

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROCHIRURGIE
PROF. DR. MED. ALEXANDER BRAWANSKI
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**ZUSAMMENHANG VON MOLEKULAREN TUMORMARKERN UND
TUMORBEDINGTEN NEUROPLASTISCHEN PROZESSEN IM SPRACHLICHEN
SYSTEM**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Teresa Sabrina Popp

2019

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROCHIRURGIE
PROF. DR. MED. ALEXANDER BRAWANSKI
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**ZUSAMMENHANG VON MOLEKULAREN TUMORMARKERN UND
TUMORBEDINGTEN NEUROPLASTISCHEN PROZESSEN IM SPRACHLICHEN
SYSTEM**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Teresa Sabrina Popp

2019

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Alexander Brawanski

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christina Wendl

Tag der mündlichen Prüfung: 09.03.2020

1. Theoretischer Hintergrund	3
1.1. Theorie der Sprachverarbeitung.....	3
1.1.1. Grundlagen der Sprachverarbeitungsprozesse.....	3
1.1.2. Hemisphärische Asymmetrie der Sprache	4
1.2. Messverfahren.....	6
1.2.1. Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie.....	6
1.2.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie	8
1.3. Grundlagen der Neuroonkologie	9
1.4. Zerebrale Plastizität.....	13
2. Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	16
3. Material und Methoden	19
3.1. Stichprobe	19
3.1.1. Patientenstichprobe	19
3.1.2. Kontrollgruppe.....	24
3.3. Untersuchungsablauf und Datenerhebung.....	25
3.4. Paradigma	26
3.5. Datenanalyse	27
3.5.1. Vorverarbeitung der funktionellen Daten.....	28
3.5.2. Statistische Analysen von fMRT Zeitreihen.....	28
3.5.2.1. Whole-brain-Analyse.....	28
3.5.2.2. Region-of-interests (ROI) - Analyse	31
4. Ergebnisse.....	34
4.1. Ergebnisse der Gruppenanalyse	34
4.1.1. Aktivierte Areale je nach Tumorlokalisierung	34
4.1.2. Aktivierte Areale in Abhängigkeit von Tumormarkern	42
4.2. Ergebnisse der ROI-Analyse	51
4.2.1. Ergebnisse der ROI-Analyse bezüglich der Tumorlokalisierung	51

4.2.2. Ergebnisse der ROI-Analyse bezüglich der Isocitratdehydrogenase 1	53
4.2.3. Ergebnisse der ROI-Analyse bezüglich des LOHs.....	56
4.2.4. Ergebnisse der ROI-Analyse bezüglich der Methylguanin- Methyltransferase	58
4.2.5. Ergebnis der Korrelationsanalyse	59
5. Diskussion	60
5.1. fMRT-Untersuchung an Hirntumorpatienten.....	60
5.2. Empfehlungen für weitere Forschungsarbeiten	68
6. Zusammenfassung der Studienergebnisse	70
7. Literaturverzeichnis	72
8. Anhang	88
8.1. Abkürzungsverzeichnis	88
8.2. Abbildungsverzeichnis.....	90
8.3. Tabellenverzeichnis.....	93
8.4. Übersicht über das Patientenkollektiv	95
8.5. Übersicht über die Ergebnisse der Whole-brain-Analyse	97
8.6. Übersicht über die Ergebnisse der ROI-Analyse	103
8.7. Stimuli der Bedingung Verbgenerierung (VG)	105
8.8. Stimuli der Bedingung Silbenvertauschen (SV).....	106

1.Theoretischer Hintergrund

1.1. Theorie der Sprachverarbeitung

1.1.1. Grundlagen der Sprachverarbeitungsprozesse

Bis zur Einführung der funktionellen Bildgebung basierte die Grundlagenforschung der Sprache im Wesentlichen auf neuropsychologischen Läsionsstudien. Diesbezüglich sind die Arbeiten von Paul Broca und Carl Wernicke im 19. Jahrhundert zu nennen, welche maßgeblich zum gegenwärtigen Verständnis der Sprachverarbeitung beigetragen haben. In post mortem durchgeführten Untersuchungen an Patienten mit motorisch-expressiven Sprachstörungen demonstrierte Paul Broca deutliche Läsionen im linken frontalen inferioren Gyrus (IFG) (1). Überdies beobachtete Carl Wernicke Schädigungen im hinteren Teil des Gyrus temporalis superior (STG), welche mit flüssiger Sprachproduktion, jedoch eingeschränktem Verständnis assoziiert waren (2). Aus diesen Erkenntnissen entwickelten sich die ersten Theorien mit einem anterioren Zentrum (Broca-Region) für Sprachmotorik und einem posterioren Areal (Wernicke-Region) für sprachlich sensorische Funktionen (3). Diese Befunde lieferten zudem Grundlagen für das Wernicke-Lichtheim-Geschwind Modell, welches neben dem Wernicke- und Broca-Areal den Fasciculus arcuatus als sprachkritische Verbindung der beiden Regionen beschrieb. Ferner wurde der Gyrus angularis als Konnektion zwischen visuellen und auditiven Wortformen miteinbezogen (2, 4–7). Obwohl diese Theorie lange Zeit klinisch eingesetzt wurde, belegen zahlreiche Studienergebnisse, dass dies anatomisch sowie psycholinguistisch nur begrenzt zutrifft (8–11). Im Hinblick auf Brocas ursprüngliche Annahmen konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Läsionen im klassischen Broca-Areal nicht durchweg zu gestörten sprachlichen Motorfunktionen führen (12). Darüber hinaus entsteht eine motorisch-expressive Aphasie nicht ausschließlich durch eine Schädigung des anterioren Sprachzentrums, sondern auch durch Läsionen des insulären Kortex und der assoziierten perisylvischen Strukturen weißer Substanz (13). Diese Ergebnisse belegen eine komplexe und variable Lokalisation des Sprachareals (14).

Ähnliche Befunde zeigten sich bezüglich des posterioren Zentrums. Hier konnte dargelegt werden, dass nach einer Läsion im klassischen Wernicke-Areal eine normale sprachliche sensorische Funktion bestehen bleiben kann (12). Ferner werden Defizite im Sprachverständnis neben Schädigungen im STG auch durch Läsionen des

temporoparietalen Übergangs, des Gyrus angularis sowie supramarginalis verursacht (15).

Durch die Etablierung moderner neuronaler Bildgebungsmethoden, welche in direkter und indirekter Weise Gehirnaktivitäten bei mentalen Prozessen abbilden, konnte somit nachgewiesen werden, dass das Sprachvermögen nicht in umschriebenen Kortexarealen lokalisiert ist. Daher ist man heute der Auffassung, dass das Gehirn nicht in dissoziierte Regionen für Sprachproduktion und Verständnis untergliedert werden kann. Vielmehr sind die entsprechenden Areale innerhalb großer kortikaler und subkortikaler Netzwerke verteilt. Die klassischen Zentren gelten dennoch als entscheidende Schaltstätten für sprachliche Leistungen. Relevante anatomische Strukturen umfassen nach derzeitigem Stand der Forschung den kaudalen inferioren frontalen Gyrus (IFG) mit seinen Substrukturen Pars opercularis, Pars triangularis, Pars orbitalis und Gyrus frontalis medius, den insulären Kortex sowie die posterioren perisylvischen Strukturen des Gyrus temporalis superior (STG) samt der Verbindung dieser beiden Areale durch den Fasciculus arcuatus (16–18).

1.1.2. Hemisphärische Asymmetrie der Sprache

Trotz des größtenteils symmetrischen Aufbaus beider Hemisphären sind einige Funktionen im Gehirn lateralisiert. Dies gilt für die Motorik und Sensorik, deren kortikale Repräsentation kontralateral zur entsprechenden Körperseite liegt, aber auch für die Sprachfunktionen an sich (19). Läsionsstudien und Forschungsergebnisse bildgebender Verfahren verdeutlichen, dass die neuronalen Korrelate der Sprachprozesse überwiegend nur in einer, der als sprachdominant bezeichneten, Hirnhälfte zu finden sind (20, 21). Verletzungen dieser Strukturen führen zu einer vielfältigen aphasischen Symptomatik, wohingegen Schädigungen homologer Areale der Gegenseite in den meisten Fällen zu keinen detektierbaren Defiziten führen (12, 14). Überdies wurde in zahlreichen Studien ein Zusammenhang zwischen hemisphärenabhängiger Lokalisation und Händigkeit beschrieben. Bei 94-96% der rechtshändigen Personen ist die linke Seite für die Sprache dominant (22–24). Auch bei Linkshändern finden sich sprachassoziierte Aktivierungen vornehmlich in der linken Gehirnhälfte, allerdings nur in 73-75% der Fälle (23, 25). Des Weiteren zeigten Knecht

et al. einen signifikanten linearen Zusammenhang zwischen der Lateralisierung und dem Grad der Händigkeit (23).

Im Gegensatz liegt eine atypische Sprachdominanz in weniger als 10% der Fälle vor (23, 24). Diesbezüglich versteht man Phänomene, bei denen Sprachfunktionen entweder in beiden oder nur in der rechten Hemisphäre lokalisiert sind. Da eine Dominanz der rechten Hirnhälfte auch bei Personen mit irrelevanter medizinischer Vorgeschichte vorkommt, handelt es sich hierbei eher um eine physiologische als um eine pathologische Variante der Sprachlateralisierung (26). Diese Annahme wird dadurch unterstrichen, dass Patienten mit natürlich auftretender Repräsentation der Sprache in der linken, der rechten oder in beiden Gehirnhälften bezüglich der Intelligenz, der Wortflüssigkeit oder Geschwindigkeit der Sprachverarbeitung keine signifikanten Unterschiede aufzeigen (27). Davon abzugrenzen ist eine Umorganisation von Sprachfunktionen zur rechten Hemisphäre und eine diffuse Verteilung sprachlicher Korrelate über beide Gehirnhälften bei perinatalen und frühkindlichen Hirnschädigungen (28, 29), Epilepsie (25), Autismus (30), Schizophrenie (31, 32) und anderen psychiatrischen Erkrankungen.

Auch bei eindeutiger Zuordnung der dominanten Hemisphäre legen zahlreiche Studien dar, dass die Komplexität der sprachlichen Kommunikation nur teilweise auf eine Hirnhälfte begrenzt ist und darüber hinaus die nicht dominante Gehirnhälfte über linguistische Fähigkeiten verfügt (33–36). Neuere bildgebende Verfahren zeigen eine unterstützende Rolle der rechtsseitigen, sprachassoziierten Regionen, vor allem bei der Rezeption und Produktion der Sprache (33, 34). In diesem Zusammenhang fanden Just et al. eine stärkere rechtsseitige Beteiligung bei Aufgaben mit höheren kognitiven Anforderungen (33). Des Weiteren wird die unterstützende Funktion der rechten Hemisphäre dadurch unterstrichen, dass bei Anteilnahme der rechten Hirnhälfte weitaus bessere Ergebnisse in verschiedenen Sprachaufgaben erzielt werden konnten (35, 36).

Demzufolge sind im Rahmen neurochirurgischer Interventionen Kenntnisse über Sprachlokalisierung und –lateralisierung von großer Bedeutung, um relevante Areale bestmöglich zu schonen. In diesem Zusammenhang steht ein *mapping* sprachkritischer Areale vor einer Operation mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) (37, 38). FMRT-Untersuchungen ermöglichen

eine Darstellung hämodynamischer Veränderungen neuronaler Prozesse. Auf diese Weise kann diejenige Hemisphäre bestimmt werden, welche aufgabensynchrone Veränderungen des Blutflusses aufweist (39). Im Zusammenhang mit der Sprachlateralisierung können als Experimentalbedingung verschiedene Paradigmen, wie beispielsweise Wortgenerierungs- oder Objektbenennungsaufgaben, verwendet werden (40). Die beste Möglichkeit zur eindeutigen Lokalisierung der Sprachdominanz ist die Einbeziehung mehrerer Paradigmen. Diese Konjunktion wird als *Combined Task Analysis* (CTA) bezeichnet und besteht aus einer Verbgenerierungs-, Bildbenennungs- sowie einer phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe (41–43). Darüber hinaus scheint eine Integration vergleichbarer, kognitiv anspruchsvoller Kontrollaufgaben sinnvoll. Dies ermöglicht eine Trennung sprachessenzieller von sprachkritischen Aktivierungen, die zum Beispiel durch Augenbewegungen, Gedächtnisprozesse oder Inhibition verursacht werden. Somit können sprachunterstützende, aber sprachunspezifische Prozesse bei der späteren Analyse eliminiert werden (40).

1.2. Messverfahren

1.2.1. Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)

Grundlage der MRT-Methode liefert die Magnetisierung des Untersuchungsgegenstandes. Im menschlichen Körper weisen alle Atome mit ungerader Anzahl an Protonen magnetische Eigenschaften auf (44). Da Wasserstoffatomkerne den größten Anteil messbarer, magnetischer Kernmomente im Menschen erzeugen, werden sie für MR-Bildgebungen herangezogen (45). Im Grundzustand weisen Protonen einen Drehimpuls um die eigene Achse, den sogenannten Kernspin, auf. Die Dipolmomente heben sich im Normalfall aufgrund ihrer zufälligen räumlichen Verteilung auf und das menschliche Gewebe weist keine nennenswerten magnetischen Eigenschaften auf. Wird der Körper allerdings in ein starkes Magnetfeld gebracht, erfolgt eine Ausrichtung der Spins entlang der Feldlinien (44). Dadurch wird die Lage der Rotationsachse verändert und beschreibt eine kegelförmige Präzessionsbewegung mit der sogenannten Larmorfrequenz (45). Dies bedingt eine Ausrichtung der Wasserstoffatome parallel und antiparallel entlang der Magnetfeldlinien, wobei der parallele Zustand aus energetischen Gründen geringfügig

häufiger eingenommen wird. Aus dem leichten Überschuss resultiert die Längsmagnetisierung. Durch einen elektromagnetischen Puls, dessen Frequenz der Präzessionsbewegung entspricht, wechseln mehr Protonen in den antiparallelen Zustand und es entsteht Resonanz. Demzufolge rotieren alle Protonen in Phase und erzeugen ein messbares Dipolmoment (transversale Magnetisierung) (47).

Nach Abschalten des Signals treten zwei verschiedene Prozesse auf. Einerseits kehren die Protonen in ihren ursprünglichen Zustand zurück, woraus eine erneute Zunahme der Längsmagnetisierung resultiert. Diese sogenannte longitudinale Relaxation oder Spin-Gitter-Relaxation ist verbunden mit einer Abgabe von Energie an die Umgebung (48). Die zugehörige Zeitkonstante T_1 ist von der inneren Beweglichkeit der Moleküle und von der Stärke des äußeren Magnetfeldes abhängig (47). Andererseits bewirken Wechselwirkungen der Spins untereinander eine Dephasierung und einen Verlust der Magnetisierung. Dieser Effekt wird transversale Relaxation (T_2) oder Spin-Spin-Relaxation bezeichnet (48). Im physiologischen Zustand liegen geringere Werte aufgrund lokaler Inhomogenitäten des umliegenden Gewebes vor. Folglich ist die daraus resultierende Zeitkonstante T_2^* kürzer als die theoretische (45).

Um mehrdimensionale Bilder vom Körperinneren zu erzeugen, muss zusätzlich der Signalursprung entlang der drei Raumdimensionen lokalisiert werden. Für die Verschlüsselung räumlicher Informationen sind Schichtselektion, Frequenzkodierung und Phasenkodierung von allgemeiner Bedeutung. Zur räumlichen Zuordnung der ersten Dimension wird ein graduell ansteigendes Magnetfeld, der Schichtselektionsgradient, über das primär homogene äußere Feld geschaltet. Infolgedessen rotieren die Protonen nicht mehr durchweg mit gleicher Frequenz. Durch einen Impuls wird lediglich diejenige Schicht angeregt, welche die Resonanzbedingung erfüllt. Zur räumlichen Zuordnung einer zweiten Richtung wird ein parallel zur selektierten Scheibe verlaufender Frequenzkodierungsgradient angelegt. Dieser bewirkt, dass Protonen entlang der Dimension positionsabhängig mit unterschiedlichen Larmofrequenzen präzedieren. Die räumliche Kodierung innerhalb der dritten Ebene erfolgt direkt nach der Anregung der Protonen durch kurzzeitiges Einschalten eines Phasenkodierungsgradienten. Hieraus resultiert ein Phasenwechsel der Protonen, welcher ebenfalls von der Lage abhängt (49). Im Anschluss kann das Frequenzspektrum in einen Ortsdatensatz umgewandelt werden und ein Bild der Scheibe rekonstruiert werden (47).

In der funktionellen Bildgebung kommt meist das Echo-Planar-Imaging (EPI) zur Anwendung. Es stellt ein „Hochgeschwindigkeitsmessverfahren“ mit verbesserter zeitlicher Auflösung dar und gestattet mit nur einem Hochfrequenzanregungsimpuls eine komplette Schicht zu messen (49).

1.2.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die Magnetresonanztomographie ermöglicht eine anatomische Darstellung des Gehirns. Um darüber hinaus Aussagen über Hirnfunktionen treffen zu können, wird die funktionelle Magnetresonanztomographie herangezogen (50). Insgesamt liefert die fMRT ein nicht-invasives, bildgebendes Verfahren, welches die Möglichkeit bietet, neuronale Erregung zu visualisieren und eloquente Hirnareale zu identifizieren (38). Hierfür wird die Tatsache genutzt, dass bestimmte physiologische Begleitprozesse neuronaler Aktivität zu einer Signaländerung im MRT führen (39, 51, 52). Der am häufigsten verwendete Mechanismus, der zu Kontrastabweichungen in MR-Bildern führt, basiert auf dem sogenannten BOLD-Effekt (*Blood Oxygen Level Dependent*) (53, 54). Die Grundlage dieser Methode schufen Pauling et al. mit der Entdeckung, dass sich oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin im Magnetfeld unterschiedlich verhalten (55). Oxygeniertes Hämoglobin (Hb) wirkt durch das an Hämoglobin gebundene Sauerstoff-Atom diamagnetisch. Demzufolge weist es keine magnetischen Eigenschaften auf und besitzt dieselbe Magnetisierbarkeit (Suszeptibilität) wie das umliegende Hirngewebe (49). Dagegen verfügt desoxygeniertes Hämoglobin (dHb) über paramagnetische Eigenschaften, welche zu diskreten, aber darstellbaren Feldveränderungen führen (49). Erhöht sich die dHb-Konzentration im Blut, nimmt der Gradient um die Blutgefäße zu und führt zu einer Abschwächung des lokalen MR-Signals (56). Diese Tatsache nutzten erstmals Ogawa et al. in einem Tierversuch (57). Hier wurde Ratten Luft mit unterschiedlichem Sauerstoffgehalt zum Einatmen verabreicht und die Unterschiede in der MRT-Bildgebung beobachtet. In weiteren Forschungsvorhaben wurde der Oxygenierungsgrad des Blutes selbst als intravaskuläres Kontrastmittel herangezogen. Dieser Fortschritt rechtfertigte die Ausweitung der Experimente zur Erfassung der Hirnfunktionen am Menschen (39, 58, 59). In physiologischen Umständen wird bei gesteigerter Hirnaktivität die zerebrale Metabolisierungsrate von Sauerstoff und Glukose erhöht (60). Durch neurovaskuläre Kopplung folgen eine

lokale Gefäßerweiterung, eine Erhöhung des regionalen zerebralen Blutvolumens und ein vermehrter Blutfluss (61). Die daraus resultierende Überkompensation an Oxyhämoglobin in der aktivierten Region manifestiert sich in einer Abnahme der Suszeptibilität und einer Verstärkung des MR-Signals (47, 61, 62).

Für die Messung des BOLD-Signals wird der T2*-Effekt wegen seiner besonderen Empfindlichkeit angewendet (45). Überdies muss bei der Signalauswertung beachtet werden, dass der Anstieg des oxygenierten Hämoglobins fünf bis zehn Sekunden nach Aktivierung durch den externen Stimulus eintritt (63, 64). Die Berechnung des BOLD-Effekts erfolgt mit der hämodynamischen Antwortfunktion (hrf, *hemodynamic response function*). Dabei handelt es sich um eine Verlaufskurve, die anhand multipler Messungen bei gesunden Probanden ermittelt wurde (53, 65, 66). Zwischen verschiedenen Individuen kann die Funktion gering variieren (67).

1.3. Grundlagen der Neuroonkologie

Hirntumore sind neoplastische Veränderungen innerhalb des zentralen Nervensystems, die entweder vom neuroektodermalen Gewebe selbst ausgehen oder aus ZNS fernen Gewebe stammen. Daher wird zwischen primären Tumoren, die ihren Ursprung in einem Gewebetyp des Gehirns nehmen, und sekundären Tumoren, die durch Metastasierung eines Primärtumors entstanden sind, unterschieden (68).

Alle primären Hirntumore, die histologisch gliale Charakteristika aufzeigen, werden als Gliome zusammengefasst. Gliome sind hirneigene Tumore, welche aus der Glia, dem Nähr- und Stützgewebe der Nervenzellen, entstehen (69). Sie machen nahezu 30% aller Tumore des Gehirns und des zentralen Nervensystems aus (70). Je nachdem von welcher Zellart das Gliom ausgeht, unterscheidet man Astrozytome, Oligodendrogliome, Ependymome und Mischformen (71).

Entsprechend dem Ausmaß histopathologischer Differenzierung werden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vier Malignitätsgrade unterschieden (Grad I-IV), welche sowohl für die Therapie, als auch für die Prognose bedeutsam sind (72). Die Grundlage dieser Einteilung liefert die lichtmikroskopische Histologie (72). Obendrein werden auch immunhistologische, immunzytochemische und molekularbiologische Faktoren berücksichtigt (72). Gliome mit WHO-Grad I und II werden als niedrigmaligne

zusammengefasst. Dabei ist ein Tumor von WHO-Grad I durch ein umschriebenes Wachstum, eine geringe Wachstumsrate sowie gute Resektionsmöglichkeiten gekennzeichnet (72, 73). Ein Beispiel hierfür ist das pilozystische Astrozytom, das vor allem bei Kindern auftritt (72, 73). Der hochdifferenzierte und langsam wachsende WHO Grad II Tumor weist eine mittlere Überlebenszeit von über fünf Jahren auf (72). Da er häufig umgebende Hirnstrukturen infiltriert, neigt er zu Rezidiven nach operativer Resektion. Diese sind des Öfteren mit der Entwicklung einer höheren Malignitätsstufe assoziiert (74, 75). Zu den WHO Grad II Tumoren zählen unter anderem das Oligoastrozytom, das diffuse Astrozytom und das Oligodendrogliom. Die Gliome vom Grad III und IV weisen selbst unter Verwendung aller verfügbaren Therapieoptionen eine äußerst schlechte Prognose auf (72). Beim Glioblastoma multiforme (WHO-Grad IV) handelt es sich um einen sehr bösartigen hirneigenen Tumor, der vorwiegend im Erwachsenenalter auftritt und mehr als die Hälfte aller Gliome ausmacht (76). Durch sein diffuses und infiltratives Wachstum ist eine Heilung nach derzeitigem Stand der Forschung ausgeschlossen. Die mittlere Überlebenszeit beträgt zwischen 12 und 18 Monate nach Diagnosestellung (72, 77, 78). Beim Glioblastom wird eine primäre und sekundäre Form unterschieden. Die Mehrheit (>90%) entwickelt sich sehr schnell ohne relevante Vorstufen. Dieses primäre oder *de novo* Glioblastom findet sich überwiegend bei älteren Patienten mit einem Durchschnittsalter von 62 Jahren. Dagegen entsteht das seltenere sekundäre Glioblastom (10%) vorzugsweise bei jüngeren Patienten (Durchschnittsalter 45 Jahre) aus einem vorbestehenden diffusen oder anaplastischen Astrozytom mit WHO-Grad II und III. Histologisch sind primäre und sekundäre Gliome nicht zu unterscheiden. Sie weisen allerdings ein unterschiedliches Spektrum molekulargenetischer Veränderungen auf, welche auf eine differente Pathogenese hindeuten (79–81).

Tabelle 1: WHO-Klassifikation ausgewählter Gliome (82).

WHO-Klassifikation ausgewählter Gliome	
Astrozytäre Tumoren	
Pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I
Astrozytom	WHO-Grad II
Anaplastisches Astrozytom	WHO-Grad III
Glioblastoma multiforme	WHO-Grad IV
Nichtastrozytäre Tumoren	
Oligodendrogliom	WHO-Grad II
Anaplastisches Oligodendrogliom	WHO-Grad III
Oligoastrozytom (sog. Mischgliom)	WHO-Grad II
Anaplastisches Oligoastrozytom	WHO-Grad III
Ependymom	WHO-Grad II
Anaplastisches Ependymom	WHO-Grad III

Da in den vergangenen Jahren Gen-Mutationen entdeckt wurden, welche die Prognose stärker als die Histologie beeinflussen, wurden in der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2016 molekulare Marker berücksichtigt (74). Dazu gehören unter anderem Mutationen in den Genen Isocitratdehydrogenase 1 (IDH1), Co-Deletionen der Chromosomenarme 1p und 19q (LOH, *loss of heterozygosity*) und Methylierung des Promotors der Methylguanin-Methyltransferase (MGMT) (74, 83–85).

Mutationen der IDH1 und seltener der verwandten IDH2 sind mehrheitlich bei diffusen sowie anaplastischen Astrozytomen, Oligodendrogliomen und Oligoastrozytomen der WHO-Grade II und III sowie bei sekundären Glioblastomen (WHO-Grad IV) nachweisbar (86–88). Zudem finden sich derartige Genmutationen häufiger bei jüngeren Patienten (89, 90). Für Erkrankte mit den genannten Gliomen stellt IDH den zur Zeit stärksten unabhängigen prognostischen Faktor dar (91). Das Enzym IDH1 ist durch die Decarboxilierung von Isocitrat zu α -Ketoglutarat in der Abwehr von oxidativen Stress und in der Lipidsynthese von großer Bedeutung (92–94). Durch eine Punktmutation wird das Enzym deaktiviert und inhibiert somit die Aktivierung des PI3K/Akt-Signalweges (95). Dieser ist mit einem aggressiven Wachstum der Tumorzellen assoziiert. Durch die Mutation des IDH1-Gens wird der Signalweg

behindert und hemmt infolgedessen auch die Entwicklung des Tumors (95). Daher besitzen Patienten mit IDH-Mutationen eine höhere Überlebenschance als mit Wildtyp (84). Zusätzlich zeigen verschiedene Studienergebnisse reduzierte neurokognitive Funktionen bei IDH1-negativen Patienten (96, 97). Auffallend sind zudem oftmalige Kombinationen der IDH1-Mutation mit einer MGMT-Methylierung (98, 99).

Die O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) ist ein DNA-Reparaturenzym, welches Alkyl-Gruppen von der O6-Position des Guanins entfernt. Die Expression von MGMT schützt einerseits gesunde Zellen vor Alkylierung, andererseits Tumorzellen vor alkylierenden Chemotherapeutika (100). Durch eine Methylierung der regulatorischen Genregion wird das Gen durch die Veränderung ruhiggestellt, woraus ein besseres Ansprechen auf Chemotherapeutika und eine verlängerte Überlebenszeit resultieren (101, 102). Diese MGMT-Promotormethylierung tritt signifikant häufig mit einem kombinierten Allelverlust 1p/19q auf (103).

Der 1p/19q-Verlust auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 und dem langen Arm von Chromosom 19, welcher in bis zu 80% der oligodendroglialen Tumoren vorkommt, stellt eine weitere klinisch bedeutsame genetische Veränderung in Gliomen dar (104, 105). Tumorpatienten, die diesen kombinierten Allelverlust aufweisen, haben in der Regel ein signifikant besseres Ansprechen auf eine Radio- oder Chemotherapie (106). Der Verlust ist Folge einer unbalancierten t(1;19) (q10;p10) Translokation in den Tumorzellen (107, 108), wobei der zugrunde liegende Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist (109).

Therapeutisch steht den Patienten im Rahmen einer günstigen Risiko-Nutzen-Relation neben der Radio- und Chemotherapie eine operative Entfernung des Tumorgewebes zur Verfügung. Hierbei ist die vollständige Tumorresektion mit einer verlängerten Überlebenszeit assoziiert und wirkt sich zudem positiv auf den weiteren Krankheitsverlauf aus (110–112). Eine allgemeine Altersbegrenzung für den operativen Eingriff besteht nicht. Als nativer prognostischer Faktor kommt jedoch ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten in Frage, welcher durch den sogenannten Karnofsky-Index bestimmt wird (113).

1.4. Zerebrale Plastizität

Neuroplastizität ist die Fähigkeit des Gehirns sich durch Veränderungen synaptischer, kortikaler oder neuronaler Eigenschaften an veränderte Umweltbedingungen oder pathologische Prozesse anzupassen (114). Umfangreiche organische Auf- und Umbauprozesse sind zum Zeitpunkt der Geburt nicht abgeschlossen. Vielmehr behält das Gehirn dauerhaft eine gewisse, wenn auch mit dem Lebensalter vermutlich abnehmende, Plastizität bei (115). Neben zellulären Veränderungen finden sich auf kortikaler Ebene lokale und interregionale Reorganisationsvorgänge des Gehirns. Bereits 1912 veränderten Brown und Sherrington in einem Experiment an Primaten durch repetitive Stimulation des Motorkortex die in diesem Bereich erfolgte Flexion in eine Extension des Armes (116). Somit konnte erstmals eine Verformbarkeit der entsprechenden kortikalen Strukturen nachgewiesen werden. In weiteren Tierversuchen wurde nachfolgend die Verschiebung kortikaler Repräsentationsfelder als Resultat einer Denervation oder Amputation eines Fingers untersucht (117–120). Hierbei wurden Neurone des zuvor verwendeten rezeptiven Feldes durch Ausbreitung der intakten Areale der innervierten Finger übernommen. Anschließend erforschten zahlreiche Wissenschaftler derartige Umstrukturierungsprozesse des somatosensorischen Kortex für den Menschen (121–123). Hier wurde neben der beschriebenen Reorganisation als Reaktion auf Verletzungen eine gebrauchtsabhängige Plastizität beobachtet. Beanspruchte Kortexareale können dementsprechend vergrößert, vernachlässigte Regionen verkleinert werden. Demzufolge kann ein regelmäßiges Ausüben einer motorisch anspruchsvollen Aufgabe zur dauerhaften Größenzunahme des zugehörigen repräsentativen Hirnareals führen. Dies belegten Tyc et al. mittels transkranieller Magnetstimulation durch den Nachweis eines deutlich größeren Motorkortex für die stark beanspruchte Schulter- und Armregion bei professionellen Volleyballspielern verglichen mit Läufern (124). Dagegen kann die Vernachlässigung einer Extremität, beispielsweise im Rahmen einer chronisch neurologischen Erkrankung, eine Verkleinerung des entsprechenden Kortexareals hervorrufen (125).

Im Gegensatz zu diesen zahlreichen somatosensorischen und motorischen Studien existieren bezüglich der Sprachfunktionen weniger Befunde neuronaler Plastizität. Dies liegt einerseits an der eingeschränkten Möglichkeit, dieses Phänomen mittels

Tierversuche zu erforschen, andererseits an der komplexen Struktur des Sprachsystems.

Sprachliche Reorganisationsprozesse wurden bisher vornehmlich nach Schädigung eloquenter Hirnareale in Folge eines hämorrhagischen Insults untersucht (z.B. 126, 127). Hierbei sind vorrangig Ischämien in denjenigen Versorgungsgebieten relevant, die zu einer aphasischen Symptomatik führen. In diesem Zusammenhang ist die Arteria cerebri media, welche den inferioren frontalen Gyrus versorgt, und die Arteria temporalis posterior, welche den Temporallappen und die angrenzenden parietalen Gebiete perfundiert, von Bedeutung (19). In den Monaten nach einem Schlaganfall kommt es meist zu einer Besserung der Aphasie (128–130). Als Ursache des positiven Krankheitsverlaufs betonen zahlreiche Studien die Kapazität der nicht-dominanten Hemisphäre nach einem hämorrhagischen Infarkt in das Netzwerk der Sprache aufgenommen zu werden (126, 127, 131). Überdies besitzt die dominante Hemisphäre die Fähigkeit sich nach einem zerebralen Insult zu erholen (132).

Neben Reorganisationsprozessen nach Schlaganfällen haben auch perinatale oder in früher Kindheit aufgetretene Läsionen das Potenzial, durch neuroplastische Prozesse normale kognitive Funktionen auszubilden. Hier kann durch fehlende Ausdifferenzierung beider Hemisphären die nicht-dominante Gehirnhälfte bei Sprachprozessen hinzugezogen werden und somit eine nahezu normale sprachliche Entwicklung ermöglichen (28, 29, 133). Studien unterstreichen die enorme Plastizität des kindlichen Gehirns und die Fähigkeit der rechten Hemisphäre einige expressive Sprachfunktionen zu übernehmen (29, 134). Diese Möglichkeit wird nicht nur bei Schädigungen in der Zeit vor abgeschlossener Ausdifferenzierung beschrieben, sondern auch im Erwachsenenalter, beispielsweise bei Tumorpatienten. Wegen des ungleichen Zeitverlaufs muss dieses Krankheitsbild vom vorher beschriebenen Schlaganfall unterschieden werden. Bei einem ischämischen Insult kommt es zu einem Gewebsverlust innerhalb von Stunden, wohingegen der Neuronenuntergang bei Gehirntumoren über Jahre andauern kann. Demzufolge zeigen sich bei diesen zwei Krankheitsbildern verschiedene neuroplastische Kompensationsmechanismen. Nach einem akuten Hirninfarkt finden Umstrukturierungsprozesse größtenteils läsionsnah statt, wohingegen sie bei Tumorpatienten häufiger weiter entfernt vom Schädigungsort auftreten (135). Diese kortikale Verschiebung sprachkritischer Areale in entfernt gelegene Gebiete der dominanten und nicht-dominanten Hemisphäre bei

Hirntumorpatienten zeigen auch Forschungsergebnisse von Thiel et al. (136, 137). Es wird daher vermutet, dass zwei Mechanismen den Verlust der Sprachfunktion der dominanten Hemisphäre ausgleichen. Zu den Kompensationsmechanismen zählen zum einen die Beteiligung ipsilateral zum Tumor lokalisierter, periläsionaler Gebiete und zum anderen die Rekrutierung rechtsseitiger, zu den Spracharealen homolog gelegener Areale. Nach Desmurget et al. spielt hierbei der Faktor Zeit eine wichtige Rolle (135). Demzufolge finden sich bei langsam wachsenden Hirntumoren mit jahrelanger Krankheitsdauer weitaus mehr Neuroplastizität. Da sich Patienten mit IDH1-Mutation verglichen zum IDH1-Wildtyp durch ein weniger aggressives Tumorwachstum auszeichnen (95), werden auch hier vermehrt neuroplastische Prozesse vermutet (96). Hinweise hierfür liefert die Studie von Wefel et al., welche bei IDH1-Mutanten deutlich bessere Ergebnisse bei Lernprozessen sowie Sprach- und Gedächtnisfunktionen innerhalb neurokognitiver Testungen aufzeigt (96).

Anlässlich der Befunde konzentrieren sich aktuelle Studien zunehmend auf die Entwicklung der Sprache nach Hirnschädigung und auf einen möglichen Einfluss der Tumorlokalisierung auf Umstrukturierungsprozesse (z.B. 138–141). Bei derartigen Studien handelt es sich vornehmlich um transkranielle Magnetstimulation (TMS) (136, 137). Überdies ist es von großer Relevanz einen Zusammenhang zwischen Tumorlokalisierung und Aktivierungen homologer sprachrelevanter Areale mittels funktioneller Magnetresonanztomographie zu untersuchen. Allerdings bleibt umstritten, wie sich die verstärkte rechtshemisphärische Beteiligung auf die Sprachleistung des Patienten auswirkt. Hierbei muss ein kompensatorischer Prozess, welcher positive Effekte auf die Sprachfunktion zeigt, aber auch ein dysfunktionaler Vorgang, welcher die Erholung von Sprachdefiziten behindert, in Erwägung gezogen werden (142, 143).

2. Fragestellung und Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden tumorbedingte neuroplastische Prozesse bei Patienten mit Gliomen in sprachkritischen Arealen mittels sprachassoziierter fMRT-Aktivität untersucht. Diesbezüglich wurde die exakte Lokalisation des Tumors berücksichtigt, da sich diese möglicherweise auf neuronale Umstrukturierungsprozesse auswirkt (136, 138). Zwischen folgenden drei eng umschriebenen Tumorlokalisationen innerhalb der linken Hemisphäre wurde differenziert:

- frontaler Tumor im inferioren frontalen Gyrus (IFG)
- Tumor im Bereich des Temporalpols und/oder des superioren temporalen Gyrus (STG)
- Tumor im Gyrus angularis und/oder supramarginalis

Da Wefel et al. den Einfluss molekularer Marker auf neurokognitiver Ebene zeigten (96), wurde im Anschluss ein möglicher Zusammenhang tumorbedingter neuroplastizitärer Prozesse in sprachkritischen Arealen mit folgenden molekularen Markern mittels funktioneller Bildgebung untersucht:

- Mutation der Isocitratdehydrogenase 1 (IDH1)
- *Loss of Heterozygosity* (LOH) von 1p/19q
- Methylierung des Promotors der Methylguanin-Methyltransferase (MGMT) (74, 83)

Ziel der Arbeit war die systematische Untersuchung möglicher Einflussfaktoren von Tumorlokalisation und molekularen Markern auf potentiell auftretende neuroplastische Umstrukturierungsprozesse der sprachkritischen Areale. Diese können sich, entsprechend einiger in der Literatur beschriebener TMS-Studien, sowohl in einer vermehrten Rekrutierung periläsionaler Gebiete als auch in einer Aktivitätsverschiebung in Richtung rechtsseitiger, zu den Spracharealen homolog gelegener Hirnregionen äußern (136, 137).

Folgende Hypothesen wurden untersucht:

- I. Die Gehirnaktivierung von Patienten mit Gliomen in sprachkritischen Arealen unterscheidet sich von gesunden Probanden. Erstgenannte zeigen im Vergleich zur Kontrollgruppe ein stärkeres bilaterales Aktivitätsmuster. Dies drückt sich zum einen in vermehrten Aktivierungen in der *whole-brain-Analyse* und zum anderen in unterschiedlichen prozentualen Signaländerungen innerhalb der homolog zu sprachkritisch gelegenen Areale der rechten Hemisphäre aus:
 - H0: Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Aktivierung innerhalb der *whole-brain-Analyse* und der prozentualen Signaländerung der rechten Hemisphäre.
 - H1: Die Aktivierung innerhalb der *whole-brain-Analyse* und die Prozentsignaländerung der Patientengruppe unterscheiden sich signifikant von der Kontrollgruppe.

Außerdem zeigt sich das stärkere bilaterale Aktivitätsmuster der Patienten auch in der prozentualen Signaländerung der periläsionalen, sprachkritischen Areale der linken Hemisphäre:

- H0: Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich der prozentualen Signaländerung in der linken Hemisphäre.
- H1: Die prozentuale Signaländerung der Patientengruppe unterscheidet sich signifikant von der Kontrollgruppe innerhalb der linken Hemisphäre

- II. Patienten mit frontalen Tumoren unterscheiden sich von Patienten mit Gliom im posterioren Sprachareal (Temporalpol und/oder Gyurs angularis/supramarginalis) hinsichtlich der Aktivierung innerhalb der *whole-brain*-Analyse und der Prozentsignaländerung in sprachrelevanten Regionen:
- H0: Es gibt keine Aktivitätsunterschiede zwischen den drei Patientengruppen.
 - H1: Es gibt signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen hinsichtlich der Aktivität innerhalb der *whole-brain*-Analyse und/oder der Prozentsignaländerung in sprachkritischen Arealen.
- III. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Gliomen mit IDH1-Mutation, MGMT-Methylierung oder 1p/19q-Deletion und der Aktivierung innerhalb der *whole-brain*-Analyse bzw. der prozentualen Signaländerungen der homolog zu sprachkritisch gelegenen Arealen der rechten Hemisphäre:
- H0: Es gibt keinen Zusammenhang zwischen molekularen Markern und der Aktivität bzw. der Prozentsignaländerung in homolog zu sprachkritisch gelegenen Arealen der rechten Hemisphäre.
 - H1: Der Zusammenhang zwischen molekularen Markern und Aktivität bzw. Prozentsignaländerung in sprachkritischen, rechtsseitigen Arealen ist signifikant.
- IV. Zudem zeigt sich eine Abhängigkeit der Gliome mit IDH1-Mutation, MGMT-Methylierung oder 1p/19q-Deletion mit der prozentualen Signaländerungen der periläsionalen, sprachkritischen Areale der linken Hemisphäre:
- H0: Es gibt keinen Zusammenhang zwischen molekularen Markern und Prozentsignaländerung in periläsionalen, linksseitigen Sprachregionen.
 - H1: Der Zusammenhang zwischen molekularen Markern und der Prozentsignaländerung in sprachkritischen, linksseitigen Arealen ist signifikant.

3. Material und Methoden

3.1. Stichprobe

Zur Untersuchung der oben dargestellten Hypothesen wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Patientenstichprobe mit Hirntumoren in linksseitigen sprachkritischen Arealen mit gesunden Kontrollprobanden verglichen. Diese beiden Gruppen wurden in der sich anschließenden Ausführung näher erläutert. Für eine Übersicht über alle relevanten Patientendaten vgl. Tabelle 8.4. des Anhangs.

3.1.1. Patientenstichprobe

Zur prächirurgischen Diagnostik und Operationsplanung erfolgten fMRT-Untersuchungen zur Detektion der exakten Lokalisation von eloquenten Arealen am Bezirks- und Uniklinikum Regensburg. Die Bildaufnahmen seit dem Jahr 2008 wurden zu einer Datenbank mit insgesamt 249 Probanden zusammengefasst. Zur Untersuchung der oben genannten Hypothesen wurden hieraus Patienten mit primären neuroepithelialen Tumoren in sprachkritischen Arealen ausgewählt. Zur genauen Analyse fand eine Einteilung entsprechend der Lokalisation des Tumors in die zuvor genannte Gruppenstruktur statt. Patienten, die nicht eindeutig einem Kollektiv zugeordnet werden konnten, beispielsweise wegen eines globalen Tumors, wurden hierbei exkludiert. In die weitere Analyse gingen somit 62 linksseitige und 21 rechtsseitige Tumorpatienten mit ein. Aufgrund der kleinen Gruppengröße der rechtsseitigen Patienten, konnten hierfür keine verlässlichen Ergebnisse erzielt werden. Demzufolge wurden sie nachträglich von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Die Stichprobe umfasste letztendlich insgesamt 62 retrospektiv ausgewählte Datensätze von Patienten mit Gliomen in sprachkritischen Regionen der linken Hemisphäre. Da keine weiteren Informationen zur Sprachdominanz oder Händigkeit vorlagen, wurde eine linksseitige Sprachlateralisierung entsprechend der demographischen Verteilung angenommen. Es fand eine Unterteilung der jeweiligen Patienten analog der Lokalisation des Tumors in folgende homogene Gruppen statt:

- I. Frontale Gruppe: 27 Patienten (19 Männer, 8 Frauen) mit Gliomen im Bereich des inferioren frontalen Gyrus (IFG) der linken Hemisphäre. Hierbei wurden auch Patienten eingeschlossen, bei denen sich der Tumor über den IFG hinaus in den anterioren insulären oder den dorsalen prämotorischen Kortex erstreckte. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung betrug 47,04 Jahre mit einer Spannweite von 19 bis 66 Jahren und einer Standardabweichung von 12,84. Für eine Übersicht vgl. Tabelle 2.

Tabelle 2: Übersicht über die Patienten der frontalen Gruppe.

Grading	Histologische Diagnose	Geschlecht	Alter
WHO II	A	m	29
	O	m	41
		w	46
	OA	m	19
WHO III	AA	w	27
		m	60
		m	51
		m	29
		w	55
		w	57
		w	57
		w	31
		m	47
	AO	m	50
		w	66
		AOA	m
m	57		
WHO IV	GBM	m	51
		m	63
		m	49
		m	65
		m	55
		w	52
		m	54
		m	29
		m	34
	GS	m	46

Entsprechend der histologische Klassifikation nach WHO-Klassifikation von 2007 (72)
 Abkürzungen: A: Astrozytom, AA: Anaplastisches Astrozytom, AO: Anaplastisches Oligoastrozytom, AOA: Anaplastisches Oligoastrozytom, GBM: Glioblastoma multiforme, GS: Gliosarkom, O: Oligodendrogliom, OA: Oligoastrozytom.

- II. Anterior-temporale Gruppe: 22 Patienten (12 Männer, 10 Frauen) mit Gliomen im Bereich des anterioren Temporallappens, welcher den superioren temporalen Gyrus (STG) und den mittleren temporalen Gyrus (MTG) umfasste. Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs betrug 49,55 Jahre mit einer Spannweite von 25 bis 71 Jahren und einer Standardabweichung von 13,08. Für eine Übersicht vgl. Tabelle 3.

Tabelle 3: Übersicht über die Patienten der anterior-temporalen Gruppe.

Grading	Histologische Diagnose	Geschlecht	Alter
WHO II	A	w	53
		m	25
	OA	m	42
WHO III	AA	m	61
		m	65
		m	31
		w	45
		w	28
	AO	w	36
	AOA	m	65
	w	42	
WHO IV	GBM	w	52
		m	71
		m	47
		m	60
		m	47
		w	70
		w	50
		w	48
		m	46
		w	43
	GS	m	63

Entsprechend der histologischen Klassifikation nach WHO-Klassifikation von 2007 (72), Abkürzungen: A: Astrozytom, AA: Anaplastisches Astrozytom, AO: Anaplastisches Oligodendrogliom, AOA: Anaplastisches Oligoastrozytom, GBM: Glioblastoma multiforme, GS: Gliosarkom, OA: Oligoastrozytom.

- III. Posterior-temporale Gruppe: 13 Patienten (9 Männer, 4 Frauen) mit Gliomen im posterioren Anteil des superioren bzw. mittleren temporalen Gyrus sowie im Gyrus angularis und supramarginalis. Innerhalb dieser Gruppe betrug das durchschnittliche Alter 56,92 Jahre mit einer Spannweite von 21 bis 76 Jahren und einer Standardabweichung von 15,92. Für eine Übersicht vgl. Tabelle 4.

Tabelle 4: Übersicht über die Patienten der posterior-temporalen Gruppe.

Grading	Histologische Diagnose	Geschlecht	Alter
WHO II	OA	m	21
WHO III	AA	w	34
WHO IV	GBM	m	62
		m	59
		w	62
		m	45
		w	47
		m	76
		m	64
		m	65
		w	74
		m	63
m	68		

Entsprechend der histologischen Klassifikation nach WHO-Klassifikation von 2007 (72), Abkürzungen: AA: Anaplastisches Astrozytom, GBM: Glioblastoma multiforme, OA: Oligoastrozytom.

Neben dieser Einteilung wurden die Patienten entsprechend ihrer molekularen Marker in weitere Gruppen unterteilt. Hierzu wurde bezüglich der Tumorlokalisation nicht zwischen frontalen, anterior-temporalen und posterior-temporalen Patienten differenziert, sondern die zwei letzteren in ein posteriores Kollektiv zusammengefasst, um ausreichend reliable Größen zu erhalten. Demzufolge setzten sich die Gruppen folgendermaßen zusammen:

- Frontale Gruppe (Gliome im Bereich des IFG)
- Posteriore Gruppe (Gliome im Bereich des Temporalpols, STG, Gyrus angularis oder supramarginalis)

Beide Gruppen beinhalteten jeweils Patienten mit und ohne Ausprägung der im Folgenden beschriebenen Tumormarker. Auch hier wurden nur linksseitige Tumorpatienten berücksichtigt.

- I. Mutationen der Isocitratdehydrogenase 1 (IDH1) fanden sich bei 13 der frontalen und zehn der posterioren Gliome. Patienten mit einer IDH1- Mutation wurden als IDH1-positiv bezeichnet. Dagegen lag bei zehn der frontalen und 18 der posterioren Tumore ein IDH1-Wildtyp (IDH1-negativ) vor.

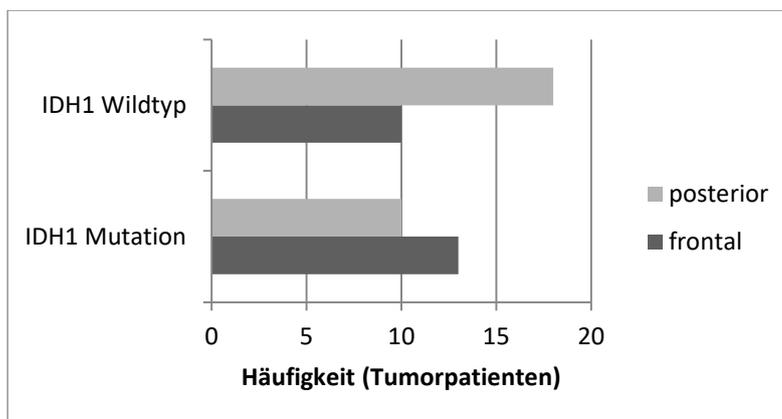


Abbildung 1: Verteilung des IDH1-Wildtyps und der IDH1-Mutation innerhalb des Patientenkollektivs.

- II. Ein LOH von 1p/19q wurde bei sechs frontalen und bei sieben posterioren Gliomen dokumentiert. In der folgenden Ausführung wurde diese Gruppe als LOH-positiv bezeichnet. Kein LOH (LOH-negativ) fand sich bei sieben frontalen und bei sieben posterioren Tumorpatienten.

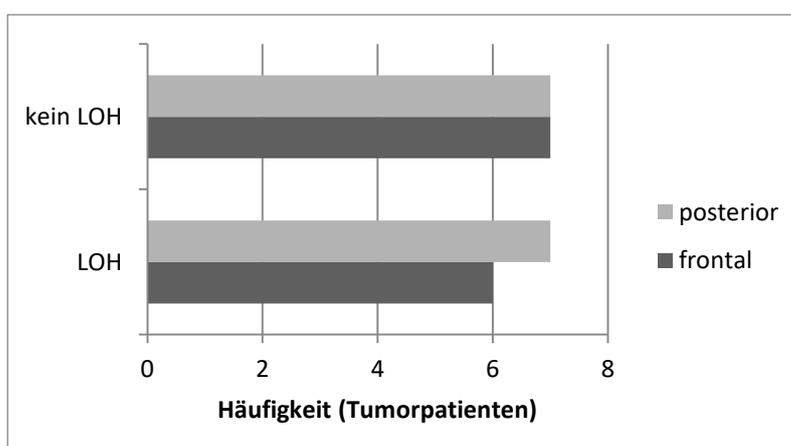


Abbildung 2: Häufigkeit der LOH innerhalb der Gruppen mit frontalen und posterioren Gliomen.

III. Bei 14 frontalen und 19 posterioren Gliomen war die prozentuale Methylierung der Methylguanin-Methyltransferase negativ. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von unter 3%. Hingegen war die Methylierung bei zwölf frontalen und zwölf posterioren Tumoren positiv. Die Verteilung der prozentualen Methylierung der in die Analyse eingegangenen Patienten ist in der Abbildung 3 ersichtlich.

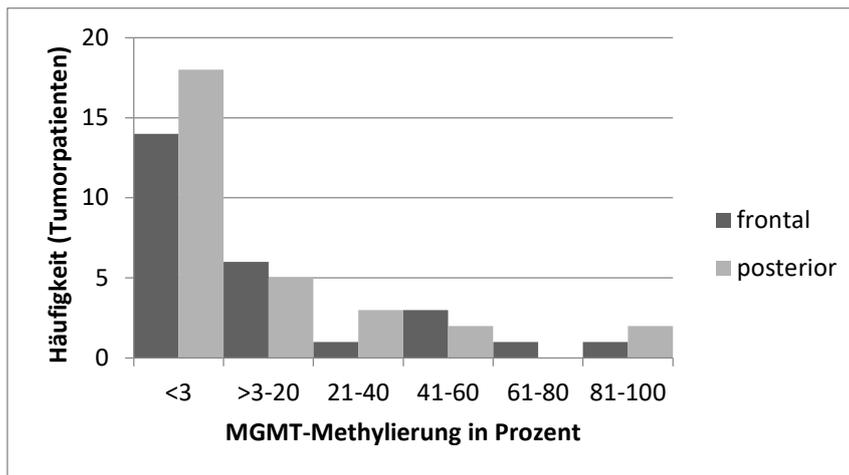


Abbildung 3: Methylierung der MGMT-Methyltransferase in Prozent innerhalb der Gruppe mit frontalen und posterioren Gliomen.

3.1.2. Kontrollgruppe

Um aussagekräftige Analysen zu ermöglichen, wurden die Patientendaten mit einer gesunden Kontrollgruppe (n=34) ohne psychiatrische und neurologische Erkrankungen in der Vorgeschichte verglichen. Das Durchschnittsalter dieser Probanden betrug 27,82 Jahre. Innerhalb des Kollektivs befanden sich 15 Männer und 19 Frauen. Die Rekrutierung erfolgte durch die psychologische Fakultät der Universität Regensburg. Da auch bei Kontrollpersonen keine Informationen über die Sprachdominanz vorlagen, wurde hier ebenfalls eine linksseitige Sprachlateralisierung entsprechend der demographischen Verteilung angenommen.

3.3. Untersuchungsablauf und Datenerhebung

Die ausgewählten Patientendatensätze wurden im Rahmen prächirurgischer Diagnostik und Operationsplanung in einem Zeitraum von Mai 2008 bis April 2016 erhoben. Vor der Untersuchung wurden Paradigma für die funktionelle Bildgebung in einem Probedurchgang solange geübt, bis der Proband in der Lage war, die jeweilige Sprachaufgabe selbstständig während der Messung durchzuführen (vgl. 3.4.).

Die Datenerhebung erfolgte bei 55 Patienten und 34 Kontrollpersonen am Bezirksklinikum Regensburg mit einem 3-Tesla-Kopfscanner der Firma Siemens (MAGNETOM Allegra, Siemens, Erlangen, Deutschland). Auf dem Rücken liegend wurde der Kopf in einer Einkanalvolumenkopfspule (1-Kanal-phased-array-Kopfspule) stabilisiert. Ein Beamer projizierte die entsprechende Sprachaufgabe in Schriftform auf eine Pergamentleinwand am Ende der MRT-Röhre. Hierfür wurde das Programm *Neurobehavioral Systems Presentation* verwendet. Über einen an der Spule befestigten Spiegel, welcher den Blick in Richtung Leinwand umlenkte, konnte der Patient die jeweilige Anweisung während der fMRT-Untersuchung sehen. Die aus geschriebenen Wörtern bestehenden Stimuli in schwarzer Schrift vor hellgrauem Hintergrund wurden in der Mitte der Leinwand präsentiert. Die Bearbeitung der Sprachaufgaben erfolgte subvokal.

Die funktionellen Bilder wurden mit einer T2*-gewichteten EPI (*Echo-Planar-Imaging*)-Sequenz akquiriert. Bei einem Kippwinkel von 90° betrug die TR 2000 ms und die TE 30 ms. Insgesamt umfasste die funktionelle Aufnahme 34 Schichten, wobei eine FoV (*Field of View*) von 192 mm sowie eine Voxelgröße von 3 x 3 x 3 mm³ gewählt wurde. Zusätzlich wurde von jedem Probanden ein T1-gewichtetes strukturelles Bild mit einer TR von 2300 ms, einer TE von 2,91 ms und einem Kippwinkel von 9° erstellt. Es wurden 160 Schichten aufgenommen, wobei die Größe des FoV 256 mm und die Voxelgröße 1 x 1 x 1 mm³ betragen.

Bei den übrigen sieben Patienten fand die Messung am Universitätsklinikum Regensburg mit einem 3-Tesla-Ganzkörperscanner der Firma Siemens (MAGNETOM Skyra; Siemens, Erlangen, Deutschland) statt. Der Patient wurde hierzu in einer 32-Kanalvolumenkopfspule (32-Kanal-phased-array-Kopfspule) stabilisiert. Die Präsentation der Stimuli erfolgte mit einem MRT-tauglichen Monitor MRS (*Old screen*), der am Kopfende der Scannerröhre angebracht wurde. Mittels justierter Spiegelbrille

an der Kopfspule konnten die Instruktionen eingesehen werden. Die jeweiligen Aufgaben wurden mit dem Programm *Neurobehavioral Systems Presentation* dargeboten. Auch hier fand die Bearbeitung subvokal statt. Die funktionellen Bilder wurden mit einer T2*-gewichteten EPI-Sequenz aufgenommen. Bei einem Kippwinkel von 90° betrug die TR 2000 ms und die TE 35 ms. Insgesamt umfasste die Aufnahme 31 Schichten mit einem FoV von 192 mm und einer Voxelgröße von 2,3 x 2,3 x 2,3 mm³. Die T1-gewichtete strukturelle Aufnahme beinhaltete eine TR von 1919 ms, eine TE von 3,67 ms sowie einen Kippwinkel von 9°. Es wurden hierbei 160 Schichten aufgenommen, wobei eine FoV von 256 mm und eine Voxelgröße von 1 x 1 x 1 mm³ verwendet wurden.

3.4. Paradigma

Zur Identifizierung sprachkritischer Gehirnstrukturen wurde ein semantisches Verbgenerierungsparadigma von insgesamt zehn Minuten und zehn Sekunden genutzt (41, 42, 144, 145), welches bereits an einer gesunden Stichprobe validiert wurde (40). Die Präsentation der jeweiligen Sprachaufgaben erfolgte im Blockdesign. Nachdem für zehn Sekunden die Instruktion dargestellt wurde, folgte eine Ruheperiode (Fixation eines schwarzen Kreuzes) von weiteren zehn Sekunden. Anschließend wurde die Verbgenerierung (VG) durchgeführt. Aufgabe des Teilnehmers war es hierbei, zu einem präsentierten Nomen innerhalb von zwei Sekunden ein semantisch assoziiertes Verb zu finden (z.B. Schule→lernen, Ohr→hören). Das Verbgenerierungsparadigma beinhaltete zusätzlich eine linguistische Kontrollbedingung auf phonologischer Ebene zur Trennung sprachessenzieller von nicht sprachkritischen Aktivierungen (40). Hierfür diente eine Silbentauschtaufgabe (SV), bei welcher sogenannte Logotome verwendet wurden. Definitionsgemäß handelt es sich hierbei um Buchstabenfolgen ohne semantischen Inhalt, welche den entsprechenden Kombinationsregeln einer Sprache folgen. Jedes dieser Logotome bestand aus vier Buchstaben in der Form Konsonant-Vokal-Konsonant-Vokal, welche der Patient innerhalb von zwei Sekunden in Gedanken vertauschen musste (bodi→dibo).

Die Verbgenerierung und die zugehörige Kontrollbedingung wurden abwechselnd präsentiert und dauerten jeweils 20 Sekunden an, so dass jeder Block aus zehn Wörtern bestand. Zwischen jeder Bedingung fand eine Fixationsperiode von zehn Sekunden statt. In der Abbildung 4 wurde der zeitliche Ablauf graphisch dargestellt. Eine Übersicht aller verwendeten Stimuli der Verbgenerierung und Kontrollbedingung befindet sich in Kapitel 8.5 und 8.6. des Anhangs.

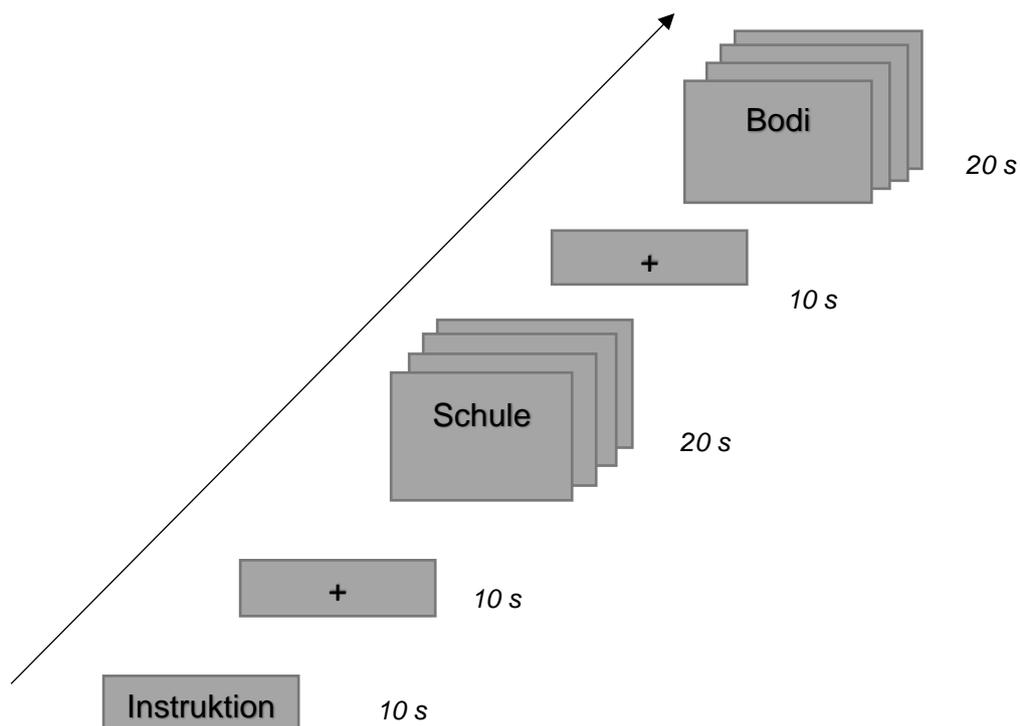


Abbildung 4: Zeitlicher Ablauf des Verbgenerierungsparadigmas mit den Bedingungen Verbgenerierung (VG) und Silbentauschen (SV).

3.5. Datenanalyse

Die Auswertung der funktionellen Daten der Patienten- und Kontrollgruppe erfolgte mit der auf Matlab basierten Software *Statistical Parametric Mapping 12* (SPM12, Wellcome Department of Cognitive Neurology London, UK; MATLAB R2016a, Mathworks, Sherborn, MA) (146).

3.5.1. Vorverarbeitung der funktionellen Daten

Die *Bewegungskorrektur* diente der Detektion und Eliminierung von Kopfbewegungsartefakten der funktionellen T2-Bilder, da große Bewegungen die Qualität der Daten massiv beeinträchtigen (45). Hierfür wurde das erste Bild der EPI-Zeitreihe als Referenz bestimmt, an das alle gemessenen Volumina per Translation und Rotation angepasst wurden (147, 148). Diese funktionellen T2-Bilder wurden in der nachfolgenden *Koregistrierung* mit dem entsprechenden strukturellen T1-Bild räumlich abgeglichen und Verschiebungen mittels *rigid-body-transformation* beseitigt. Es folgte eine *Segmentierung* der grauen und weißen Substanz sowie eine *Normalisierung*, welche den Vergleich interindividueller Daten in der Gruppenauswertung ermöglichte. Da sich jedes menschliche Gehirn in der Position der einzelnen Voxel und somit der Lage bestimmter anatomischer Strukturen unterscheidet, wurden die anatomischen Bilder durch eine *non-rigid-Transformation* an das MNI-Standardgehirn „ICBM 152“ angeglichen. Dieses wurde auf Basis von 152 Gehirnen vom Montreal Neurological Institute (MNI) erstellt (149). Im letzten Schritt fand eine räumliche Glättung (*Smoothing*) der funktionellen Bilder statt, um artefaktreiche Rauschanteile herauszufiltern (45). Diesbezüglich wurde eine isotrope Gaußfunktion (Gaussian Kernel) mit einer Filtergröße FWHM von 8 mm verwendet.

3.5.2. Statistische Analysen von fMRT Zeitreihen

3.5.2.1. Whole-brain-Analyse

Nach der Vorverarbeitung folgte eine interferenzstatistische Analyse basierend auf dem Allgemeinen Linearen Modell (ALM), um diejenigen Hirnregionen zu detektieren, die bei den Verbgenerierungsaufgaben eine besonders starke Aktivierung aufwiesen (45). Für die Anwendung des ALM wurde eine Designmatrix erstellt, welche sich aus Regressoren für die Verbgenerierung (VG) und das Silbentauschen (SV) zusammensetzte. Überdies ging als weiterer Regressor das Ausmaß der jeweiligen Kopfbewegungen der Patienten mit ein. Im Anschluss wurde die *Boxcar-Modellfunktion* von jeder Bedingung mit der erwarteten Durchblutungsreaktion (hrf) gefaltet und die Amplitude des Zeitverlaufes (β -Gewicht) anhand der Daten geschätzt (150). Die passive Fixationsperiode wurde nicht explizit modelliert, sondern in der

impliziten Baseline (BL) berücksichtigt. Um die β -Gewichte zu vergleichen, erfolgte für jedes einzelne Voxel eine Berechnung des t-Tests.

Darüber hinaus wurden in einer *second-level Random Effects Analyse* die Daten aller Patienten und Probanden integriert und auf die Gesamtpopulation generalisiert. Auf diese Weise konnten Aussagen über die gefundene Hirnaktivierung im Allgemeinen getroffen werden. Die Grundlage der Auswertung bildeten berechnete Kontrasteffekte. Diese gingen als abhängige Variable in die Gruppenanalyse ein und ermöglichten eine statistische Darstellung der Unterschiede in der Grundgesamtheit.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei der Betrachtung der Verbgenerierung im Vergleich zur passiven Fixation ein Signifikanzniveau von $p < 0.001$ (unkorrigiert) auf Voxel Ebene und von $p_{FWE} = 0,05$ auf Clusterebene festgelegt. Berücksichtigung fanden ausschließlich Cluster mit einer Größe von mindestens 10 Voxel. Diese Forderung sollte vermeiden, dass es durch wenige und eventuell trotz Signifikanzprüfung falsch positive Voxel zu einem nicht aussagekräftigen Ergebnis kommt. Konnte auf diesem Niveau keine Signifikanz ermittelt werden, wurde der T-Wert der Voxel Ebene auf 2,5 herabgesetzt. Da durch den Tumor induzierte hämodynamische Veränderungen zu Artefakten innerhalb des BOLD-Signals führen können (151–153), wurden mittels Maskierung der rechten Hemisphäre (*small volume correction*) ausschließlich Voxel dieser Hirnhälfte berücksichtigt. Somit konnte sichergestellt werden, dass weder substantiell noch funktionell geschädigtes Gewebe in die Auswertung mit eingingen. In Tabelle 5 sind alle durchgeführten ein- und zweiseitigen t-Tests ersichtlich.

Die Visualisierung der aufgabenbezogenen Hirnaktivität erfolgt durch Überlagerung auf ein in SPM enthaltenes strukturelles Standardgehirn. Hierfür wurden einzelne Voxel entsprechend ihres Signifikanzniveaus farblich codiert. Voxel mit hohem Signifikanzniveau wurden gelb, mit geringem rot dargestellt. Die präzise anatomische Klassifikation der aktivierten Gehirnareale erfolgte mit der Matlab basierten Software *xjview* auf der Basis des Anatomic Automatic Labeling (AAL)–Atlases (154).

Tabelle 5: Übersicht über alle ein- und zweiseitigen t-Tests bei der whole-brain Analyse.

Tumorlokalisation		
<i>Einseitige t-Tests</i>	Kontrollgruppe	
	Frontale Gruppe	
	Anterior-temporale Gruppe	
	Posterior-temporale Gruppe	
	Posteriore Gruppe	
<i>Zweiseitige t-Tests</i>	Frontale Gruppe	> Kontrollgruppe
	Anterior-temporale Gruppe	> Kontrollgruppe
	Posterior-temporale Gruppe	> Kontrollgruppe
	Posteriore Gruppe	> Kontrollgruppe
	Frontale Gruppe	> Anterior-temporale Gruppe
	Frontale Gruppe	< Anterior-temporale Gruppe
	Frontale Gruppe	> Posterior-temporale Gruppe
	Frontale Gruppe	< Posterior-temporale Gruppe
	Anterior-temporale Gruppe	> Posterior-temporale Gruppe
	Anterior-temporale Gruppe	< Posterior-temporale Gruppe
	Frontale Gruppe	> Posteriore Gruppe
	Frontale Gruppe	< Posteriore Gruppe
	IDH1	
<i>Einseitige t-Tests</i>	Gruppe mit IDH1 Mutation	
	Gruppe mit IDH1 Wildtyp	
<i>Zweiseitige t-Tests</i>	Gruppe mit IDH1 Mutation	> Gruppe mit IDH1 Wildtyp
	Gruppe mit IDH1 Mutation	< Gruppe mit IDH1 Wildtyp
LOH		
<i>Einseitige t-Tests</i>	Gruppe mit LOH	
	Gruppe ohne LOH	
<i>Zweiseitige t-Tests</i>	Gruppe mit LOH	> Gruppe ohne LOH
	Gruppe mit LOH	< Gruppe ohne LOH
MGMT		
<i>Einseitige t-Tests</i>	MGMT-negative Patienten	
	MGMT-positive Patienten	
<i>Zweiseitige t-Tests</i>	MGMT-negative Patienten	> MGMT-positive Patienten
	MGMT-negative Patienten	< MGMT-positive Patienten

3.5.2.2. Region-of-interests (ROI) - Analyse

Zur weiteren Auswertung der fMRT-Daten wurden sechs sprachkritische *Region of Interests* (ROI) je Hemisphäre anhand des AAL-Atlas definiert (154, 155). Zu diesen zählten drei frontale Areale, die sich aus den Substrukturen des inferioren frontalen Gyrus (Pars orbitalis, opercularis und triangularis) zusammensetzen. Hinzu kamen drei posteriore Gebiete bestehend aus dem superioren temporalen Gyrus, dem Gyrus angularis und dem Gyrus supramarginalis (vgl. Abbildung 5).

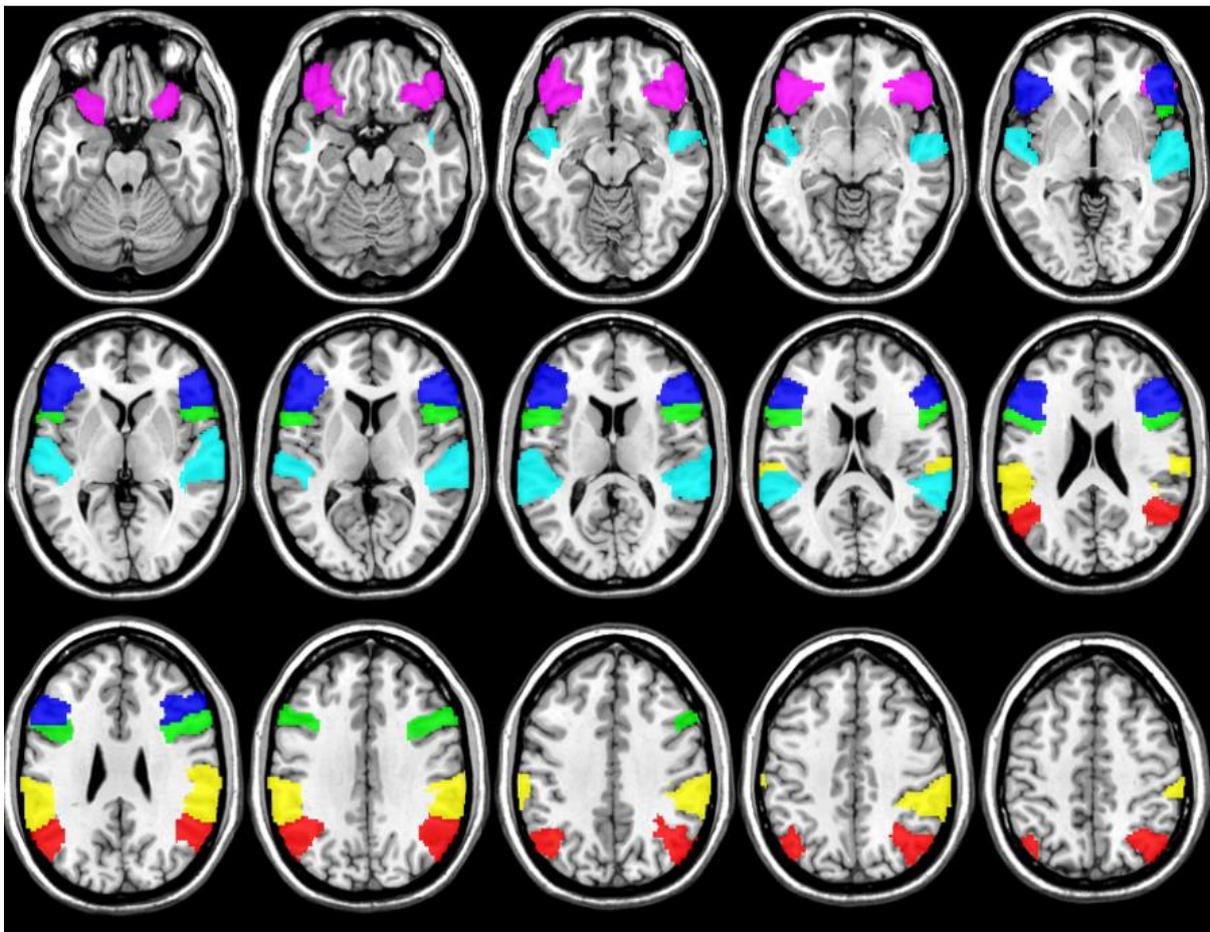


Abbildung 5: Die für die Bildung der ROIs verwendeten Strukturen, wie sie durch den AAL-Atlas definiert sind. Grün: Gyrus frontalis inferior, Pars opercularis; Violett: Gyrus frontalis inferior, Pars orbitalis; Blau: Gyrus frontalis inferior, Pars triangularis; Cyanblau: superiorer temporaler Gyrus; Rot: Gyrus angularis; Gelb: Gyrus supramarginalis.

Für jeden Patienten und Probanden wurde eine ROI-Analyse zur Bestimmung der Aktivität innerhalb der standardisierten Areale durchgeführt. Bei den gesunden Kontrollpersonen fanden alle rechts- und linksseitigen ROIs in der weiteren Auswertung Berücksichtigung. Dagegen wurden bei den Patientengruppen diejenigen ROIs von der Analyse ausgeschlossen, die sich mit der Lokalisation des Tumors überschneiden. Somit konnte verhindert werden, dass geschädigtes Gewebe in die weitere Auswertung mit einging. Demzufolge wurde bei der frontalen Patientengruppe neben allen sechs rechtsseitigen Regionen nur der superiore temporale Gyrus, der Gyrus angularis und der Gyrus supramarginalis innerhalb der linken Hemisphäre beachtet. Bei der anterior-temporalen Gruppe wurden die sechs rechtsseitigen ROIs, der linke Gyrus frontalis, angularis sowie supramarginalis in die weitere Analyse inkludiert. Des Weiteren gingen bei der posterior-temporalen Gruppe die sechs rechtsseitigen Areale, der linke Gyrus frontalis und der linke superiore temporale Gyrus mit ein.

Zur Bestimmung der Aktivität der verschiedenen ROIs schloss sich eine Berechnung der prozentualen Signalintensitätsänderungen (*%-signal change*) für die Verbgenerierung mit Hilfe der in SPM implementierten Toolbox *MarsBar* an. Anschließend wurden für die verschiedenen Gruppenvergleiche (vgl. Tabelle 6) t-Tests für unabhängige Stichproben mit dem Statistikprogramm SPSS 23 (IBM, SPSS Statistics, Amonk, NY) durchgeführt. Für die jeweiligen t-Tests wurde der Levene-Test auf Varianzgleichheit angewendet und bei signifikanten Ergebnissen die entsprechenden korrigierten p-Werte ausgewählt. Zusätzlich erfolgte mit SPSS eine Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen der MGMT-Methylierung in Prozent und dem Grad der Aktivierung innerhalb der jeweiligen ROIs. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

Tabelle 6: Mittelwertsvergleiche der unabhängigen Stichproben in SPSS.

Gruppe 1		Gruppe 2
Mittelwertsvergleiche der Patientengruppen in Abhängigkeit der Tumorlokalisation		
Frontale Gruppe	vs.	Kontrollgruppe
Anterior-temporale Gruppe	vs.	Kontrollgruppe
Anterior-posteriore Gruppe	vs.	Kontrollgruppe
Frontale Gruppe	vs.	Anterior-temporale Gruppe
Frontale Gruppe	vs.	Posterior-temporale Gruppe
Anterior-temporale Gruppe	vs.	Posterior-temporale Gruppe
Mittelwertsvergleiche der Patientengruppen in Abhängigkeit von IDH1		
IDH1 Mutation, frontale Gruppe	vs.	Kontrollgruppe
IDH1 Wildtyp, frontale Gruppe	vs.	Kontrollgruppe
IDH1 Mutation, posteriore Gruppe	vs.	Kontrollgruppe
IDH1 Wildtyp, posteriore Gruppe	vs.	Kontrollgruppe
IDH1 Mutation, frontale Gruppe	vs.	IDH1 Wildtyp, frontale Gruppe
IDH1 Mutation, posteriore Gruppe	vs.	IDH1 Wildtyp, posteriore Gruppe
IDH1 Mutation, frontale Gruppe	vs.	IDH1 Mutation, posteriore Gruppe
IDH1 Wildtyp, frontale Gruppe	vs.	IDH1 Wildtyp, posteriore Gruppe
Mittelwertsvergleiche der Patientengruppen in Abhängigkeit von LOH		
LOH, frontale Gruppe	vs.	Kontrollgruppe
kein LOH, frontale Gruppe	vs.	Kontrollgruppe
LOH, posteriore Gruppe	vs.	Kontrollgruppe
kein LOH, posteriore Gruppe	vs.	Kontrollgruppe
LOH, frontale Gruppe	vs.	kein LOH, frontale Gruppe
LOH, posteriore Gruppe	vs.	kein LOH, posteriore Gruppe
LOH, frontale Gruppe	vs.	LOH, posteriore Gruppe
kein LOH, frontale Gruppe	vs.	kein LOH, posteriore Gruppe
Mittelwertsvergleiche der Patientengruppen in Abhängigkeit von MGMT		
MGMT-positiv, frontale Gruppe	vs.	Kontrollgruppe
MGMT-negativ, frontale Gruppe	vs.	Kontrollgruppe
MGMT-positiv, posteriore Gruppe	vs.	Kontrollgruppe
MGMT-negativ, posteriore Gruppe	vs.	Kontrollgruppe
MGMT-positiv, frontale Gruppe	vs.	MGMT-negativ, frontale Gruppe
MGMT-positiv, posteriore Gruppe	vs.	MGMT-negativ, posteriore Gruppe
MGMT-positiv, frontale Gruppe	vs.	MGMT-positiv, posteriore Gruppe
MGMT-negativ, frontale Gruppe	vs.	MGMT-negativ, posteriore Gruppe

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse der *whole-brain*-Analyse

Da für die Gruppenanalyse der linksseitigen Tumorpatienten ausschließlich Voxel innerhalb der rechten Hemisphäre berücksichtigt wurden, beziehen sich die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse auf die rechte Gehirnhälfte. Lediglich bei rechtsseitigen Aktivierungen, die direkt an die Fissura longitudinalis cerebri grenzten, wurde eine zusätzliche Beteiligung der linken Hemisphäre angenommen.

4.1.1. Aktivierte Areale je nach Tumorlokalisation

Aktivierte Areale der frontalen Gruppe

Bei der frontalen Gruppe fand sich bei der Betrachtung der Verbgenerierung im Vergleich zur passiven Fixation eine beidseitige Aktivierung des supplementär-motorischen Kortex. Überdies zeigten sich im rechten frontalen Kortex aktivierte Areale. Diese umfassten den mittleren und inferioren frontalen Gyrus (Pars orbitalis, opercularis und triangularis). Die Region erstreckte sich bis in den insulären Kortex und in den Gyrus prä- sowie postzentralis. Des Weiteren wurden das Putamen und das mittlere Cingulum erregt. (vgl. Abbildung 6 und Tabelle 7 im Anhang; $p < 0,001$; $T = 3,177$)

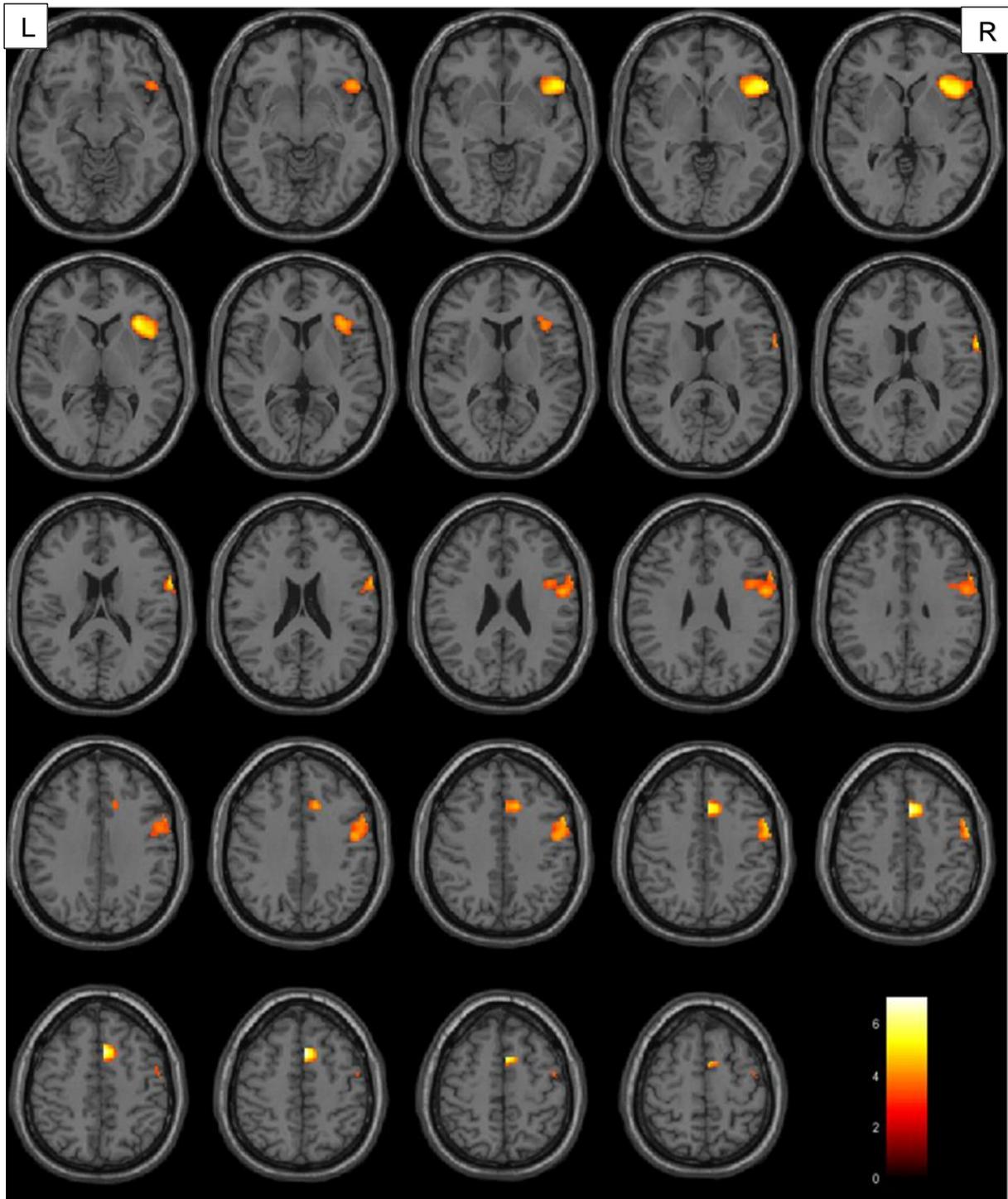


Abbildung 6: Aktivierungsmuster für die frontale Gruppe innerhalb der rechten Hemisphäre ($p < 0,001$; $T = 3,177$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.

Aktiviere Areal der anterior-temporalen Gruppe

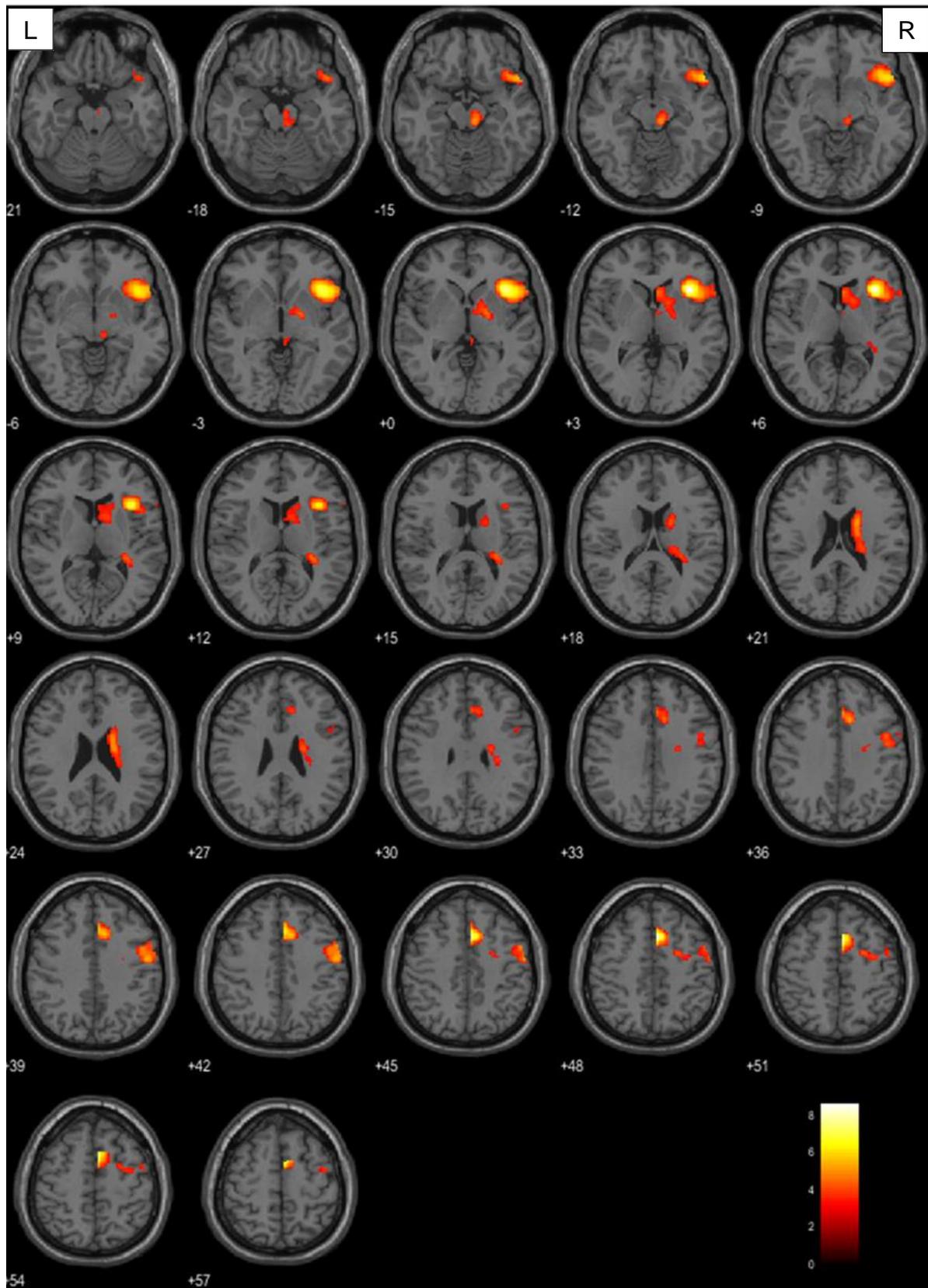


Abbildung 7: Aktivierungsmuster für die anterior temporale Gruppe innerhalb der rechten Hemisphäre ($p < 0,001$; $T = 3,177$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.

Bei der anterior-temporalen Gruppe resultierte die Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation in einer beidseitigen Aktivierung des supplementär-motorischen Kortex und des mittleren Cingulums. Darüber hinaus errechnete sich ein verstärktes Signal im anterioren Anteil des rechten Cingulums und im rechten superioren Temporalpol. Innerhalb der rechten Hemisphäre zeigten sich ausgeprägte Aktivierungen im Frontallappen, welche den superioren, mittleren und inferioren (Pars orbitalis, opercularis und triangularis) frontalen Gyrus umfassten. Die Häufung aktivierter Voxel erstreckte sich im inferioren Bereich bis zum insulären Kortex und Putamen. Das mittlere und superiore Gebiet dehnte sich bis zum Gyrus präzentralis aus. Überdies wurden in der anterior-temporalen Gruppe auch in anderen Bereichen der Basalganglien Signifikanzen ermittelt. Diese umfassten den Nucleus caudatus und das Pallidum. Subkortikal kamen die Substantia nigra, der Thalamus und der Nucleus ruber hinzu. (vgl. Abbildung 7 und Tabelle 8 im Anhang; $p < 0,001$; $T = 3,177$)

Aktivierte Areale der posterior-temporalen Gruppe

Für die posterior-temporale Gruppe resultierte die Verbgenerierung im Vergleich zur Baseline in einem ausgeprägten parieto-okzipitalen Aktivierungsmuster. Dieses schloss den mittleren und superioren okzipitalen Gyrus sowie den inferioren und superioren parietalen Gyrus mit ein. Frontal gelegen zeigte sich Aktivität im inferioren (Pars orbitalis, opercularis, triangularis) und mittleren frontalen Gyrus. Ferner fand sich eine Häufung signifikanter Voxel im insulären Kortex, im Gyrus angularis und präzentralis. (vgl. Abbildung 8 und Tabelle 9 im Anhang; $p < 0,001$; $T = 3,177$)

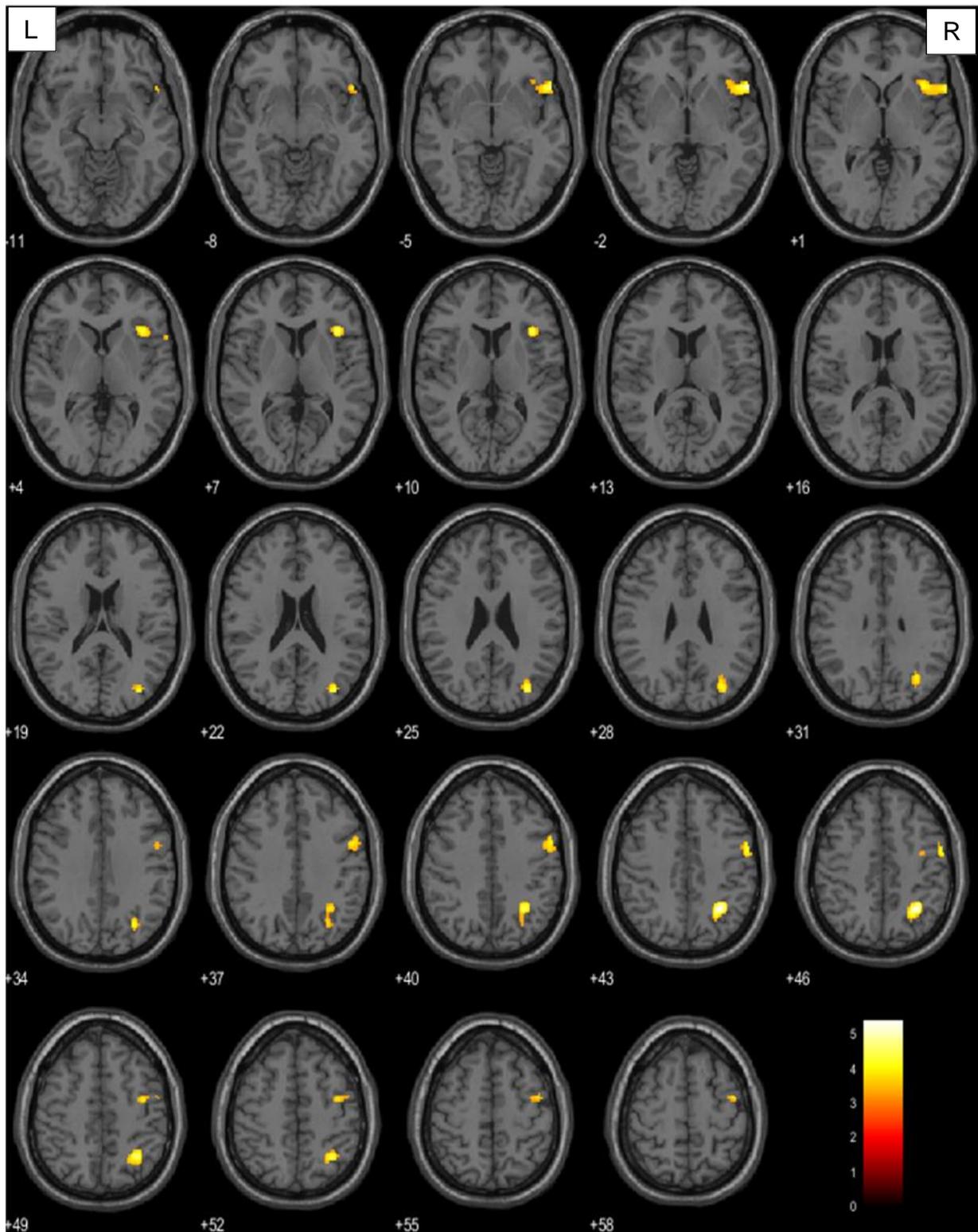


Abbildung 8: Aktivierungsmuster für die posterior-temporale Gruppe innerhalb der rechten Hemisphäre ($p < 0,001$; $T = 3,177$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.

Aktiviere Aree der gesunden Kontrollgruppe

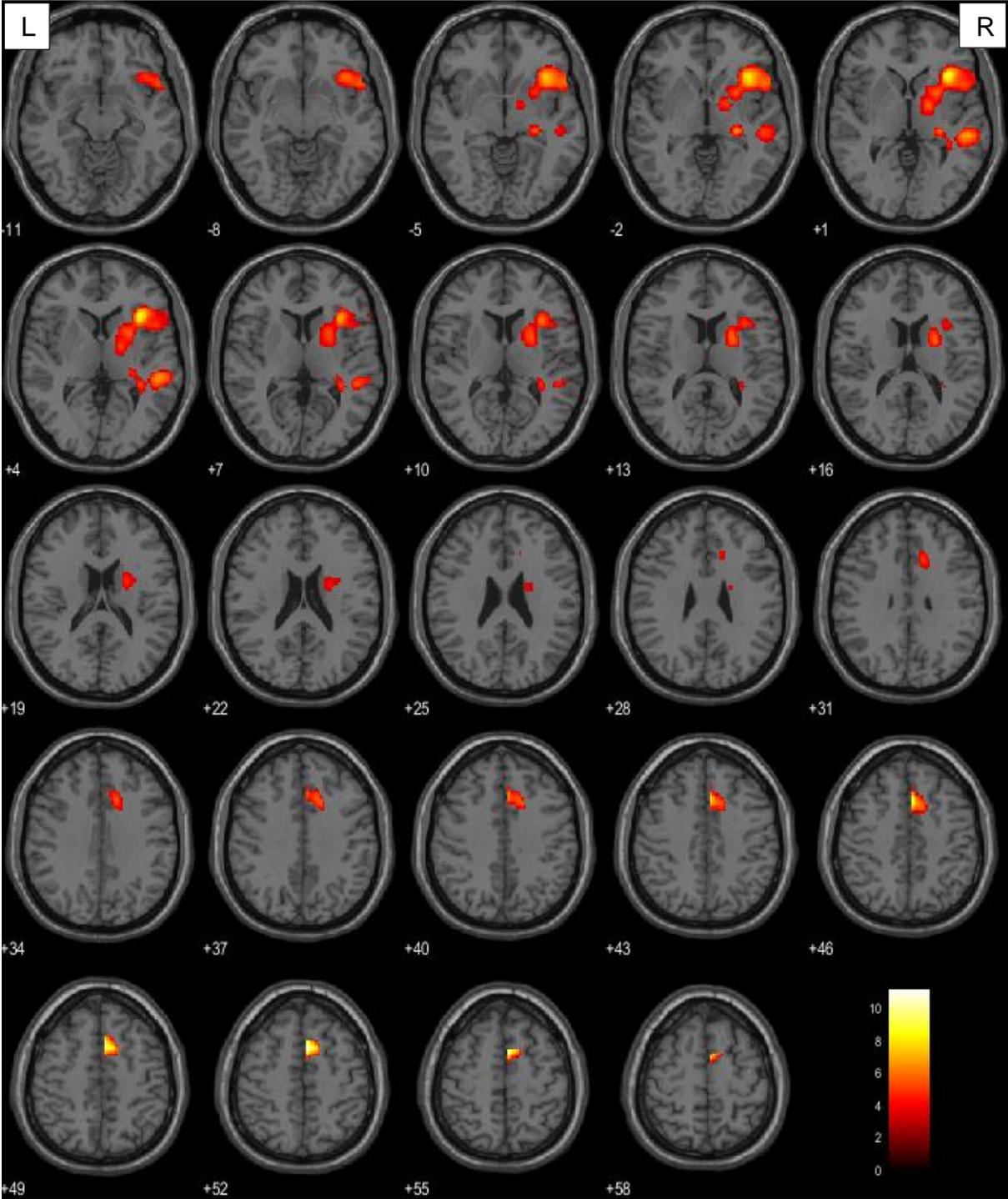


Abbildung 9: Aktivierungsmuster der gesunden Kontrollprobanden innerhalb der rechten Hemisphäre ($p < 0,001$; $T = 3,177$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.

Innerhalb der Kontrollgruppe wurden bei der Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation beidseitige Aktivierungen des supplementär-motorischen Kortex und des medialen Anteils des superioren frontalen Gyrus errechnet. Überdies fanden sich auch im rechten Temporallappen erregte Areale. Diese deckten Bereiche des superioren und mittleren temporalen Gyrus und des superioren Temporalpols ab. Frontal gelegen zeigte sich ein starkes Signal im inferioren frontalen Gyrus in allen drei Substrukturen (Pars orbitalis, opercularis, triangularis). Des Weiteren wurde subkortikal das anteriore und mittlere Cingulum, der Nucleus caudatus und der insulären Kortex aktiviert. Hinzu kamen Putamen, Pallidum, Hippocampus sowie Thalamus. (vgl. Abbildung 9 und Tabelle 10 im Anhang; $p < 0,001$, $T = 3,177$)

Aktiviere Areale der posterioren Gruppe im Vergleich zu Kontrollpersonen

Da die Mittelwertsvergleiche der frontalen, anterior- und posterior-temporalen Gruppe im Kontrast zu den Kontrollpersonen keine signifikanten Aktivitätsunterschiede zeigten, wurde die anterior- und posterior-temporale Gruppe zusammengefasst und mit den gesunden Probanden verglichen. Hieraus ergaben sich rechtsseitige Mehraktivierungen bei den Patienten mit in Tabelle 11 des Anhangs aufgeführten Clustern. Parieto-okzipital wurde ein stärkeres Signal detektiert, welches den mittleren und superioren okzipitalen Gyrus, den inferioren und superioren parietalen Gyrus sowie den Gyrus angularis umfasste. Die Erregung im frontalen Kortex zeigte sich im inferioren frontalen Gyrus (Pars orbitalis, opercularis, triangularis) mit Beteiligung des insulären Kortex. Demgegenüber wurde eine Häufung signifikanter Voxel im mittleren sowie superioren frontalen Gyrus errechnet. Ferner fanden sich Mehraktivierungen im Gyrus präzentralis und im Nucleus caudatus. (vgl. Abbildung 10 und Tabelle 11 im Anhang; $p < 0,001$; $T = 3,177$)

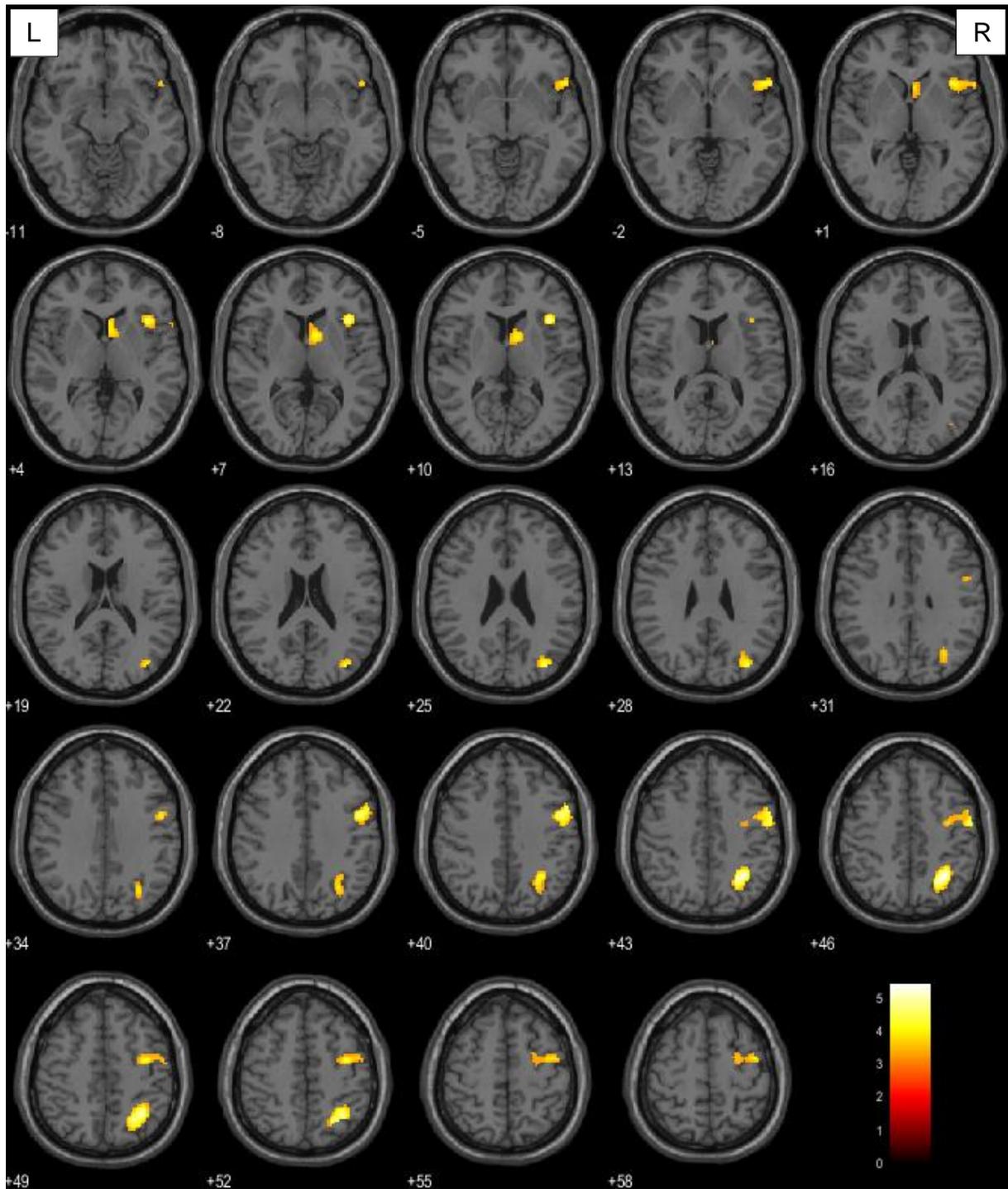


Abbildung 10: Aktivierungsmuster der posterioren Gruppe innerhalb der rechten Hemisphäre ($p < 0,001$; $T = 3,177$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.

Für alle übrigen Vergleiche innerhalb der Gruppenanalyse (siehe Tabelle 5) ergaben sich bezüglich der Tumorlokalisation auch nach Reduzieren des T-Wertes auf 2,5 keine signifikanten Aktivierungen.

4.1.2. Aktivierte Areale in Abhängigkeit von Tumormarkern

Aktivierte Areale bei Patienten mit Mutation der Isocitratdehydrogenase 1 (IDH1)

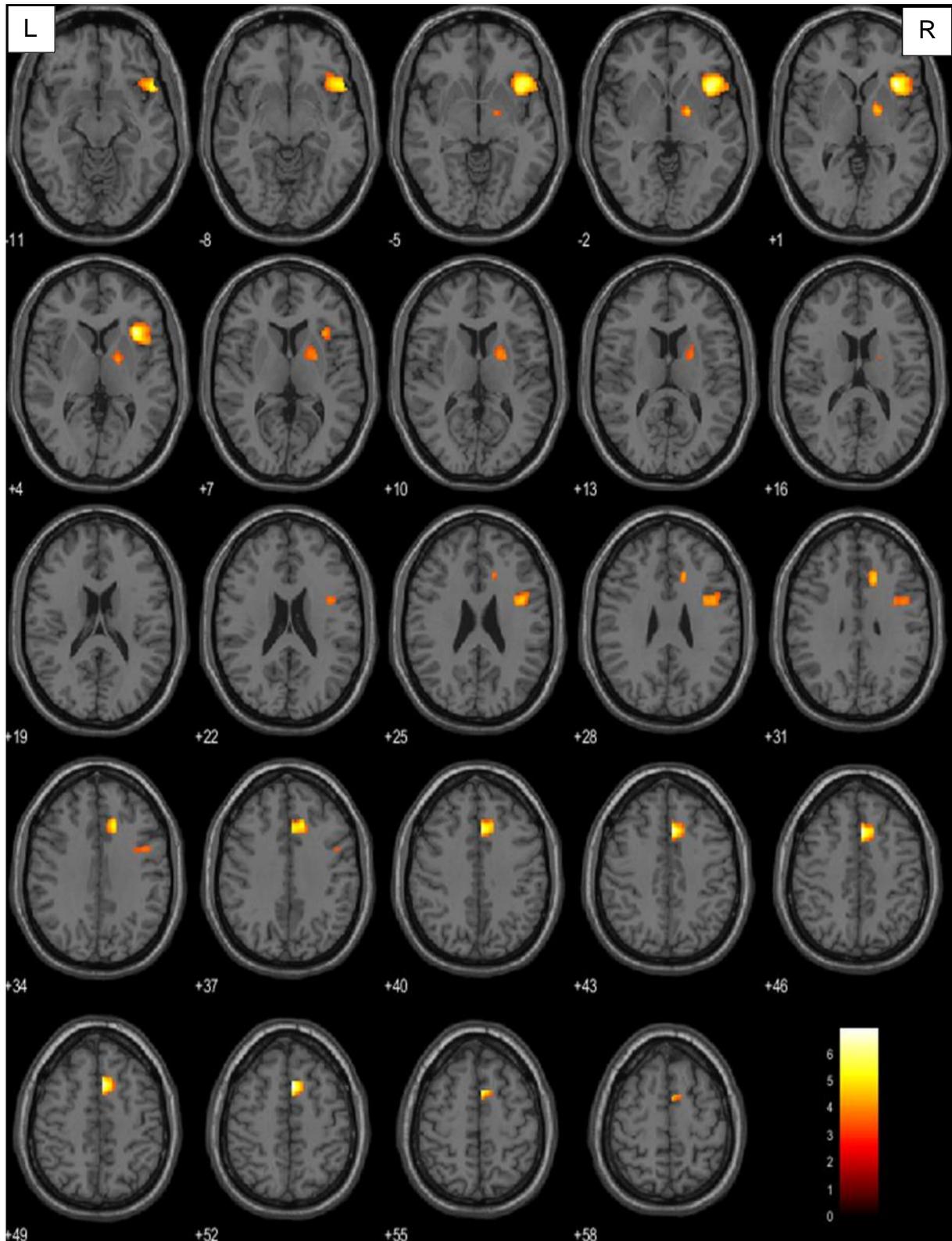


Abbildung 11: Aktivierungsmuster der Patienten mit IDH1-Mutation innerhalb der rechten Hemisphäre ($p < 0,001$; $T = 3,265$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.

Innerhalb der Patientengruppe mit IDH1 Mutation zeigten sich beidseitige Erregungsmuster innerhalb des supplementär-motorischen Kortex und des superioren frontalen Gyrus. Im Frontallappen wurde zudem eine signifikante Häufung aktivierter Voxel ermittelt, die den inferioren frontalen Gyrus (Pars orbitalis, opercularis, triangularis) und den Gyrus präzentralis umfasste. Temporal gelegen kam Aktivität im superioren Temporalpol hinzu. Ferner wurden subokzipitale Erregungen im anterioren und mittleren Cingulum, im Nucleus caudatus, in der Insula, im Thalamus sowie im Putamen und Pallidum berechnet. (vgl. Abbildung 11 und Tabelle 12 im Anhang; $p < 0,001$; $T = 3,265$)

Aktivierte Areale bei Patienten ohne Mutation der Isocitratdehydrogenase 1 (IDH1)

Bei Patienten mit einem IDH1-Wildtyp resultierte die Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation in einer beidseitigen Aktivierung des supplementär-motorischen Kortex und des superioren frontalen Gyrus. Obendrein fanden sich innerhalb des rechten Frontallappens Areale, bei denen die Patienten ohne IDH1 Mutation eine ausgeprägte Erregung zeigten. Diese deckten Bereiche des inferioren (Pars orbitalis, opercularis, triangularis), mittleren und superioren frontalen Gyrus ab, welche sich bis zur Insula und zum Gyrus prä- sowie postzentralis erstreckten. Temporo-okzipital zeigte sich ein weiteres ausgeprägtes Aktivierungsmuster. Dieses umfasste neben dem mittleren und superioren okzipitalen Gyrus auch den inferioren und mittleren temporalen Gyrus sowie den fusiformen Gyrus. Parietal gelegen kamen der inferiore und superiore parietale Gyrus sowie der Gyrus angularis hinzu. Ferner fanden sich subokzipitale Gebiete mit signifikanter Aktivität, welche das mittlere Cingulum und den Hippocampus umfassten. (vgl. Abbildung 12 und Tabelle 13 im Anhang; $p < 0,001$; $T = 3,265$)

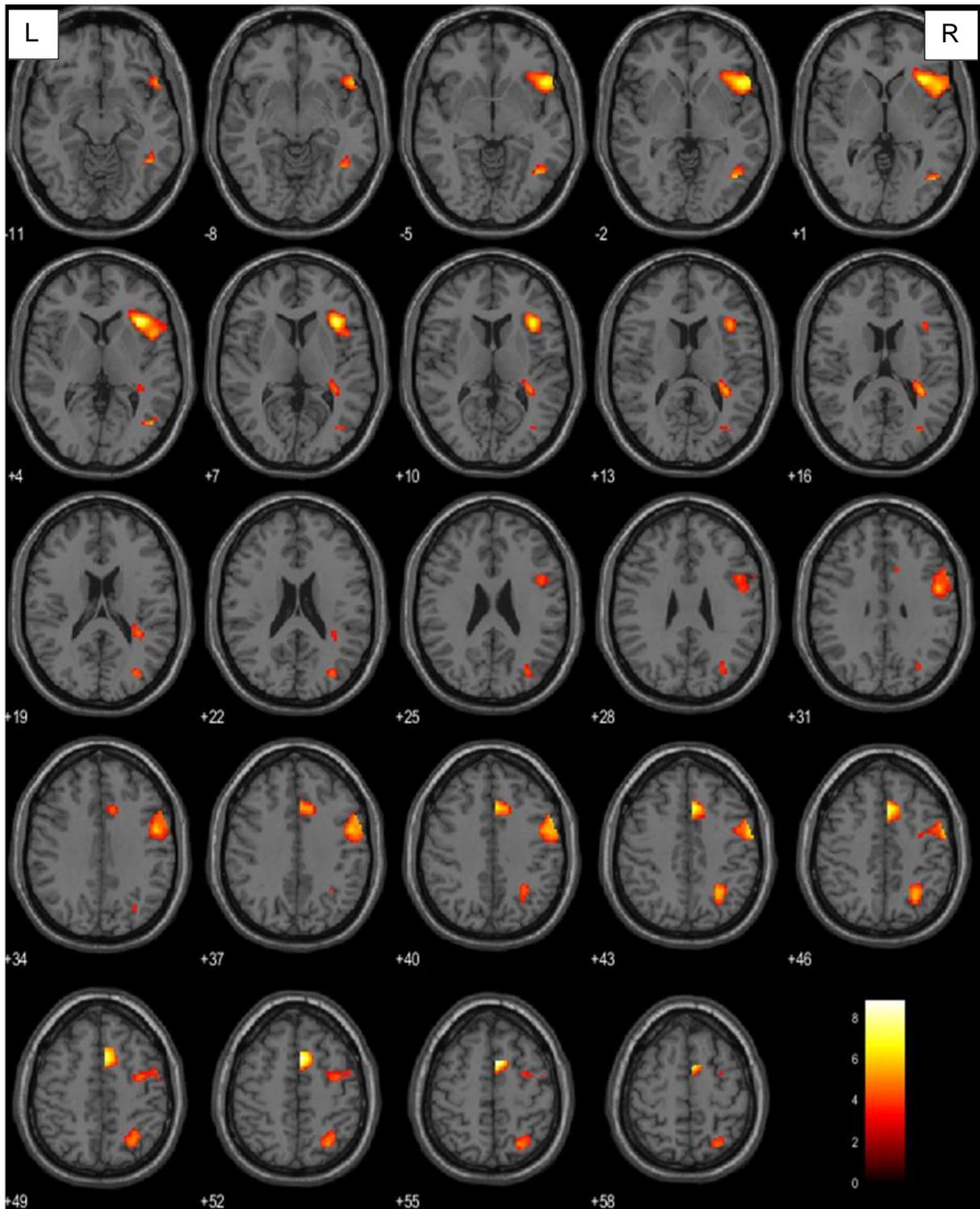


Abbildung 12: Aktivierungsmuster der Patienten mit IDH1-Wildtyp innerhalb der rechten Hemisphäre ($p < 0,001$; $T = 3,265$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.

Aktiviere Areale bei Patienten ohne Loss of Heterozygosity (LOH)

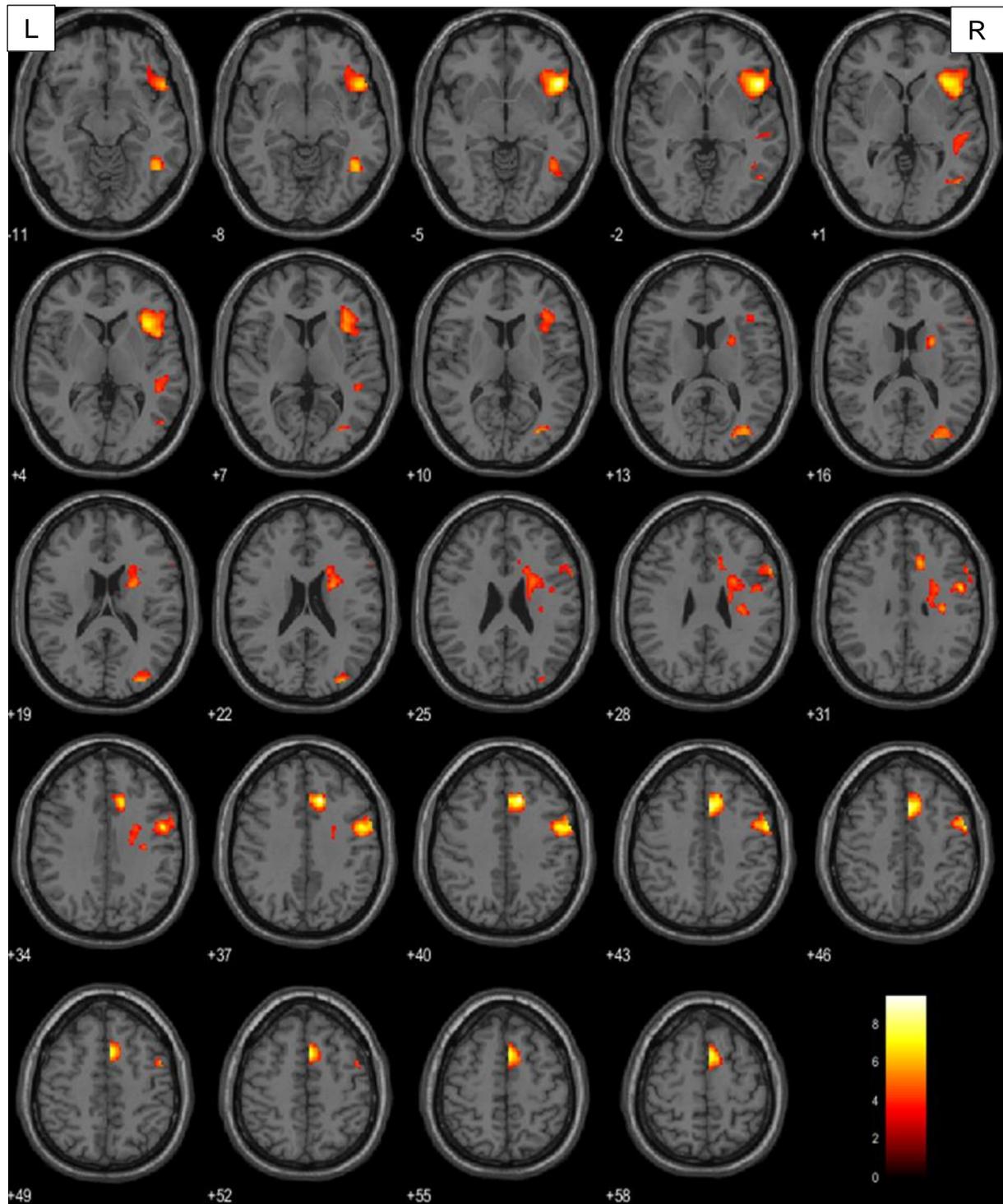


Abbildung 13: Aktivierungsmuster für Patienten, die kein LOH aufwiesen, innerhalb der rechten Hemisphäre ($p < 0,001$; $T = 3,450$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.

Bei allen Patienten ohne LOH zeigte die Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation signifikante Aktivitätsunterschiede im rechten Frontallappen. Diese umfassten den mittleren und inferioren frontalen Gyrus mit seinen Substrukturen Pars orbitalis, opercularis und triangularis. Hinzu kam der mediale Anteil des superioren frontalen Gyrus, der gemeinsam mit dem supplementär-motorischen Kortex beidseitig erregt wurde. Temporal gelegen wurden rechtsseitige Aktivierungen im inferioren, mittleren und superioren temporalen Gyrus sowie im superioren Temporalpol errechnet. Auch im Okzipitallappen befand sich eine Häufung signifikanter Voxel. Diese umfasste den mittleren und superioren okzipitalen Gyrus. Fernerhin zeigte sich verstärkte Aktivität im fusiformen Gyrus, im Gyrus prä- und postcentralis, in der calcarinischen Fissur, im mittleren sowie anterioren Cingulum, im Lobus caudatus und in der Insula. (vgl. Tabelle 14 im Anhang; $p < 0,001$; $T = 3,450$)

Aktivierte Areale bei Patienten mit LOH im Vergleich zu Patienten ohne LOH

Da für den Gruppenvergleich zwischen Patienten mit und ohne LOH keine signifikanten Ergebnisse bei $p < 0,001$ resultierten, wurde der T-Wert der Voxelebene auf 2,5 herabgesetzt. Für diesen Vergleich zeigte die Verbgenerierung im Kontrast zur Baseline ein Aktivierungscluster im rechten Frontallappen. Dieses umfasste Bereiche des inferioren (Pars triangularis und orbitalis), superioren und mittleren frontalen Gyrus und erstreckte sich bis in den insulären Kortex. (vgl. Tabelle 15 im Anhang; $p = 0,010$; $T = 2,5$)

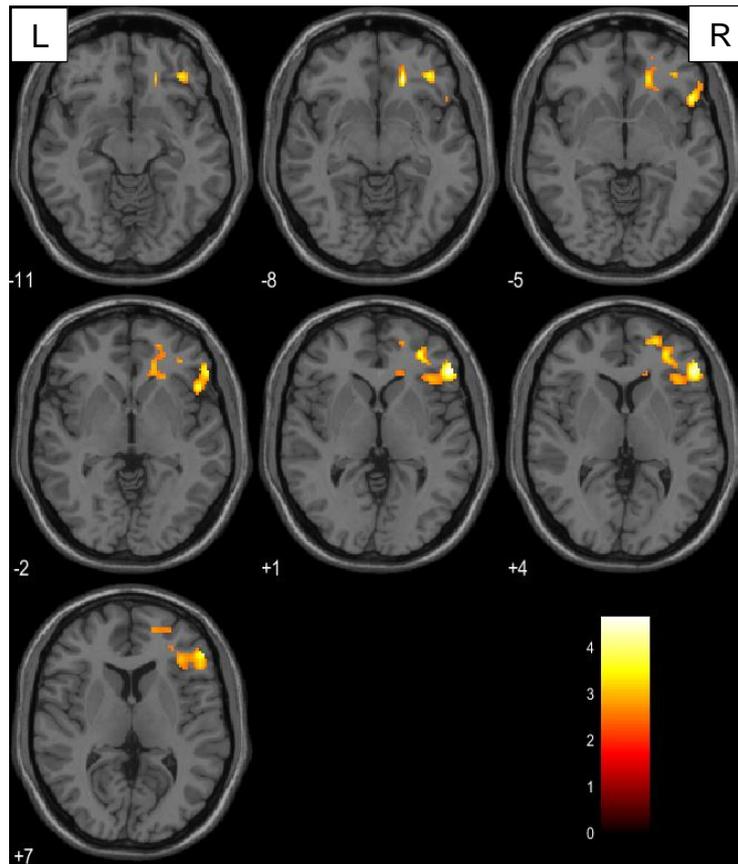


Abbildung 14: Aktivierungsmuster für den Gruppenvergleich [kein LOH > LOH] innerhalb der rechten Hemisphäre ($p=0,010$; $T=2,5$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.

Aktivierte Areale bei Patienten mit negativer Methylguanin-Methyltransferase (MGMT)

Bei Patienten mit negativer MGMT aktivierte die Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation ein sehr ausgeprägtes Cluster. Dieses umschloss beidseitig das mittlere Cingulum, den supplementär-motorischen Kortex und den superioren frontalen Gyrus. Im frontalen Kortex wurde innerhalb der rechten Hemisphäre eine Erregung im inferioren (Pars orbitalis, opercularis, triangularis) und mittleren frontalen Gyrus ermittelt. Überdies fanden sich auch im temporalen Kortex Areale, in denen die MGMT-negativen Tumorpatienten Aktivität zeigten. Diese deckten neben Bereichen des inferioren, mittleren und superioren temporalen Gyrus den superioren Temporalpol mit ab. Parieto-okzipital resultierten signifikante Ergebnisse innerhalb des mittleren und superioren okzipitalen Gyrus. Hinzu kamen Aktivierungen des inferioren und

superioren parietalen Gyrus sowie des Gyrus angularis. Ebenfalls rechtsseitig wurde der prä- und postzentrale Gyrus, die Insula, der Nucleus caudatus, das Putamen, der fusiforme Gyrus, das Operculum, der Thalamus und der anteriore Anteil des Cingulums erregt. (vgl. Abbildung 15 und Tabelle 16 im Anhang; $p < 0,001$; $T = 3,248$)

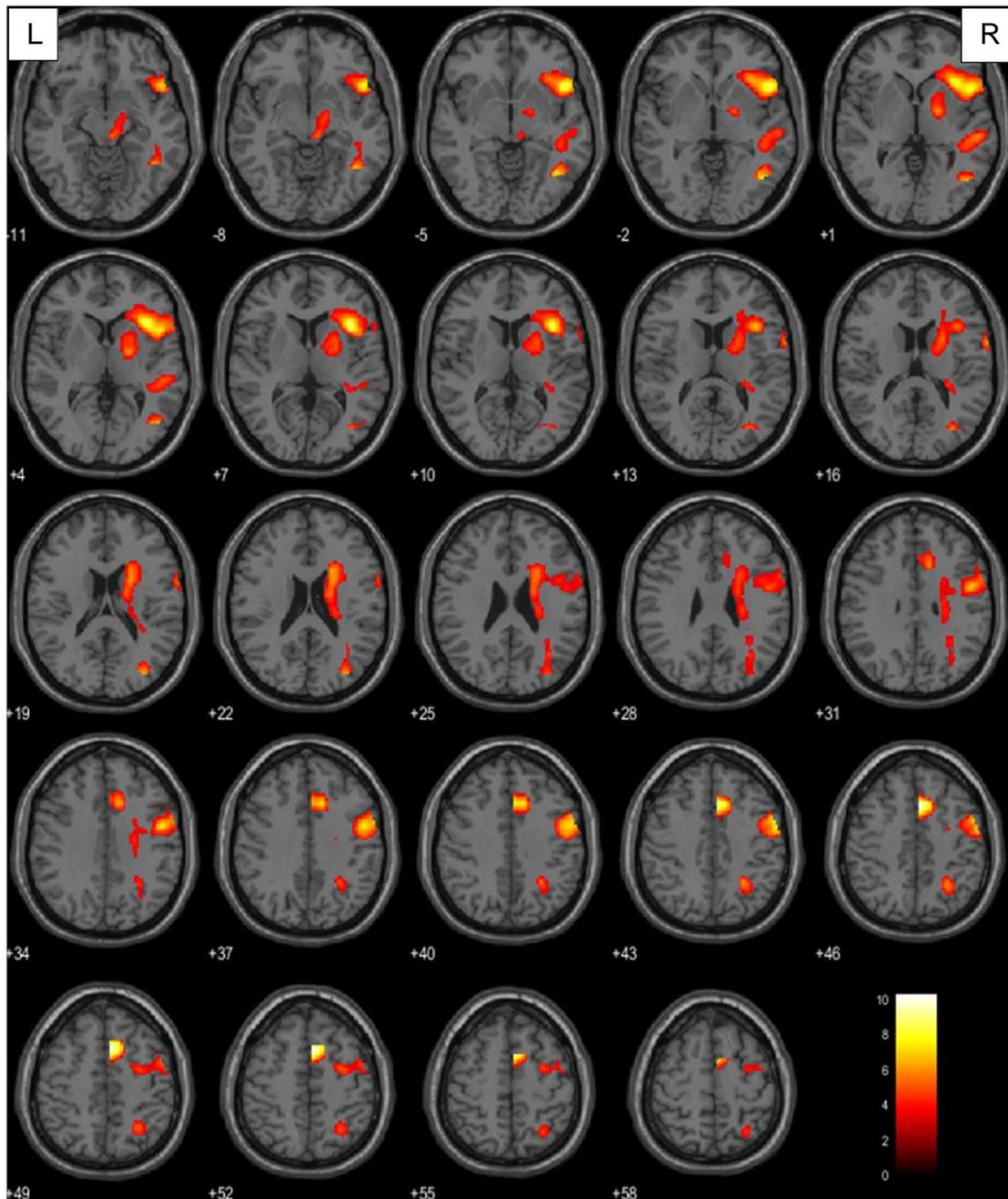


Abbildung 15: Aktivierungsmuster für Patienten mit negativer MGMT innerhalb der rechten Hemisphäre ($p < 0,001$; $T = 3,248$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.

Aktivierte Areale bei Patienten mit positiver Methylguanin-Methyltransferase (MGMT)

Da bei MGMT-positiven Patienten der t-Test mit $p < 0,001$ für die Verbgenerierung im Kontrast zur Baseline keine signifikanten Ergebnisse zeigte, wurde der T-Wert der Voxelebene auf 2,5 herabgesetzt. Hieraus resultierten zwei Aktivierungscluster. Zum einen fand sich beidseitig eine signifikante Häufung aktivierter Voxel im medialen Bereich des superioren frontalen Gyrus und im supplementär-motorischen Kortex. Dieser erstreckte sich bis zum rechten mittleren Cingulum. Zum anderen wurden im inferioren Frontallappen (Pars orbitalis, opercularis, triangularis) Areale mit vermehrter Erregung detektiert. Dieses Cluster deckte ferner Bereiche des superioren Temporalpols und die Insula mit ab. (vgl. Abbildung 16 und Tabelle 17 im Anhang; $p = 0,008$; $T = 2,5$)

Für alle übrigen t-Tests bezüglich der MGMT (siehe Tabelle 5) wurden innerhalb der Gruppenanalyse auch nach Reduzieren des T-Werts auf 2,5 keine Aktivierungen berechnet.

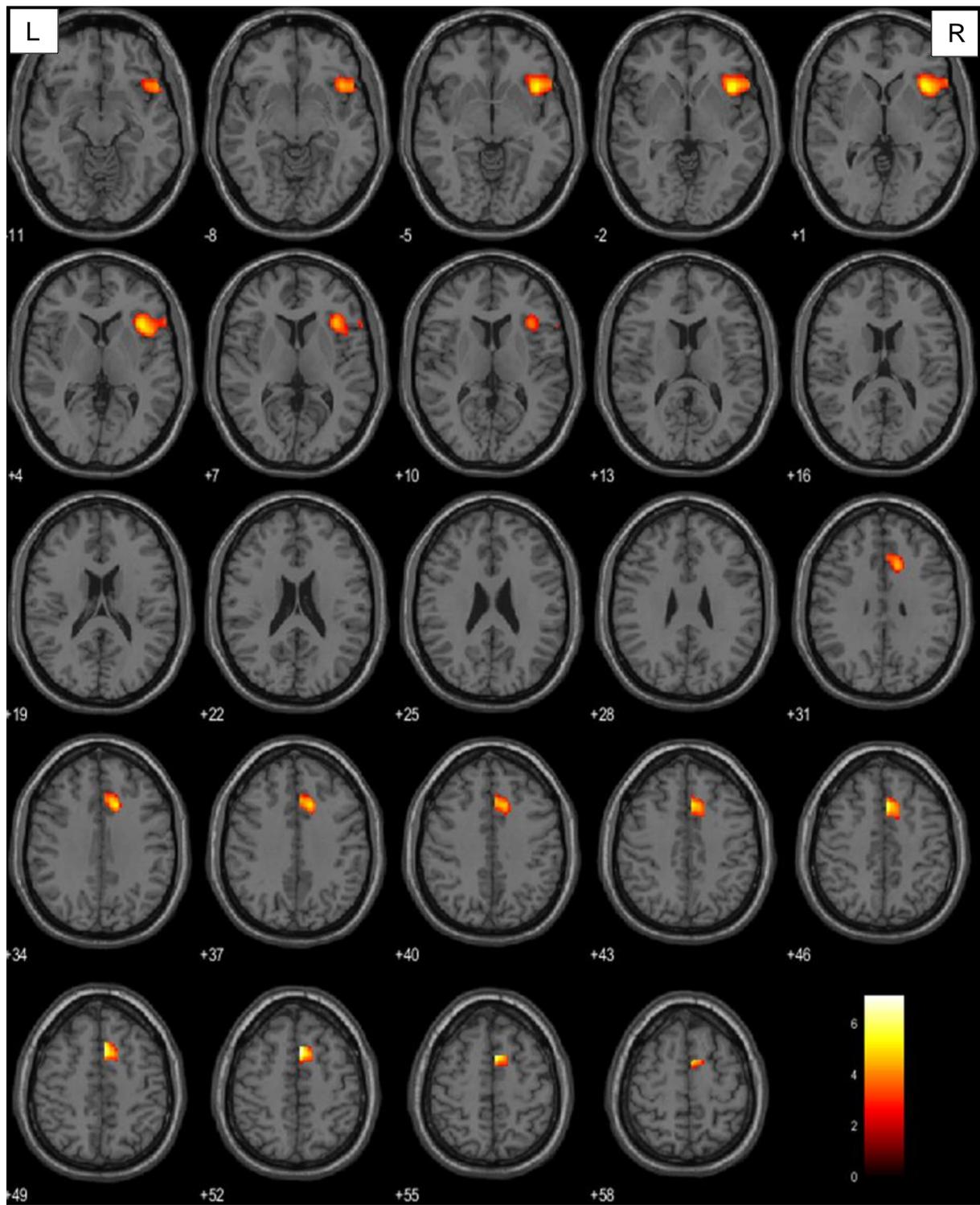


Abbildung 16: Aktivierungsmuster für Patienten mit positiver MGMT innerhalb der rechten Hemisphäre ($p=0,008$; $T=2,5$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.

4.2. Ergebnisse der ROI-Analyse

Wegen möglichen tumorbedingten hämodynamischen Veränderungen wurden für die verschiedenen Patientengruppen lediglich diejenigen ROIs aus der weiteren Analyse eliminiert, die sich mit der Lokalisation des Hirntumors überschneiden. Daher beziehen sich die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse auf die rechte und linke Hemisphäre.

4.2.1. Ergebnisse der ROI-Analyse bezüglich der Tumorlokalisation

Im Rahmen der statistischen Analyse, bei der zwei Gruppen bezüglich der relativen Aktivierungsstärke der ROIs verglichen wurden, zeigten sich rechts- und linksseitige Erregungsunterschiede zwischen dem anterior-temporalen Kollektiv ($n=22$) und den Kontrollprobanden ($n=34$). Ein signifikanter Kontrast wurde im rechten Gyrus angularis errechnet ($p=0,044$). Der Durchschnitt der Mittelwerte betrug hier $-0,206$ bei den Tumorpatienten ($SE=0,030$) und $-0,299$ ($SE=0,031$) bei den gesunden Probanden (vgl. Abbildung 17a). Ebenso fanden sich im rechten Gyrus supramarginalis ($p=0,035$) Differenzen innerhalb der prozentualen Signalintensitätsänderung zwischen der anterior-temporalen Gruppe ($M=-0,152$; $SD=0,036$) und den Kontrollpersonen ($M=-0,254$; $SD=0,030$) (vgl. Abbildung 17b). Nicht nur rechtsseitig, sondern auch im linken Gyrus supramarginalis ($p=0,048$) wurde dieser Effekt ersichtlich. Der Mittelwert der Tumorpatienten betrug in dieser ROI $-0,015$ ($SD=0,034$). Demgegenüber zeigte sich ein Durchschnitt der gesunden Probanden von $-0,119$ ($SD=0,035$) (vgl. Abbildung 17c). Beim Vergleich der posterior-temporalen Gruppe ($n=13$) und den Kontrollpersonen ($n=34$) konnte eine signifikante Ungleichheit im rechten Gyrus supramarginalis aufgedeckt werden ($p=0,014$). Innerhalb dieser Region lag ein durchschnittlicher Mittelwert von $-0,104$ ($SD=0,054$) bei der posterior-temporalen Gruppe und ein Mittelwert von $-0,254$ ($SD=0,030$) bei den gesunden Kontrollprobanden vor (vgl. Abbildung 17b). Die Gegenüberstellung der Signalintensitätsänderungen des anterior-temporalen Kollektivs ($n=22$) mit der posterior-temporalen Gruppe ($n=13$) ergab nur in der rechten Hemisphäre signifikante Effekte. Diese befanden sich im Gyrus angularis ($p=0,021$), im Pars orbitalis ($p=0,036$) und im Pars triangularis ($p=0,016$). Im erstgenannten Areal fiel die Prozentsignaländerung im anterior-temporalen Kollektiv ($M=-0,206$; $SD=0,030$) höher aus als im posterior-temporalen ($M=-0,326$; $SD=0,040$) (vgl. Abbildung 17a). Eine

ähnliche Tendenz wurde auch im Pars orbitalis bei den anterior-temporalen Patienten ($M=0,102$; $SD=0,027$) im Vergleich zur posterior-temporalen Gruppe ($M=-0,009$; $SD=0,048$) (vgl. Abbildung 17e) und im Pars triangularis beim anterior-temporalen Kollektiv ($M=0,138$; $SD=0,027$) verglichen mit den posterior-temporalen Patienten ($M=0,017$; $SD=0,042$) errechnet (vgl. Abbildung 17d). Die übrigen Vergleiche (vgl. Tabelle 6) bezüglich der Tumorlokalisation ergaben keine signifikanten Ergebnisse.

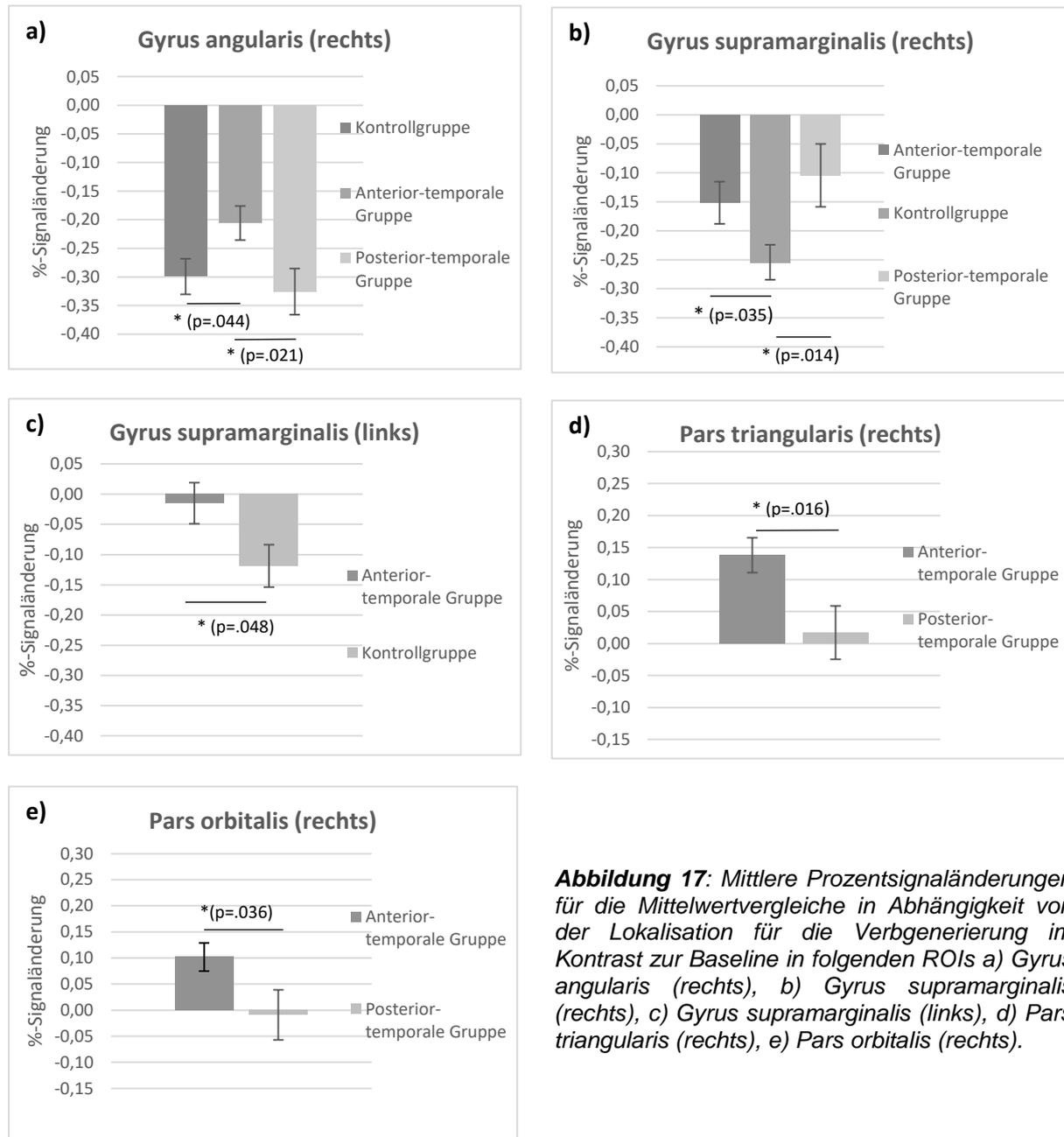


Abbildung 17: Mittlere Prozentsignaländerungen für die Mittelwertvergleiche in Abhängigkeit von der Lokalisation für die Verbgenerierung im Kontrast zur Baseline in folgenden ROIs a) Gyrus angularis (rechts), b) Gyrus supramarginalis (rechts), c) Gyrus supramarginalis (links), d) Pars triangularis (rechts), e) Pars orbitalis (rechts).

4.2.2. Ergebnisse der ROI-Analyse bezüglich der Isocitratdehydrogenase 1

Die IDH1-positiven Patienten (n=13) mit frontalen linksseitigen Tumor unterschieden sich signifikant von den IDH1-negativen (n=10) im linken superioren temporalen Gyrus ($p=0,020$). Innerhalb dieser ROI fiel die Aktivierung der Patienten mit IDH1-Mutation ($M=-0,128$, $SE=0,037$) niedriger aus als mit IDH1-Wildtyp ($M=0,011$, $SE=0,040$) (vgl. Abbildung 18a).

Im Gruppenvergleich IDH1-positive (n=10) versus -negative (n=18) Patienten mit posteriorem Tumor zeigten sich Differenzen sowohl im rechten als auch im linken IFG. Rechtsseitig ergaben sich signifikante Effekte im Pars orbitalis ($p=0,005$) und im Pars triangularis ($p=0,042$). Diese waren im Pars orbitalis bei den IDH1-positiven Patienten mit $M=0,135$ ($SE=0,042$) höher als bei den IDH1-negativen ($M=-0,024$; $SE=0,031$) (vgl. Abbildung 18b). Eine ähnliche Tendenz wurde auch im rechten Pars triangularis berechnet. Der Mittelwert des Kollektivs mit IDH1-Mutation betrug hier $0,150$ ($SE=0,026$). Demgegenüber zeigt sich bei Patienten mit IDH1-Wildtyp ein Durchschnitt von $0,030$ ($SE=0,039$) (vgl. Abbildung 18c). Weiterhin konnten innerhalb der linken Hemisphäre signifikante Ungleichheiten im Pars opercularis ($p=0,021$) detektiert werden. Hier ergab sich eine höhere Prozentsignaländerung für IDH1-positive Patienten ($M=0,481$; $SE=0,041$) als für IDH1-negative ($M=0,297$; $SE=0,063$) (vgl. Abbildung 18d).

Im Mittelwertvergleich der frontalen Tumorpatienten mit IDH1-Wildtyp (n=10) und der Kontrollprobanden (n=34) wurde ein signifikanter Aktivitätsunterschied ermittelt. Dieser fand sich im rechten IFG (Pars opercularis) ($p=0,004$) mit einer mittleren Prozentsignaländerung $0,192$ ($SE=0,016$) für die Patienten und $0,075$ ($SE=0,035$) für die Kontrollgruppe (vgl. Abbildung 18e).

Weiterhin waren im Gruppenvergleich IDH1-negative posteriore Tumorpatienten (n=18) versus Kontrollstichprobe (n=34) signifikante ROIs in der linken Hemisphäre lokalisiert. Die Differenzen lagen im Pars opercularis ($p=0,002$), Pars orbitalis ($p=0,033$) und Pars triangularis ($p=0,031$). In der erstgenannten Region wurde bei der Patientengruppe ($M=0,297$; $SE=0,063$) eine signifikant niedrigere Prozentsignaländerung als bei der Kontrollgruppe ($M=0,513$, $SE=0,036$) detektiert (vgl. Abbildung 18d). Eine derartige Tendenz zeigte sich auch im Pars orbitalis bei den Patienten ($M=0,187$; $SE=0,045$) verglichen mit der Kontrolle ($M=0,319$; $SE=0,036$)

(vgl. Abbildung 18f). Dementsprechend wurden auch im Pars triangularis geringere Effekte der Erkrankten ($M=0,351$; $SE=0,065$) im Vergleich zur gesunden Stichprobe ($M=0,497$; $SE=0,033$) gemessen (vgl. Abbildung 18g).

Die übrigen Gruppenvergleiche bezüglich der IDH1 ergaben keine signifikanten Ergebnisse. In Abbildung 18 und Tabelle 19 im Anhang sind die Mittelwertvergleiche der jeweiligen Gruppen und die zugehörige Statistik ersichtlich.

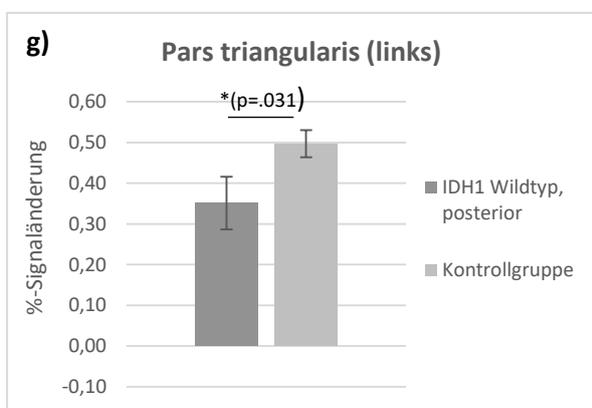
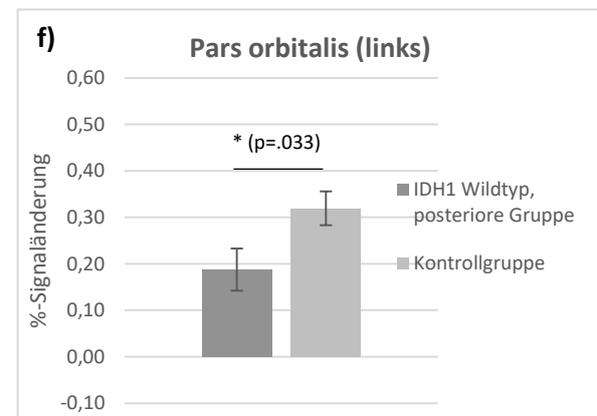
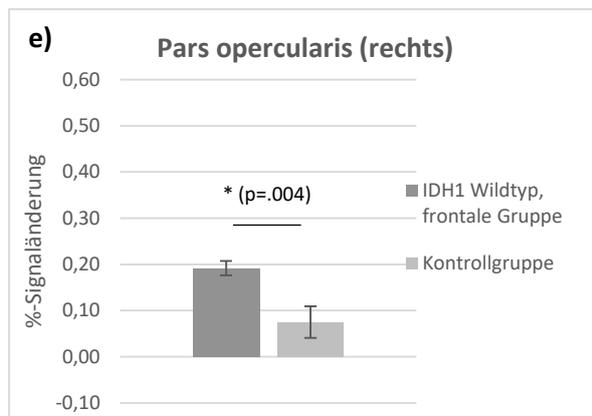
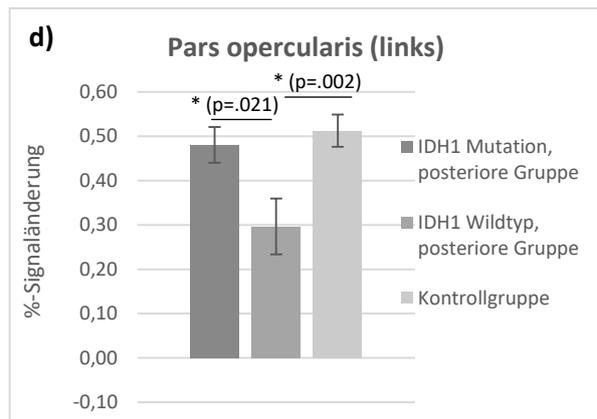
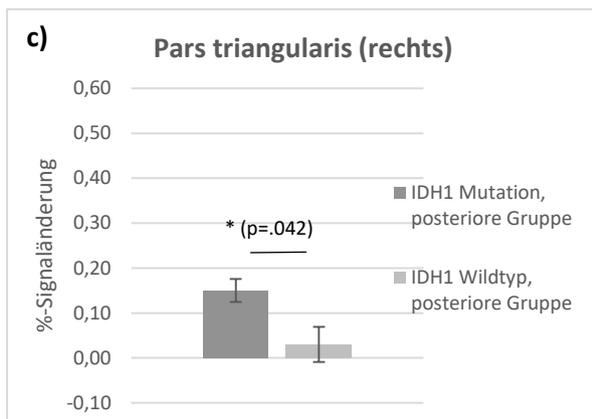
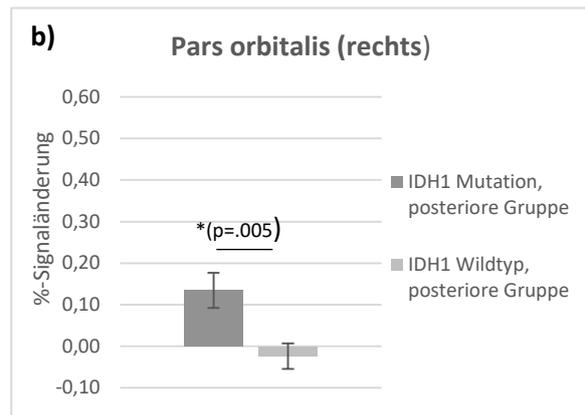
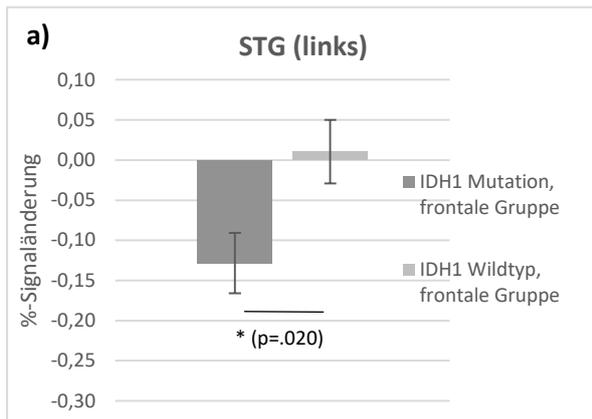


Abbildung 18: Mittlere Prozentsignaländerungen für die Mittelwertvergleiche in Abhängigkeit von der Lokalisation für die Vergenerierung im Kontrast zur Baseline in folgenden ROIs a) STG (links), b) Pars orbitalis (rechts), c) Pars triangularis (rechts), d) Pars opercularis (links), e) Pars opercularis (rechts), f) Pars orbitalis (links), g) Pars triangularis (links).

4.2.3. Ergebnisse der ROI-Analyse bezüglich des LOHs

Im Rahmen der statistischen Analyse wurden Patienten mit frontalem Tumor verglichen. Hier zeigten sich im rechten IFG (Pars triangularis) ($p=0,008$) Aktivierungsunterschiede zwischen den Patienten mit ($n=6$) und ohne ($n=7$) LOH. Der Mittelwert der LOH-positiven Gruppe betrug $-0,124$ ($SE=0,042$). Demgegenüber wurde beim LOH-negativen Klientel ein Wert von $0,177$ ($SE=0,079$) errechnet (vgl. Abbildung 19a). Anschließend wurde der Fokus auf die posteriore Gruppe gelegt. Beim Vergleich der Patienten mit ($n=7$) und ohne ($n=7$) LOH konnte der rechte Gyrus supramarginalis als signifikantes ROI aufgedeckt werden. Hier zeigte sich bei den Patienten mit LOH ($M=-0,276$; $SE=0,070$) eine niedrigere Prozentsignaländerung im Vergleich zu denjenigen ohne LOH ($M=-0,079$; $SE=0,031$). Als p -Wert wurde $0,025$ errechnet (vgl. Abbildung 19c). Der Gruppenvergleich der LOH positiven Patienten mit frontalen ($n=6$) und posterioren ($n=7$) Tumor lieferte signifikante Effekte im rechten IFG (Pars triangularis). Der Unterschied wurde mit $p=0,001$ signifikant. Innerhalb dieser ROI betrug die mittlere Prozentsignaländerung für die frontale Gruppe $-0,124$ ($SE=0,042$) und für die posteriore Gruppe $0,110$ ($SE=0,030$) (vgl. Abbildung 19a). Zusätzlich führte der Vergleich der LOH-negativen Patienten mit frontalen ($n=7$) und posterioren Tumor ($n=7$) zu einem Aktivitätsunterschied im rechten Gyrus supramarginalis ($p=0,009$). Der Effekt fiel bei der frontalen Gruppe ($M=-0,263$; $SE=0,050$) niedriger aus als bei der posterioren ($M=-0,079$, $SE=0,031$) (vgl. Abbildung 19c). Ferner wurden die LOH positiven Tumorpatienten ($n=6$) der Kontrollgruppe ($n=34$) gegenübergestellt. Hierbei zeigten sich lediglich in der rechten Hemisphäre signifikante ROIs. Diese umfassten die Substrukturen Pars orbitalis ($p=0,046$) und Pars triangularis ($p=0,014$) des IFGs. Im Pars orbitalis wurde bei den Patienten ($M=-0,097$; $SE=0,084$) eine niedrigere Prozentsignaländerung als bei den Kontrollpersonen errechnet ($M=0,073$; $SE=0,032$) (vgl. Abbildung 19b). Eine ähnliche Tendenz zeigte sich im Pars triangularis bei den Patienten ($M=-0,124$; $SE=0,042$) im Kontrast zu den gesunden Probanden ($M=0,092$; $SE=0,034$) (vgl. Abbildung 19a). Zuletzt wurden Aktivitätsunterschiede zwischen den LOH-negativen, posterioren Patienten ($n=7$) und den Kontrollprobanden ($n=34$) ermittelt. Diese befanden sich im rechten IFG (Pars opercularis) ($p=0,033$) und im rechten Gyrus supramarginalis ($p=0,014$). Im erstgenannten Areal zeigte sich eine signifikant höhere Prozentsignaländerung bei der Patientengruppe ($M=0,160$; $SE=0,017$) im Vergleich zu den gesunden Probanden ($M=0,075$; $SE=0,035$) (vgl. Abbildung 19d). Ferner wurden im Gyrus supramarginalis bei den Patienten ($M=-$

0,079; SE=0,031) stärkere Effekte als bei den Kontrollpersonen (M=-0,254; SE=0,030) detektiert (vgl. Abbildung 19c). Die übrigen Gruppenvergleiche ergaben keine signifikanten Ergebnisse. Vgl. auch Abbildung 19 und Tabelle 20 im Anhang für eine übersichtliche Darstellung.

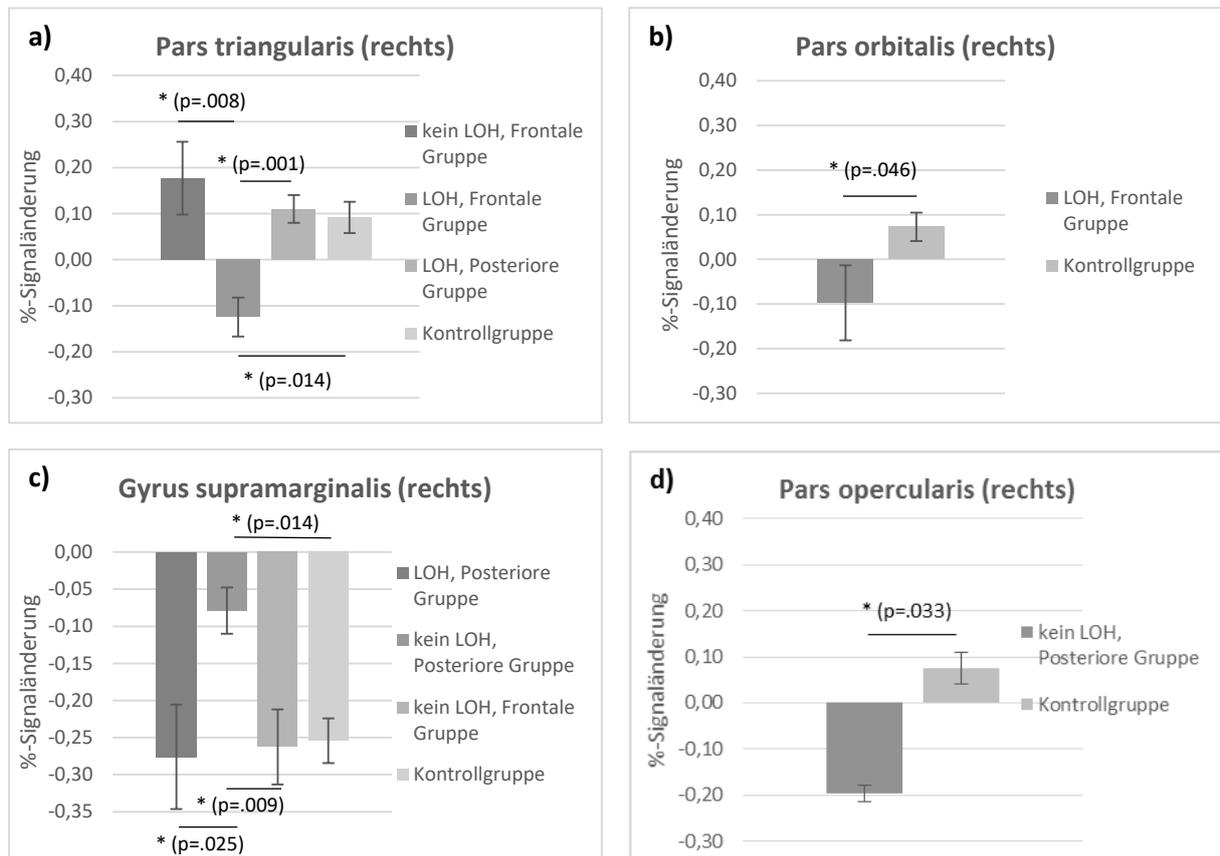


Abbildung 19: Mittlere Prozentsignaländerungen für die Mittelwertvergleiche in Abhängigkeit von LOH für die Verbgenerierung im Kontrast zur Baseline in folgenden ROIs a) Pars triangularis (rechts), b) Pars orbitalis (rechts), c) Gyrus supramarginalis (rechts), d) Pars opercularis (rechts).

4.2.4. Ergebnisse der ROI-Analyse bezüglich der Methylguanin-Methyltransferase

Innerhalb der frontalen Gruppe fanden sich signifikante Unterschiede im linken Gyrus angularis ($p=0,001$) zwischen MGMT-negativen ($n=14$) und -positiven ($n=12$) Patienten. In diesem Areal betrug die mittlere Prozentsignaländerung $-0,013$ ($SE=0,030$) für MGMT-negative und $-0,213$ ($SE=0,048$) für MGMT-positive Patienten (vgl. Abbildung 20a). Überdies erfolgte eine Gegenüberstellung der frontalen Tumorpatienten ohne MGMT ($n=14$) und der gesunden Probanden ($n=34$). Ein Effekt zeigte sich im rechten ($p=0,022$) und linken ($p=0,032$) Gyrus angularis. Rechts wurde bei den Patienten ($M=-0,149$; $SE=0,064$) eine stärkere Aktivierung als bei den Kontrollpersonen ($M=-0,299$; $SE=0,031$) errechnet (vgl. Abbildung 20b). Eine ähnliche Tendenz fand sich im linken Gyrus angularis bei den Patienten ($M=-0,013$; $SE=0,030$) im Vergleich zu den Kontrollprobanden ($M=-0,123$; $SE=0,040$) (vgl. Abbildung 20a). Die übrigen Gruppenvergleiche bezüglich der MGMT ergaben keine signifikanten Ergebnisse. In Abbildung 20 und Tabelle 21 des Anhangs sind Mittelwerte und die zugehörige Statistik der jeweiligen experimentellen Gruppen aufgeführt.

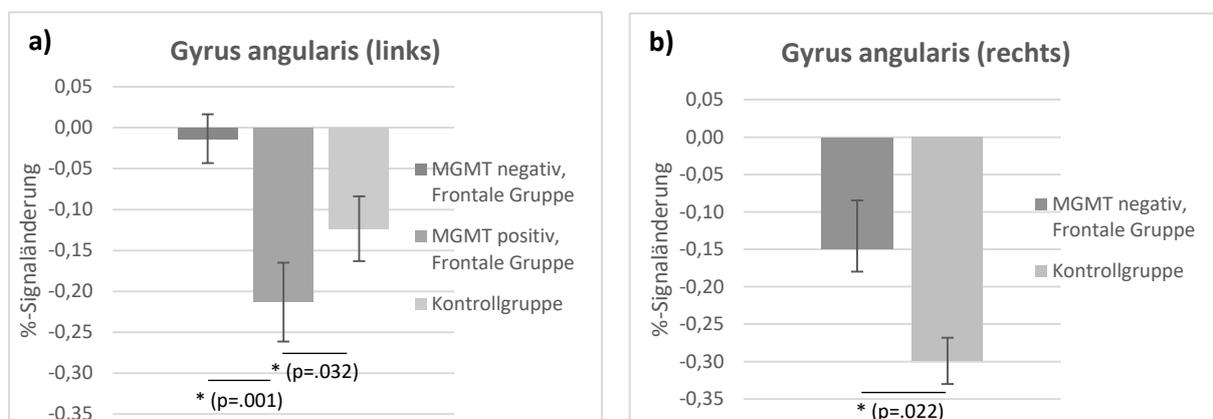


Abbildung 20: Mittlere prozentuale Signaländerung für die Mittelwertvergleiche in Abhängigkeit von MGMT für die Verbgenerierung im Kontrast zur Baseline in folgenden ROIs a) Gyrus angularis (links), b) Gyrus angularis (rechts), c) Gyrus supramarginalis (rechts).

4.2.5. Ergebnis der Korrelationsanalyse

Zwischen der Methylierung der MGMT in Prozent bei linksseitigen Tumorpatienten und dem Ausmaß der kortikalen Aktivität konnte im linken Gyrus angularis bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ein signifikant negativer Zusammenhang (Korrelation nach Pearson, Korrelationskoeffizient $r: -0,535$, Sig. (2-seitig): 0,000, N: 44) detektiert werden.

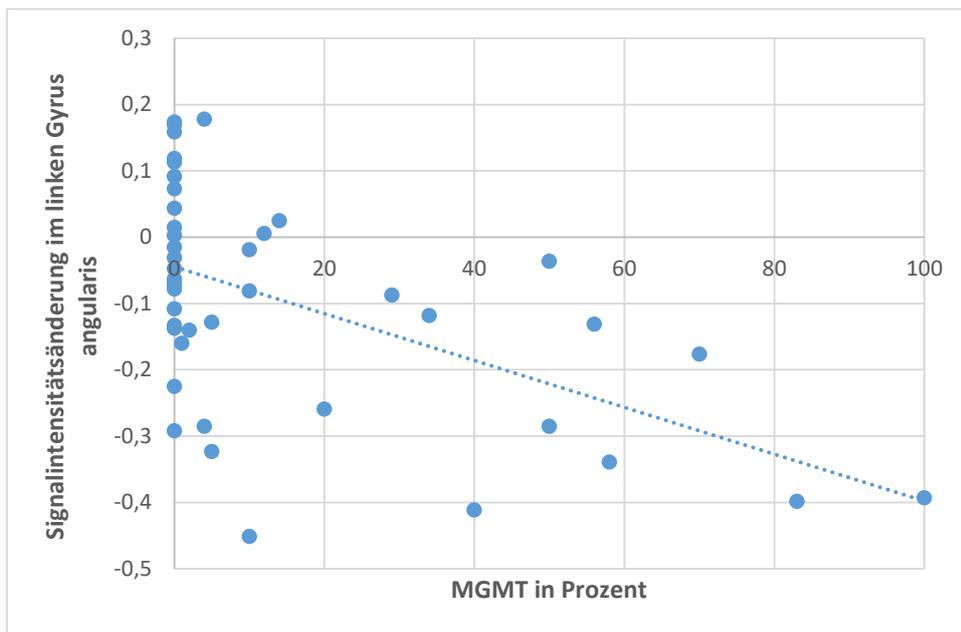


Abbildung 21: Negative Korrelation zwischen der Methylierung der MGMT in Prozent und der Signalintensitätsänderung innerhalb des linken Gyrus angularis.

5. Diskussion

5.1. fMRT-Untersuchung an Hirntumorpatienten

Die funktionelle Bildgebung zur Identifikation kritischer Hirnareale in der Nähe von resezierbaren Läsionen ist mittlerweile ein etabliertes Bildgebungsverfahren, das zur präoperativen Planung in der Neurochirurgie Anwendung findet. Durch die Möglichkeit neuronale Aktivität zu visualisieren, kann eine Schädigung sprachkritischer, motorischer und gedächtnisrelevanter Strukturen bei der operativen Resektion von abnormalen Gewebe minimiert werden (37, 156). Bei Tumorpatienten kann allerdings ein präzises Mapping durch zahlreiche reaktive Hirnveränderungen erschwert werden.

Der eingangs beschriebene BOLD-Effekt beruht auf einem lokalen Anstieg des oxygenierten Hämoglobinspiegels als Antwort auf neuronale Mehraktivität (neurovaskuläre Kopplung) (61). Bei Tumoren insbesondere mit höheren Malignitätsgrad erfolgt eine abnorme Gefäßbildung mit veränderten Eigenschaften der Blutgefäße (157, 158). Dadurch sind diese nicht mehr in der Lage, adäquat auf einen Aktivitätsanstieg zu reagieren. Es resultiert eine neurovaskuläre Entkopplung. Bei Tumorpatienten besteht daher die Möglichkeit, dass funktionstüchtige Areale des Kortex, welche durch Gefäßneubildungen versorgt werden, kein BOLD-Signal zeigen (151, 159). Dies erschwert die Interpretation der Antwortfunktion massiv.

Überdies belegen weitere Studien eine signifikante Beeinträchtigung des BOLD-Signals durch strukturelle Gewebsveränderungen in der Nähe zerebraler Läsionen. Die verminderte BOLD-Antwort liegt nicht ausschließlich an der radiologischen Grenze des Tumors vor, sondern auch in umgebenden normal vaskularisierten Arealen (152, 160). Nach Schreiber et al. zeigt sich die Aktivitätsminderung vor allem bei glialen Tumoren, da diese umliegendes Gewebe infiltrieren und deren Zellstruktur verändern (152). Ferner kann die Blutoxygenierung in Läsionsnähe durch ausgeprägte Einblutungen und Ödembildung beeinträchtigt sein (152).

Zusammenfassend führen daher viele Faktoren zu einer Störung der BOLD-Antwort in der unmittelbaren Umgebung des Tumors, woraus eine erschwerte Interpretation der Aktivierung resultiert (152, 159, 160). Um dieses Problem in der vorliegenden Arbeit zu umgehen, wurde das neuronale Signal in Tumornähe von der Analyse ausgeschlossen. Innerhalb der Gruppenanalyse wurde hierfür die rechte Hirnhälfte maskiert. Somit konnte sichergestellt werden, dass ausschließlich die rechte, nicht

betroffene Hemisphäre in die weitere Auswertung einging. Bei der ROI-Analyse wurden lediglich diejenigen Sprachareale ausgeschlossen, die sich direkt mit der Lokalisation des Tumors überschneiden. Da demzufolge Regionen der rechten und linken Hemisphäre in die Analyse einbezogen wurden, konnten mögliche Aktivitätsverschiebungen im gesamten Gehirn visualisiert werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung neuroplastischer Reorganisationsprozesse bei Hirntumorpatienten. Hierfür wurden die zwei einleitend beschriebenen Mechanismen vermutet. Diese umfassten zum einen eine Rekrutierung rechtsseitiger, zu den Spracharealen homolog gelegener Gebiete, zum anderen Reorganisationsprozesse innerhalb periläsionaler linkshemisphärischer Regionen (136, 137). Zur Identifizierung sprachkritischer Gehirnstrukturen wurde das Paradigma der Verbgenerierung herangezogen, da dieses entsprechend der Studienergebnisse von Doodoo-Schittko et al. zur präoperativen Planung von Hirntumorpatienten geeignet ist (40).

Aktivierungsmuster je nach Tumorlokalisation

Obwohl Sprachprozesse überwiegend in der sprachdominanten Hemisphäre stattfinden, wurde in der Literatur bereits mehrfach eine Beteiligung der nicht dominanten Hirnhälfte beschrieben (z.B. 33, 34, 161). Dementsprechend zeigten sich auch im Rahmen der vorliegenden *whole-brain*-Analyse Aktivierungen sprachrelevanter homologer Areale der rechten Hemisphäre. Derartige Erregungen wurden sowohl bei frontalen, anterior-temporalen und posterior-temporalen Patienten, als auch bei Kontrollpersonen detektiert. Das Auffinden rechtsseitiger Aktivierungsmuster bei gesunden Probanden lieferte Hinweise dafür, dass die sprachliche Komplexität auch im natürlichen Zustand nicht nur auf eine Hemisphäre beschränkt ist. Studienergebnisse zeigen die rechtsseitige Beteiligung vornehmlich bei der Rezeption und Produktion der Sprache, welche allerdings weitaus geringer ausfällt als in der linken Hemisphäre (33, 34). Neben physiologischen Formen finden sich in wissenschaftlichen Publikationen eine Vielzahl bildgebender Studien, die eine vermehrte Rekrutierung rechtsseitiger Sprachareale nach linksseitigen Läsionen beschreiben (136, 137). Dementsprechend zeigte der Vergleich der Tumorpatienten und Kontrollprobanden der vorliegenden Arbeit signifikante Aktivitätsunterschiede

innerhalb sprachbezogener Areale der rechten Hirnhälfte. Diese differenten Aktivierungsmuster konnten sowohl in der *whole-brain*-Analyse als auch in der ROI-Analyse gefunden werden.

In der *whole-brain*-Analyse wiesen posteriore Hirntumorpatienten vermehrte Aktivierungen sprachrelevanter Hirnareale der rechten Hemisphäre im Gruppenvergleich [Posteriore Gruppe>Kontrollstichprobe] auf. Eine derartige stärkere rechtsseitige Beteiligung fanden bereits zahlreiche wissenschaftliche Publikationen an Hirntumorpatienten (z.B.140, 162). Analog zu diesen Befunden wurden auch hier vermehrt sprachbezogene frontale Areale der rechten Hirnhälfte rekrutiert. Diese umfassten den inferioren frontalen Gyrus mit seinen Substrukturen Pars orbitalis, opercularis und triangularis sowie den insulären Kortex. Zudem fanden sich Aktivierungen des mittleren sowie superioren frontalen Gyrus und des parieto-okzipitalen Kortex. Ursache dieser verstärkten Rekrutierung frontaler und parietaler Areale könnte beispielsweise eine erhöhte Aufgabenanforderung der Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden sein. In oben beschriebenen Studienergebnissen von Thiel et al. konzentrierte sich die vermehrte Aktivität der rechten Hemisphäre vornehmlich auf frontale Areale (162). Die zusätzliche Integration parieto-okzipitaler Hirnareale der vorliegenden Patienten konnte durch starke Effekte der Gruppe mit posterioren Tumor zustande kommen, wodurch zusätzlich homolog zur Läsion gelegene Gebiete der rechten Hemisphäre erregt wurden. Auffallend war allerdings, dass Patienten mit Tumoren in frontalen Regionen der linken Hemisphäre keine verstärkte rechtsseitige Aktivität zeigten. Zusammenfassend wiesen die Ergebnisse darauf hin, dass die rechte Hirnhälfte nach Läsionen in posterioren Spracharealen durch eine vermehrte Beteiligung ins Netzwerk der Sprache aufgenommen werden kann.

Entsprechend der Ergebnisse der *whole-brain-Analyse* resultierte auch die ROI-Analyse in einer rechtsseitigen Mehraktivierung beim Vergleich der posterioren Tumorpatienten mit Kontrollprobanden. Auffallend bei Betrachtung der Mittelwerte waren die sowohl bei Patienten, als auch bei den gesunden Kontrollpersonen, vorliegenden negativen Werte. Hierbei handelte es sich um Deaktivierungen, welche zu den im Folgenden beschriebenen signifikanten Unterschieden führten. Deutlich wurde eine vermehrte Aktivität des rechten Gyrus supramarginalis bei der anterior- und posterior-temporalen Gruppe. Darüber hinaus wurde eine stärkere Kumulation der

Aktivierungen im rechten Gyrus angularis bei der anterior-temporalen Gruppe verglichen mit den gesunden Probanden errechnet. Diese vermehrte Erregung ließ vermuten, dass beide Strukturen für Reorganisationsprozesse von enormer Bedeutung sind. Nach Hartwigsen et al. leistet der Gyrus supramarginalis beim Gesunden einen bilateralen Beitrag bei phonologischen Entscheidungen (163). Zudem postulieren sie die bedeutende Rolle des rechten Gyrus supramarginalis bei der visuellen Präsentation sprachlicher Stimuli. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse konnte die Mehraktivierung des rechten Gyrus supramarginalis bei Tumorpatienten als kompensatorischer Mechanismus zur Unterstützung und Aufrechterhaltung phonologischer Komponente der Verbgenerierungsaufgabe interpretiert werden. Auch innerhalb des Gyrus angularis zeigten gesunde Probanden eine beidseitige Erregung bei semantischen Verarbeitungsprozessen, besonders beim Satzverständnis, bei der Problemlösung und bei sprachlichen Planungsvorgängen (164). Dementsprechend lag es nahe, die bei Tumorpatienten gefundene rechtsseitige Mehraktivität des Gyrus angularis als Kompensationsmechanismus sprachlicher Defizite zu interpretieren. Da zudem die anterior-temporale Gruppe mehr Aktivierungen als das posterior-temporalen Kollektiv zeigte, sind vor allem Gliome innerhalb des STGs und MTGs für neuroplastische Prozesse günstig.

Neben der stärkeren Erregung homologer kontraläsionaler Areale wurde in der Literatur mehrfach die Rekrutierung periläsionaler Regionen beschrieben (z.B. 136, 137). Diese spiegelten sich in der vorliegenden Analyse in einer vermehrten Kumulation im linken Gyrus supramarginalis beim Vergleich der anterior-temporalen Gruppe mit Kontrollpersonen wider. Dieses Ergebnis war konsistent zur anfänglich beschriebenen Annahme, dass neuroplastische Veränderungen zwar in ipsilateralen, aber weiter vom Tumor entfernt gelegenen Gebieten auftreten (135). Die Lokalisation des Glioms schien darauf maßgeblich Einfluss zu nehmen.

Insgesamt zeigten Patienten mit posterioren Tumoren in der linken Hemisphäre eine hypothesenkonforme verstärkte Beteiligung der rechten Hirnhälfte und eine zusätzliche Rekrutierung periläsionaler Areale. Wie sich diese Aktivitätsverlagerung auf die Sprachleistung des Patienten auswirkte, konnte allerdings mit den dargelegten Ergebnissen nicht ermittelt werden.

Sowohl der voxelweise Vergleich auf Gruppenebene, als auch die ROI-Analyse zwischen gesunden Probanden und Patienten mit frontalen Hirntumoren lieferten keine signifikanten Ergebnisse. Demzufolge muss die aufgestellte Hypothese, dass bei Patienten mit Tumor im Frontallappen eine vermehrte Aktivität periläsionaler oder kontraläsionaler Areale besteht, verworfen werden.

Aktivierungsmuster in Abhängigkeit von molekularen Markern

In diversen Publikationen wurde der Einfluss verschiedenster Mediatoren auf die Sprachfunktion beschrieben (vgl. 165–168). Auch bezüglich molekularer Marker zeigten sich Einwirkungen auf Sprachprozesse (96). Allerdings wurden hierzu neuropsychologische Testergebnisse ohne Darstellung von möglichen Veränderungen innerhalb des Gehirns verglichen (96). Um zugrundeliegende neuroplastische Prozesse sichtbar zu machen, wurde in der vorliegenden Arbeit ein Zusammenhang zwischen läsionsbedingten Aktivitätsverlagerungen und den Gen-Mutationen IDH1, MGMT sowie LOH untersucht.

Wie eingangs beschrieben finden sich Belege dafür, dass sich Patienten mit IDH1-Mutation durch eine weniger aggressive Ausdehnung der Tumorzellen im Vergleich zu Patienten mit IDH1-Wildtyp auszeichnen (84). Da langsam wachsende Läsionen weitaus mehr neuroplastische Prozesse zeigen (135), wird bei IDH1-Mutanten eine vermehrte Rekrutierung rechts- und linksseitiger Sprachareale vermutet. Bei derartigen Aktivitätsverlagerungen muss an eine Kompensation von Defiziten, die aus dem verdrängenden und infiltrierenden Tumorwachstum resultieren, gedacht werden. In diesem Zusammenhang konnten bereits in der Studie von Wefel et al. weniger starke Beeinträchtigungen der neurokognitiven Funktionen bei IDH1-Mutanten dargestellt werden (96). Interessant ist in diesem Sinne auch eine eventuell zugrundeliegende Neuroplastizität sichtbar zu machen. Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass bei Aktivitätsverlagerungen in kontralaterale oder periläsionale Hirnareale neben einem kompensatorischen, auch ein dysfunktionaler Prozess infrage kommt (vgl. 40, 143). Innerhalb der *whole-brain*-Analyse der vorliegenden Arbeit wurden bei Betrachtung der deskriptiven Daten ähnliche Regionen von linksseitigen Hirntumorpatienten mit und ohne IDH1-Mutation aktiviert. Diese beinhalteten den frontalen Gyrus, das Cingulum, den Gyrus präzentralis, die Insula

und den supplementär-motorischen Kortex innerhalb der rechten Hemisphäre. Hinzu kam bei IDH1-Mutanten eine rechtsseitige Aktivität der Basalganglien (Pallidum, Putamen, Nucleus caudatus) sowie des Thalamus. Bei Patienten mit IDH1-Wildtyp wurden des Weiteren posteriore Hirnareale aktiviert. Hierunter fielen der okzipitale, parietale und temporale Gyrus, der Gyrus angularis und postcentralis sowie der Hippocampus. Mittels *whole-brain*-Analyse konnte allerdings im Gruppenvergleich [IDH1-Mutation>IDH1-Wildtyp] keine signifikante Mehraktivierung des IDH1-negativen Kollektivs detektiert werden. Demgegenüber zeigte die ROI-Analyse reliable Ergebnisse beim Vergleich der posterioren Gruppe mit und ohne IDH1-Mutation. Eine stärkere Erregung fand sich hier bei den IDH1-positiven Patienten im rechten und linken IFG. Dieses Ergebnis lieferte erste Hinweise auf gesteigerte reorganisatorische Hirnprozesse der IDH1-positiven Gruppe. Demgegenüber fiel bei Betrachtung der frontalen Tumorpatienten mit und ohne IDH1-Mutation eine vermehrte Aktivität der Patienten mit IDH1-Wildtyp auf. Diese Mehraktivierung zeigte sich im linken superioren temporalen Gyrus. Insgesamt konnte konstatiert werden, dass entgegen eingangs beschriebener Vermutung, je nach Tumorlokalisation entweder Patienten mit oder ohne IDH1-Mutation vermehrt reorganisatorische Prozesse aufweisen. Demzufolge waren bei posterioren Tumorpatienten eine IDH1-Mutation und bei frontalen Tumorpatienten ein IDH1 Wildtyp günstig für neuroplastische Vorgänge. Auffallend war außerdem, dass bei frontalen Tumorpatienten lediglich posteriore Areale und bei posterioren Tumorpatienten frontale Gebiete verstärkt rekrutiert wurden.

Im Anschluss wurden IDH1-negative Patienten mit Kontrollpersonen verglichen. Hierbei fiel im rechten IFG eine Mehraktivität der Tumorpatienten ins Auge. Demgegenüber zeigte sich bei der posterioren Gruppe eine Reduktion der Signalintensitätsunterschiede verglichen mit den gesunden Probanden. Diese Befunde lieferten nochmalig Hinweise dafür, dass sich neuroplastische Prozesse bei Patienten mit und ohne IDH1-Mutation je nach Tumorlokalisation unterscheiden.

Die Expression von LOH 1p/19q bei Tumorpatienten ist mit verlängerter Überlebenszeit assoziiert (169). Der positive Krankheitsverlauf lässt sich allerdings eher auf ein besseres Ansprechen auf Radio- oder Chemotherapien als auf ein langsames Tumorwachstum zurückführen (106). Hierbei kann durch schlechtere Therapiemöglichkeiten der LOH-negativen Patienten an vermehrte Umstrukturierungsprozesse des Gehirns gedacht werden, um dem Krankheitsprozess

entgegenzuwirken. Analog zu diesen Überlegungen fanden sich in der vorliegenden *whole-brain*-Analyse lediglich bei Tumorpatienten ohne LOH 1p/19q erregte Areale der rechten Hirnhälfte. Bei der Gruppe mit LOH ergaben sich keinerlei signifikante Aktivierungen. Im Anschluss wurden beide Gruppen verglichen. Auch hier zeigten Patienten ohne LOH Mehraktivierungen innerhalb des kompletten rechten IFGs sowie der rechten Insula. Ähnliche Ergebnisse lieferte die ROI-Analyse. Hier wurden unabhängig der Tumorlokalisierung nur bei LOH-negativen Patienten vermehrte Umstrukturierungsprozesse beobachtet. Bei den frontalen Gliomen lag bei Patienten ohne LOH eine Mehraktivität im rechten Pars triangularis im Vergleich zur Gruppe mit LOH vor. Zudem zeigten sich bei posterioren Tumoren ohne LOH mehr Umstrukturierungsprozesse im rechten Pars supramarginalis als bei LOH-positiven. Zusammenfassend lagen demnach ausschließlich bei Patienten ohne LOH stärkere neuroplastische Prozesse vor.

Zusätzlich ergab der Vergleich der frontalen und posterioren Patienten sowohl mit als auch ohne LOH eine rechtsseitige Mehraktivierung der posterioren Gruppe. Diese Tatsache unterstrich noch einmal, die Bedeutung der posterioren Tumorumlage für neuroplastizitäre Prozesse. Auch beim Vergleich der linksseitigen posterioren Tumorpatienten ohne LOH mit der Kontrollgruppe fiel eine verstärkte Rekrutierung der Tumorpatienten ins Auge. Konträr dazu wurde eine verminderte Aktivität im rechten IFG der LOH-positiven Patienten mit frontalem Tumor im Vergleich zur Kontrollgruppe errechnet. Demzufolge musste eine Reduktion der beim Gesunden vorkommenden minimalen rechtsseitigen Sprachbeteiligung in Erwägung gezogen werden (vgl. 33, 34).

Überdies wurde in all diesen Gruppenvergleichen ausschließlich der IFG und der Gyrus supramarginalis bei LOH negativen Patienten vermehrt rekrutiert. Demnach schienen diese Gehirnstrukturen einen maßgeblichen Einfluss auf neuroplastische Umstrukturierungsprozesse zu nehmen.

Eine Methylierung der regulatorischen Genregion der MGMT (MGMT-positiv) ist mit einem besseren Ansprechen auf alkylierende Chemotherapeutika und daher mit einer verlängerten Überlebenszeit assoziiert (101, 102). Analog zu den Patienten, die kein LOH aufweisen, kann daher auch bei MGMT-negativen Patienten durch schlechtere Therapiemöglichkeiten an vermehrte neuroplastische Vorgänge im Gehirn gedacht

werden. Innerhalb der *whole-brain*-Analyse wurden bei MGMT-negativen Patienten weitaus mehr Areale als bei MGMT-positiven aktiviert. Der direkte Vergleich zwischen diesen beiden Gruppen lieferte allerdings keine signifikanten Ergebnisse und kann die vermuteten Unterschiede bezüglich neuroplastischer Prozesse nicht bestätigen. Dagegen zeigten die ROI-Analysen der vorliegenden Arbeit vermehrte Umstrukturierungen im linken Gyrus angularis der MGMT-negativen Patientengruppe. Die besondere Stellung des Gyrus angularis unterstrich die Korrelationsanalyse, bei welcher ein signifikant negativer Zusammenhang im linken Gyrus angularis zwischen der Methylierung der MGMT in Prozent und dem Ausmaß der kortikalen Aktivität detektiert wurde. Demzufolge nahmen neuroplastische Vorgänge bei stärkerer Methylierung ab. Dieses Ergebnis war konsistent zur eingangs aufgestellten Vermutung, dass MGMT-negative Patienten mehr neuronale Umstrukturierungsprozesse zeigen. Im Gruppenvergleich mit der Kontrollstichprobe wiesen Patienten sowohl mit als auch ohne MGMT mehr Aktivität innerhalb der linken und rechten Hemisphäre auf. Dies bestätigte noch einmal die verstärkte periläsionale und kontralaterale Aktivitätsverlagerung bei Tumorpatienten. Auffallend erschien zudem, dass auch hier entsprechende Mehraktivierungen im Gyrus angularis und supramarginalis vorlagen. Die Bedeutung dieser beiden Areale für neuroplastische Prozesse wurde bereits zu Beginn der Diskussion näher erläutert. Zusammenfassend fanden sich vor allem bei MGMT-negativen Patienten Umstrukturierungsprozesse des Gehirns, welche vornehmlich auf den Gyrus angularis beschränkt waren und mit zunehmenden Grad der Methylierung abnahmen.

5.2. Empfehlungen für weitere Forschungsarbeiten

Im Hinblick auf die Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass bei Untersuchungen an Hirntumorpatienten eine möglicherweise herabgesetzte Sensitivität vorlag. Laut Hirsch et al. können sich tumorbedingte neurologische Defizite auf die Empfindlichkeit von fMRT-Untersuchungen negativ auswirken (170). Da in der vorliegenden Studie ausschließlich Patienten mit Tumor in sprachkritischen Arealen herangezogen wurden, zeigten einige Personen sprachliche Beeinträchtigungen. Diese Tatsache erschwerte die Bearbeitung des Paradigmas. Wegen der subvokalen Durchführung der einzelnen Sprachaufgaben konnte während der Untersuchung die Performanz der einzelnen Probanden nicht kontrolliert werden. Daher stellt sich die Frage, ob es den Tumorpatienten möglich war, die jeweiligen Aufgaben in der vorgegebenen Zeit erfolgreich zu meistern. Sprachliche Defizite können sich in einer veränderten BOLD-Antwort äußern und somit die Ergebnisse verfälschen. In diesem Sinne wäre es sinnvoll, sprachlich stark beeinträchtigte Patienten von der weiteren Analyse auszuschließen. Um diese Problematik zu minimieren, wurde besonders darauf geachtet, die Aufgaben verständlich zu instruieren und ausreichend Zeit zum Üben zu gewährleisten. Überdies wäre es in zukünftigen Forschungsvorhaben sinnvoll, neuropsychologische Testergebnisse zur Sprachfähigkeit der Patienten in die Analyse mit einzubeziehen. Ferner könnte eine neuropsychologische Testung interessante Ergebnisse liefern, inwiefern es sich bei der rechtsseitigen Aktivitätsverlagerung um kompensatorische oder dysfunktionale Prozesse handelt (vgl. 40, 143).

In der vorliegenden Arbeit wurde nicht zwischen rechts- und linksseitiger Sprachlateralisierung des Kollektivs unterschieden. Entsprechend der demographischen Verteilung der Sprache wurde bei allen Studienteilnehmern die linke Hemisphäre als dominant angenommen. Hierbei wurde nicht berücksichtigt, dass bei einigen wenigen Personen, die Sprache rechts oder bilateral repräsentiert wird (23, 24). Um zu verhindern, dass Artefakte durch atypische Sprachdominanzen die Analyse verfälschen, sollte in weiteren Studien die Lateralisierung miteinbezogen werden. Allerdings muss hierbei bedacht werden, dass auch für die gesunden Kontrollpersonen in der vorliegenden Studie keine Informationen zur Sprachdominanz vorlagen und sich die Effekte auf beide Stichproben möglicherweise gleichermaßen auswirkten. Trotzdem wird für zukünftige Forschungsvorhaben empfohlen die Händigkeit der

Patienten zu erfassen (171) oder in einer gesonderten fMRT-Auswertung die sprachdominante Hemisphäre zu bestimmen.

Neben dem Einfluss der Händigkeit sind viele kognitive Hirnfunktionen von weiteren individuellen Faktoren abhängig. Hier ist neben dem Geschlecht (172) auch das Alter (173) zu nennen. Beide Kriterien wurden in der vorliegenden Arbeit nicht weiter berücksichtigt. Da das Alter sprachliche Hirnprozesse beeinflusst (173), wäre es sinnvoll Tumorpatienten und Kontrollpersonen mit einem annähernd gleichen Durchschnittsalter zu untersuchen. Für die vorliegende Studie stellten sich hauptsächlich Studenten mit einem mittleren Alter von 27,82 Jahren als Probanden zur Verfügung. Da die meisten Gliome vor allem im höheren Erwachsenenalter auftreten (72), unterschied sich das Durchschnittsalter der Tumorpatienten mit 51,54 Jahren enorm von demjenigen der Kontrollgruppe. Um Artefakte durch altersspezifische Veränderungen innerhalb der BOLD-Antwort zu vermeiden, ist es daher für zukünftige Forschungsvorhaben sinnvoll, ältere Kontrollpersonen zu rekrutieren.

Ein letzter Kritikpunkt dieser Arbeit stellt die Tatsache dar, dass lediglich die Verbgenerierungsaufgabe als Paradigma verwendet wurde. Bessere und eindeutiger Ergebnisse könnten sich durch die eingangs beschriebene *Combined Task Analysis* (CTA) ergeben. Durch die Konjunktion mehrerer Sprachaufgaben werden unterschiedliche Aspekte der Sprache widergespiegelt und könnten somit die Sensitivität der Testergebnisse erhöhen (41–43).

6. Zusammenfassung der Studienergebnisse

Sprache als komplexes System zum Austausch und zur Übertragung von Informationen basiert meist auf unilaterale Hirnareale der linken Hemisphäre. Eine tumorbedingte Schädigung dieser Regionen geht häufig mit aphasischen Defiziten einher, welche die Lebensqualität massiv beeinträchtigen. Um kritische Gebiete bestmöglichst zu schonen, können sie vor der Resektion von Tumorgewebe mittels funktioneller Magnetresonanztomographie lokalisiert werden. Zudem ermöglicht die statistische Auswertung der fMRT-Bilder neuroplastische Reorganisationsprozesse bei Patienten mit linksseitigen Tumor zu analysieren. Diesbezüglich wurde in der vorliegenden Arbeit eine Stichprobe von 62 Patienten und 34 Kontrollprobanden untersucht. Hierfür wurden die Patienten basierend auf die Tumorlokalisierung in eine frontale, eine anterior-temporale und eine anterior-posteriore Gruppe unterteilt. Da bereits auf neurokognitiver Ebene der Einfluss molekularer Marker auf Sprachprozesse gezeigt wurde, wurde anschließend mittels fMRT ein Zusammenhang zwischen der Aktivierung sprachkritischer Areale und folgenden molekularen Markern untersucht: Mutation der Isocitratdehydrogenase 1 (IDH1), Loss of Heterozygosity (LOH) von 1p/19q und Methylierung der Methylguanin-Methyltransferase (MGMT).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten vor allem bei posterioren Hirntumorpatienten in der rechten Hemisphäre signifikant mehr Aktivität als beim Gesunden. Darüber hinaus fanden sich Umstrukturierungsprozesse innerhalb läsionsferner Areale der linken Hemisphäre. Diese kontralateralen und periläsionalen Aktivitätsverschiebungen lagen vornehmlich im Gyrus angularis und supramarginalis.

Auch bei neuroplastischen Prozessen bezüglich der Isocitratdehydrogenase 1 spielt die Tumorlokalisierung eine enorme Rolle. So fanden sich bei posterioren Tumorpatienten mit IDH1-Mutation sowohl kontralateral, als auch periläsional vermehrte Aktivierungen im Kontrast zur Gruppe mit IDH1-Wildtyp. Demgegenüber wurden beim Vergleich der frontalen Patienten mit und ohne IDH1-Mutation vermehrte Erregungen beim IDH1-negativen Kollektiv errechnet.

Beim Vergleich der Patienten bezüglich der molekularen Marker LOH und MGMT wurden jeweils Mehraktivierungen derjenigen ohne Mutation visualisiert. In der Analyse hinsichtlich der MGMT-Methylierung lagen die detektierten neuroplastischen Veränderungen ausschließlich im Gyrus angularis. Die besondere Stellung dieses

Hirnareals für neuronale Reorganisationsprozesse wurde durch die Korrelationsanalyse unterstrichen, welche im linken Gyrus angularis eine Abnahme kortikaler Aktivität bei stärkerer Methylierung zeigte.

Somit reagiert das Gehirn auf destruierendes Tumorwachstum mit Umstrukturierungsprozessen in periläsionalen und kontralateralen Arealen. Diese Aktivitätsverlagerungen sind sowohl von der Tumorlokalisation als auch der Ausprägung molekularer Marker abhängig.

7. Literaturverzeichnis

1. Broca PP. Loss of Speech, Chronic Softening and Partial Destruction of the Anterior Left Lobe of the Brain. *Bulletin de la Société Anthropologique* 1861; (2):235–8.
2. Wernicke C. *Der aphasische Symptomkomplex*. Breslau: Cohn & Weigert; 1874.
3. Eggert GH. *Wernicke's works on aphasia: A sourcebook and review*. The Hague: Mouton. (*Ianua linguarum. Series maior*).
4. Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. I. *Brain* 1965; 88(2):237–94.
5. Geschwind N. The organization of language and the brain. *Science* 1970; 170(3961):940–4.
6. Lichtheim L. On aphasia. *Brain* 1885; (7):433–84.
7. Kemmerer D. *Cognitive neuroscience of language*. 1. publ. New York NY u.a.: Psychology Press; 2015.
8. Demonet J-F, Thierry G, Cardebat D. Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiol Rev* 2005; 85(1):49–95.
9. Dronkers NF. A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature* 1996; 384(6605):159–61.
10. Poeppel D, Hickok G. Towards a new functional anatomy of language. *Cognition* 2004; 92(1-2):1–12.
11. Shalom DB, Poeppel D. Functional anatomic models of language: assembling the pieces. *Neuroscientist* 2008; 14(1):119–27.
12. Dronkers NF, Wilkins DP, Van Valin, Robert D Jr, Redfern BB, Jaeger JJ. Lesion analysis of the brain areas involved in language comprehension. *Cognition* 2004; 92(1-2):145–77.
13. Dronkers NF, Plaisant O, Iba-Zizen MT, Cabanis EA. Paul Broca's historic cases: high resolution MR imaging of the brains of Leborgne and Lelong. *Brain* 2007; 130(Pt 5):1432–41.

- 14.** Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg* 1989; 71(3):316–26.
- 15.** Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. *Cognitive neuroscience: The biology of the mind*. 3. ed., international student ed. New York NY u.a.: Norton; 2009.
- 16.** Kaan E, Swaab TY. The brain circuitry of syntactic comprehension. *Trends Cogn Sci* 2002; 6(8):350–6.
- 17.** Turken AU, Dronkers NF. The neural architecture of the language comprehension network: converging evidence from lesion and connectivity analyses. *Front Syst Neurosci* 2011; 5:1.
- 18.** Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 1997; 17(1):353–62.
- 19.** Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 6. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2015.
- 20.** Josse G, Tzourio-Mazoyer N. Hemispheric specialization for language. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 44(1):1–12.
- 21.** Amunts K, Schleicher A, Ditterich A, Zilles K. Broca's region: cytoarchitectonic asymmetry and developmental changes. *J Comp Neurol* 2003; 465(1):72–89.
- 22.** Knecht S, Deppe M, Drager B, Bobe L, Lohmann H, Ringelstein E et al. Language lateralization in healthy right-handers. *Brain* 2000; 123 (Pt 1):74–81.
- 23.** Knecht S, Drager B, Deppe M, Bobe L, Lohmann H, Floel A et al. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain* 2000; 123 Pt 12:2512–8.
- 24.** Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, Swanson SJ, Frost JA, Bellgowan PS et al. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain* 1999; 122 (Pt 11):2033–46.
- 25.** Rasmussen T, Milner B. The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Ann N Y Acad Sci* 1977; 299:355–69.
- 26.** Knecht S, Jansen A, Frank A, van Randenborgh J, Sommer J, Kanowski M et al. How atypical is atypical language dominance? *Neuroimage* 2003; 18(4):917–27.

- 27.** Knecht S, Drager B, Floel A, Lohmann H, Breitenstein C, Deppe M et al. Behavioural relevance of atypical language lateralization in healthy subjects. *Brain* 2001; 124(Pt 8):1657–65.
- 28.** Isaacs E, Christie D, Vargha-Khadem F, Mishkin M. Effects of hemispheric side of injury, age at injury, and presence of seizure disorder on functional ear and hand asymmetries in hemiplegic children. *Neuropsychologia* 1996; 34(2):127–37.
- 29.** Hertz-Pannier L, Chiron C, Jambaque I, Renaux-Kieffer V, van de Moortele P-F, Delalande O et al. Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere: a pre- and post-surgery fMRI study. *Brain* 2002; 125(Pt 2):361–72.
- 30.** Lindell AK, Hudry K. Atypicalities in cortical structure, handedness, and functional lateralization for language in autism spectrum disorders. *Neuropsychol Rev* 2013; 23(3):257–70.
- 31.** Bruder G, Rabinowicz E, Towey J, Brown A, Kaufmann CA, Amador X et al. Smaller right ear (left hemisphere) advantage for dichotic fused words in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995; 152(6):932–5.
- 32.** Bleich-Cohen M, Hendler T, Kotler M, Strous RD. Reduced language lateralization in first-episode schizophrenia: an fMRI index of functional asymmetry. *Psychiatry Res* 2009; 171(2):82–93.
- 33.** Just MA, Carpenter PA, Keller TA, Eddy WF, Thulborn KR. Brain activation modulated by sentence comprehension. *Science* 1996; 274(5284):114–6.
- 34.** Abdullaev YG, Posner MI. Event-related brain potential imaging of semantic encoding during processing single words. *Neuroimage* 1998; 7(1):1–13.
- 35.** van Ettinger-Veenstra HM, Ragnehed M, Hallgren M, Karlsson T, Landtblom A-M, Lundberg P et al. Right-hemispheric brain activation correlates to language performance. *Neuroimage* 2010; 49(4):3481–8.
- 36.** van Ettinger-Veenstra H, Ragnehed M, McAllister A, Lundberg P, Engstrom M. Right-hemispheric cortical contributions to language ability in healthy adults. *Brain Lang* 2012; 120(3):395–400.
- 37.** Bush NAO, Chang SM, Berger MS. Current and future strategies for treatment of glioma. *Neurosurg Rev* 2016.

- 38.** Sunaert S. Presurgical planning for tumor resectioning. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23(6):887–905.
- 39.** Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(12):5675–9.
- 40.** Dodoo-Schittko F, Rosengarth K, Doenitz C, Greenlee MW. Assessing language dominance with functional MRI: the role of control tasks and statistical analysis. *Neuropsychologia* 2012; 50(11):2684–91.
- 41.** Ramsey NF, Sommer IE, Rutten GJ, Kahn RS. Combined analysis of language tasks in fMRI improves assessment of hemispheric dominance for language functions in individual subjects. *Neuroimage* 2001; 13(4):719–33.
- 42.** Rutten GJM, Ramsey NF, van Rijen PC, Alpherts WC, van Veelen, C W M. FMRI-determined language lateralization in patients with unilateral or mixed language dominance according to the Wada test. *Neuroimage* 2002; 17(1):447–60.
- 43.** Rutten GJM, Ramsey NF, van Rijen PC, van Veelen, C W M. Reproducibility of fMRI-determined language lateralization in individual subjects. *Brain Lang* 2002; 80(3):421–37.
- 44.** Berger A. Magnetic resonance imaging. *BMJ* 2002; 324(7328):35.
- 45.** Goebel R, Kriegeskorte N. Datenanalyse für funktionell bildgebende Verfahren. In: Walter H, Barth M, editors. *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen ; mit 11 Tabellen*. Stuttgart: Schattauer; 2005. p. 31–58.
- 46.** Walter H, Barth M, editors. *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen ; mit 11 Tabellen*. Stuttgart: Schattauer; 2005.
- 47.** Goebel R, Kriegeskorte N. Funktionelle Magnetresonanztomographie. In: Walter H, Barth M, editors. *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen ; mit 11 Tabellen*. Stuttgart: Schattauer; 2005. p. 22–30.

- 48.** Stöcker T, Shah NJ. Grundlagen der MR-Bildgebung. In: Schneider F, Fink GR, editors. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. 2., überarb. und aktualis. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p. 61–78.
- 49.** Shah NJ, Steinhoff S. Grundlagen der Magnetresonanztomographie. In: Krause BJ, Müller-Gärtner H-W, editors. Bildgebung des Gehirns und Kognition. Landsberg: ecomed; 2003. p. 39–50.
- 50.** Stippich C, Heiland S, Tronnier V, Mohr A, Sartor K. Klinische funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT): Physiologische Grundlagen, technische Aspekte und Anforderungen für die klinische Anwendung. *Rofo* 2002; 174(1):43–9.
- 51.** Formisano E, Goebel R. Tracking cognitive processes with functional MRI mental chronometry. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13(2):174–81.
- 52.** Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med* 1992; 25(2):390–7.
- 53.** Buxton RB, Wong EC, Frank LR. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magn Reson Med* 1998; 39(6):855–64.
- 54.** Davis TL, Kwong KK, Weisskoff RM, Rosen BR. Calibrated functional MRI: mapping the dynamics of oxidative metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(4):1834–9.
- 55.** Pauling L, Coryell CD. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1936; 22(4):210–6.
- 56.** Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 1988; 241(4864):462–4.
- 57.** Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87(24):9868–72.
- 58.** Belliveau JW, Kwong KK, Kennedy DN, Baker JR, Stern CE, Benson R et al. Magnetic resonance imaging mapping of brain function. Human visual cortex. *Invest Radiol* 1992; 27 Suppl 2:S59-65.

- 59.** Blamire AM, Ogawa S, Ugurbil K, Rothman D, McCarthy G, Ellermann JM et al. Dynamic mapping of the human visual cortex by high-speed magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(22):11069–73.
- 60.** Buxton RB, Frank LR. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17(1):64–72.
- 61.** Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83(4):1140–4.
- 62.** Kim S-G, Bandettini PA. Principles of Functional MRI. In: Faro SH, Mohamed FB, editors. *BOLD fMRI: A Guide to Functional Imaging for Neuroscientists*. New York NY: Springer Science+Business Media LLC; 2010. p. 3–22 (SpringerLink : Bücher).
- 63.** Aslin RN, Shukla M, Emberson LL. Hemodynamic correlates of cognition in human infants. *Annu Rev Psychol* 2015; 66:349–79.
- 64.** Menon RS, Luknowsky DC, Gati JS. Mental chronometry using latency-resolved functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(18):10902–7.
- 65.** Kim SG, Richter W, Ugurbil K. Limitations of temporal resolution in functional MRI. *Magn Reson Med* 1997; 37(4):631–6.
- 66.** Boynton GM, Engel SA, Glover GH, Heeger DJ. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J Neurosci* 1996; 16(13):4207–21.
- 67.** Aslin RN, Shukla M, Emberson LL. Hemodynamic Correlates of Cognition in Human Infants. *Annu Rev Psychol* 2015; 66:349–79.
- 68.** Nagai M, editor. *Brain tumor: Research and therapy*. Tokyo: Springer; 1996.
- 69.** Lowenstein PR, Castro MG. The Long and Winding Road: From the High-Affinity Choline Uptake Site to Clinical Trials for Malignant Brain Tumors. *Adv Pharmacol* 2016; 76:147–73.
- 70.** Goodenberger ML, Jenkins RB. Genetics of adult glioma. *Cancer Genet* 2012; 205(12):613–21.

71. Grier JT, Batchelor T. Low-grade gliomas in adults. *Oncologist* 2006; 11(6):681–93.
72. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114(2):97–109.
73. Bornhorst M, Frappaz D, Packer RJ. Pilocytic astrocytomas. *Handb Clin Neurol* 2016; 134:329–44.
74. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling A von, Figarella-Branger D, Cavenee WK et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131(6):803–20.
75. 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(6):479–89.
76. Clarke J, Butowski N, Chang S. Recent advances in therapy for glioblastoma. *Arch Neurol* 2010; 67(3):279–83.
77. Dent P, Yacoub A, Park M, Sarkar D, Shah K, Curiel DT et al. Searching for a cure: gene therapy for glioblastoma. *Cancer Biol Ther* 2008; 7(9):1335–40.
78. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 2008; 359(5):492–507.
79. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre P-L et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res* 2004; 64(19):6892–9.
80. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas. *Cancer Sci* 2009; 100(12):2235–41.
81. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol* 2007; 170(5):1445–53.
82. Wiestler OD, Schmidt MC. Neuropathologie maligner Gliome. *Der Onkologe* 1998; 4(7):580–8.
83. Masui K, Mischel PS, Reifenberger G. Molecular classification of gliomas. *Handb Clin Neurol* 2016; 134:97–120.

- 84.** Chang SM, Cahill DP, Aldape KD, Mehta MP. Treatment of Adult Lower-Grade Glioma in the Era of Genomic Medicine. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35:75–81.
- 85.** Ceccarelli M, Barthel FP, Malta TM, Sabedot TS, Salama SR, Murray BA et al. Molecular Profiling Reveals Biologically Discrete Subsets and Pathways of Progression in Diffuse Glioma. *Cell* 2016; 164(3):550–63.
- 86.** Waitkus MS, Diplas BH, Yan H. Isocitrate dehydrogenase mutations in gliomas. *Neuro Oncol* 2016; 18(1):16–26.
- 87.** Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009; 360(8):765–73.
- 88.** Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol* 2009; 174(4):1149–53.
- 89.** Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin Cancer Res* 2009; 15(19):6002–7.
- 90.** Baldock AL, Yagle K, Born DE, Ahn S, Trister AD, Neal M et al. Invasion and proliferation kinetics in enhancing gliomas predict IDH1 mutation status. *Neuro Oncol* 2014; 16(6):779–86.
- 91.** Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol* 2009; 27(25):4150–4.
- 92.** Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2009; 462(7274):739–44.
- 93.** Lee SM, Koh H-J, Park D-C, Song BJ, Huh T-L, Park J-W. Cytosolic NADP(+)-dependent isocitrate dehydrogenase status modulates oxidative damage to cells. *Free Radic Biol Med* 2002; 32(11):1185–96.
- 94.** Hodges TR, Choi BD, Bigner DD, Yan H, Sampson JH. Isocitrate dehydrogenase 1: what it means to the neurosurgeon: a review. *J Neurosurg* 2013; 118(6):1176–80.

- 95.** Birner P, Pusch S, Christov C, Mihaylova S, Toumangelova-Uzeir K, Natchev S et al. Mutant IDH1 inhibits PI3K/Akt signaling in human glioma. *Cancer* 2014; 120(16):2440–7.
- 96.** Wefel JS, Noll KR, Rao G, Cahill DP. Neurocognitive function varies by IDH1 genetic mutation status in patients with malignant glioma prior to surgical resection. *Neuro Oncol* 2016.
- 97.** Derks J, Kulik S, Wesseling P, Numan T, Hillebrand A, van Dellen E et al. Understanding cognitive functioning in glioma patients: The relevance of IDH-mutation status and functional connectivity. *Brain Behav* 2019; 9(4):e01204.
- 98.** Hartmann C, Hentschel B, Wick W, Capper D, Felsberg J, Simon M et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol* 2010; 120(6):707–18.
- 99.** Mellai M, Piazzini A, Caldera V, Monzeglio O, Cassoni P, Valente G et al. IDH1 and IDH2 mutations, immunohistochemistry and associations in a series of brain tumors. *J Neurooncol* 2011; 105(2):345–57.
- 100.** Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000; 343(19):1350–4.
- 101.** Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, Tribolet N de, Weller M et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10):997–1003.
- 102.** Hegi ME, Liu L, Herman JG, Stupp R, Wick W, Weller M et al. Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol* 2008; 26(25):4189–99.
- 103.** Dong SM, Pang JC, Poon WS, Hu J, To KF, Chang AR et al. Concurrent hypermethylation of multiple genes is associated with grade of oligodendroglial tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60(8):808–16.

- 104.** Reifenberger G, Louis DN. Oligodendroglioma: toward molecular definitions in diagnostic neuro-oncology. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62(2):111–26.
- 105.** Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L, James CD, Wechsler W, Collins VP. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *Am J Pathol* 1994; 145(5):1175–90.
- 106.** Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(19):1473–9.
- 107.** Griffin CA, Burger P, Morsberger L, Yonescu R, Swierczynski S, Weingart JD et al. Identification of der(1;19)(q10;p10) in five oligodendrogliomas suggests mechanism of concurrent 1p and 19q loss. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65(10):988–94.
- 108.** Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 2006; 66(20):9852–61.
- 109.** Benetkiewicz M, Idbaih A, Cousin P-Y, Boisselier B, Marie Y, Criniere E et al. NOTCH2 is neither rearranged nor mutated in t(1;19) positive oligodendrogliomas. *PLoS One* 2009; 4(1):e4107.
- 110.** Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95(2):190–8.
- 111.** McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ, Weingart JD, Than K, Burger PC et al. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas. *Neurosurgery* 2008; 63(4):700-7; author reply 707-8.
- 112.** Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 1994; 74(6):1784–91.
- 113.** Burks JD, Bonney PA, Glenn CA, Conner AK, Briggs RG, Ebeling PA et al. Symptom resolution in infiltrating WHO grade II-IV glioma patients undergoing surgical resection. *J Clin Neurosci* 2016.

- 114.** Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci* 2005; 28:377–401.
- 115.** Krageloh-Mann I. Imaging of early brain injury and cortical plasticity. *Exp Neurol* 2004; 190 Suppl 1:S84-90.
- 116.** Brown TG, Sherrington CS. The rule of reflex response in the limb reflexes of the mammal and its exceptions. *J Physiol* 1912; 44(3):125–30.
- 117.** Rasmusson DD. Reorganization of raccoon somatosensory cortex following removal of the fifth digit. *J Comp Neurol* 1982; 205(4):313–26.
- 118.** Pons TP, Garraghty PE, Ommaya AK, Kaas JH, Taub E, Mishkin M. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science* 1991; 252(5014):1857–60.
- 119.** Merzenich MM, Kaas JH, Wall J, Nelson RJ, Sur M, Felleman D. Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience* 1983; 8(1):33–55.
- 120.** Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP, Cynader MS, Schoppmann A, Zook JM. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol* 1984; 224(4):591–605.
- 121.** Fuhr P, Cohen LG, Dang N, Findley TW, Haghghi S, Oro J et al. Physiological analysis of motor reorganization following lower limb amputation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85(1):53–60.
- 122.** Kew JJ, Ridding MC, Rothwell JC, Passingham RE, Leigh PN, Sooriakumaran S et al. Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *J Neurophysiol* 1994; 72(5):2517–24.
- 123.** Knecht S, Henningsen H, Elbert T, Flor H, Hohling C, Pantev C et al. Cortical reorganization in human amputees and mislocalization of painful stimuli to the phantom limb. *Neurosci Lett* 1995; 201(3):262–4.
- 124.** Tyc F, Boyadjian A, Devanne H. Motor cortex plasticity induced by extensive training revealed by transcranial magnetic stimulation in human. *Eur J Neurosci* 2005; 21(1):259–66.

- 125.** Krause P, Forderreuther S, Straube A. Motor cortical representation in patients with complex regional pain syndrome: a TMS study. *Schmerz* 2006; 20(3):181-4, 186-8.
- 126.** Heiss WD, Kessler J, Thiel A, Ghaemi M, Karbe H. Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. *Ann Neurol* 1999; 45(4):430–8.
- 127.** Ohyama M, Senda M, Kitamura S, Ishii K, Mishina M, Terashi A. Role of the nondominant hemisphere and undamaged area during word repetition in poststroke aphasics. A PET activation study. *Stroke* 1996; 27(5):897–903.
- 128.** Laska AC, Hellblom A, Murray V, Kahan T, Arbin M von. Aphasia in acute stroke and relation to outcome. *J Intern Med* 2001; 249(5):413–22.
- 129.** Lendrem W, Lincoln NB. Spontaneous recovery of language in patients with aphasia between 4 and 34 weeks after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48(8):743–8.
- 130.** Nicholas ML, Helm-Estabrooks N, Ward-Lonergan J, Morgan AR. Evolution of severe aphasia in the first two years post onset. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74(8):830–6.
- 131.** Warburton E, Price CJ, Swinburn K, Wise RJ. Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from positron emission tomography studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66(2):155–61.
- 132.** Cao Y, Vikingstad EM, George KP, Johnson AF, Welch KM. Cortical language activation in stroke patients recovering from aphasia with functional MRI. *Stroke* 1999; 30(11):2331–40.
- 133.** Boatman D, Freeman J, Vining E, Pulsifer M, Miglioretti D, Minahan R et al. Language recovery after left hemispherectomy in children with late-onset seizures. *Ann Neurol* 1999; 46(4):579–86.
- 134.** Devinsky O, Perrine K, Llinas R, Luciano DJ, Dogali M. Anterior temporal language areas in patients with early onset of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1993; 34(5):727–32.
- 135.** Desmurget M, Bonnetblanc F, Duffau H. Contrasting acute and slow-growing lesions: a new door to brain plasticity. *Brain* 2007; 130(Pt 4):898–914.

- 136.** Thiel A, Habedank B, Herholz K, Kessler J, Winhuisen L, Haupt WF et al. From the left to the right: How the brain compensates progressive loss of language function. *Brain Lang* 2006; 98(1):57–65.
- 137.** Thiel A, Habedank B, Winhuisen L, Herholz K, Kessler J, Haupt WF et al. Essential language function of the right hemisphere in brain tumor patients. *Ann Neurol* 2005; 57(1):128–31.
- 138.** Briganti C, Sestieri C, Mattei PA, Esposito R, Galzio RJ, Tartaro A et al. Reorganization of functional connectivity of the language network in patients with brain gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33(10):1983–90.
- 139.** Krieg SM, Sollmann N, Hauck T, Ille S, Foerschler A, Meyer B et al. Functional language shift to the right hemisphere in patients with language-eloquent brain tumors. *PLoS One* 2013; 8(9):e75403.
- 140.** Wang L, Chen D, Yang X, Olson JJ, Gopinath K, Fan T et al. Group independent component analysis and functional MRI examination of changes in language areas associated with brain tumors at different locations. *PLoS One* 2013; 8(3):e59657.
- 141.** Kosla K, Pfajfer L, Bryszewski B, Jaskolski D, Stefanczyk L, Majos A. Functional rearrangement of language areas in patients with tumors of the central nervous system using functional magnetic resonance imaging. *Pol J Radiol* 2012; 77(3):39–45.
- 142.** Tyler LK, Wright P, Randall B, Marslen-Wilson WD, Stamatakis EA. Reorganization of syntactic processing following left-hemisphere brain damage: does right-hemisphere activity preserve function? *Brain* 2010; 133(11):3396–408.
- 143.** Dodoo-Schittko F. Funktionelle Magnetresonanztomographie als Instrument zur Aufdeckung hemisphärischer Dominanz, der Lokalisation und neuroplastischer Prozesse von Sprachfunktionen: Unveröffentlichte Dissertation. Universität Regensburg; 2014.
- 144.** Rutten GJM, Ramsey NF, van Rijen PC, Noordmans HJ, van Veelen, C W M. Development of a functional magnetic resonance imaging protocol for intraoperative localization of critical temporoparietal language areas. *Ann Neurol* 2002; 51(3):350–60.

- 145.** Xiong J, Rao S, Jerabek P, Zamarripa F, Woldorff M, Lancaster J et al. Intersubject variability in cortical activations during a complex language task. *Neuroimage* 2000; 12(3):326–39.
- 146.** Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline J-P, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum. Brain Mapp.* 1994; 2(4):189–210.
- 147.** Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS, Turner R. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med* 1996; 35(3):346–55.
- 148.** Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage* 2002; 17(2):825–41.
- 149.** Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage* 1995; 2(2):89–101.
- 150.** Bandettini PA, Jesmanowicz A, Wong EC, Hyde JS. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn Reson Med* 1993; 30(2):161–73.
- 151.** Holodny AI, Schulder M, Liu WC, Maldjian JA, Kalnin AJ. Decreased BOLD functional MR activation of the motor and sensory cortices adjacent to a glioblastoma multiforme: implications for image-guided neurosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20(4):609–12.
- 152.** Schreiber A, Hubbe U, Ziyeh S, Hennig J. The influence of gliomas and nonglial space-occupying lesions on blood-oxygen-level-dependent contrast enhancement. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21(6):1055–63.
- 153.** Ulmer JL, Hacein-Bey L, Mathews VP, Mueller WM, DeYoe EA, Prost RW et al. Lesion-induced pseudo-dominance at functional magnetic resonance imaging: implications for preoperative assessments. *Neurosurgery* 2004; 55(3):569-79; discussion 580-1.
- 154.** Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic

anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002; 15(1):273–89.

155. Seghier ML. Laterality index in functional MRI: methodological issues. *Magn Reson Imaging* 2008; 26(5):594–601.

156. Petrella JR, Shah LM, Harris KM, Friedman AH, George TM, Sampson JH et al. Preoperative functional MR imaging localization of language and motor areas: effect on therapeutic decision making in patients with potentially resectable brain tumors. *Radiology* 2006; 240(3):793–802.

157. Jain RK, Di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8(8):610–22.

158. Ocak I, Baluk P, Barrett T, McDonald DM, Choyke P. The biologic basis of in vivo angiogenesis imaging. *Front Biosci* 2007; 12:3601–16.

159. Ulmer JL, Krouwer HG, Mueller WM, Ugurel MS, Kocak M, Mark LP. Pseudo-reorganization of language cortical function at fMR imaging: a consequence of tumor-induced neurovascular uncoupling. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24(2):213–7.

160. Holodny AI, Schulder M, Liu WC, Wolko J, Maldjian JA, Kalnin AJ. The effect of brain tumors on BOLD functional MR imaging activation in the adjacent motor cortex: implications for image-guided neurosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21(8):1415–22.

161. Heeschen C, Jurgens R. Pragmatic-semantic and syntactic factors influencing ear differences in dichotic listening. *Cortex* 1977; 13(1):74–84.

162. Thiel A, Herholz K, Koyuncu A, Ghaemi M, Kracht LW, Habedank B et al. Plasticity of language networks in patients with brain tumors: a positron emission tomography activation study. *Ann Neurol* 2001; 50(5):620–9.

163. Hartwigsen G, Baumgaertner A, Price CJ, Koehnke M, Ulmer S, Siebner HR. Phonological decisions require both the left and right supramarginal gyri. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(38):16494–9.

164. Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 2009; 19(12):2767–96.

- 165.** Zilles K, Bacha-Trams M, Palomero-Gallagher N, Amunts K, Friederici AD. Common molecular basis of the sentence comprehension network revealed by neurotransmitter receptor fingerprints. *Cortex* 2015; 63:79–89.
- 166.** Amunts K, Zilles K. Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann. *Neuron* 2015; 88(6):1086–107.
- 167.** Wong PCM, Ettliger M, Zheng J. Linguistic grammar learning and DRD2-TAQ-IA polymorphism. *PLoS One* 2013; 8(5):e64983.
- 168.** Woo YJ, Wang T, Guadalupe T, Nebel RA, Vino A, Del Bene VA et al. A Common CYFIP1 Variant at the 15q11.2 Disease Locus Is Associated with Structural Variation at the Language-Related Left Supramarginal Gyrus. *PLoS One* 2016; 11(6):e0158036.
- 169.** Smith JS, Perry A, Borell TJ, Lee HK, O'Fallon J, Hosek SM et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol* 2000; 18(3):636–45.
- 170.** Hirsch J, Ruge MI, Kim KH, Correa DD, Victor JD, Relkin NR et al. An integrated functional magnetic resonance imaging procedure for preoperative mapping of cortical areas associated with tactile, motor, language, and visual functions. *Neurosurgery* 2000; 47(3):711-21; discussion 721-2.
- 171.** Szaflarski JP, Binder JR, Possing ET, McKiernan KA, Ward BD, Hammeke TA. Language lateralization in left-handed and ambidextrous people: fMRI data. *Neurology* 2002; 59(2):238–44.
- 172.** Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Constable RT, Skudlarski P, Fulbright RK et al. Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature* 1995; 373(6515):607–9.
- 173.** Schlaggar BL, Brown TT, Lugar HM, Visscher KM, Miezin FM, Petersen SE. Functional neuroanatomical differences between adults and school-age children in the processing of single words. *Science* 2002; 296(5572):1476–9.

8. Anhang

8.1. Abkürzungsverzeichnis

A Astrozytom WHO II

AA Anaplastisches Astrozytom WHO III

AAL Automated Anatomical Labeling

AO Anaplastisches Oligodendrogliom WHO III

AOA Anaplastisches Oligoastrozytom WHO III

ALM Allgemeines Lineares Modell

BOLD Blood-Oxygenation-Level Dependent

CTA Combined Task Analysis

dHB desoxygeniertes Hämoglobin

EPI Echo-Planar-Imaging

fMRT funktionelle Magnetresonanztomographie

FA flip angle

FOV field of view

GBM Glioblastoma multiforme WHO IV

GS Gliosarkom WHO IV

Hb oxygeniertes Hämoglobin

HRF hemodynamic response function

IDH Isocitratdehydrogenase

IFG inferiore frontale Gyrus

LOH Loss of Heterozygosity

MarsBar Marseille Boîte a region d'Intérêt

MGMT Methylguaninmethyltransferase

MRT Magnetresonanztomographie

MTG mittlerer temporaler Gyrus

NOS not otherwise specified

O Oligodendrogliom WHO II

OA Oligoastrozytom WHO II

ROI Region-of-interest

sGBM sekundäres Glioblastoma multiforme WHO IV

SPM statistical parametric mapping

STG superiore temporale Gyrus

SV Silbenvertauschen

TE Echozeit

TR Repetitionszeit

VG Verbgenerierung

WHO Weltgesundheitsorganisation

8.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung des IDH1-Wildtyps und der IDH1-Mutation innerhalb des Patientenkollektivs.	23
Abbildung 2: Häufigkeit der LOH innerhalb der Gruppen mit frontalen und posterioren Gliomen.....	23
Abbildung 3: Methylierung der MGMT-Methyltransferase in Prozent innerhalb der Gruppe mit frontalen und posterioren Gliomen.	24
Abbildung 4: Zeitlicher Ablauf des Verbgenerierungsparadigmas mit den Bedingungen Verbgenerierung (VG) und Silbenvertauschen (SV).	27
Abbildung 5: Die für die Bildung der ROIs verwendeten Strukturen, wie sie durch den AAL-Atlas definiert sind. Grün: Gyrus frontalis inferior, Pars opercularis; Violett: Gyrus frontalis inferior, Pars orbitalis; Blau: Gyrus frontalis inferior, Pars triangularis; Cyanblau: superiorer temporaler Gyrus; Rot: Gyrus angularis; Gelb: Gyrus supramarginalis.	31
Abbildung 6: Aktivierungsmuster für die frontale Gruppe innerhalb der rechten Hemisphäre ($p < 0,001$; $T = 3,177$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.	35
Abbildung 7: Aktivierungsmuster für die anterior temporale Gruppe innerhalb der rechten Hemisphäre ($p < 0,001$; $T = 3,177$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.....	36
Abbildung 8: Aktivierungsmuster für die posterior-temporale Gruppe innerhalb der rechten Hemisphäre ($p < 0,001$; $T = 3,177$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.....	38
Abbildung 9: Aktivierungsmuster der gesunden Kontrollprobanden innerhalb der rechten Hemisphäre ($p < 0,001$; $T = 3,177$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.....	39
Abbildung 10: Aktivierungsmuster der posterioren Gruppe innerhalb der rechten Hemisphäre ($p < 0,001$; $T = 3,177$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.	41
Abbildung 11: Aktivierungsmuster der Patienten mit IDH1-Mutation innerhalb der rechten Hemisphäre ($p < 0,001$; $T = 3,265$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.....	42

Abbildung 12: Aktivierungsmuster der Patienten mit IDH1-Wildtyp innerhalb der rechten Hemisphäre ($p < 0,001$; $T = 3,265$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.....	44
Abbildung 13: Aktivierungsmuster für Patienten, die kein LOH aufwiesen, innerhalb der rechten Hemisphäre ($p < 0,001$; $T = 3,450$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.....	45
Abbildung 14: Aktivierungsmuster für den Gruppenvergleich [kein LOH > LOH] innerhalb der rechten Hemisphäre ($p = 0,010$; $T = 2,5$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.	47
Abbildung 15: Aktivierungsmuster für Patienten mit negativer MGMT innerhalb der rechten Hemisphäre ($p < 0,001$; $T = 3,248$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.....	48
Abbildung 16: Aktivierungsmuster für Patienten mit positiver MGMT innerhalb der rechten Hemisphäre ($p = 0,008$; $T = 2,5$), Maskierung der rechten Hemisphäre mittels small-volume-correction.....	50
Abbildung 17: Mittlere Prozentsignaländerungen für die Mittelwertvergleiche in Abhängigkeit von der Lokalisation für die Verbgenerierung im Kontrast zur Baseline in folgenden ROIs a) Gyrus angularis (rechts), b) Gyrus supramarginalis (rechts), c) Gyrus supramarginalis (links), d) Pars triangularis (rechts), e) Pars orbitalis (rechts).	52
Abbildung 18: Mittlere Prozentsignaländerungen für die Mittelwertvergleiche in Abhängigkeit von der Lokalisation für die Verbgenerierung im Kontrast zur Baseline in folgenden ROIs a) STG (links), b) Pars orbitalis (rechts), c) Pars triangularis (rechts), d) Pars opercularis (links), e) Pars opercularis (rechts), f) Pars orbitalis (links), g) Pars triangularis (links).....	55
Abbildung 19: Mittlere Prozentsignaländerungen für die Mittelwertvergleiche in Abhängigkeit von LOH für die Verbgenerierung im Kontrast zur Baseline in folgenden ROIs a) Pars triangularis (rechts), b) Pars orbitalis (rechts), c) Gyrus supramarginalis (rechts), d) Pars opercularis (rechts).....	57
Abbildung 20: Mittlere prozentuale Signaländerung für die Mittelwertvergleiche in Abhängigkeit von MGMT für die Verbgenerierung im Kontrast zur Baseline in folgenden ROIs a) Gyrus angularis (links), b) Gyrus angularis (rechts), c) Gyrus supramarginalis (rechts).....	58

Abbildung 21: Negative Korrelation zwischen der Methylierung der MGMT in Prozent und der Signalintensitätsänderung innerhalb des linken Gyrus angularis..... 59

8.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO-Klassifikation ausgewählter Gliome (82)	11
Tabelle 2: Übersicht über die Patienten der frontalen Gruppe.	20
Tabelle 3: Übersicht über die Patienten der anterior-temporalen Gruppe.....	21
Tabelle 4: Übersicht über die Patienten der posterior-temporalen Gruppe.	22
Tabelle 5: Übersicht über alle ein- und zweiseitigen T-Tests bei der whole-brain Analyse.	30
Tabelle 6: Mittelwertsvergleiche der unabhängigen Stichproben in SPSS.....	33
Tabelle 7: Koordinaten der Peak-Voxel eines jeden signifikant aktivierten Clusters der frontalen Gruppe mit zugehöriger Statistik für die Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation ($p < 0,001$; $T = 3,177$).....	97
Tabelle 8: Koordinaten der Peak-Voxel eines jeden signifikant aktivierten Clusters der Anterior-temporalen Gruppe mit zugehöriger Statistik für die Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation ($p < 0,001$; $T = 3,177$).....	97
Tabelle 9: Koordinaten der Peak-Voxel eines jeden signifikant aktivierten Clusters der posterior-temporalen Gruppe mit zugehöriger Statistik für die Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation ($p < 0,001$; $T = 3,177$).....	98
Tabelle 10: Koordinaten der Peak-Voxel eines jeden signifikant aktivierten Clusters der Kontrollgruppe mit zugehöriger Statistik für die Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation ($p < 0,001$; $T = 3,177$).....	98
Tabelle 11: Koordinaten der Peak-Voxel eines jeden signifikant aktivierten Clusters und zugehörige Statistik der posterioren Gruppe im Vergleich zu Kontrollpersonen bei Betrachtung der Verbgenerierung verglichen mit der Fixation ($p < 0,001$; $T = 3,177$).	99
Tabelle 12: Koordinaten der Peak-Voxel eines jeden signifikant aktivierten Clusters und zugehörige Statistik bei Patienten mit IDH1 Mutation unabhängig von der Tumorlokalisation bei der Betrachtung der Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation ($p < 0,001$; $T = 3,265$).....	99
Tabelle 13: Koordinaten der Peak-Voxel eines jeden signifikant aktivierten Clusters und zugehörige Statistik bei Patienten mit IDH1 Wildtyp unabhängig von der Tumorlokalisation bei der Betrachtung der Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation ($p < 0,001$; $T = 3,265$).....	100

Tabelle 14: Koordinaten der Peak-Voxel eines jeden signifikant aktivierten Clusters und zugehörige Statistik bei Patienten, die kein LOH aufwiesen, bei der Betrachtung der Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation ($p < 0,001$; $T = 3,450$).	101
Tabelle 15: Aktivierte Areale mit Koordinaten der Peak-Voxel und zugehörige Statistik für den Kontrast [kein LOH > LOH] bei der Betrachtung der Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation ($p = 0,010$; $T = 2,5$).	101
Tabelle 16: Koordinaten der Peak-Voxel eines jeden signifikant aktivierten Clusters und zugehörige Statistik für MGMT-negative Patienten bei Betrachtung der Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation ($p < 0,001$; $T = 3,248$).	102
Tabelle 17: Koordinaten der Peak-Voxel eines jeden signifikant aktivierten Clusters und zugehörige Statistik für MGMT-positive Patienten bei Betrachtung der Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation ($p = 0,008$; $T = 2,5$).	102
Tabelle 18: Mittelwertvergleich für unabhängige Stichproben in Abhängigkeit der Lokalisation, Signifikanzniveau $p < 0,05$ (re: rechts, li: links).	103
Tabelle 19: Mittelwertvergleich für unabhängige Stichproben in Abhängigkeit von IDH1, Signifikanzniveau $p < 0,05$ (re: rechts, li: links, Mut.: Mutation, WT: Wildtyp).	103
Tabelle 20: Mittelwertvergleich für unabhängige Stichproben in Abhängigkeit von LOH, Signifikanzniveau $p < 0,05$ (re: rechts, li: links).	104
Tabelle 21: Mittelwertvergleich für unabhängige Stichproben in Abhängigkeit von MGMT, Signifikanzniveau $p < 0,05$ (re: rechts, li: links).	104

8.4. Übersicht über das Patientenkollektiv

Tumorlokalisation	Diagnose	m/w	Alter	IDH1	LOH	MGMT	MGMT_Prozent
IFG	OA	m	19	Mutation	LOH1p19q	positiv	5
IFG	A	m	29	unklar	unklar	positiv	20
IFG	AOA	m	50	Wildtyp	kein LOH	negativ	<3
IFG	AA	w	27	unklar	kein LOH	negativ	<3
IFG	GBM	m	51	unklar	unklar	positiv	10
IFG	O	m	41	Mutation	unklar	positiv	10
IFG	AO	m	50	Mutation	LOH1p19q	positiv	50
IFG	AO	w	66	Mutation	LOH1p19q	positiv	83
IFG	AA	m	60	Mutation	kein LOH	negativ	<3
IFG	GBM	m	63	Wildtyp	unklar	negativ	<3
IFG	AA	m	51	Wildtyp	kein LOH	positiv	70
IFG	O	w	46	Mutation	LOH1p19q	positiv	58
IFG	AA	m	29	Mutation	LOH 19q	negativ	<3
IFG	GBM	m	49	Wildtyp	unklar	negativ	<3
IFG	AOA	m	57	Mutation	LOH1p19q	unklar	unklar
IFG	AA	w	55	Mutation	kein LOH	negativ	<3
IFG	AA	w	57	Wildtyp	unklar	negativ	<3
IFG	AA	w	57	Wildtyp	unklar	negativ	<3
IFG	GBM	m	65	Wildtyp	unklar	negativ	<3
IFG	AA	w	31	Mutation	kein LOH	positiv	40
IFG	GBM	m	55	Wildtyp	unklar	negativ	1
IFG	GBM	w	52	unklar	unklar	negativ	0
IFG	GBM	m	54	Wildtyp	unklar	positiv	10
IFG	GBM	m	29	Mutation	unklar	positiv	14
IFG	GBM	m	34	Mutation	unklar	negativ	<3
IFG	GS	m	46	Wildtyp	unklar	negativ	<1
IFG	AA	m	47	Mutation	kein LOH	positiv	50
Temporalpol, STG	GS	m	63	unklar	unklar	negativ	0
Temporalpol, STG	GBM	w	52	Wildtyp	kein LOH	negativ	<3
Temporalpol, STG	GBM	m	71	Wildtyp	unklar	positiv	unklar
Temporalpol, STG	AO	w	36	Mutation	LOH 1p19q	positiv	34
Temporalpol, STG	GBM	m	47	unklar	unklar	negativ	0
Temporalpol, STG	GBM	m	60	unklar	unklar	negativ	0
Temporalpol, STG	GBM	m	47	Wildtyp	unklar	negativ	<3
Temporalpol, STG	AOA	m	65	Wildtyp	LOH 1p19q	positiv	4
Temporalpol, STG	A	w	53	Mutation	unklar	positiv	12
Temporalpol, STG	AA	m	61	Wildtyp	kein LOH	unklar	unklar
Temporalpol, STG	GBM	w	70	Wildtyp	unklar	unklar	unklar
Temporalpol, STG	AOA	w	42	Mutation	LOH 1p19q	positiv	56

Tumorlokalisation	Diagnose	m/w	Alter	IDH1	LOH	MGMT	MGMT_Prozent
Temporalpol, STG	AA	m	65	Wildtyp	unklar	negativ	<3
Temporalpol, STG	GBM	w	50	unklar	kein LOH	negativ	<3
Temporalpol, STG	GBM	w	48	unklar	unklar	positiv	100
Temporalpol, STG	OA	m	42	Mutation	LOH 1p19q	positiv	4
Temporalpol, STG	GBM	m	46	Wildtyp	unklar	negativ	<3
Temporalpol, STG	A	m	25	Mutation	LOH 19q	negativ	<3
Temporalpol, STG	AA	m	31	Mutation	LOH 19q	negativ	<3
Temporalpol, STG	GBM	w	43	Mutation	kein LOH	negativ	0
Temporalpol, STG	AA	w	45	Mutation	kein LOH	positiv	5
Temporalpol, STG	AA	w	28	Mutation	kein LOH	negativ	2
Gyrus angularis/supramarginalis	GBM	m	62	Wildtyp	unklar	unklar	unklar
Gyrus angularis/supramarginalis	OA	m	21	Wildtyp	unklar	unklar	unklar
Gyrus angularis/supramarginalis	GBM	m	59	Wildtyp	unklar	positiv	16
Gyrus angularis/supramarginalis	AA	w	34	Mutation	LOH19q	positiv	28
Gyrus angularis/supramarginalis	GBM	w	62	Wildtyp	unklar	positiv	100
Gyrus angularis/supramarginalis	GBM	m	45	Wildtyp	unklar	negativ	0
Gyrus angularis/supramarginalis	GBM	w	47	unklar	unklar	negativ	0
Gyrus angularis/supramarginalis	GBM	m	76	Wildtyp	unklar	negativ	<3
Gyrus angularis/supramarginalis	GBM	m	64	Wildtyp	unklar	negativ	<3
Gyrus angularis/supramarginalis	GBM	m	65	Wildtyp	unklar	negativ	<3
Gyrus angularis/supramarginalis	GBM	w	74	unklar	kein LOH	negativ	0
Gyrus angularis/supramarginalis	GBM	m	63	Wildtyp	unklar	unklar	unklar
Gyrus angularis/supramarginalis	GBM	m	68	Wildtyp	unklar	positiv	44

8.5. Übersicht über die Ergebnisse der *Whole-brain Analyse*

Tabelle 7: Koordinaten der Peak-Voxel eines jeden signifikant aktivierten Clusters der frontalen Gruppe mit zugehöriger Statistik für die Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation ($p < 0,001$; $T = 3,177$).

Ort	MNI-Koordinaten			Clustergröße	Statistik		
	R/L	x(mm)	y(mm)		z(mm)	k	p
Frontale Gruppe							
Supplementär-motorischer Kortex	R/L	2	16	50	350	0,007	7,01
Mittleres Cingulum	R						
Insula	R	46	18	0	804	0	5,77
Inferiorer frontaler Gyrus (Pars orbitalis, opercularis und triangularis)	R						
Putamen	R						
Gyrus präzentralis	R	62	6	16	827	0	5,29
Gyrus postzentralis	R						
Inferiorer frontaler Gyrus, Pars opercularis	R						
Mittlerer frontaler Gyrus	R						

Tabelle 8: Koordinaten der Peak-Voxel eines jeden signifikant aktivierten Clusters der anterior-temporalen Gruppe mit zugehöriger Statistik für die Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation ($p < 0,001$; $T = 3,177$).

Ort	MNI-Koordinaten			Clustergröße	Statistik		
	R/L	x(mm)	y(mm)		z(mm)	k	p
Anterior-temporale Gruppe							
Insula	R	34	20	4	1675	0	8,62
Inferiorer frontaler Gyrus (Pars orbitalis, opercularis und triangularis)	R						
Putamen	R						
Superiorer Temporalpol	R						
Supplementär-motorischer Kortex	R/L	2	16	48	673	0	8,53
Mittleres Cingulum	R/L						
Anteriores Cingulum	R						
Gyrus präzentralis	R	54	-4	44	614	0	5,32
Mittlerer frontaler Gyrus	R						
Superiorer frontaler Gyrus	R						
Nucleus caudatus	R	16	2	22	1203	0	5,13
Pallidum	R						
Thalamus	R						
Substantia nigra	R	6	-24	-14	222	0,031	5
Nucleus ruber	R						

Tabelle 9: Koordinaten der Peak-Voxel eines jeden signifikant aktivierten Clusters der posterior-temporalen Gruppe mit zugehöriger Statistik für die Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation ($p < 0,001$; $T = 3,177$).

Ort Areal	MNI-Koordinaten			Clustergröße k	Statistik		
	R/L	x(mm)	y(mm)		z(mm)	p	T
Posterior-temporale Gruppe							
Mittlerer okzipitaler Gyrus	R	28	-54	44	487	0,002	5,38
Superiorer okzipitaler Gyrus	R						
Inferiorer parietaler Gyrus	R						
Gyrus angularis	R						
Superiorer parietaler Gyrus	R						
Insula	R	56	20	0	351	0,007	5,22
Inferiorer frontaler Gyrus (Pars orbitalis, opercularis und triangularis)	R						
Gyrus präzentralis	R	54	-2	44	248	0,022	4,37
Mittlerer frontaler Gyrus	R						

Tabelle 10: Koordinaten der Peak-Voxel eines jeden signifikant aktivierten Clusters der Kontrollgruppe mit zugehöriger Statistik für die Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation ($p < 0,001$; $T = 3,177$).

Ort Areal	MNI-Koordinaten			Clustergröße k	Statistik		
	R/L	x(mm)	y(mm)		z(mm)	p	T
Kontrollgruppe							
Mittleres Cingulum	R	2	12	54	624	0	11,15
Supplementär-motorischer Kortex	R/L						
Superiorer frontaler Gyrus, medial	R/L						
Anteriores Cingulum	R						
Insula	R	34	24	2	2354	0	9,06
Putamen	R						
Inferiorer frontaler Gyrus (Pars orbitalis, opercularis und triangularis)	R						
Nucleus caudatus	R						
Pallidum	R						
Thalamus	R						
Superiorer Temporalpol	R						
Superiorer temporaler Gyrus	R	50	-30	2	645	0	6,78
Mittlerer temporaler Gyrus	R						
Thalamus	R						
Hippocampus	R						

Tabelle 11: Koordinaten der Peak-Voxel eines jeden signifikant aktivierten Clusters und zugehörige Statistik der posterioren Gruppe im Gegensatz zu Kontrollpersonen bei Betrachtung der Vergenerierung im Vergleich zur Fixation ($p < 0,001$; $T = 3,177$).

Ort	MNI-Koordinaten			Clustergröße	Statistik		
	R/L	x(mm)	y(mm)		z(mm)	k	p
Mittlerer okzipitaler Gyrus	R	28	-54	46	739	0,000	5,39
Inferiorer parietaler Gyrus	R						
Superiorer okzipitaler Gyrus	R						
Gyrus angularis	R						
Superiorer parietaler Gyrus							
Insula	R	36	22	8	310	0,011	4,96
Inferiorer frontaler Gyrus (Pars orbitalis, opercularis und triangularis)	R						
Gyrus präzentralis	R	52	8	42	654	0,000	4,85
Mittlerer frontaler Gyrus	R						
Superiorer frontaler Gyrus	R						
Nucleus caudatus	R	6	8	8	195	0,043	4,08

Tabelle 12: Koordinaten der Peak-Voxel eines jeden signifikant aktivierten Clusters und zugehörige Statistik bei Patienten mit IDH1 Mutation unabhängig von der Tumorlokalisation bei der Betrachtung der Vergenerierung im Vergleich zur Fixation ($p < 0,001$; $T = 3,265$).

Ort	MNI-Koordinaten			Clustergröße	Statistik		
	R/L	x(mm)	y(mm)		z(mm)	k	p
Mittleres Cingulum	R	2	14	52	516	0	6,9
Supplementär-motorischer Kortex	R/L						
Superiorer frontaler Gyrus	R/L						
Anteriores Cingulum	R						
Insula	R	34	20	2	765	0	6,8
Inferiorer frontaler Gyrus (Pars orbitalis, opercularis und triangularis)	R						
superiorer Temporalpol	R						
Putamen	R						
Pallidum	R	16	-2	0	226	0,016	5,03
Putamen	R						
Thalamus	R						
Nucleus caudatus	R						
Inferiorer frontaler Gyrus (Pars opercularis)	R	40	4	26	216	0,018	4,7
Gyrus präzentralis	R						

Tabelle 13: Koordinaten der Peak-Voxel eines jeden signifikant aktivierten Clusters und zugehörige Statistik bei Patienten mit IDH1 Wildtyp unabhängig von der Tumorlokalisation bei der Betrachtung der Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation ($p < 0,001$; $T = 3,265$).

Ort Areal	MNI-Koordinaten			Clustergröße k	Statistik		
	R/L	x(mm)	y(mm)		z(mm)	p	T
Supplementär-motorischer Kortex	R/L	2	12	54	502	0	8,79
Mittleres Cingulum	R						
Superiorer frontaler Gyrus	R/L						
Insula	R	34	22	6	1028	0	8,4
Inferiorer frontaler Gyrus (Pars orbitalis, opercularis und triangularis)	R						
Gyrus präzentralis	R	54	-2	44	910	0	6,46
Inferiorer frontaler Gyrus (Pars opercularis)	R						
Mittlerer frontaler Gyrus	R						
Gyrus postzentralis	R						
Superiorer frontaler Gyrus	R						
Mittlerer okzipitaler Gyrus	R	40	-66	0	308	0,005	6,08
Mittlerer temporaler Gyrus	R						
Superiorer okzipitaler Gyrus	R						
Inferiorer temporaler Gyrus	R						
Fusiformer Gyrus	R						
Hippocampus	R	32	-40	16	231	0,015	5,79
Superiorer parietaler Gyrus	R	26	-56	44	413	0,001	5,7
Gyrus angularis	R						
Inferiorer parietaler Gyrus	R						
Superiorer okzipitaler Gyrus	R						

Table 14: Koordinaten der Peak-Voxel eines jeden signifikant aktivierten Clusters und zugehörige Statistik bei Patienten, die kein LOH aufwiesen, bei der Betrachtung der Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation ($p < 0,001$; $T = 3,450$).

Ort Areal	R/L	MNI-Koordinaten			Clustergröße k	Statistik	
		x(mm)	y(mm)	z(mm)		p	T
Insula	R	46	20	-2	1225	0,000	9,37
Inferiorer frontaler Gyrus (Pars orbitalis, opercularis und triangularis)	R						
Superiorer Temporalpol	R						
Supplementär-motorischer Kortex	R/L	12	24	40	1370	0,000	9,03
Mittleres Cingulum	R						
Anteriores Cingulum	R						
Lobus caudatus	R						
Superiorer frontaler Gyrus, medial	R/L						
Gyrus präzentralis	R	48	0	38	597	0,000	7,45
Inferiorer frontaler Gyrus (Pars opercularis)	R						
Postzentral	R						
Mittlerer frontaler Gyrus	R						
Inferiorer temporaler Gyrus	R	42	-52	-8	224	0,009	6,31
Mittlerer temporaler Gyrus	R						
Fusiformer Gyrus	R						
Mittlerer okzipitaler Gyrus	R	34	-76	12	230	0,008	5,80
Superiorer okzipitaler Gyrus	R						
Calcarinische Fissur	R						
Superiorer temporaler Gyrus	R	44	-36	6	150	0,037	4,51
Mittlerer temporaler Gyrus	R						

Table 15: Aktivierte Areale mit Koordinaten der Peak-Voxel und zugehörige Statistik für den Kontrast [kein LOH > LOH] bei der Betrachtung der Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation ($p = 0,010$; $T = 2,5$).

Ort Areal	R/L	MNI-Koordinaten			Clustergröße k	Statistik	
		x(mm)	y(mm)	z(mm)		p	T
Inferiorer frontaler Gyrus (Pars triangularis und orbitalis)	R	50	32	2	761	0,014	4,65
Insula	R						
Superiorer frontaler Gyrus	R						
Mittlerer frontaler Gyrus	R						

Tabelle 16: Koordinaten der Peak-Voxel eines jeden signifikant aktivierten Clusters und zugehörige Statistik für MGMT-negative Patienten bei Betrachtung der Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation ($p < 0,001$; $T = 3,248$).

Ort Areal	MNI-Koordinaten			Clustergröße k	Statistik		
	R/L	x(mm)	y(mm)		z(mm)	p	T
Gyrus präzentralis	R	2	18	48	7758	0,000	10,25
Insula	R						
Lobus caudatus	R						
Inferiorer frontaler Gyrus (Pars orbitalis, opercularis und triangularis)	R						
Mittleres Cingulum	R/L						
Supplementär-motorischer Kortex	R/L						
Superiorer temporaler Gyrus	R						
Mittlerer frontaler Gyrus	R						
Mittlerer okzipitaler Gyrus	R						
Putamen	R						
Mittlerer temporaler Gyrus	R						
Superiorer parietaler Gyrus	R						
Gyrus postzentralis	R						
Gyrus angularis	R						
Superiorer okzipitaler Gyrus	R						
Superiorer frontaler Gyrus	R/L						
Inferiorer parietaler Gyrus	R						
Inferiorer temporaler Gyrus	R						
Fusiformer Gyrus	R						
Operculum	R						
Thalamus	R						
Anteriores Cingulum	R						
Superiorer Temporalpol	R						

Tabelle 17: Koordinaten der Peak-Voxel eines jeden signifikant aktivierten Clusters und zugehörige Statistik für MGMT-positive Patienten bei Betrachtung der Verbgenerierung im Vergleich zur Fixation ($p = 0,008$; $T = 2,5$).

Ort Areal	MNI-Koordinaten			Clustergröße k	Statistik		
	R/L	x(mm)	y(mm)		z(mm)	p	T
Mittleres Cingulum	R	2	14	54	647	0,049	7,03
Supplementär-motorischer Kortex	R/L						
Superiorer frontaler Gyrus, medial	R/L						
Insula	R	38	18	0	955	0,011	5,62
Inferiorer frontaler Gyrus (Pars orbitalis, opercularis und triangularis)	R						
Superiorer Temporalpol	R						

8.6. Übersicht über die Ergebnisse der ROI-Analyse

Tabelle 18: Mittelwertvergleich für unabhängige Stichproben in Abhängigkeit der Lokalisation, Signifikanzniveau $p < 0,05$ (re: rechts, li: links).

Gruppe 1	Gruppe 2	ROI	Mittelwert		Statistik	
			Gruppe 1	Gruppe 2	T-Wert	p-Wert
Anterior-temporale Gruppe (n=22)	Kontrollgruppe (n=34)	Gyrus angularis_re	-0,206	-0,299	2,065	0,044
		Gyrus supramarginalis_re	-0,152	-0,254	2,166	0,035
		Gyrus supramarginalis_li	-0,015	-0,119	2,022	0,048
Posterior-temporale Gruppe (n=13)	Kontrollgruppe (n=34)	Gyrus supramarginalis_re	-0,104	-0,254	2,547	0,014
Anterior-temporale Gruppe (n=22)	Posterior-temporale Gruppe (n=13)	Gyrus angularis_re	-0,206	-0,326	2,427	0,021
		Pars orbitalis_re	0,102	-0,009	2,192	0,036
		Pars triangularis_re	0,138	0,017	2,528	0,016

Tabelle 19: Mittelwertvergleich für unabhängige Stichproben in Abhängigkeit von IDH1, Signifikanzniveau $p < 0,05$ (re: rechts, li: links, Mut.: Mutation, WT: Wildtyp).

Gruppe 1	Gruppe 2	ROI	Mittelwert		Statistik	
			Gruppe 1	Gruppe 2	t-Wert	p-Wert
IDH1-Mut., Frontale Gruppe (n=13)	IDH1-WT, frontale Gruppe (n=10)	STG_li	-0,128	0,011	-2,523	0,020
IDH1-Mut., Posteriore Gruppe (n=10)	IDH1-WT, Posteriore Gruppe (n=18)	Pars orbitalis_re	0,135	-0,024	3,059	0,005
		Pars triangularis_re	0,150	0,030	2,142	0,042
		Pars opercularis_li	0,481	0,297	2,455	0,021
IDH1-WT, Frontale Gruppe (n=10)	Kontrollgruppe (n=34)	Pars opercularis_re	0,192	0,075	3,088	0,004
IDH-WT., Posteriore Gruppe (n=18)	Kontrollgruppe (n=34)	Pars opercularis_li	0,297	0,513	-3,187	0,002
		Pars orbitalis_li	0,187	0,319	-2,197	0,033
		Pars triangularis_li	0,351	0,497	-2,226	0,031

Tabelle 20: Mittelwertvergleich für unabhängige Stichproben in Abhängigkeit von LOH, Signifikanzniveau $p < 0,05$ (re: rechts, li: links).

Gruppe 1	Gruppe 2	ROI	Mittelwert		Statistik	
			Gruppe 1	Gruppe 2	T-Wert	p-Wert
LOH, frontal Tumor (n=6)	kein LOH, frontal Tumor(n=7)	Pars triangularis_re	-0,124	0,177	-3,198	0,008
LOH, posteriorer Tumor (n=7)	kein LOH, posteriorer Tumor (n=7)	Gyrus supramarginalis_re	-0,276	-0,079	-2,558	0,025
LOH, frontaler Tumor (n=6)	LOH, posteriorer Tumor (n=7)	Pars triangularis_re	-0,124	0,110	-4,612	0,001
kein LOH, frontaler Tumor (n=7)	kein LOH, posteriorer Tumor (n=7)	Gyrus supramarginalis_re	-0,263	-0,079	-3,094	0,009
LOH, frontaler Tumor (n=6)	Kontrollgruppe (n=34)	Pars orbitalis_re	-0,097	0,073	-2,061	0,046
		Pars triangularis_re	-0,124	0,092	-2,583	0,014
kein LOH, posteriorer Tumor (n=7)	Kontrollgruppe (n=34)	Pars opercularis_re	0,160	0,075	2,208	0,033
		Gyrus supramarginalis_re	-0,079	-0,254	2,573	0,014

Tabelle 21: Mittelwertvergleich für unabhängige Stichproben in Abhängigkeit von MGMT, Signifikanzniveau $p < 0,05$ (re: rechts, li: links).

Gruppe 1	Gruppe 2	ROI	Mittelwert		Statistik	
			Gruppe 1	Gruppe 2	T-Wert	p-Wert
MGMT-negativ, Frontale Gruppe (n=14)	MGMT-positiv, Frontale Gruppe (n=12)	Gyrus angularis_li	-0,013	-0,213	3,637	0,001
MGMT-negativ, Frontale Gruppe (n=14)	Kontrollgruppe (n=34)	Gyrus angularis_re	-0,149	-0,299	2,375	0,022
		Gyrus angularis_li	-0,013	-0,123	2,210	0,032

8.7. Stimuli der Bedingung Verbgenerierung (VG)

Student	Harfe	Fabrik
Arzt	Hose	Grenze
Kind	Jagd	Helm
Sonne	Karton	Hof
Auto	Kiosk	Laden
Buch	Klavier	Laub
Blitz	Licht	Luft
Schiff	Mund	Magen
Pferd	Münze	Meer
Lehrer	Paket	Mücke
Holz	Papier	Nacht
Kissen	Park	Ofen
Wanne	Puppe	Ohr
Flasche	Pistole	Pfad
Hund	Reise	Pfeil
Ball	Seil	Polizist
Bauer	Strand	Radio
Bein	Stuhl	Regen
Berg	Tasche	Richter
Bett	Topf	Schnee
Biene	Tür	Schule
Bier	Uhr	Seife
Blut	Zange	Soldat
Bombe	Wind	Tabak
Eis	Wort	Wasser
Farbe	Zunge	Zahn
Feuer	Zange	Katze
Fisch	Blume	Kirche
Fuß	Braut	Öl
Gedicht	Decke	Teig
Gras	Diamant	Urlaub
Haare	Dichter	Vogel
Hafen	Bagger	Wald
Hammer		

8.8. Stimuli der Bedingung Silbentauschen (SV)

Sago	diro	tazo
Gami	dari	suza
Bato	famo	rizo
masa	gora	wiro
Tuta	geso	gari
Sato	galo	gori
Rabo	hoga	bimo
Mato	tusa	daso
Raso	tigo	gode
Puri	riwa	dota
waro	rawi	dibo
miso	boro	dami
Loro	bago	moro
gate	riro	niwa
rowa	raro	gope
gemo	padi	dila
jado	pora	ropa
numo	pasa	gosa
Sito	pona	dosa
wato	pima	dago
watu	pali	saje
rawu	nima	moju
teso	nali	wule
baro	bego	jalo
mari	bisa	gona
maso	bima	zowa
beso	boli	rifo
gaso	bolu	samo
laso	noli	tezo
Liro	tado	toka
kaso	tego	toja
kibo	tura	kobi
keba	tima	rima
laso		

Danksagung

Ich bedanke mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Alexander Brawanski für die Möglichkeit, am Lehrstuhl der Neurochirurgie der medizinischen Fakultät der Universität Regensburg zu promovieren.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. Katharina Rosengarth für die hervorragende persönliche Betreuung und die Hilfestellung bei der Verfassung dieser Arbeit. Vielen Dank für die reibungslose Kommunikation bei Fragen und Problemen jeglicher Art und die konstruktive Kritik.

Insgesamt möchte ich mich auch bei der Klinik und Poliklinik der Neurochirurgie des Universitätsklinikums Regensburg für die überaus freundliche und zuvorkommende Betreuung bedanken. Trotz Platzmangel waren alle stets bemüht, einen geeigneten Arbeitsplatz für mich zu finden. In diesem Sinne möchte ich mich auch bei Prof. Dr. Schlaier und Frau Dr. Friedrich für die Möglichkeit bedanken, mit Ihnen das Untersuchungszimmer während meiner statistischen Auswertung zu teilen.

Ebenso danke ich meiner Familie und meinen Freunden für die wertvolle Unterstützung und den Rückhalt während meines gesamten Studiums.