

Postoperative Veränderungen der Hirnanatomie

Einfluss auf die Bestrahlungsplanung bei höhergradigen Gliomen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Anja Thelen, geb. Ahadi

aus Wien, Österreich

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: PD Dr. med. Christina Leitzen
2. Gutachter: Prof. Dr. Hartmut Vatter

Tag der Mündlichen Prüfung: 15.04.2024

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Kommissarischer Direktor: PD Dr. med. Christopher Schmeel

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1 Einführung	7
1.2 Ätiologie von Glioblastomen	10
1.3 Epidemiologie und Klassifikation von Glioblastomen	10
1.4 Neuste WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems von 2021	12
1.5 Klinisches Bild des Glioblastoms und bildgebende Diagnostik	13
1.6 Therapie höhergradiger Gliome	14
1.6.1 Präoperative antiödematöse Therapie	14
1.6.2 Chirurgische Tumorresektion	14
1.6.3 Strahlentherapie	15
1.6.4 Chemotherapie mittels Temozolomid und MGMT-Promotor-Methylierung	17
1.6.5 Karnofsky Performance Status	18
1.6.6 Therapieplanung des Glioblastoms in Abhängigkeit von Alter, KPS und MGMT-Promotor-Methylierungs-Status	19
1.7 Rezidive des Glioblastoms	21
1.8 Fragestellung	21
2. Material und Methoden	24
2.1 Studiendesign	24
2.2 Aufbau und Ziel der statistischen Analyse	30
2.3 Deskriptive Analyse	33
2.4 Prüfung der Hypothesen	34
3. Ergebnisse	38
3.1 Vorstellung der Variable Zeit	38

3.2	Beantwortung der Hypothese 1a – Es gibt Positionsveränderungen des Resektionshöhlenrandes	40
3.3	Beantwortung der Hypothese 1b – Die Positionsveränderung des Resektionshöhlenrandes fällt in Schädelnähe geringer aus	42
3.4	Beantwortung der Hypothese 2 – Die Positionsveränderung von schädelnahen und schädelfernen Resektionshöhlenrändern verhalten sich je nach Tumorlokalisierung verschieden	47
3.5	Beantwortung der Hypothese 3 – Die ödembedingte Veränderung der Hirnanatomie führt zu einer Verlagerung der Mittellinie	59
3.6	Beantwortung der Hypothese 4 – Das FLAIR-Volumen, die Hämatombreite, die Resektionshöhle und das perifokale Ödem verändern sich noch nach der postoperativen MRT	62
4.	Diskussion	68
5.	Zusammenfassung	78
6.	Abbildungsverzeichnis	79
7.	Tabellenverzeichnis	83
8.	Literaturverzeichnis	85
9.	Danksagung	92

Abkürzungsverzeichnis

CDKN 2A/B	zyklinabhängige Kinaseinhibitoren 2A und 2B
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume
EANO	European Association of Neuro- Oncology
EGFR	Epidermaler Growth Faktor Rezeptor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
IDH	Isocitrat- Dehydrogenase
IGRT	Image Guided Radiotherapy
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KOF	Körperoberfläche
KPS	Karnofsky Performance Status
LOBI	Longitudinal Brain Imaging
LOH	Loss of Heterozygosity
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
NEC	Not elsewhere classified
NOS	Not otherwise specified
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

PTV Planned Target Volume

TERT Telomerase Reverse Transcriptase

1. Einleitung

1.1 Einführung

Gliome stellen die häufigsten primären Hirntumoren bei Erwachsenen dar (Wilson et al., 2014). Die Inzidenz in Europa beträgt 6 pro 100.000 Einwohner pro Jahr, wobei Männer in einem Verhältnis von 6:4 häufiger als Frauen betroffen sind (Ohgaki und Kleihues, 2005; Weller et al., 2021).

In der neuen WHO-Klassifikation von 2021 werden drei Gliom Subtypen unterschieden: 1.) Diffuse Gliome vom adulten Typ 2.) Diffuse niedriggradige Gliome vom pädiatrischen Typ und 3.) Diffuse hochgradige Gliome vom pädiatrischen Typ. Für die diffusen Gliome vom adulten Typ gibt es fortan drei Tumortypen: 1.) Oligodendrogliome mit IDH-Mutation und 1p/19q-kodelitiert 2.) Astrozytome mit IDH-Mutation und letztlich 3.) Das Glioblastom vom IDH-Wildtyp ZNS-WHO-Grad 4 (Weller et al., 2022).

Beim Glioblastom ZNS-WHO-Grad 4 handelt es sich um die aggressivste und häufigste Art primärer Hirntumoren bei Erwachsenen, welche trotz multimodaler Therapieansätze eine infauste Prognose haben. Die mittlere Überlebensrate beträgt 15 Monate nach Diagnosestellung (Davis, 2016; Hanif et al., 2017).

Die optimale Therapie besteht für die meisten Patienten aus der operativen Entfernung des Tumors, einer Bestrahlung sowie, abhängig vom molekularen Status, einer Chemotherapie (Davis, 2016).

Der erste Schritt nach Diagnosestellung ist die Tumorresektion. Eine vollständige Entfernung des Tumors wird, wenn möglich, angestrebt. Eine mögliche intraoperative Bildgebung des Gehirns mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erleichtert dem Operateur die vollständige Resektion des Tumorgewebes. Zusätzlich kann das Tumorgewebe durch eine spezielle Lösung intraoperativ fluoreszierend markiert werden, um eine noch sicherere Abgrenzung zum umliegenden Hirngewebe zu ermöglichen (Stummer et al., 2006).

Nach der Tumorresektion ist zumeist die Strahlentherapie (Radiatio) ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie der nächste Schritt in der Behandlungsplanung (Weller et al.,

2019). Die Bestrahlung ist ein grundlegender Teil der Therapie und konnte die mittlere Überlebenszeit von 6 Monaten nach Operation auf 12,1 Monate nach Operation erhöhen (Wilson et al., 2014).

Zielgebiet der Strahlentherapie ist nur der Teil des Gehirns, der potentiell vom Tumor infiltriert war/ist. Der ehemalige Tumor-Bereich ist postoperativ das sogenannte Tumorbett. Nach der operativen Entfernung des Tumors wird eine neue (postoperative) MRT angefertigt, um den operativen Erfolg zu dokumentieren. Diese MRT wird üblicherweise innerhalb von 48 Stunden nach der Operation angefertigt. Abhängig vom Abstand zum Bestrahlungsbeginn erfolgt ggf. eine erneute MRT-Kontrolle vor Beginn der Bestrahlung.

Das ehemalige Tumorgebiet – das Resektionsgebiet – wird durch einen Strahlentherapeuten in der MRT als Resektionshöhle markiert. Im Falle von makroskopisch abgrenzbarem Tumor/Tumorresten wird dieses als GTV (Gross Tumor Volume) definiert. Das markierte Gebiet der Resektionshöhle und, wenn vorhanden, das GTV sind die Ausgangsregion für die darauffolgenden strahlentherapeutischen Zielvolumina: Um die mikroskopischen Tumorausläufer in der Bestrahlung mitzuerfassen, wird um das Gross Tumor Volume und die Resektionshöhle ein Randsaum gelegt. Dies ist definitionsgemäß das Clinical Target Volume (CTV = GTV + Randsaum 1). Das CTV berücksichtigt demnach das infiltrative Verhalten der Tumorzellen. Darauf folgt das Planned Target Volume (PTV) mit einem zusätzlichen Sicherheitssaum um mögliche Lagerungsungenauigkeiten des Patienten sowie gerätespezifische Faktoren auszugleichen und eine korrekte Dosisabdeckung des GTV's und CTV's zu gewährleisten (PTV= CTV + Randsaum 2) (Burnet et al., 2018; Niyazi et al., 2016). Das Zielvolumen, auf das der Bestrahlungsplan gerechnet wird, ist demnach prinzipiell mit dem PTV gleichzusetzen.

Die genaue Bestrahlung der Resektionshöhlenränder, die im CTV enthalten sind, ist prognostisch von zentraler Bedeutung, da das Glioblastom diffus infiltrierend wächst. Durch dieses infiltrative Wachstum verbleiben trotz ausgedehnter Tumorsektion in der Regel immer Tumornester im Randsaum des Tumors. Diese Tumornester führen wiederum zur Bildung von Tumorrezidiven. 56 % der Glioblastom-Rezidive treten innerhalb eines 1-cm-Saums um das ehemalige Tumorbett auf; 78 % innerhalb eines 2-cm-Saums (Wallner et al., 1989).

Würde man den Bestrahlungsplan immer mithilfe der direkt postoperativen MRT planen, hieße das, dass das Zielvolumen kurz nach der Tumorresektion festgelegt (ca. 48 h) werden würde. Erfolgt keine weitere MRT- Kontrolle, birgt dieses Vorgehen einige Risiken:

Da es sich bei der Tumorresektion um einen radikalen chirurgischen Eingriff handelt, kommt es postoperativ oft zu ausgeprägten Ödemen um das Resektionsgebiet herum. Diese Ödeme können zu einer Verlagerung des umgebenden Hirngewebes und somit auch zur Verschiebung der Resektionshöhle bis hin zur Mittellinienverlagerung führen. Aufgrund der Ödembildung kann es entsprechend auch zu einer Veränderung der Resektionshöhle kommen. Im weiteren Verlauf kommt es zumeist zu einem Rückgang des Ödems, was wiederum zu einer veränderten anatomischen Lage und Form der Resektionshöhle führen kann. Für die weitere Behandlung würde dies bedeuten, dass eine alleinige Planung anhand der postoperativen MRT die entstandene Verschiebung der Resektionshöhle nicht berücksichtigt und zu einer nicht-präzisen Bestrahlung führt, indem einige Teile der Resektionshöhlenränder nicht bestrahlt werden würden, während andere Teile – gesundes Hirngewebe, welches an den Tumor grenzt – unnötig bestrahlt wird.

Die Einzeichnung der Resektionshöhle bestimmt die darauffolgenden Bestrahlungsfelder CTV und PTV maßgeblich, wie oben erläutert. Dieser Umstand zeigt, dass eigentlich individuell für jeden Patienten geprüft werden sollte, ob nach der Tumorresektion ein Ödem mit der Möglichkeit von Verschiebungen der Resektionshöhle besteht und falls ja, wie groß diese ausfallen.

Oft wird deshalb das Zielvolumen mittels einer späteren MRT festgelegt, da die Bestrahlung meist nicht direkt im Anschluss an die Operation erfolgt, sondern erst einige Wochen später. Interessant ist es in diesem Zusammenhang zu fragen, ob die potentiellen Verschiebungen der Resektionshöhle eine klinisch relevante Größe erreichen und für jeden Tumor ähnlich sind.

Um diese Frage zu beantworten, haben wir bei 28 Patienten mit der Diagnose eines malignen Hirntumors (26 Patienten mit der Diagnose Glioblastom und 2 Patienten mit der Diagnose Oligodendrogliom) zwei standardmäßig durchgeführte MRT-Untersuchungen retrospektiv analysiert: die postoperativen MRT's sowie die prästrahlentherapeutischen MRT's, die kurz vor Beginn der Bestrahlung angefertigt worden waren. Ziel dieser Studie

ist es, herauszufinden, ob es in dieser Periode zu einer Positionsveränderung der Resektionshöhle gekommen ist und falls ja, deren Größe zu bestimmen.

1.2 Ätiologie von Glioblastomen

Der Kenntnisstand zur Ätiologie von Hirntumoren ist gering. Eine Exposition gegenüber ionisierender Strahlung gilt als einzig bestätigter Risikofaktor (Hanif et al., 2017). Dieses Risiko steigt, je jünger der Patient und je höher die Strahlenbelastung ist. Dies konnte durch die erhöhte Inzidenz von Hirntumoren bei jenem Teil der japanischen Bevölkerung nachgewiesen werden, der durch die Atombomben-Abwürfe von Hiroshima und Nagasaki einer erhöhten Strahlenbelastung ausgesetzt war. Es besteht kein Zusammenhang zwischen einer routinemäßigen, zur Diagnose erforderlichen Strahlenbelastung im ärztlichen Alltag und dem Entstehen von Glioblastomen. Dies gilt sowohl für Erwachsene, als auch für Kinder (Prasad und Haas-Kogan, 2009). Weiterhin konnte kein Zusammenhang mit Umweltfaktoren wie Rauchen, Diabetes, Handystrahlung, elektromagnetischen Feldern, ausgeprägten Kopfverletzungen oder Pestiziden bestätigt werden (Davis, 2016; Hanif et al., 2017).

1.3 Epidemiologie und Klassifikation von Glioblastomen

Gliome des WHO-Grad 1 wachsen nicht infiltrierend und sind deswegen nicht gleichsam pathogen wie die Gliome der Gruppe WHO-Grad 2 – 4. Die WHO-Graduierung beschreibt den Grad der Pathogenität. In Tabelle 1 sind exemplarisch populationsbasierte Angaben unterschiedlicher Gliome, mit ihrem jeweiligen Anteil an hirneigenen Tumoren insgesamt, der Inzidenz pro 100.000 Personen pro Jahr sowie der Überlebensrate nach 2 bzw. 5 Jahren, aufgelistet. Auf die aktuelle Klassifikation wird später noch detailliert eingegangen. Das Glioblastom WHO-Grad 4 ist mit 15,1 % einer der häufigsten primären Hirntumoren. Es hat eine Inzidenz von 3,2 Fällen je 100.000 Personen pro Jahr, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 62 Jahren (Ostrom et al., 2019). Männer erkranken mehr als 50 % häufiger als Frauen (1,6: 1) (Davis, 2016; Dolecek et al., 2012). Die 2-Jahres-Überlebensrate beträgt 18,5%; die 5-Jahres-Überlebensrate nur 6,8 %. Das Glioblastom WHO-Grad 4 ist der pathogenste Tumor der Gruppe der Gliome (Ostrom et al., 2019).

Tab. 1: Populationsbasierte Angaben zur Häufigkeit von unterschiedlichen Gliomen und zu assoziierten Überlebensraten 2 und 5 Jahre nach Diagnosestellung (Wick, 2021)

Tumorart	Häufigkeit (% der hirneigenen Hirntumoren)	Inzidenz pro 100.000/Jahr	2-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)
Pilozytisches Astrozytom	1,4	0,34	96,7	94,4
Ependymale Tumoren	1,7	0,41	91,3	85,7
Diffuses Astrozytom	2,3	0,53	64,1	51,6
Oligodendrogliom	1,3	0,25	90,6	82,7
Anaplastisches Astrozytom	1,7	0,38	46,0	30,2
Anaplastisches Oligodendrogliom	0,5	0,1	74,3	60,2
Glioblastom	15,1	3,2	18,5	6,8

Hirntumoren werden im Allgemeinen in primäre und sekundäre Hirntumoren unterteilt. Primäre Hirntumoren sind Neoplasien, die direkt aus den Hirnzellen entstehen, wohingegen sekundäre Hirntumoren ihren Ursprung außerhalb des zentralen Nervensystems haben – z. B. in Form von Hirnmetastasen. Man unterscheidet auch zwischen primärem und sekundärem Glioblastom. Das primäre Glioblastom entsteht direkt aus gesunden Astrozyten und kommt häufiger vor als das sekundäre Glioblastom (95 % zu 5 %). Es entsteht innerhalb weniger Wochen und tritt häufiger bei älteren Patienten auf. Das weitaus seltene sekundäre Glioblastom resultiert als Folge eines vorangegangenen niedrigmalignem astrozytären Tumors des WHO-Grades 2 oder 3. Das sekundäre Glioblastom kommt eher bei jüngeren Patienten vor und hat eine bessere Prognose, da die nekrotischen Areale im Tumorgebiet weniger ausgeprägt sind als beim primären Glioblastom (Ohgaki und Kleihues, 2005, 2013).

1.4 Neuste WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems von 2021

Bei der Einteilung der Gliome gab es in den letzten Jahren häufige Änderungen.

Aktuell, seit 2021, werden Gliome des zentralen Nervensystems in drei Untergruppen eingeteilt (Weller et al., 2022):

- 1) Diffuse Gliome vom adulten Typ
- 2) Diffuse niedriggradige Gliome vom pädiatrischen Typ
- 3) Diffuse hochgradige Gliome vom pädiatrischen Typ

In der neuen WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems werden die Tumorgraduierungen nicht mehr mit römischen Zahlen, sondern fortan mit arabischen Zahlen gekennzeichnet.

Für diffuse Gliome vom adulten Typ gibt es fortan drei Tumor Typen:

- 1) Astrozytom, IDH (Isocitrat- Dehydrogenase)-mutiert, ZNS-WHO-Grad 2,3 oder 4
- 2) Oligodendrogliom, IDH-mutiert und p/19q- kodelitiert, ZNS-WHO-Grad 2 oder 3
- 3) Glioblastom, IDH-Wildtyp, ZNS-WHO-Grad 4

Diffuse Gliome vom adulten Typ werden anhand verschiedener histologischer Merkmale graduiert.

- Präsenz von Gliomzellen → ZNS-WHO-Grad 2
- Anaplasien → ZNS-WHO-Grad 3
- Mitotische Aktivität → ZNS-WHO-Grad 3
- Mikrovaskuläre Proliferation → ZNS-WHO-Grad 4
- Nekrosen → ZNS-WHO-Grad 4

Beim Auftreten eines oder mehrerer dieser histologischen Merkmale, wird der Tumor immer dem höheren Tumorgrad zugeordnet (Weller et al., 2021).

Bei einem diffusen Gliom vom adulten Typ mit IDH- Mutation vom Wildtyp, erfolgt die Tumorgraduierung anhand der oben genannten histologischen Merkmale. Beim Vorhandensein von mikrovaskulärer Proliferation und/oder Nekrosen erfolgt die Graduierung immer zum ZNS-WHO-Grad 4.

Zusätzlich zu den typischen histologischen Merkmalen vom ZNS-WHO-Grad 4 Gliomen, kommt nun in der neuen Klassifikation von 2021 das Vorhandensein eines und/oder mehrerer folgender Merkmale (unabhängig von der Histologie) zu Höherstufung des Tumorgrades auf den ZNS-WHO-Grad 4 hinzu:

- EGFR (Epidermaler Growth Faktor Rezeptor) - Amplifikation
- +7/-10 Kopienzahl Veränderung (kombinierter Gewinn von Chromosom 7 und Verlust von Chromosom 10)
- TERT (Telomerase Reverse Transkriptase) - Promotor Mutation

Sobald eines oder mehrere dieser drei Merkmale vorhanden ist, handelt es sich um ein Glioblastom, IDH- Wildtyp, ZNS-WHO-Grad 4.

1.5 Klinisches Bild des Glioblastoms und bildgebende Diagnostik

Über die Hälfte der Glioblastom-Patienten entwickelt einen Primärtumor innerhalb von 3 bis 6 Monaten (Hanif et al., 2017). Es gibt drei Mechanismen, die zu typischen Symptomen bei Glioblastom Patienten führen.

1) Je nach Tumorregion kommt es aufgrund der Nekrosen zu neurologischen Ausfällen, die für die jeweils betroffene Gehirnregion typisch sind. So kann es z. B. bei Befall des Temporallappens zu Hörproblemen kommen. Bei Befall des Frontallappens kommt es bei bis zu 40 % der Patienten zu Persönlichkeitsveränderungen. Große Tumorkläsionen können zu einer Veränderung des Ganges oder Inkontinenz führen (Omuro und DeAngelis, 2013).

2) Der erhöhte intrakranielle Druck – die Folge des schnell wachsenden Tumors – führt bei bis zu 50 % der Patienten zu starken Kopfschmerzen. Die Kopfschmerzen sind in der Regel einseitig lokalisiert und folgen keinem Muster (Omuro und DeAngelis, 2013).

3) Als ein weiteres Symptom gelten Krampfanfälle (Davis, 2016). Diese kommen je nach Lage des Tumors in ca. 20 – 40 % der Fälle vor (Glantz et al., 2000).

Bei der oben genannten klinischen Symptomatik ist die erste Bildgebung häufig die CT (Computertomographie). Wird in der CT ein raumfordernder Prozess im Gehirn festgestellt, folgt eine MRT-Bildgebung. Die MRT ist der Goldstandard in der Diagnostik der Verdachtsdiagnose Hirntumor. Die MRT kann mit und ohne Kontrastmittelgabe durchgeführt werden und ermöglicht eine genaue Darstellung von Weichgewebe. Die MRT mit Kontrastmittel ist die Methode erster Wahl bei Verdacht auf ein Gliom im CT (Ellingson et al., 2015). Das Glioblastom stellt sich in der MRT mit Nekrosen im Zentrum des Tumors und ödematösem Gewebe am Tumorrand dar (Hanif et al., 2017). Zur ergänzenden Tumordiagnostik kann zusätzlich die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erfolgen. Während die konventionelle MRT-Bildgebung Informationen über die Größe und Lokalisation von Tumoren liefert und sekundäre Phänomene wie Ödeme, Blutungen und Nekrosen darstellt, kann die PET den Tumor auf metabolischer und molekularer Ebene charakterisieren (la Fougère et al., 2011).

1.6 Therapie höhergradiger Gliome

1.6.1 Präoperative antiödematöse Therapie

Präoperativ oder bei tumorbedingten Ödemen wird bei der Behandlung von hirneigenen Tumoren häufig eine antiödematöse Behandlung mittels Dexamethason durchgeführt. Das Glukokortikoid senkt den Hirndruck, da dieser durch den Tumor akut erhöht sein kann und dient auch zur Prophylaxe, da bei chirurgischen Eingriffen mit einer postoperativen Schwellung im Resektionsgebiet zu rechnen ist. Dexamethason kann als einzelne hohe Dosis (Bolusdosis) mit bis zu 40 mg intravenös oder oral mehrmals täglich verabreicht werden (Pitter et al., 2016; Wick, 2021).

1.6.2 Chirurgische Tumorresektion

Eine vollständige Tumorresektion wird angestrebt, ist jedoch je nach Tumorgröße und Lage teilweise nicht möglich. Die Prävention neurologischer Defizite hat meist höhere Priorität als die vollständige Tumorentfernung. Das Ausmaß der Resektion ist ein für die

Prognose wichtiger Faktor. Um den Neurochirurgen eine vollständige Resektion zu erleichtern, kann intraoperativ 5-Aminolaevulin-Säure (5-ALA) eingesetzt werden: Der Patient bekommt präoperativ eine Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht oral verabreicht; während der Operation wird dann ein UV-Licht (Ultraviolettes Licht) vom Operationsmikroskop ausgesendet, welches das in den Tumorzellen angesammelte 5-ALA in roter Farbe fluoreszieren lässt. Es unterscheidet sich dadurch klar vom umliegenden Hirngewebe (Jain, 2018; Stummer et al., 2006).

1.6.3 Strahlentherapie

Bei den allermeisten höhergradigen Gliomen besteht die Indikation zur (postoperativen) Strahlentherapie. Man unterscheidet zwischen verschiedenen Fraktionierungsmöglichkeiten:

Bei der konventionellen Strahlentherapie des Glioblastoms wird meist eine Gesamtdosis von 60 Gy in mehreren Einzeldosen aufgeteilt, also fraktioniert (1,8 – 2,0 Gy täglich, 5x/Woche), gegeben.

Bei der Hypofraktionierung erfolgt die Bestrahlung mit höheren Einzeldosen. Beim Glioblastom kann beispielsweise eine Hypofraktionierung mit einer Einzeldosis von 2,67 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 40,05 Gy appliziert werden (Roa et al., 2004; Weller et al., 2019).

Beim Oligodendrogliom kann individuell eine Bestrahlungsplanung mit einer Gesamtdosis von 45 – 65 Gy mit Einzeldosen von 1,8 – 2 Gy erfolgen (Tork und Atkinson, 2022).

Die Festlegung des Strahlenfeldes beim höhergradigen malignen Hirntumor hat sich im Lauf der Zeit mehrfach geändert. Noch in den 1970er Jahren wurde bei Glioblastomen standardmäßig das gesamte Gehirn bestrahlt. Die Bestrahlung des gesamten Gehirns zeigte jedoch keinen Nutzen gegenüber der alleinigen Bestrahlung von betroffenem Tumorgewebe (involved field), obwohl Glioblastome einen stark infiltrierenden Charakter haben. Man fand heraus, dass trotz einer maximalen Bestrahlungsdosis von 60 Gy ein Fortschreiten des Tumors nicht ausgeschlossen wurde. Daraufhin wurde das Bestrahlungsfeld stetig angepasst. In mehreren Autopsie-Studien konnte festgestellt werden, dass Tumorrezidive hauptsächlich innerhalb eines 2 – 3-cm-Saumes um das Tumorbett herum

wieder auftreten. Auch ein kleineres, auf den Tumor allein begrenztes Bestrahlungsfeld führte zu keiner ersichtlichen Veränderung der Überlebensrate. Es hatte ebenso keinen Einfluss auf die Lokalisation von Rezidiven sowie deren Gesamtrate. Diese Tatsachen führten letztendlich zu dem heutzutage empfohlenen, angepassten Bestrahlungsfeld, welches den Tumor bzw. das Resektionsgebiet zuzüglich eines 2 – 3 cm Randsaumes umfasst (Choi et al., 2017).

Typischerweise wird das Bestrahlungsfeld bei höhergradigen Gliomen aktuell z.B. anhand der EORTC-Empfehlungen (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) eingezeichnet. Dabei entspricht das GTV der Resektionshöhle plus der T1KM-Anreicherung (T1-Gewichtung mit Kontrastmittel) im MRT; das CTV wird durch einen 2-cm-Sicherheitsaum um das GTV unter Beachtung der anatomischen Grenzen erzeugt. Der PTV-Saum wird klinikintern festgelegt und liegt meist in einer Größenordnung von ca. 0,3 – 0,5 cm (Minniti et al., 2010). Das individuell festgelegte Bestrahlungsfeld wird mithilfe der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) behandelt, die die umliegenden Hirnareale schont. Die Bestrahlung erfolgt präzise mittels einer Bildkontrolle am Gerät (image-guided, IGRT).

Die Strahlentherapie ist eine wichtige therapeutische Maßnahme, da die mittlere Überlebenszeit von 6 Monate auf 12,1 Monate, durch die Kombination von Operation und Bestrahlung, erhöht wird (Wilson et al., 2014). Abhängig von der Molekularpathologie spielen zusätzlich systemische Therapieansätze, wie der Chemotherapie mit Temozolomid, eine weitere Rolle (s.u.). Beim Vorliegen spezieller Konstellationen kann heutzutage bei älteren Patienten auch auf eine Strahlentherapie verzichtet werden. Der Großteil der Patienten hat jedoch nach wie vor die Indikation zur Bestrahlung. Die Strahlentherapie sollte innerhalb von 3 – 5 Wochen postoperativ erfolgen (Wick, 2021).

Die gravierendste Nebenwirkung der Strahlentherapie ist die Strahlennekrose. Sie tritt im Durchschnitt 1 – 2 Jahre nach der Strahlentherapie auf. Inzidenz und Schweregrad der Strahlennekrose sind dosis- und volumenabhängig. Sie können ebenso durch Chemotherapie, Alter und Diabetes beeinflusst werden. Bei der Bestrahlung mit einer Fraktionsdosis von <2,5 Gy (bei einer Gesamtdosis von 60 Gy) wird eine Inzidenz von 5 % für Strahlennekrosen vorhergesagt (Lawrence et al., 2010). Die kognitive Degeneration als weitere Spätnebenwirkung entwickelt sich über viele Jahre hinweg.

1.6.4 Chemotherapie mittels Temozolomid und MGMT-Promotor-Methylierung

Zusätzlich zur operativen und strahlentherapeutischen Therapie muss auch immer die Indikation zu einer systemischen Therapie bei höhergradigen Gliomen geprüft werden. Die Therapie eines Glioblastoms besteht heutzutage standardmäßig aus der operativen Entfernung des Tumors mit anschließender adjuvanter Radiochemotherapie (Stupp et al., 2005). Bei der adjuvanten Chemotherapie stellt Temozolomid das Mittel der Wahl dar. Der Wirkmechanismus von Temozolomid ist wie folgt:

Temozolomid fügt der Tumor DNA- Base Guanin eine Alkylgruppe an die Position O6 hinzu. Dieses alkylierte Guanin ist toxisch. Die dadurch entstandenen DNA-Schäden lösen eine Apoptose der Tumorzelle aus. O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) ist ein Gen, das für das gleichnamige DNA-Schadensreparaturprotein kodiert. Dieses DNA-Schadensreparaturprotein kann die Guanin-Alkylgruppe entfernen und die Apoptose der Tumorzelle durch Temozolomid verhindern. Das bedeutet, eine erhöhte MGMT-Expression und somit auch eine erhöhte DNA-Schadensreparaturaktivität kann der Wirkung des Temozolomids entgegenwirken und führt dazu, dass mehr Tumorzellen überleben. Die MGMT-Protein-Expression wird über den Promotor des MGMT-Gens reguliert. Manche Tumorzellen zeigen eine Hypermethylierung der Promotorregion, diese führt zu einer verringerten MGMT-Expression und damit letztlich zu einer verringerten DNA-Schadensreparaturaktivität. Dadurch wird auch weniger vom toxischen alkylierten Guanin zum nicht toxischen Guanin abgebaut und letztlich die Wirksamkeit vom Temozolomid in den Tumorzellen verstärkt. Die Promotor-Methylierung von MGMT findet sich in etwa 40% der Glioblastome und in etwa 80% der IDH-mutierten Gliome mit niedrigem Grad wieder. Patienten mit einem Glioblastom mit MGMT-Promotor-Methylierung weisen eine Gesamtüberlebenszeit von 23 Monaten nach Diagnosestellung auf. Im Gegensatz dazu beträgt die Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit einem Glioblastom ohne MGMT-Promotor-Methylierung nur 14 Monate nach Diagnosestellung. Patienten mit MGMT-Promotor-Methylierung sprechen besser auf Temozolomid an und haben demnach eine bessere Prognose, als die anderen Patienten ohne MGMT-Promotor-Methylierung (Burnet et al., 2018; Rao et al., 2018; Stupp et al., 2017).

1.6.5 Karnofsky Performance Status

Der Karnofsky Performance Status (auch Karnofsky-Index, KPS) ist eine Skalierung, die bei Patienten mit bösartigen Tumoren zur Einschätzung des Allgemeinzustandes genutzt wird. Sie wurde 1949 von David A. Karnofsky erstmalig eingeführt. Aus der unten aufgeführten Tabelle ist die dort angewandte Einteilung zu entnehmen, welche beschreibt, wie selbstbestimmt der Patient trotz Tumordiagnose noch ist. Sie erfolgt in Zehnerschritten von 100 % (keine Beschwerden) bis 0 % (Tod). Damit wird der nur schwer fassbare Begriff der Lebensqualität standardisiert. Durch die Erhebung des Karnofsky-Indexes kann eine Prognose in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes des Patienten eingeschätzt werden und in die Therapieplanung mit einfließen (siehe Tabelle 2).

Tab. 2: Karnofsky-Index (Friendlander und Ettinger, 2009)

Kar- nofsky- Index	Beschreibung
100 %	normal, keine Beschwerden; keine Krankheitszeichen
90 %	fähig zu normaler Aktivität; geringe Symptome oder Krankheitszeichen
80 %	normale Aktivität mit einiger Anstrengung möglich; einige Symptome oder Krankheitszeichen
70 %	sorgt für sich selbst; normale Aktivität nicht möglich, nicht arbeitsfähig
60 %	benötigt gelegentlich fremde Hilfe, kann die meisten persönlichen Angelegenheiten selber erledigen
50 %	benötigt oft Hilfe, braucht häufig medizinische Betreuung
40 %	behindert; braucht besondere Betreuung und Hilfe
30 %	stark behindert, stationäre Behandlung erforderlich
20 %	sehr krank, stationäre Behandlung zur supportiven oder kausalen Therapie dringend erforderlich
10 %	sterbend, tödliche Erkrankung schreitet rasch voran
0 %	tot

1.6.6 Therapieplanung des Glioblastoms in Abhängigkeit von Alter, KPS und MGMT-Promotor-Methylierungs-Status

Die Therapie eines Glioblastoms ist abhängig vom Alter und vom Allgemeinzustand des Patienten. Etwas vereinfacht wird unterschieden zwischen Patienten über und Patienten unter 70 Jahren, wobei diesbezüglich das biologische Alter berücksichtigt werden sollte, sowie Patienten mit einem Karnofsky Performance Status von über 70 % und Patienten mit einem Karnofsky Performance Status von unter 70 %.

Zusätzlich wird noch der MGMT-Promotor-Methylierungs-Status berücksichtigt. Zusammenfassend wird anhand der genannten Kriterien eine Therapieempfehlung erarbeitet, die lokal aber vor allem individuell auf den einzelnen Patienten angepasst werden muss. Abbildung 1 stellt beispielhaft einen möglichen Therapiealgorithmus dar (Roa et al., 2004; Weller et al., 2021; Wick et al., 2012).

Sollte eine Inoperabilität, die aus verschiedenen Gründen (internistisch, Tumorlage...) bestehen kann, vorliegen, kann auf die operative Tumorresektion verzichtet werden und es erfolgt oft eine hypofraktionierte Strahlentherapie (siehe Punkt 1.5.3 Strahlentherapie). Dieses Vorgehen kann z.B. erfolgen, wenn eine tiefe Mittellinienstruktur betroffen ist oder ein KPS von über 70 % vorliegt (Wilson et al., 2014).

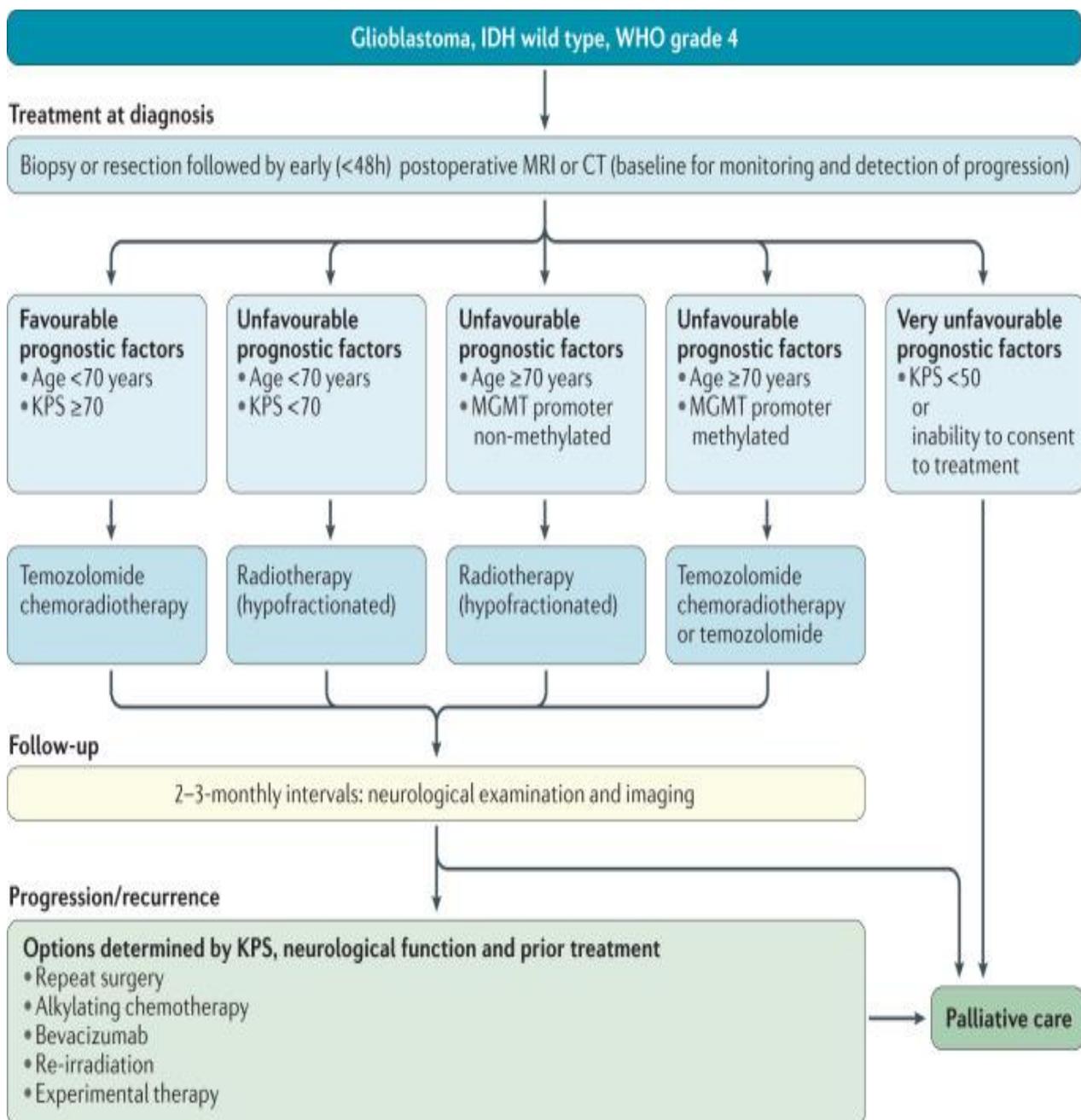


Abb. 1: Beispielhafter Therapiealgorithmus des Glioblastoms WHO-Grad 4 in Abhängigkeit von Alter, KPS und MGMT (Weller et al., 2021)

1.7 Rezidive des Glioblastoms

Das Glioblastom rezidiert trotz vorangegangener operativer Entfernung mit adjuvanter Radio-Chemotherapie fast immer. Das Tumorrezidiv erscheint im Vergleich zum Primärtumor resistenter gegenüber therapeutischen Maßnahmen. Eine zweite, operative Tumorentfernung wird oft durch das stark infiltrative Verhalten des Tumors erschwert. Tumorrezidive treten häufig lokal auf – zu ca. 2 Drittel innerhalb eines 2-cm-Saumes um das Tumorbett herum. Das andere Drittel der Tumorrezidive tritt weit außerhalb der ehemaligen Tumorgrenzen auf. Man vermutet, dass diese Tumorrezidive zwar vom originalen Primärtumor abstammen, sich die Tumornester jedoch in einer früheren Phase vom Primärtumor gelöst haben und deswegen tiefer ins Gehirn infiltrieren konnten (Campos et al., 2016; Minniti et al., 2021). Prinzipiell sind im Rezidivfall alle in der Primärtherapie genutzten Therapiemodalitäten individuell neu zu prüfen.

1.8 Fragestellung

Bei der Diagnose eines höhergradigen Hirntumors besteht die aktuelle Standardtherapie aus der operativen Entfernung des Tumors mit adjuvanter Radio(chemo)therapie (Ausnahmen siehe Punkt 1.6.6). Für unsere vorliegende Arbeit haben wir uns nur mit der Situation des postoperativ zur Bestrahlung vorgestellten Patienten befasst. Auf alle anderen, oben auch erwähnten Therapieoptionen, wird aus diesem Grund im Folgenden nicht weiter eingegangen.

Die maximale Resektion ist ein entscheidender Faktor in der Prognose und wird daher angestrebt. Standardmäßig wird ca. 48 Stunden postoperativ eine MRT angefertigt, um die entstandene Resektionshöhle und den OP-Erfolg zu bewerten (Weller et al., 2019). Zur Planung der Strahlentherapie, die meist 3 – 5 Wochen postoperativ beginnt, wird oft eine zweite MRT angefertigt.

Postoperativ kann dann die Resektionshöhle anhand der postoperativen MRT eingezeichnet werden. Zusätzlich ist teilweise die Bestimmung eines sogenannten GTV's möglich. Per definitionem umfasst das strahlentherapeutische GTV den makroskopisch sichtbaren Tumoranteil, den es im postoperativen Therapiesetting optimalerweise nicht geben sollte. Nur wenn ein makroskopisch sichtbarer Resttumor zu identifizieren ist, kann ein GTV zusätzlich zur Resektionshöhle definiert werden. Die anschließende Definition von CTV und

PTV erfolgt bei höhergradigen Hirntumoren anhand der o.g. Kriterien (siehe Punkt 1.1). Das CTV umfasst das GTV plus einen Sicherheitsabstand von 1,5 – 2 cm, in dem auch die Anreicherungen in der FLAIR-Sequenz (Fluid Attenuated Inversion Recovery) erfasst sein sollten. Das PTV umfasst das CTV plus einen weiteren Randsaum, welcher klinikabhängig und gerätespezifisch ist und meist im Bereich von 0,5 – 0,7 cm liegt (Niyazi et al., 2016; Weller et al., 2021). Im Folgenden ist mit dem Wort „Zielvolumen“ das PTV gemeint.

Postoperativ kann es zu anatomischen Veränderungen, z.B. aufgrund einer ödematösen Schwellung um das Resektionsgebiet herum, kommen. Auch eine Verdrängung von Hirngewebe bis hin zur Verschiebung der Mittellinie ist möglich (Choi et al., 2017). Diese Veränderungen der Hirnanatomie können postoperativ neurologische Beeinträchtigungen mit sich ziehen, die eine medikamentöse Therapie mit Glukokortikoiden wie Dexamethason notwendig machen (Pitter et al., 2016). Ebenso können sie die spätere Bestrahlung beeinflussen, da jede Veränderung der Position des Resektionsgebietes zu Ungenauigkeiten bei der Bestrahlung führen kann, da die Resektionshöhlenränder (und das GTV) als Ausgangspunkt für die darauffolgenden Volumina (CTV und PTV) dienen. Ändern sich nach Durchführung des MRT's die anatomischen Lagebeziehungen, besteht die Gefahr, dass einige Teile des Zielvolumens (PTV) nicht bestrahlt werden, während angrenzendes gesundes Hirngewebe einer unnötigen Strahlenbelastung ausgesetzt wird.

Die präzise Bestrahlung der ehemaligen Tumorgrenzen ist jedoch von entscheidender Bedeutung, da das Glioblastom als stark infiltrierender Tumor fast immer Tumorrezidive bildet. Diese Rezidive entstehen bei 78 % der Patienten innerhalb eines 2-cm-Randsaumes um das Tumorbett herum (Campos et al., 2016; Zhao et al., 2016).

Um solche potentiellen Veränderungen zu minimieren, wird eine zweite MRT-Untersuchung direkt vor der Bestrahlungsplanung durchgeführt. Dieses geschieht in der Annahme, dass die meisten Veränderungen direkt postoperativ in Erscheinung treten und eine spätere MRT-Untersuchung stabilere intrakranielle Verhältnisse abbildet, die demzufolge eine sicherere Bestrahlungsplanung ermöglichen. Andererseits bedeutet eine zweite MRT eine erneute, potentiell belastende Untersuchung für den Patienten und ist gleichzeitig kosten- und zeitintensiv.

Um das Ausmaß der anatomischen Veränderungen im Vergleich beider Zeitpunkte zu untersuchen, haben wir in unserer Studie diesbezüglich Unterschiede zwischen der ersten, unmittelbar postoperativen und der zweiten prästrahlentherapeutischen MRT retrospektiv untersucht (siehe exemplarisch Abbildung 2 und 3). Letztendlich soll damit die Frage beantwortet werden, ob diese zweite MRT-Untersuchung notwendig und empfehlenswert ist.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Für die vorliegende Studie wird die Resektionshöhle der Patienten, aus der sich dann das CTV und das PTV ergeben, einmal in der direkt postoperativen und einmal in der prästrahlentherapeutischen MRT von Fachärztinnen der Radiologie eingezeichnet und dann miteinander verglichen. Zusätzlich wird eine mögliche ödembedingte Mittellinienverlagerung gemessen, die Hämatombreite des chirurgischen Zugangsweges; das FLAIR-Volumen und die Volumetrie der postoperativen Resektionshöhle jeweils mit und ohne Ödem, bestimmt. Alle Messungen erfolgten durch zwei erfahrene Fachärztinnen der Radiologie des Universitätsklinikums Bonn.

In dieser retrospektiven Studie wurden 28 Patienten, mit der Diagnose eines malignen hirneigenen Tumors (26 Patienten mit der Diagnose Glioblastom und 2 Patienten mit der Diagnose Oligodendrogliom) und Zustand nach radikaler chirurgischer Tumorsektion, eingeschlossen, welche im Zeitraum 2016 – 2017 zur postoperativen Radiatio in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Bonn, vorgestellt wurden.

Da die o.g. postoperativen Verschiebungen der Resektionshöhle im Zentrum der Untersuchungen standen und nicht die anschließende tumorspezifische Therapie, war die exakte Histologie und die Graduierung des Tumors kein Ein- oder Ausschlusskriterium.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die direkt postoperativen und die prästrahlentherapeutischen Resektionshöhlen miteinander zu vergleichen, um eine mögliche Positionsveränderung der Resektionshöhlenränder – und damit einhergehend des Zielvolumens – zu erfassen. Im Falle auftretender Veränderungen sollen diese hinsichtlich ihres Ausmaßes und Musters entlang konkreter Hypothesen analysiert werden:

1. Kommt es zu Positionsveränderungen des Resektionshöhlenrandes in dem von uns gemessenem Zeitraum? Und falls ja, wie verhält sich diese Veränderung, wenn der Tumor nahe am Schädelknochen lag oder ihn sogar tangierte?
2. Welchen Einfluss hat die interkraniale Tumorlokalisation?

3. Kommt es zu einer Mittellinienverlagerung?
4. Wie verändert sich das Hämatom um den chirurgischen Zugangsweg, das FLAIR-Volumen, die Volumetrie der Resektionshöhle und das perifokale Ödem?

Ausgangspunkt der Datenerhebung waren die 2 vorliegenden MRT's jedes Patienten. Die erste MRT wurde ca. 48 h nach der operativen Entfernung des Tumors, die zweite vor der Bestrahlung (prästrahlentherapeutische MRT), jeweils am 3-Tesla-MR-Tomographen (Philips Ingenua®; Best, Niederlande), angefertigt.

Das System Intelli Space Portal® von Philips® mit dem Tool „Longitudinal Brain Imaging“ (LoBI) und dem Tool „Smart Region of Interest“ (ROI) diente zur Einzeichnung der Resektionshöhle unter Einschluss der FLAIR-Anreicherung.

Es wurden folgende Parameter erhoben:

- Abstände des Resektionshöhlenrandes zur inneren, knöchernen Seite der Kalotte jeweils in 6 Raumrichtungen: ventral, dorsal, lateral, medial, kranial und kaudal in mm (siehe Abbildung 2 und 3)
- Zeit in Tagen zwischen der ca. 48 Stunden nach der OP erfolgten postoperativen MRT und der darauffolgenden prästrahlentherapeutischen MRT
- Mittellinienverlagerung in mm (siehe exemplarisch an Abbildungen 6, 8, 9 und 10)
- Interkraniale Tumorlokalisation: frontal, parietal, occipital, temporal
- Hämatombreite des chirurgischen Zugangsweges an seiner breitesten Stelle in mm (siehe Abbildungen 4 und 5)
- FLAIR- Volumen in ccm (siehe Abbildungen 6 und 7)
- Volumetrie der postoperativen Resektionshöhle inklusive Ödem in ccm (siehe Abbildungen 8 und 9)
- Volumetrie der postoperativen Resektionshöhle ohne Ödem in ccm (siehe Abbildungen 10 und 11)

Die Messungen der Abstände der Resektionshöhle erfolgte zur nächstgelegenen knöchernen Struktur in 6 Raumrichtungen (ventral, dorsal, lateral, medial, kranial und kaudal). Es wurde während der Einzeichnungen darauf geachtet, dass bei beiden MRT's jeweils derselbe knöcherner Messpunkt zur Messung der Abstände genutzt wird. Abbildungen 2 – 11 zeigen beispielhaft, einige der oben genannten Parameter. In den Abbildungen 6, 8, 9 und 10 wird zusätzlich die Mittellinienverlagerung inklusive Kompression des Ventrikelsystems veranschaulicht.

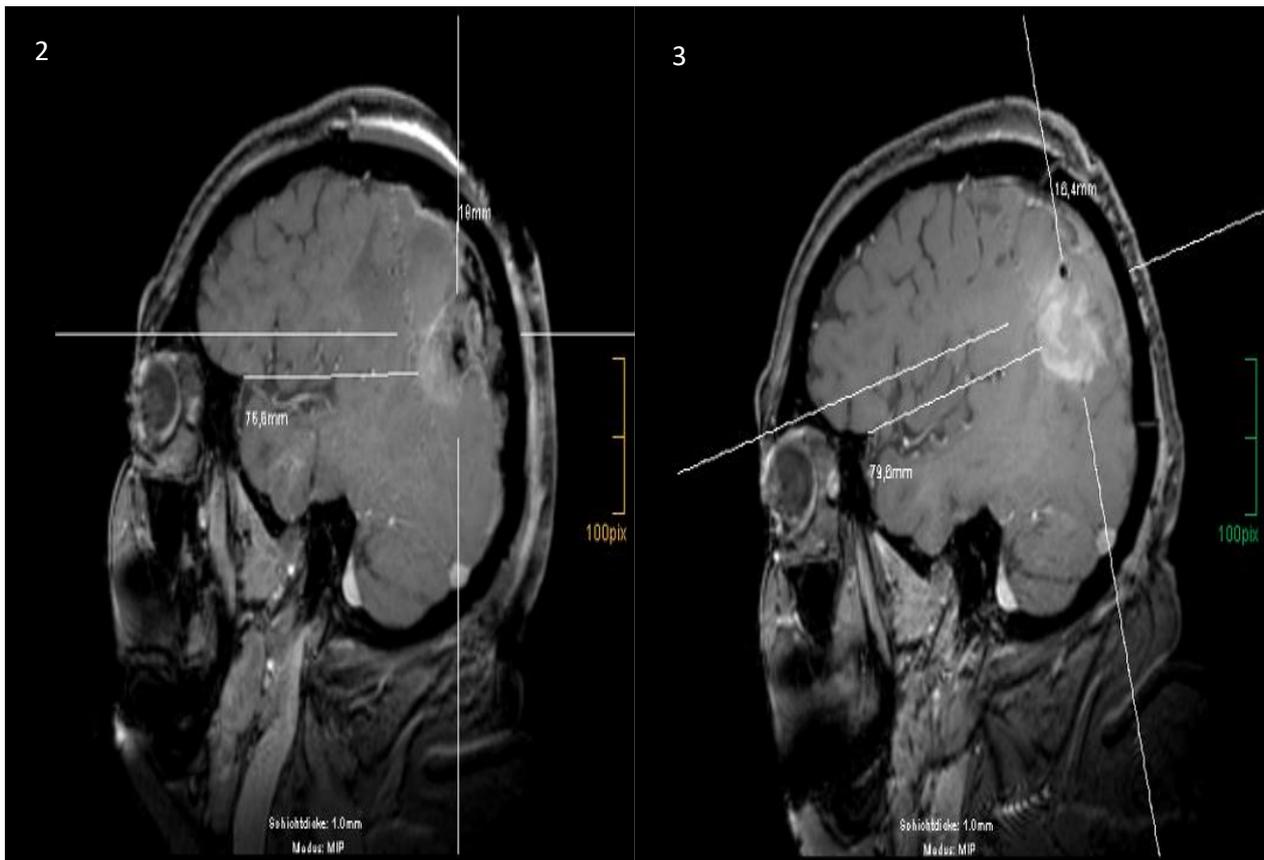


Abb. 2 und 3: Postoperative (2) und prästrahlentherapeutische (3) Messungen des Abstandes des Resektionshöhlenrandes im MRT (in mm) nach ventral und kranial bei einem Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4

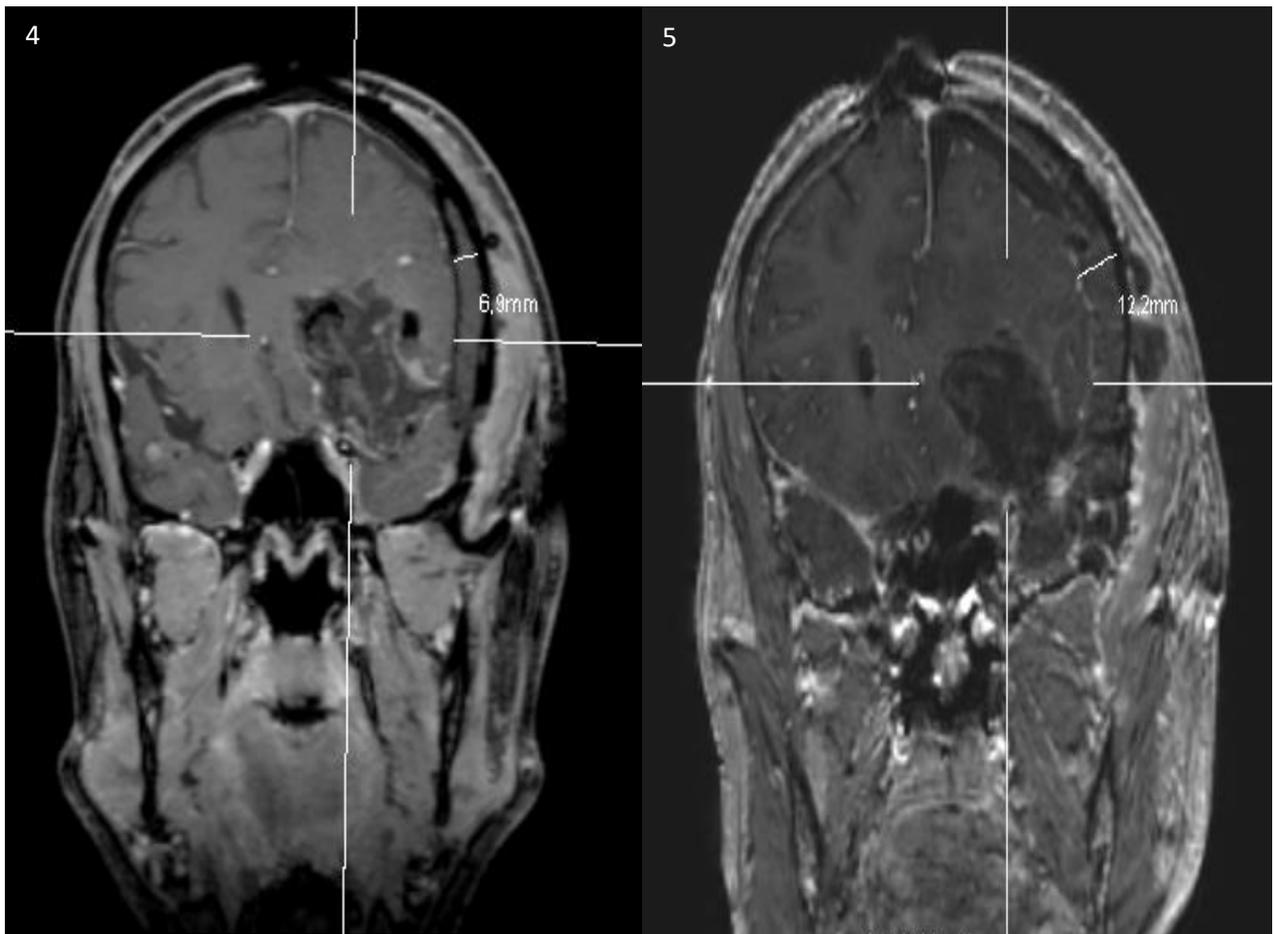


Abb. 4 und 5: Postoperative (4) und prästrahlentherapeutische (5) Messung der Hämatombreite des chirurgischen Zugangsweges im MRT (in mm) bei einem Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4

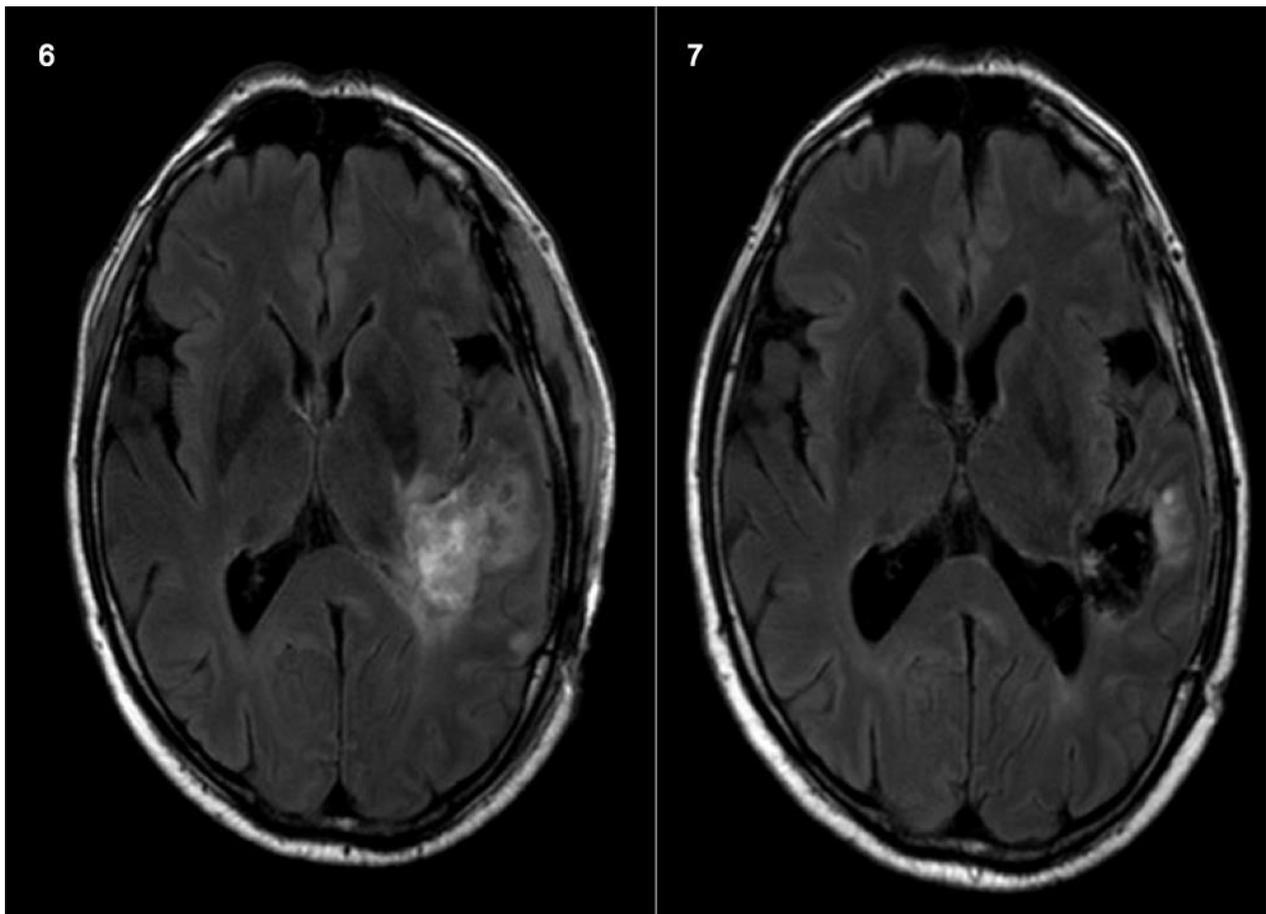


Abb. 6 und 7: Postoperative (6) und prästrahlentherapeutische (7) FLAIR-Sequenz im MRT bei einem Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4: Ausgedehntes Ödem mit Kompression des Ventrikelsystems und Mittellinienverlagerung, sowie anschließende Reduktion des FLAIR Signals innerhalb von 15 Tagen

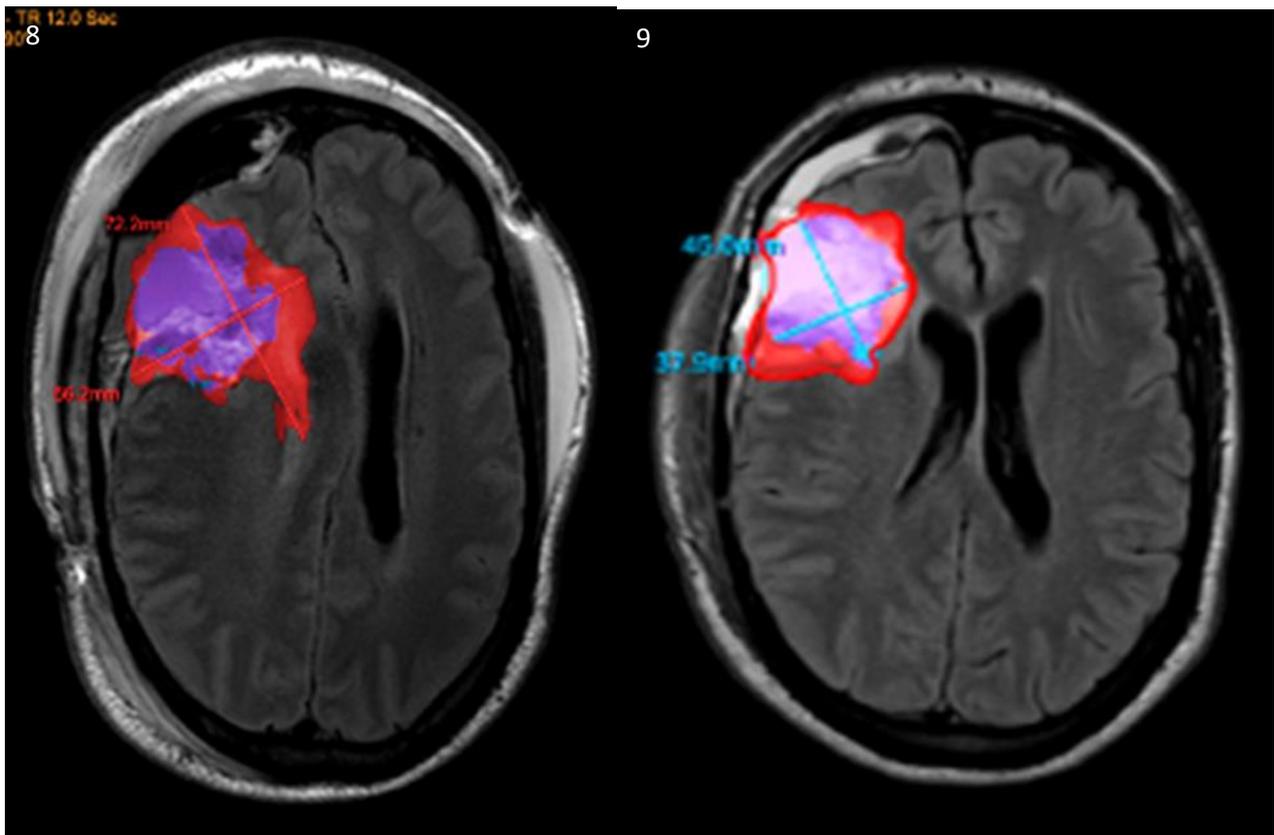


Abb. 8 und 9: Postoperative (8) und prästrahlentherapeutische (9) MRT-Volumetrie der Resektionshöhle und des Ödems bei einem Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4. Es zeigt sich eine ausgedehnte Mittellinienverlagerung und Kompression des Ventrikelsystems, die im Verlauf von 22 Tagen abnimmt

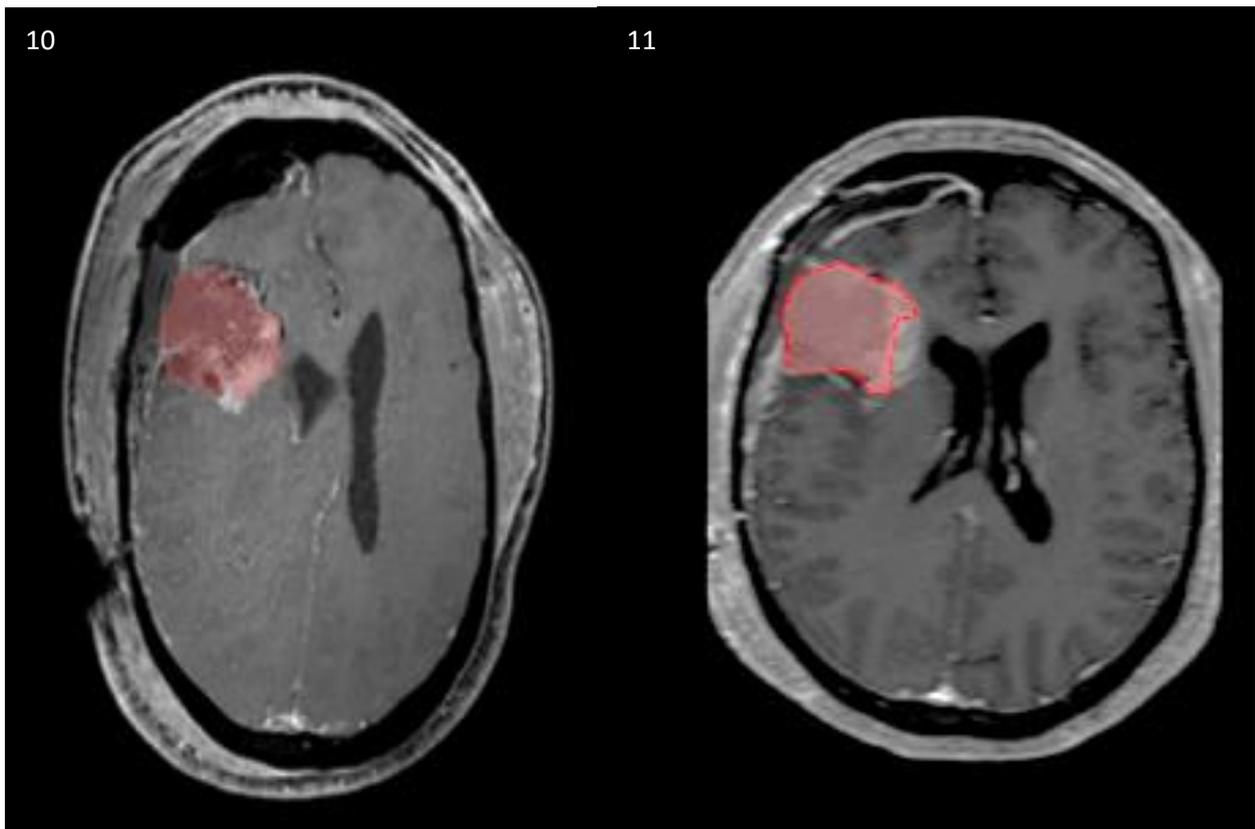


Abb. 10 und 11: Postoperative (10) und prästrahlentherapeutische (11) MRT-Volumetrie der Resektionshöhle bei einem Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4. Es zeigt sich eine ausgedehnte Mittellinienverlagerung und Kompression des Ventrikelsystems, die im Verlauf von 22 Tagen abnimmt

2.2 Aufbau und Ziel der statistischen Analyse

Ziel der nachfolgenden statistischen Analyse ist es mögliche Veränderungen der Position des Resektionshöhlenrandes zwischen beiden Zeitpunkten zu erkennen. Dazu zeigt eine deskriptive Untersuchung zunächst auf, ob es innerhalb des gemessenen Zeitraums überhaupt zu einer Lageveränderung des Resektionshöhlenrandes und damit zur Verlagerung der Resektionshöhle gekommen ist.

Für die nachfolgende statistische Auswertung dieser Studie wird das Signifikanzniveau α für das Verwerfen der Nullhypothese auf 0,05 festgelegt. Es wurde das Statistikprogramm „R“ verwendet.

Um Ausmaß und Muster der Veränderung der Position des Resektionshöhle strukturell zu erfassen, werden folgende Hypothesen überprüft:

Hypothese 1a – Es gibt Positionsveränderungen des Resektionshöhlenrandes

Die Abstände der Resektionshöhle zur inneren knöchernen Kalotte werden in 6 Raumrichtungen (ventral, dorsal, lateral, medial, kranial und kaudal) in beiden MRT-Aufnahmen gemessen (siehe exemplarisch Abb. 2 und 3). Anhand dieser Approximation in 6 Raumrichtungen ist es möglich, Unterschiede in der Position des Resektionshöhlenrandes zwischen den beiden MRT- Aufnahmen statistisch zu erfassen.

Hypothese 1b – Die Positionsveränderung des Resektionshöhlenrandes fällt in Schädelnähe geringer aus

Falls Hypothese 1a nicht verworfen werden kann und postoperative Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder vorliegen, soll überprüft werden, ob sich die postoperativen Resektionshöhlenränder uneingeschränkt in alle 6 Raumrichtungen verschieben können oder ob der knöcherne Schädel diese Positionsveränderung ggf. limitiert. Kommt es bei einem geringeren Abstand zwischen Resektionshöhle und Schädelknochen ggf. zu weniger Veränderung der Position des Resektionshöhlenrandes in diese Richtung? Die statistische Auswertung erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test.

Hypothese 2 – Die Positionsveränderung von schädelnahen und schädelfernen Resektionshöhlenrändern verhalten sich je nach interkranialer Tumorlokalisierung verschieden

Durch Beantwortung von Hypothese 1b wurde geklärt, inwiefern die knöcherne Schädelbegrenzung die postoperative Positionsveränderung des Resektionshöhlenrandes unabhängig von der Tumorlokalisierung beeinflussen kann. Nun wird zusätzlich getestet, ob die Positionsveränderung des Resektionshöhlenrandes je nach Lokalisation im Schädel (frontal, parietal, occipital, temporal) strukturell unterschiedlich ausfällt oder ob nur die knöcherne Schädelbegrenzung einen Einfluss auf das Positionsverhalten der Resektionshöhle hat. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Vorzeichen-Rang-Test.

Hypothese 3 – Die ödembedingte Veränderung der Hirnanatomie führt zu einer Verlagerung der Mittellinie

Da es postoperativ zu einer Ödembildung um das Resektionsgebiet kommen kann, stellt sich die Frage, ob es dadurch zu einer Verschiebung der Mittellinie kommt. Es werden daher die Abstände der Mittellinienverlagerung, zu der gedachten physiologischen Nulllinie an ihrer breitesten Stelle, in den beiden MRT-Aufnahmen in Millimeter gemessen und miteinander verglichen.

Hypothese 4 – Das FLAIR-Volumen, die Hämatombreite, die Resektionshöhle und das perifokale Ödem verändern sich noch nach der postoperativen MRT

Nun werden abschließend die verschiedenen Volumina der Resektionshöhle, des perifokalen Ödems und das FLAIR-Volumen (in ccm) verglichen. Zusätzlich wird das Hämatom (in mm), welches sich um den chirurgischen Zugangsweg bildet an seiner breitesten Stelle, gemessen und verglichen.

2.3 Deskriptive Analyse

Es erfolgt die deskriptive Vorstellung der Patientenkohorte (siehe Tabelle 3,4).

Tab. 3: Patientenkollektiv

Pa- ti- ent	Ge- schl echt	Al- ter	Tage zwi- schen den MRT-Auf- nahmen	Histologie		Tumorlokalisation			
				Glio- blastom	Oligo- dendro- gliom	Fron- tal	Pa- rietal	Occi- pital	Tem- - pora l
1	w	66	11	x		X			
2	m	59	12	X		X			
3	m	55	21	X		X			
4	w	69	21	X		X			
5	m	76	21	X			X		
6	m	64	17	X		X			
7	w	34	20	X		X			
8	w	51	15	X					X
9	m	50	35	X				X	
10	m	52	50		X	X			
11	m	67	16	X			X		
12	m	62	20	x					X
13	m	78	11	X			X		
14	m	78	17	X			X		
15	m	26	18	X		X			
16	m	63	19	X		X			
17	m	48	22	X		X			
18	m	65	18	X			X		
19	m	46	11	X					X
20	m	60	22	X					X
21	w	77	17	X					X
22	w	67	22	X			X		
23	w	41	20		X	X			
24	m	70	8	X		X			
25	w	53	14	X		X			
26	w	60	28	X			X		
27	m	73	22	X					X
28	w	59	26	X					X

Tab. 4: Zusammenfassung des Patientenkollektivs

N = Anzahl der Patienten	28 Patienten
Davon Männer	18 Patienten
Davon Frauen	10 Patientinnen
Durchschnittliches Alter der Patienten	59,6 Jahre

2.4 Prüfung der Hypothesen

Zunächst wird die Hypothese 1a (Es gibt Positionsveränderungen des Resektionshöhlenrandes) beantwortet. Anschließend folgt eine weitere Analyse zur Beantwortung der Hypothese 1b (Die Positionsveränderung des Resektionshöhlenrandes fällt in Schädelnähe geringer aus). Die Hypothese 2 (Die Positionsveränderung von schädelnahen und schädelfernen Resektionshöhlenrändern verhalten sich je nach Tumorlokalisierung verschieden) und die Hypothese 3 folgen (Die ödembedingte Veränderung der Hirnanatomie führt zu einer Verlagerung der Mittellinie). Abschließend wird Hypothese 4 überprüft (Das FLAIR-Volumen, die Hämatombreite, die Volumina der Resektionshöhlen und deren perifokale Ödeme verändern sich noch nach der postoperativen MRT).

Prüfung Hypothese 1a – Es gibt Positionsveränderungen des Resektionshöhlenrandes

Es werden bei jedem Patienten die 6 Abstände des Resektionshöhlenrandes zu den knöchernen Strukturen (s.o.) in der postoperativen MRT-Aufnahme von den 6 Abständen in der prästrahlentherapeutischen MRT-Aufnahme abgezogen. Durch die Subtraktion wird die faktische Positionsänderung des Resektionshöhlenrandes innerhalb der Schädelkalotte zwischen den beiden Aufnahmen gemessen. Abhängig von der Richtung der Positionsänderung kann die Subtraktion der postoperativen Raumrichtung von der prästrahlentherapeutischen Raumrichtung entweder einen positiven oder negativen Messwert ergeben. Dies ist von der Richtung abhängig. Bei einer Annäherung der Resektionshöhle in Richtung knöcherner Schädel ergibt sich eine negative Messung, da der Abstand zur knöchernen Begrenzung kleiner wird. Oder anders formuliert: ein kleinerer Abstand in der prästrahlentherapeutischen Aufnahme im Vergleich zur postoperativen Aufnahme führt zu

einem negativen Messwert. Vergrößert sich hingegen der Abstand der Resektionshöhle zum Schädelknochen in der prästrahlentherapeutischen MRT-Aufnahme, führt dieses zu einem positiven Messwert. Ließe man diese negativen und positiven Messwerte für die anschließenden Vergleiche so stehen, können sie sich mathematisch gegenseitig aufheben und den Anschein erwecken, es hätte keine Änderung stattgefunden. Um dieses Problem zu umgehen, wurde der Betrag genutzt, um die durchschnittliche Positionsänderung zu errechnen. Bei einem Wert > 0 mm ist eine Positionsänderung der Resektionshöhle im gemessenen Zeitintervall gesichert. Damit wäre die Hypothese 1a verifiziert.

Prüfung Hypothese 1b – Die Positionsveränderung des Resektionshöhlenrandes fällt in Schädelnähe geringer aus

Einige Resektionshöhlenränder liegen anatomisch näher am knöchernen Schädel als andere. Diese Tatsache lässt die Frage aufkommen, ob dies zu einer Einschränkung der Positionsveränderung führen kann. Auf Grundlage der unter 1a gemessenen maximalen Positionsveränderung wird der Datensatz ($N = 168$) in 2 Teile aufgeteilt: Im ersten Teil ($N = 64$) werden alle schädelnah gelegenen Abstände der 6 Raumrichtungen untersucht. Im zweiten Teil ($N = 104$) werden alle übrigen Abstände der 6 Raumrichtungen untersucht. Daraufhin werden die Veränderungen der Positionen der Resektionshöhlenränder getrennt dargestellt. Auch hier werden negative Ergebnisse mittels Betrags in ein positives Ergebnis überführt, damit sich negative und positive Ergebnisse nicht mathematisch aufheben. Es wird statistisch überprüft, ob es bei den schädelnahen Abständen zu signifikant weniger Positionsveränderungen kommt als bei den schädelfernen Abständen. Um den richtigen Test auszuwählen, wird mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf eine Normalverteilung geprüft.

Prüfung Hypothese 2 – Die Positionsveränderung von schädelnahen und schädelfernen Resektionshöhlenrändern verhalten sich je nach Tumorlokalisierung verschieden

Um herauszufinden, ob die Tumorlokalisierung einen signifikanten Effekt auf die Intensität der Positionsveränderung der Resektionshöhlenränder hat, wird der gesamte Datensatz

(N = 168, alle Abstände der 6 Raumrichtungen) zunächst wie bei der Beantwortung der Hypothese 1b in 2 Teile (schädelnahe Abstände der 6 Raumrichtungen/schädelferne Abstände der 6 Raumrichtungen) aufgeteilt. Daraufhin werden innerhalb der beiden Teile (N = 104 und N = 64) die Abstände der Raumrichtungen anhand der jeweiligen Tumorlokalisation in den 4 Untergruppen aufgeteilt (frontal, parietal, occipital und temporal). Somit ergeben sich insgesamt 8 Untergruppen. Es wird jeweils für schädelnahe und schädelferne Abstände der Raumrichtungen geprüft, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den Tumorlokalisation gibt, oder ob die Tumorlokalisation keinen signifikanten Effekt auf die Veränderung der Position des Resektionshöhlenrandes in den Raumrichtungen hat. Zur bildlichen Darstellung werden nicht mehr die absoluten Zahlen benutzt, sondern die relativen Häufigkeiten im Betrag. Die statistischen Werte erfolgen in absoluten Zahlen.

Prüfung Hypothese 3 – Die ödembedingte Veränderung der Hirnanatomie führt zu einer Verlagerung der Mittellinie

Die anatomischen Veränderungen des Hirngewebes aufgrund der postoperativen Schwellung um das Resektionsgebiet herum beinhaltet nicht nur die direkt angrenzenden Hirnareale, sondern kann sich auf die gesamte Hirnanatomie auswirken und sogar zur Verlagerung der Mittellinie führen. Um diese Hypothese zu untersuchen, wird bei den 28 Patienten die Mittellinie in beiden MRT-Aufnahmen untersucht und die maximale Verlagerung (in der postoperativen MRT) und Rückverlagerung (in der prästrahlentherapeutischen MRT) in Millimeter im Verhältnis zur erwarteten Position einer physiologischen Mittellinie gemessen und miteinander verglichen.

Prüfung der Hypothese 4 – Das FLAIR-Volumen, die Hämatombreite, die Resektionshöhle und das perifokale Ödem verändern sich nach der postoperativen MRT

Nun werden die postoperativen Veränderungen des FLAIR-Volumens, der Hämatombreite, der Resektionshöhle und des perifokalen Ödems, deskriptiv untersucht. Wieviel Veränderung im Median findet noch nach der postoperativen MRT statt? Kommt es

zur Expansion oder Schrumpfung? Das FLAIR-Signal wird (ohne das Volumen der Resektionshöhle) in ccm gemessen. Das Hämatom, welches sich am chirurgischen Zugangsweg an der Kalotte bildet, wird in mm an seiner breitesten Stelle erfasst. Schließlich werden noch die Volumina der Resektionshöhle und der Resektionshöhle inklusive des perifokalen Ödems in ccm gemessen und deskriptiv untersucht.

3. Ergebnisse

3.1 Vorstellung der Variable Zeit:

Die Zeitintervalle zwischen der postoperativen und prästrahlentherapeutischen MRT werden in Abbildung 12 anhand ihrer Häufigkeit in einem Histogramm dargestellt. Man erkennt eine Häufung um das Intervall von 20 Tagen. Die zweite, prästrahlentherapeutische MRT erfolgte im Median nach 19,5 Tagen nach der ersten, postoperativen MRT. Die kürzeste Zeitspanne zwischen den beiden MRT-Aufnahmen beträgt 8 Tage. Die längste Zeitspanne zwischen den beiden MRT-Aufnahmen beträgt 50 Tage (siehe Tabelle 5). Da die Verteilung der Zeitintervalle im Histogramm in Abbildung 12 auf nicht normalverteilte Daten hindeuten, werden die Daten mittels Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft (siehe Tabelle 6). Der p-Wert liegt bei 0,0003 und liegt demnach unter dem Ablehnungsbereich von 0,05. Dies bestätigt, dass die Daten nicht normalverteilt sind.

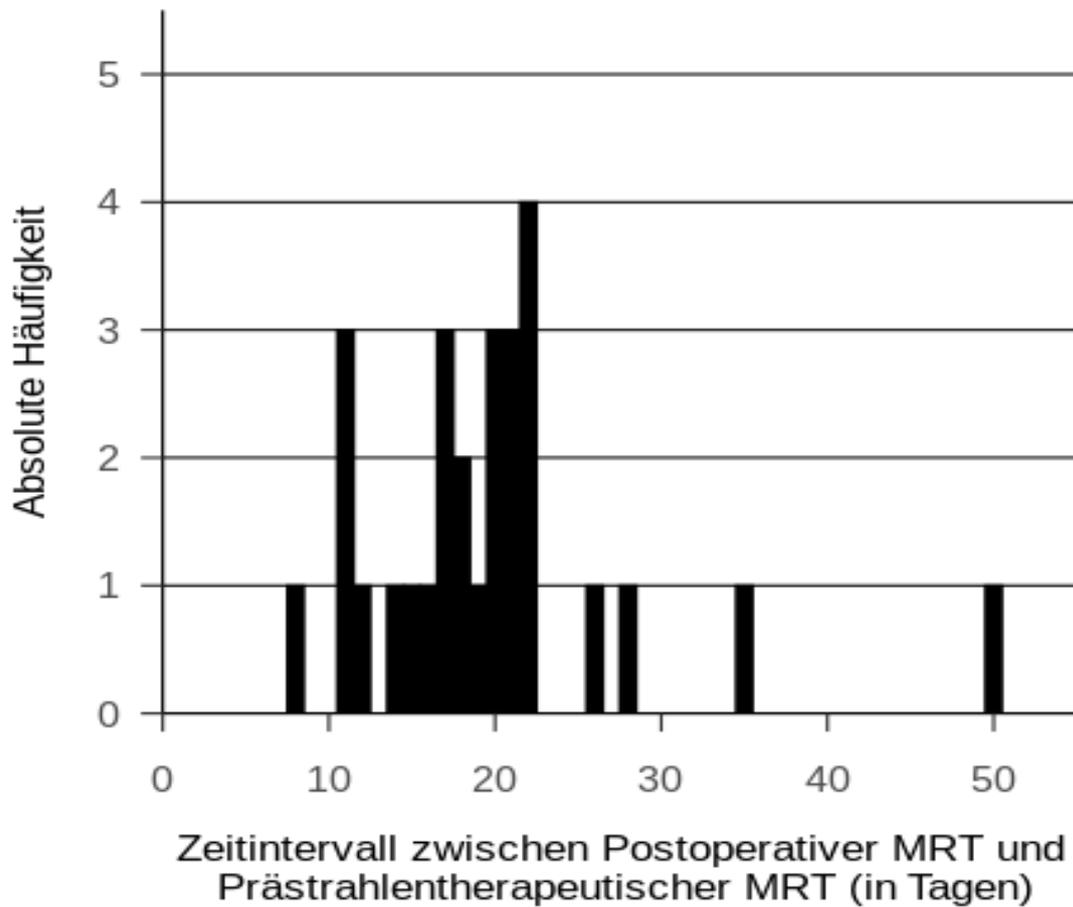


Abb. 12: Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeit der Zeitintervalle (in Tagen) zwischen postoperativer und prästrahlentherapeutischer MRT bei 28 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4

Tab. 5: Übersicht Zeitintervalle postoperative MRT- prästrahlentherapeutische MRT

Minimale Zeit zwischen MRT's	8 Tage
Maximale Zeit zwischen MRT's	50 Tage
25% Quartil der Zeit zwischen MRT's	15,75 Tage
Median der Zeit zwischen MRT's	19,5 Tage
75% Quartil der Zeit zwischen MRT's	22 Tage

Tab. 6: Test auf Normalverteilung der Zeitintervalle zwischen postoperativer und präst-
rahlen-therapeutischer MRT (N=28)

Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung der Zeitintervalle	
p-Wert	0,0003

3.2 Beantwortung der Hypothese 1a – Es gibt Positionsveränderungen des Resektionshöhlenrandes

In Abbildung 13 sind die Häufigkeiten aller Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder innerhalb der 6 Raumrichtungen (ventral, dorsal, lateral, medial, kranial und kaudal) aller Resektionshöhlen im Betrag dargestellt. Das Histogramm deutet auf einen nicht normalverteilten Datensatz hin. Der Datensatz wird deshalb mittels des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft (siehe Tabelle 7). Der p-Wert von $< 0,0000$ liegt unter dem Ablehnungsbereich von 0,05. Dies bestätigt, dass auch diese Daten nicht normalverteilt sind. Tabelle 8 fasst die gemessenen Veränderungen zusammen. Die Daten zeigen, dass eine Positionsveränderung stattgefunden hat. Diese beträgt im Median 1,95 mm. Somit kann Hypothese 1a, dass es zur Positionsveränderung der Resektionshöhlenränder zwischen den beiden MRT-Aufnahmen kommt, bejaht werden. Die maximal gemessene Positionsveränderung innerhalb einer Raumrichtung beträgt 22,1 mm. Die Varianz liegt bei 15,24 mm (siehe Tabelle 8).

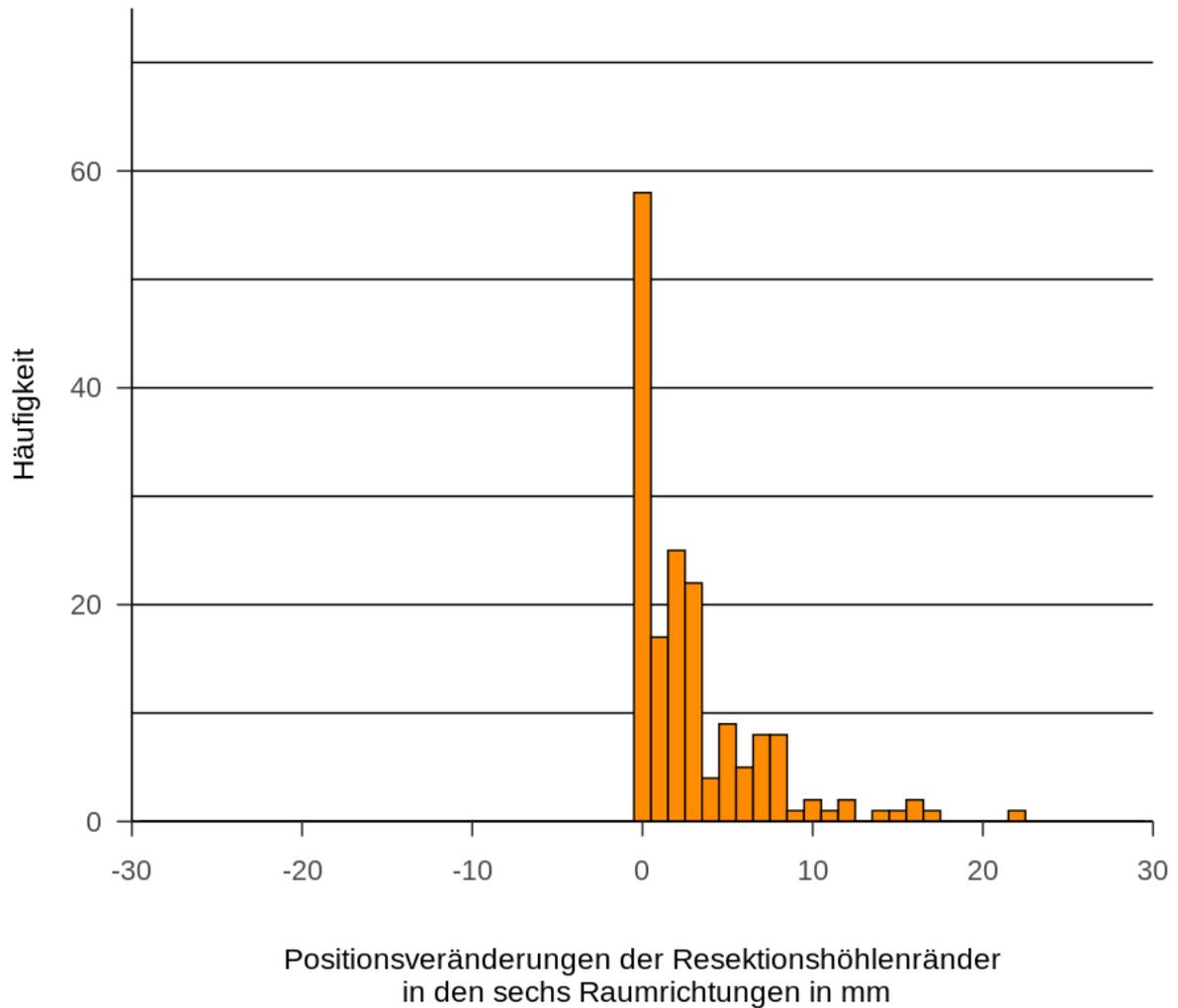


Abb. 13: Balkendiagramm zur Darstellung der absoluten Häufigkeit der Positionsveränderung der Resektionshöhlenränder (in mm, Betrag) bei 28 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4 zwischen postoperativer und prästrahlentherapeutischer MRT. Vergleich der Abstände (gemessen in 6 Raumrichtungen) zwischen Resektionshöhlenrand und Schädelknochen innerhalb dieses Zeitraumes (N=168)

Tab. 7: Statistisches Ergebnis auf Normalverteilung der Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder in den 6 Raumrichtungen bei 28 Patienten (N=168)

Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung der Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder	
p-Wert	< 0,0000 ($1,009 \times 10^{-14}$)

Tab. 8: Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder in den 6 Raumrichtungen, Betrag

	Positionsveränderung, Betrag
25 % Quartil der Positionsveränderungen	0 mm
Median der Positionsveränderungen	1,95 mm
75% Quartil der Positionsveränderungen	4,58 mm
Varianz der Positionsveränderungen	15,24 mm
Maximale Positionsveränderung	22,1 mm
Minimale Positionsveränderung	0 mm

3.3 Beantwortung der Hypothese 1b – Die Positionsveränderung des Resektionshöhlenrandes fällt in Schädelnähe geringer aus

Der Datensatz wird in 2 Teile aufgeteilt. Um die Hypothese genauer zu untersuchen, werden die beiden Gruppen einzeln betrachtet. Der erste Teil beinhaltet alle Abstände, innerhalb der 6 Raumrichtungen (ventral, dorsal, lateral, medial, kranial und kaudal), welche einen Abstand unter 25 mm zum Schädelknochen haben. Der zweite Teil beinhaltet alle restlichen Messungen ab einem Abstand von 25 mm zum Schädelknochen. Die Größe von 25 mm wird festgelegt, da die maximale Positionsveränderung, die in unserem gesamten Datensatz stattgefunden hat, bei 22,1 mm liegt.

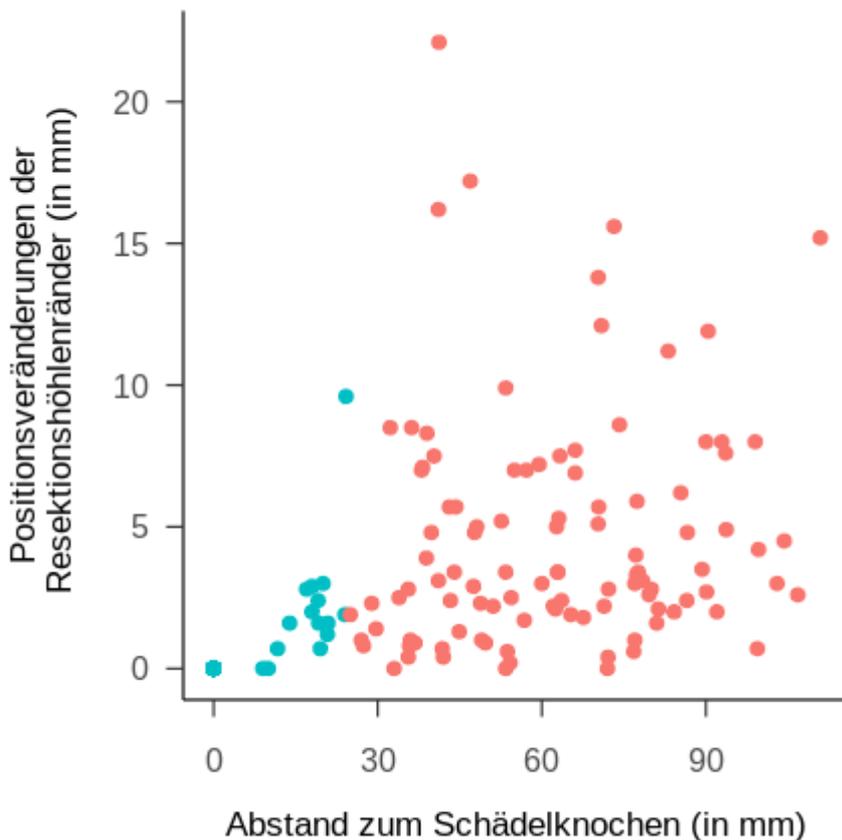


Abb. 14: Positionsveränderungen (in mm) der Resektionshöhlenränder (in den 6 Raumrichtungen) zwischen postoperativer und prästrahlentherapeutischer MRT von 28 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4. Aufgeteilt in schädelnahe (türkise Punkte, < 25 mm Abstand zum Schädelknochen, N= 64) und schädelferne Lage der Resektionshöhlenränder (rosa Punkte, > 25 mm Abstand zum Schädelknochen, N=104) (Dejonckheere et al., 2023)

In Abbildung 14 werden die Positionsveränderungen farblich kodiert. Die türkisenen Punkte gehören zur Gruppe 1, N = 64, unter 25 mm Schädelabstand. Die rosa Punkte gehören zur Gruppe 2, N = 104, über 25 mm Schädelabstand.

Man erkennt, dass die türkisenen Punkte näher am Nullpunkt liegen als die rosa Punkte. Dies lässt darauf schließen, dass bei einem Abstand der Resektionshöhle unter 25 mm zum Schädelknochen die Positionsveränderungen kleiner ausfallen.

Zur Veranschaulichung wird in Abbildung 15 zusätzlich die Häufigkeit der Positionsveränderungen der Gruppen 1 und 2 gegenübergestellt.

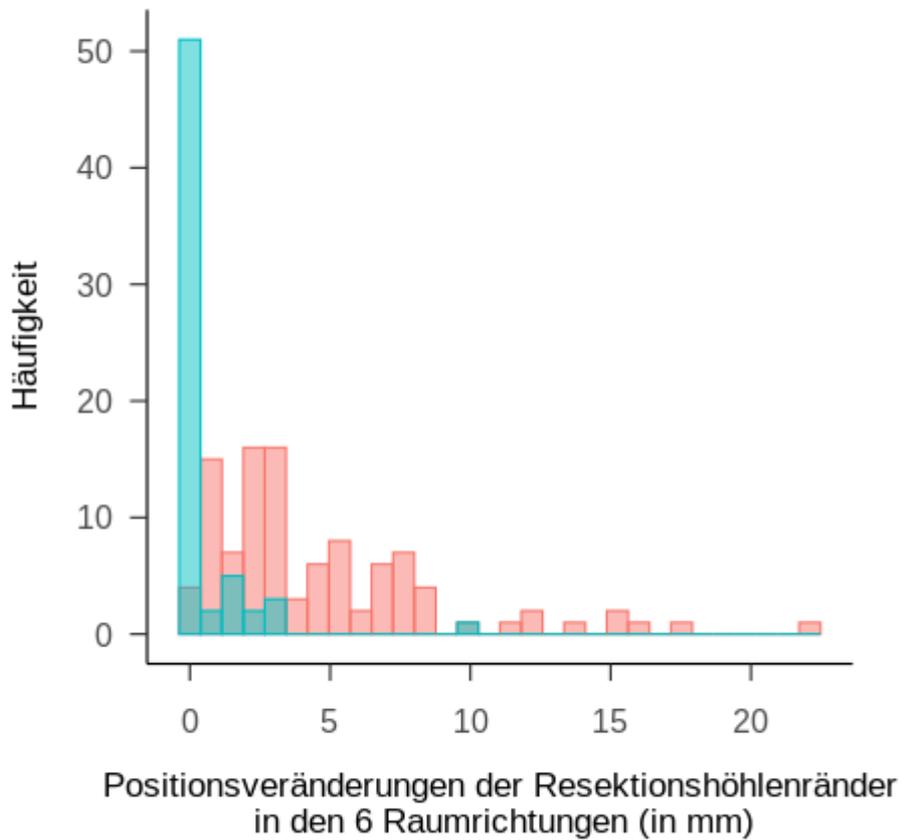


Abb. 15: Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder (in mm) zwischen postoperativer MRT und prästrahlentherapeutischer MRT bei 28 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4. Vergleich der Häufigkeiten von schädelnah gelegenen Raumrichtungen (< 25 mm Abstand zum Schädelknochen, türkis markiert, N= 64) und schädelfern gelegenen Raumrichtungen (> 25 mm Abstand zum Schädelknochen, rosa markiert, N= 104)

Tab. 9: Übersicht der Positionsveränderungen der schädelnahen und schädelfernen Raumrichtungen zwischen Resektionshöhlenrand und Schädelknochen

	Gruppe 1 unter 25 mm Abstand	Gruppe 2 über 25 mm Abstand
Farbkodierung	türkis	rosa
N = Anzahl der Messungen in den 6 Raumrichtungen	64 Messungen	104 Messungen
25 % Quartil der Positionsveränderungen	0 mm	1,98 mm
Median der Positionsveränderungen	0 mm	3,2 mm
75 % Quartil der Positionsveränderungen	0 mm	6,93 mm
Varianz der Positionsveränderungen	1,96 mm	17 mm
Maximale Positionsveränderung	9,6 mm	22,1 mm
Minimale Positionsveränderung	0 mm	0 mm

Optisch entsteht der Eindruck, dass bei den Messungen der Gruppe 1 weniger Veränderung stattfindet, als bei den Messungen der Gruppe 2. Bei Gruppe 1 beträgt die Veränderung im Median 0 mm. Die Positionsveränderungen der Gruppe 1 liegen zwischen 0 mm und maximal 9,6 mm. Klar zu erkennen ist auch, dass es sogar in den meisten Fällen der Gruppe 1 zu keiner Positionsveränderung kommt, da der Wert 0 mm in über der Hälfte der gemessenen Fälle vorkommt. Die Positionsveränderung der Resektionshöhlenränder bei der Gruppe 2 liegt im Median bei 3,2 mm bei einer Skala von 0 bis maximal 22,1 mm Positionsveränderung (siehe Tabelle 9).

Damit ist die Hypothese 1b bestätigt: Die Positionsveränderungen fallen in Schädelnähe niedriger aus. Bei den Messungen aus der Gruppe 2 (schädelferne Raumrichtungen) findet eine um den Faktor 3 größere Veränderung von 3,2 mm im Median im Vergleich zu dem der Gruppe 1 gemessenem Wert von 0 mm im Median statt.

Bei der Testung der beiden Gruppen mittels Shapiro-Wilk-Test lehnt der Test die Nullhypothese einer Normalverteilung ab, die p-Werte liegen bei beiden Gruppen unter dem Schwellenwert von 0,05 (siehe Tabelle 10). Daraus ergibt sich, dass der Test für den Mittelwertvergleich ein non-parametrischer Test für ungepaarte Stichproben sein muss. Deswegen wird der Mann-Whitney-U-Test benutzt.

Tab. 10: Statistisches Ergebnis beider Gruppen auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test

Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung		
	Gruppe 1, schädelnahe Raumrichtungen, unter 25 mm Abstand zum Schädelknochen	Gruppe 2, schädelferne Raumrichtungen, über 25 mm Abstand zum Schädelknochen
p-Wert	< 0,0000 ($1,009 \times 10^{-14}$)	< 0,0000 ($3,133 \times 10^{-09}$)

Wie oben schon beschrieben, kommt es bei den schädelnahen Raumrichtungen, welche < 25 mm Abstand zum Schädelknochen aufweisen im Median weniger Positionsveränderung, als bei den Raumrichtungen, welche > 25 mm Abstand zum Schädelknochen aufweisen (0 mm zu 3,2 mm). Der Mann-Whitney-U-Test untermauert dieses Ergebnis mit einem p-Wert von < 0,0000 (siehe Tabelle 11). Es kommt zu signifikant weniger Positionsveränderung der Resektionshöhlenränder bei den schädelnahen Raumrichtungen im Vergleich zu den schädelfernen Raumrichtungen.

Tab. 11: Statistisches Ergebnis des Mann-Whitney- U-Tests, Vergleich zwischen Gruppe 1 und 2

Mann-Whitney-U-Test zwischen den beiden Gruppen 1 und 2	
p-Wert	< 0,0000 ($2,2 \times 10^{-16}$)

3.4 Beantwortung der Hypothese 2 – Die Positionsveränderung von schädelnahen und schädelfernen Resektionshöhlenrändern verhalten sich je nach Tumorlokalisation verschieden

Wie schon unter Punkt 3.3 erläutert, wird der Gesamtdatensatz der 6 Raumrichtungen von 28 Patienten (N = 168) in 2 Teile (N = 104 und N = 64) aufgeteilt. Diese Aufteilung wird hier beibehalten und es wird nun mittels Krustal-Wallis-Vorzeichen-Rang-Test überprüft, ob es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder in den 6 Raumrichtungen und den Tumorlokalisationen besteht. Es ergeben sich 8 Datensätze (siehe Tabelle 12). Zunächst werden die jeweils vier Datensätze untereinander verglichen (siehe Tabelle 13). Daraufhin wird jeder der 8 Datensätze einzeln graphisch betrachtet. Aufgrund der abnehmenden Größe des Datensatzes werden in den Grafiken nicht die absoluten Zahlen benutzt, sondern die relativen Häufigkeiten.

Tab. 12: Aufteilung des Datensatzes anhand der Tumorlokalisation

Gesamter Datensatz von jeweils 6 Raumrichtungen für 28 Patienten N = 168	
Davon schädelnah: < 25mm Abstand zum Schädelknochen N = 64	Davon schädelfern > 25mm Abstand zum Schädelknochen N = 104
Frontal N = 32	Frontal N =46
Parietal N =16	Parietal N =26
Occipital N =0	Occipital N =6
Temporal N =16	Temporal N =26

Tab. 13: Statistischer Vergleich der Tumorlokalisationen untereinander, aufgeteilt in schädelnahe und schädelferne Positionsveränderungen der Raumrichtungen mittels Krustal-Wallis-Vorzeichen-Rang-Test

	Gruppe 1: Schädelnah	Gruppe 2: Schädelfern
Freiheitsgrad	2	3
p-Wert	0,06852	0,929

Zunächst wird, wie oben beschrieben, der gesamte Datensatz (Positionsveränderungen aller Raumrichtungen) in beiden Gruppen 1: „schädelnah und 2: „schädelfern“ aufgeteilt

(siehe Tabelle 10). Daraufhin wird innerhalb der Gruppe 1 und 2 verglichen, ob es einen Unterschied zwischen den Mittelwerten der vier Untergruppen der Tumorlokalisierung gibt. Es wird also nicht zwischen den Gruppen schädelnah/schädelfern verglichen (wie in Frage 1b), sondern innerhalb der Gruppe 1 und 2 werden jeweils die Mittelwerte der vier Tumorlokalisationen (frontal, parietal, occipital, temporal) miteinander verglichen (siehe Tabelle 13).

Man erkennt keinen statistischen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der vier Tumorlokalisationen, weder bei den schädelnahen Positionsveränderungen noch bei den schädelfernen Positionsveränderungen. Die p-Werte beider Gruppen liegen oberhalb des Signifikanzniveaus von 0,05. Das bedeutet, dass die Tumorlokalisierung keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Positionsveränderung des Resektionshöhlenrandes hat.

Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 liegt der p-Wert der schädelnahen Positionsveränderungen mit 0,06852 jedoch sehr nah dran. Ggf. gibt es doch eine Tumorlokalisierung, die einen signifikanten Einfluss auf die Positionsveränderung des Resektionshöhlenrandes hat. Deswegen lohnt es sich die Tumorlokalisationen einzeln genauer anzuschauen.

Es folgt eine genauere Untersuchung der Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder für jede der vier Tumorlokalisationen aufgeteilt in schädelnah bzw. schädelferne Raumrichtungen (siehe Tabelle 12).

Die frontale Tumorlokalisierung kommt in dieser Studie mit 13/28 Patienten am häufigsten vor. Der Datensatz von insgesamt 78 Messungen wird in 2 Teile (schädelnah und schädelfern) aufgeteilt. Es ergibt sich ein klares Bild: Die 32 schädelnahen Messungen verändern ihre Position im Median um 0 mm im Vergleich zu den 46 schädelfernen Messungen, welche sich im Median um 3,25 mm verändern (siehe Abbildungen 16, 17 und Tabelle 14).

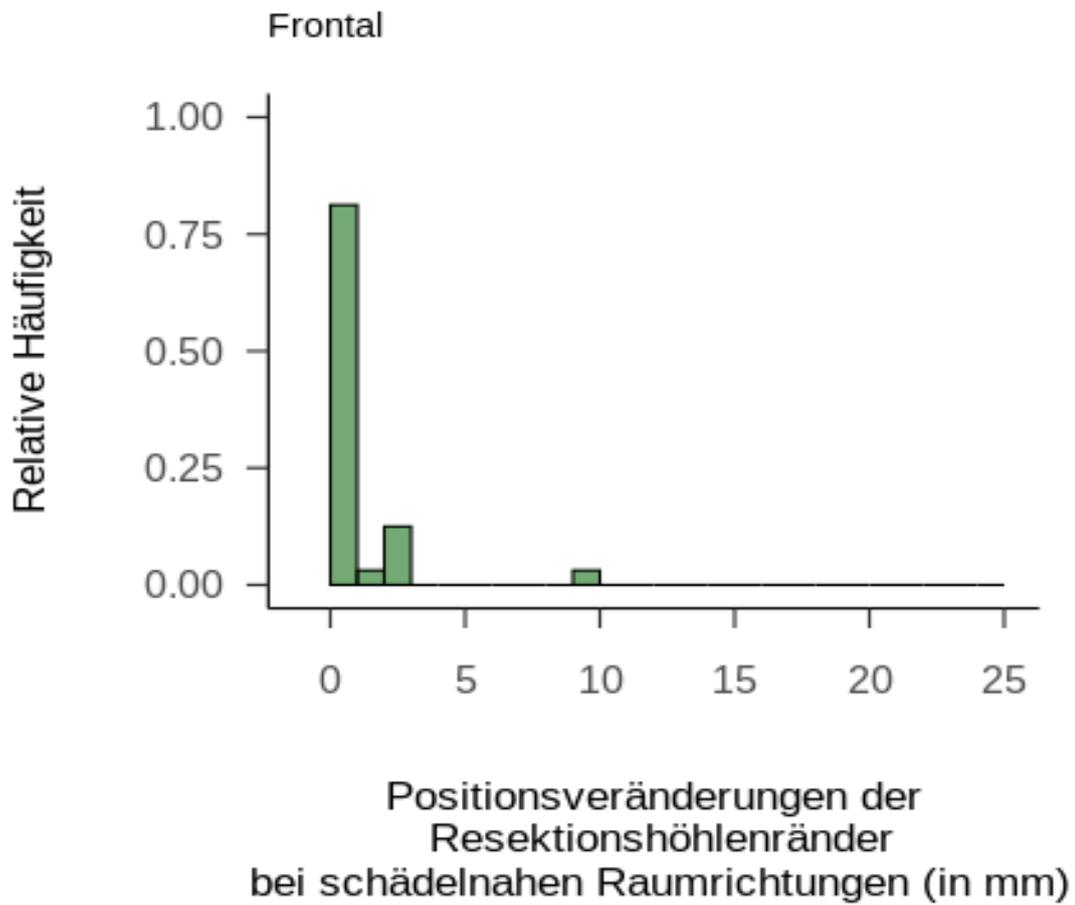


Abb. 16: Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder (in mm) zwischen postoperativer MRT und prästrahlentherapeutischer MRT bei 13 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4 und frontaler Tumorlokalisation. Relative Häufigkeit der 32 Messungen der schädelnah gelegenen Raumrichtungen (< 25 mm Abstand zum Schädelknochen)

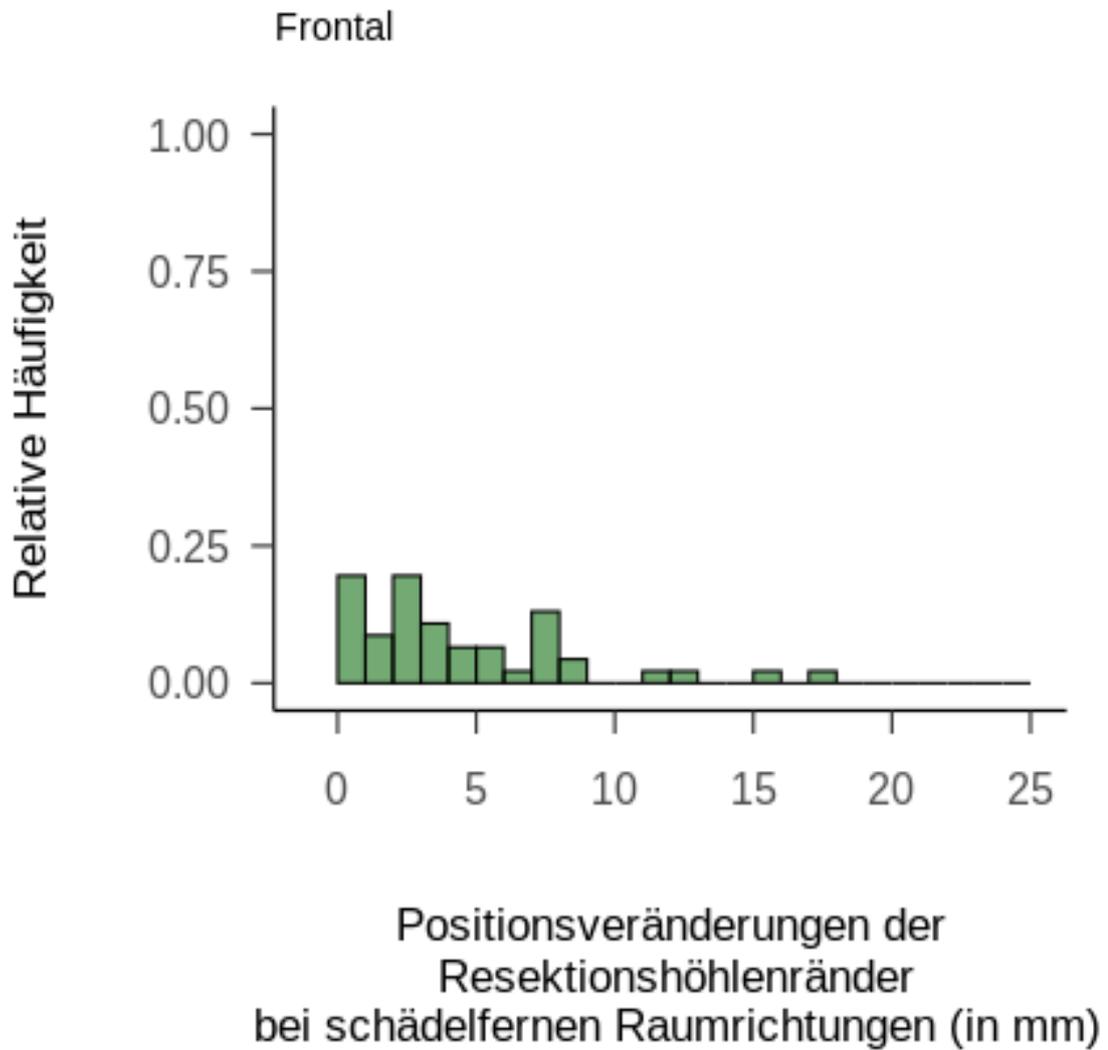


Abb. 17: Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder (in mm) zwischen postoperativer MRT und prästrahlentherapeutischer MRT bei 13 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4 und frontaler Tumorlokalisation. Relative Häufigkeit der 46 Messungen der schädelfern gelegenen Raumrichtungen (> 25 mm Abstand zum Schädelknochen)

Tab. 14: Positionsveränderungen der Raumrichtungen bei frontaler Tumorlokalisierung, schädelnah und schädelfern in absoluten Zahlen

	Frontal, schädelnah N = 32	Frontal, schädelfern N = 46
25 % Quartil der Positionsveränderungen	0 mm	2 mm
Median der Positionsveränderungen	0 mm	3,25 mm
75 % Quartil der Positionsveränderungen	0,175 mm	7,05 mm
Varianz der Positionsveränderung	3,96 mm	15,26 mm
Maximale Positionsveränderung	9,6 mm	17,2 mm
Minimale Positionsveränderung	0 mm	0 mm

Bei den 7 parietal gelegenen Tumoren erkennt man erneut, dass die schädelnahen Raumrichtungen sich im Vergleich zu den schädelfernen Raumrichtungen weniger in ihrer Position verändern. Bei parietaler Tumorlokalisation beträgt die Positionsveränderung der schädelnahen Raumrichtungen zur Resektionshöhle im Median 0 mm im Vergleich zu 3,4 mm Positionsveränderung der Resektionshöhlenränder bei schädelfern gelegenen Raumrichtungen (siehe Abbildungen 18, 19 und Tabelle 15).

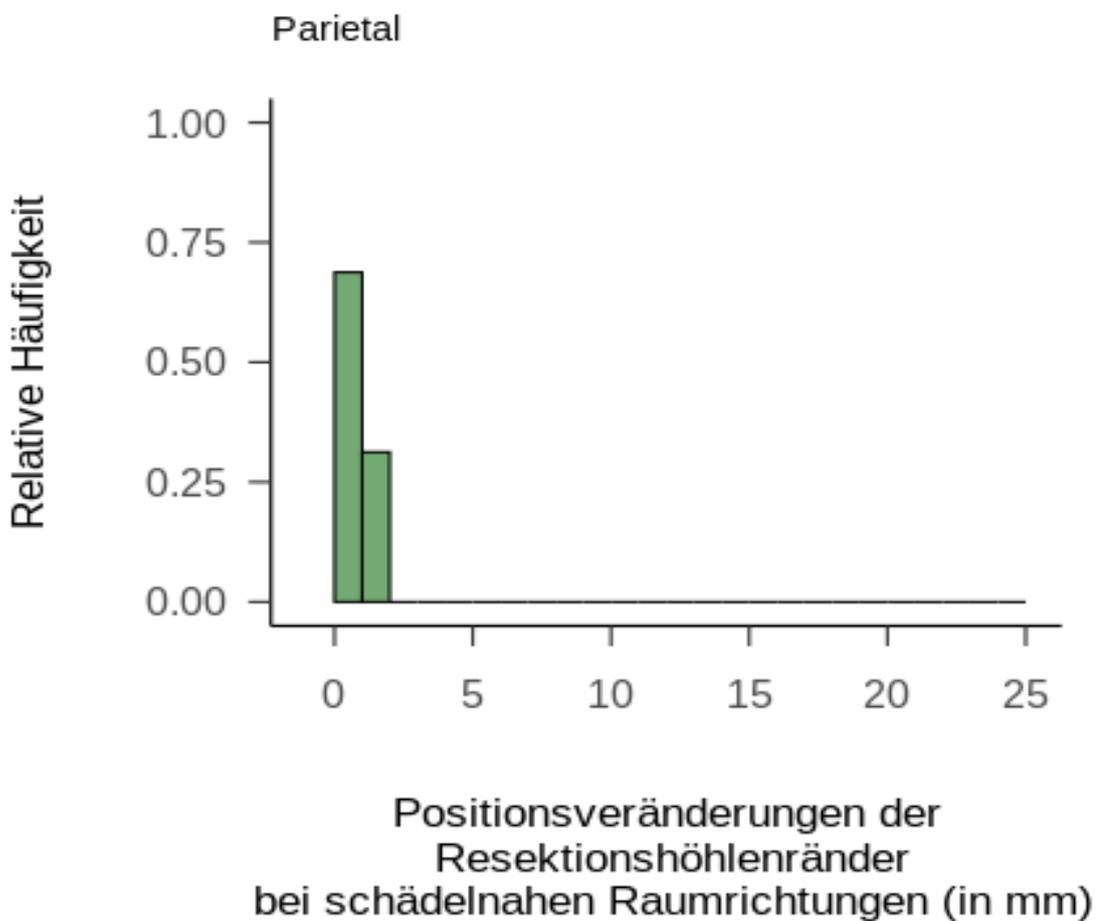


Abb. 18: Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder (in mm) zwischen postoperativer MRT und prästrahlentherapeutischer MRT bei 7 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4 und parietaler Tumorlokalisation. Relative Häufigkeit der 16 Messungen der schädelnahen Raumrichtungen (< 25 mm Abstand zum Schädelknochen)

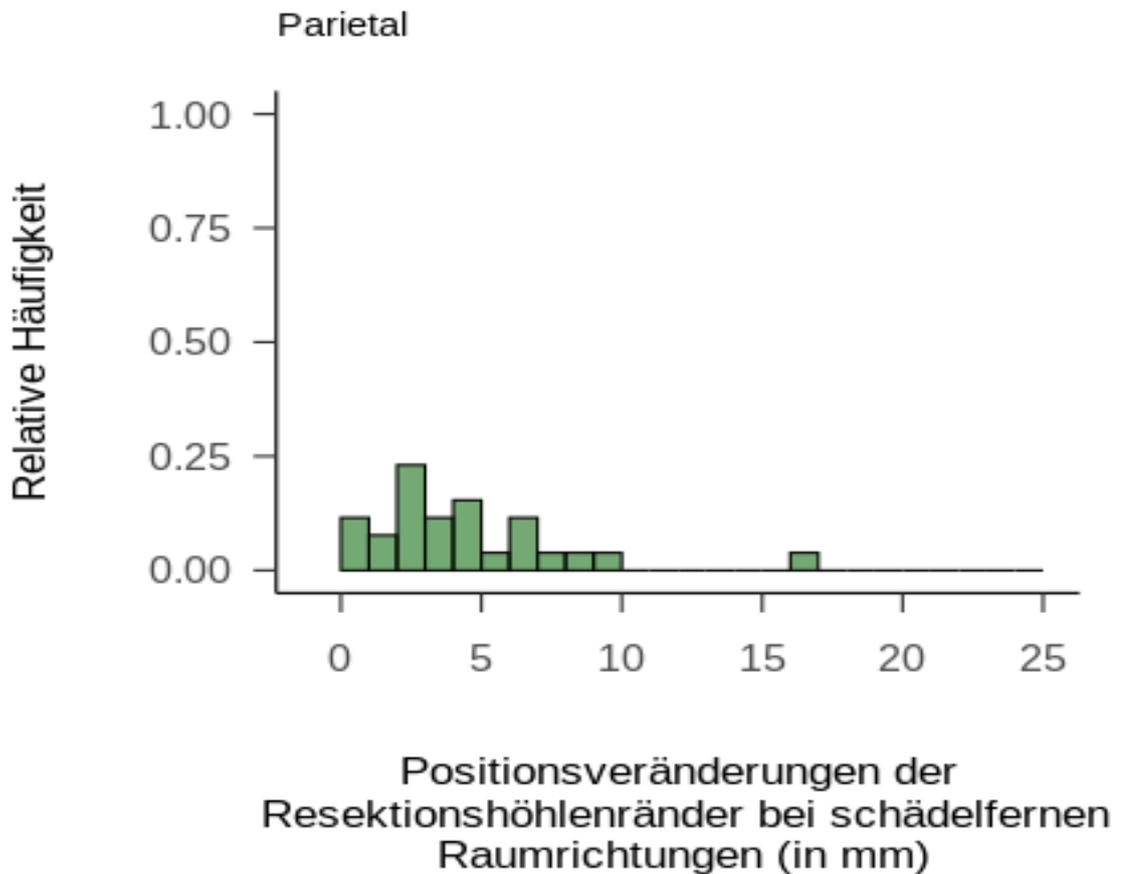


Abb. 19: Positionenveränderungen der Resektionshöhlenränder (in mm) zwischen postoperativer MRT und prästrahlentherapeutischer MRT bei 7 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4 und parietaler Tumorlokalisation. Relative Häufigkeit der 26 Messungen der schädelfernen Raumrichtungen (> 25 mm Abstand zum Schädelknochen)

Tab. 15: Positionsveränderungen der Raumrichtungen bei parietaler Tumorlokalisation, schädelnah und schädelfern in absoluten Zahlen

	Parietal, schädelnah N = 16	Parietal, schädelfern N = 26
25 % Quartil der Positionsveränderungen	0 mm	2,33 mm
Median der Positionsveränderungen	0 mm	3,4 mm
75 % Quartil der Positionsveränderungen	1,3 mm	6,08 mm
Varianz der Positionsveränderung	0,62 mm	27,67 mm
Maximale Positionsveränderung	2 mm	16,2 mm
Minimale Positionsveränderung	0 mm	0,4 mm

Da es im gesamten Datensatz nur einen Patienten mit occipital gelegenen Tumoren gibt, ergibt sich hier ein Datensatz mit 6 Raumrichtungen. Alle 6 Raumrichtungen liegen schädelfern mit über 25 mm Abstand vom Resektionshöhlenrand zur inneren Schädelkalotte. Die Positionsveränderung beträgt im Median 3,05 mm (siehe Abbildung 20, Tabelle 16).

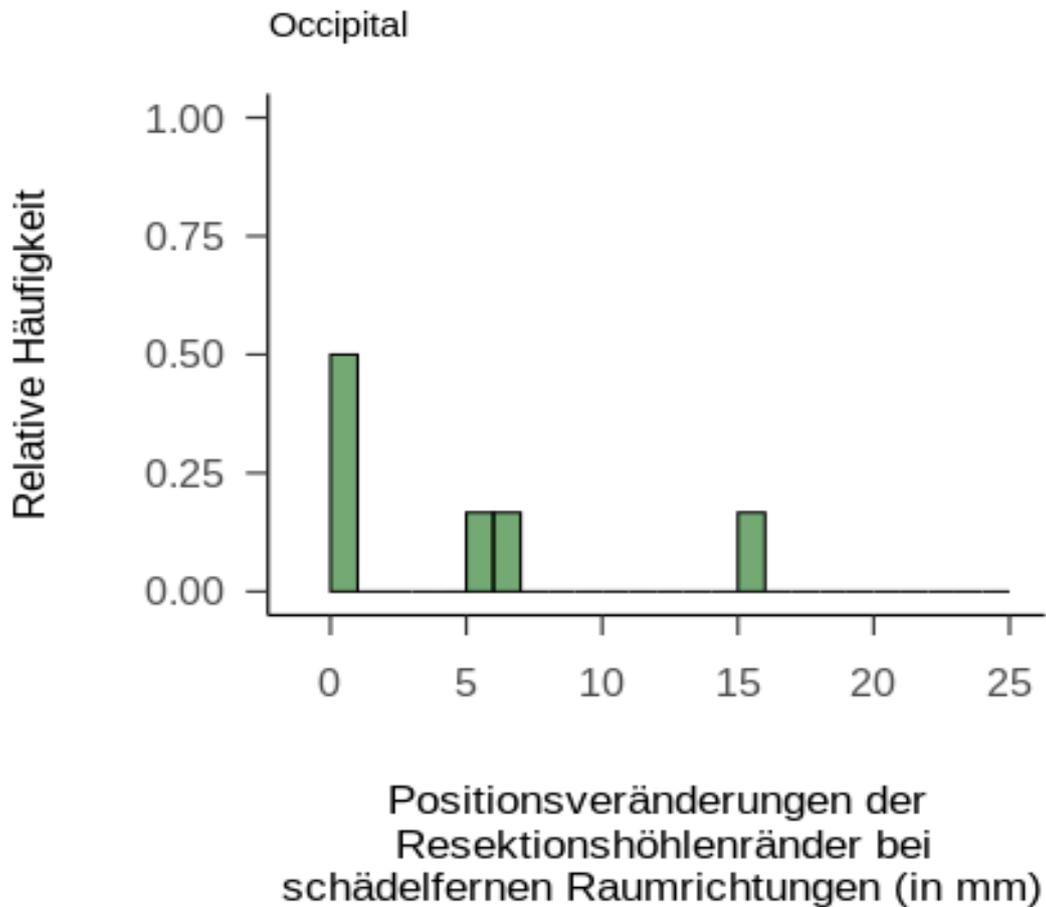


Abb. 20: Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder (in mm) zwischen postoperativer MRT und prästrahlentherapeutischer MRT bei einem Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4 und occipitaler Tumorlokalisation. Relative Häufigkeit der 6 Messungen der schädelfernen Raumrichtungen (> 25 mm Abstand zum Schädelknochen)

Tab. 16: Positionsveränderungen der Raumrichtungen bei occipitaler Tumorlokalisation, schädelfern in absoluten Zahlen

	Occipital, schädelfern N = 6
25 % Quartil der Positionsveränderungen	0,9 mm
Median der Positionsveränderungen	3,05 mm
75 % Quartil der Positionsveränderungen	6,55 mm
Varianz der Positionsveränderung	27,14 mm
Maximale Positionsveränderung	15,2 mm
Minimale Positionsveränderung	0 mm

Von den 28 Patienten in der Studie, hatten 7 Patienten einen temporal gelegenen Tumor, welches zu einem Datensatz von 42 Raumrichtungen führt. Diese 42 Raumrichtungen werden wie oben beschrieben in zwei Teile aufgeteilt. Eine Gruppe mit 16, schädelnahen Raumrichtungen und eine Gruppe mit 26, schädelfernen Raumrichtungen. Alle temporalen, schädelnahen Resektionshöhlenränder grenzen an den Schädelknochen. Daher findet in diesem Datensatz bei temporal gelegenen, schädelnahen Resektionshöhlenrändern signifikant weniger Positionsveränderung statt (0 mm, siehe Abbildungen 21) als bei temporal gelegenen, schädelfernen Resektionshöhlenrändern, welche sich im Median 2,9 mm in ihrer Position verändern (siehe Abbildung 22, Tabelle 18).

Wenn man nun beim Datensatz aller schädelnahen Raumrichtungen die temporalen schädelnahen Raumrichtungen aus der statistischen Berechnung rausrechnet, ergibt sich wieder ein klares Bild. Der p-Wert liegt mit 0,8231 (siehe Tabelle 17) wieder ähnlich weit weg vom Ablehnungsbereich von 0,05 wie bei den schädelfernen Raumrichtungen aller Tumorregionen mit $p = 0,929$ (siehe Tabelle 11).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Tumorlokalisation in unserem Datensatz, außer bei temporal gelegenen schädelnahen Resektionshöhlenrändern, keinen signifikanten Einfluss auf die Positionsveränderung der Raumrichtung hat. Diese Aussage ist jedoch aufgrund des stets kleiner werdenden Datensatzes als kritisch zu betrachten.

Tab. 17: Statistisches Ergebnis aller schädelnahen Raumrichtungen ohne temporale Tumorlokalisation mittels Kruskal-Wallis-Vorzeichen-Rang-Test

	Schädelnah ohne temporale Tumorlokalisation
Freiheitsgrad	1
p-Wert	0,8231

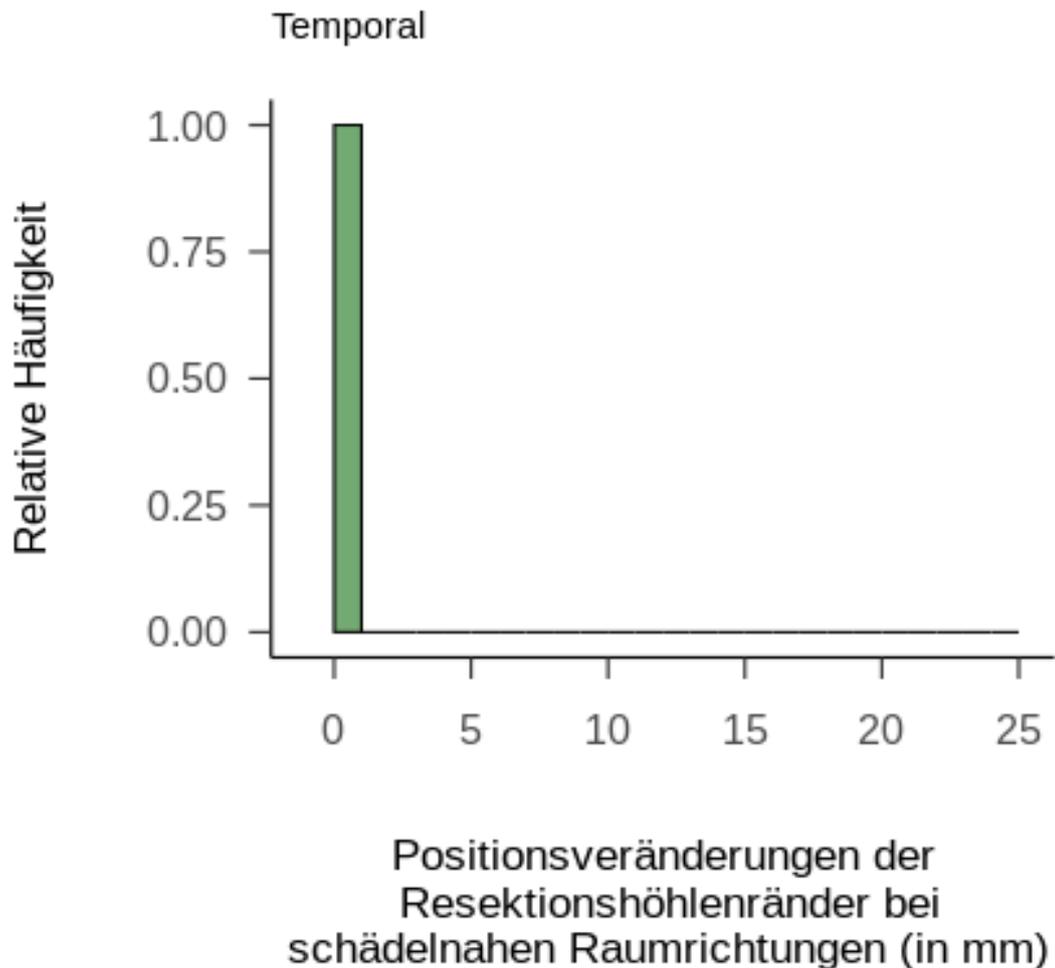


Abb. 21: Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder (in mm) zwischen postoperativer MRT und prästrahlentherapeutischer MRT bei 7 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4 und temporalen Tumorlokalisation. Relative Häufigkeit der 16 Messungen der schädelnahen Raumrichtungen (< 25 mm Abstand zum Schädelknochen)

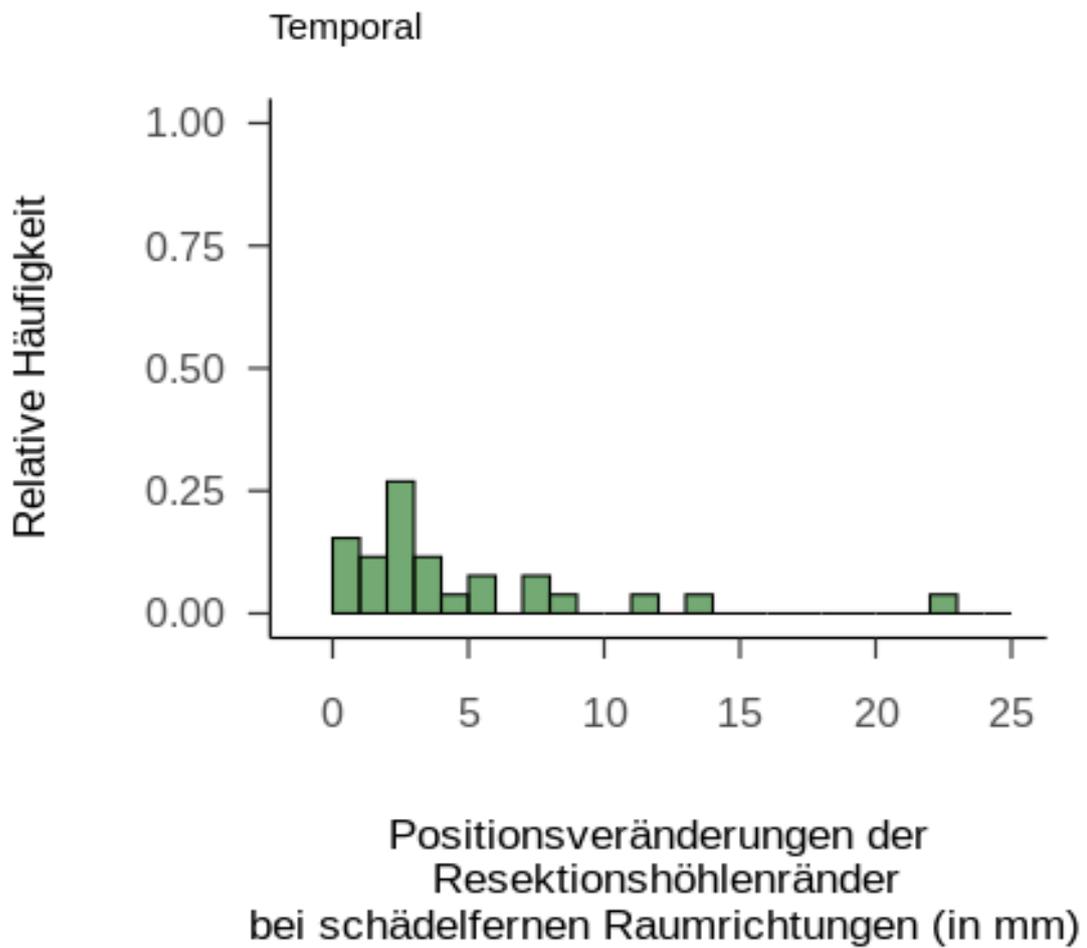


Abb. 22: Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder (in mm) zwischen postoperativer MRT und prästrahlentherapeutischer MRT bei 7 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4 und temporalen Tumorlokalisation. Relative Häufigkeit der 26 Messungen der schädelfernen Raumrichtungen (> 25 mm Abstand zum Schädelknochen)

Tab. 18: Positionsveränderungen der Raumrichtungen bei temporaler Tumorlokalisation, schädelnah und schädelfern in absoluten Zahlen

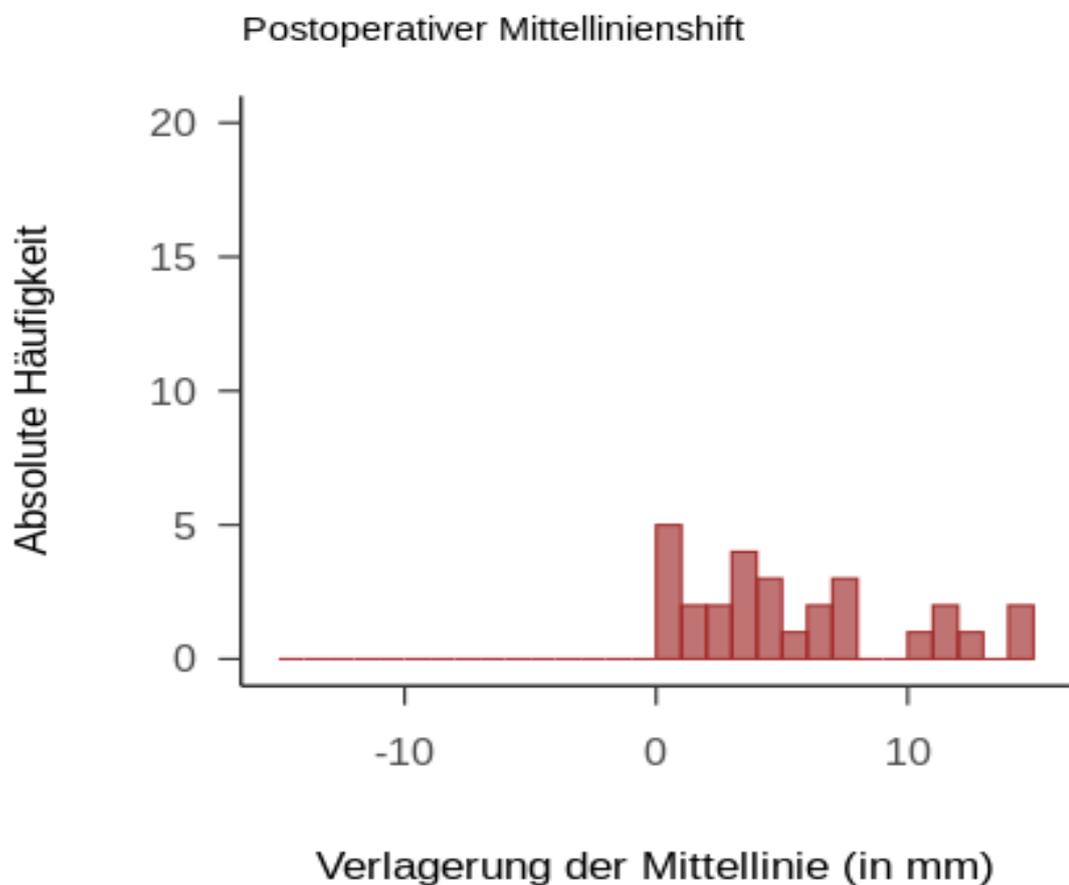
	Temporal, schädelnah N=16	Temporal, schädelfern N = 26
25 % Quartil der Positionsveränderungen	0 mm	1,98 mm
Median der Positionsveränderungen	0 mm	2,9 mm
75 % Quartil der Positionsveränderungen	0 mm	5,7 mm
Varianz der Positionsveränderung	0 mm	23,01 mm
Maximale Positionsveränderung	0 mm	22,1 mm
Minimale Positionsveränderung	0 mm	0 mm

3.5 Beantwortung der Hypothese 3 – Die ödembedingte Veränderung der Hirnanatomie führt zu einer Verlagerung der Mittellinie

Die Mittellinienverlagerung bei der postoperativen MRT im Vergleich zu der gedachten Nulllinie, beträgt im Median 4,25 mm. Die maximale Verlagerung im Datensatz liegt bei 14,1 mm. Die verbliebene Mittellinienverlagerung bei der prästrahlentherapeutischen Aufnahme beträgt immerhin noch 2,2 mm im Median. Um die Rückverlagerung bzw. die Verschiebung der Mittellinie im Verlauf der Studie zu erfassen, wird die Differenz zwischen der prästrahlentherapeutischen Verlagerung zur postoperativen Verlagerung im Median berechnet. Diese beträgt -2,25 mm. Die Mittellinie hat sich demnach im Laufe der Studie um -2,25 mm im Median zurück zur Ausgangsposition verlagert. Eine Verlagerung der Mittellinie von 2,2 mm im Median verbleibt jedoch im gesamten Beobachtungszeitraum bestehen (siehe Abbildungen 23, 24 und Tabelle 20). Auch hier deutet das Histogramm auf einen nicht normalverteilten Datensatz hin. Deswegen wird erneut mittels Shapiro-Wilk-Test auf eine Normalverteilung geprüft. Der Test lehnt auch hier die Nullhypothese einer Normalverteilung ab, der p-Wert liegt unter dem Schwellenwert von 0,05 (siehe Tabelle 19).

Tab. 19: Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zur Testung des Mittellinienshifts

	Postoperativer Mittellinienshift	Differenz prästrahlentherapeutischer/postoperativer Mittellinienshift
p-Wert	0,03012	0,0008773

**Abb. 23:** Verlagerung der Mittellinie im Vergleich zur physiologischen Nulllinie von 28 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4 gemessen in der postoperativen MRT (in mm). Absolute Häufigkeit des postoperativen Mittellinienshifts, N=28

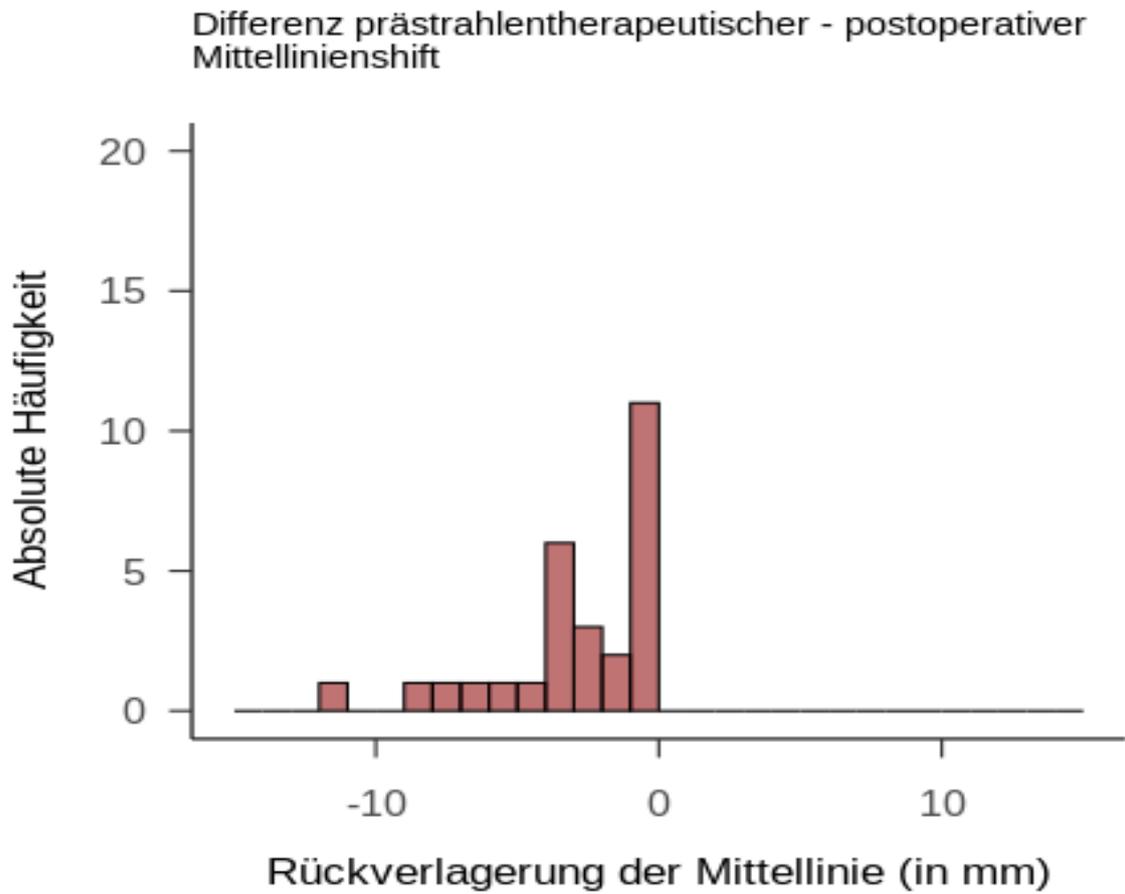


Abb. 24: Rückverlagerung der Mittellinie im Vergleich zur physiologischen Nulllinie von 28 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4 (in mm). Absolute Häufigkeit des Mittellinienshifts (in mm) zwischen postoperativer und der prästrahlentherapeutischer MRT, N=28

Tab. 20: Übersicht postoperativer & prästrahlentherapeutischer Mittellinienshift und dessen Differenz

	Postoperativer Mittellinienshift (Verlagerung)	Prästrahlentherapeutischer Mittellinienshift	Differenz prästrahlentherapeutischer/postoperativer Mittellinienshift (Rückverlagerung)
25 % Quartil der Verlagerung	2,22 mm	0,6 mm	-0,5 mm
Median der Verlagerung	4,25 mm	2,2 mm	-2,25 mm
75 % Quartil der Verlagerung	7,6 mm	3,1 mm	-3,43 mm
Varianz der Verlagerung	18,45 mm	7,52 mm	7,46 mm
Maximale Verlagerung	14,1 mm	10,7 mm	0 mm
Minimale Verlagerung	0 mm	0 mm	-11 mm

3.6 Beantwortung der Hypothese 4 – Das FLAIR-Volumen, die Hämatombreite, die Resektionshöhle und das perifokale Ödem verändern sich noch nach der postoperativen MRT

Es zeigten 27/28 Patienten während dieses Zeitraums eine Abnahme des FLAIR-Volumens um durchschnittlich 36,3 % (max. 86,3 %, siehe Abbildung 25 und Tabelle 21). Bei 12/28 Patienten kam es zu einer Reduktion der FLAIR-Volumens um > 50 %. Bei einem Patienten wurde eine minimale Volumenzunahme von 0,2 % festgestellt. Ebenfalls in Tabelle 18 und Abbildung 26 dargestellt, entwickelt sich die gemessene Hämatombreite im Bereich des chirurgischen Zugangswegs im Patientenkollektiv sehr unterschiedlich. Die mediane Hämatomregression zwischen beiden Untersuchungen beträgt 19 %. Bei 7/28

Patienten kommt es zu einer partiellen Zunahme des postoperativen Hämatoms (max. 5,7 mm), welches zu einer weiteren Verschiebung des Hirnparenchyms oder einer Kompression der Resektionshöhle führen kann.

Tab. 21: Vergleich von postoperativem und prästrahlentherapeutischem FLAIR-Volumen und Hämatombreite im Untersuchungszeitraum

Pat.-Nr	Differenz FLAIR- Volumen in ccm	Prozentuale Änderung FLAIR- Volumen	Differenz der Hämatombreite in mm	Prozentuale Änderung Hämatombreite
1	-31	-42,9	3,4	60,7
2	-15,7	-18,5	-2,6	-23,9
3	-29,4	-17,4	-2,6	-100,0
4	-85	-59,4	-2,6	-30,2
5	0,5	0,2	-5,5	-50,5
6	-36	-23,8	-0,6	-5,1
7	-9,3	-10,8	0	0,0
8	-10,5	-7,9	-4,1	-33,6
9	-23,4	-51,4	-0,6	-19,4
10	-3,9	-6,6	-2,2	-48,9
11	-3,8	-1,4	4,1	4100,0
12	-68,8	-55,6	-2,8	-65,1
13	-9,9	-15,5	5,7	101,8
14	-145,7	-75,4	-1,5	-11,1
15	-105,4	-72,0	-9,7	-56,7
16	-166,2	-62,9	-0,7	-9,3
17	-15,4	-14,9	-2,9	-36,7
18	-16,9	-39,0	-6	-44,8
19	-9	-14,8	1,1	14,9
20	-34,5	-43,5	-6,9	-39,9
21	-54,8	-49,4	-1,3	-9,8
22	-92,5	-60,6	-1,9	-13,8
23	-6,1	-14,2	1,8	31,6
24	-89,3	-55,8	5,3	76,8
25	-75,7	-52,1	0	0,0
26	-92,7	-86,3	-4,1	-41,8
27	-69	-55,7	5	100,0
28	-14,8	-56,7	-3,5	-30,2

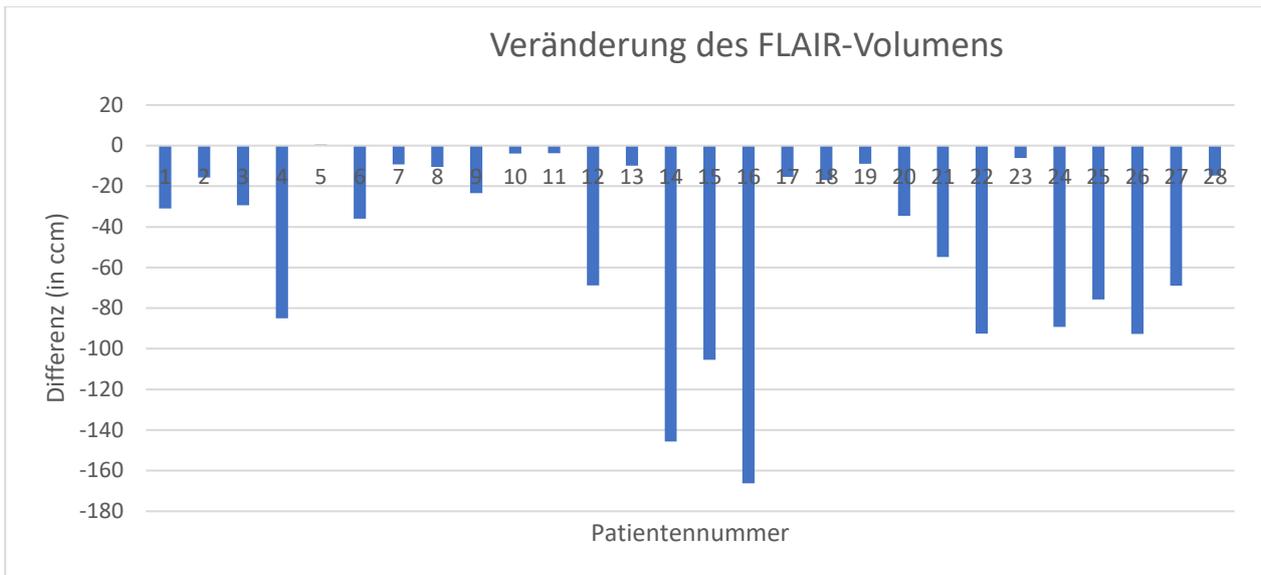


Abb. 25: Veränderung des FLAIR-Volumens von 28 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4. Differenz (in ccm) zwischen postoperativer und prästrahlentherapeutischer MRT

Wie in Tabelle 22 und Abbildung 27 dargestellt, verringert sich bei 16/28 Patienten das Volumen der Resektionshöhle im Median um 5,38 % (Bereich: 0,6 – 20,2 ccm). Bei 12 Patienten erhöht sich das Volumen der Resektionshöhle im Median um 32,64 % (Bereich: 1,6 – 67,8 ccm). Darüber hinaus verringert sich das Volumen der Resektionshöhle und des Ödems bei 23/28 Patienten um durchschnittlich 34,46 % (Bereich: 3,5 – 117,9 ccm, siehe Abbildung 28). Bei 5 Patienten erhöht sich das Volumen im Median um 42,72 % (Bereich: 2,9 – 18,7 ccm).

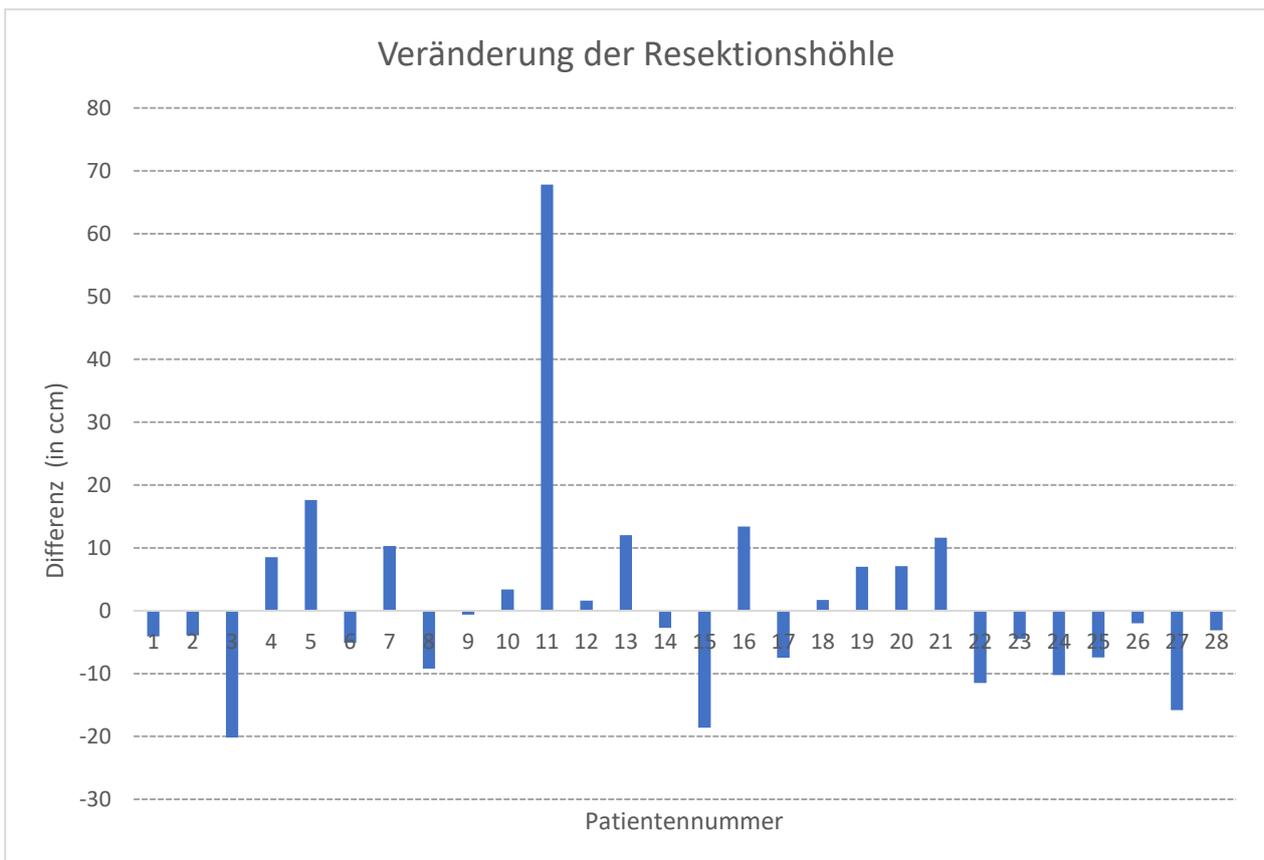
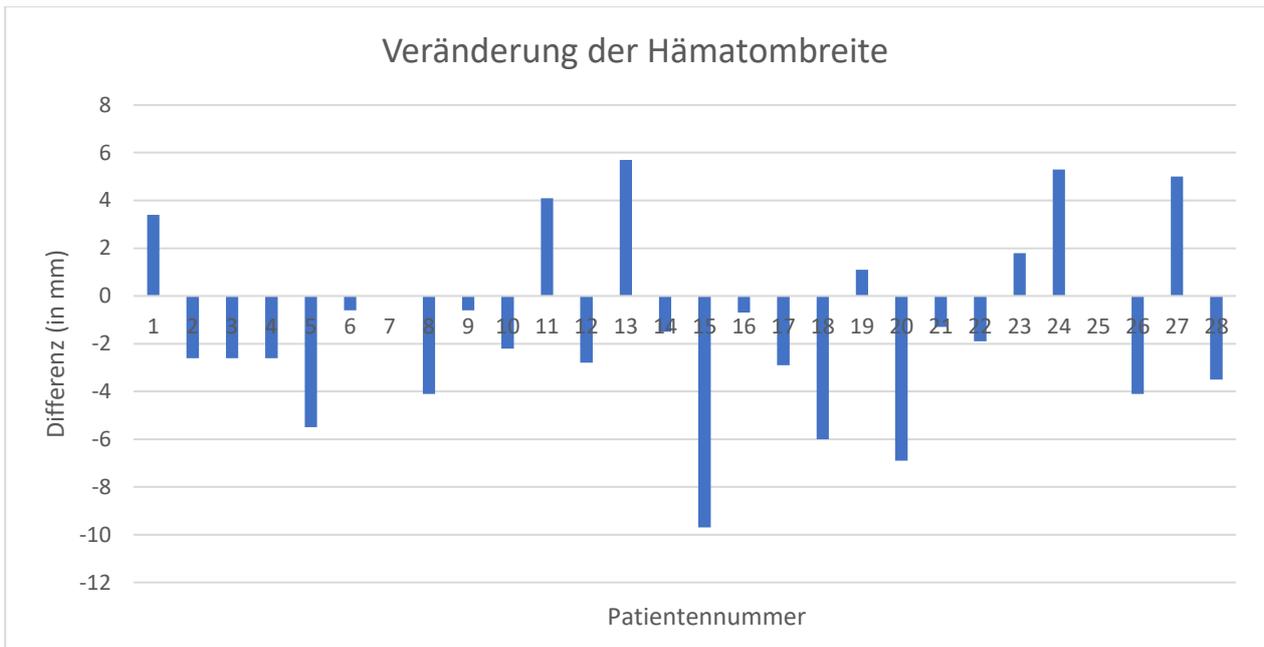


Abb. 26 und 27: Veränderung der Hämatombreite (in mm) bzw. der Resektionshöhle (in ccm) von 28 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4. Differenz zwischen postoperativer und prästrahlentherapeutischer MRT

Tab. 22: Vergleich der postoperativen und prästrahlentherapeutischen Volumina der Resektionshöhlen und der Volumina der Resektionshöhlen plus perifokales Ödem im Untersuchungszeitraum

Pat.-Nr	Differenz Volumetrie der Resektionshöhle in ccm	Prozentuale Änderung der Resektionshöhle	Differenz Volumetrie Resektionshöhle und perifokales Ödem in ccm	Prozentuale Änderung der Resektionshöhle und perifokales Ödem
1	-4,1	-25,8	-20	-31,5
2	-3,9	-13,9	-32	-22,3
3	-20,2	-27,4	5,7	4,0
4	8,5	93,4	-94,9	-67,1
5	17,6	110,7	-30,1	-13,0
6	-5,1	-11,9	-106,5	-64,4
7	10,3	37,9	18,7	42,0
8	-9,2	-16,1	4,3	6,8
9	-0,6	-9,8	-21,2	-46,9
10	3,4	16,5	-31,4	-42,7
11	67,8	174,3	8,1	3,1
12	1,6	7,2	-69,6	-58,7
13	12,03	65,8	-21,4	-29,3
14	-2,7	-11,6	-42,1	-50,6
15	-18,6	-59,4	-24,9	-29,7
16	13,4	21,7	-70,6	-34,9
17	-7,5	-21,8	-5,3	-7,7
18	1,7	27,4	2,9	15,3
19	7	22,5	-3,5	-6,3
20	7,1	27,3	-25,3	-29,5
21	11,6	55,0	-41,3	-35,8
22	-11,5	-56,1	-92,1	-58,8
23	-4,5	-20,8	-22,2	-32,7
24	-10,2	-26,8	-78,17	-53,7
25	-7,446	-13,7	-55,7	-35,3
26	-2	-23,5	-86,6	-88,5
27	-15,8	-30,5	-117,8	-64,5
28	-3,13	-37,1	-13,8	-63,6

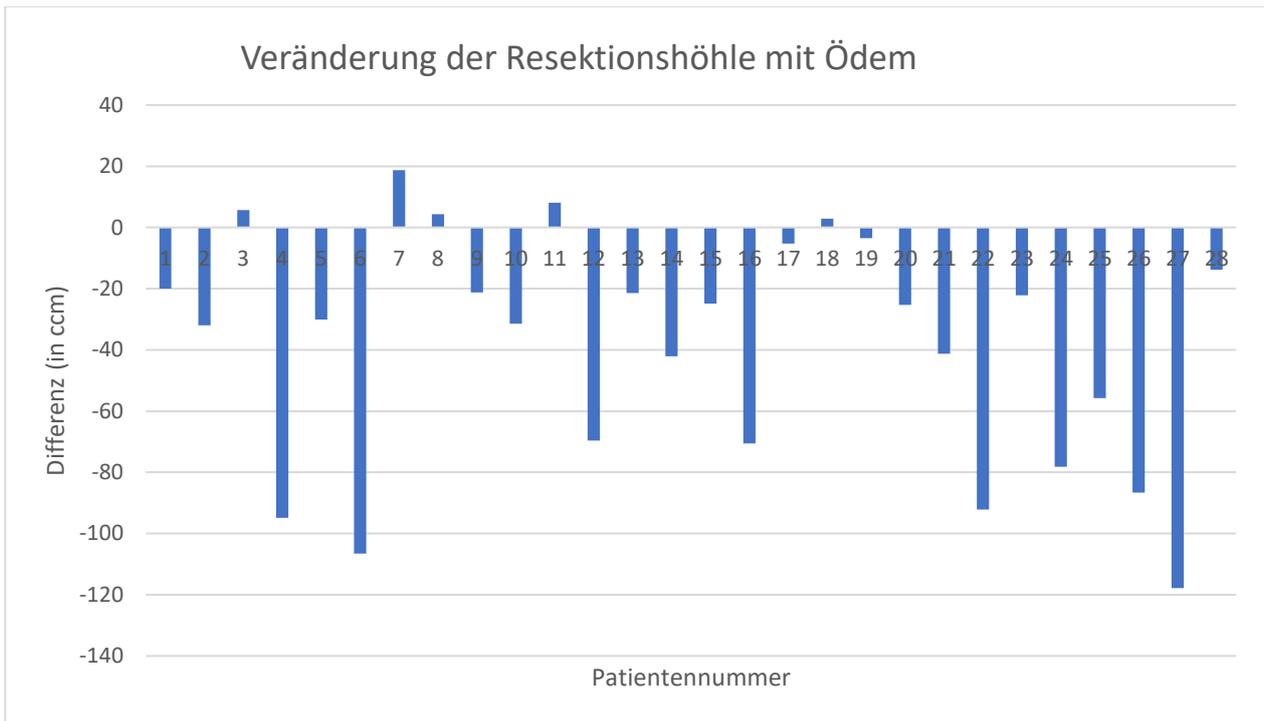


Abb. 28: Veränderung der Resektionshöhle mit Ödem (in ccm) von 28 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4. Differenz zwischen postoperativer und prästrahlentherapeutischer MRT

4. Diskussion

Das Glioblastom ist der häufigste bösartige Tumor des Zentralnervensystems und macht 16 % aller intrakraniellen Tumoren sowie 54 % aller Gliome aus (Dolecek et al., 2012). Weltweit erkranken daran in Industrieländern geschätzte 3,5 Patienten pro 100.000 Personen pro Jahr (Ohgaki und Kleihues, 2005, 2013). Derzeit baut die Standardbehandlung für Glioblastome auf den drei Therapiesäulen Operation, Bestrahlung und Chemotherapie auf. Individuell wird für jeden Patienten abhängig von vielen Faktoren (Tumorlokalisierung, Alter und Allgemeinzustand des Patienten sowie histologischen und molekularpathologischen Markern) die möglichst optimale Therapiesequenz festgelegt. Die postoperative oder seltener definitive Strahlentherapie ist jedoch ein fester Bestandteil der Behandlung für fast alle Patienten.

Die Zielvolumendefinition für die postoperative Bestrahlung hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich gewandelt. In den 1970er Jahren wurde noch die Ganzhirn-Strahlentherapie als Standardtherapie durchgeführt (Shapiro et al., 1989). Seitdem haben sich die Strahlentherapiefelder und das Behandlungsvolumen stetig weiterentwickelt. Verbesserungen in der lokalen Bildgebung, der Computertomographie und insbesondere der Magnetresonanztomographie, haben zusätzlich zur Verbesserung der Genauigkeit der Tumorbegrenzung beigetragen, sodass heute eine lokale Bestrahlung des betroffenen Hirnareals der Standard ist. Die Weiterentwicklung der strahlentherapeutischen Behandlungstechniken, wie der IMRT und der IGRT, ermöglicht eine präzise Bestrahlung des Resektionsgebietes und eine Schonung des umliegenden Hirngewebes.

Trotz optimierter Primärtherapie ist das Auftreten von lokalen Tumorrezidiven auch heutzutage die größte Herausforderung der Glioblastom-Therapie, da diese Rezidive meist therapieresistenter sind als der Primärtumor (Campos et al., 2016). Mehrere Studien zeigten, dass das Auftreten von Tumorrezidiven oft innerhalb der Hirnregion festgestellt werden kann, die die verordnete Strahlendosis mit einer Gesamtdosis von 60 Gy erhielt. Es wurde nachgewiesen, dass die Rezidive überwiegend innerhalb eines 2 – 3-cm-Saums um das primäre Tumorbett herum auftreten und ein verhältnismäßig kleines Strahlenthe-

rapievolumen, welches auf das Tumorbett limitiert ist, keinen signifikanten Vorteil bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patienten im Vergleich zur Ganzhirn- Bestrahlung hat (Choi et al., 2017; Zhao et al., 2016).

Heutzutage ist eine lokale Bestrahlung des ehemaligen Tumorgebiets unter Einschluss eines Randsaumes von wenigen Zentimetern Standard. Wie dieser Saum exakt festgelegt werden soll, ist nicht einheitlich geklärt. Zusammenfassend empfehlen aber aktuell alle Arbeitsgruppen, das Zielvolumen (PTV) für Glioblastome mit einen 2 – 3 cm breiten Randsaum um die Resektionshöhle oder den verbliebenen Resttumor zu definieren (Berg et al., 2003). Diese Empfehlung beruht auf Post-Mortem-Studien, die verbliebene Tumorzellen innerhalb des peritumoralen Ödems bestätigten. Daraufhin wurde ein Saum von 2 – 3 cm inklusive des Ödems als optimale Begrenzung für das Zielvolumen vorgeschlagen, um eine vollständige Abdeckung aller Tumorzellen zu gewährleisten. (Choi et al., 2017; Schoenegger et al., 2009; Zhao et al., 2016).

Es kann also zusammenfassend festgestellt werden, dass es bis dato keinen festgelegten Konsens über die Definition des Zielvolumens gibt, dieses jedoch in jedem Fall postoperativ die Resektionshöhle, verbliebene Tumorreste und einen Randsaum von wenigen Zentimetern umfasst (Zhao et al., 2016).

Somit stellt die Resektionshöhle ein zentrales Element für die Zielvolumendefinition der postoperativen Strahlentherapie von Glioblastomen dar. Die Resektionshöhle wird über eine postoperative MRT definiert. Meist liegt eine direkt postoperative MRT durch die behandelnde Neurochirurgie, die daran den Operationsverlauf und –erfolg kontrolliert, vor. Dieses wird zum Teil direkt zur Einzeichnung und zur Zielvolumendefinition genutzt (Iuchi et al., 2010; Manon et al., 2004; Matsuyama et al., 2022). Dieses Vorgehen ist aufgrund der Möglichkeit postoperativ auftretender Ödeme und der damit einhergehenden Verdrängung von Hirngewebe umstritten, da die Bestrahlung normalerweise nicht direkt postoperativ, sondern erst nach Abschluss der primären Wundheilung (meist 2 – 3 Wochen, teilweise bis zu 5 Wochen postoperativ) beginnt. Oft erfolgt deshalb eine zweite MRT kurz vor Beginn der Bestrahlung, um die anatomischen Verhältnisse sicher darzustellen.

Die zentrale Fragestellung dieser Studie war, in welchem Maße sich die beiden MRT-Untersuchungen insbesondere in Bezug auf die Resektionshöhle, unterscheiden. So

sollte geprüft werden, ob eine zweite prästrahlentherapeutische MRT-Untersuchung zwingend erforderlich ist und empfohlen werden sollte.

In dieser Studie haben wir daher die Veränderungen der Position der Resektionshöhlenränder, die Volumina der Resektionshöhle mit und ohne dessen perifokalen Ödem, das FLAIR-Volumen und die Mittellinienverlagerung bei 28 Patienten mit malignem hirneigenem Tumor zwischen einer postoperativen und einer prästrahlentherapeutischen MRT-Bildgebung miteinander verglichen. Wir konnten feststellen, dass sich die Position der Resektionshöhlen in dem gemessenen Zeitraum (Median 19,5 Tage) um 1,95 mm im Median im Vergleich zum postoperativen Ursprungsort verändert. Wenn man bedenkt, dass der für Lageungenauigkeiten genutzte Randsaum von CTV zu PTV auch im Bereich von wenigen mm liegt (meist zwischen 3 – 5 mm), weist diese Verschiebung somit eine relevante Größenordnung auf, die dazu führen kann, dass einerseits das zu behandelnde Zielvolumen während der Bestrahlung nicht ausreichend erfasst wird und gleichzeitig gesundes Nachbargewebe unnötig belastet werden würde.

Um zu analysieren, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Abstand der Resektionshöhle zum Schädelknochen und dem Ausmaß der Positionsveränderung der Resektionshöhle gibt, wurde nach den oben genannten Kriterien definiert, was als schädelknochen-nahe (< 25 mm Abstand) und was als schädelknochenferne (> 25 mm Abstand) Lage gilt (siehe Punkt 3.3). Wir stellten fest, dass bei einem Abstand ≤ 25 mm zwischen Resektionshöhle und Schädelknochen signifikant weniger Positionsveränderung stattfindet, als bei Resektionshöhlen, die > 25 mm Abstand zum Schädelknochen hatten ($p = < 0,0000$). Bei Resektionshöhlen, die ≥ 25 mm Abstand zum Schädelknochen hatten, kam es zu einer medianen Positionsveränderung des Resektionshöhlenrandes von 3,2 mm. Im Gegensatz dazu fand bei einem Abstand ≤ 25 mm zwischen Resektionshöhle und Schädelknochen nur 0 mm Positionsveränderung im Median statt. Somit liegen die Verschiebungen zumindest der schädelknochenfernen Tumoren wieder in einem dem Sicherheitsraum ähnlichen Bereich und die Verwendung der postoperativen MRT's zur Bestrahlungsplanung ist jedem Falle als kritisch, bezüglich der präzisen Durchführung einer Bestrahlung, zu betrachten.

Aufgrund der deutlich geringeren medianen Positionsänderung der schädelnah gelegenen Resektionshöhlenränder könnte man zu dem Schluss gelangen, dass es in diesen

Fällen unkritisch ist, die postoperative MRT zur Planung zu nutzen. Bei der Betrachtung der Einzelwerte fällt jedoch auf, dass es auch bei schädelnahen Tumorlokalisationen zu einer Positionsveränderung von bis zu 9,6 mm im Beobachtungszeitraum kommt. Diese Werte liegen deutlich über den genutzten Sicherheitssäumen. Da anhand unserer Daten kein sinnvolles Kriterium besteht, anhand dessen die erwartete Größe der Positionsveränderung vorhergesagt werden kann, ist auch für diese Untergruppe die alleinige Verwendung der postoperativen MRT's potentiell nachteilig für den Patienten.

Es wurde somit bewiesen, dass sich die Position der Resektionshöhlenränder nach der postoperativen MRT in einem relevanten Ausmaß verändert und sich in Folge dessen ein an der postoperativen MRT festgelegtes Zielvolumen, von dem eigentlich zu definieren, deutlich unterscheiden kann. Die Folge eines zu früh definierten Zielvolumens kann eine fehlerhafte Bestrahlung sein. Einerseits birgt dieses Verfahren das Risiko, dass es zu einer unnötigen Belastung von angrenzendem gesunden Hirngewebe kommt; andererseits kann es passieren, dass die Ränder des ehemaligen Tumorbetts nicht vollständig erfasst werden und sich dadurch das Risiko erhöht, genau dort verbliebene Tumorzellen nicht zu bestrahlen. Dies ist aber von entscheidender Bedeutung, da verbliebene Tumorzellen ein potentielles Risiko von Tumorrezidiven darstellen und diese letztendlich die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten limitieren.

Eine Möglichkeit diesem Problem zu begegnen wäre es, den genutzten Sicherheitssaum dahingehend zu vergrößern, dass er mögliche Positionsänderungen der Resektionshöhle miterfasst. Betrachtet man jedoch unsere absoluten Werte, müsste diese Vergrößerung teilweise mehrere cm (maximale Lokalisationsänderung im Kollektiv: 22,1 mm) betragen. Da der Sicherheitssaum in mehrere Raumrichtungen zu vergrößern ist, ergäbe sich hierdurch ein deutlich erhöhtes Bestrahlungsvolumen sowie eine höhere Belastung von Nachbarregionen. Zudem zeigt die Spannweite, die wir bei den Lokalisationsänderungen gemessen haben (Bereich: 0 – 22,1 mm), dass es schwierig wäre, sich auf eine für alle Patienten passende Vergrößerung zu einigen. Die erste Möglichkeit wäre die Annahme, dass die Wahl auf die mediane Veränderung (1,95 mm) fallen sollte. Allerdings weisen allein in unserem Kollektiv von 28 Patienten, alle 28 Patienten eine größere absolute Lokalisationsänderung von über 1,95 mm in mindestens einer der 6 Raumrichtungen auf.

Dabei dominiert die Positionsveränderung des Resektionshöhlenrandes nach lateral mit 24/28 Patienten.

Abschließend kann man anhand unserer Daten feststellen, dass die „einfache“ Vergrößerung des CTV-PTV – Sicherheitssaums keine gute Lösung des Problems ist. Die Anfertigung eines zweiten, prästrahlentherapeutischen MRT's zur Einzeichnung des Zielvolumens erscheint die bessere Variante. Die Nachteile einer solchen zweiten Untersuchung sind der erhöhte personelle und finanzielle Aufwand für die Kliniken bzw. ein zusätzlicher Termin für den Patienten, jedoch erscheint dies im Vergleich zu einem deutlich vergrößerten Zielvolumen mit der möglichen Folge der oben bereits beschriebenen Problematiken vertretbar.

In unserer Studie konnten wir zusätzlich zeigen, dass innerhalb von 19,5 Tagen im Median zwischen postoperativer und prästrahlentherapeutischer MRT-Bildgebung abgesehen von der „reinen Lokalisationsänderung“ der Resektionshöhle weitere Veränderungen stattfinden.

In unserem Kollektiv kommt es zu einer Reduzierung der T2-FLAIR-Volumina um bis zu 75 %. Während der Zusammenhang zwischen vollständiger Tumorresektion in einer T1-Gewichtung und der Überlebenswahrscheinlichkeit in Studien gut belegt ist, ist der Zusammenhang zwischen dem Miteinbeziehen der T2-FLAIR-Volumina weniger erforscht. Die T2-FLAIR-Volumina, welche die Umgebungsreaktion des Tumorbetts ablichten, beinhalten sowohl die tumorbedingten Ödeme, als auch tatsächliche Tumordinfiltration (Grossman et al., 2017). Diese gilt es aufgrund der oben genannten Kriterien in die Bestrahlungsplanung miteinzubeziehen. Das bedeutet somit, dass eine Veränderung der FLAIR-Volumina zu einer direkten Veränderung der einzuzeichnenden Zielvolumina führt.

Andere Studiengruppen untersuchten ebenfalls das FLAIR-Volumen im Verlauf: Gamboa et al. (2022) untersuchten zum Beispiel bei 101 Patienten unter anderem wie sich die FLAIR-Volumina jeweils präoperativ, intraoperativ, direkt postoperativ (24 h) und drei Monate postoperativ veränderten und ob es einen Zusammenhang zwischen den Volumina und der Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten gibt. Dabei wurde festgestellt, dass sich die FLAIR-Volumina von präoperativ (durchschnittlich 70 ccm) zu intraoperativ etwas abnahmen (durchschnittlich 41,4 ccm) um dann direkt postoperativ wieder zuzunehmen

(durchschnittlich 57,2 ccm, Bereich: 1,1 – 327,0 ccm) und letztlich nach drei Monaten postoperativ bei durchschnittlich 28,7 ccm lagen. Diese gravierenden Unterschiede der FLAIR-Volumina zu den verschiedenen Zeitpunkten untermauern unsere Studienergebnisse dahingehend, dass bei Einzeichnung des Zielvolumens an der direkt postoperativen MRT die Größe des FLAIR-Volumens oft nicht zu denen wenige Wochen später zum Bestrahlungszeitpunkt, passen. Dieses stellt ein weiteres Argument für eine zweite prästrahlentherapeutische MRT dar.

Ein weiterer untersuchter Punkt war das Vorliegen und die Größe von Hämatomen im Zugangsweg der Operation. Die mediane Hämatomregression zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten betrug 19 %. Wir konnten zeigen, dass sich das postoperative Hämatom zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten verändert hat. Diese Veränderungen können wiederum Auswirkungen auf die Lage der Resektionshöhle haben und somit auch die Präzision der Strahlentherapie negativ beeinflussen. Erneut scheint eine möglichst aktuelle MRT die beste Lösung, um diesen Fehler so klein wie möglich zu halten. In der aktuellen Literatur findet sich dazu nach unserem Kenntnisstand keine vergleichbare Studie.

Auch beim Vergleich der Volumina der Resektionshöhlen und der Resektionshöhlen inklusive des umliegenden Ödems zu beiden Zeitpunkten, zeigen sich deutliche Unterschiede. Das Volumen der Resektionshöhle verringerte sich bei 16/28 Patienten im Median um 5,38 % (Bereich: 0,6 – 20,2 ccm). Das Volumen der Resektionshöhle und des Ödems verringerten sich bei 23/28 Patienten um durchschnittlich 34,46 %. Auch aus diesen Daten ergibt sich die Aussage, dass ein am direkt postoperativen MRT eingezeichnetes Zielvolumen von dem, das am prästrahlentherapeutischen eingezeichnet wird, bei all diesen Patienten unterschiedlich ist.

Wir konnten somit anhand mehrerer Parameter zeigen, dass eine postoperative Zielvolumendefinition beim Glioblastom anhand einer, möglichst kurz vor Beginn der Bestrahlung angefertigten, MRT-Untersuchung vorteilhaft gegenüber der Definition anhand der direkt postoperativen MRT ist, da die anatomischen Verhältnisse zwischen beiden Untersuchungen signifikant variieren können.

Andere Arbeitsgruppen kamen zu ähnlichen Ergebnissen im Bereich einzelner unserer Unterpunkte:

Champ et al. (2012) untersuchten das Verhalten des Tumorbettes zwischen postoperativem und prästrahlentherapeutischem Zeitpunkt bei 24 Gliom-Patienten, davon 16 Patienten mit bestätigtem Glioblastom und 8 Patienten mit einem anaplastischem Astrozytom. Sie verglichen dabei jeweils das Gesamtvolumen des Tumorbettes (GTV1 – Gross Tumor Volume) und das Zielvolumen (CTV – Clinical Target Volume 1: Tumorbett plus 2-cm-Saum) zwischen einer postoperativen (max. 48 h post OP) und einer prästrahlentherapeutischen MRT-Aufnahme miteinander und stellten fest, dass bei einem durchschnittlichen Zeitraum von 17 Tagen zwischen postoperativer und prästrahlentherapeutischer Bildgebung das GTV1 (FLAIR-Sequenz mit T2-Gewichtung und Tumorbett) signifikant abnahm (30,96 ccm, $p = 0,0005$, 22,1%). Es wurde auch eine Untersuchung der 16 Glioblastom-Patienten allein durchgeführt: Der GTV1-Vergleich der Glioblastom Patienten alleine lag bei einer signifikanten durchschnittlichen Abnahme von 32,82 % (38,97 ccm, $p = 0,003$). Auch der Vergleich von CTV1 (Tumorbett plus 2 cm-Randsaum) zeigt eine signifikante Abnahme von CTV1 in der prästrahlentherapeutischen MRT von 20,1 % (134,88 ccm, $p = 0,0008$). Diese signifikante Abnahme des Resektionsvolumens deckt sich erneut mit unseren Ergebnissen und spricht für eine Bestrahlungsplanung mithilfe einer späteren MRT-Bildgebung.

luchi et al. (2010) untersuchten die Resektionshöhlen bei 66 Glioblastom Patienten. Sie verglichen jeweils drei verschiedene PTV's (PTV-1: GTV plus 5 mm, PTV-2: GTV plus 20 mm, PTV-3: GTV plus peritumorales Ödem), welche innerhalb der ersten zwei postoperativen Wochen eingezeichnet wurden, mit PTV's, welche nach mind. zwei Wochen post OP erstellt wurden. Dabei stellten sie fest, dass sich die PTV's vor allem innerhalb der ersten beiden postoperativen Wochen stark expandierten oder schrumpften und empfehlen auf dieser Grundlage eine spätere Einzeichnung des PTV's nach mind. zwei Wochen postoperativ.

Kim und Lim (2013) verglichen die Abnahme der Resektionshöhlenvolumina von 19 Patienten in je 3 Bildgebungen. Allerdings wurden diese Messungen nur anhand von CT-Daten und nicht, wie zur Zielvolumendefinition üblich, auf der Basis von MR-Bildern ge-

macht. Eine Aufnahme erfolgte 24 Stunden nach der Resektion, eine zweite CT-Bildgebung vor Beginn der Bestrahlung mit insgesamt 50 Gy (erstes Dosislevel) und eine dritte CT vor der Bestrahlung mit einem Boost von zusätzlichen 10 Gy (insgesamt 60 Gy Gesamtdosis). Auch hier wurde eine signifikante Abnahme der Resektionsvolumina zwischen der ersten und der zweiten Bildgebung festgestellt. Zwischen der ersten postoperativen und der zweiten prästrahlentherapeutischen CT wurde eine Volumenabnahme von durchschnittlich 29 % festgestellt.

Manon et al. (2004) untersuchten die Veränderungen der Resektionshöhlen von 15 Glioblastom Patienten und verglichen eine postoperative MRT, mit einer MRT, welche während der Bestrahlungsphase um den Zeitpunkt bei 24 Gy erstellt wurde. Die postoperative MRT erfolgte dabei innerhalb der letzten vier Wochen vor der Strahlentherapie, frühestens jedoch nach 24 h nach Tumorresektion. Dabei wurde analysiert, ob es zu Bestrahlungsfehlern kommt und falls ja, ob diese klinisch toleriert werden können. Die Resektionshöhlen in der zweiten MRT (MRI_{mid}) wurden in drei Kategorien unterteilt, abhängig davon ob sie sich noch innerhalb eines CTV1 (GTV plus 1-cm-Saum) oder CTV2 (GTV plus 2-cm-Saum) befanden, oder ob sich Teile der Resektionshöhle sogar außerhalb dieser Grenzen befanden. Von den 15 Patienten kam es bei 12/15 zu einer Verschiebung der Resektionshöhle (80 %) und nur bei 3/15 (20 %) lag die Resektionshöhle noch innerhalb von CTV1. Bei 8/15 Patienten (53 %) lag die Resektionshöhle noch innerhalb von CTV2. Bei 4/15 (27 %) Patienten kam es zu einem Bestrahlungsfehler, der sogar außerhalb des CTV2 Saumes lag. Im Vergleich zu unseren Daten muss bezüglich dieser Daten beachtet werden, dass die zweite MRT-Untersuchung bereits unter laufender Bestrahlung erfolgte. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die gezeigten Veränderungen teilweise auch therapieassoziiert waren. Diesbezüglich sind weitere Untersuchungen sinnvoll, um zu überlegen, ob weitere MRT-Kontrollen unter laufender Bestrahlung notwendig sind, wenn das Zielvolumen an einer prästrahlentherapeutischen MRT definiert wurde.

Diesbezüglich untersuchten Mehta et al. (2018) das Verhalten der Resektionshöhle und das umliegende Ödem von 3 Glioblastom-Patienten mit täglichen MRT-Aufnahmen ab

dem Zeitpunkt der Bestrahlung über einem Zeitraum von 6 Wochen hinweg und bestätigten, dass die Resektionshöhlenvolumina auch noch während der Radio-Chemotherapie in der Tendenz abnahmen, sich aber um den Tag 41 – 43 der Bestrahlung stabilisierten.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen weitere Studiengruppen, die zeigen konnten, dass sich die Resektionshöhle durchaus noch im späteren Verlauf der Bestrahlung verändert und somit ein einmal definiertes Bestrahlungsfeld nicht immer für den gesamten Therapiezeitraum optimal ist (Matsuyama et al., 2022; Şenkesen et al., 2022; Tsien et al., 2005; Yang et al., 2016).

Bei unseren Vergleichsmessungen wurde zudem deutlich, dass die anatomische Lage des Tumors einen Einfluss auf die Positionsveränderung der Resektionshöhle haben kann. So zeigten die schädelnahen, temporal gelegenen Resektionshöhlen signifikant weniger Veränderung (0 mm) in ihrer Position als die restlichen schädelnahen Resektionshöhlenränder ($p = 0,06852$). Innerhalb der Gruppe der schädelfernen Tumorlokalisationen konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Positionsveränderung und der Tumorlokalisation festgestellt werden ($p = 0,929$).

Ein weiter Punkt, der bestätigt, dass sich zwischen den beiden MRT-Untersuchungen Positionsveränderungen anatomischer Strukturen ergeben, wird durch unsere vergleichenden Messungen der Mittellinienverlagerung deutlich: Indem von uns untersuchten Zeitraum konnte eine maximale Verlagerung der Mittellinie von bis zu 14,1 mm gemessen werden bei einer postoperativen medianen Verlagerung von 4,25 mm. Bis zur prästrahlentherapeutischen Untersuchung persistierte immerhin noch eine mediane Verlagerung von 2,2 mm zu der physiologisch gedachten Nulllinie. Dies unterstreicht nochmals die Wichtigkeit einer angepassten Definition des Zielvolumens zu einem späteren Zeitpunkt, da die postoperativen Ödeme demnach nicht nur zur lokalen Verdrängung von Hirngewebe führen, sondern auch weite Teile des Hirns inklusive der Mittellinie in Ihrer Position beeinflussen können.

Die klinische Relevanz einer Mittellinienverlagerung war Thema der Studiengruppe um Wach et al. (2021). Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen einer präoperativen Mittellinienverlagerung und der Überlebenswahrscheinlichkeit bei 198 Glioblastom Pati-

enten. Die durchschnittliche präoperative Mittellinienverlagerung betrug 3,9 mm. Der Datensatz von 198 Patienten wurde in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe enthielt alle Patienten mit einer präoperativen Mittellinienverlagerung < 10 mm. Die zweite Gruppe enthielt alle anderen Patienten mit einer präoperativen Mittellinienverlagerung ≥ 10 mm. Wach et al. (2021) konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Mittellinienverlagerung ≥ 10 mm und einem schlechteren, postoperativen, klinischen Verlauf feststellen. Inwieweit die Größe des postoperativen Mittellinienshifts, welches wir erfasst haben, auch Einfluss auf die Prognose der Patienten hat, wäre eine interessante Fragestellung für die Zukunft.

Als Limitation dieser Studie ist zu erwähnen, dass unsere Daten die Veränderungen der Resektionshöhle frühestens ab Tag 8 nach der postoperativem MRT abbilden und es nicht klar ist, wie sich die Resektionshöhle in dem Zeitintervall von Tag 1 – 7 nach Tumorresektion verhält. Diese Daten in zukünftigen Untersuchungen zu erheben wäre interessant, um das Verhalten der Resektionshöhle und des umliegenden Hirngewebes lückenlos zu erfassen. Mit diesen Paneldaten könnten ggf. die postoperativen Ödeme und deren anfängliche Expansion genauer untersucht werden bis zu dem Zeitraum, wenn sich die Hirnanatomie wieder dem präoperativen Zustand annähert.

Weiterhin wurde der Gesamtdatensatz auf 4 verschiedene Tumorlokalisationen unterteilt (frontal, parietal, occipital und temporal). Durch die Unterscheidung zwischen schädelnah und schädelfern ergaben sich 8 Untergruppen. Bei der statistischen Analyse wurde bei den Tumoren mit temporal schädelnahen Resektionshöhlenrändern signifikant weniger Veränderung festgestellt (0mm, siehe Abbildung 21). Diese Aussage ist jedoch kritisch zu betrachten, da die Robustheit der Signifikanz bei so einem kleinen Datensatz unklar ist und es weiterer Prüfung mithilfe eines größerem Datensatzes bedarf. Im vorliegenden Datensatz gab es z. B. keine Daten für schädelnah occipital gelegene Resektionshöhlenränder.

Unsere gesamten Ergebnisse verdeutlichen, dass die postoperativen Veränderungen sich nicht nur lokal auf das Resektionsgebiet auswirken, sondern das gesamte Hirngewebe einschließlich der Mittellinie betroffen ist. Somit zeigen unsere Daten eindeutig, dass die alleinige Bestrahlungsplanung anhand einer direkt postoperativ aufgenommenen MRT ungenügend ist

5. Zusammenfassung

Das Glioblastom zählt zu den aggressiv-infiltrierenden Hirntumoren. Es rezidiert häufig und seine Behandlung besteht optimalerweise aus möglichst vollständiger Resektion mit anschließender Radio-Chemotherapie mittels Temozolomid. Die Tumorrezidive treten besonders häufig in einem 2 – 3 cm breiten Saum um das ehemalige Tumorbett herum auf. Daher ist die genaue postoperative Bestrahlungsplanung von großer Wichtigkeit, um das Gebiet mit dem größten Rezidivrisiko möglichst optimal zu erfassen. Die Einzeichnung des Bestrahlungsfeldes erfolgt üblicherweise anhand einer MRT, dessen zu empfehlender Zeitpunkt die zentrale Fragestellung dieser Studie war.

Es wurden bei 28 Patienten mit einem malignen, hirneigenen Tumor die postoperative MRT mit einer zweiten prästrahlentherapeutischen MRT verglichen. Erfasst wurden die Parameter Lage und Größe der Resektionshöhlen sowie Mittellinienverlagerungen, Hämatombreite, FLAIR-Volumen und perifokales Ödem. Wir konnten zeigen, dass sich die Lage der Resektionshöhlen zwischen den beiden Untersuchungen um bis zu 2 cm verändert. Gleichzeitig verdeutlichen unsere Ergebnisse, dass die intrakranielle Lage der Tumoren sowie der Abstand zur Schädelkalotte einen Einfluss auf das Ausmaß der Positionsänderungen haben können. Zusätzlich zu den Positionsänderungen der Resektionshöhle erfassten wir zwischen den Untersuchungen Veränderungen der Mittellinienverlagerung, des FLAIR- und Resektionshöhlenvolumens sowie des Ödems. Alle diese Veränderungen können zu unpräzisen Bestrahlungen des Tumorgebietes und auch unnötigen Belastungen der Nachbarorgane führen, wenn man die postoperative MRT zur Bestrahlungsplanung nutzt.

Zusammenfassend zeigen die Untersuchungen eindeutig, dass bei der Einzeichnung und Planung einer postoperativen Strahlentherapie von Glioblastomen eine möglichst kurz vor Bestrahlungsbeginn angefertigte MRT zugrunde liegen sollte und die postoperative MRT allein dazu nicht ausreicht.

6. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Beispielhafter Therapiealgorithmus des Glioblastoms WHO-Grad 4 in Abhängigkeit von Alter, KPS und MGMT (Weller et al., 2021).....S. 20
- Abbildung 2 und 3:** Postoperative (2) und prästrahlentherapeutische (3) Messungen des Abstandes des Resektionshöhlenrandes im MRT (in mm) nach ventral und kranial bei einem Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4.....S. 26
- Abbildung 4 und 5:** Postoperative (4) und prästrahlentherapeutische (5) Messung der Hämatombreite des chirurgischen Zugangsweges im MRT (in mm) bei einem Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4.....S. 27
- Abbildung 6 und 7:** Postoperative (6) und prästrahlentherapeutische (7) FLAIR-Sequenz im MRT bei einem Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4: Ausgedehntes Ödem mit Kompression des Ventrikelsystems und Mittellinienverlagerung, sowie anschließende Reduktion des FLAIR Signals innerhalb von 15 Tagen..... S. 28
- Abbildung 8 und 9:** Postoperative (8) und prästrahlentherapeutische (9) MRT-Volumetrie der Resektionshöhle und des Ödems bei einem Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4. Es zeigt sich eine ausgedehnte Mittellinienverlagerung und Kompression des Ventrikelsystems, die im Verlauf von 22 Tagen abnimmt.....S. 29
- Abbildung 10 und 11:** Postoperative (10) und prästrahlentherapeutische (11) MRT-Volumetrie der Resektionshöhle bei einem Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4. Es zeigt sich eine ausgedehnte Mittellinienverlagerung und Kompression des Ventrikelsystems, die im Verlauf von 22 Tagen abnimmt.....S. 30
- Abbildung 12:** Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeit der Zeitintervalle (in Tagen) zwischen postoperativer und prästrahlentherapeutischer MRT bei 28 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4.....S. 39
- Abbildung 13:** Balkendiagramm zur Darstellung der absoluten Häufigkeit der Positionsveränderung der Resektionshöhlenränder (in mm, Betrag) bei 28 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4 zwischen postoperativer und prästrahlentherapeutischer

MRT. Vergleich der Abstände (gemessen in 6 Raumrichtungen) zwischen Resektionshöhlenrand und Schädelknochen innerhalb dieses Zeitraumes (N=168).....S. 41

Abbildung 14: Positionsveränderungen (in mm) der Resektionshöhlenränder (in den 6 Raumrichtungen) zwischen postoperativer und prästrahlentherapeutischer MRT von 28 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4. Aufgeteilt in schädelnah (türkise Punkte, < 25 mm Abstand zum Schädelknochen, N= 64) und schädelferne Lage der Resektionshöhlen (rosa Punkte, > 25 mm Abstand zum Schädelknochen, N=104) (Dejonckheere et al., 2023).....S. 43

Abbildung 15: Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder (in mm) zwischen postoperativer MRT und prästrahlentherapeutischer MRT bei 28 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4. Vergleich der Häufigkeiten von schädelnah gelegenen Raumrichtungen (< 25 mm Abstand zum Schädelknochen, türkis markiert, N= 64) und schädelfern gelegenen Raumrichtungen (> 25 mm Abstand zum Schädelknochen, rosa markiert, N= 104).....S. 44

Abbildung 16: Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder (in mm) zwischen postoperativer MRT und prästrahlentherapeutischer MRT bei 13 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4 und frontaler Tumorlokalisation. Relative Häufigkeit der 32 Messungen der schädelnah gelegenen Raumrichtungen (< 25 mm Abstand zum Schädelknochen).....S. 49

Abbildung 17: Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder (in mm) zwischen postoperativer MRT und prästrahlentherapeutischer MRT bei 13 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4 und frontaler Tumorlokalisation. Relative Häufigkeit der 46 Messungen der schädelfern gelegenen Raumrichtungen (> 25 mm Abstand zum Schädelknochen).....S.50

Abbildung 18: Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder (in mm) zwischen postoperativer MRT und prästrahlentherapeutischer MRT bei 7 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4 und parietaler Tumorlokalisation. Relative Häufigkeit der 16 Messungen der schädelnahen Raumrichtungen (< 25 mm Abstand zum Schädelknochen).....S. 52

Abbildung 19: Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder (in mm) zwischen postoperativer MRT und prästrahlentherapeutischer MRT bei 7 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4 und parietaler Tumorlokalisation. Relative Häufigkeit der 26 Messungen der schädelfernen Raumrichtungen (> 25 mm Abstand zum Schädelknochen).....S. 53

Abbildung 20: Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder (in mm) zwischen postoperativer MRT und prästrahlentherapeutischer MRT bei einem Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4 und occipitaler Tumorlokalisation. Relative Häufigkeit der 6 Messungen der schädelfernen Raumrichtungen (> 25 mm Abstand zum Schädelknochen)S. 55

Abbildung 21: Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder (in mm) zwischen postoperativer MRT und prästrahlentherapeutischer MRT bei 7 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4 und temporaler Tumorlokalisation. Relative Häufigkeit der 16 Messungen der schädelfernen Raumrichtungen (< 25 mm Abstand zum Schädelknochen).....S. 57

Abbildung 22: Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder (in mm) zwischen postoperativer MRT und prästrahlentherapeutischer MRT bei 7 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4 und temporaler Tumorlokalisation. Relative Häufigkeit der 26 Messungen der schädelfernen Raumrichtungen (> 25 mm Abstand zum Schädelknochen).....S. 58

Abbildung 23: Verlagerung der Mittellinie im Vergleich zur physiologischen Nulllinie von 28 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4 gemessen in der postoperativen MRT (in mm). Absolute Häufigkeit des postoperativen Mittellinienshifts, N=28.....S.60

Abbildung 24: Rückverlagerung der Mittellinie im Vergleich zur physiologischen Nulllinie von 28 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4 (in mm). Absolute Häufigkeit des Mittellinienshifts (in mm) zwischen postoperativer und der prästrahlentherapeutischer MRT, N=28.....S.61

Abbildung 25: Veränderung des FLAIR-Volumens von 28 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4. Differenz (in ccm) zwischen postoperativer und prästrahlentherapeutischer MRT.....S. 64

Abbildung 26 und 27: Veränderung der Hämatombreite (in mm) bzw. der Resektionshöhle (in ccm) von 28 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4. Differenz zwischen postoperativer und prästrahlentherapeutischer MRT.....S. 65

Abbildung 28: Veränderung der Resektionshöhle mit Ödem (in ccm) von 28 Patienten mit Glioblastom WHO-Grad 4. Differenz zwischen postoperativer und prästrahlentherapeutischer MRT.....S. 67

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Populationsbasierte Angaben zur Häufigkeit von unterschiedlichen Gliomen und zu assoziierten Überlebensraten 2 und 5 Jahre nach Diagnosestellung (Wick, 2021)	S. 11
Tabelle 2: Karnofsky-Index (Friendlander und Ettinger, 2009).....	S. 18
Tabelle 3: Patientenkollektiv.....	S. 33
Tabelle 4: Zusammenfassung des Patientenkollektivs.....	S.34
Tabelle 5: Übersicht Zeitintervalle postoperative MRT- prästrahlentherapeutische MRT.....	S.39
Tabelle 6: Test auf Normalverteilung der Zeitintervalle zwischen postoperativer und prästrahlentherapeutischer MRT (N=28).....	S.40
Tabelle 7: Statistisches Ergebnis auf Normalverteilung der Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder in den 6 Raumrichtungen bei 28 Patienten (N=168).....	S.41
Tabelle 8: Positionsveränderungen der Resektionshöhlenränder in den 6 Raumrichtungen, Betrag.....	S.42
Tabelle 9: Übersicht der Positionsveränderungen der schädelnahen und schädelfernen Raumrichtungen zwischen Resektionshöhlenrand und Schädelknochen.....	S. 45
Tabelle 10: Statistisches Ergebnis beider Gruppen auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test.....	S. 46
Tabelle 11: Statistisches Ergebnis des Mann-Whitney- U-Tests, Vergleich zwischen Gruppe 1 und 2.....	S. 46
Tabelle 12: Aufteilung des Datensatzes anhand der Tumorlokalisation.....	S. 47
Tabelle 13: Statistischer Vergleich der Tumorlokalisationen untereinander, aufgeteilt in schädelnah und schädelferne Positionsveränderungen der Raumrichtungen mittels Kruskal-Wallis-Vorzeichen-Rang-Test.....	S. 48
Tabelle 14: Positionsveränderungen der Raumrichtungen bei frontaler Tumorlokalisation, schädelnah und schädelfern in absoluten Zahlen.....	S. 51

Tabelle 15: Positionsveränderungen der Raumrichtungen bei parietaler Tumorlokalisation, schädelnah und schädelfern in absoluten Zahlen.....	S. 54
Tabelle 16: Positionsveränderungen der Raumrichtungen bei occipitaler Tumorlokalisation, schädelfern in absoluten Zahlen.....	S. 56
Tabelle 17: Statistisches Ergebnis aller schädelnahen Raumrichtungen ohne temporale Tumorlokalisation mittels Krustal-Wallis-Vorzeichen-Rang-Test.....	S. 57
Tabelle 18: Positionsveränderungen der Raumrichtungen bei temporaler Tumorlokalisation, schädelnah und schädelfern in absoluten Zahlen.....	S. 59
Tabelle 19: Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zur Testung des Mittellinienshifts	S.60
Tabelle 20: Übersicht postoperativer & prästrahlentherapeutischer Mittellinienshift und dessen Differenz.....	S. 62
Tabelle 21: Vergleich von postoperativem und prästrahlentherapeutischem FLAIR-Volumen und Hämatombreite im Untersuchungszeitraum.....	S. 63
Tabelle 22: Vergleich der postoperativen und prästrahlentherapeutischen Volumina der Resektionshöhlen und der Volumina der Resektionshöhlen plus perifokales Ödem im Untersuchungszeitraum.....	S.66

8. Literaturverzeichnis

Berg G, Blomquist E, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in brain tumours. *Acta Oncol.* 2003; 42: 582-588

Burnet NG, Noble DJ, Paul A, Whitfield GA, Delorme S. [Target volume concepts in radiotherapy and their implications for imaging]. *Radiologe.* 2018; 58: 708-721

Campos B, Olsen LR, Urup T, Poulsen HS. A comprehensive profile of recurrent glioblastoma. *Oncogene.* 2016; 35: 5819-5825

Champ CE, Siglin J, Mishra MV, Shen X, Werner-Wasik M, Andrews DW, Mayekar SU, Liu H, Shi W. Evaluating changes in radiation treatment volumes from post-operative to same-day planning MRI in High-grade gliomas. *Radiat Oncol.* 2012; 7: 220

Choi SH, Kim JW, Chang JS, Cho JH, Kim SH, Chang JH, Suh CO. Impact of Including Peritumoral Edema in Radiotherapy Target Volume on Patterns of Failure in Glioblastoma following Temozolomide-based Chemoradiotherapy. *Sci Rep.* 2017; 7: 42148

Davis ME. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin J Oncol Nurs.* 2016; 20: S2-8

Dejonckheere CS, Thelen A, Simon B, Greschus S, Köksal MA, Schmeel LC, Wilhelm-Buchstab T, Leitzen C. Impact of Postoperative Changes in Brain Anatomy on Target Volume Delineation for High-Grade Glioma. *Cancers (Basel).* 2023; 15:

Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol.* 2012; 14 Suppl 5: v1-49

Ellingson BM, Bendszus M, Boxerman J, Barboriak D, Erickson BJ, Smits M, Nelson SJ, Gerstner E, Alexander B, Goldmacher G, Wick W, Vogelbaum M, Weller M, Galanis E, Kalpathy-Cramer J, Shankar L, Jacobs P, Pope WB, Yang D, Chung C, Knopp MV, Cha

S, van den Bent MJ, Chang S, Yung WK, Cloughesy TF, Wen PY, Gilbert MR. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. *Neuro Oncol.* 2015; 17: 1188-1198

Friendlander AH, Ettinger RL. Karnofsky performance status scale. *Spec Care Dentist.* 2009; 29: 147-148

Gamboa NT, Crabb B, Henson JC, Cole KL, Weaver BD, Karsy M, Jensen RL. High-grade glioma imaging volumes and survival: a single-institution analysis of 101 patients after resection using intraoperative MRI. *J Neurooncol.* 2022; 160: 555-565

Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, Grossman SA, Cairncross JG. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000; 54: 1886-1893

Grossman R, Shimony N, Shir D, Gonen T, Sitt R, Kimchi TJ, Harosh CB, Ram Z. Dynamics of FLAIR Volume Changes in Glioblastoma and Prediction of Survival. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24: 794-800

Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee Sh U. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017; 18: 3-9

Iuchi T, Hatano K, Kodama T, Tohyama N, Kojima T, Sakaida T, Kawasaki K, Hasegawa Y. Brain Deformation after Planning for IMRT may Affect the Outcome of Patients with Glioblastoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2010; 78: S278-S279

Jain KK. A Critical Overview of Targeted Therapies for Glioblastoma. *Front Oncol.* 2018; 8: 419

Kim TG, Lim DH. Interfractional variation of radiation target and adaptive radiotherapy for totally resected glioblastoma. *J Korean Med Sci.* 2013; 28: 1233-1237

la Fougère C, Suchorska B, Bartenstein P, Kreth FW, Tonn JC. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations. *Neuro Oncol.* 2011; 13: 806-819

Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, Dicker AP. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: S20-27

Manon R, Hui S, Chinnaiyan P, Suh J, Chang E, Timmerman R, Phan S, Das R, Mehta M. The impact of mid-treatment MRI on defining boost volumes in the radiation treatment of glioblastoma multiforme. *Technol Cancer Res Treat.* 2004; 3: 303-307

Matsuyama T, Fukugawa Y, Kuroda J, Toya R, Watakabe T, Matsumoto T, Oya N. A prospective comparison of adaptive and fixed boost plans in radiotherapy for glioblastoma. *Radiat Oncol.* 2022; 17: 40

Mehta S, Gajjar SR, Padgett KR, Asher D, Stoyanova R, Ford JC, Mellon EA. Daily Tracking of Glioblastoma Resection Cavity, Cerebral Edema, and Tumor Volume with MRI-Guided Radiation Therapy. *Cureus.* 2018; 10: e2346

Minniti G, Amelio D, Amichetti M, Salvati M, Muni R, Bozzao A, Lanzetta G, Scarpino S, Arcella A, Enrici RM. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Radiother Oncol.* 2010; 97: 377-381

Minniti G, Niyazi M, Alongi F, Navarria P, Belka C. Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma. *Radiat Oncol.* 2021; 16: 36

Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, Combs SE, Erridge SC, Fiorentino A, Grosu AL, Lagerwaard FJ, Minniti G, Mirimanoff RO, Ricardi U, Short SC, Weber DC, Belka C. ESTRO-ACROP guideline "target delineation of glioblastomas". *Radiother Oncol.* 2016; 118: 35-42

Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005; 64: 479-489

Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2013; 19: 764-772

Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *Jama.* 2013; 310: 1842-1850

Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol.* 2019; 21: v1-v100

Pitter KL, Tamagno I, Alikhanyan K, Hosni-Ahmed A, Pattwell SS, Donnola S, Dai C, Ozawa T, Chang M, Chan TA, Beal K, Bishop AJ, Barker CA, Jones TS, Hentschel B, Gorlia T, Schlegel U, Stupp R, Weller M, Holland EC, Hambardzumyan D. Corticosteroids compromise survival in glioblastoma. *Brain.* 2016; 139: 1458-1471

Prasad G, Haas-Kogan DA. Radiation-induced gliomas. *Expert Rev Neurother.* 2009; 9: 1511-1517

Rao AM, Quddusi A, Shamim MS. The significance of MGMT methylation in Glioblastoma Multiforme prognosis. *J Pak Med Assoc.* 2018; 68: 1137-1139

Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, Fisher B, Fulton D, Gulavita S, Hao C, Husain S, Murtha A, Petruk K, Stewart D, Tai P, Urtasun R, Cairncross JG, Forsyth P. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1583-1588

Schoenegger K, Oberndorfer S, Wuschitz B, Struhal W, Hainfellner J, Prayer D, Heinzl H, Lahrmann H, Marosi C, Grisold W. Peritumoral edema on MRI at initial diagnosis: an independent prognostic factor for glioblastoma? *Eur J Neurol.* 2009; 16: 874-878

Şenkesen Ö, Tezcanlı E, Abacıoğlu MU, Özen Z, Çöne D, Küçüçük H, Göksel EO, Arifoğlu A, Şengöz M. Limited field adaptive radiotherapy for glioblastoma: changes in target volume and organ at risk doses. *Radiat Oncol J.* 2022; 40: 9-19

Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Mahaley MS, Jr., Selker RG, VanGilder JC, Robertson JT, Ransohoff J, Mealey J, Jr., Strike TA, et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *J Neurosurg.* 1989; 71: 1-9

Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 392-401

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 987-996

Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, Toms S, Idhahane A, Ahluwalia MS, Fink K, Di Meo F, Lieberman F, Zhu JJ, Stragliotto G, Tran D, Brem S, Hottinger A, Kirson ED, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Kim CY, Paek SH, Nicholas G, Bruna J, Hirte H, Weller M, Palti Y, Hegi ME, Ram Z. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2017; 318: 2306-2316

Tork CA, Atkinson C. Oligodendroglioma. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC., 2022

Tsien C, Gomez-Hassan D, Ten Haken RK, Tatro D, Junck L, Chenevert TL, Lawrence T. Evaluating changes in tumor volume using magnetic resonance imaging during the course of radiotherapy treatment of high-grade gliomas: Implications for conformal dose-escalation studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62: 328-332

Wach J, Hamed M, Schuss P, Güresir E, Herrlinger U, Vatter H, Schneider M. Impact of initial midline shift in glioblastoma on survival. *Neurosurg Rev.* 2021; 44: 1401-1409

Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989; 16: 1405-1409

Weller M, Knobbe-Thomsen CB, Le Rhun E, Reifenberger G. Die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems 2021. *Der Onkologe.* 2022; 28: 155-163

Weller M, Le Rhun E, Preusser M, Tonn JC, Roth P. How we treat glioblastoma. *ESMO Open.* 2019; 4: e000520

Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, Bendszus M, Balana C, Chinot O, Dirven L, French P, Hegi ME, Jakola AS, Platten M, Roth P, Rudà R, Short S, Smits M, Taphoorn MJB, von Deimling A, Westphal M, Soffietti R, Reifenberger G, Wick W. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18: 170-186

Wick. Gliome, S2k-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg). 2021:

Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M. Temozolomide chemotherapy alone

versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 707-715

Wilson TA, Karajannis MA, Harter DH. Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics. *Surg Neurol Int.* 2014; 5: 64

Yang Z, Zhang Z, Wang X, Hu Y, Lyu Z, Huo L, Wei R, Fu J, Hong J. Intensity-modulated radiotherapy for gliomas: dosimetric effects of changes in gross tumor volume on organs at risk and healthy brain tissue. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 3545-3554

Zhao F, Li M, Kong L, Zhang G, Yu J. Delineation of radiation therapy target volumes for patients with postoperative glioblastoma: a review. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 3197-3204

9. Danksagung

Ich möchte mich von ganzem Herzen bei allen Menschen bedanken, die mich tatkräftig bei der Verwirklichung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein herzlicher Dank gilt vor allem meiner Doktormutter Frau PD. Dr. Christina Leitzen für die außergewöhnliche und intensive Betreuung und für ihre Bereitschaft mir ein so hochinteressantes Thema zu überlassen.

Besonders hervorheben möchte ich an dieser Stelle ihre persönliche Unterstützung und Motivation, die ich in allen Phasen der Arbeit von ihr erhalten habe. Mit allen offenen Fragen konnte ich mich stets an sie wenden und sie war mir eine hervorragende und geduldige Hilfe.

Dr. Timo Wilhelm-Buchstab gilt ebenfalls mein herzlicher Dank für die Überlassung des Themas und bin ihm überaus dankbar für seine Kooperation und sein herzliches Engagement.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. Susanne Greschus, Frau Dr. Birgit Simon für die wertvolle wissenschaftliche Unterstützung. Ich möchte mich auch bei ihnen von Herzen für ihren unermüdlichen Einsatz und ihr tolles Engagement bedanken.

Herrn Frederik Amecke-Mönninghoff war mir eine großartige Hilfe in allen statistischen Belangen meiner Arbeit.

Ich danke meinen Eltern und meiner Schwester Rogin, die mir durch ihre bedingungslose Unterstützung die Grundlage meiner persönlichen und beruflichen Entwicklung boten und bieten.

Ich danke meinem besten Freund Marcel Maciej, der mich seit über 15 Jahren begleitet.

Zuletzt danke ich meinem Ehemann Herrn Dr. Christopher Thelen, der mir stets Rückhalt als auch Antrieb bietet.