jegliche Therapie nur wenige Wochen bis Monate beträgt. Die alleinige Tumorresektion ohne weitere Nachbehandlung führt zu einer mittleren Überlebenszeit von nur 3-6 Monaten. (Davis et al., 1998; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2019) Eine alleinige postoperative Strahlentherapie verlängert die Überlebenszeit auf 12,1 Monate (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2019; Stupp et al., 2005). Die heutige Standardtherapie nach Stupp-Schema führt zu einer Verlängerung der mittleren Überlebenszeit auf 14,6 Monate (Stupp et al., 2005). Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 6,8-7,2% bleibt die Prognose jedoch sehr schlecht (Adegboyega et al., 2021; Wu et al., 2021).

Zur Beurteilung der prognostizierten Überlebenszeit werden sowohl die WHO-Klassifikation als auch Faktoren wie der allgemeine Gesundheitszustand und das Alter des Patienten, die Lokalisation und Größe des Tumors und das Kontrastmittelverhalten in der Bildgebung herangezogen (Louis et al., 2016; Ohgaki & Kleihues, 2005; J. L. Yan et al., 2017). Auch das Geschlecht und bestimmte Faktoren der Strahlentherapie, wie Dosis, Dauer und Wartezeit, beeinflussen die Prognose der Patienten (Caloglu et al., 2009). Besonders entscheidend ist jedoch das Ausmaß der Tumorresektion, das mithilfe des Tumorresidualvolumens beurteilt werden kann (Bette, Barz, et al., 2018; Bette, Meyer, & Gempt, 2018).

Die Prognose der Glioblastompatienten ist zusätzlich von molekulargenetischen Faktoren wie dem Status der MGMT-Promoter-Methylierung abhängig. Die MGMT repariert DNA-Schäden. Ist der Promoter dieses Enzyms methyliert, führt dies zur Hemmung dieses DNA-Reparaturmechanismus, sodass die durch eine Radiochemotherapie verursachten DNA-Schäden in Tumorzellen nicht mehr repariert werden können. Deshalb sprechen Patienten mit MGMT-Methylierung besser auf eine Chemo- und Strahlentherapie an. (Stupp et al., 2009) Eine MGMT-Promoter-Methylierung ist folglich prognostisch günstig und verlängert die prognostizierte Überlebenszeit von 14,6 auf 23 Monate (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2019; Hegi et al., 2005; Stummer et al., 2008; Stupp et al., 2009; van den Bent, Smits, Kros, &

Chang, 2017). Außerdem gibt es laut aktueller Studien Hinweise, dass die Gesamtüberlebenszeit bei Glioblastompatienten mit methyliertem MGMT-Promoter durch die Hinzunahme eines weiteren Alkylanz wie Lomustin signifikant verbessert werden könnte, nämlich von 31,4 Monaten bei alleiniger Temozolomid-Radiochemotherapie auf 48,1 Monate bei Lomustin-Temozolomid-Radiochemotherapie (Herrlinger et al., 2019). Auch das Vorhandensein von IDH1-Mutationen ist prognostisch günstig, da diese mit einer höheren Überlebensrate assoziiert sind (Balss et al., 2008; Nobusawa et al., 2009; Ohgaki & Kleihues, 2013; Parsons et al., 2008; Watanabe et al., 2009; H. Yan et al., 2009).

### **1.2.6. EPILEPSIE BEI GLIOBLASTOMEN**

---

Epileptische Anfälle sind ein sehr häufiges Initialsymptom bei Hirntumoren. Sie treten bei ungefähr einem Drittel der Patienten mit primärem Hirntumor auf, wobei langsam progrediente Tumoren öfter zu Anfällen führen als schnell wachsende Hirntumoren wie Glioblastome (Henker, Kriesen, et al., 2019). Schnellwachsende, v.a. in tieferen Strukturen sitzende High-Grade-Gliome, werden häufig durch andere Symptome auffällig (Lee et al., 2010). Dennoch treten bei bis zu 60% der Patienten mit einem Glioblastom epileptische Anfälle auf (Dührsen et al., 2019; Kerkhof & Vecht, 2013; Röther, 2006; Vecht et al., 2014). Viele tumorbedingte Anfälle können einem bestimmten Anfallstyp zugeordnet werden. 30-70% aller Hirntumore führen zu fokalen oder fokal beginnenden Anfällen, die sekundär generalisieren (Shamji, Fric-Shamji, & Benoit, 2009; Vecht & van Breemen, 2006).

Die Anfallshäufigkeit ist abhängig von der Tumorlokalisation. Eine erhöhte Anfallsbereitschaft liegt v.a. bei Tumoren des Frontal- und Temporallappens und bei kortextnahen Tumoren vor (Röther, 2006; van Breemen et al., 2007). Glioblastome, die über den Balken in beide Großhirnhemisphären wachsen, sog. Schmetterlingsgliome, präsentieren sich seltener mit epileptischen Anfällen (Lee et al., 2010).

Hinsichtlich der Tumorgröße und der Eigenschaften der Tumornekrose unterscheiden sich Glioblastome mit und ohne epileptische Anfälle. Glioblastome mit epileptischen Anfällen haben ein kleineres Tumolvolumen als Glioblastome mit anderen neurologischen Symptomen (Lee et al., 2010). Die Größe und das Ausmaß der Tumornekrose sind kleiner bei Glioblastomen mit epileptischen Anfällen, vermutlich da diese sich meist früher klinisch manifestieren (Henker, Hiepel, et al., 2019). Aufgrund

des vermehrten Auftretens bei Low-Grade-Gliomen und der Assoziation mit einer kleineren Tumorgröße bei Glioblastomen werden epileptische Anfälle beim Hirntumor im Allgemeinen als prognostisch günstig betrachtet (Lee et al., 2010).

Die Pathomechanismen der tumorassoziierten Epilepsie sind bisher nur ansatzweise verstanden. Es wird angenommen, dass die Produktion und Freisetzung von Glutamat aus den Glioblastomzellen einen großen Einfluss auf die Entstehung von epileptischen Anfällen hat bzw. diese sogar durch Glutamat getriggert werden (Choi, Stradmann-Bellinghausen, Yakubov, Savaskan, & Regnier-Vigouroux, 2015). Eine exzessive Glutamatausschüttung führt zur Aktivierung der Glutamatrezeptoren, wodurch das Wachstum des Glioms, der Zelltod und eine epileptische Aktivität induziert werden (Huberfeld & Vecht, 2016). Erforschte Pathomechanismen beinhalten Theorien über einen pathologischen Metabolismus in der Tumorregion, einen veränderten pH-Wert, immunologische Aktivitäten, veränderte peritumorale Aminosäuren oder neuronale Enzym- oder Proteinexpression (Schaller & Ruegg, 2003).

Durch spezielle Proteine wird der Zugang der antiepileptischen Wirkstoffe ins Gehirnparenchym verhindert, was dazu führt, dass die tumorassoziierten Anfälle oftmals resistent gegenüber einer medikamentösen Behandlung sind (van Breemen et al., 2007). Eine frühe operative Intervention und die komplette Tumorresektion stellen wichtige Faktoren zum Erreichen der Anfallsfreiheit dar (Englot, Berger, Barbaro, et al., 2012).

## 2. ZIELE DER ARBEIT

---

Wird eine Therapieentscheidung gefällt, so ist vorerst ein Abwägen der Nutzen und Risiken der verschiedenen Therapieoptionen für den Patienten notwendig. Hierbei sind sowohl das Alter als auch der allgemeine und neurologische Zustand des Patienten zu beachten. Epileptische Anfälle sind ein häufiges Symptom bei Hirntumoren. Bisherige Studien zu Epilepsie bei Hirntumoren konzentrierten sich vorwiegend auf Hirntumoren im Allgemeinen oder oftmals nur auf Low-Grade-Gliome. Auch wenn sie hier bei Weitem häufiger vorkommen, äußern sich dennoch bis zu 60% der Glioblastome u.a. durch epileptische Anfälle. (Dührsen et al., 2019; Kerkhof & Vecht, 2013; Lian et al., 2012; Vecht et al., 2014) Bisher sind tumorassoziierte Epilepsien medikamentös nur schwer therapierbar oder gar resistent gegenüber medikamentösen Therapieversuchen (Erturk Cetin et al., 2017; Kerkhof & Vecht, 2013; van Breemen et al., 2007). Meist führt nur die chirurgische Tumorresektion zur Anfallsfreiheit (Englot, Berger, Chang, & Garcia, 2012). Jedoch ist die kurative Resektion eines Glioblastoms vor allem durch das infiltrative Wachstum nicht möglich. Das Leben der Betroffenen wird dadurch in hohem Maße beeinträchtigt. (Englot, Berger, Barbaro, et al., 2012; Yang et al., 2014) Aufgrund der schlechten Prognose von Glioblastomen und dem häufigen Auftreten von tumorbedingten epileptischen Anfällen ist es von großer Bedeutung, die Pathomechanismen dieser Erkrankung und deren Zusammenhänge zu den epileptischen Anfällen zu untersuchen und zu verstehen (Dührsen et al., 2019; Kerkhof & Vecht, 2013; Röther, 2006; Stupp et al., 2005; Vecht et al., 2014).

Folgende Hypothesen wurden als Basis unserer Studie aufgestellt und untersucht:

### 1. **Glioblastome mit und ohne präoperative epileptische Anfälle unterscheiden sich in ihrer Größe.**

Die Inzidenz von epileptischen Anfällen vor Diagnose eines Hirntumors ist u.a. abhängig von der Tumorgöße (Skardelly et al., 2015). In der Studie von Skardelly et al. wurde beobachtet, dass ein Tumolvolumen  $< 64\text{cm}^3$  einen Hauptrisikofaktor für das Auftreten von präoperativen epileptischen Anfällen darstellt. In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass Hirntumoren mit und ohne Epilepsie sich in ihrer Größe unterscheiden. Bereits bekannt ist, dass Low-Grade-Gliome mit epileptischen Anfällen größer sind, wohingegen High-Grade-Gliome mit Anfällen kleiner sind (Lee et al., 2010).

Die Ergebnisse der vorherigen Studien lassen uns vermuten, dass Glioblastome mit und ohne tumorassoziierte Epilepsie sich in ihrer Größe unterscheiden.

## **2. Glioblastome mit und ohne präoperative epileptische Anfälle treten jeweils in unterschiedlichen Lokalisationen bevorzugt auf.**

Das Auftreten von epileptischen Anfällen bei Hirntumoren ist abhängig von der Tumorlokalisierung, die den Pathomechanismus der Anfälle wahrscheinlich beeinflusst (Skardelly et al., 2015; van Breemen et al., 2007). Eine Studie von Van Breemen et al. hebt eine kortikale Lage des Tumors als Hauptprädiktionsfaktor für epileptische Anfälle hervor. Außerdem werden epileptische Anfälle häufiger bei Tumorlokalisationen im Frontal-/Temporal- und Parietallappen beobachtet. (van Breemen et al., 2007) Bisherige Studien untersuchten hauptsächlich Hirntumoren im Allgemeinen oder Low-Grade-Gliome. Zu Glioblastomen und genaueren Lokalisationsunterschieden gibt es bisher jedoch wenig Erkenntnisse.

## **3. Glioblastome mit und ohne präoperative epileptische Anfälle unterscheiden sich in Strukturmerkmalen, die mithilfe der DTI erkannt werden können.**

Eine Studie von Beppu et al. thematisierte bereits den Nutzen einer Messung der FA durch eine DTI-MRT bei astrozytischen Tumoren (Beppu et al., 2003). Hier wurde gezeigt, dass das Tumorgewebe kleinere FA-Werte aufweist und folglich die FA-Messung durch DTI eine Aussage über histologische Merkmale wie Zellularität, Vaskularität und die Faserstruktur von Astrozytomen erlaubt. Eine Fallstudie von Misaki et al. bestätigte den bedeutsamen Nutzen der FA-Messung zur Differentialdiagnostik (Misaki et al., 2004). Da die FA scheinbar vom Tumor verändert wird, kommen wir zu der Annahme, dass strukturelle Unterschiede vorliegen müssen, welche wiederum das Auftreten von epileptischen Anfällen beeinflussen.

### **3. MATERIAL UND METHODEN**

---

#### **3.1. ETHISCHE ASPEKTE**

---

Die Ethikkommission des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München hat diese Studie gemäß den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki von 1964 und deren Erneuerungen von Tokio (1975) und Hongkong (1989) geprüft und genehmigt (General Assembly of the World Medical, 2014). Für diese retrospektive Studie war eine schriftliche Einwilligung der Patienten laut Ethikkommission nicht erforderlich. Die MRT-Untersuchung wurde nach schriftlicher und mündlicher Einwilligung der Patienten im Rahmen der klinischen Routine, und nicht im Rahmen der Studie, durchgeführt.

#### **3.2. STUDIENGRUPPE**

---

Für die Zusammenstellung der Studiengruppe wurde die lokale Datenbank des Neuro-Kopf-Zentrums des Klinikums rechts der Isar in München nach spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien gefiltert. Der untersuchte Zeitraum befand sich zwischen 01/2010 und 12/2015. In diesem Zeitraum wurden 260 Patienten mit einem GBM diagnostiziert und anschließend operiert. Bei 212 Patienten handelte es sich dabei um eine Erstdiagnose. Die Bildgebung der Patienten wurde ausschließlich im Klinikum rechts der Isar in München durchgeführt. Aus der Studie ausgeschlossen wurden 40 Patienten aufgrund der fehlenden Rohdaten der DTI und 12 weitere Patienten aufgrund fehlender FLAIR- oder T1-Sequenzen nach Kontrastmittelgabe. Dies ergab eine Gruppe bestehend aus insgesamt 160 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden.

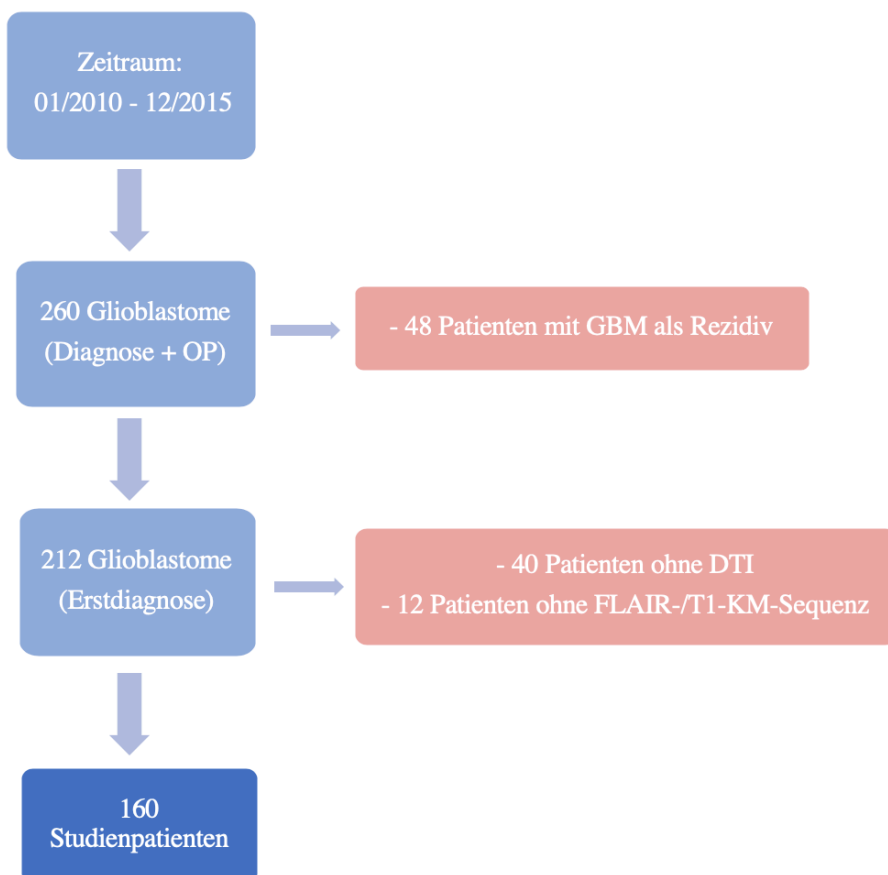
Bei allen Studienpatienten lagen die für uns relevanten klinischen Daten vollständig vor. Darunter zählten u.a. das Alter und das Geschlecht des Patienten. Außerdem lagen uns Informationen über das Vorhandensein einer tumorassoziierten Epilepsie vor. Die klinischen Daten wurden von qualifizierten Neurochirurgen erfasst.

**Einschlusskriterien im Überblick:**

- Erstdiagnose eines GBM (WHO-Grad IV)
- Präoperatives Stadium
- Diagnose und OP zwischen 01/2010 und 12/2015
- Vorhandensein folgender präoperativer MRT-Sequenzen: FLAIR, T1 mit und ohne Kontrastmittel, DTI
- keine Strahlen- oder Chemotherapie vor Durchführung der Bildgebung
- histologisch gesichertes Glioblastom (WHO-Grad IV)

**Ausschlusskriterien:**

- Fehlen suffizienter klinischer Daten und Angaben zur Epilepsie
- andere Diagnose als Glioblastom
- Insuffiziente Bildgebung



**Abbildung 6.** Patientenauswahl.

*GBM: Glioblastom, DTI: diffusion tensor imaging, FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery, T1-KM: T1-gewichtete Aufnahme mit Kontrastmittel*

---

### 3.3. BILDGEBUNG

---

Die MRT wurde von einem der Modelle Philips Achieva, Philips Ingenia (Philips Medical Systems, The Netherlands B.V.) oder Siemens Verio (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit 3 Tesla durchgeführt. Sowohl T1-gewichtete Aufnahmen vor und nach Kontrastmittelgabe (MPRage (magnetization prepared rapid acquisition with gradient echoes), 1mm, isotrop), FLAIR-Aufnahmen als auch DTI lagen bei allen Studienpatienten vor. Es sei zu erwähnen, dass nicht jede folgend genannte Sequenz bei jedem Patienten vorlag, sondern jeweils nur mindestens eine FLAIR-Sequenz (2D oder 3D), DTI (mit 6 oder 15 Richtungen) und T1-gewichtete Aufnahme mit und ohne KM vorhanden war.

Mit dem Gerät Philips Achieva wurden sechs verschiedene Sequenzen aufgezeichnet, die für unsere Studie genutzt wurden: 2D FLAIR (Acquisition Time (AT) 3:00min, Relaxation Time (TR) 12000ms, Echo Time (TE) 140ms, Spatial Resolution  $0,45 \times 0,45 \times 4 \text{mm}^3$ ), 3D FLAIR (AT 4:52min, TR 4800ms, TE 278ms, Spatial Resolution  $1,04 \times 1,04 \times 1,12 \text{mm}^3$ ), DTI mit 15 Richtungen (AT 6:26min, TR 10728ms, TE 55ms, Spatial Resolution  $2 \times 2 \times 2 \text{mm}^3$ ), DTI mit 6 Richtungen (AT 2:09min, TR 7665ms, TE 55ms, Spatial Resolution  $2 \times 2 \times 2 \text{mm}^3$ ), T1w FFe (AT 2:53min, TR 530ms, TE 10ms, Spatial Resolution  $0,45 \times 0,45 \times 4 \text{mm}^3$ ) und MPRage (AT 5:55min, TR 9ms, TE 4ms, Spatial Resolution  $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$ ).

Mit dem Gerät Philips Ingenia wurden ebenfalls sechs verschiedene Sequenzen erstellt: 2D-FLAIR (AT 3:00min, TR 12000ms, TE 140ms, Spatial Resolution  $0,9 \times 0,95 \times 4 \text{mm}^3$ ), 3D-FLAIR (AT 4:34min, TR 4800ms, TE 302ms, Spatial Resolution  $1,12 \times 1,12 \times 1,12 \text{mm}^3$ ), DTI mit 6 Richtungen (AT 3:46min, TR 8124ms, TE 66,5ms, Spatial Resolution  $2 \times 2,03 \times 2 \text{mm}^3$ ), DTI mit 15 Richtungen (AT 4:58min, TR 16119ms, TE 61ms, Spatial Resolution  $2 \times 2,04 \times 2 \text{mm}^3$ ), T1w SE (spin echo) (AT 3:16min, TR 590ms, TE 10ms, Spatial Resolution  $0,9 \times 1,12 \times 4 \text{mm}^3$ ) und MPRage (AT 5:59min, TR 9ms, TE 4ms, Spatial Resolution  $0,99 \times 1,05 \times 1 \text{mm}^3$ ).

Mit dem Gerät Siemens Verio wurden folgende fünf Sequenzen erstellt: 2D-FLAIR (AT 3:44min, TR 8560ms, TE 136ms, Spatial Resolution  $0,8 \times 0,7 \times 4 \text{mm}^3$ ), 3D-FLAIR (AT 5:52min, TR 5000ms, TE 395ms, Spatial Resolution  $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$ ), DTI mit 6 Richtungen (AT 1:28min, TR 3600ms, TE 95ms, Spatial Resolution  $1,8 \times 1,8 \times 4 \text{mm}^3$ ), T1w FFE (AT



4:02min, TR 2000ms, TE 9ms, Spatial Resolution 0,9x0,7x4mm<sup>3</sup>) und MPRage (AT 5:59min, TR 1900ms, TE 2,45ms, Spatial Resolution 1,1x1,1x1mm<sup>3</sup>).

Mithilfe eines MR-kompatiblen Kontrastmittelinjektionssystems (Spectris Solaris EP, Siemens Medical, Erlangen, Deutschland) wurde das Kontrastmittel nach einem standardisierten Protokoll (0,2ml/kg, 0,5-1ml/sek) intravenös appliziert. Als Kontrastmittel wurde „Magnograf“ (gadoliniumhaltiges Kontrastmittel) verwendet.

**Tabelle 1.** Übersicht der verwendeten MRT-Sequenzen.

Gerätetyp	FLAIR		DTI		T1 +/- KM	
<b>Philips Achieva</b>	2D-FLAIR	3D-FLAIR	DTI (6)	DTI (15)	T1	MPRage
<b>Philips Ingenia</b>	2D-FLAIR	3D-FLAIR	DTI (6)	DTI (15)	T1	MPRage
<b>Siemens Verio</b>	2D-FLAIR	3D-FLAIR	DTI (6)		T1	MPRage

*FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery, DTI: diffusion tensor imaging, (6): 6 Richtungen, (15): 15 Richtungen, T1 +/- KM: T1-gewichtete Aufnahme mit/ohne Kontrastmittel, MPRage: magnetization prepared rapid acquisition with gradient echoes*

### 3.4. REGISTRIERUNG & SEGMENTIERUNG

Die Bildanalyse der Patienten wurde von zwei qualifizierten Neuroradiologen unserer Klinik betreut (BW, 7 Jahre Erfahrung und SB, 7 Jahre Erfahrung). Hierbei waren die klinischen Daten der Patienten nicht bekannt. Zunächst wurde eine N4-Bias-Feldkorrektur durchgeführt. Im Optimalfall ist das Magnetfeld der MRT durchgehend homogen. Jedoch entsteht durch zahlreiche Faktoren in der Praxis normalerweise eine Inhomogenität des Magnetfeldes. Faktoren, die das Magnetfeld beeinflussen können, sind z.B. die unterschiedliche Körperstatur und Körpergröße der Patienten, der Luftdruck im Raum oder das MRT-Gerät selbst. Diese Magnetfeldinhomogenität führt in den MRT-Bildern zu ungleichmäßig erscheinenden niederfrequenten Intensitäten, sog. Bias. Die Bias-Feldkorrektur ist eine gängige Methode, die hier angewendet wurde. (Tustison et al., 2010) Durch sie können diese Ungleichmäßigkeiten verringert werden, sodass die Bilder besser beurteilbar und vergleichbar werden. Nach dem Schritt der N4-Bias-Feldkorrektur wurden die Bilder linear registriert. Für die Durchführung dieser beiden Schritte (Bias-Feldkorrektur und lineare Registrierung) wurden Open-Source-ANTs-

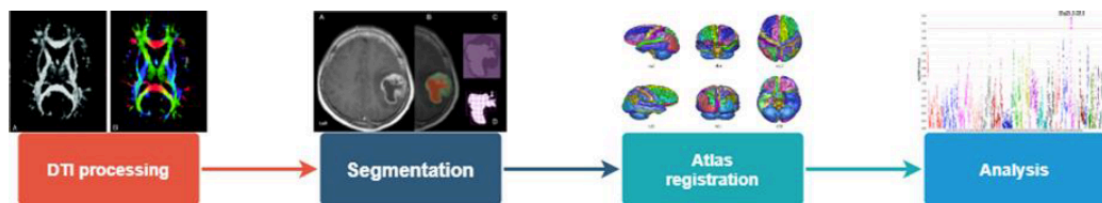
Pakete (<https://stnava.github.io/ANTs/>) verwendet. Die Datenverarbeitung der DTI-Bilder erfolgte mit der frei verfügbaren Software DiPy (Diffusion Imaging in Python, <https://nipy.org/dipy/>). Dabei wurden die diffusionsgewichteten Bilder auf das B0-Bild linear registriert. Die Gradientenvektoren wurden entsprechend rotiert und der Diffusionstensor wurde voxelweise nichtlinear errechnet (Leemans & Jones, 2009). Daraufhin wurden mit den errechneten Daten die Parameterkarten „ADC“ und „FA“ generiert. Die Tumoren wurden in kontrastmittelaufnehmende und FLAIR-hyperintense Areale segmentiert. Dieser Vorgang wurde semiautomatisch unter Verwendung eines generativen probabilistischen Modells durchgeführt (Alberts et al., 2017). Anschließend wurden die T1-gewichteten Bilder nichtlinear auf den SRI24-Atlas registriert (Rohlfing, Zahr, Sullivan, & Pfefferbaum, 2010). Diese Registrierung wurde mittels ANTs SyN durchgeführt (Avants et al., 2011).

Sämtliche Arbeitsschritte bis hierhin dienten der Vorbereitung der Bildanalyse. Bevor die Analyse begonnen wurde, wurden sämtliche Segmentierungen und Atlasregistrierungen manuell überprüft. Dafür wurde die frei erhältliche Software ITK-Snap ([www.itksnap.org](http://www.itksnap.org)) benutzt (Yushkevich, Yang, & Gerig, 2016). Mithilfe dieser Software konnten die einzelnen MRT-Bilder in allen Schnittebenen aufgerufen und angezeigt werden. ITK-Snap hatte nun bereits die von der Software als Tumor erkannten Regionen farblich markiert. Diese Regionen galt es nun manuell auf Korrektheit zu überprüfen. Die Markierungen der Gebiete, die fälschlich markiert waren, wurden gelöscht. Dabei galt es beispielsweise zwischen ödematösen Veränderungen, Artefakten und wahren Tumoren zu unterscheiden. Ggf. wurden weitere Tumoreläsionen, die von dem Segmentierungsalgorithmus nicht erkannt wurden, manuell markiert. Die vorliegenden co-registrierten FA- und ADC-Karten konnten nun verwendet werden, um histogrammbasierte First Order Features wie Entropie oder deskriptive Statistiken zu berechnen. Hierfür wurde das Programm PyRadiomics verwendet (<https://pyradiomics.readthedocs.io/>).

Mittels des T1-Atlas wurden automatisiert Tumorlokalisationen anatomisch bestimmt. Durch die Anzahl der Voxel (Voxelgröße von 1x1x1mm) konnte die Tumorgöße bestimmt und in mm<sup>3</sup> angegeben werden. Für die Bestimmung der Tumorlokalisationen wurde das Ausmaß des gesamten Tumors analysiert. Auf Anfrage können sämtliche Skripte bei B.W. zur Einsicht zur Verfügung gestellt werden.

### 3.5. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die deskriptive Datenanalyse erfolgte mit dem Software-Programm IBM SPSS Statistics (Version 24.0, SPSS Inc., IBM Corp., Armonk, NY, USA). Für die oben genannten Bildanalyse-schritte wurden die Programme Python (Version 3.6, <http://www.python.org/>) und R (Version 3.5, <http://www.r-project.org/>) verwendet. Aufgrund der hohen Zahl an statistischen Tests (Vergleich aller First Order Features bei Patienten mit und ohne epileptischen Anfall) wurde zur Kontrolle der Falsch-positiv-Rate (Fehler 1. Art) für jeden Vergleich ein t-Test mit Labelpermutation (1000 Iterationen) durchgeführt. Vereinfacht gesagt wird dabei in jedem der 1000 Durchgänge jedem Patienten zufällig das Label „Epilepsie“ oder „keine Epilepsie“ zugewiesen und ein t-Test durchgeführt. Aus den resultierenden 1000 t-Statistiken kann dann die t-Verteilung geschätzt und für den tatsächlich beobachteten t-Wert eine Typ-I-Fehler-adjustierte Signifikanzanalyse vorgenommen werden. Für Korrelationen der Histogrammanalysen und der Tumorlokalisierung (Lokalisation in einer signifikant mit Anfällen in dieser Kohorte assoziierten Hirnregion vs. Lokalisation in einer anderen Hirnregion) wurden Wilcoxon-Tests durchgeführt. Für eine Untersuchung des Einflusses des Tumorumfanges auf Histogrammanalysen wurde außerdem der Korrelationskoeffizient berechnet. Als statistisch signifikant wurde ein Unterschied mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von weniger als 0,05 bestimmt.



**Abbildung 7.** Flow Chart der Bildanalyse und Datenprozessierung. (Bette et al., 2020),

*DTI: diffusion tensor imaging*

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1. PATIENTEN- & TUMORCHARAKTERISTIKEN

Insgesamt wurden 160 Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen ein Glioblastom (WHO-Grad IV) neudiagnostiziert wurde (Tabelle 2). Diese Patientengruppe setzte sich aus 90 männlichen und 70 weiblichen Patienten zusammen. Darunter zeigten sich bei 60 Patienten (37,5%) präoperativ epileptische Anfälle. Das Durchschnittsalter dieser Patienten lag bei 64 +/- 13,9 Jahren. Der Frontallappen des Gehirns war in 87/160 Fällen (54,5%) vom Glioblastom befallen und 93/160 Tumoren (58,1%) waren im Temporallappen nachweisbar. In 57/160 Fällen (35,6%) war der Parietallappen und in 37/160 Fällen (23,1%) der Okzipitallappen vom Tumor betroffen. Die Inselregion war in 90/160 Fällen (56,3%), der Hippocampus in 51/160 Fällen (31,9%) infiltriert. Der Tumor befiel in 13/160 Fällen (8,1%) den Hirnstamm, wohingegen das Kleinhirn in nur 4/160 Fällen (2,5%) betroffen war. Die Summe der aufgelisteten Fälle übersteigt die Patientenzahl von 160, da in vielen Fällen mehr als nur ein Hirnlappen/eine Hirnregion vom Glioblastom befallen war. 74/160 Tumoren (46,3%) befanden sich alleinig in der rechten Großhirnhemisphäre und 64/160 Tumoren (40,0%) in der linken Hemisphäre des Gehirns. In 22/160 Fällen (13,8%) waren beide Großhirnhemisphären zugleich betroffen.

**Tabelle 2.** Überblick über Patienten- und Tumorcharakteristiken im KM-Bild. (basierend auf Bette et al., 2020, Tab. 1)

Alter	64 Jahre (+/-13.9)
Geschlecht (männlich)	90/160
Präoperativer epileptischer Anfall	60/160 (37,5%)
<b>Tumorinfiltration in</b>	
- Frontallappen	87/160 (54,4%)
- Temporallappen	93/160 (58,1%)
- Parietallappen	57/160 (35,6%)
- Okzipitallappen	37/160 (23,1%)
- Insel	90/160 (56,3%)
- Hippocampus	51/160 (31,9%)
- Hirnstamm	13/160 (8,1%)
- Kleinhirn	4/160 (2,5%)
<b>Großhirnhemisphäre</b>	
- rechts	74/160 (46,3%)
- links	64/160 (40,0%)
- beidseits	22/160 (13,9%)

*Darstellung der normalverteilten Variablen als Mittelwert +/- Standardabweichung*

**Tabelle 3.** Tumorinfiltration der einzelnen Hirnregionen.  
(basierend auf Bette et al., 2020)

<b>Tumorinfiltration in</b>	<b>KM</b>	<b>FLAIR</b>
Gyrus frontalis superior L	18/160	55/160
Gyrus frontalis superior R	28/160	52/160
Gyrus frontalis medialis L	19/160	45/160
Gyrus frontalis medialis R	28/160	56/160
Gyrus frontalis inferior L	22/160	43/160
Gyrus frontalis inferior R	22/160	50/160
Gyrus praecentralis L	16/160	49/160
Gyrus praecentralis R	29/160	68/160
Gyrus orbitofrontalis medialis L	12/160	29/160
Gyrus orbitofrontalis medialis R	8/160	29/160
Gyrus orbitofrontalis lateralis L	15/160	28/160
Gyrus orbitofrontalis lateralis R	17/160	33/160
Gyrus rectus L	2/160	14/160
Gyrus rectus R	3/160	15/160
Gyrus postcentralis L	10/160	36/160
Gyrus postcentralis R	32/160	62/160
Gyrus parietalis superior L	9/160	23/160
Gyrus parietalis superior R	23/160	44/160
Gyrus supramarginalis L	5/160	21/160
Gyrus supramarginalis R	15/160	40/160
Gyrus angularis L	6/160	30/160
Gyrus angularis R	19/160	38/160
Praecuneus L	5/160	22/160
Praecuneus R	9/160	37/160
Gyrus occipitalis superior L	2/160	13/160
Gyrus occipitalis superior R	12/160	29/160
Gyrus occipitalis medialis L	5/160	18/160
Gyrus occipitalis medialis R	14/160	31/160
Gyrus occipitalis inferior L	2/160	17/160
Gyrus occipitalis inferior R	5/160	18/160
Cuneus L	1/160	16/160
Cuneus R	7/160	20/160
Gyrus temporalis superior L	33/160	55/160
Gyrus temporalis superior R	40/160	64/160
Gyrus temporalis medialis L	31/160	48/160
Gyrus temporalis medialis R	32/160	53/160
Gyrus temporalis inferior L	24/160	46/160
Gyrus temporalis inferior R	22/160	41/160
Gyrus parahippocampalis L	24/160	46/160
Gyrus parahippocampalis R	23/160	45/160
Gyrus lingualis L	14/160	30/160
Gyrus lingualis R	13/160	37/160
Gyrus fusiformis L	29/160	41/160
Gyrus fusiformis R	25/160	43/160
Inselrinde L	28/160	50/160
Inselrinde R	35/160	64/160
Gyrus cingularis L	29/160	60/160
Gyrus cingularis R	29/160	68/160
Nucleus caudatus L	18/160	54/160
Nucleus caudatus R	24/160	59/160
Putamen L	27/160	56/160
Putamen R	30/160	68/160
Hippocampus L	28/160	45/160
Hippocampus R	23/160	51/160
Kleinhirn	4/160	24/160
Hirnstamm	13/160	41/160

*KM: T1-gewichtete MRT-Aufnahme mit Kontrastmittel, FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery, L: links, R: rechts*

## 4.2. TUMORGRÖSSE

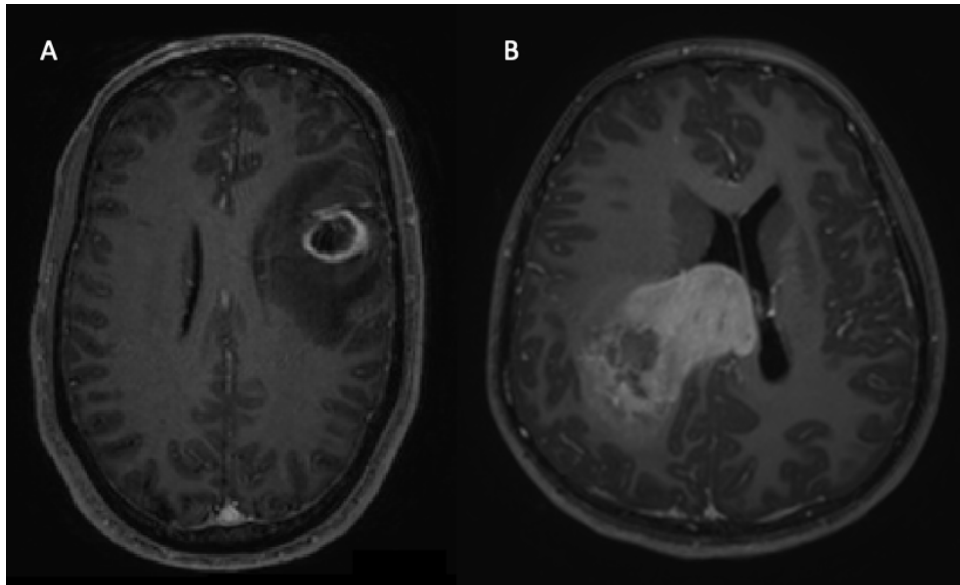
Die Tumorgröße der Glioblastome wurde ermittelt, indem segmentierte Voxel (mit einem Volumen von je  $1\text{mm}^3$ ) addiert wurden. Verglichen wurden die Tumoren der Patienten mit und ohne präoperative epileptische Anfälle in den T1-gewichteten MRT-Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe und in den FLAIR-Aufnahmen (Tabelle 4). Die kontrastmittelaufnehmenden Tumoren der Patienten mit epileptischen Anfällen zeigten eine mittlere Tumorgröße von  $8434,9\text{ mm}^3$  mit einem Interquartilsabstand (IQA) von  $3604,9$  bis  $17662,9\text{ mm}^3$ . Die Tumoren der Patienten ohne epileptische Anfälle hatten eine mittlere Tumorgröße von  $14805,7\text{ mm}^3$  bei einem IQA von  $8196,8$  bis  $26347,5\text{ mm}^3$ . Demzufolge zeigten die Patienten, bei denen präoperativ epileptische Anfälle auftraten, signifikant kleinere kontrastmittelaufnehmende Tumoren als die Patienten ohne epileptische Anfälle (korrigierter p-Wert =  $0,029$ ).

In den FLAIR-Aufnahmen betrug die mittlere Tumorgröße der Patienten mit epileptischen Anfällen  $48884,4\text{ mm}^3$  mit einem IQA von  $31830,9$  bis  $97074,7\text{ mm}^3$ . Dagegen lag die mittlere Tumorgröße der Patienten ohne epileptische Anfälle bei  $85391,7\text{ mm}^3$  mit einem IQA von  $54260,2$  bis  $124244,1\text{ mm}^3$ . Der Unterschied der Tumorgröße in den FLAIR-Aufnahmen war jedoch nicht signifikant (korrigierter p-Wert =  $0,725$ ).

**Tabelle 4.** Tumorgrößen bei Patienten mit und ohne präoperativen epileptischen Anfall. (basierend auf Bette et al., 2020, Tab. 2)

MRT-Sequenz	T1-KM	FLAIR
Mit epileptischem Anfall	$8434,9\text{ mm}^3$ ( $3604,9$ - $17662,9\text{ mm}^3$ )	$48884,4\text{ mm}^3$ ( $31830,9$ - $97074,7\text{ mm}^3$ )
Ohne epileptischen Anfall	$14805,7\text{ mm}^3$ ( $8196,8$ - $26347,5\text{ mm}^3$ )	$85391,7\text{ mm}^3$ ( $54260,2$ - $124244,1\text{ mm}^3$ )
Korrigierter p-Wert	$0,029^*$	$0,725$

*Daten angegeben als Median (IQA); MRT: Magnetresonanztomographie, T1-KM: T1-gewichtete Aufnahme mit Kontrastmittel, FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery; \* $p < 0,05$*



**Abbildung 8.** T1-gewichtetes MRT-Bild mit Kontrastmittel; Beispiel eines Glioblastompatienten mit (A) und ohne (B) präoperative epileptische Anfälle.

*MRT: Magnetresonanztomographie*

---

### 4.3. TUMORLOKALISATION

---

Die einzelnen Tumorlokalisationen wurden jeweils hinsichtlich des Auftretens von epileptischen Anfällen verglichen (Tabelle 5) und es zeigten sich folgende signifikante Unterschiede:

Bei Patienten, dessen Tumor im rechten Gyrus cinguli lokalisiert war, traten in 19 Fällen präoperativ epileptische Anfälle auf. Bei 49 dieser Patienten zeigten sich keine epileptischen Anfälle. Bei Befall des rechten Gyrus cinguli traten demzufolge weniger epileptische Anfälle auf. Dieser Unterschied war signifikant (korrigierter p-Wert = 0,048). Auch die Tumoren, die im rechten Nucleus caudatus lokalisiert waren, zeigten eine signifikant geringere Assoziation mit präoperativen epileptischen Anfällen (korrigierter p-Wert = 0,009). Hier zeigten 14 Patienten epileptische Anfälle, wohingegen in 45 Fällen keine präoperativen epileptischen Anfälle aufgetreten waren. Bei der Untersuchung der anderen Hirnregionen war keine signifikante Korrelation zum Auftreten von präoperativen epileptischen Anfällen zu finden.

**Tabelle 5.** Tumorlokalisation und präoperative epileptische Anfälle.  
(basierend auf Bette et al., 2020, Tab. 3)

<b>Tumorlokalisation (FLAIR-Sequenz)</b>	<b>Präoperativer epileptischer Anfall: JA (n = 60)</b>	<b>Präoperativer epileptischer Anfall: NEIN (n = 100)</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>p-Wert</b>
Gyrus frontalis superior L	17	38	0,645	0,857
Gyrus frontalis superior R	19	43	0,614	0,140
Gyrus frontalis medialis L	16	29	0,890	1
Gyrus frontalis medialis R	15	41	0,480	0,172
Gyrus frontalis inferior L	16	27	0,983	1
Gyrus frontalis inferior R	13	37	0,471	0,248
Gyrus praecentralis L	19	30	1,081	1
Gyrus praecentralis R	18	50	0,429	0,091
Gyrus orbitofrontalis medialis L	9	20	0,706	1
Gyrus orbitofrontalis medialis R	4	25	0,214	0,064
Gyrus orbitofrontalis lateralis L	9	19	0,752	1
Gyrus orbitofrontalis lateralis R	6	27	0,300	0,214
Gyrus rectus L	2	12	0,253	1
Gyrus rectus R	4	11	0,578	0,783
Gyrus postcentralis L	15	21	1,254	0,999
Gyrus postcentralis R	16	46	0,427	0,200
Gyrus parietalis superior L	9	14	1,084	1
Gyrus parietalis superior R	15	29	0,816	1
Gyrus supramarginalis L	9	12	1,294	1
Gyrus supramarginalis R	10	30	0,467	0,072
Gyrus angularis L	14	16	1,598	0,991
Gyrus angularis R	12	26	0,712	0,935
Praecuneus L	9	13	1,181	1
Praecuneus R	11	26	0,639	1
Gyrus occipitalis superior L	6	7	1,476	1
Gyrus occipitalis superior R	8	21	0,579	0,873
Gyrus occipitalis medialis L	9	9	1,784	0,449
Gyrus occipitalis medialis R	10	21	0,752	1
Gyrus occipitalis inferior L	7	10	1,189	1
Gyrus occipitalis inferior R	8	10	1,385	1
Cuneus L	8	8	1,769	0,995
Cuneus R	7	13	0,884	1
Gyrus temporalis superior L	24	31	1,484	0,943
Gyrus temporalis superior R	18	46	0,503	0,266
Gyrus temporalis medialis L	21	27	1,456	0,999
Gyrus temporalis medialis R	14	39	0,476	0,125
Gyrus temporalis inferior L	20	26	1,423	0,998
Gyrus temporalis inferior R	15	26	0,949	1
Gyrus parahippocampalis L	19	27	1,253	1
Gyrus parahippocampalis R	14	31	0,677	0,968
Gyrus lingualis L	11	19	0,957	1
Gyrus lingualis R	12	25	0,750	0,995
Gyrus fusiformis L	17	24	1,252	1
Gyrus fusiformis R	13	30	0,645	0,999
Inselrinde L	18	32	0,911	1
Inselrinde R	18	46	0,503	0,266
Gyrus cinguli L	18	42	0,592	0,877
Gyrus cinguli R	19	49	0,482	0,048*
Nucleus caudatus L	19	35	0,861	1
Nucleus caudatus R	14	45	0,372	0,009*
Putamen L	20	36	0,889	1
Putamen R	19	49	0,482	0,187
Hippocampus L	18	27	1,159	1
Hippocampus R	15	36	0,593	0,476
Cerebellum	9	15	1,000	1
Hirnstamm	12	29	0,612	1

L: links, R: rechts; \* $p < 0,05$



---

#### 4.4. BILDEIGENSCHAFTEN IN DEN FA- & ADC-KARTEN

---

Bei der Durchführung histogrammbasierter Analysen konnten signifikante Unterschiede entdeckt werden. Im kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteil zeigte die FA signifikant kleinere Werte bei Vorliegen präoperativer epileptischer Anfälle (Tabelle 6, Abbildung 9). Folgende First Order Features der FA waren hierbei signifikant kleiner: Energie (korrigierter p-Wert = 0,017), Entropie (korrigierter p-Wert = 0,043), IQA (korrigierter p-Wert = 0,013), Maximum (korrigierter p-Wert = 0,043), mittlere absolute Abweichung (korrigierter p-Wert = 0,017), Spannweite (korrigierter p-Wert = 0,025), Gesamtenergie (korrigierter p-Wert = 0,017), Varianz (korrigierter p-Wert = 0,039).

Auch der ADC im kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteil wurde untersucht (Tabelle 6). Dies ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen. Des Weiteren untersuchten wir die FA und den ADC in der FLAIR-Sequenz, wobei die Ergebnisse auch hier nicht signifikant waren (Tabelle 7).

Eine signifikante positive Korrelation zwischen Tumorgröße und einzelnen First Order Features der FA konnte gezeigt werden (Energie, Gesamtenergie, Entropie, Maximum, Spannweite). Keine signifikante Korrelation gab es zu den Features IQA, Varianz und mittlere absolute Abweichung. Außerdem gab es vereinzelt signifikante Korrelationen zwischen Features der FA, die unabhängig von der Tumorgröße sind: IQA/Varianz:  $r = 0,927$ ,  $p < 0,001$ ; IQA/mittlere absolute Abweichung:  $r = 0,966$ ,  $p < 0,001$ , mittlere absolute Abweichung/Varianz:  $r = 0,963$ ,  $p < 0,001$ . Zwischen der Tumorlokalisation und den First Order Features der FA gab es keine signifikante Korrelation.

**Tabelle 6.** First Order Features im kontrastmittelaufnehmenden Tumor.  
(basierend auf Bette et al., 2020, Tab. S1)

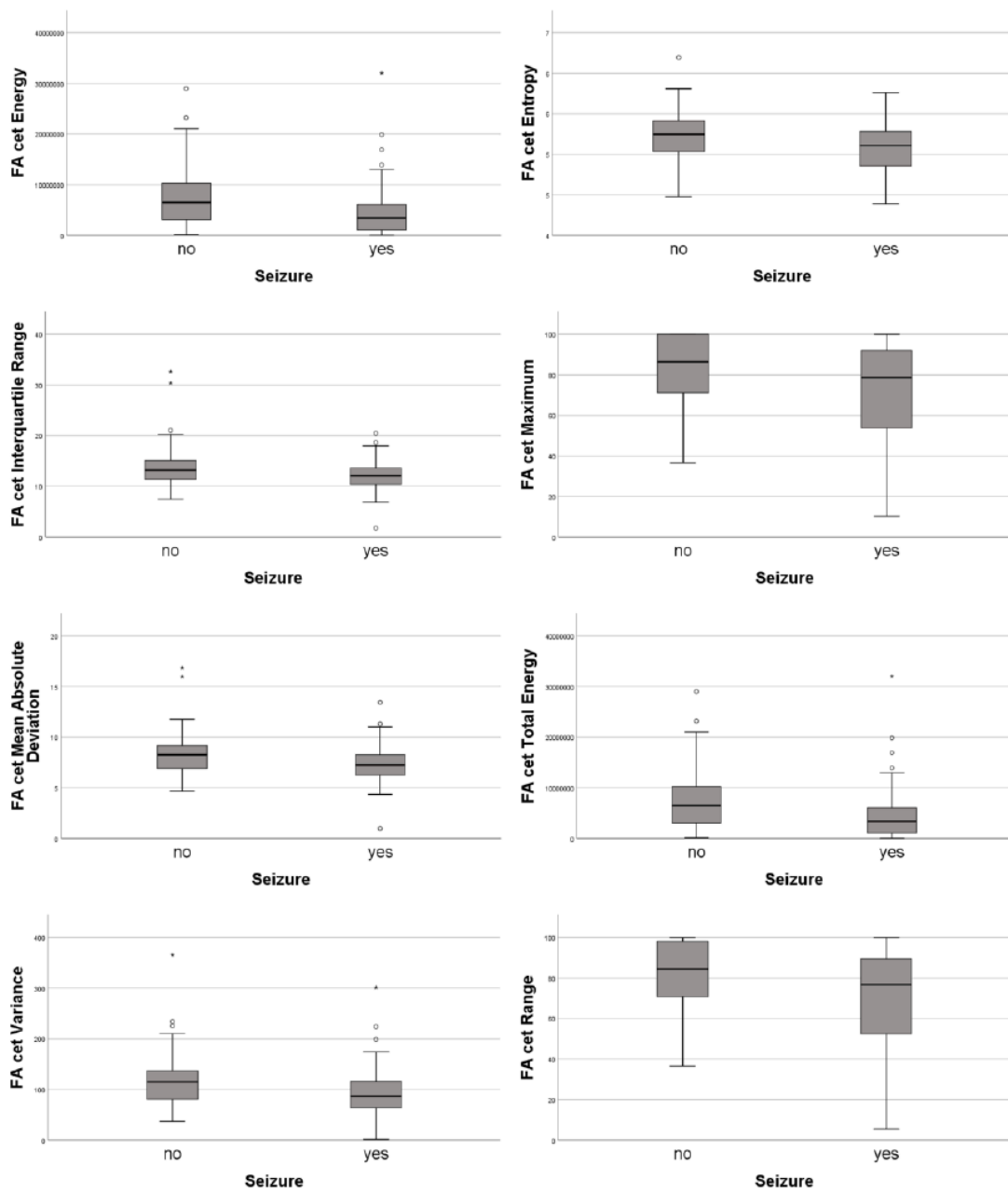
	Feature-Name	p-Wert
<b>FA</b>	fa_cet_firstorder_10Percentile	1
	fa_cet_firstorder_90Percentile	0,192807193
	fa_cet_firstorder_Energy	0,016983017*
	fa_cet_firstorder_Entropy	0,042957043*
	fa_cet_firstorder_InterquartileRange	0,012987013*
	fa_cet_firstorder_Kurtosis	1
	fa_cet_firstorder_Maximum	0,042957043*
	fa_cet_firstorder_MeanAbsoluteDeviation	0,016983017*
	fa_cet_firstorder_Mean	0,959040959
	fa_cet_firstorder_Median	1
	fa_cet_firstorder_Minimum	0,862137862
	fa_cet_firstorder_Range	0,024975025*
	fa_cet_firstorder_RobustMeanAbsoluteDeviation	0,051948052
	fa_cet_firstorder_RootMeanSquared	0,71028971
	fa_cet_firstorder_Skewness	0,68031968
	fa_cet_firstorder_TotalEnergy	0,016983017*
	fa_cet_firstorder_Uniformity	0,882117882
fa_cet_firstorder_Variance	0,038961039*	
<b>ADC</b>	adc_cet_firstorder_10Percentile	1
	adc_cet_firstorder_90Percentile	1
	adc_cet_firstorder_Energy	0,999000999
	adc_cet_firstorder_Entropy	1
	adc_cet_firstorder_InterquartileRange	1
	adc_cet_firstorder_Kurtosis	0,992007992
	adc_cet_firstorder_Maximum	0,996003996
	adc_cet_firstorder_MeanAbsoluteDeviation	1
	adc_cet_firstorder_Mean	1
	adc_cet_firstorder_Median	1
	adc_cet_firstorder_Minimum	1
	adc_cet_firstorder_Range	0,974025974
	adc_cet_firstorder_RobustMeanAbsoluteDeviation	1
	adc_cet_firstorder_RootMeanSquared	1
	adc_cet_firstorder_Skewness	1
	adc_cet_firstorder_TotalEnergy	0,999000999
	adc_cet_firstorder_Uniformity	1
adc_cet_firstorder_Variance	1	
	cet_volume	0,028971029*

FA: fraktionale Anisotropie, ADC: apparent diffusion coefficient, CET: contrast enhancing tumor;  
\* $p < 0,05$

**Tabelle 7.** First Order Features im FLAIR-hyperintensiven Tumor.  
(basierend auf Bette et al., 2020, Tab. S1)

	“Feature perm.”	p-Wert	
<b>FA</b>	fa_flair_firstorder_10Percentile	1	
	fa_flair_firstorder_90Percentile	1	
	fa_flair_firstorder_Energy	0,984015984	
	fa_flair_firstorder_Entropy	1	
	fa_flair_firstorder_InterquartileRange	1	
	fa_flair_firstorder_Kurtosis	1	
	fa_flair_firstorder_Maximum	1	
	fa_flair_firstorder_MeanAbsoluteDeviation	1	
	fa_flair_firstorder_Mean	1	
	fa_flair_firstorder_Median	1	
	fa_flair_firstorder_Minimum	0,703296703	
	fa_flair_firstorder_Range	0,999000999	
	fa_flair_firstorder_RobustMeanAbsoluteDeviation	1	
	fa_flair_firstorder_RootMeanSquared	1	
	fa_flair_firstorder_Skewness	1	
	fa_flair_firstorder_TotalEnergy	0,984015984	
	fa_flair_firstorder_Uniformity	1	
	fa_flair_firstorder_Variance	1	
	<b>ADC</b>	adc_flair_firstorder_10Percentile	1
		adc_flair_firstorder_90Percentile	1
adc_flair_firstorder_Energy		0,432567433	
adc_flair_firstorder_Entropy		1	
adc_flair_firstorder_InterquartileRange		1	
adc_flair_firstorder_Kurtosis		1	
adc_flair_firstorder_Maximum		1	
adc_flair_firstorder_MeanAbsoluteDeviation		1	
adc_flair_firstorder_Mean		1	
adc_flair_firstorder_Median		1	
adc_flair_firstorder_Minimum		0,999000999	
adc_flair_firstorder_Range		1	
adc_flair_firstorder_RobustMeanAbsoluteDeviation		1	
adc_flair_firstorder_RootMeanSquared		1	
adc_flair_firstorder_Skewness		1	
adc_flair_firstorder_TotalEnergy		0,432567433	
adc_flair_firstorder_Uniformity		0,995004995	
adc_flair_firstorder_Variance		1	
		flair_volume	0,725274725

*FA: fraktionale Anisotropie, ADC: apparent diffusion coefficient, FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery.*



**Abbildung 9.** Boxplots der First Order Features (Bette et al., 2020, Figure 3)

*FA: fraktionale Anisotropie, cet: contrast enhancing tumor.*

## 5. DISKUSSION

---

Glioblastompatienten mit präoperativen epileptischen Anfällen zeigten Tumoren mit einem signifikant kleineren Volumen. Patienten mit einem Glioblastom im rechten Gyrus cinguli oder im rechten Nucleus caudatus präsentierten sich signifikant seltener mit präoperativen epileptischen Anfällen. Bei einer Tumorlokalisation im Hippocampus oder der Insel konnte in diesem Kollektiv kein signifikanter Zusammenhang zum Auftreten von präoperativen epileptischen Anfällen nachgewiesen werden. Im kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteil unterschieden sich Tumoren, die sich mit einem präoperativen epileptischen Anfall präsentierten, in den First Order Features der FA signifikant von Tumoren, die sich nicht mit einem epileptischen Anfall präsentierten. Dies könnte auf mikrostrukturelle Unterschiede zwischen den Tumoren hinweisen.

Eine Studie von Yang et al. zeigte bereits, dass Patienten mit einem High-Grade-Gliom mit präoperativen epileptischen Anfällen eine bessere Prognose haben (Yang et al., 2014). Daher ist es von großer Bedeutung, die Pathogenese der tumorassoziierten Epilepsie genauer zu untersuchen und zu verstehen. Dies ist Voraussetzung für die Entwicklung neuer Therapiestrategien.

Generell muss das Verhältnis zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Mechanismen aus dem Gleichgewicht gebracht werden zugunsten der Exzitation, damit ein epileptischer Anfall entsteht (Schaller & Ruegg, 2003; van Breemen et al., 2007). Da Läsionen selbst in der Regel elektrisch inert sind, geht man davon aus, dass die epileptogene Aktivität sich kortikal um den Tumor herum bildet (van Breemen et al., 2007; Wolf, Roos, Blumcke, Pietsch, & Wiestler, 1996). Yang et al. stellten die Hypothese auf, dass der Tumor zu einer Exkretion von chemischen Faktoren führt, die die peritumorale Mikroumwelt beeinflussen und so zur Epileptogenese beitragen. Deshalb sollte die peritumorale Region vermehrt Aufmerksamkeit in zukünftigen Studien erhalten.

Es ist bekannt, dass eine tumorassoziierte Epilepsie überwiegend bei Low-Grade-Gliomen vorkommt. Vermutlich ist das langsame Wachstum dieser Tumoren notwendig, um die Zellveränderungen zu entwickeln, welche mit der Epileptogenese einhergehen. (Cascino, 1990; van Breemen et al., 2007; Villemure & de Tribolet, 1996) High-Grade-Gliome - wie das Glioblastom - präsentieren sich eher durch andere Symptome, wie z.B.

neurologische Defizite oder Kopfschmerzen, die durch den Masseneffekt der schnellwachsenden Tumoren hervorgerufen werden (Kerkhof & Vecht, 2013; Lee et al., 2010; van Breemen et al., 2007; Vecht et al., 2014; Yang et al., 2014). Nichtsdestotrotz gibt es vermehrt auch Glioblastome, die bereits präoperativ epileptische Anfälle aufweisen. Laut Vecht et al. handelt es sich hierbei um 40-60% der Fälle (Vecht et al., 2014). Deshalb ist davon auszugehen, dass weitere noch unbekannte pathophysiologische Vorgänge bei der Entstehung der Anfälle eine Rolle spielen.

Zahlreiche Studien, die die Pathomechanismen der Hirntumorassoziierten Epilepsie untersuchten, lassen auf zwei Haupthypothesen zur Entstehung der epileptischen Anfälle schließen:

Zum einen scheint die mechanische Kompression des umliegenden Gewebes epileptische Anfälle zu verursachen. Diese These kann durch mehrere Studien unterstützt werden, die zeigen, dass eine Totalresektion des Tumors zur Anfallskontrolle führt. (Kerkhof & Vecht, 2013; You et al., 2012) So beispielsweise in einer Studie von You et al.: Hier erreichten Patienten nach Totalresektion des Tumors eine deutlich bessere Anfallskontrolle als nach einer subtotalen Tumorsektion (You et al., 2012).

Zum anderen führen die Exkretion von epileptogenetischen Faktoren (v.a. Glutamat) oder eine veränderte Genexpression in der peritumoralen Region zu epileptischen Anfällen (Buckingham et al., 2011; Choi et al., 2015; Robert & Sontheimer, 2014). Glioblastomzellen sezernieren exzessiv große Mengen an Glutamat in den Extrazellulärraum, was zur Aktivierung der Glutamatrezeptoren führt. Durch eine Übererregung dieser Rezeptoren wird der neuronale Zelltod getriggert, was wiederum mehr Raum für die Invasion und Expansion der Glioblastomzellen schafft (Choi et al., 2015; Huberfeld & Vecht, 2016; Savaskan et al., 2008; Ye & Sontheimer, 1999). Auch das Tumorwachstum und epileptische Aktivitäten werden dadurch induziert (Huberfeld & Vecht, 2016). Nicht nur die Sezernierung von Glutamat aus den Glioblastomzellen, sondern auch eine beeinträchtigte Aufnahme des Glutamats in die Zellen führt zur Erhöhung des extrazellulären Glutamatspiegels. Dies zeigte eine Studie von Ye et al., in der Gliomzellen (überwiegend Glioblastomzellen) auf ihre Aufnahmefähigkeit von Glutamat untersucht wurden. (Ye & Sontheimer, 1999) Hierbei wurde nachgewiesen, dass die Gliomzellen nur maximal 10% des Glutamats aufnehmen, welches üblicherweise

von Astrozyten aufgenommen wird. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Funktion der Zellen stark beeinträchtigt sein muss, was wiederum die Epileptogenität zu steigern scheint.

In einer Studie von Choi et al. wurde die Genexpression in Zellen der Glioblastomresektate, die im Zusammenhang mit dem Transport und Metabolismus von Glutamat steht, untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass eine signifikant erhöhte Genexpression von Glutamatrezeptoren und -transportern, wie z.B. GRIA2 (GluA2 oder AMPA-Rezeptor 2), SLC1A2 (EAAT2), SLC1A3 (EAAT1) und GLUL (Glutaminsynthetase), eine große Rolle spielen. (Choi et al., 2015) Dies steigert die Wirkung von Glutamat, was wiederum die Auslösung eines epileptischen Anfalles begünstigt. Die genauen Wirkmechanismen sollten in zukünftigen Studien untersucht werden.

In unserer Studie konnte nachgewiesen werden, dass das präoperative Tumolvolumen im kontrastmittelaufnehmenden Bild (nicht in der FLAIR-Sequenz) mit präoperativen epileptischen Anfällen korreliert. Glioblastome, bei denen präoperative epileptische Anfälle auftraten, zeigten ein signifikant kleineres kontrastmittelaufnehmendes Tumolvolumen. Dieses Ergebnis ist übereinstimmend mit dem Ergebnis einer Studie von Skardelly et al., die verschiedene prädiktive Faktoren für präoperative epileptische Anfälle bei Hirntumoren untersuchte (Skardelly et al., 2015). Dabei zeigte sich ein Tumolvolumen von unter  $64 \text{ cm}^3$  als ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von präoperativen epileptischen Anfällen. Dies widerspricht jedoch einer Studie von Lee et al., in der die Assoziation zwischen geringem Tumolvolumen und dem Auftreten von präoperativen epileptischen Anfällen nur für High-Grade-Gliome nachgewiesen werden konnte. Bei Low-Grade-Gliomen wurde eine inverse Assoziation zwischen dem Tumolvolumen und den epileptischen Anfällen beobachtet, d.h. je größer der Tumor war, desto häufiger traten epileptische Anfälle auf. (Lee et al., 2010) Die genannte Studie von Skardelly et al. untersuchte über 300 Hirntumoren auf ihre Korrelation zu präoperativen epileptischen Anfällen, von denen ein sehr großer Anteil, nämlich 242, Glioblastome waren (Skardelly et al., 2015). Dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass Skardellys Studienergebnis v.a. für High-Grade-Gliome geltend ist und somit der anfangs angenommene Widerspruch zwischen diesen beiden Studien (Lee et al., 2010; Skardelly et al., 2015) aufgehoben werden kann. Unser Studienergebnis, dass Glioblastome ohne epileptische Anfälle signifikant größer sind, kann damit erklärt werden, dass große, schnell wachsende Tumoren eher durch ihren Masseneffekt klinische Symptome

hervorrufen. Die betroffenen Patienten fallen häufiger durch andere Symptome wie einer Aphasie, einer Hemiparese oder Kopfschmerzen auf. Kleinen Tumoren fehlt im Gegensatz dazu dieser Masseneffekt. (Lee et al., 2010) Diese Ergebnisse führen zu der Annahme, dass kleinere Glioblastome eine höhere Anfallsbereitschaft als größere Glioblastome besitzen. Frühere Studien diskutierten bereits den Pathomechanismus der Ausschüttung von epileptogenen Faktoren aus kleineren Tumoren und den Einfluss dieser Faktoren auf das peritumorale Gewebe, welche eine mögliche Erklärung für eine erhöhte Epileptogenität der kleineren High-Grade-Gliome liefern (Buckingham et al., 2011; Choi et al., 2015; Ye & Sontheimer, 1999).

In der bereits erwähnten Studie von Lee et al. wurden Hirntumoren auf einen möglichen Zusammenhang zwischen deren Tumorgöße und dem Auftreten von epileptischen Anfällen untersucht. Besonders die Korrelation zu den größeren Low-Grade-Gliomen, welche mit einer höheren Aggressivität und Wachstumsrate einhergehen, wurde hervorgehoben (Lee et al., 2010). Folglich ist davon auszugehen, dass Low-Grade-Gliome generell ein höheres epileptogenes Potenzial aufweisen als High-Grade-Gliome. Letztendlich stellt sich die Frage, ob kleine High-Grade-Gliome durch das Auftreten eines epileptischen Anfalls als Initialsymptom in einem früheren Wachstumsstadium diagnostiziert werden können und somit der Therapieerfolg und die Prognose verbessert werden können. Sollte sich tatsächlich erweisen, dass eine frühere Diagnosestellung durch diese Erkenntnis möglich ist, so könnte die laut einer Studie von Ohgaki et al. durchschnittliche Dauer der klinischen Vorgeschichte bei Diagnosestellung von sechs Monaten reduziert werden (Ohgaki et al., 2004; Ohgaki & Kleihues, 2005, 2013). Es ist jedoch auch möglich, dass diese Tumoren insgesamt langsamer wachsen und generell einen weniger aggressiven Tumortyp mit höherem epileptischem Potenzial darstellen. Es besteht die Notwendigkeit, weitere Studien durchzuführen, die die pathophysiologischen Mechanismen des Tumorwachstums und der epileptischen Anfälle untersuchen, sodass eine Charakterisierung dieser Tumortypen erleichtert wird.

Neben der Assoziation zwischen Tumorgöße in der Kontrastmittelaufnahme und dem Auftreten präoperativer epileptischer Anfälle konnte in unserer Studie außerdem ein Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisation von Glioblastomen und präoperativen epileptischen Anfällen nachgewiesen werden. Glioblastome, die im rechten Nucleus caudatus oder im rechten Gyrus cinguli lokalisiert waren, zeigten präoperativ signifikant weniger epileptische Anfälle.



In der erwähnten Studie von Lee et al. wurden Hirntumoren auch auf eine Korrelation zwischen deren Lokalisation und dem Auftreten epileptischer Anfälle untersucht. Dabei zeigte sich, dass High-Grade-Gliome, die keine epileptischen Anfälle zeigten und stattdessen durch andere neurologische Symptome auffällig wurden, signifikant häufig in der Perikallosalregion lokalisiert waren. Dementsprechend ist unser Studienergebnis in Übereinstimmung mit dem von Lee et al. und kann als Bestätigung bzw. sogar Spezifizierung betrachtet werden. (Lee et al., 2010)

Auch in anderen Studien wurde der Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und epileptischen Anfällen untersucht. Generell ist der kortikale Befall durch den Tumor ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer tumorassoziierten Epilepsie (van Breemen et al., 2007). Beispielsweise fiel in der Studie von Van Breemen et al. auf, dass sich v.a. Tumoren mit Lokalisation im Frontal-, Temporal- und Parietallappen häufig mit epileptischen Anfällen präsentieren. Andere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse (Sirven, Wingerchuk, Draskowski, Lyons, & Zimmerman, 2004; You et al., 2012). Des Weiteren zeigte sich in einer Studie von Yang et al. eine Korrelation zwischen der Tumorlokalisation in der linken Großhirnhemisphäre und dem gehäuften Auftreten von epileptischen Anfällen. Dort wurde zusätzlich ein Zusammenhang zwischen frontaler Tumorlokalisation und epileptischen Anfällen nachgewiesen. (Yang et al., 2014) Dies wurde in der bereits erwähnten Studie von Skardelly et al. bestätigt (Skardelly et al., 2015). Auch in einer anderen Studie von Wang et al. wurde der Einfluss der Tumorlokalisation auf das Anfallsrisiko untersucht (Wang et al., 2014). Hier zeigte sich ein erhöhtes Anfallsrisiko bei einer Lokalisation im linken prämotorischen Areal. Dahingegen traten weniger epileptische Anfälle auf, wenn der Tumor im rechten Temporallappen, der Insel oder im linken Gyrus frontalis medialis oder inferior lokalisiert war. Es lagen zahlreiche verschiedene Studienergebnisse vor, weshalb wir die genaue Tumorlokalisation auf eine Assoziation mit präoperativen epileptischen Anfällen erneut untersuchten.

Interessanterweise konnte in unserer durchgeführten Studie jedoch keine Übereinstimmung mit den genannten Ergebnissen erzielt werden. Weder eine Tumorlokalisation in der linken Hemisphäre noch im frontalen Hirnlappen zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne präoperative epileptische Anfälle. Vermutlich kann der Widerspruch dieser Studienergebnisse mit unseren Ergebnissen durch die verschiedene Auswahl des Patientenkollektivs erklärt werden. In

den genannten Studien wurden v.a. Patienten mit Low-Grade-Gliomen untersucht, wohingegen in unserer Studie ausschließlich Patienten mit einem Glioblastom eingeschlossen wurden. Der Unterschied der Tumorlokalisationen zwischen Low-Grade- und High-Grade-Gliomen resultiert aus der Tatsache, dass der Tumorgrad entscheidend für das Auftreten von epileptischen Anfällen ist. Dies zeigt sich in der unterschiedlichen Anfallshäufigkeit bei Gliomen unterschiedlichen Tumorgrades (Lee et al., 2010). Der Unterschied in der Häufigkeit von epileptischen Anfällen zwischen Low-Grade-Gliomen und High-Grade-Gliomen deutet darauf hin, dass die unterschiedliche Mikrostruktur der Tumoren ebenfalls von Bedeutung ist.

Die histogrammbasierte Analyse der FA im kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteil unterschied sich signifikant zwischen Glioblastompatienten mit und ohne präoperative epileptische Anfälle. Da die FA durch kleinste Veränderungen des Gewebes beeinflussbar ist, ist anzunehmen, dass dieser Unterschied in mikrostrukturellen Unterschieden dieser Tumoranteile begründet ist.

Bisher wurden bereits mehrere Studien durchgeführt, die die FA bei Hirntumoren untersuchten. Diese ergaben, dass die FA im kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteil bei Glioblastomen höher sei als bei Hirnmetastasen (Bauer, Erly, Moser, Maya, & Nael, 2015; Bette et al., 2016; Toh et al., 2012; Toh et al., 2011). Toh et al. vermuten, dass die Ursache dessen mit der Gliose im perifokalen Ödem zusammenhängt (Toh et al., 2012; Toh et al., 2011; Wang et al., 2014). Außerdem spielt eine Überproduktion der extrazellulären Matrix eine große Rolle. Diese akkumuliert im kontrastierten Tumorbereich und führt so zu einer Erhöhung der FA. (Bette et al., 2016; Vargova et al., 2003; Wang et al., 2014; Zamecnik, 2005) Diesen Ergebnissen zufolge wäre anzunehmen, dass der Fokus zukünftiger Forschungen auf die intensivere Untersuchung des kontrastmittelaufnehmenden Tumors gelenkt werden sollte, um weitere Erkenntnisse bezüglich der pathophysiologischen Prozesse der präoperativen epileptischen Anfälle zu gewinnen.

Widersprüchliche Ergebnisse sind bezüglich der peritumoralen FA zu finden. In der Vergangenheit wurde diskutiert, ob die peritumorale Region nicht ebenfalls bedeutende Veränderungen aufweist. So beispielsweise in einer Studie von Buckingham et al., in der der pathologisch veränderte Freisetzungs- und Transportmechanismus von Glutamat untersucht wurde (Buckingham et al., 2011; Buckingham & Robel, 2013). Buckingham et al. interpretierten ihre Ergebnisse als eine Überforderung der peritumoralen Astrozyten

durch die Freisetzung übermäßigen Glutamats durch den Tumor, da sie physiologischerweise eine große Rolle im Katabolismus des extrazellulären Glutamats spielen (Buckingham et al., 2011; Buckingham & Robel, 2013). Es ist davon auszugehen, dass die Mikroumwelt der näheren Umgebung des Tumors beeinflusst wird (z.B. durch die Exkretion von chemischen Faktoren wie Glutamat) (Yang et al., 2014). Demzufolge ist das peritumorale Gebiet so verändert, dass es eine Rolle in der Generierung der epileptischen Anfälle zu spielen scheint, auch wenn der Vergleich zwischen der peritumoralen FA bei Patienten mit und ohne präoperative epileptische Anfälle in unserer und weiteren Studien keine signifikanten Unterschiede zeigte (Bette et al., 2016).

Hingegen zeigten sich in unserer Studie signifikante Unterschiede im kontrastmittelaufnehmenden Tumor. Hier waren bestimmte First Order Features (Energie, Gesamtenergie, Entropie, Maximum, Spannweite, IQA, mittlere absolute Abweichung und Varianz) bei den Tumoren mit präoperativen epileptischen Anfällen signifikant niedriger.

Die Energie ist ein Maß für die Größe der Voxelwerte in einem Bild. Die Gesamtenergie ist ein Wert, der durch das Volumen der Voxel in  $\text{mm}^3$  skaliert wird. (Community, 2016; Zwanenburg, Leger, Vallières, & Löck, 2016) Die Berechnung beider Werte – Energie und Gesamtenergie – wird durch die Anzahl der Voxel beeinflusst. Es besteht eine positive Korrelation. Dementsprechend sind Energie und Gesamtenergie größer, je mehr Voxel im Interessengebiet (in unserem Fall dem kontrastmittelaufnehmenden Tumorgebiet) eingeschlossen sind, d.h. je größer der Tumor ist. Die Entropie ist ein Maß für die durchschnittliche Informationsmenge, die zum Codieren der Bildwerte erforderlich ist (Community, 2016; Zwanenburg et al., 2016). Je größer der Tumor ist, desto größer auch diese Informationsmenge und dementsprechend auch die Entropie. Das Maximum und die Spannweite gehen miteinander einher, da der Wert für die Spannweite sich aus dem Minimum und Maximum der Grauwerte/Helligkeitsstufen im Tumorbereich errechnet (Community, 2016; Zwanenburg et al., 2016). Bei einem größeren Tumorbereich ist die Spannweite der Grauwerte größer.

Die Features Energie, Gesamtenergie, Entropie, Maximum und Spannweite zeigten alle eine positive Assoziation zur Tumorgröße. Der Unterschied, dass diese Features bei Tumoren mit epileptischen Anfällen signifikant kleiner waren, lässt sich dadurch erklären, dass Tumoren mit epileptischen Anfällen signifikant kleiner sind.

Der Interquartilsabstand ist der Bereich, in dem 50% der FA-Werte liegen. Die mittlere absolute Abweichung gibt Auskunft über den mittleren Abstand aller Werte im Tumorgebiet vom Mittelwert. Die Varianz ist definiert als der Mittelwert der quadratischen Abstände jedes Wertes vom Mittelwert. Ebenso wie der Interquartilsabstand und die mittlere absolute Abweichung erlaubt auch die Varianz eine Aussage über die Streuung/Verteilung der FA-Werte um den Mittelwert. (Community, 2016; Zwanenburg et al., 2016)

Unabhängig voneinander waren die Features IQA, mittlere absolute Abweichung und Varianz bei Tumoren mit epileptischen Anfällen kleiner. Diese drei Maße der FA – IQA, mittlere absolute Abweichung und Varianz – zeigen alle eine Assoziation zur Variabilität der FA und korrelieren alle stark miteinander. Die FA ist von der Mikrostruktur des Gewebes abhängig und variiert stärker, wenn die Gewebestruktur komplexer und ungleichmäßiger aufgebaut ist. Die genannten drei Maße waren bei Tumoren mit präoperativen epileptischen Anfällen signifikant kleiner und die Variabilität der FA war somit auch geringer.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass Glioblastome mit präoperativen epileptischen Anfällen nicht nur kleiner, sondern auch homogener sind. Deren Wachstum ähnelt vermutlich dem von Low-Grade-Gliomen, da auch diese Tumoren häufiger epileptische Anfälle vorweisen als High-Grade-Gliome. Demzufolge gehen wir davon aus, dass Glioblastome ohne präoperative epileptische Anfälle inhomogener sind bzw. ein aggressiveres Wachstumsverhalten besitzen.

Bekanntermaßen ist ein prospektives einem retrospektiven Studiendesign i.d.R. überlegen. Die vorliegende Arbeit ist also hauptsächlich limitiert durch das retrospektive Studiendesign. Des Weiteren ist es schwierig, eine sichere Aussage darüber zu treffen, ob ein epileptischer Anfall rein zufällig oder tatsächlich durch den Hirntumor verursacht auftrat (Lee et al., 2010). Außerdem wurde die Segmentierung der Tumoren semiautomatisch durchgeführt. Dies ist i.d.R. zwar eine zuverlässige Methode, um das Volumen eines Tumors zu bestimmen, jedoch können dabei (v.a. bei Segmentierung des Tumors in der Kontrastmittelaufnahme) auch Genauigkeitsfehler unterlaufen, mit denen dieses Arbeitsverfahren assoziiert ist (Huber et al., 2017). Dennoch ist die semiautomatische Segmentierung heutzutage eine gängige Methode zur

Größenbestimmung eines Tumors bedingt durch den aktuellen Stand der Technik. Sowohl die Bestimmung der Tumervolumina als auch die qualitative Datenanalyse wurden den klinischen Daten gegenüber verblindet durchgeführt, was zur Verringerung dieser Bias beigetragen hat. Der Vorgang der Registrierung gestaltet sich bei Patienten mit großen Läsionen als eine Herausforderung, da eine automatische Registrierung nicht funktioniert, wenn die kortikale Struktur durch den Tumor erheblich zerstört ist und demzufolge verzerrt erscheint (Crinion et al., 2007; Lee et al., 2010). Zusätzlich haben einzelne Parameter der MRT-Bildgebung sich während der Studiendauer verändert. So wurden beispielsweise DTI-Sequenzen zu Beginn mit nur sechs Richtungen durchgeführt, im Verlauf wurden diese jedoch vermehrt mit 15 Richtungen aufgenommen. Ebenso veränderte sich die Technik der FLAIR-Aufnahmen (von 2D zu 3D). Dies ist ein Studienartefakt, welcher die technische Weiterentwicklung der bildgebenden Verfahren an unserer Klinik widerspiegelt. Unsere Studie ist außerdem limitiert durch die Tatsache, dass die Ergebnisse nicht in einer unabhängigen Kohorte validiert wurden. Demzufolge ist es empfehlenswert, weitere Studien zur Bestätigung unserer Studienergebnisse durchzuführen.

Das Glioblastom gilt derzeit als unheilbar und trotz bestehender weniger Therapieoptionen besitzt dieser maligne Hirntumor eine schlechte Prognose. Es ist dringend notwendig, neue Therapieansätze zu entwickeln, indem die Pathophysiologie dieser Erkrankung weiter untersucht wird. Erforschte Pathomechanismen beinhalten Theorien über einen pathologischen Metabolismus in der Tumorregion, einen veränderten pH-Wert, immunologische Aktivitäten, veränderte peritumorale Aminosäuren oder neuronale Enzym- oder Proteinexpression (Schaller & Ruegg, 2003). Bekannt ist, dass verschiedene Kriterien, wie die Tumorlokalisierung, der Tumortyp und genetische Veränderungen die Anfallsmechanismen beeinflussen (van Breemen et al., 2007). Beispielsweise zeigte eine Studie von Kerkhof et al. eine signifikante Korrelation des IDH1-Status mit dem Auftreten von epileptischen Anfällen bei Low-Grade-Gliomen (Kerkhof & Vecht, 2013). Unsere und auch andere Studienergebnisse lassen vermuten, dass es Gemeinsamkeiten, wie z.B. das Wachstumsverhalten, zwischen Glioblastomen mit präoperativen epileptischen Anfällen und Low-Grade-Gliomen gibt. Zu erwähnen sei hier beispielsweise der Glutamatmetabolismus, der sowohl beim Glioblastom als auch bei Low-Grade-Gliomen gestört zu sein scheint. Diese abnormalen Zellwege tragen u.a.

zur Anfallsentwicklung und dem Tumorwachstum bei. Es stellt sich also die Frage, ob der IDH1-Status auch bei Glioblastomen mit dem Auftreten von epileptischen Anfällen korreliert und so ein weiterer Ansatz für das Verständnis der Pathophysiologie des Glioblastoms und somit auch Entwicklung neuer Therapieoptionen geschaffen werden kann. All diese Hypothesen stellen weitere Ansatzpunkte für zukünftige Untersuchungen dar.

Da präoperative epileptische Anfälle bei Glioblastompatienten mit einer günstigeren Prognose bzw. besseren Überlebensrate assoziiert sind, ist es von großer Bedeutung die Pathomechanismen der epileptischen Anfälle und die pathologischen Veränderungen des Hirngewebes durch das Glioblastom genauer zu untersuchen.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

---

Das Glioblastom zählt zu den häufigsten malignen Hirntumoren und weist eine steigende Inzidenzrate auf. Derzeit gibt es keine kurative Therapie für diesen Tumor. Neben neurologischen Symptomen sind epileptische Anfälle ein häufiges Initialsymptom. Sie sind häufig medikamentös nur schwer therapierbar, sodass sie die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigen. Es ist von großer Bedeutung, die genauen Pathomechanismen und Zusammenhänge der epileptischen Anfälle beim Glioblastom als Voraussetzung für die Entwicklung neuer Therapieansätze zu verstehen. Das Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob präoperative epileptische Anfälle bei Glioblastompatienten Assoziationen zu den morphologischen Eigenschaften Tumorgroße und Tumorlokalisierung und noch weiteren, mithilfe von DTI erfassbaren, Eigenschaften aufweisen.

Es wurden insgesamt 160 Patienten (90 männlich/70 weiblich, mittleres Alter von 64 Jahren) mit der Erstdiagnose eines Glioblastoms im Zeitraum zwischen 01/2010 und 12/2015 untersucht. Bei jedem Patienten lagen die FLAIR-Sequenz, eine T1-gewichtete MRT-Sequenz mit und ohne Kontrastmittel und DTI-Datensätze vor. Vorbereitend für die Bildanalyse wurden eine N4-Bias-Feldkorrektur und die lineare Registrierung der Bilder durchgeführt. Danach wurden die Tumoren in kontrastmittelaufnehmende und FLAIR-hyperintense Areale semiautomatisch segmentiert und auf den SRI24-Atlas registriert. Unter Verwendung der erstellten co-registrierten FA- und ADC-Karten wurden dann histogrammbasierte First Order Features mit PyRadiomics berechnet. Die Tumorlokalisationen wurden automatisiert mittels des T1-Atlas anatomisch bestimmt. Die Bestimmung der Tumorgößen war über die Voxelanzahl im markierten Tumorareal möglich.

Zunächst wurde die Tumorgroße der kontrastmittelaufnehmenden Tumoren zwischen den Patienten mit und ohne präoperative epileptische Anfälle untersucht. Es zeigte sich, dass die Tumoren bei Patienten mit epileptischen Anfällen signifikant kleiner waren.

Auch die Untersuchung der Tumorlokalisationen zeigte signifikante Unterschiede. Tumoren, die im rechten Gyrus cinguli oder im rechten Nucleus caudatus lokalisiert waren, präsentierten sich signifikant weniger mit präoperativen epileptischen Anfällen. Besonders die signifikanten Unterschiede, die sich bei der Durchführung histogrammbasierter Analysen der FA ergaben, sind von großer Bedeutung. Im

kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteil zeigte sich, dass die First Order Features Energie, Gesamtenergie, Entropie, Maximum, Spannweite, IQA, mittlere absolute Abweichung und Varianz bei Patienten mit präoperativen epileptischen Anfällen signifikant kleiner waren. Hiervon korrelieren die Features Energie, Gesamtenergie, Entropie, Maximum und Spannweite positiv mit der Tumorgröße. Die signifikant kleineren Werte dieser fünf Features bei Tumoren mit präoperativen epileptischen Anfällen lassen sich durch die signifikant kleinere Größe dieser Tumoren erklären. Die drei Features IQA, mittlere absolute Abweichung und Varianz sind jedoch unabhängig von der Tumorgröße. Sie korrelieren stark miteinander und lassen auf die Variabilität der FA im Gewebe schließen. Diese Maße der FA – IQA, mittlere absolute Abweichung und Varianz – waren bei kontrastmittelaufnehmenden Tumoren mit epileptischen Anfällen kleiner, was auf eine geringere Variabilität der FA deutet. Dies lässt eine gleichmäßigere Gewebestruktur bei Tumoren mit epileptischen Anfällen vermuten.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass Glioblastome mit präoperativen epileptischen Anfällen also nicht nur kleiner, sondern auch homogener sind. Deren Wachstum ähnelt vermutlich dem von Low-Grade-Gliomen, da auch diese Tumoren häufiger epileptische Anfälle vorweisen als High-Grade-Gliome. Demzufolge gehen wir davon aus, dass Glioblastome ohne präoperative epileptische Anfälle inhomogener sind bzw. ein aggressiveres Wachstumsverhalten besitzen. Die signifikanten Unterschiede in den Features der FA im kontrastmittelaufnehmenden Tumor führen zu der Annahme, dass es mikrostrukturelle Unterschiede zwischen Glioblastomen mit und ohne präoperative epileptische Anfälle gibt. Diese mikrostrukturellen Unterschiede gilt es zukünftig zu analysieren und zu definieren. Aufgrund der Assoziation zwischen Glioblastomen mit präoperativen epileptischen Anfällen und einer verbesserten Überlebensrate ist es notwendig, die Erforschung der genauen Pathomechanismen, die diese epileptischen Anfälle verursachen, weiterhin zu vertiefen.



## 7. LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS

---

- Adegboyega, G., Kanmounye, U. S., Petrinic, T., Ozair, A., Bandyopadhyay, S., Kuri, A., . . . Vaqas, B. (2021). Global Landscape of Glioblastoma Multiforme Management in the Stupp Protocol Era: Systematic Review Protocol. *Int J Surg Protoc*, 25(1), 108-113. doi:10.29337/ijsp.148
- Alberts, E., Tetteh, G., Trebesch, S., Bieth, M., Valentinitzsch, A., Wiestler, B., . . . Menze, B. (2017). *Multi-modal Image Classification Using Low-Dimensional Texture Features for Genomic Brain Tumor Recognition*.
- Anwar, S. S. M., Baig, M. Z., Laghari, A. A., Mubarak, F., Shamim, M. S., Jilani, U. A., & Khalid, M. U. (2019). Accuracy of apparent diffusion coefficients and enhancement ratios on magnetic resonance imaging in differentiating primary cerebral lymphomas from glioblastoma. *Neuroradiol J*, 32(5), 328-334. doi:10.1177/1971400919857556
- Avants, B. B., Tustison, N. J., Song, G., Cook, P. A., Klein, A., & Gee, J. C. (2011). A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage*, 54(3), 2033-2044. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.09.025
- Baldi, I., Huchet, A., Bauchet, L., & Loiseau, H. (2010). [Epidemiology of glioblastoma]. *Neurochirurgie*, 56(6), 433-440. doi:10.1016/j.neuchi.2010.07.011
- Balss, J., Meyer, J., Mueller, W., Korshunov, A., Hartmann, C., & von Deimling, A. (2008). Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol*, 116(6), 597-602. doi:10.1007/s00401-008-0455-2
- Barajas, R. F., Jr., Hess, C. P., Phillips, J. J., Von Morze, C. J., Yu, J. P., Chang, S. M., . . . Cha, S. (2013). Super-resolution track density imaging of glioblastoma: histopathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 34(7), 1319-1325. doi:10.3174/ajnr.A3400
- Bauer, A. H., Erly, W., Moser, F. G., Maya, M., & Nael, K. (2015). Differentiation of solitary brain metastasis from glioblastoma multiforme: a predictive multiparametric approach using combined MR diffusion and perfusion. *Neuroradiology*, 57(7), 697-703. doi:10.1007/s00234-015-1524-6
- Beppu, T., Inoue, T., Shibata, Y., Kurose, A., Arai, H., Ogasawara, K., . . . Kabasawa, H. (2003). Measurement of fractional anisotropy using diffusion tensor MRI in supratentorial astrocytic tumors. *J Neurooncol*, 63(2), 109-116. doi:10.1023/a:1023977520909
- Beppu, T., Inoue, T., Shibata, Y., Yamada, N., Kurose, A., Ogasawara, K., . . . Kabasawa, H. (2005). Fractional anisotropy value by diffusion tensor magnetic resonance imaging as a predictor of cell density and proliferation activity of glioblastomas. *Surgical Neurology*, 63(1), 56-61. doi:10.1016/j.surneu.2004.02.034
- Berberat, J., McNamara, J., Remonda, L., Bodis, S., & Rogers, S. (2014). Diffusion tensor imaging for target volume definition in glioblastoma multiforme. *Strahlenther Onkol*, 190(10), 939-943. doi:10.1007/s00066-014-0676-3
- Bette, S., Barz, M., Nham, H. L., Huber, T., Berndt, M., Sales, A., . . . Gempt, J. (2020). Image Analysis Reveals Microstructural and Volumetric Differences in Glioblastoma Patients with and without Preoperative Seizures. *Cancers (Basel)*, 12(4). doi:10.3390/cancers12040994
- Bette, S., Barz, M., Wiestler, B., Huber, T., Gerhardt, J., Buchmann, N., . . . Gempt, J. (2018). Prognostic Value of Tumor Volume in Glioblastoma Patients: Size Also Matters for Patients with Incomplete Resection. *Ann Surg Oncol*, 25(2), 558-564. doi:10.1245/s10434-017-6253-0
- Bette, S., Huber, T., Wiestler, B., Boeckh-Behrens, T., Gempt, J., Ringel, F., . . . Kirschke, J. S. (2016). Analysis of fractional anisotropy facilitates differentiation of glioblastoma and brain metastases in a clinical setting. *European Journal of Radiology*, 85(12), 2182-2187. doi:10.1016/j.ejrad.2016.10.002
- Bette, S., Meyer, B., & Gempt, J. (2018). ASO Author Reflections: Size of Tumor Volume in Glioblastoma Patients. *Ann Surg Oncol*, 25(Suppl 3), 898. doi:10.1245/s10434-018-6939-y
- Bitar, R., Leung, G., Perng, R., Tadros, S., Moody, A. R., Sarrazin, J., . . . Roberts, T. P. (2006). MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics*, 26(2), 513-537. doi:10.1148/rg.262055063
- Buckingham, S. C., Campbell, S. L., Haas, B. R., Montana, V., Robel, S., Ogunrinu, T., & Sontheimer, H. (2011). Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity. *Nat Med*, 17(10), 1269-1274. doi:10.1038/nm.2453

- Buckingham, S. C., & Robel, S. (2013). Glutamate and tumor-associated epilepsy: glial cell dysfunction in the peritumoral environment. *Neurochem Int*, *63*(7), 696-701. doi:10.1016/j.neuint.2013.01.027
- Byrnes, T. J., Barrick, T. R., Bell, B. A., & Clark, C. A. (2011). Diffusion tensor imaging discriminates between glioblastoma and cerebral metastases in vivo. *NMR Biomed*, *24*(1), 54-60. doi:10.1002/nbm.1555
- Caloglu, M., Yurut-Caloglu, V., Karagol, H., Bayir-Angin, G., Turan, F. N., & Uzal, C. (2009). Prognostic factors other than the performance status and age for glioblastoma multiforme: a single-institution experience. *J buon*, *14*(2), 211-218.
- Cascino, G. D. (1990). Epilepsy and brain tumors: implications for treatment. *Epilepsia*, *31 Suppl 3*, S37-44. doi:10.1111/j.1528-1157.1990.tb05858.x
- Choi, J., Stradmann-Bellinghausen, B., Yakubov, E., Savaskan, N. E., & Regnier-Vigouroux, A. (2015). Glioblastoma cells induce differential glutamatergic gene expressions in human tumor-associated microglia/macrophages and monocyte-derived macrophages. *Cancer Biology & Therapy*, *16*(8), 1205-1213. doi:10.1080/15384047.2015.1056406
- Community, P. (2016). Radiomic Features - pyradiomics. Retrieved from <https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/features.html#radiomics.firstorder.RadiomicsFirstOrder> on 16/12/2020
- Crinion, J., Ashburner, J., Leff, A., Brett, M., Price, C., & Friston, K. (2007). Spatial normalization of lesioned brains: performance evaluation and impact on fMRI analyses. *Neuroimage*, *37*(3), 866-875. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.04.065
- Damadian, R. (1971). Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science*, *171*(3976), 1151-1153. doi:10.1126/science.171.3976.1151
- Davis, F. G., Freels, S., Grutsch, J., Barlas, S., & Brem, S. (1998). Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991. *J Neurosurg*, *88*(1), 1-10. doi:10.3171/jns.1998.88.1.0001
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2019). Gliome im Erwachsenenalter. Retrieved from <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gliome-im-erwachsenenalter/@@guideline/html/index.html>
- Dolecek, T. A., Propp, J. M., Stroup, N. E., & Kruchko, C. (2012). CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol*, *14 Suppl 5*(Suppl 5), v1-49. doi:10.1093/neuonc/nos218
- Dührsen, L., Sauvigny, T., Ricklefs, F. L., Mende, K. C., Schaper, M., Matschke, J., . . . Martens, T. (2019). Seizures as presenting symptom in patients with glioblastoma. *Epilepsia*, *60*(1), 149-154. doi:10.1111/epi.14615
- Englot, D. J., Berger, M. S., Barbaro, N. M., & Chang, E. F. (2012). Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia*, *53*(1), 51-57. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03269.x
- Englot, D. J., Berger, M. S., Chang, E. F., & Garcia, P. A. (2012). Characteristics and treatment of seizures in patients with high-grade glioma: a review. *Neurosurg Clin N Am*, *23*(2), 227-235, vii-viii. doi:10.1016/j.nec.2012.01.009
- Erturk Cetin, O., Isler, C., Uzan, M., & Ozkara, C. (2017). Epilepsy-related brain tumors. *Seizure*, *44*, 93-97. doi:10.1016/j.seizure.2016.12.012
- Essig, M., Giesel, F., Stieltjes, B., & Weber, M. (2007). Funktionelle Bildgebung bei Hirntumoren (Perfusion, DTI, MR-Spektroskopie). *Der Radiologe*, *47*(6), 513-519.
- General Assembly of the World Medical, A. (2014). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent*, *81*(3), 14-18. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25951678>
- Ginsberg, L. E., Fuller, G. N., Hashmi, M., Leeds, N. E., & Schomer, D. F. (1998). The significance of lack of MR contrast enhancement of supratentorial brain tumors in adults: histopathological evaluation of a series. *Surg Neurol*, *49*(4), 436-440. doi:10.1016/s0090-3019(97)00360-1
- Glantz, M. J., Cole, B. F., Forsyth, P. A., Recht, L. D., Wen, P. Y., Chamberlain, M. C., . . . 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. doi:10.1212/wnl.54.10.1886
- Gonzalez Castro, L. N., & Wesseling, P. (2021). The cIMPACT-NOW updates and their significance to current neuro-oncology practice. *Neurooncol Pract*, 8(1), 4-10. doi:10.1093/nop/npaa055
- Hartmann, C., Meyer, J., Balss, J., Capper, D., Mueller, W., Christians, A., . . . von Deimling, A. (2009). Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol*, 118(4), 469-474. doi:10.1007/s00401-009-0561-9
- Hegi, M. E., Diserens, A. C., Gorlia, T., Hamou, M. F., de Tribolet, N., Weller, M., . . . Stupp, R. (2005). MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*, 352(10), 997-1003. doi:10.1056/NEJMoa043331
- Henker, C., Hiepel, M. C., Kriesen, T., Scherer, M., Glass, A., Herold-Mende, C., . . . Piek, J. (2019). Volumetric assessment of glioblastoma and its predictive value for survival. *Acta Neurochir (Wien)*, 161(8), 1723-1732. doi:10.1007/s00701-019-03966-6
- Henker, C., Kriesen, T., Scherer, M., Glass, A., von Deimling, A., Bendszus, M., . . . Piek, J. (2019). Association Between Tumor Compartment Volumes, the Incidence of Pretreatment Seizures, and Statin-Mediated Protective Effects in Glioblastoma. *Neurosurgery*, 85(4), E722-E729. doi:10.1093/neuros/nyz079
- Herrlinger, U., Tzaridis, T., Mack, F., Steinbach, J. P., Schlegel, U., Sabel, M., . . . Glas, M. (2019). Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 393(10172), 678-688. doi:10.1016/s0140-6736(18)31791-4
- Ho, V. K., Reijneveld, J. C., Enting, R. H., Bienfait, H. P., Robe, P., Baumert, B. G., & Visser, O. (2014). Changing incidence and improved survival of gliomas. *Eur J Cancer*, 50(13), 2309-2318. doi:10.1016/j.ejca.2014.05.019
- Huber, T., Alber, G., Bette, S., Boeckh-Behrens, T., Gempt, J., Ringel, F., . . . Bauer, J. S. (2017). Reliability of Semi-Automated Segmentations in Glioblastoma. *Clin Neuroradiol*, 27(2), 153-161. doi:10.1007/s00062-015-0471-2
- Huberfeld, G., & Vecht, C. J. (2016). Seizures and gliomas--towards a single therapeutic approach. *Nat Rev Neurol*, 12(4), 204-216. doi:10.1038/nrneurol.2016.26
- Huisman, T. A. (2003). Diffusion-weighted imaging: basic concepts and application in cerebral stroke and head trauma. *Eur Radiol*, 13(10), 2283-2297. doi:10.1007/s00330-003-1843-6
- Institute for, Q., & Efficiency in Health, C. (2019). Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Extracts. In *Tumour-treating fields in addition to current standard therapy for glioblastoma as first-line treatment: IQWiG Reports – Commission No. N18-02*. Cologne (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)
- © IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care).
- Jena, R., Price, S. J., Baker, C., Jefferies, S. J., Pickard, J. D., Gillard, J. H., & Burnet, N. G. (2005). Diffusion tensor imaging: possible implications for radiotherapy treatment planning of patients with high-grade glioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 17(8), 581-590. doi:10.1016/j.clon.2005.04.012
- Jensflorian. (2010). *Glioblastoma showing areas of pseudopalisading necrosis*. Wikimedia Commons. Licensed under CC-BY-SA 3.0 <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>. Retrieved from [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:GBM\\_pseudopalisading\\_necrosis.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:GBM_pseudopalisading_necrosis.jpg)
- Jin, L., Guo, S., Zhang, X., Mo, Y., Ke, S., & Duan, C. (2021). Optimal treatment strategy for adult patients with newly diagnosed glioblastoma: a systematic review and network meta-analysis. *Neurosurg Rev*, 44(4), 1943-1955. doi:10.1007/s10143-020-01403-2
- Kerckhof, M., Dielemans, J. C., van Breemen, M. S., Zwinkels, H., Walchenbach, R., Taphoorn, M. J., & Vecht, C. J. (2013). Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol*, 15(7), 961-967. doi:10.1093/neuonc/not057
- Kerckhof, M., & Vecht, C. J. (2013). Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia*, 54 Suppl 9, 12-17. doi:10.1111/epi.12437
- Komori, T. (2017). The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of Revision. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 57(7), 301-311. doi:10.2176/nmc.ra.2017-0010

- Lasocki, A., Gaillard, F., Tacey, M., Drummond, K., & Stuckey, S. (2016). Multifocal and multicentric glioblastoma: Improved characterisation with FLAIR imaging and prognostic implications. *J Clin Neurosci*, *31*, 92-98. doi:10.1016/j.jocn.2016.02.022
- Lee, J. W., Wen, P. Y., Hurwitz, S., Black, P., Kesari, S., Drappatz, J., . . . Bromfield, E. B. (2010). Morphological characteristics of brain tumors causing seizures. *Arch Neurol*, *67*(3), 336-342. doi:10.1001/archneurol.2010.2
- Leemans, A., & Jones, D. K. (2009). The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data. *Magn Reson Med*, *61*(6), 1336-1349. doi:10.1002/mrm.21890
- Lian, K., Engelsen, B., & Storstein, A. (2012). [Glioma-associated epilepsy]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, *132*(15), 1752-1756. doi:10.4045/tidsskr.11.0812
- Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvett, A., . . . Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, *114*(2), 97-109. doi:10.1007/s00401-007-0243-4
- Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., . . . 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
- Louis, D. N., Wesseling, P., Aldape, K., Brat, D. J., Capper, D., Cree, I. A., . . . Ellison, D. W. (2020). cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol*, *30*(4), 844-856. doi:10.1111/bpa.12832
- Malmström, A., Grønberg, B. H., Marosi, C., Stupp, R., Frappaz, D., Schultz, H., . . . Henriksson, R. (2012). Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, *13*(9), 916-926. doi:10.1016/s1470-2045(12)70265-6
- Marenco-Hillebrand, L., Wijesekera, O., Suarez-Meade, P., Mampre, D., Jackson, C., Peterson, J., . . . Chaichana, K. L. (2020). Trends in glioblastoma: outcomes over time and type of intervention: a systematic evidence based analysis. *J Neurooncol*, *147*(2), 297-307. doi:10.1007/s11060-020-03451-6
- Misaki, T., Beppu, T., Inoue, T., Ogasawara, K., Ogawa, A., & Kabasawa, H. (2004). Use of fractional anisotropy value by diffusion tensor MRI for preoperative diagnosis of astrocytic tumors: case report. *J Neurooncol*, *70*(3), 343-348. doi:10.1007/s11060-004-6594-y
- Nobusawa, S., Watanabe, T., Kleihues, P., & Ohgaki, H. (2009). IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin Cancer Res*, *15*(19), 6002-6007. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-09-0715
- Ohgaki, H., Dessen, P., Jourde, B., Horstmann, S., Nishikawa, T., Di Patre, P. L., . . . Kleihues, P. (2004). Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res*, *64*(19), 6892-6899. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-1337
- Ohgaki, H., & Kleihues, P. (2005). Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol*, *64*(6), 479-489. doi:10.1093/jnen/64.6.479
- 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
- Ohgaki, H., & Kleihues, P. (2013). The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res*, *19*(4), 764-772. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3002
- Ostrom, Q. T., Cioffi, G., Gittleman, H., Patil, N., Waite, K., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2019). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol*, *21*(Suppl 5), v1-v100. doi:10.1093/neuonc/noz150
- Parsons, D. W., Jones, S., Zhang, X., Lin, J. C., Leary, R. J., Angenendt, P., . . . Kinzler, K. W. (2008). An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*, *321*(5897), 1807-1812. doi:10.1126/science.1164382
- Philips, A., Henshaw, D. L., Lamburn, G., & O'Carroll, M. J. (2018). Brain Tumours: Rise in Glioblastoma Multiforme Incidence in England 1995-2015 Suggests an Adverse Environmental or Lifestyle Factor. *J Environ Public Health*, *2018*, 7910754. doi:10.1155/2018/7910754

- Pooley, R. A. (2005). AAPM/RSNA physics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging. *Radiographics*, 25(4), 1087-1099. doi:10.1148/rg.254055027
- Price, S. J., Jena, R., Burnet, N. G., Hutchinson, P. J., Dean, A. F., Pena, A., . . . Gillard, J. H. (2006). Improved delineation of glioma margins and regions of infiltration with the use of diffusion tensor imaging: an image-guided biopsy study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 27(9), 1969-1974. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17032877>
- Pruitt, A. A. (2015). Medical management of patients with brain tumors. *Continuum (Minneapolis)*, 21(2 Neuro-oncology), 314-331. doi:10.1212/01.Con.0000464172.50638.21
- Raffa, G., Quattropiani, M. C., & Germanò, A. (2019). When imaging meets neurophysiology: the value of navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative neurophysiological mapping prior to brain tumor surgery. *Neurosurg Focus*, 47(6), E10. doi:10.3171/2019.9.Focus19640
- Rees, J. H., Smirniotopoulos, J. G., Jones, R. V., & Wong, K. (1996). Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, 16(6), 1413-1438; quiz 1462-1413. doi:10.1148/radiographics.16.6.8946545
- Roa, W., Brasher, P. M., Bauman, G., Anthes, M., Bruera, E., Chan, A., . . . Forsyth, P. (2004). Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*, 22(9), 1583-1588. doi:10.1200/jco.2004.06.082
- Robert, S. M., & Sontheimer, H. (2014). Glutamate transporters in the biology of malignant gliomas. *Cell Mol Life Sci*, 71(10), 1839-1854. doi:10.1007/s00018-013-1521-z
- Rohlfing, T., Zahr, N. M., Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2010). The SRI24 multichannel atlas of normal adult human brain structure. *Hum Brain Mapp*, 31(5), 798-819. doi:10.1002/hbm.20906
- Rong, Y., Durden, D. L., Van Meir, E. G., & Brat, D. J. (2006). 'Pseudopalisading' necrosis in glioblastoma: a familiar morphologic feature that links vascular pathology, hypoxia, and angiogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol*, 65(6), 529-539. doi:10.1097/00005072-200606000-00001
- Röther, J. (2006). Hirntumoren. In *Klinische Neurologie* (2nd ed., pp. 630-663). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Salama, G. R., Heier, L. A., Patel, P., Ramakrishna, R., Magge, R., & Tsiouris, A. J. (2017). Diffusion Weighted/Tensor Imaging, Functional MRI and Perfusion Weighted Imaging in Glioblastoma-Foundations and Future. *Front Neurol*, 8, 660. doi:10.3389/fneur.2017.00660
- Savaskan, N. E., Heckel, A., Hahnen, E., Engelhorn, T., Doerfler, A., Ganslandt, O., . . . Eyupoglu, I. Y. (2008). Small interfering RNA-mediated xCT silencing in gliomas inhibits neurodegeneration and alleviates brain edema. *Nat Med*, 14(6), 629-632. doi:10.1038/nm1772
- Schaller, B., & Rugg, S. J. (2003). Brain tumor and seizures: pathophysiology and its implications for treatment revisited. *Epilepsia*, 44(9), 1223-1232. doi:10.1046/j.1528-1157.2003.05203.x
- Schlegel, U. (2011). Hirntumoren. In *Klinische Neurologie* (3rd ed., pp. 687-721). Berlin: Berlitz, Peter.
- Senft, C., Bink, A., Heckelmann, M., Gasser, T., & Seifert, V. (2011). Glioma extent of resection and ultra-low-field iMRI: interim analysis of a prospective randomized trial. *Acta Neurochir Suppl*, 109, 49-53. doi:10.1007/978-3-211-99651-5\_8
- Shamji, M. F., Fric-Shamji, E. C., & Benoit, B. G. (2009). Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes. *Neurosurg Rev*, 32(3), 275-284; discussion 284-276. doi:10.1007/s10143-009-0191-7
- Sirven, J. I., Wingerchuk, D. M., Dratzkowski, J. F., Lyons, M. K., & Zimmerman, R. S. (2004). Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, 79(12), 1489-1494. doi:10.4065/79.12.1489
- Skardelly, M., Brendle, E., Noell, S., Behling, F., Wuttke, T. V., Schittenhelm, J., . . . Tabatabai, G. (2015). Predictors of preoperative and early postoperative seizures in patients with intra-axial primary and metastatic brain tumors: A retrospective observational single center study. *Ann Neurol*, 78(6), 917-928. doi:10.1002/ana.24522
- Smirniotopoulos, J. G., Murphy, F. M., Rushing, E. J., Rees, J. H., & Schroeder, J. W. (2007). Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. *Radiographics*, 27(2), 525-551. doi:10.1148/rg.272065155

- Stummer, W., Pichlmeier, U., Meinel, T., Wiestler, O. D., Zanella, F., Reulen, H. J., & Group, A. L.-G. S. (2006). Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*, *7*(5), 392-401. doi:10.1016/S1470-2045(06)70665-9
- Stummer, W., Reulen, H. J., Meinel, T., Pichlmeier, U., Schumacher, W., Tonn, J. C., . . . 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., Hegi, M. E., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Taphoorn, M. J., Janzer, R. C., . . . Mirimanoff, R. O. (2009). Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*, *10*(5), 459-466. doi:10.1016/s1470-2045(09)70025-7
- Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M. J., . . . 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
- Stupp, R., Taillibert, S., Kanner, A., Read, W., Steinberg, D., Lhermitte, B., . . . Ram, Z. (2017). Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, *318*(23), 2306-2316. doi:10.1001/jama.2017.18718
- Stupp, R., & Weber, D. C. (2005). The role of radio- and chemotherapy in glioblastoma. *Onkologie*, *28*(6-7), 315-317. doi:10.1159/000085575
- Stupp, R., Wong, E. T., Kanner, A. A., Steinberg, D., Engelhard, H., Heidecke, V., . . . Gutin, P. H. (2012). NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer*, *48*(14), 2192-2202. doi:10.1016/j.ejca.2012.04.011
- Toh, C. H., Wei, K. C., Ng, S. H., Wan, Y. L., Castillo, M., & Lin, C. P. (2012). Differentiation of tumefactive demyelinating lesions from high-grade gliomas with the use of diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, *33*(5), 846-851. doi:10.3174/ajnr.A2871
- Toh, C. H., Wei, K. C., Ng, S. H., Wan, Y. L., Lin, C. P., & Castillo, M. (2011). Differentiation of brain abscesses from necrotic glioblastomas and cystic metastatic brain tumors with diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, *32*(9), 1646-1651. doi:10.3174/ajnr.A2581
- Tustison, N. J., Avants, B. B., Cook, P. A., Zheng, Y., Egan, A., Yushkevich, P. A., & Gee, J. C. (2010). N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging*, *29*(6), 1310-1320. doi:10.1109/TMI.2010.2046908
- van Breemen, M. S., Wilms, E. B., & Vecht, C. J. (2007). Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*, *6*(5), 421-430. doi:10.1016/S1474-4422(07)70103-5
- van den Bent, M. J., Smits, M., Kros, J. M., & Chang, S. M. (2017). Diffuse Infiltrating Oligodendroglioma and Astrocytoma. *J Clin Oncol*, *35*(21), 2394-2401. doi:10.1200/jco.2017.72.6737
- Vargo, M. M. (2017). Brain Tumors and Metastases. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, *28*(1), 115-141. doi:10.1016/j.pmr.2016.08.005
- Vargova, L., Homola, A., Zamecnik, J., Tichy, M., Benes, V., & Sykova, E. (2003). Diffusion parameters of the extracellular space in human gliomas. *Glia*, *42*(1), 77-88. doi:10.1002/glia.10204
- Vecht, C. J., Kerkhof, M., & Duran-Pena, A. (2014). Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist*, *19*(7), 751-759. doi:10.1634/theoncologist.2014-0060
- Vecht, C. J., & van Breemen, M. (2006). Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology*, *67*(12 Suppl 4), S10-13. doi:10.1212/wnl.67.12\_suppl\_4.s10
- Villanueva-Meyer, J. E., Mabray, M. C., & Cha, S. (2017). Current Clinical Brain Tumor Imaging. *Neurosurgery*, *81*(3), 397-415. doi:10.1093/neuros/nyx103
- Villemure, J. G., & de Tribolet, N. (1996). Epilepsy in patients with central nervous system tumors. *Curr Opin Neurol*, *9*(6), 424-428. doi:10.1097/00019052-199612000-00005

- Wang, S., Kim, S. J., Poptani, H., Woo, J. H., Mohan, S., Jin, R., . . . Kim, S. (2014). Diagnostic utility of diffusion tensor imaging in differentiating glioblastomas from brain metastases. *AJNR Am J Neuroradiol*, *35*(5), 928-934. doi:10.3174/ajnr.A3871
- Watanabe, T., Nobusawa, S., Kleihues, P., & Ohgaki, H. (2009). IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol*, *174*(4), 1149-1153. doi:10.2353/ajpath.2009.080958
- Weller, M., Gorlia, T., Cairncross, J. G., van den Bent, M. J., Mason, W., Belanger, K., . . . Stupp, R. (2011). Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology*, *77*(12), 1156-1164. doi:10.1212/WNL.0b013e31822f02e1
- Wen, P. Y., & Marks, P. W. (2002). Medical management of patients with brain tumors. *Curr Opin Oncol*, *14*(3), 299-307. doi:10.1097/00001622-200205000-00008
- Wick, W., Platten, M., Meisner, C., Felsberg, J., Tabatabai, G., Simon, M., . . . Weller, M. (2012). Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, *13*(7), 707-715. doi:10.1016/s1470-2045(12)70164-x
- Wiestler, B., Kluge, A., Lukas, M., Gempt, J., Ringel, F., Schlegel, J., . . . Preibisch, C. (2016). Multiparametric MRI-based differentiation of WHO grade II/III glioma and WHO grade IV glioblastoma. *Sci Rep*, *6*, 35142. doi:10.1038/srep35142
- Wöhrer, A., Waldhör, T., Heinzl, H., Hackl, M., Feichtinger, J., Gruber-Mösenbacher, U., . . . Hainfellner, J. A. (2009). The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry. *J Neurooncol*, *95*(3), 401-411. doi:10.1007/s11060-009-9938-9
- Wolf, H. K., Roos, D., Blumcke, I., Pietsch, T., & Wiestler, O. D. (1996). Perilesional neurochemical changes in focal epilepsies. *Acta Neuropathol*, *91*(4), 376-384. doi:10.1007/s004010050439
- Wu, W., Klockow, J. L., Zhang, M., Lafortune, F., Chang, E., Jin, L., . . . Daldrop-Link, H. E. (2021). Glioblastoma multiforme (GBM): An overview of current therapies and mechanisms of resistance. *Pharmacol Res*, *171*, 105780. doi:10.1016/j.phrs.2021.105780
- Yan, H., Parsons, D. W., Jin, G., McLendon, R., Rasheed, B. A., Yuan, W., . . . Bigner, D. D. (2009). IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*, *360*(8), 765-773. doi:10.1056/NEJMoa0808710
- Yan, J. L., van der Hoorn, A., Larkin, T. J., Boonzaier, N. R., Matys, T., & Price, S. J. (2017). Extent of resection of peritumoral diffusion tensor imaging-detected abnormality as a predictor of survival in adult glioblastoma patients. *J Neurosurg*, *126*(1), 234-241. doi:10.3171/2016.1.JNS152153
- Yang, P., You, G., Zhang, W., Wang, Y., Wang, Y., Yao, K., & Jiang, T. (2014). Correlation of preoperative seizures with clinicopathological factors and prognosis in anaplastic gliomas: a report of 198 patients from China. *Seizure*, *23*(10), 844-851. doi:10.1016/j.seizure.2014.07.003
- Ye, Z. C., & Sontheimer, H. (1999). Glioma cells release excitotoxic concentrations of glutamate. *Cancer Res*, *59*(17), 4383-4391. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10485487>
- You, G., Sha, Z. Y., Yan, W., Zhang, W., Wang, Y. Z., Li, S. W., . . . Jiang, T. (2012). Seizure characteristics and outcomes in 508 Chinese adult patients undergoing primary resection of low-grade gliomas: a clinicopathological study. *Neuro Oncol*, *14*(2), 230-241. doi:10.1093/neuonc/nor205
- Yushkevich, P. A., Yang, G., & Gerig, G. (2016). ITK-SNAP: An interactive tool for semi-automatic segmentation of multi-modality biomedical images. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, *2016*, 3342-3345. doi:10.1109/EMBC.2016.7591443
- Zamecnik, J. (2005). The extracellular space and matrix of gliomas. *Acta Neuropathol*, *110*(5), 435-442. doi:10.1007/s00401-005-1078-5
- Zhu, P., & Zhu, J. J. (2017). Tumor treating fields: a novel and effective therapy for glioblastoma: mechanism, efficacy, safety and future perspectives. *Chin Clin Oncol*, *6*(4), 41. doi:10.21037/cco.2017.06.29
- Zwanenburg, A., Leger, S., Vallières, M., & Löck, S. (2016). Image biomarker standardisation initiative-feature definitions. *arXiv preprint arXiv:1612.07003*.

## 8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

<b>Abbildung 1.</b> Einordnung des Glioblastoms in der WHO-Klassifikation .....	3
<b>Abbildung 2.</b> MRT-Bild eines Patienten mit Glioblastom in FLAIR-Sequenz .....	7
<b>Abbildung 3.</b> T1-gewichtete MRT-Sequenz eines Glioblastompatienten ohne und mit Kontrastmittel .....	8
<b>Abbildung 4.</b> FA-Karte eines Patienten mit Glioblastom .....	10
<b>Abbildung 5.</b> Histologisches Präparat eines Glioblastoms in HE-Färbung .....	11
<b>Abbildung 6.</b> Patientenauswahl.....	20
<b>Abbildung 7.</b> Flow Chart der Bildanalyse und Datenprozessierung.....	24
<b>Abbildung 8.</b> T1-gewichtetes MRT-Bild mit Kontrastmittel; Beispiel eines Glioblastompatienten mit und ohne präoperative epileptische Anfälle.....	28
<b>Abbildung 9.</b> Boxplots der First Order Features .....	33



## 9. TABELLENVERZEICHNIS

---

<b>Tabelle 1.</b> Übersicht der verwendeten MRT-Sequenzen.....	22
<b>Tabelle 2.</b> Überblick über Patienten- und Tumorcharakteristiken im KM-Bild.....	25
<b>Tabelle 3.</b> Tumordinfiltration der einzelnen Hirnregionen .....	26
<b>Tabelle 4.</b> Tumorgrößen bei Patienten mit und ohne präoperativen epileptischen Anfall .....	27
<b>Tabelle 5.</b> Tumorlokalisation und präoperative epileptische Anfälle.....	29
<b>Tabelle 6.</b> First Order Features im kontrastmittelaufnehmenden Tumor .....	31
<b>Tabelle 7.</b> First Order Features im FLAIR-hyperintensiven Tumor.....	32

## 10. DANKSAGUNG

---

An dieser Stelle möchte ich denjenigen Personen danken, die mir die Erarbeitung meiner Dissertation ermöglicht haben:

Herrn Prof. Dr. med. Jens Gempt danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die Möglichkeit, unter seiner Leitung meine Dissertation anfertigen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Stefanie Bette, die mich während der gesamten Promotionszeit als meine Mentorin in vorbildlicher Weise betreut hat. Mit ihrer stetigen Hilfsbereitschaft, der kameradschaftlichen Atmosphäre während der Erarbeitung des Themas und der enormen Unterstützung bei der Verfassung meiner Dissertation hat sie maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Benedikt Wiestler bedanken, der mich vor allem bei der Ausarbeitung des methodischen Abschnittes meiner Arbeit unterstützt und mir auf meinem gesamten Promotionsweg mit seinen Ratschlägen und lieben Worten geholfen hat.

Zu guter Letzt möchte ich noch den Menschen danken, die mich auf meinem Lebensweg in ganz besonderer Weise begleitet und unterstützt haben:

Meinen Eltern und meiner Schwester Frau Trang Nham, auf die ich immer zählen kann, wenn ich sie brauche.

Frau Ngoc Linh Nguyen, Frau Anne Schuster, Frau Antonia Wosgien und Herrn Dr. med. Christoph Radosa, die mich mit ihren Ratschlägen, ihren motivierenden Worten, ihrer Geduld und ihren liebevollen Zusprüchen bei der Arbeit an dieser Dissertation tatkräftig unterstützt und vor allem mit viel Humor begleitet haben. Aber auch Frau Claudia Nauendorf möchte ich insbesondere für ihre Hilfe beim Korrekturlesen danken.