

Aus der Klinik für Neurochirurgie
mit Arbeitsbereich Pädiatrische Neurochirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Navigierte Sondenplatzierung in den Hirnstamm
- Präzisionsanalyse anhand eines Modells
und anatomischer Präparate

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Henrik Giese
aus Dresden

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. U.-W. Thomale
2. Prof. Dr.-Ing. E. Keeve
3. Prof. Dr. med. C.R. Wirtz

Datum der Promotion: 14. Februar 2014

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	8
1.1 Entwicklung stereotaktischer Operationsverfahren.....	9
1.1.1 Die klassische Stereotaxie	9
1.1.2 Die Neuronavigation.....	12
1.2 Neurochirurgische Einsatzgebiete stereotaktischer Operationsverfahren	13
1.2.1 Stereotaxie als diagnostisches Hilfsmittel	13
1.2.2 Stereotaktische Sondenimplantation.....	13
1.2.3 Stereotaktische Katheterimplantation.....	14
1.3 Stereotaxie als Behandlungsoption bei Hirnstammgliomen	15
1.3.1 Gliome im Kindesalter.....	15
1.3.2 Therapeutische Möglichkeiten	16
1.3.3 Convection-enhanced delivery (CED).....	17
1.4 Themenherleitung.....	19
2 Technische und theoretische Grundlagen	21
2.1 Funktionsweise stereotaktischer Verfahren.....	21
2.1.1 Rahmenbasierende Stereotaxie.....	21
2.1.2 Rahmenlose Stereotaxie (Neuronavigation).....	22
2.2 Grundprinzip der Navigation (Registrierung)	23
2.3 Navigationssysteme im Überblick.....	26
2.3.1 Mechanische Navigationssysteme	26
2.3.2 Akustische Navigationssysteme	26
2.3.3 Elektromagnetische Navigationssysteme	27
2.3.4 Optische Navigationssysteme	28
2.4 Begriffs- und Fehlerdefinition.....	31
2.4.1 Genauigkeit, Präzision und systematischer Fehler	31
2.4.2 Registrierungsfehler.....	32
2.4.3 Anwendungsfehler.....	34
3 Material und Methoden	36
3.1 Technische Grundlagen des VectorVision ² Navigationssystems.....	36
3.1.1 PC-Arbeitsplatz	36
3.1.2 Navigationsgerät im OP.....	36

3.1.3	VarioGuide™ und Pointer	37
3.2	Versuchsobjekte	38
3.2.1	Modell.....	38
3.2.2	Anatomische Schädelpräparate.....	39
3.3	Bildgebung	40
3.4	Erstellung des Navigations-Plans	41
3.4.1	Referenzpunktmarkierung im Bilddatensatz	41
3.4.2	Objekt- und Trajektorienplanung	42
3.5	Intervention.....	44
3.5.1	Einrichten des Navigationssystems	44
3.5.2	Anordnung und Funktion der Mayfield Referenzeinheit	45
3.5.3	Intraoperative Referenzierung	46
3.5.4	Positionierung und Justierung des VarioGuides™	47
3.5.5	Sondenplatzierung	48
3.6	Auswertung	49
3.6.1	Postinterventionelle Bildgebung.....	49
3.6.2	Bilddatenfusionierung	49
3.6.3	Verlaufsbeurteilung der platzierten Katheter.....	50
3.6.3.1	Implementierung eines Koordinatensystems	50
3.6.3.2	Abstandsmessung im Koordinatensystem	52
3.6.3.3	Berechnung der Gesamtabweichung.....	53
3.6.4	Statistische Auswertung	54
4	Ergebnisse	56
4.1	Fehleranalyse aller Versuchsreihen.....	56
4.2	Ergebnisse Modellversuchsreihe	57
4.3	Ergebnisse Versuchsreihe anatomische Präparate.....	60
4.3.1	Präkoronarer Zugang	60
4.3.2	Subokzipitaler Zugang.....	62
5	Diskussion.....	65
5.1	Ergebnisdiskussion.....	65
5.2	Methodikdiskussion (Versuchsaufbau und Fehleranalyse).....	68
5.2.1	Navigationssystem.....	69
5.2.2	Bilddatenerhebung.....	71
5.2.3	Registrierung	72

5.2.3.1	Anordnung und Anzahl der Marker	73
5.2.3.2	Art der Registrierungsmarker	74
5.2.4	Anwendungsfehler	78
5.2.4.1	„Brain shift“ und Verschiebungen der Einheit von Kopf und Referenz.....	78
5.2.4.2	Technische Fehler	80
5.2.4.3	Einfluss der Katheterinsertionstiefe	80
5.2.5	Allgemeine Fehler	81
5.3	Anwendungsmodalitäten	82
5.3.1	Punktionsgröße des Tumors	82
5.3.2	Auswahl des Zugangs	83
5.4	Schlussfolgerung	84
6	Zusammenfassung	86
7	Literaturverzeichnis	88
8	Tabellenverzeichnis	99
9	Abbildungsverzeichnis	100
10	Danksagung.....	103
11	Lebenslauf	104
12	Publikationsliste.....	105
13	Eidesstattliche Erklärung	106

Abkürzungsverzeichnis

AC	Alternating Current, Wechselstrom
BHS	Bluthirnschranke
BCNU	bis-chloroethylnitrosourea
CCD	charge-coupled device
CED	Convection-enhanced delivery
CPU	central processing unit
CT	Computertomographie
DC	Direct Current, Gleichstrom
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
engl.	Englisch
FLE	fiducial localization error
FOV	Field of View
FRE	fiducial registration error
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GCS	Glasgow Coma Scale
IRED	infrarot-emittierende Diode
kDa	Kilodalton
KI	Konfidenzintervall
LAN	Local Area Network
LED	light emitting diode
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPR	paired-point registration
PVC	Polyvinylchlorid
RMS	root mean square
RMSE	root mean square error
rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
THS	Tiefenhirnstimulation
TRE	target registration error
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Stereotaktische Operationen im Bereich des Neurokraniums nehmen seit Entdeckung der schnittbildgebenden Verfahren in den 70er Jahren einen immer größeren Stellenwert in der modernen Neurochirurgie ein. Es handelt sich dabei um ein minimalinvasives Operationsverfahren, welches der gezielten Lokalisation und Erreichbarkeit intrakranieller Strukturen dient. Anders als bei offenen neurochirurgischen Operationen benötigt man für den stereotaktischen Eingriff lediglich eine Bohrlochtrepantation als Zugang, durch welchen mittels einer Sonde zahlreiche intrakranielle Strukturen erreicht werden können. Das Stereotaxiesystem dient dabei als Führungsapparat, der anhand eines zuvor festgelegten räumlichen Koordinatensystems auf den gewünschten Zielpunkt eingestellt wird. So können selbst tief sitzende Hirnbereiche ohne signifikante Schädigung von Gehirnparenchym erreicht werden. Daher können durch die Vermeidung einer offenen Kraniotomie und dem damit verbundenen intrakraniellen Zugang Operationskomplikationen wie Blutungsrisiko und Verletzung von Nervenleitungsbahnen mit anschließenden neurologischen Schäden verringert werden. Anwendung findet dieses Verfahren vor allem in der gezielten Probenentnahme (Biopsie) tief gelegener pathologischer Prozesse im Bereich des Neurokraniums. Aber auch neue Optionen wie die Implantation von Stimulationselektroden zur Therapie neurologischer Erkrankungen, beispielsweise dem Morbus Parkinson oder der Dystonie sind möglich. Aktueller Forschungsgegenstand ist darüber hinaus die therapeutisch angewendete lokale Applikation von Medikamenten (z.B. Chemotherapeutika) in tief gelegene, operativ schwer zugängliche, zerebrale Tumore.

Mit dem Begriff Stereotaxie fallen in der heutigen Literatur jedoch häufig auch Formulierungen wie rahmenlose Stereotaxie (frameless stereotaxy), bildgestützte Neurochirurgie (image-guided neurosurgery) oder Neuronavigation. Die teils synonym verwendeten Begriffe sind auf die Anwendungsmöglichkeiten zurückzuführen, die sich aus der Stereotaxie entwickelt haben. So werden heute grundsätzlich zwei Verfahren unterschieden: die rahmenbasierende bzw. rahmengebundene Stereotaxie und die rahmenlose Stereotaxie bzw. Neuronavigation. Diese unterscheiden sich nicht nur im Fehlen bzw. Vorhandensein des Rahmens, sondern in unterschiedlichen Funktionsweisen der Systeme. Im Folgenden steht neben der geschichtlichen Entwicklung und den verschiedenen Einsatzgebieten der Stereotaxie insbesondere die Neuronavigation als relativ junges und zukunftsweisendes Verfahren im Vordergrund.

1.1 Entwicklung stereotaktischer Operationsverfahren

1.1.1 Die klassische Stereotaxie

Die Entwicklung der heutigen Stereotaxie reicht bis ins 19. Jahrhundert zurück. Der Neurophysiologe Carl Dittmar führte bereits 1873 erste Tierexperimente an Kaninchen durch. Mit einer selbst gebauten, mechanischen Führungsvorrichtung zur Stabilisierung der Operationsinstrumente versuchte er tiefer gelegene kortikale Strukturen wie die Medulla oblongata zu erreichen^{1,2}. Da es sich bei dem Apparat jedoch nur um eine Stabilisierungsvorrichtung handelte, kann rückblickend noch nicht von einem stereotaktischen Apparat im eigentlichen Sinne gesprochen werden.

Einen weiteren Prototyp stellte 1889 D.N. Zernov, Professor für Anatomie und Chirurg an der Universität Moskau, vor. Sein sogenanntes Enzephalometer diente der mathematischen Berechnung der Oberflächenanatomie des Schädels und wurde zum Auffinden von Schädelnähten und zerebralen Sulci (Hirnfurchen) verwendet. Mit Hilfe des Enzephalometers führten Zernov und seine Kollegen erste Experimente an menschlichen Leichen durch³. Jedoch konnte diese Vorrichtung die eigentlichen Bedingungen eines stereotaktischen Systems ebenfalls noch nicht erfüllen, da die Orientierung des Systems nicht auf einem kartesischen Koordinatensystem beruhte⁴. Das kartesische Koordinatensystem ist ein orthogonales Koordinatensystem, dessen Koordinatenlinien Geraden in konstantem Abstand sind. Bei einer Ebene besteht es beispielsweise aus zwei zueinander senkrecht stehenden Zahlengeraden (x- und y-Achse), die sich in ihren Nullpunkten schneiden. Im dreidimensionalen Raum wird das Koordinatensystem durch eine zusätzliche Gerade, die z-Achse, erweitert.

Einen wesentlichen Grundstein stereotaktischer Verfahren legten Sir Victor A. H. Horsley und Robert H. Clarke 1908 mit der Entwicklung des ersten Stereotaxierahmens⁵, dargestellt in Abbildung 1.1. Sie definierten erstmals das Wort „Stereotaxie“, zusammengesetzt aus den griechischen Wörtern „stereo“ (beid-/zweiseitig, räumlich) und „táxis“ (festsetzen, fixieren, anordnen). Die Apparatur basierte auf einem dreidimensionalen Koordinatensystem, welches durch drei orthogonale Ebenen definiert wurde. Mit Hilfe dieser Apparatur punktierten die beiden Briten in Experimenten an Rhesusaffen erfolgreich tiefliegende zerebrale Strukturen wie den Thalamus⁶. Aubrey T. Mussen entwickelte den Apparat von Horsley und Clarke weiter und baute mit Unterstützung eines Londoner Instrumentenbauers um 1918 den ersten Stereotaxieapparat für Menschen⁷, ebenfalls dargestellt in Abbildung 1.1. Er entwarf zudem einen stereotaktischen Atlas für das menschliche Gehirn, ähnlich dem von Horsley und Clarke für Tiere. Das Verfahren wurde allerdings nie klinisch getestet und geriet in Vergessenheit.

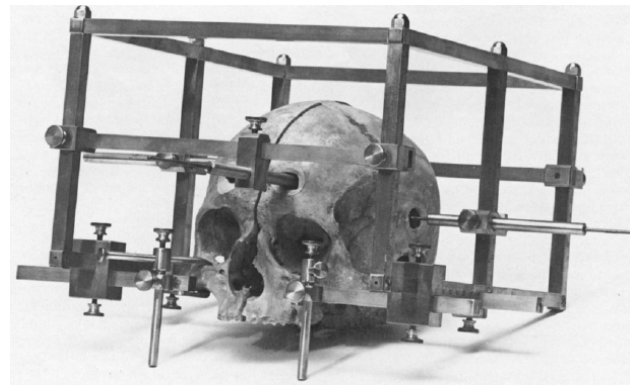
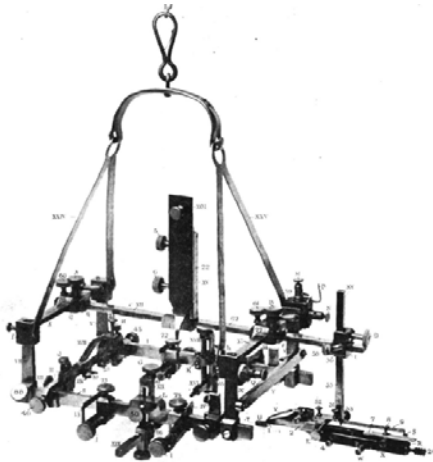


Abbildung 1.1: Links: Stereotaxieapparat für Tierversuche von Horsley und Clarke, 1908⁶; Rechts: Erster menschlicher Stereotaxieapparat von Mussen, 1918⁷

Mit der Entwicklung von Röntengeräten war es möglich, neben anatomischen Atlanten auch Bilder der jeweiligen anatomischen Region anzufertigen⁸. Damit war man nun in der Lage präoperative Planungen durchzuführen und Operationsziele darzustellen⁹. Erstmals verwendete 1933 Kirschner diese neue Technik zur Therapie der schwer behandelbaren Trigeminusneuralgie: Stereotaktisch punktierte er durch das Foramen ovale hindurch gezielt das Ganglion Gasseri und schaltete es durch elektrische Koagulation aus, so dass die Schmerzeinstrahlungen im Gesicht des Patienten vermindert wurden. Eine Röntgenzielaufnahme des Foramen ovale diente dabei allerdings zunächst nur Kontrollzwecken bei nicht möglichen Punktionen¹⁰. Den eigentlichen und entscheidenden Schritt in der rahmenbasierenden Stereotaxie lieferten Spiegel und Wycis 1947 durch ihre Pionierarbeit „Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain“, veröffentlicht in Science^{11,12}. Sie bauten den ersten richtigen Stereotaxierahmen, der auch an Menschen eingesetzt wurde, zunächst vor allem für psychiatrische Erkrankungen (Abbildung 1.2). Das spezielle Rahmensystem wurde mittels eines präoperativ angefertigten Gipsabdrucks am Kopf des Patienten befestigt und eine Röntgenuntersuchung bzw. Pneumenzephalographie durchgeführt. Zur anatomischen Orientierung und Vermessung wurden zunächst knöcherne Strukturen, später das median gelagerte Corpus pineale sowie die Lokalisation der Ventrikel verwendet. Die gewonnenen Daten und Lagebeziehungen wurden mit speziellen Stereotaxie-Atlanten (Abbildung 1.2) verglichen, um so Informationen über zerebrale Strukturen zu erhalten und die Operation zu planen. Nach einer gezielten und vergleichsweise kleinen Trepanation konnte nun über das durch den Rahmen definierte Koordinatensystem die dünne Biopsienadel exakt im Zielgebiet platziert und so beispielsweise gezielt Probenmaterial zur weiteren Untersuchung gewonnen werden.

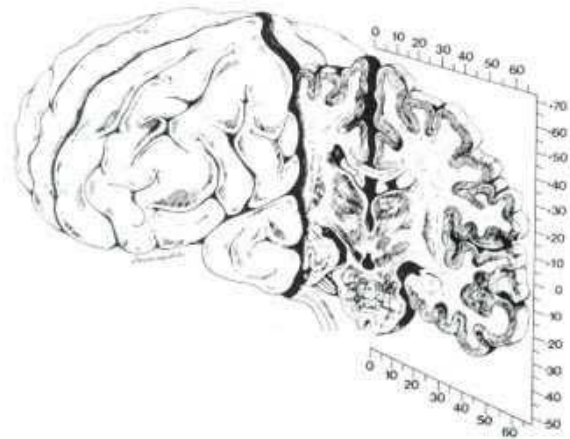
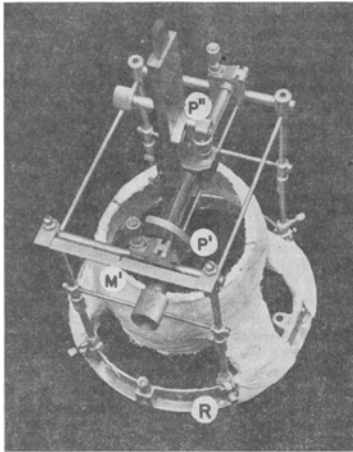


Abbildung 1.2: Links: Stereotaxieapparat von Spiegel und Wycis 1947¹²; Rechts: Ausschnitt aus einem von Spiegel und Wycis speziell erstellten Stereotaxieatlas, welcher die Orientierung im Hirn anhand von Koordinaten ermöglicht¹³

Ein weiterer Gründungsvater und Wegbereiter der modernen Stereotaxie war Lars Leksell, der 1949 das erste bogenzentrierte Stereotaxiesystem entwickelte¹⁴. Es arbeitet nach dem Prinzip des „Mittelpunktes des Bogens“ (engl.: center of arc), was bedeutet, dass nach Einstellung des Zielpunkts, der Winkel der Zielgeraden (Trajektorie) über den Zielbogen frei gewählt werden kann. Einfacher formuliert, das eigentliche Ziel befindet sich im Mittelpunkt der stereotaktischen Apparatur, welche aus einem halbkreisförmigen Bogen besteht. Über diesen Bogen kann man nun die Zielvorrichtung (z.B. Punktionsnadel) beliebig verschieben, wobei das eigentliche Ziel immer im Mittelpunkt steht und aus jedem beliebigem Winkel erreicht werden kann. Somit ist eine freie und flexible Zugangswahl möglich.

Die Entwicklung der Computertomographie (CT) durch Hounsfield¹⁵, Ambrose¹⁶ und Cormack^{17,18}, basierend auf den bereits 1917 erforschten mathematischen Grundlagen von Radon¹⁹, ermöglichte im weiteren Verlauf die stereotaktische koordinatenbasierte Erreichbarkeit jedes beliebigen Punktes im Neurokranium auf Basis einer präoperativ durchgeführten Schnittbildgebung. Die bisherige Ermittlung von Zielstrukturen anhand von anatomischen Atlanten wurde somit abgelöst. Die Verknüpfung von CT und Stereotaxie ermöglichte einerseits eine bessere und genauere präoperative Planung sowie intraoperative Orientierung, andererseits konnte das Anwendungsspektrum der Stereotaxie deutlich erweitert werden. Neben der CT-Schnittbildgebung stand mit der Entwicklung der Magnetresonanztomographie (MRT) eine weitere bildgebende Diagnostik zur Verfügung^{20,21}, welche im späteren Verlauf ebenfalls in die stereotaktischen Operationen einbezogen wurde.

1.1.2 Die Neuronavigation

Neben der Weiterentwicklung der rahmenbasierenden Stereotaxie entstand Mitte der 80er Jahre ein ganz neuer Ansatz zur intraoperativen Orientierung. Dank der sich immer verbessernden Computertechniken und Bildauflösungen von CT und MRT war es möglich, aus den zweidimensionalen Schnittbildern so genannte dreidimensionale Volumenrekonstruktionen zu erstellen. Dies ermöglichte dem Operateur eine verbesserte räumliche Orientierung. Problematisch war es jedoch, die präoperativ gewonnenen Informationen und Erkenntnisse auf den Operationssitus zu übertragen. So erreichte die rahmenbasierte Stereotaxie gerade bei größeren chirurgischen Eingriffen aufgrund der komplexen Rahmenstruktur schnell ihre Grenzen, sodass der Chirurg allein auf sein Vorstellungsvermögen angewiesen war. Um auch während der Operation genaue Informationen wie etwa über Lage oder Abgrenzbarkeit eines Tumors zu erhalten, versuchte man die präoperativ gewonnenen Bilddaten mit dem Operationsgebiet zu verbinden und die Bildinformationen direkt auf das Operationsgebiet zu projizieren. Dieser Vorgang wird allgemein als Referenzierung bezeichnet und gleicht einem Übereinanderlegen von zwei Schablonen. Die Referenzierung ist für die Orientierung des Navigationssystems notwendig. Im Anschluss kann jeder beliebige Punkt im Raum (am Operationsgebiet) in den entsprechenden Bilddaten nachvollzogen werden. Dies ist beispielsweise sehr hilfreich beim Aufsuchen von tiefliegenden oder sehr kleinen Läsionen im Gehirn oder bei genauerer Planung eines operativen Zugangsweges. Ebenfalls kann mittels der Navigation, insbesondere bei morphologisch schlecht abgrenzbaren Tumoren, der Resektionsrand besser identifiziert werden.

Roberts et al. stellten 1986 erstmals eine Verbindung von Bild und Operationsgebiet in Form eines akustischen Navigationssystems vor. Das System von Roberts bestand aus einem Mikroskop, dessen Position im Raum mit Hilfe von Ultraschallsignalen und Mikrofonen erfasst wurde. Somit konnte er sich präoperativ im CT/MRT definierte Punkte in Echtzeit im Okular seines Operationsmikroskops anzeigen lassen und erhielt so beispielsweise genauere Informationen über Tumorgrenzen²². Ein Jahr nach Roberts stellten Wantanabe et al. den „Neuronavigator“ vor²³. Es handelte sich dabei um einen mechanischen, mehrgelenkigen, mit Positionsmesssensoren ausgestatteten Arm, der alle intraoperativ berührten Punkte am Operationssitus in den entsprechenden CT-Schnittbildern am Computer darstellten konnte. Wantanabe prägte damit erstmals den Begriff der „Neuronavigation“, welcher heute mit den Begriffen „rahmenlose Stereotaxie“ und „image-guided neurosurgery“ gleichgesetzt wird. Nahezu zeitgleich zu Roberts und Wantanabe entwickelten Schlöndorff et al. 1987 ein Navigationssystem für den Einsatz in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde²⁴, das später durch Mösges et al. und Adams et al. für den Einsatz in der Neurochirurgie modifiziert wurde^{25,26}. Kato et al. stellten 1991 das erste elektromag-

netische Navigationssystem vor ²⁷. Zamorano et al. präsentierten 1993 das erste optoelektronische Navigationssystem, welches Infrarotlicht emittierende Dioden zur Positionsbestimmung im Raum verwendete ²⁸.

1.2 Neurochirurgische Einsatzgebiete stereotaktischer Operationsverfahren

Die Stereotaxie hat sich im Laufe der Zeit zu einem unverzichtbaren Operationsverfahren in der heutigen Neurochirurgie entwickelt. Dabei stehen zwei Hauptanwendungsgebiete im Vordergrund: Zum einen die stereotaktische Probenentnahme von Gewebe als diagnostische Intervention, zum anderen die stereotaktische Sonden- oder Katheterapplikation zu therapeutischen Zwecken, auf welche im Folgenden näher eingegangen wird.

1.2.1 Stereotaxie als diagnostisches Hilfsmittel

Die diagnostische Probenentnahme, auch Biopsie genannt, ist eines der häufigsten und größten Anwendungsgebiete. Dabei wird mit Hilfe des Stereotaxiesystems über ein kleines Bohrloch ein spezielles Probenentnahmegesetz (Mikrofasszange oder -stanze) exakt in der zu punktierenden Region (z.B. Tumor) platziert, so dass anschließend mehrere Gewebeproben zur histopathologischen Diagnostik entnommen werden können. Die Biopsie ist vor allem bei zerebralen Erkrankungen wichtig, bei denen durch Bildgebung oder Labordiagnostik keine eindeutige Diagnosesicherung möglich ist. Darüber hinaus ist die histopathologische Sicherung der Diagnose auch von therapeutischer Relevanz, da beispielsweise im Falle eines Tumors, neben dem Ursprung des Gewebes und dem Grad der Malignität, die Grenzen der Tumorfiltration beurteilt werden können ^{29,30}. Sämtliche therapeutischen Maßnahmen wie Bestrahlung, Chemotherapie und Operation können somit auf die Art der Erkrankung abgestimmt werden. Neben ihrer Anwendung bei unklaren zerebralen Raumforderungen in Form von Tumoren oder Metastasen, speziell in nicht operablen Regionen, sind weitere Indikationen zur stereotaktischen Biopsie intrazerebrale Lymphome, Abszesse oder Entzündungsherde anderer Art. Zudem kann die Biopsie bei der Abklärung von Vaskulitiden, mitochondrialen Enzephalopathien und Multipler Sklerose hilfreich sein, seltener auch bei der Diagnostik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und der Amyloidangiopathie ³¹.

1.2.2 Stereotaktische Sondenimplantation

Neben den diagnostischen Möglichkeiten bietet die Stereotaxie auch zahlreiche therapeutische Ansätze. Das vermutlich bekannteste Anwendungsgebiet ist die stereotaktische Sondenplatzie-

nung in der Therapie des Morbus Parkinson. Ursache der Erkrankung ist ein Untergang von nigrostriatalen, dopaminergen, hemmenden Fasern im zentralen Nervensystem (ZNS). Dies hat eine Fehlregulation anderer erregender und hemmender Systeme im ZNS zur Folge, wodurch es zu parkinsontypischen neurologischen Symptomen wie Tremor, Rigor und Akinese kommt. Primär wird diese Krankheit pharmakologisch behandelt, allerdings ist die Therapie bei Patienten, die nicht bzw. nicht mehr auf Medikamente ansprechen oder sehr jungen Patienten häufig problematisch³². Um die Lebensqualität von Parkinson-Patienten weiterhin zu erhalten, besteht seit Anfang der 90er Jahre die Möglichkeit einer Tiefenhirnstimulation (THS). Dabei werden vom Morbus Parkinson beeinträchtigte Hirnregionen, wie der Nucleus subthalamicus, der Globus pallidus internus oder der Nucleus thalamicus mit Elektroden besetzten Sonden, die stereotaktisch eingebracht werden, versehen. Die sehr dünnen Sonden werden an einen Impulsgenerator angeschlossen, der wie ein Herzschrittmacher unter dem Schlüsselbein implantiert wird. Mittels regelmäßigen schwachen hochfrequenten Stromstößen verursacht er eine permanente elektrische Reizung und hemmt damit die beteiligten überaktiven Nervenzellen in den tiefen Hirnregionen. Verschiedene Studien haben eine deutliche Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität der Patienten gezeigt³³⁻³⁶. Weitere Einsatzgebiete der stereotaktischen Sondenplatzierung für eine anschließende THS sind Bewegungsstörungen, wie beispielsweise der Tremor anderer Genese oder die Dystonie. Die Anwendung dort unterscheidet sich gegenüber der beim Morbus Parkinson lediglich im Ort der Stimulation. So werden bei Tremorpatienten zur Unterdrückung von Zitterbewegungen der Hand oder des Armes elektrisch stimulierbare Sonden vorwiegend in den ventralen intermediären Nucleus thalamicus stereotaktisch implantiert³⁷. Bei Patienten mit therapieresistenten spastischen Verkrampfungen oder Fehlhaltung von Kopf oder Extremitäten wird vor allem der Globus pallidus internus elektrisch stimuliert^{38,39}. Neuere Studien berichten, dass die THS auch bei psychiatrischen Krankheitsbildern wie Zwangsstörungen, Depressionen oder dem Tourette Syndrom einen positiven Effekt habe⁴⁰⁻⁴⁴.

1.2.3 Stereotaktische Katheterimplantation

Die Platzierung von Kathetern in tiefer gelegene Hirnstrukturen stellt ein weiteres wichtiges Anwendungsgebiet der Stereotaxie dar. Dabei können mittels eines positionierten Katheters Flüssigkeiten abgeleitet oder appliziert werden. Angewendet wird dieses Verfahren beispielsweise bei der Therapie des Pseudotumor-cerebri-Syndroms (idiopathische intrakranielle Hypertension) oder des Hydrocephalus mit engem Ventrikelsystem (z.B. Schlitzventrikelsyndrom). Diese beiden Krankheitsbilder gehen mit einer intrakraniellen Druckerhöhung einher, welche schwere Hirnschäden nach sich ziehen können. Neben der vorübergehend zur Symptomreduzierung ein-

gesetzten medikamentösen Therapie ist vor allem die operative intrakranielle Druckverringering durch die Ableitung von Hirnwasser (Liquor) eine sehr effektive Behandlungsmöglichkeit. Ermöglicht werden kann dies durch eine genaue stereotaktische Platzierung eines Katheters in das enge Hirnventrikelsystem mit anschließender Liquorableitung zum Beispiel in den Peritonealraum⁴⁵⁻⁴⁹. Die stereotaktische Katheterimplantation hat sich zudem in der Therapie von spontanen intrazerebralen Blutungen als effektiv erwiesen. Insbesondere tief sitzende und inoperable Blutungen können damit behandelt werden^{50,51}. Der Katheter dient dabei zum einen der direkten Hämatomaspiration, zum anderen der Injektion eines fibrinolytischen Medikaments, wie z.B. Urokinase oder rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator), welches zusätzlich den Hämatomabbau unterstützt. Das Hämatomvolumen kann somit unter minimalem Kollateralschaden am umliegenden Hirngewebe effektiv verkleinert werden. Kim et al. zeigten mittels dieser Methode eine Verbesserung des Grades der Glasgow Coma Scale (GCS) und der initialen Schwäche (Parese) bei gleichzeitig geringem Risiko einer Rezidivblutung sowie einer geringen Mortalität⁵⁰.

1.3 Stereotaxie als Behandlungsoption bei Hirnstammgliomen

1.3.1 Gliome im Kindesalter

Insbesondere im Kindesalter sind Tumore des zentralen Nervensystems nach Leukämien die zweitgrößte Gruppe maligner Erkrankungen. Laut deutschem Kinderkrebsregister machen sie rund 21% der gemeldeten Fälle aus. Im Bundesgebiet erkrankten von 1999 bis 2008 insgesamt 4171 Kinder unter 15 Jahren an einem ZNS-Tumor. Dies entspricht einer Inzidenz von 3,5 pro 100000 Personen unter 15 Jahren bzw. erkrankten 52 von 100000 Neugeborenen bis zum 15. Lebensjahr⁵². Einen Anteil von ca. 10-20% der Gesamtentität stellt allein die Gruppe der Tumore nahe dem Hirnstamm dar^{53,54}. Diese Gruppe weist histologisch eine hohe Heterogenität auf und ist daher auch teilweise sehr schwer zu therapieren. Der Anteil der gutartigen, so genannten pilozytischen Astrozytome, ist teilweise durch operative, strahlen- oder chemotherapeutische Verfahren zugänglich. Mit ca. 75% machen jedoch den größten Anteil die so genannten diffusen intrinsischen Hirnstammgliome aus, welche besonders maligne, rasch progredient und charakteristischerweise die Pons infiltrierende Tumore sind^{53,55,56}. Häufig subakut auftretende Symptome der erkrankten Kinder sind Ataxie, Hirnnervenausfälle, Pyramidenbahn- und Kleinhirnzeichen. Vom Beginn der Erkrankung bis zur schweren Progression vergehen oft nur weniger als 6 Monate, bei einer mittleren Überlebensdauer von 10 Monaten. Innerhalb von 2 Jahren versterben 90% der erkrankten Kinder^{57,58}.

1.3.2 Therapeutische Möglichkeiten

Die Standardtherapie der diffusen Hirnstammgliome besteht derzeit aus einer konventionellen lokalen Bestrahlung, welche aber eher einen palliativen Charakter hat. Eine Operation kommt als therapeutische Option aufgrund des diffusen und infiltrierenden Wachstums in den Hirnstamm nicht zur Anwendung. Aufgrund der frustranen Verläufe werden immer wieder neue Behandlungsansätze zur Lebenszeitverlängerung der betroffenen Patienten benötigt und getestet⁵⁹. Verschiedene Forschungsgruppen verfolgten bereits den Ansatz der hyperfraktionierten Bestrahlung (zwei Bestrahlungen pro Tag). Es zeigte sich, dass die Anwendung mittlerer Dosen von 70,2 - 72 Gy erfolgsversprechend war⁶⁰⁻⁶³, wohingegen eine weitere Dosiserhöhung von 75,6 - 78 Gy im Ergebnis recht unbefriedigend war⁶⁴⁻⁶⁶. Zusammenfassend stellte sich heraus, dass die hyperfraktionierte Bestrahlung weder einen bedeutenden positiven Effekt auf Tumorkontrolle und Überlebenswahrscheinlichkeit hatte, noch Unterschiede zur normal fraktionierten Bestrahlung bestanden⁶⁷. Darüber hinaus besteht bei weiterer Dosiserhöhung ein vermehrtes Risiko für Gewebnekrosen und weitere Toxizitätserscheinungen.

Ein weiterer Ansatz beschäftigt sich daher mit der Kombination von Bestrahlung und Chemotherapie oder alleiniger Chemotherapie. Die Ergebnisse der zahlreichen Untersuchungen variieren jedoch sehr stark. Allerdings hat eine große prospektive Multicenterstudie (1983-2001) mit 153 Patienten, geleitet von der deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), einen deutlichen prognostischen Unterschied zwischen den Therapieoptionen Bestrahlung und Chemotherapie gezeigt⁶⁸. So wurde bewiesen, dass bestrahlte Tumoren eine signifikant bessere Gesamtüberlebensrate als nicht bestrahlte Tumoren aufweisen (0.95 ± 0.06 vs. 0.39 ± 0.19 Jahre). Die Kombination von Bestrahlung plus Chemotherapie erhöht die Gesamtüberlebensrate signifikant gegenüber der alleinigen Bestrahlung (0.94 ± 0.08 vs. 0.79 ± 0.11). Allerdings wurde kein Patient dokumentiert der länger als 3,9 Jahre überlebte. Diese Studie verdeutlicht, dass die Chemotherapie in der Behandlung von diffusen Hirnstammgliomen eine ernst zu nehmende Therapieoption darstellt. Jedoch könnte möglicherweise sowohl durch Veränderung der Applikationsart und -substanz ein besserer therapeutischer Effekt erzielt werden.

Der wesentlich limitierende Faktor bei der systemischen Chemotherapie ist die Bluthirnschranke (BHS). Die BHS wirkt wie ein Filter und soll das Gehirn vor schädlichen Substanzen schützen. Die wichtigsten Faktoren, die ein Übertreten vom Körperkreislauf über die BHS ins ZNS determinieren sind die Fettlöslichkeit, die Masse und die Ladung einer Substanz. Im Normalfall verhindert die BHS ein Übertreten von Substanzen, welche eine Masse größer 180 kDa aufweisen. Die meisten Chemotherapeutika haben jedoch eine Masse zwischen 200-1200 kDa und können somit die BHS nicht effektiv passieren⁶⁹. Ein weiterer limitierender Faktor der systemischen

Chemotherapie besteht in den nicht unerheblichen Nebenwirkungen und der teils hohen Toxizität der chemotherapeutischen Substanzen. Häufige Nebenwirkungen sind unter anderem Übelkeit, Erbrechen, Erschöpfung, Haarausfall sowie Schleimhautentzündungen. Zudem eine nicht unerhebliche Knochenmarksdepression mit damit einhergehender Blutbildungsstörung und Immunsuppression. Des Weiteren kann es je nach Substanz und Dosierung auch zu toxischen Schädigungen von Herz, Lunge oder Nieren kommen.

Ein logischer Rückschluss wäre also die direkte Applikation des Chemotherapeutikums unter Umgehung der BHS zur Verringerung der systemischen Toxizität ⁷⁰.

1.3.3 Convection-enhanced delivery (CED)

Zur Umgehung der BHS bei Chemotherapie wurden bereits verschiedene Strategien erforscht. So werden beispielsweise beim Glioblastom Produkte wie Gliadel [®], ein biologisch abbaubares Polymer gekoppelt mit dem Nitroseharnstoff BCNU, erfolgreich angewendet ⁷¹⁻⁷⁴. Diese Option kommt aber nur bei operierten Tumoren in Frage, da eine Resektionshöhle benötigt wird, in die die Polymere platziert werden können. Daher scheidet dies beim inoperablen Hirnstammgliom aus. Des Weiteren wurde die direkte Injektion des Chemotherapeutikums in die Halsschlagader (Arteria carotis) erprobt, um somit eine höhere Konzentration im Bereich des ZNS und letztendlich einen erhöhten Substanzübertritt über die BHS bei geringeren systemischen Nebenwirkungen zu erreichen ⁷⁵⁻⁷⁷. Zum anderen wurde eine Kopplung des Chemotherapeutikums an BHS-permeabilitätssteigernde Substanzen getestet ^{69,78}. Eine weitere Möglichkeit sieht man in der intraparenchymalen Medikamentenapplikation, auch Convection-enhanced delivery (CED) genannt ⁷⁹⁻⁸¹. Ziel dieser Methode ist die direkte Infiltration einer tumorsuppressiven Substanz in das Tumorparenchym. Dabei wird ein dünner Katheter direkt im Tumorgewebe platziert und an eine Pumpe angeschlossen, welche die Substanz unter anhaltendem positivem Druck infiltriert ^{79,82}. Die Wirksamkeit der CED beim gewöhnlichen Glioblastom mittels unterschiedlichen chemotherapeutischen Substanzen beim Menschen haben Hall ^{83,84} und Lopez ⁷⁹ in ihren Review-Artikeln bereits zusammengefasst. So konnte beispielsweise bei nahezu der Hälfte aller mit CED behandelten Patienten ein stabiler Krankheitsverlauf, ein partielles Ansprechen oder sogar ein komplettes Ansprechen in den klinischen Untersuchungen demonstriert werden ⁸³. Die Anwendung der CED bei Hirnstammprozessen ist jedoch noch sehr wenig untersucht. Einige Studien im Tiermodell haben jedoch eine gute Sicherheit und relative Effizienz bewiesen ^{82,85-92}. In einer jüngst veröffentlichten klinischen Arbeit von der Gruppe um Oldfield wurden zwei Patienten, die an intrinsischen Hirnläsionen erkrankten, mittels rahmenloser Stereotaxie Katheter zur CED implantiert ⁹³. Ein Patient litt an progressivem Morbus Gaucher und erhielt per CED Glukocerebro-

sidase mit Gadolinium als Kontrastmittel. Einer zweiten Patientin mit diffusem Hirnstammgliom, diagnostiziert 10 Monate zuvor, wurde ein Zytotoxin gegen Gliome (IL-13-PE) mit Kontrastmittel injiziert. Beiden Patienten wurden die Substanzen mit einer Flussrate von 0,5 bis 10 μ l/min und einem maximalen Volumen von 2ml bzw. 1,4ml infundiert. Die Gewebeausbreitung des Gadoliniums wurde mittels MRT gemessen und ergab im ersten Fall 4,2ml und im zweiten Fall 3ml. Beide Patienten seien während und nach der Infusion neurologisch stabil gewesen und zeigten keinerlei Zeichen einer Toxizität. Die Patientin mit Hirnstammgliom zeigte lediglich eine geringfügige Progression der neurologischen Symptomatik 5 Tage nach der Infusion, eine weitere Tumorprogression stellte sich erst nach 8 Wochen ein. Diese Untersuchung hat gezeigt, dass die Anwendung der lokalen Applikation bei begrenztem Volumen und innerhalb eines festgesetzten Zeitraums durchführbar ist. In einer weiteren jüngst erschienenen klinischen Arbeit von Saito et al. zeigten die Autoren ebenfalls die Wirksamkeit der lokalen Chemotherapie: Sie beschreiben die Geschichte eines 13-jährigen Jungen mit lymphatischer Leukämie, welcher nach zerebraler Bestrahlung sekundär ein Glioblastom im rechten Kleinhirn entwickelte. Nach Resektion und Radio-/ Chemotherapie kam es 8 Monate später zu einem Glioblastom-rezidiv im Hirnstamm. Bei fehlenden weiteren effektiven Therapieansätzen entschlossen sich die Autoren zur lokalen zytostatischen Therapie mittels Nimustin (Nitroseharnstoff). Nach erfolgreicher CED kam es zu einem Rückgang der präoperativ bestehenden Doppelsichtigkeit (Diplopie) und im weiteren Verlauf zu einem MRT-gesicherten Tumoransprechen und Regression⁹⁴. Für eine zukünftige klinische Anwendung sind jedoch weitere Untersuchungen nötig. So sollte die Wirksamkeit der Therapie vor allem bei Interventionen in einem früheren Erkrankungsstadium und über einen längeren Behandlungszeitraum untersucht werden, da in diesem Fall ein deutlich besseres Ansprechverhalten des Tumors vermutet wird. Zudem sollte das Ansprechverhalten des Tumors und die systemische Toxizität bei lokaler Applikation der verschiedenen Zytostatika untersucht werden. Insgesamt verspricht das Verfahren der Convection-enhanced delivery in Zukunft einen bedeutenden Platz in der Therapie von intrinsischen Hirnläsionen einzunehmen.

1.4 Themenherleitung

Zukünftige klinische Therapieverfahren wie die lokale Chemotherapie, aber auch bestehende Verfahren zur intrakraniellen Probenentnahme, Sonden- oder Katheterapplikation erfordern stets eine hohe Präzision des stereotaktischen Systems und des Chirurgen. Vor allem hirnstammnahe Punktionen, gerade auch bei Kindern, stellen dabei eine besondere Herausforderung dar. Das rahmenbasierende Verfahren mit seiner hohen Genauigkeit und langen Erfahrungswerten ist daher der „Goldstandard“ bei dieser Art von stereotaktischen Operationen. Die rahmenlose Stereotaxie bzw. Neuronavigation als junges Verfahren erfreut sich jedoch zunehmend großer Beliebtheit, da die Durchführung deutlich schneller und für den Patienten schonender ist. Insbesondere bei Stereotaxien von Kindern spielt eine geringere Operationsdauer mit deutlich niedrigeren Narkoserisiken oft eine entscheidende Rolle. Zudem entfällt eine zusätzliche Bildgebung während der Operation, da sämtliche Bilddaten bereits vorher erhoben werden können. Logistisch stellt dies insbesondere einen Vorteil für Kliniken dar, die nicht über ein CT oder MRT im oder in der Nähe des Operationssaals verfügen. Transporte in Narkose entfallen somit. Ein weiterer Vorteil von rahmenlosen Systemen ist die einfachere Durchführung von Punktionen des Kleinhirns oder des Hirnstamms über einen subokzipitalen infratentoriellen Zugang, da bei rahmenbasierten Verfahren der Zugang zur hinteren Schädelgrube durch die Rahmenkonstruktion oft erschwert ist. Nachteilig wird den rahmenlosen Systemen jedoch oft eine geringere Genauigkeit zugeschrieben. Dies stellt insbesondere ein Problem bei Punktionen in so eloquenten Lokalisationen wie dem Hirnstamm dar. Aus der Beschreibung wird ersichtlich, dass ein Konflikt zwischen der zum einen benötigten hohen Genauigkeit und der zum anderen besseren, schnelleren und komfortableren Handhabung vorliegt. Wenn rahmenlose Systeme jedoch in der Lage wären eine hohe Genauigkeit zu erzielen, wären sie insbesondere bei Punktionen in der hinteren Schädelgrube oder gerade auch bei Kindern dem rahmenbasierenden Verfahren überlegen. In der folgenden Untersuchung soll daher die Genauigkeit einer Punktion mittels des rahmenlosen optoelektronischen Stereotaxiegerätes, VectorVision®² und dem VarioGuide™-Stereotaxiearm der Firma BrainLab, ermittelt werden. Da das Verfahren auch insbesondere für eine mögliche CED-Anwendung bei Hirnstammgliomen evaluiert werden soll, wird die Punktion mittels Mikrokathetern durchgeführt, welche im Operationssitus belassen werden. Diese dienen der bildgestützten Lagekontrolle des Zugangs und der Genauigkeitsanalyse, könnten aber auch im Falle eines Hirnstammglioms zur lokalen Applikation von Medikamenten (z.B. Chemotherapeutika) verwendet werden. Die Applikationsgenauigkeit soll in zwei Versuchsreihen ermittelt werden. In einer ersten Versuchsreihe sollen anhand eines Modells, welches der hinteren Schädelgrube ent-

sprechend geformt ist, mehrere Katheter stereotaktisch platziert werden. Die Modellversuche dienen dabei zum Einen dem Etablieren des Verfahrens im experimentellen Setup und zum Anderen der ersten Evaluierung des stereotaktischen Systems bei Anwendung in einem standardisierten und einfach fixierbaren Modell. Mit Hilfe der transparenten Modellform können zudem die Punktionen besser visualisiert werden. In einer zweiten Versuchsreihe sollen dann anhand von anatomischen Präparaten gezielt stereotaktische Punktionen mit Katheterplatzierung in den Hirnstamm erfolgen. Neben der Ermittlung der Punktionsgenauigkeit können zudem die beiden am häufigsten zum Hirnstamm verwendeten Zugangswege (präcoronar vs. subokzipital) verglichen werden. Somit kann eine möglichst realistische rahmenlose stereotaktische Punktion in den Hirnstamm am anatomischen Präparat simuliert werden. Dies wäre auch für die mögliche Platzierung von Kathetern zur lokalen Chemotherapie relevant.

Die Arbeit soll zeigen wie genau eine Katheterplatzierung mittels des rahmenlosen Stereotaxie-systems ist und ob das Verfahren für eine mögliche zukünftige Anwendung in Arealen wie dem Hirnstamm geeignet ist.

2 Technische und theoretische Grundlagen

2.1 Funktionsweise stereotaktischer Verfahren

2.1.1 Rahmenbasierende Stereotaxie

Die heute verwendeten rahmenbasierenden Stereotaxiesysteme arbeiten alle nach dem von Leksell 1949 entwickelten Prinzip des „center of arc“, variieren allerdings in Aussehen und Funktion geringfügig je nach Hersteller (siehe Abbildung 2.1). Sie bestehen aus einem starren Referenzrahmen und einem beweglichen Bogen mit einer Halterung für die Instrumente zum Anfahren der Zielstruktur. Da der Referenzrahmen am Kopf des Patienten mit Skalpschrauben fixiert und in der Schnittbildgebung mit aufgenommen wird, kann man ihn in den angefertigten Schnittbildern gut erkennen. So ist der Operateur in der Lage, eine exakte Zielpunktbestimmung in der Bildgebung vorzunehmen und die ermittelten Koordinaten anschließend auf die bewegliche Bogenkonstruktion zu übertragen. Wenn alle Winkeleinstellungen vorgenommen sind, besteht zudem die Möglichkeit einer Zielpunktgenauigkeitskontrolle anhand eines Phantoms, woran Ungenauigkeiten erkannt und nachjustiert werden können.



Abbildung 2.1: Beispiel für ein rahmenbasierendes Stereotaxiesystem [links: Stereotaxiephantom; rechts: intraoperativer Aufbau]

Durch die starre Fixierung am Patienten und die Phantomkontrolle erreicht das rahmenbasierende Verfahren somit eine sehr hohe Genauigkeit und gilt als Goldstandard bei Sondenimplantationen, Punktionen und Biopsien von intrakraniellen Strukturen unter 10 mm Durchmesser mit einer Lokalisationsgenauigkeit von ca. 1 mm⁹⁵⁻⁹⁷. Entscheidende Nachteile des Verfahrens sind jedoch die schwere und starre Rahmenkonstruktion, welche den chirurgischen Zugang einschränkt und die invasive Befestigung, die sehr unangenehm für den Patienten ist.

Zudem ist die Methode zeit- und arbeitsaufwendig, da vor einer Operation zunächst eine erneute Bildgebung mit platziertem Stereotaxierahmen erfolgen muss. Des Weiteren ist das System nicht interaktiv, das heißt der Benutzer sieht nicht, wo sich z.B. die Biopsienadel gerade befindet. Somit ist der Einsatz des rahmengebundenen Systems lediglich auf stereotaktische Punktionen, Biopsien oder Elektrodenanlagen beschränkt und kann nur sehr eingeschränkt bei offenen neurochirurgischen Operationen verwendet werden.

2.1.2 Rahmenlose Stereotaxie (Neuronavigation)

Navigation leitet sich aus den lateinischen Begriffen „navis agere“ ab, was mit „ein Schiff führen“ übersetzt werden kann. In der heutigen Zeit wird dieser Ausdruck im Allgemeinen mit einer gezielten Fortbewegung im realen oder virtuellen Raum verbunden. Speziell in der Medizin versteht man unter Navigation eine computerassistierte Übertragung von Bilddaten eines Patienten auf den Operationsbereich, so dass eine interaktive Orientierung während der OP ermöglicht wird. Im Gegensatz zur rahmenbasierenden Stereotaxie verzichtet die Navigation dabei auf eine starre Rahmenkonstruktion. Die Orientierung in Bild und Raum erfolgt durch andere Prinzipien, welche sich je nach Navigationssystem unterscheiden. Durch die Verbindung des virtuellen Bilds und des realen Objekts wird dem Operateur ermöglicht, jeden beliebigen Punkt im Operationsgebiet in Echtzeit in den entsprechenden Schnittbildern nachzuvollziehen (Abbildung 2.2). Dies erlaubt ein schonenderes und sicheres Operieren auch in schwer erreichbaren Gebieten, da funktionell wichtige Regionen besser lokalisiert und gemieden werden können.



Abbildung 2.2: Verwendung der Navigation im Operationssaal

Der Wegfall der schweren und unhandlichen Rahmenkonstruktion bei der rahmenlosen Stereotaxie bringt eine Vielzahl von Vorteilen mit sich: Zunächst entsteht für den Patienten eine geringere Operationsbelastung, da weder eine intraoperative Bildgebung noch eine zusätzliche invasive Befestigung eines Rahmens nötig ist. Die Schnittbildgebung kann bereits präoperativ erfolgen, was eine bessere Planung und einen geringeren intraoperativen Zeitaufwand bedeutet. Des Weiteren ermöglicht die Navigation ein flexibleres Arbeiten des Chirurgen und die Ansteuerung von mehreren Zielpunkten. Zudem kann die Navigation nicht nur für stereotaktische Eingriffe verwendet werden, sondern kann ebenso der intraoperativen Orientierung bei sämtlichen Operationen dienen. Der Operateur hat die Möglichkeit, sich neben dem Operationsgebiet jederzeit die äquivalenten Schnittbilder anzeigen zu lassen. Somit erhält er intraoperativ Informationen über seine aktuelle Position, über Lage von z.B. Tumoren oder anatomischen Strukturen in und um den geplanten Zugangsweg. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer extrazerebralen Anwendung und damit Übertragung in andere Fachrichtungen wie die Hals-Nasen-Ohren- oder Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie sowie die Orthopädie. Ein seit Jahren oft diskutierter Nachteil der rahmenlosen Stereotaxie ist die scheinbar geringere Genauigkeit der Zielpunktansteuerung gegenüber dem rahmenbasierenden Verfahren. In verschiedenen Studien wurde jedoch belegt, dass die Lokalisationsgenauigkeit der Navigation durchaus mit der rahmenbasierenden Stereotaxie vergleichbar ist ^{96,98-102}.

2.2 Grundprinzip der Navigation (Registrierung)

Die Grundlage jeder navigierten Operation ist, wie oben bereits beschrieben, die virtuell räumliche Verknüpfung des Operationsgebiets mit den entsprechenden Bilddaten. Dieser Vorgang wird auch als Registrierung, Referenzierung oder Matching bezeichnet. Durch eine Art geometrische Deckung werden die virtuellen Daten mit dem realen Objekt verbunden, so dass eine echtzeitgetreue Orientierung sowohl im Bild als auch im Operationsgebiet möglich wird. Zu vergleichen ist dies am ehesten mit einer Schablonenzeichnung, wobei die Schablone (Schnittbild) möglichst genau auf das zuvor angefertigte Bild (Operationsgebiet) aufgelegt und in Deckung gebracht wird. Abbildung 2.3 demonstriert den Abgleich zwischen der Lokalisation eines realen Objektes und den Informationen eines virtuellen Bildes des Objektes (z.B. CT, MRT). Neben den Objekteigenschaften (Maße) werden, basierend auf mathematischen Grundlagen, auch die beiden Koordinatensysteme (Raumausrichtung) in Deckungsgleichheit gebracht.

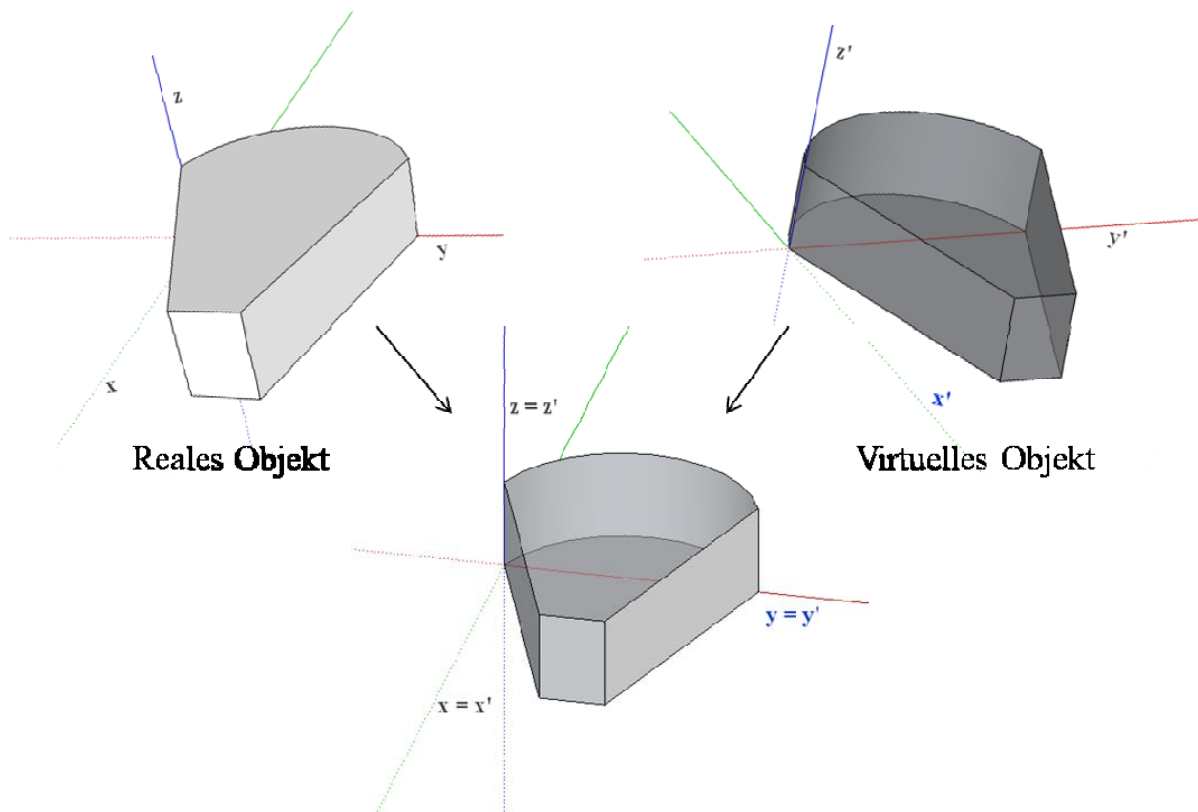


Abbildung 2.3: Registrierung am Beispiel des Modells

Es existieren verschiedene Methoden der Referenzierung ¹⁰³:

- Punktpaartransformation (paired-point transformation)
- Oberflächenkonturabgleich (surface contour matching)
- Hybride Transformation (hybrid transformation)

Bei der Punktpaartransformation wird die Referenzierung durch genau definierte Punkte, so genannte Referenzmarker oder Landmarken, welche sich sowohl in den virtuellen Daten als auch am realen Operationsgebiet befinden müssen, erreicht. Sie dienen als Verbindungselemente, sind meist in ausreichender Anzahl um den operativen Zugang herum angeordnet und können anatomischen oder künstlichen Ursprungs sein. Als anatomische Marker können zum Beispiel markante knöcherne Strukturen oder charakteristische Weichteilformationen, wie z.B. Nasion oder äußerer Augenwinkel, dienen. Vertreter künstlicher Marker sind die invasiven Knochenschrauben und die nicht invasiven Oberflächenmarker, auch Fiducial Marker genannt. Die aus Titan bestehenden Knochenschrauben werden direkt in der Schädelkalotte fixiert und erfordern daher meist einen zusätzlichen kleinen chirurgischen Eingriff. Die Fiducial Marker werden lediglich mittels einer selbstklebenden Grundplatte auf der Haut des Patienten fixiert und sind somit sehr schonend und komfortabel. Essentiell für alle Marker ist, dass sie bereits zum Zeitpunkt der

Bilddatenerhebung angebracht werden, damit sie sowohl in den Bilddaten als auch am Operationsgebiet einfach und zuverlässig wieder erkannt werden können. Bei der intraoperativen Referenzierung werden die Marker dann mittels eines Zeigeelements (Pointer) oder eines mechanischen Arms aufgesucht. Das Navigationssystem detektiert deren Position und berechnet daraus die Zielkoordinaten des berührten Punktes. Anschließend setzt es die ermittelten Koordinaten in das Koordinatensystem der vorher angefertigten Schnittbilder ein und weist so jedem berührten Referenzmarker am Operationsgebiet genau seinen korrespondierenden Punkt im Schnittbild zu. Beim Oberflächenkonturabgleich (Surfacematching) werden im Vergleich zur Punktpaartransformation nicht einzelne korrespondierende Punkte abgeglichen sondern ganze Oberflächen. In einem Abtastvorgang wird eine Art virtuelle dreidimensionale Landkarte (z.B. der Gesichtsoberfläche) erstellt, welche anschließend durch das Navigationssystem mit der dreidimensional generierten Oberfläche der Bilddaten abgeglichen wird. Einfacher formuliert wird zunächst ein „Abdruck“ erstellt, welcher anschließend in Deckungsgleichheit mit den vorher erhobenen Bilddaten gebracht wird. Die Hybride Transformation ist, wie der Name schon sagt, eine Verknüpfung der Punktpaartransformation mit dem Oberflächenkonturabgleich. Dabei erfolgt nach der Registrierung anhand von Referenzpunkten ein erneuter Abgleich mittels Surfacematching. Vorteil der Hybriden Transformation ist die hohe Präzision bei geringem Zeitaufwand.

Nach erfolgreicher Referenzierung ist immer darauf zu achten, dass das Operationsobjekt nicht mehr bewegt wird, da das Navigationssystem sonst die Orientierung verlieren würde. Am Beispiel der Schablonenzeichnung entspräche dies einem Verrutschen der Zeichnung bzw. der Schablone, so dass die Deckungsgleichheit aufgehoben wäre. Dies ist vor allem bei mechanischen Navigationssystemen wichtig, da sie keinen mit dem Operationsobjekt fest verbundenen Referenzpunkt integrieren.

2.3 Navigationssysteme im Überblick

In der Entwicklung der Navigationssysteme wurden unterschiedliche Systeme des Abgleichs zwischen den virtuellen Bilddaten und dem realem Operationsgebiet verfolgt. Der wesentliche Unterschied der einzelnen Systeme liegt dabei in den verschiedenen Verfahren zur Ortung (tracking) des Operationsgebietes. Anwendung finden aktuell hauptsächlich vier Verfahren:

- Mechanische Navigationssysteme
- Akustische Navigationssysteme
- Elektromagnetische Navigationssysteme
- Optische Navigationssysteme

2.3.1 Mechanische Navigationssysteme

Die ersten Navigationssysteme benutzten einen mechanischen Arm als Trackingelement. Dieser ist an dem Navigationsgerät fixiert und verfügt über mehrere Gelenke. Am Ende des Messarms befindet sich z.B. ein Operationsinstrument oder eine Sonde, welche beliebig untereinander gewechselt werden können. Mit Hilfe von Winkelsensoren und einem Konverter kann das System die Koordinaten der Sonden- oder Instrumentenspitze jederzeit bestimmen und mit Hilfe des Navigationsrechners in Bezug zu den Schnittbildkoordinaten setzen. So wird jeder mit der Instrumentenspitze berührte Punkt am Operationsgebiet in den korrespondierenden Schnittbildern angezeigt. Darüber hinaus können mechanische Systeme zu so genannten aktiven Systemen (Roboter) umfunktioniert werden, indem der Arm durch Servomotoren erweitert wird. Somit ist eine automatische Zielpunkteinstellung und Anfahrung durch das System möglich. Vorteile der mechanischen Systeme sind die Unempfindlichkeit gegen äußere Einflüsse und die nicht benötigte Sichtlinie zwischen Operationsgebiet und Navigationssystem. Die starre Fixierung des Führungsarms und die sperrige Konstruktion, welche den Chirurgen in seiner räumlichen Flexibilität einschränken, sind jedoch entscheidende Nachteile der mechanischen Verfahren¹⁰⁴. Darüber hinaus eignen sich die Systeme im Wesentlichen nur zur Auffindung anatomischer Strukturen und sind insbesondere für die heutigen Anforderungen nicht mehr ausreichend.

2.3.2 Akustische Navigationssysteme

Beim akustischen Verfahren erfolgt die Ortung von im Raum ausgesendeten Ultraschallimpulsen mittels Mikrofonen, welche sich in der Nähe des Operationssitus befinden. Für eine genaue Positionsbestimmung des Zeigerinstrumentes werden mindestens drei Mikrophone benötigt, welche die verzögert eintreffenden Ultraschallsignale detektieren und an das System weiterleiten.

Dieses ermittelt anhand der zeitlichen Verschiebung der Signale die genaue Entfernung der Signalgeber und berechnet somit die Koordinaten des Zeigerinstruments für die Navigation. Das erste so arbeitende Navigationssystem beschrieben Roberts et al. 1986. Die drei Ultraschallimpulsgeber waren in diesem Fall an einem Operationsmikroskop befestigt, während die Mikrophone sich in einem Mindestabstand von 250 cm über dem Mikroskop befanden²². Die akustischen Systeme bieten den Vorteil der Echtzeit-Integration von Ultraschallbildern, was die Navigation verbessern soll¹⁰⁵. Die Systeme haben sich jedoch nicht durchgesetzt, da sie aufgrund vieler Störfaktoren, wie beispielsweise Änderungen der Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit, größere Ungenauigkeiten aufweisen¹⁰⁶.

2.3.3 Elektromagnetische Navigationssysteme

Die elektromagnetisch arbeitenden Navigationssysteme bestehen aus einem am Operationstisch fixierten Transmitter, einzelnen an Operationsinstrumenten befestigten Sensoren und einem Computersystem zur Visualisierung der Informationen. Der Transmitter induziert dabei ein definiertes elektromagnetisches Feld, welches von den passiven Sensoren in mindestens drei Freiheitsgraden (x, y, z) wahrgenommen wird. Das System berechnet aus den Informationen anschließend die Position der Spitze des Instrumentes und visualisiert sie in Echtzeit in den Schnittbildern am Computermonitor. Die ersten elektromagnetischen Navigationssysteme erzeugten mittels des Transmitters noch ein Wechselstromfeld (AC-Feld), welches durch die Sensoren der Zeigerinstrumente in Form einer Feldänderung wahrgenommen und zur Positionsbestimmung verwendet wurde. Es zeigte sich jedoch, dass das Wechselstromfeld Interferenzen mit nahe gelegenen metallischen (magnetischen) Gegenständen induzierte, welche im Folgenden zu relevanten Ungenauigkeiten in der Positionsbestimmung beitrugen. Kato et al., die Begründer dieser Technik, ermittelten nur unter idealen experimentellen Bedingungen eine ausreichende Systemgenauigkeit²⁷. Die Genauigkeit mindernden ferromagnetischen Einflüsse versuchte man schließlich durch spezielle Materialien wie Karbon, Graphit und Titan zu kompensieren¹⁰⁷. Die eigentliche Lösung des Problems gelang allerdings erst durch die Verwendung eines gepulsten Gleichstromfelds (DC-Feld), welches nicht kontinuierlich generiert, sondern rhythmisch an- und abgeschaltet wird. Der elektromagnetische Transmitter generiert dabei Gleichstromfelder unterschiedlicher Stärke und Orientierung, wobei es zu einer Änderung der Feldstärke kommt, welche durch die Sensoren gemessen und in Koordinaten umgewandelt wird. Der Gleichstrom erzeugt dabei ebenso Interferenzfelder mit metallischen Gegenständen, diese klingen jedoch nach einem bestimmten Zeitintervall ab und sind nicht mehr nachweisbar. Am Ende dieses Zeitintervalls findet die eigentliche Messung durch den Sensor statt, die nun störungsfrei erfolgen kann.

Mittels dieser neuen Technik können adäquate Systemgenauigkeiten erreicht werden^{108,109}. Der wesentliche Vorteil der magnetischen Navigationssysteme ist, dass sie keine freie Sichtlinie zwischen Operationsgebiet und Navigationssystem benötigen, wie es bei optischen Systemen notwendig ist. Zudem sind die Sensorspulen sehr klein und leicht, was dem Einsatzgebiet eine entsprechende Freiheit einräumt. Insgesamt wird der Chirurg in seiner Tätigkeit kaum beeinträchtigt, was einen enormen Vorteil gegenüber anderen Systemen darstellt. Einzig die Genauigkeit des magnetisch arbeitenden Systems wird häufig kontrovers diskutiert, da ferromagnetische Einflüsse nicht komplett ausgeschaltet werden können und bei falscher Anwendung zu erheblichen Einschränkungen in der Systemgenauigkeit (0,7 – 18,6 mm) führen können¹¹⁰⁻¹¹².

2.3.4 Optische Navigationssysteme

Die optischen Navigationssysteme basieren auf der Detektion (Aufnahme) von vorher gezielt ausgesendetem Licht und bestimmen so die Position von Objekten im Raum. Zum Grundaufbau gehören dabei aktive oder passive Sensoren, eine Lichtquelle (meist Infrarotlicht) und eine CCD-Kamera (Charge Coupled Device-Camera). Die aktiven Sensoren bestehen aus speziellen Dioden, welche infrarotes Licht emittieren können. Sie werden direkt am Patienten fixiert und benötigen aufgrund ihrer „aktiven“ Eigenschaften eine Stromzufuhr. Dem gegenüber bestehen die sogenannten „passiven Sensoren“ lediglich aus einer stark reflektierenden Oberfläche. Sie benötigen keine Stromzufuhr, so dass deren Bauform kleiner ausfällt. Die Lichtquelle kann neben der möglichen Verwendung als aktiver Sensor auch separat angebracht werden. In den meisten Fällen handelt es sich um eine oder mehrere infrarot emittierende Dioden (IRED), welche den Vorteil haben, dass sich ihr Licht im nicht sichtbaren Bereich befindet und somit störungsfrei durch die Kamera detektierbar wird. Die Kameras arbeiten im Wesentlichen mit CCD-Chips. Dies sind lichtempfindliche, elektronische Bauteile zur ortsauflösenden Messung der Lichtstärke, welche eine verzerrungsfreie Darstellung der Marker in einer 2D-Bildmatrix ermöglichen. Sie haben den Vorteil, dass sie nicht auf den sichtbaren Bereich des Lichts beschränkt sind und auch Infrarotlicht sowie UV-Licht erkennen. Da eine CCD-Kamera aus einem ursprünglich dreidimensionalen Bild nur in der Lage ist ein 2D-Bild aufzunehmen, würde eine wichtige Raumorientierungskoordinate bei der Navigation verloren gehen. Daher haben alle Navigationsgeräte immer mindestens zwei Kameras. So werden die beiden 2D-Bilder der Kameras mittels eines spezifischen Abgleichalgorithmus im Navigationssystem zusammengeführt und eine dreidimensionale Orientierung im Raum ermöglicht. Zudem ist immer die Verwendung von mehreren Sensoren (2-4) nötig, um eine dreidimensionale Orientierung zu gewährleisten. Bei den optischen Navigationsgeräten werden anhand der Sensoren (aktiv oder passiv) zwei verschiedene

Systemarten unterschieden: Bei der „aktiven“ Navigation senden die am Patienten (Referenzstern) und den chirurgischen Instrumenten platzierten Marker aktiv Infrarotsignale aus, welche von einem Kameraarm, bestehend aus mindestens zwei CCD-Kameras, aufgenommen und in einem Computer weiterverarbeitet werden. Die Lichtimpulse der Sensoren werden aufgrund der verschiedenen winkelabhängigen Laufzeitunterschiede zu unterschiedlichen Zeitpunkten von den CCD-Kameras detektiert. Somit kann die Lage des Patienten bzw. der Instrumente berechnet und auf dem Navigationsbildschirm dargestellt werden. Bei der „passiven“ Navigation (z.B. das VectorVision² System) befindet sich die Lichtquelle (IREDs) nicht am Patienten, sondern in einem Kameraarm. Dieser besteht aus zwei in einem bestimmten Abstand platzierten CCD-Kameras und den unmittelbar darum angeordneten IREds. Diese senden das Infrarotlicht „fächerförmig“ in den Raum aus, was dann innerhalb eines bestimmten Messbereichs (Messvolumen) an den am Patienten (Referenzstern) bzw. Instrumenten befestigten passiven Markern (auftrifft, von diesen reflektiert und anschließend von den CCD-Kameras detektiert wird (Abbildung 2.4).

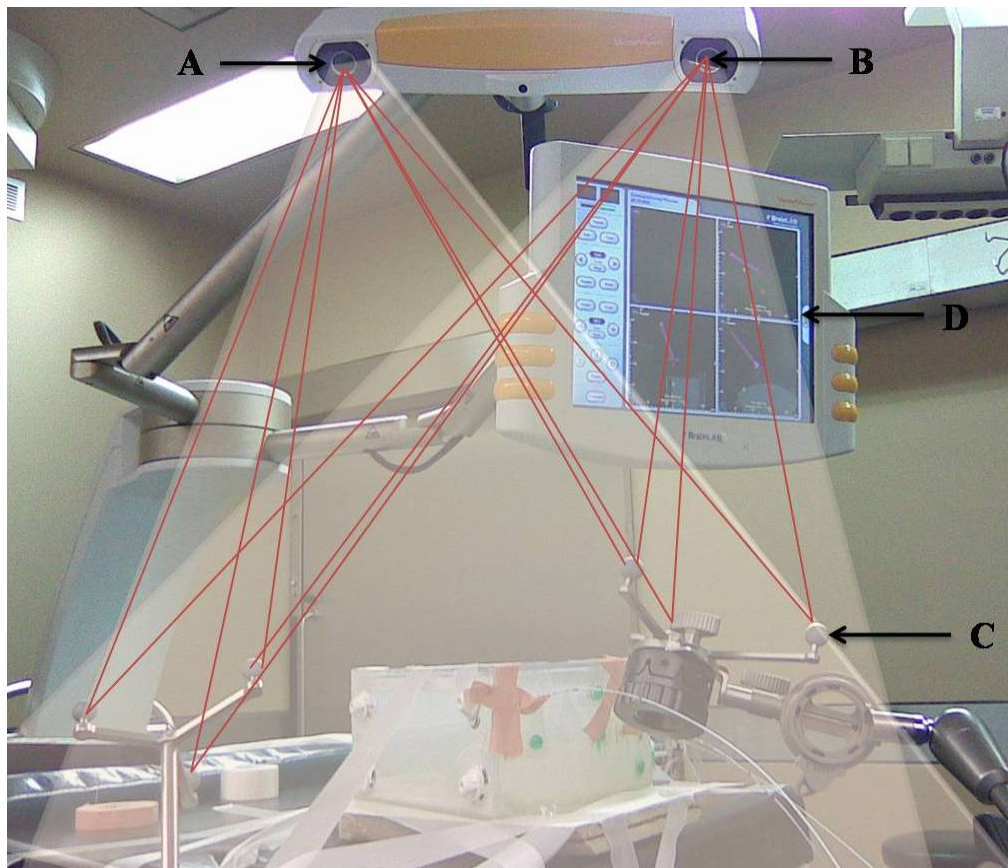


Abbildung 2.4: Passive Navigation (VectorVision², BrainLab). Die ringförmig angeordneten Dioden (A) entsenden das Infrarotlicht fächerförmig (milchig-rosa Bereich). Das Licht wird an den passiven Markern (C) reflektiert (dunkelrote Linien) und von den beiden CCD-Kameras (B) detektiert. Auf dem Navigationsmonitor (D) wird die aktuelle Position des Objekts angezeigt.

Die Ermittlung der Position des Patienten bzw. der Instrumente erfolgt dabei mittels des Prinzips der Triangulation: Durch die feste Anordnung der Kameras und der IREDS in einem bestimmten Winkel und Abstand kann die Distanz zum Objekt (reflektierter Marker) mittels einer trigonometrischen Funktion berechnet werden. Beispielhaft in Abbildung 2.5 dargestellt. Wenn das Objekt (Marker) in z-Richtung verschoben wird, verschiebt sich das Dreieck und somit der Fokuspunkt in x-Richtung und stellt sich auf dem Detektor (CCD-Kamera) an einer anderen Stelle dar ¹¹³.

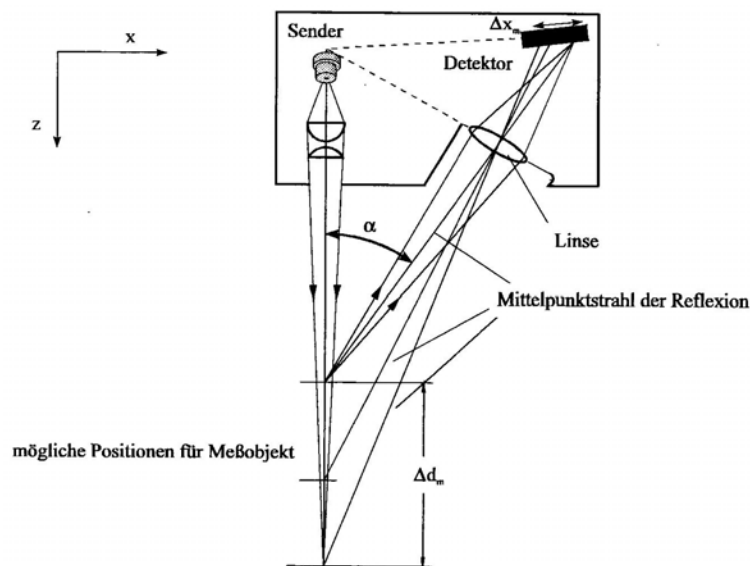


Abbildung 2.5: Grundprinzip der Triangulation ¹¹³

Die Vorteile der optischen Navigationsgeräte liegen in der berührungslosen, aber dennoch genauen Funktionsweise der Geräte. Somit ermöglichen sie eine hohe Flexibilität und Bewegungsfreiheit während der Operation. Zudem sind die Störungseinflüsse durch externe Faktoren vergleichsweise gering. Als nachteilig erweist sich lediglich die ständig benötigte freie Sichtlinie (line of sight), die für die Orientierung des Geräts unerlässlich ist. Zudem müssen sowohl das Operationsobjekt als auch sämtliche zu navigierenden Instrumente oder Geräte mit mehreren sichtbaren Markern (aktiv oder passiv) bewegungsfrei versehen werden, damit sie durch das Navigationsgerät erkannt und in die Navigation mit einbezogen werden können.

2.4 Begriffs- und Fehlerdefinition

Mit dem Beginn der Verwendung von stereotaktischen Apparaten zur intraoperativen Orientierung und als technisches Hilfsmittel, zum Beispiel zur Probenentnahme oder Platzierung von Sonden, trat eine wichtige Frage in den Vordergrund:

„Wie genau ist das verwendete stereotaktische System?“

Um diese Frage beantworten zu können, wurden zahlreiche Methoden zur Überprüfung der Genauigkeit der verschiedenen Systeme entwickelt. Aufgrund des Mangels an einem einheitlichen Maß- und Bewertungssystem haben sich seit Beginn der Genauigkeitsanalysen zahlreiche verschiedene Evaluationsskalen und -begriffe herauskristallisiert. Die hohe Heterogenität erschwert jedoch die Vergleichbarkeit verschiedener Systeme bzw. Studien erheblich. Um die Vergleichbarkeit zwischen bestehenden Studien bzw. Stereotaxiesystemen und den aktuell ermittelten Ergebnissen dieser Studie herstellen zu können, ist es zunächst wichtig, eine einheitliche Begriffs- und Fehlerdefinition zu erstellen.

2.4.1 Genauigkeit, Präzision und systematischer Fehler

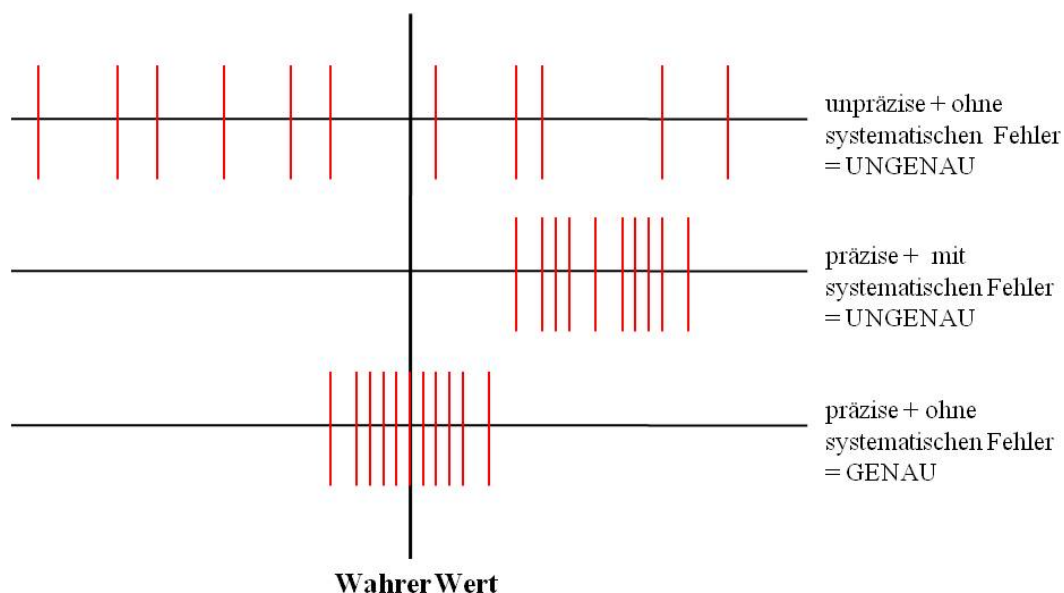


Abbildung 2.6: Systematischer Fehler, Präzision, Genauigkeit: modifiziert nach Maciunas et al. ⁹⁵

Für die Bewertung eines chirurgischen Navigations- oder Assistenzsystems soll der Begriff „Genauigkeit“ näher definiert werden. Bedeutsam ist dabei die Unterscheidung der häufig verwendeten englischen Begriffe „bias“ (systematischer Fehler), „unbiased“ (erwartungstreu), „precision“

(Präzision), „accuracy“ (Genauigkeit)^{95,103,114}. Zum besseren Verständnis siehe auch Abbildung 2.6. Als erwartungstreu (ohne systematischen Fehler) werden Messwerte einer Serie von Untersuchungen angesehen, welche sich dem wahren Wert im Mittel annähern. Im Gegensatz dazu wird eine hohe Streuung der Messwerte um den wahren Wert als „bias“ bzw. Verzerrung bezeichnet. Die Präzision gibt vor allem Auskunft über die Stabilität der Messwerte und ist durch eine geringe Standardabweichung charakterisiert. Dabei kann jedoch der Mittelwert der Messungen durchaus vom wahren Wert abweichen. Als genau wird ein System bezeichnet, wenn es sowohl präzise als auch ohne systematischen Fehler ist. Die Genauigkeit ist somit als Grad der Annäherung an einen wahren Wert definiert und gibt Informationen über die Qualität der Ergebnisse.

Grunert et al. schlugen in ihrer Arbeit eine Differenzierung des Begriffs „Genauigkeit“ bei Anwendung eines Navigationssystems vor: Sie unterschieden dabei zwischen technischer Genauigkeit, Registrierungs- und Anwendungsgenauigkeit¹⁰³. Die technische Genauigkeit macht laut Grunert et al. eine Aussage darüber, wie zuverlässig ein Navigationssystem seine eigene Position im Raum ermitteln kann und wird unter standardisierten, idealen Bedingungen gemessen. Die Registrierungs-genauigkeit gibt Aufschluss darüber, wie exakt die erhobenen Bilddaten mit dem eigentlichen Operationsgebiet übereinstimmen. Sie ist zum einen von gerätetechnischen Faktoren, zum anderen von den verwendeten Bilddaten und Bildverarbeitungen abhängig. Technische Genauigkeit und Registrierungs-genauigkeit definieren zusammen mit ggf. zusätzlich auftretenden Veränderungen in anatomischen Strukturen die Anwendungsgenauigkeit.

2.4.2 Registrierungsfehler

In der Literatur wird insbesondere der Registrierungs-genauigkeit oft besondere Aufmerksamkeit geschenkt, da diese die Anwendungsgenauigkeit in besonderem Maße beeinflussen kann. Die Fehler, welche den Registrierungs-vorgang beeinflussen, sind zahlreich, so dass in der Literatur eine nicht einheitliche Nomenklatur existiert. Die wohl relevanteste Fehlerdefinition lieferte die Gruppe um Fitzpatrick, West und Maurer¹¹⁵: Sie definierten den Gesamtfehler der Registrierung als ein Zusammenwirken von Fiducial Localization Error (FLE), Fiducial Registration Error (FRE) und Target Registration Error (TRE) (Abbildung 2.7).

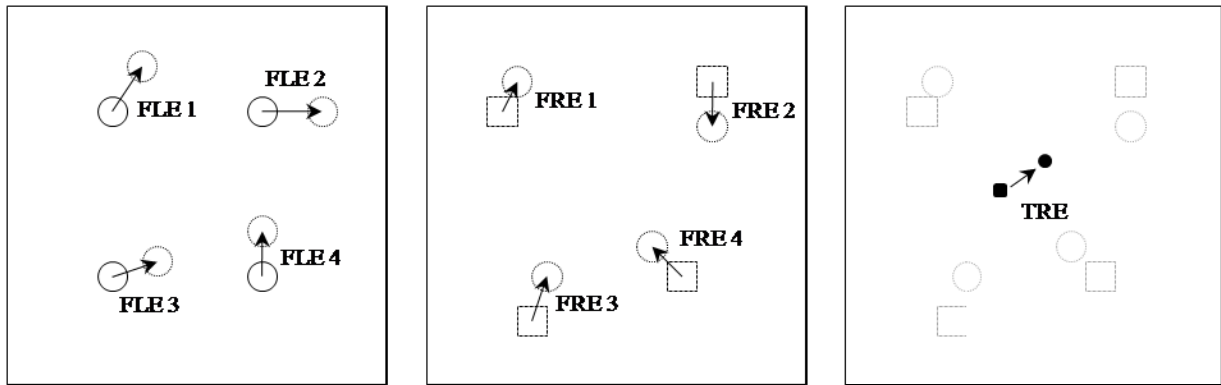


Abbildung 2.7: Typen von Registrierungsfehlern, modifiziert nach West ¹¹⁶: Wahre Position des Fiducial (○), gemessene Position des Fiducials (⊙), Pendant zur gemessenen Position des Fiducials im Bilddatensatz (□), anatomischer Punkt (■), Pendant zum anatomischen Punkt im Bilddatensatz (●)

Der Fiducial Localization Error (FLE) beschreibt den Fehler (als Distanz in mm) in der Lokalisierung der einzelnen Referenzmarker im Bilddatensatz im Vergleich zu der Lokalisation am Patienten. Einfluss auf die Fehlergröße nehmen die Art, Anzahl und Anordnung der Referenzmarker, das Trackingsystem (bei optoelektronischen Systemen z.B. die Kameragenauigkeit) und die Art sowie die Qualität der Bilddaten ¹¹⁶.

Der Fiducial Registration Error (FRE) beschreibt die Abweichung (als Distanz in mm) von korrespondierenden Punkten im Bilddatensatz und Operationsgebiet nach erfolgreicher Registrierung. Die mathematische Grundlage jeder Registrierung bildet dabei die unten genannte Formel (Formel 2.1). Über die Berechnung einer dreidimensionalen Translation t und Rotation R , die eine Menge N von Punkten x_i mit einer korrespondierenden Menge von Punkten y_i , $i = 1, 2, \dots, N$, so zur Deckung bringen, werden die Abstände aller analogen Punkte im quadratischen Mittel minimiert. Dabei entspricht der Punkt x_i dem Referenzpunkt im Bilddatensatz (z.B. Fiducial Marker im CT-Bild) und y_i dem korrespondierenden Punkt am Patienten.

$$FRE^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left\| (Rx_i + t) - y_i \right\|^2$$

Formel 2.1: Berechnung des Fiducial Registration Errors (FRE)

Die Bestimmung kann vereinfacht erfolgen durch Ausmessung des Abstandes jedes einzelnen Markers am Operationsgebiet mit seinem äquivalenten Punkt im Bilddatensatz. Hieraus wird die Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung (Root Mean Squared Error) berechnet, welche den FRE ergibt und ein Maß für die Einmessgenauigkeit der Patientenregistrierung darstellt. Unter optimalen, standardisierten Bedingungen würde der FRE gegen Null gehen, so dass alle

Markerpositionen im Bild ihren korrespondierenden Punkten am Operationsgebiet entsprechen. In der Realität ist dies jedoch sehr unwahrscheinlich, da Einflussfaktoren wie der FLE und Fehler des eingesetzten Positionsmess-Systems bei der Positionsbestimmung im Operationsfeld den FRE beeinflussen. Die meisten Navigationssysteme sind in der Lage dem Operateur nach erfolgreicher Registrierung den FRE anzugeben. Somit erhält dieser einen Eindruck über die Registrierungsgenauigkeit. Fälschlicherweise wird jedoch häufig der FRE dem TRE gleichgesetzt und somit eine falsche Genauigkeit des Navigationssystems angenommen. Denn trotz einer hohen FRE-Genauigkeit kann es zu erheblichen TRE-Abweichung kommen, wenn beispielsweise die Marker zu dicht aneinander oder zu weit vom Zielpunkt entfernt platziert werden ¹¹⁵.

Der Target Registration Error (TRE) ist die für die klinische Anwendung von Navigationssystemen wohl bedeutendste Richtgröße. Er beschreibt den Abstand zwischen den realen anatomischen Punkten im Operationsfeld und den durch das Navigationssystem ermittelten korrespondierenden Punkten in der Bildgebung. West et al. definierten den TRE als Abstand zwischen allen korrespondierenden Punkten in Bild und Situs außer den Registrierungspunkten selbst ¹¹⁶. Die Größe des TRE wird zum einen durch den FLE beeinflusst, zum anderen durch die Verteilung und Anzahl der Registrierungsmarker sowie den Abstand zur Zielstruktur.

2.4.3 Anwendungsfehler

Grunert et al. beschrieben die Anwendungsgenauigkeit als eine Messung der Zielpunktabweichung während der Operation. Die Anwendungsgenauigkeit umfasst die Verlässlichkeit einer Pointerspitze im physischen Raum (Operationssitus) in Korrelation mit ihrer anatomischen Position im Bilddatensatz (CT/MRT) während der Operation. Der Anwendungsfehler beschreibt laut Grunert et al. den Verlust der Korrespondenz zwischen der bildbasierten anatomischen Grundlage vor der Operation und der intraoperativ angetroffenen Anatomie im realen Gebiet ¹⁰³. Vereinfacht ausgedrückt bedeutet dies, dass während einer Operation keine hundertprozentige Deckungsgleichheit zwischen Bild und Operationsgebiet besteht. Dem Chirurgen werden folglich falsche Informationen vermittelt, die zu dem so genannten Anwenderfehler führen. Dieser gilt als der unberechenbarste Fehler überhaupt, da er durch zahlreiche, intraoperativ auftretende, teilweise nicht verifizierbare Faktoren beeinflusst wird. So haben neben dem technischen Fehler und dem Registrierungsfehler auch der operative Zugang, die Entfernung vom Gewebe sowie gerätetechnische Faktoren Einfluss auf die Anwendungsgenauigkeit ¹⁰³. Insbesondere der im Englischen bezeichnete „brain shift“, übersetzt Hirngewebsverschiebung, führt häufig zu nicht unerheblichen Anwendungsfehlern. Darunter versteht man während einer Operation auftretende Gewebeverschiebung bzw. -verformung, welche dazu führt, dass die präoperativ angefertigten

und intraoperativ registrierten Schnittbilder nicht mehr mit dem eigentlichen Operationssitus übereinstimmen. Der Operateur sollte daher die Navigation stets kritisch hinterfragen und kontrollieren und sich nicht blind auf das System verlassen.

Letztendlich entspricht der Anwendungsfehler dem Gesamtfehler der navigierten Operation und ist damit der relevanteste Wert. Der Anwendungsfehler wird in der Literatur oft auch als mittlerer Lokalisierungsfehler (mean error of localisation), Zielpositionierungsfehler (target positioning error; TPE) oder Zielgenauigkeit (Targeting Accuracy) bezeichnet^{95,114,117}.

3 Material und Methoden

3.1 Technische Grundlagen des VectorVision² Navigationssystems

Das Navigationssystem VectorVision^{®2} der Firma BrainLab ist ein vielseitig einsetzbares intraoperatives Navigationssystem, welches sowohl in der Neurochirurgie als auch in der Traumatologie, Orthopädie und der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde zum Einsatz kommt. Es umfasst zahlreiche Einsatzmöglichkeiten, wie beispielsweise die Einbindung in ein Operationsmikroskop, Ultraschallnavigation oder das Anbringen eines Stereotaxiearms, welche dem Operateur die Arbeit erleichtern sollen. Das Navigationssystem besteht im Wesentlichen aus drei Hauptkomponenten: Dem PC-Arbeitsplatz, an welchem die präoperative Planung bzw. die postoperative Kontrolle der Navigation erfolgt, dem Navigationsgerät im Operationssaal und den zum Navigationsgerät gehörenden Zubehörteilen, wie z.B. Pointer, Mikroskopeinbindung, Referenzsterne für Instrumenteneinbindung und Stereotaxiearm (VarioGuide).

3.1.1 PC-Arbeitsplatz

Der PC-Arbeitsplatz besteht aus einem Computertower, ausgestattet mit einer Intel[®] Core[™]2 CPU mit einer Taktfrequenz von 2,4 GHz, 2 Gigabyte Arbeitsspeicher und zwei 70 Gigabyte Festplatten. Für eine optimale grafische Darstellung sorgt eine NVIDIA GeForce 7300 LE Grafikkarte und ein hochauflösender 19 Zoll Monitor. Das System basiert auf einer Windows XP Benutzeroberfläche. Für einen optimalen Datenaustausch stehen neben einem CD, DVD, ZIP und USB-Zugang auch eine Verbindung zum internen (LAN) und externen (Internet) Datenetzwerk zur Verfügung. Somit ist zwischen Planungsstation und Navigationsgerät im Operationssaal ein schneller und beidseitiger Datenaustausch möglich.

3.1.2 Navigationsgerät im OP

Die VectorVision^{®2} Navigationsstation ist ein fahrbares Navigationssystem, bestehend aus einem schwenkbaren Kameraarm zur optischen Erkennung der passiv reflektierenden Marker am Operationssitus, einem ebenfalls schwenkbaren 18,1 Zoll Sensorbildschirm (touch screen) und einem im Gerät versteckten Computer-Tower mit einem Intel Xeon Duo Prozessor (1,8 GHz), 1 Gigabyte Arbeitsspeicher und einer 60 Gigabyte Festplatte. Der kompakte Aufbau des Systems ermöglicht den problemlosen Transport in die verschiedenen Operationssäle. Durch den schwenkbaren Sensorbildschirm kann der Operateur eigenständig, auch während der Operation,

das System bedienen. Zudem verfügt das Gerät über einen Anschluss an das interne Daten-network (LAN) und einen zusätzlichen Anschluss für ein Operationsmikroskop.

3.1.3 VarioGuide™ und Pointer

Der VarioGuide™ (BrainLab) ist ein Hilfsmittel zur navigierten Platzierung von Sonden, Kathetern oder Operationsinstrumenten bei neurochirurgischen Operationen. Anwendung findet er vor allem in der rahmenlosen Stereotaxie (Biopsie) oder der Katheterplatzierung zur Drainage von Zysten oder Liquorableitung (Shunt). Der VarioGuide ist ein mehrgelenkiges Instrument, welches direkt an der Mayfield Kopfklemme des OP-Tischs befestigt wird (Abbildung 3.1). Jedes Gelenk kann einzeln bewegt, eingestellt und arretiert werden, was einen sehr flexiblen Einsatz während der Operation gewährleistet. Ein spezieller Aufsatz ermöglicht den Gebrauch von Instrumenten mit einem Durchmesser von 1,8 mm bis 8,0 mm. Anhand der drei passiv reflektierenden Positionsmarker erkennt das Navigationsgerät den VarioGuide automatisch, sobald er sich im Sichtfeld des Geräts befindet. Die Positionsmarker dienen während der Navigation der genauen Positionsermittlung und Einstellung des VarioGuides. Mittels eines Installationsassistenten wird das Instrument Schritt für Schritt anhand der präinterventionellen Navigationsplanung in Position gebracht, sodass das gewünschte Ziel exakt erreicht werden kann. Dies erfolgt mit Hilfe eines größeren Arretierungsrades und drei kleineren Einstellrädern, den so genannten Joints (Abbildung 3.1). Der Benutzer erhält für die Justierung Einstellungsanweisungen und Fehlerabweichungen von der Systemsoftware, sodass eine einfache und genaue Positionierung gewährleistet ist.



Abbildung 3.1: Rahmenloses Stereotaxie-System VarioGuide™ (BrainLab): (A) Halterung Mayfield-Kopfklemme (B) Arretierungsrad für Grobeinstellung (C) Joint 1-3 zur Feinjustierung (D) Instrumentenführungsaufsatz

Ein weiteres Hilfsmittel während der Navigation ist der Pointer. Dabei handelt es sich um ein etwa stiftgroßes Zeigeinstrument, das mit zwei optischen Markern versehen ist (Abbildung 3.2). Diese dienen der Erkennung des Pointers durch das Navigationsgerät. Sobald sich der Pointer im Sichtfeld der Kamera befindet, wird dieser ebenfalls automatisch erkannt und seine Spitze und Ausrichtung auf dem Navigationsbildschirm im CT- oder MRT-Schnittbild dargestellt. So dient er der Referenzierung des Operationssitus, der Kontrolle der Applikationsgenauigkeit sowie der Orientierung im Operationsfeld.



Abbildung 3.2: Pointer

3.2 Versuchsobjekte

3.2.1 Modell

Bei dem hier eingesetzten Modell handelt es sich um einen simplifizierten und vergrößerten Nachbau der hinteren Schädelgrube in Form eines Kuchenstücks. Aufgrund von Korrosionsfestigkeit und einer guten Sicht nach innen wurde als Material 4 mm starkes Acrylglas verwendet. Die einzelnen Scheibenelemente konnten mittels Acrylkleber zusammengesetzt werden. Das kuchenförmige Modell bestand aus folgenden Maßen: Höhe 90 mm, maximale Breite 180 mm, maximale Länge 200 mm, Winkel 24° (Abbildung 3.3). In die konvexe Rückseite wurden zudem neun Löcher gebohrt, die anschließend als Zugang für die Katheterplatzierung dienen sollten. Darüber hinaus war die Füllmasse des Modells sehr wichtig, da sie in ihrer Konsistenz in etwa der Hirnsubstanz entsprechen sollte, um eine möglichst realistische Einführung der Katheter zu ermöglichen. In früheren Studien hat sich gezeigt, dass vor allem Agarose (0,6%) gut dafür geeignet ist^{118,119}. Wie in der Arbeit von Chen et al. wurde hier das Agarosepulver zusammen mit einem Tris-Puffer (89mmol), Borsäure (89 mmol), Äthylendiamintetraessigsäure (2mmol) bei einem pH von 8.4 auf 50°C erhitzt und anschließend in die Acrylglasform eingefüllt. Neben der Konsistenzähnlichkeit zur Hirnsubstanz hat sich gezeigt, dass auch die gute Transparenz einen Vorteil für die Anwendung darstellt. Zur späteren intraoperativen Registrierung wurden zudem insgesamt elf Fiducial Marker mittels eines speziellen Klebers dauerhaft am Modell fixiert. Der Vorteil des Agarosemodells besteht vor allem in der guten Reproduzierbarkeit von Punctionen

über verschiedene Zugangswege und verschiedene Winkel. Die Agarosesubstanz erwies sich in ihrer Konsistenz als dem Hirngewebe sehr ähnlich und durch die gute Transparenz des Modells konnte der Katheterverlauf insbesondere für die ersten Punktionen sehr gut visualisiert werden¹¹⁸. Mögliche Nachteile in Bezug auf die Übertragbarkeit auf eine reale Anwendung am Menschen sind das fehlende Vorliegen eines in der Realität bestehenden „Brainshifts“ und die sehr feste Fixierung der Fiducial Marker, was die Genauigkeit positiv beeinflusst. Jedoch können diese Nachteile im Modellversuch, durch eine Verringerung der System unabhängigen Störfaktoren, auch einer besseren Evaluation der Systemgenauigkeit dienen.

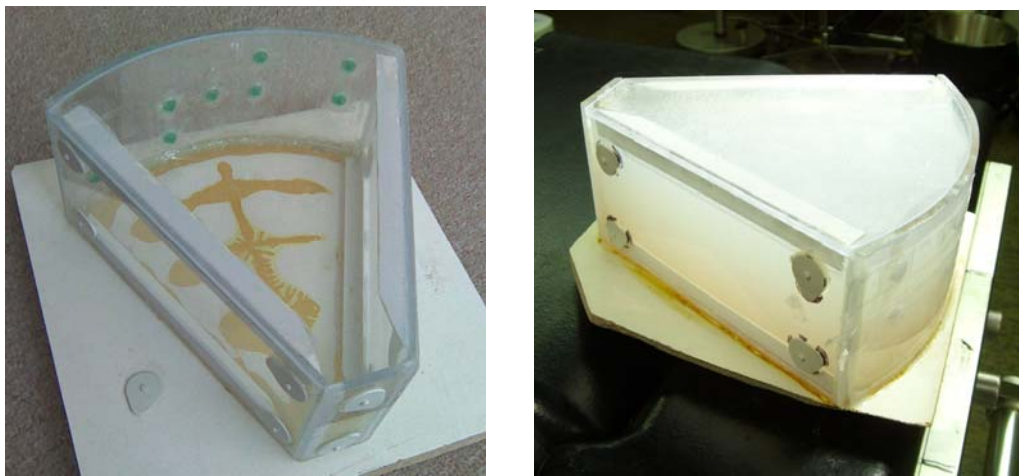


Abbildung 3.3: Modell ohne und mit Agarosefüllung

3.2.2 Anatomische Schädelpräparate

In einer zweiten Versuchsreihe wurden in Formalin fixierte anatomische Schädelpräparate verwendet. Das Institut für Anatomie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, stellte dafür aus dem Körperspenderprogramm eine Anzahl von acht Schädelpräparaten Erwachsener zur Verfügung. Zur späteren intraoperativen Registrierung wurden auch diese mit Referenzierungsmarkern versehen. Allerdings konnten in diesem Fall keine Fiducial Marker verwendet werden, da die in Formalin fixierte Hautoberfläche keine ausreichende Haftung bot. Daher wurden für die Präparateversuche jeweils sechs, aus Titan bestehende, ca. 5 mm lange, Knochenschrauben verwendet. Die Vorteile der Präparate liegen vor allem in der exakten Anatomie, so dass Punktionen realistisch geplant und Zugangswege realitätsnah präpariert werden können. Zudem hat man eine dem „Brainshift“-ähnliche Bewegung der Hirnsubstanz im Schädel, da keine feste Fixierung zwischen Hirn und knöchernem Schädel besteht. Nachteilig ist dennoch die Formalin-Fixierung bedingte Veränderung der Gewebekonsistenz.

3.3 Bildgebung

Die im klinischen Alltag am meisten verwendeten bildgebenden Verfahren für stereotaktische Operationen sind die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT). Zu erwähnen ist jedoch, dass sich die Verfahren nicht nur in ihrer Funktionsweise, sondern auch in ihren Eigenschaften erheblich unterscheiden. So stellt die CT ein sehr schnelles und gut verfügbares Verfahren ohne räumliche Verzerrungen der Bilder dar, welches jedoch den Nachteil einer Strahlenbelastung birgt. Zudem ist der Weichteilkontrast nur eingeschränkt beurteilbar und insbesondere detaillierte Strukturen im Bereich der Stammganglien und des Hirnstammes nur eingeschränkt beurteilbar. Dies ist der Vorteil der MRT, welche insbesondere Weichteilstrukturen sehr detailliert wiedergibt. Zudem besteht keine Strahlenbelastung, da mit einem Magnetfeld gearbeitet wird. Nachteilig ist jedoch gerade im operativen Setting die eingeschränkte Verfügbarkeit sowie mögliche Mehrkosten. Des Weiteren kann es durch das Magnetfeld zu höheren Ungenauigkeiten - so genannten Verzerrungen - kommen, welche die Operationsgenauigkeit insbesondere bei der Stereotaxie beeinflussen können. In der Klinik werden daher oft beide Verfahren kombiniert um die jeweiligen Nachteile der einzelnen Verfahren auszugleichen. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden in der vorliegenden Arbeit beide Verfahren eingesetzt. Die CT-Untersuchungen erfolgten an einem Lightspeed VCT64 Scanner der Firma GE Healthcare. Alle MRT-Untersuchungen wurden an einem 1.5 Tesla Sigma Twin Speed Scanner der Firma GE Healthcare durchgeführt. Die Scanprotokolle sind in Tabelle 3.1 aufgeführt. Alle erhobenen Bilddaten wurden in einem DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) gespeichert und anschließend über das hausinterne Datennetzwerk an die PC-Planungsstation übermittelt.

Tabelle 3.1: Scanprotokolle

	CT	MRT
Datensatz	-	3D MP RAGE
Bildausrichtung	axial	T1-gewichtet axial
Matrix Größe	512x512	320x256
Schichtdicke	0,625 mm	2 mm
FOV	215mm	240 mm
Weiteres	Pitch: 0,984 mm 140 kV 250 mA	TR 13 msec TE 6,1 msec Flipwinkel: 20°
Untersuchungszeit	ca. 60 Sek.	ca. 15 Min.

3.4 Erstellung des Navigations-Plans

Nach erfolgreicher Übertragung der DICOM-Bilddaten an den Planungsrechner wurden alle Rohdaten mit Hilfe des Programms PatXfer 5.1 (BrainLab) zunächst in ein für das Navigationsprogramm kompatibles Format umgewandelt. Im weiteren Verlauf erfolgte nun die eigentliche Navigationsplanung mittels des iPlan Cranial 2.6 Programms der Firma BrainLab. Diese wurde anhand orthogonaler Ansichten und einer 3-D-Darstellung des Operationsgebiets durchgeführt. Bei den orthogonalen Ansichten handelt es sich um rekonstruierte Schnittbilder der korrespondierenden axialen, sagittalen und koronaren Schichten des Operationsgebiets. Die Planung gliedert sich im Wesentlichen in zwei Schritte: zum einen in die Referenzpunktmarkierung im Bilddatensatz und zum anderen in die Objekt- und Trajektorienplanung.

3.4.1 Referenzpunktmarkierung im Bilddatensatz

Um die gewonnenen Bilddaten (CT und MRT) später im OP mit dem Modell bzw. den Präparaten referenzieren zu können, müssen zunächst die präinterventionell befestigten Referenzmarker (Fiducial Marker am Modell bzw. die Knochenschrauben am Schädelpräparat) in den jeweiligen Bilddatensätzen aufgesucht und markiert werden. Dies kann sowohl manuell als auch automatisch erfolgen. In den Modellversuchen wurden dafür die 11 Fiducial Marker separat im CT- und im MRT-Bilddatensatz aufgesucht und markiert. In der Präparateversuchsreihe erfolgte die Markierung der 6 Schraubenköpfe pro Schädelpräparat nur anhand des CT-Datensatzes (siehe Abbildung 3.4).

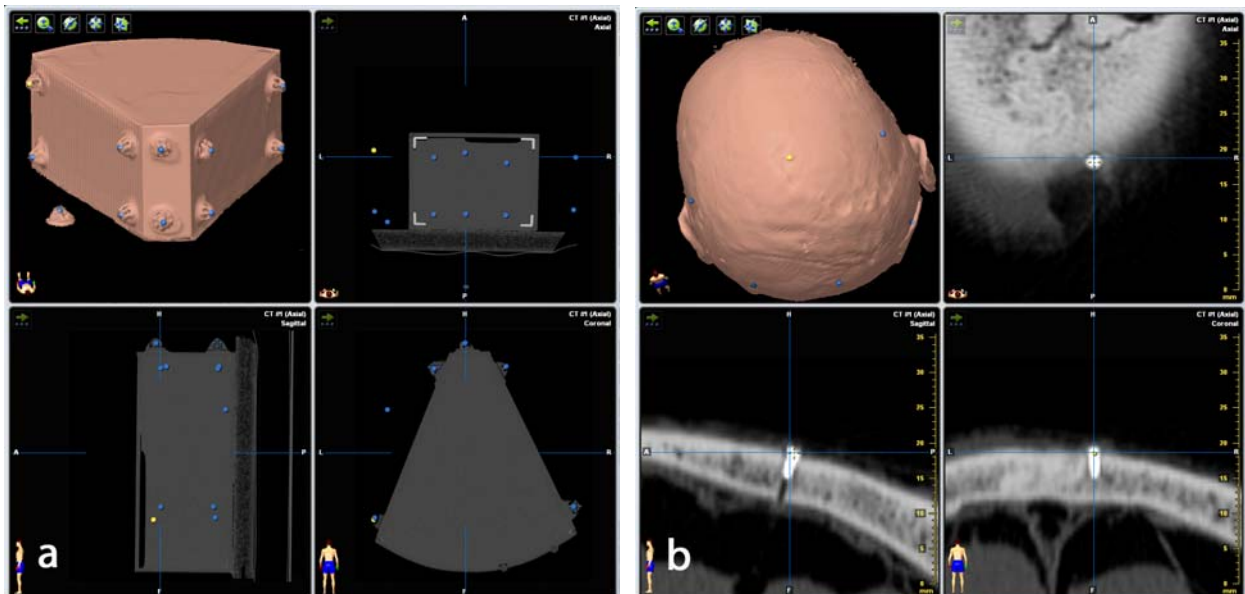


Abbildung 3.4: Navigationsplanung: Markierung der Referenzpunkte in den CT-Schnittbildern des Modells (a) und eines Präparats (b)

3.4.2 Objekt- und Trajektorienplanung

Nach abgeschlossener Markierung der Referenzpunkte können in einem nächsten Schritt anatomische oder pathologische Strukturen (z.B. Tumore) aufgesucht und dreidimensional farblich markiert werden. Dies ermöglicht dem Benutzer eine bessere Orientierung im Bilddatensatz bzw. die Planung des Operationszugangs. Zur besseren Planung des Zugangswegs steht dem Anwender zusätzlich in einem weiteren Schritt die Möglichkeit der Trajektorienplanung zur Verfügung. Zur Erstellung der Trajektorie werden ein Eintrittspunkt (z.B. die Kalotte) und ein Zielpunkt (z.B. der Hirnstamm) festgelegt, welche anschließend durch eine vom Programm erstellte Linie verbunden werden. Diese Trajektorie kann als Zugangsweg, zur Ausrichtung von Instrumenten oder wie in diesem Fall als richtungsweisende Strecke für eine Punktion verwendet werden. Es können beliebig viele Trajektorien definiert werden, welche auch intraoperativ einzeln angewählt oder ausgeblendet werden können. Zur leichteren Orientierung empfiehlt sich eine klare farbliche Kennzeichnung der unterschiedlichen Trajektorien und der markierten Objekte.

Für die Modellexperimente wurden für jeden Versuch drei verschiedene Trajektorien geplant. Jede der neun vorbereiteten Bohrlochöffnungen an der konkaven Rückseite diente jeweils als ein Eintrittspunkt und alle Zielpunkte befanden sich ca. 150 mm davon entfernt in der Agarosesubstanz. Daraus ergaben sich drei verschiedene Trajektorien mit unterschiedlichen Richtungen. Für jeden Modellversuch wurden eine gerade, eine schräge von oben nach unten und eine schräge von unten nach oben verlaufende Trajektorie geplant (Abbildung 3.5). Insgesamt erhielt man so 33 verschiedene Trajektorien in elf Modellversuchen.

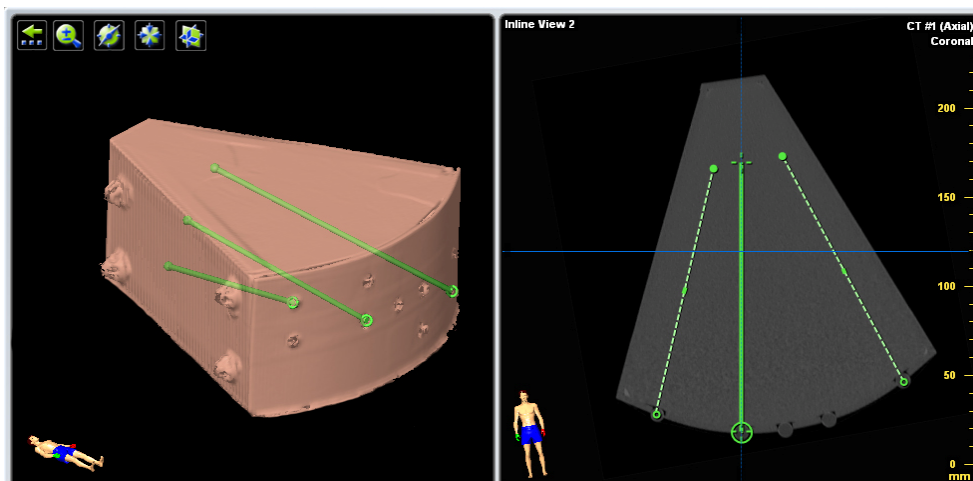


Abbildung 3.5: Trajektorienplanung im Modellversuch

Für die zweite Versuchsreihe (anatomische Präparate) wurden jeweils vier verschiedene Trajektorien pro Präparat geplant. Dabei wurden jeweils beidseitig zwei verschiedene Zugänge zur Er-

reichung des Hirnstamms gewählt: ein präkoronarer frontaler Zugang und ein subokzipitaler dorsaler Zugang. Beide sind bereits etablierte stereotaktische Zugänge zum Hirnstamm ^{120,121}.

Bei der Planung des frontalen Zugangs wurde, entsprechend der Operation am vitalen Hirngewebe, folgendes beachtet, um mögliche operative Komplikationen zu vermeiden: Zum einen sollte sich der Eintrittspunkt an der Schädelkalotte vor der Koronarnaht und möglichst weit lateral befinden. Zum anderen sollte die Trajektorie so wenig wie möglich Kontakt zum breitgefächerten Anteil der Pyramidenbahn haben und das Ventrikelsystem an keiner Stelle durchkreuzen. Zielpunkt der präkoronaren Trajektorien war der mediale Hirnstamm in Höhe der Pons.

Abbildung 3.6 zeigt im sogenannten „Probe View“, einer speziellen Ansicht aus einer Bilddatenrekonstruktion entlang der Trajektorie (zweimal mit 90° Winkel zur Trajektorie), ein Beispiel für eine präkoronar geplante Trajektorie (grün).

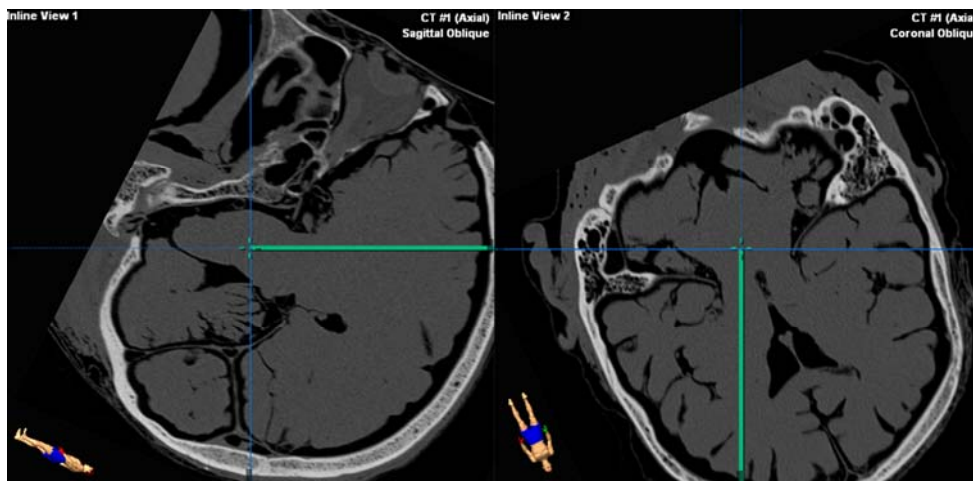


Abbildung 3.6: Trajektorienplanung bei präkoronarem Zugang (Probe View)

Bei der Planung des subokzipitalen Zugangs wurde darauf geachtet, dass der Eintrittspunkt möglichst weit medial, allerdings ohne Kontakt zum Sinus transversus liegt und im Verlauf nicht den vierten Ventrikel kreuzt (entlang des Pedunculus cerebelli medius). Zielpunkt der subokzipitalen Trajektorien war bevorzugt der laterale Hirnstamm in Höhe der Pons. Abbildung 3.7 zeigt im „Probe View“ ein Beispiel für eine subokzipital geplante Trajektorie (lila).

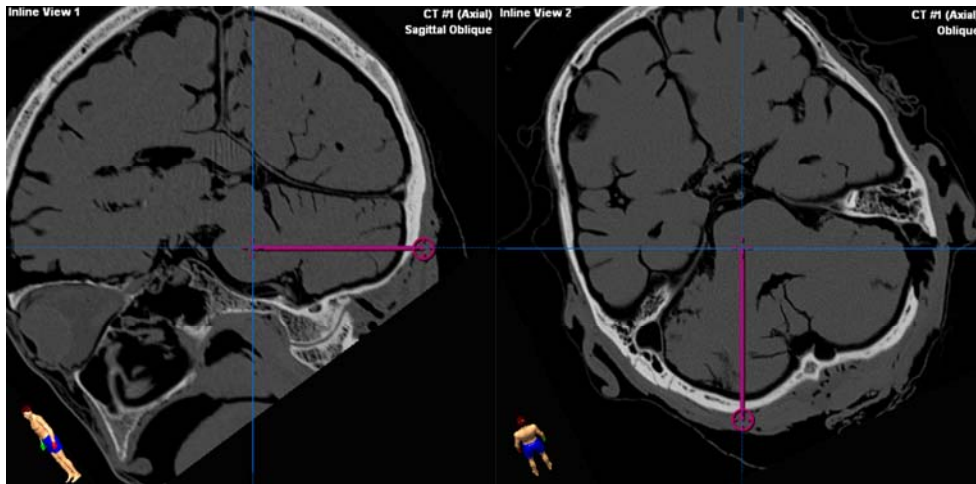


Abbildung 3.7: Trajektorienplanung bei subokzipitalem Zugang (Probe View)

Nach einem abgeschlossenen Planungsvorgang wurde der gesamte Navigationsplan zunächst lokal gespeichert und anschließend über das interne Datennetzwerk an das Navigationssystem im Operationssaal übertragen.

3.5 Intervention

Nach erfolgreich abgeschlossenem Planungsvorgang und der Datenübertragung konnte die operative Intervention erfolgen. Diese gliederte sich in folgende Schritte:

- Einrichten des Navigationssystems
- Anordnung und Funktion der Mayfield Referenzeinheit
- Intraoperative Referenzierung
- Positionierung und Justierung des VarioGuides
- Navigierte Platzierung der Sonden

3.5.1 Einrichten des Navigationssystems

Bevor der eigentliche Vorgang der Navigation beginnen konnte, mussten das System und das zu untersuchende Objekt (Modell bzw. anatomisches Präparat) positioniert werden. Dabei war darauf zu achten, dass während der gesamten Intervention ununterbrochen eine freie Sichtlinie (line of sight) zwischen Kamera und den reflektierenden Markern am Untersuchungsobjekt bestand. Eine Positionierung des Navigationsgeräts am rechten Kopfende des OP-Tischs hat sich als sehr geeignet erwiesen, da so das Sichtfeld der Kamera am besten ausgerichtet werden konnte. Eine Übersicht über die Positionierung der Geräte und des OP-Tischs gibt Abbildung 3.8 .

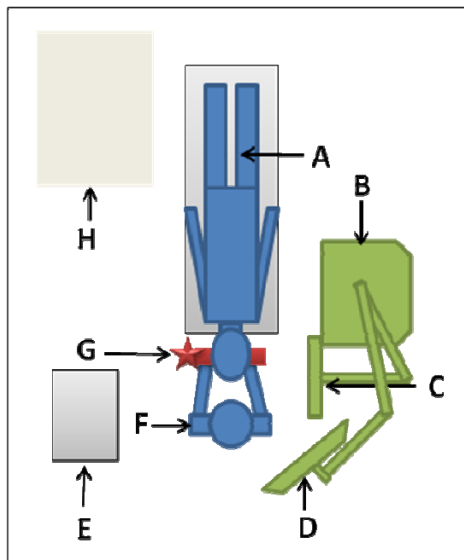


Abbildung 3.8: OP-Aufbau schematisch und im OP: (A) Patient auf OP-Tisch (B) VectorVision² Navigationsgerät (C) Sensorbildschirm (D) Kameraarm (E) Materialtisch (F) Operateur (G) Mayfield-Kopfklemme mit fixierter Referenzeinheit (H) mögliche Anästhesie

Weiterhin müssen sowohl das Modell als auch die anatomischen Präparate am Operationstisch fixiert werden. Dies ist von essentieller Bedeutung, da intraoperative Bewegungen der Untersuchungsobjekte eine Abweichung von Bilddaten mit dem Operationsgebiet nach sich ziehen würden und so zu erheblichen Interventions- bzw. Messfehlern führen würden. Dazu wurden das Modell am OP-Tisch mittels mehrerer Leukoplast®-Pflaster und die anatomischen Präparate mittels einer Mayfield-Kopfklemme fixiert.

3.5.2 Anordnung und Funktion der Mayfield Referenzeinheit

Die Mayfield Referenzeinheit ist eine spezielle Halterung, versehen mit drei reflektierenden Positionsmarkern, die für eine optische Navigation notwendig ist. Die Kamera des Navigationsgeräts nimmt über die reflektierenden Marker Kontakt zum Operationsgebiet auf, in dem sie das vom System ausgesendete Infrarotlicht detektiert. Die Referenzeinheit muss immer fest und sichtbar mit dem Operationsobjekt bzw. Patienten verbunden sein, damit während der Navigation dem System ständig die aktuelle Objekt- bzw. Patientenposition vermittelt werden kann. Sie fungiert somit als Orientierungspunkt und dient während der Operation als einzige Schnittstelle zwischen Operationsgebiet und Navigationsgerät. Jegliche Positionsänderung zwischen diesen beiden muss daher unbedingt vermieden werden. Im Modellversuch wurde die Referenzeinheit links neben dem fixierten Modell am Operationstisch befestigt. Im Fall der anatomischen Präparate erfolgte die Befestigung direkt an der Mayfield-Kopfklemme mittels einer speziellen Halterung. Sobald sich die Referenzeinheit im Sichtfeld der Kamera befand, wurden die drei reflektie-

renden Marker in zwei Ebenen digitalisiert auf dem Navigationsmonitor angezeigt. Somit konnte anschließend eine optimale Ausrichtung der Kamera erfolgen.

3.5.3 Intraoperative Referenzierung

Nach Ausrichtung der Kamera und Laden des Navigationsplans erfolgte die Referenzierung des Operationsgebiets durch das Navigationsgerät. Dazu wurde zunächst der zu registrierende Bilddatensatz ausgewählt (CT oder MRT) und dann durch ein assistierendes Programmmodul der Benutzer aufgefordert, nacheinander alle Referenzpunkte am Operationsgebiet (Fiducial Marker bzw. Knochenschraube) mit dem Pointer zu berühren. Die Pointer-Spitze musste in die konische Vertiefung des Fiducial Markers bzw. der Knochenschraube gesetzt und der Pointer kurz in leicht kreisender Form bewegt werden (Abbildung 3.9). Das Navigationssystem erkannte den Pointer damit automatisch, ermittelte die genauen Lokalisationskoordinaten der Pointer-Spitze und fusionierte diese mit den Bilddaten. Das Operationsgebiet war somit durch das System referenziert. Das Navigationsgerät orientierte sich ab diesem Zeitpunkt an der am Patienten (Modell) fixierten Referenzeinheit, die dem System immer die aktuelle Position des Operationsgebiets vermittelte.

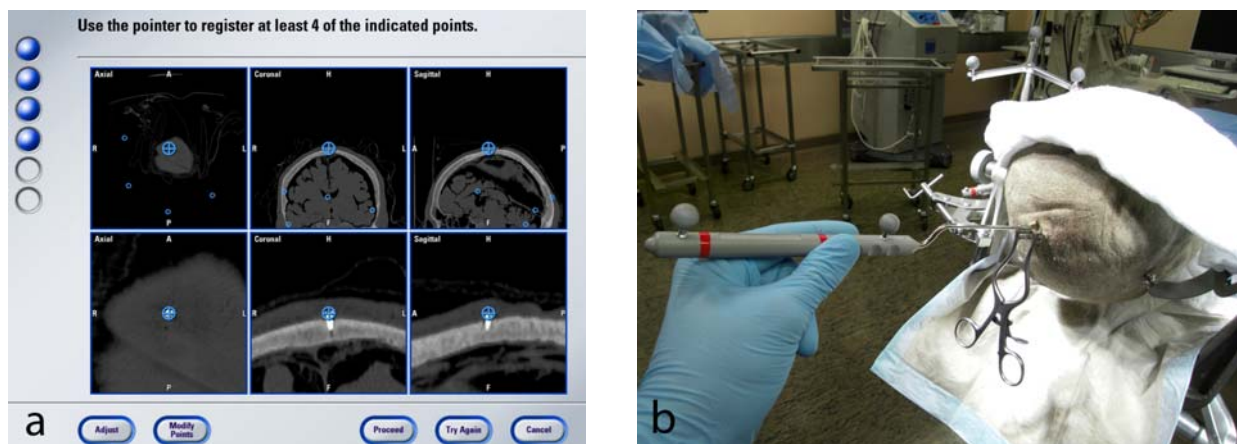


Abbildung 3.9: Referenzierung eines Kopfes an einem CT-Bilddatensatz: (a) Das Navigationssystem fordert den Benutzer auf, den kranial mittig sitzenden Referenzmarker zu berühren; (b) Der Pointer berührt die präinterventionell positionierte Knochenschraube

Nach jedem Registrierungsvorgang ermittelte das System einen internen Registrierungsfehler und gab dem Benutzer Auskunft darüber, ob die Registrierung erfolgreich war. Eine genaue Angabe des Fehlers erfolgte aber nicht. Der Benutzer hatte allerdings die Möglichkeit sich die Abweichung jedes Referenzmarkers (z.B. Fiducial Marker) vom Referenzpunkt im Bilddatensatz anzeigen zu lassen. Dazu musste lediglich der Mittelpunkt des gewünschten Referenzmarkers

mit dem Pointer berührt werden. Das System zeigte dann die Abweichung der Punkte in Millimeter an. War dem Benutzer die Abweichung zu groß, konnte er die Referenzierung wiederholen. Da das System den mittleren Registrierungsfehler nicht anzeigte, wurde mit Hilfe der Abstandsmessung zwischen den Punkten der Registrierungsfehler berechnet. Dafür wurden alle Referenzmarker am Operationsgebiet mit dem Pointer berührt und die abweichenden Distanzen zu den jeweiligen Referenzpunkten in der Bildgebung ermittelt. Der Mittelwert aller Distanzen ergab den Registrierungsfehler, welcher üblicherweise als Fiducial Registration Error (FRE) angegeben wird. Der FRE objektiviert somit die Einmessgenauigkeit der Bilddatenregistrierung. Um mögliche Unterschiede zwischen der CT- und MRT-Bilddatensatzregistrierung zu ermitteln, wurde hier der FRE nach jedem Registrierungszyklus bestimmt.

3.5.4 Positionierung und Justierung des VarioGuides™

Nach erfolgreicher Referenzierung erfolgten das Anbringen des VarioGuides an der Mayfield-Kopfklemme und die Selektion der vorher geplanten Trajektorie am Navigationsrechner. Mit Hilfe des assistierenden Programm-Moduls, welches die Einstellung der einzelnen Joints anleitet, wurde der VarioGuide dann in die gewünschte Punktionsposition gebracht (siehe Abbildung 3.10). Dabei gibt das Navigationssystem die jeweilige nächste Joint-Einstellung immer nur frei, wenn die systeminternen Einstellungsgrenzen von maximal $\pm 0,3^\circ$ und $\pm 0,3$ mm eingehalten werden. So ist eine genaue Positionierung des VarioGuides möglich.

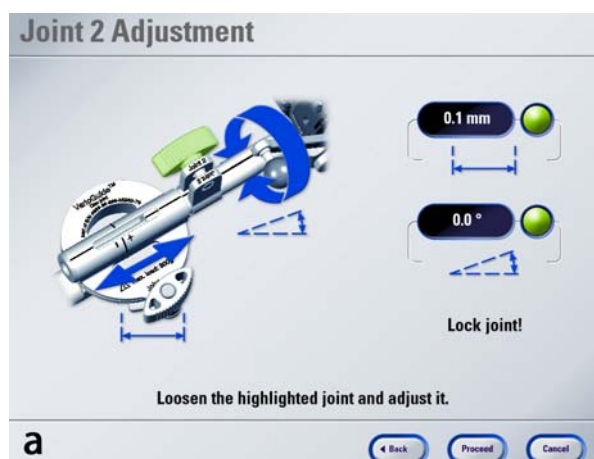


Abbildung 3.10: Einstellung VarioGuide: (a) Screenshot mit Einstellungsanweisung, der grüne Punkt markiert eine korrekte Einstellung; (b) Einstellung des Joint 2 während eines Modellversuchs

Am Ende des Einstellungs Vorgangs wurde dem Operateur eine Gesamtübersicht über die mögliche Abweichung des VarioGuide präsentiert. Diese umfasst die einzelnen Jointabweichungen und die erwartete Gesamtzielabweichung des zu platzierenden Objekts (Estimated target devia-

tion). Sollte dem Operateur die Ziel- oder Jointabweichung zu groß sein, hat er die Möglichkeit einzelne Joints nach zu justieren oder die Einstellung des VarioGuides komplett zu wiederholen. Sämtliche Einstellungsabweichungen während der Modell- und Präparateversuche wurden zur späteren Fehleranalyse dokumentiert. Eine Sondenplatzierung erfolgte ausschließlich bei einer akzeptablen Jointeinstellung (max. $\pm 0,3^\circ$ bzw. $\pm 0,3$ mm) und einer Zielabweichung von $\leq 0,5$ mm.

3.5.5 Sondenplatzierung

Die Sondenplatzierung erfolgte nach vollendeter VarioGuide Einstellung bei allen Versuchen in zwei Schritten: Zunächst wurde eine Führungskanüle platziert und anschließend die Sonde eingeführt. Die Punktionstiefe wurde durch das Navigationssystem vorgegeben und mittels einer Markierung auf die Kanüle bzw. den Katheter übertragen. Die Primär-Punktion erfolgte dabei mit einer 16-Gauge Stereotaxiekanüle (286 mm lang) aus Edelstahl der Firma Stryker-Leibinger, die aus einer äußeren Führungskanüle (2 mm Durchmesser) und einem inneren Führungsstab (1,3 mm Durchmesser) besteht. Die verwendeten Polyvinylchlorid (PVC) - Sonden/Katheter waren 70 cm lang mit einem Durchmesser von 3 Charrière (1 mm Außendurchmesser), besaßen einen Führungsdraht für die nötige Stabilität und waren vorn zentral offen (Abbildung 3.11).



Abbildung 3.11: Punktionskanüle (oben) und PVC Katheter (unten)

Für die Modellreihe mussten dank der zuvor durchgeführten Bohrungen in der konvexen Rückseite keine Zugänge mehr geschaffen werden. In der Versuchsreihe der anatomischen Präparate mussten jedoch vor Platzierung der Katheter noch Bohrlochzugänge durch die Schädelkalotte geschaffen werden. Dafür wurde durch den Instrumentenring des platzierten VarioGuides die Führungskanüle probeweise eingeführt und bis zum geplanten Eintrittspunkt (auf Hautniveau) vorgeschoben. Der Eintrittspunkt wurde zunächst markiert und anschließend trepaniert. Sowohl in der Modell- als auch in der Präparateversuchsreihe konnten dann die Katheter sicher platziert werden. Um ein Verrutschen der Katheter zu vermeiden, wurden sie mittels Leukosilk® (Mo-

dell) bzw. eines 3.0 Vicryl-Fadens (Präparat) fixiert. Der Punktionsvorgang ist in Abbildung 3.12 exemplarisch anhand des Modells dargestellt.

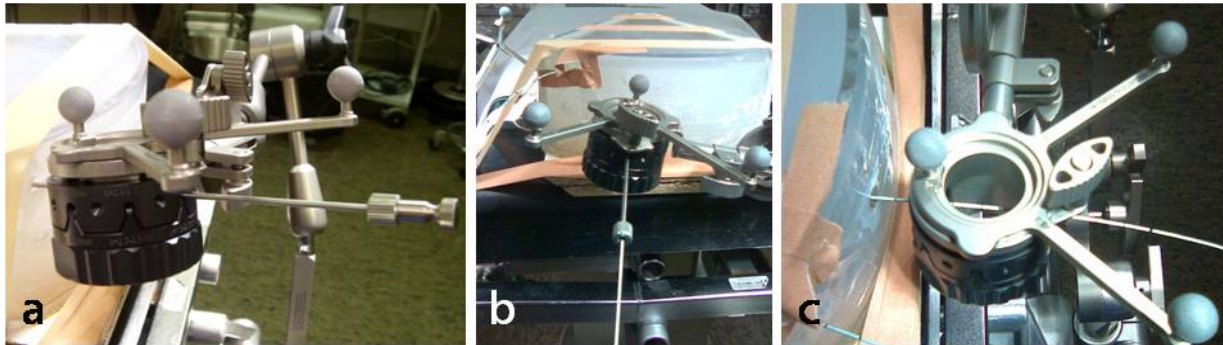


Abbildung 3.12: Punktionsablauf am Beispiel des Modells: (a) Vorschieben der Führungskanüle durch den Instrumentenring bis zur Längenmarkierung; (b) Entfernen des Führungsstabs und Vorschieben des PVC-Katheters; (c) Entfernen der Führungskanüle, der Katheter ist positioniert und der VarioGuide kann entfernt werden

3.6 Auswertung

Nach erfolgreicher Platzierung der Katheter wurde die postinterventionelle Lagekontrolle durchgeführt. Diese gliederte sich in folgende Schritte:

- Postinterventionelle Bildgebung
- Bilddatenfusionierung
- Verlaufsbeurteilung
- Statistische Bewertung

3.6.1 Postinterventionelle Bildgebung

Zur Beurteilung des Katheterverlaufs erfolgte direkt nach dem stereotaktischen Eingriff eine weitere Bildgebung mittels CT und MRT. Damit prä- und postinterventionelle Bilddaten vergleichbar waren, wurden sie stets an denselben Geräten und nach den gleichen Scanprotokollen erstellt (siehe Kapitel 3.3). Die postinterventionell erhobenen DICOM-Bilddaten wurden ebenfalls über das interne Datennetzwerk an die Planungsstation übertragen.

3.6.2 Bilddatenfusionierung

An der Planungsstation wurden die DICOM-Bilddaten ebenfalls mit Hilfe des Programms PatXfer 5.1 (BrainLab) umformatiert und in die Planungssoftware iPlan 2.6 übertragen. Dabei wurden die postinterventionellen Bilddaten den jeweiligen präinterventionellen Modell- bzw.

Präparateversuchsbilddaten zugeordnet. Für einen Vergleich der Daten mussten die jeweiligen Schnittbilder dann untereinander abgeglichen werden. Bei der so genannten Bilddatenfusionierung (Image Fusion) können zwei oder mehrere Bilddatensätze mit den gleichen oder verschiedenen Verfahren (z.B. CT, MRT, PET oder SPECT) wie eine Schablone übereinander gelegt werden. Dies kann sowohl automatisch durch das Programm als auch manuell durch den Benutzer erfolgen. Anhand farbig markierter orthogonaler Schnittbilder (axial, sagittal, koronar) und einer axialen Schnittebene mit verschiebbarem Fenster konnte der Benutzer genau sehen, wie die jeweiligen Datensätze fusioniert waren. Es konnten jeweils zwei Datensätze (z.B. MRT mit CT) miteinander fusioniert werden, welche im Anschluss in dieser Position fixiert waren. Bei mehreren Datensätzen (prä- und postinterventionelle MRT und CT) konnte einer der beiden zuvor fusionierten Datensätze mit einem weiteren verbunden werden und es entstand eine „Fusionskette“, d.h. alle Daten wurden miteinander gekoppelt.

Zur Kontrolle der Bilddatenfusion und zur späteren Fehleranalyse wurde im Anschluss eine Abweichungsmessung zwischen den fusionierten CT- und MRT-Bildern des Modellversuchs vorgenommen. Dazu wurden in der Fusionsansicht die in der Bildgebung dargestellten Referenzmarker aufgesucht. Anhand dieser festgelegten und eindeutig identifizierbaren Punkte konnte der Abstand zwischen CT- und MRT-Bildern gemessen werden. Mit einem virtuellen Hilfsmittel zur Distanzmessung wurde der gleiche Referenzmarker sowohl im CT- als auch im MRT-Datensatz markiert und der Abstand bestimmt. Der Mittelwert aus allen Referenzmarkerabständen ergab den Fusionsfehler.

3.6.3 Verlaufsbeurteilung der platzierten Katheter

Nach erfolgreicher Fusionierung waren alle geplanten Elemente (z. B. Objekte und Trajektorien), die den präinterventionellen Bilddatensätzen hinzugefügt wurden, auch in den postinterventionellen Bilddatensätzen sichtbar. Somit konnte ein direkter Vergleich der jeweils zuvor geplanten Trajektorie zu dem in der aktuellen Bildgebung sichtbaren Katheter erfolgen. Die Katheter waren in den CT-Schnittbildern durch ein hyperdenses Signal und in den MRT-Schnittbildern durch ein hypointenses Signal deutlich erkennbar. Die im Folgenden beschriebene Genauigkeitsanalyse wurde für alle Versuche jeweils im CT- und MRT-Schnittbilddatensatz durchgeführt.

3.6.3.1 Implementierung eines Koordinatensystems

Für eine genaue Lagebestimmung der Katheter und für die Abstandsmessung zu den geplanten Trajektorien wurde ein dreidimensionales Koordinatensystem (x-, y-, z-Achse) angewandt. Dazu

wurden alle Verlaufsbeurteilungen im Probe View, der bereits oben erwähnten Ansicht 90° zur jeweiligen Trajektorie, durchgeführt. Für den Aufbau des Koordinatensystems im Probe View entsprach der Mittelpunkt der geplanten Trajektorie dem Nullpunkt. So konnte das Koordinatensystem entlang der Trajektorie verschoben werden. Aus Sicht der Trajektorie erfolgte somit die Definition der x- und y-Achse: Dabei beschrieb die x-Achse eine Abweichung nach links bzw. rechts und die y-Achse eine Abweichung nach superior (kranial) bzw. inferior (kaudal). Wenn so der Verlauf der Trajektorie vom Eintrittspunkt zum Zielpunkt verfolgt wurde, konnte die x- bzw. y-Abweichung des platzierten Katheters zur Trajektorie in jeder Schnittebene gemessen werden. Die z-Achse des Koordinatensystems beschrieb den so genannten Vorschub des Katheters, d.h. ob der Katheter zu weit oder zu kurz eingeführt wurde. Messbar war die z-Abweichung auch im Probe View, allerdings nur am Zielpunkt der Trajektorie. Zum besseren Verständnis ist der Aufbau des dreidimensionalen Koordinatensystems im Probe View in Abbildung 3.13 dargestellt.

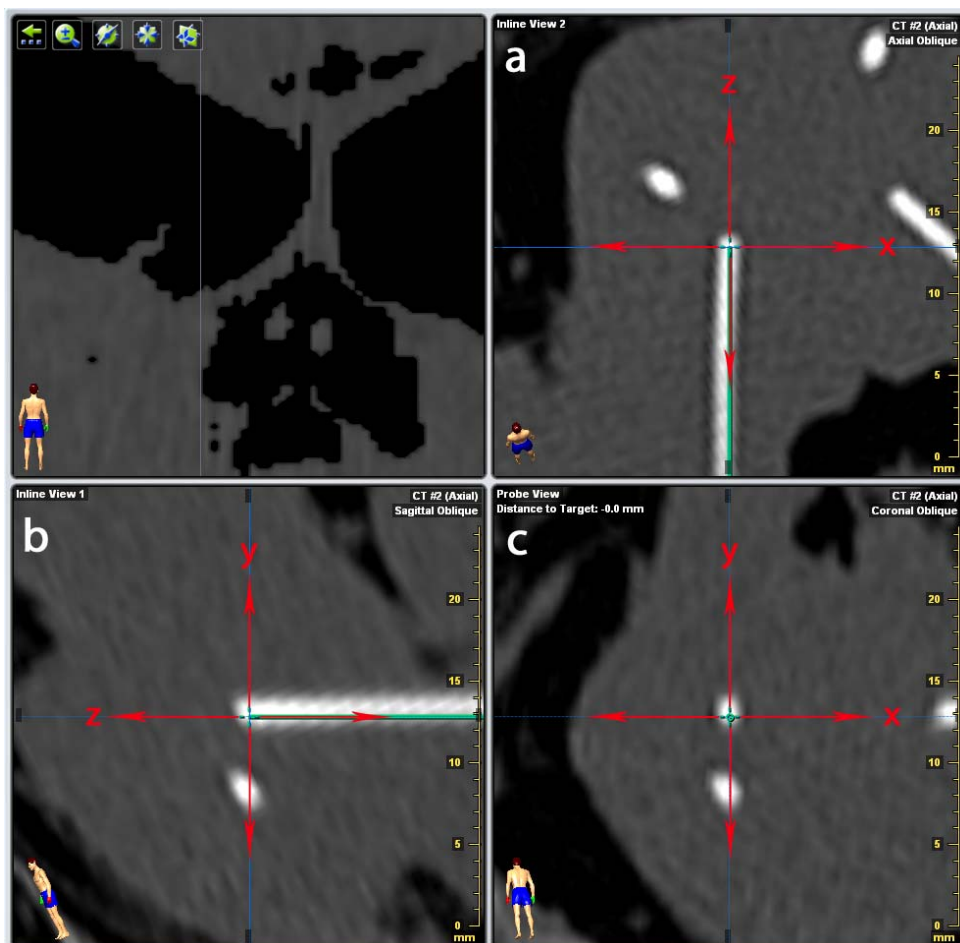


Abbildung 3.13: Aufbau des dreidimensionalen Koordinatensystems im Probe View: (a-c) zeigt die in 90° zur Trajektorie rekonstruierten Schichten entlang deren Verlauf (a) und (b) und rechtwinklig zur Einstichrichtung (c). Der Nullpunkt des Koordinatensystems (rot) liegt immer in der Mitte der Trajektorie (grün). Der Katheter stellt sich im CT hyperdens dar (weiß). Mittels der verschiedenen Ansichten konnten die x-, y- und z-Abstände der Trajektorie zum Katheter gemessen werden.

3.6.3.2 Abstandsmessung im Koordinatensystem

Nachdem die Maßkriterien durch das Koordinatensystem festgelegt worden waren, konnte die Abstandsmessung erfolgen. Um den Verlauf der platzierten Katheter möglichst genau beschreiben zu können, wurden verschiedene Messpunkte entlang des Katheters definiert, an denen jeweils die Bestimmung der x-, y-, und z-Abweichungen erfolgte. Die Messpunkte befanden sich stets am jeweiligen Nullpunkt des Koordinatensystems, also in der Mitte und in verschiedenen Abständen entlang der Trajektorie. Neben den beiden wichtigen Messpunkten zu Beginn und am Zielpunkt der Trajektorie wurden zwischen ihnen weitere Punkte in Abständen von ca. 25 mm definiert. Die Messpunkte wurden für alle Verlaufsbeurteilungen verwendet, so dass eine Vergleichbarkeit der Versuche gewährleistet werden konnte. Tabelle 3.2 gibt einen Überblick über die verwendeten Messpunkte und deren Anwendung in den verschiedenen Experimentenreihen.

Tabelle 3.2: Messprotokoll

Messpunkte	Messgrößen	Modell	Anatomische Präparate	
			Zugang präkoronar	Zugang subokzipital
Eintrittspunkt	x,y	☒	☒	☒
nach 25 mm	x,y		☒	☒
nach 50 mm	x,y	☒	☒	☒
nach 75 mm	x,y		☒	
nach 100 mm	x,y	☒		
nach 140 mm	x,y	☒		
Zielpunkt	x,y,z	☒	☒	☒

An den zuvor definierten Punkten konnte schließlich die Abstandsbestimmung zwischen geplanter Trajektorie und platziertem Katheter erfolgen. Dafür wurde das vom Planungsprogramm (iPlan) zur Verfügung gestellte Distanzmeßwerkzeug verwendet. Der Ablauf gestaltete sich folgendermaßen:

- Aufsuchen des Messpunkts (z.B. Zielpunkt)
- Orientierung in den drei rekonstruierten 90° gewinkelten Schnittebenen zur Achse des platzierten Katheters
- Ausmessen der Abstände (x,y,z) zwischen Trajektorie und platziertem Katheter im Koordinatensystem (Abbildung 3.14)

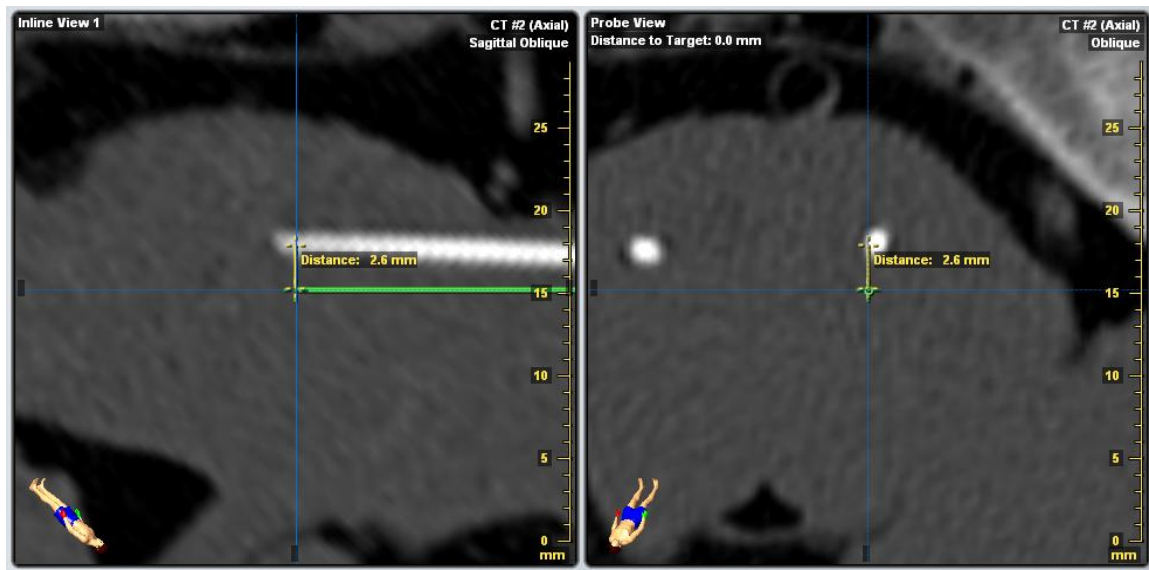


Abbildung 3.14: Messung eines Abstands zwischen einer geplanten Trajektorie (grün) und einem platzierten Katheter (weiß) in der y-Achse des Koordinatensystems, Messpunkt ist der Trajektorienendpunkt (Zielpunkt)

Nach diesem Prinzip erfolgten die x- und y-Abweichungsmessung an allen Messpunkten und eine zusätzliche z-Abweichungsmessung am Zielpunkt. Da es sich um ein Koordinatensystem handelte, konnten sich bei den Messungen auch negative Werte ergeben. Diese gaben Aufschluss über die abweichende Richtung des Katheters. So bedeutete ein negativer x-Wert (-) eine Abweichung des Katheters nach links und ein positiver x-Wert (+) eine Abweichung nach rechts. Ein negativer y-Wert (-) stand für eine Abweichung des Katheters nach inferior (kaudal), ein positiver Wert (+) für eine Abweichung nach superior (kranial). Ein zu weiter Vorschub (Katheter zu tief platziert) hatte einen positiven z-Wert (+) und ein zu kurz platziertes Katheter einen negativen z-Wert (-). Zur genaueren Betrachtung der Katheterlängsabweichung wurde zusätzlich bei allen Kathetern die Insertionstiefe bestimmt. Diese beschrieb die Länge der in Agarose bzw. im Hirn verlaufenden Katheter und wurde vom Eintrittspunkt des Katheters bis zur Katheterspitze gemessen. Die Messung erfolgte wiederum mit dem Distanzmeßwerkzeug des Planungsprogramms (iPlan).

3.6.3.3 Berechnung der Gesamtabweichung

Für eine genauere Definition des Abstands zwischen geplanter Trajektorie und platziertem Katheter wurde zusätzlich die mittlere Abweichung berechnet. Sie beschrieb den direkten, diagonalen Abstand (Vektor) zwischen Trajektorie und Katheter (unabhängig von den rekonstruierten Schichtebenen der Bildgebung). Die mittlere Abweichung konnte für alle Messpunkte einzeln berechnet werden und ermöglichte damit eine bessere Vergleichbarkeit der Messpunkte in den verschiedenen Experimenten. Die Berechnung der mittleren Abweichung erfolgte mittels einer

Vektorberechnung, wozu mindestens zwei Messwerte benötigt wurden (z.B. x- und y-Distanz). Die Berechnungsformeln sind im Folgenden dargestellt (Formel 3.1):

$$\text{Vektor}(x / y) = \sqrt{(x^2 + y^2)}$$

$$\text{Vektor}(x / y / z) = \sqrt{(x^2 + y^2 + z^2)}$$

Formel 3.1: Vektorberechnung: x,y,z = Abstände zwischen Trajektorie und Katheter in der jeweiligen Koordinatenrichtung

Der Vektor (x/y) konnte an jedem beliebigen Messpunkt bestimmt werden und wird im Folgenden als mittlere Abweichung (x/y) bezeichnet. Der Vektor (x/y/z) konnte lediglich am Zielpunkt der Trajektorie bestimmt werden, da nur hier der Vorschub (z) des Katheters verifizierbar war. Der berechnete Vektor am Zielpunkt, der die z-Achse umfasst, wird im Weiteren als absolute mittlere Zielpunktabweichung (x/y/z) bezeichnet und beschreibt den Anwendungsfehler bei Platzierung des Katheters.

Des Weiteren erfolgte für die Verlaufsbeurteilung des platzierten Katheters eine Winkelberechnung. Dabei waren zwei Winkel relevant: Zum einen der Winkel zwischen geplanter Trajektorie und platziertem Katheter in der x-Ebene (α_x) und zum anderen der Winkel zwischen geplanter Trajektorie und platziertem Katheter in der y-Ebene (α_y). Die Berechnung der Winkelabweichung in beiden Ebenen erfolgte aus den vorliegenden Messwerten (x- und y-Abweichung) mit Hilfe folgender Formeln (Formel 3.2):

$$\alpha_{(x)} = \arctan \frac{\text{Insertionstiefe}}{x_{\text{Zielpunkt}} - x_{\text{Eintrittspunkt}}}$$

$$\alpha_{(y)} = \arctan \frac{\text{Insertionstiefe}}{y_{\text{Zielpunkt}} - y_{\text{Eintrittspunkt}}}$$

Formel 3.2: α_x = Winkel in x-Ebene, α_y = Winkel in y-Ebene, Insertionstiefe = Distanz von Kathetereintrittspunkt bis zur Katheterspitze

3.6.4 Statistische Auswertung

Alle gemessenen Distanzen (x,y,z) und berechneten Werte (Vektorabweichung und Winkel) wurden in Form von Mittelwerten (MW) und Standardabweichungen (SD) angegeben. Zum besseren Vergleich der beiden Schnittbildverfahren (CT, MRT) wurden alle gemessenen und berechneten CT- und MRT -Werte gegenübergestellt und auf einen statistisch signifikanten Unterschied untersucht. Die statistische Auswertung erfolgte mittels einer Varianzanalyse (ANOVA;

Kruskal-Wallis Test), gefolgt von einer Dunn's post hoc Analyse, mit dem Statistikprogramm GraphPad Prism4. Dabei wurde ein p-Wert von $\leq 0,05$ als statistisch signifikant gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Fehleranalyse aller Versuchsreihen

Zur besseren Differenzierung der Zielgenauigkeit des verwendeten Navigationssystem Vector Vision² mit dem VarioGuide der Firma BrainLab erfolgte während und nach den Versuchen eine detaillierte Fehlerbetrachtung, die insbesondere System- und Benutzerfehler quantifizieren sollte. Die Bestimmung der Registrierungsgenauigkeit, d.h. wie genau Schnittbilddatensatz und Operationsgebiet abgeglichen wurden, erfolgte nach jedem Registrierungszyklus. Für die Modellversuchsreihe wurde dabei eine Abweichung in Form des Fiducial Registration Error (FRE) von $0,74 \pm 0,33$ mm im CT und $0,88 \pm 0,47$ mm im MRT ermittelt. In den Versuchen mit den anatomischen Präparaten erreichte der FRE in der CT-Untersuchung einen Wert von $0,61 \pm 0,31$ mm (Tabelle 4.1). Auf eine FRE-Bestimmung anhand des MRT-Datensatzes wurde verzichtet, da die Punktionen anhand der Präparate alle CT-basierend durchgeführt wurden.

Neben der gemessenen Zielpunktabweichung ermittelte das Navigationssystem während und nach Einstellung des VarioGuides eigenständig einen Abweichungsfehler, und zwar zum einen für jeden eingestellten Joint, zum anderen eine gemittelte Gesamtzielpunktabweichung. In der Modellversuchsreihe konnte ein mittlerer Abweichungsfehler von $0,09 \pm 0,06$ ° für Joint 1, $0,09 \pm 0,07$ mm und $0,06 \pm 0,06$ ° für Joint 2 und $0,03 \pm 0,05$ ° für Joint 3 berechnet werden. Die Gesamtzielpunktabweichung wurde vom System mit $0,27 \pm 0,12$ mm angegeben. In der Versuchsreihe mit den anatomischen Präparaten wurde eine mittlere Abweichung von $0,08 \pm 0,08$ ° an Joint 1, $0,08 \pm 0,06$ mm und $0,08 \pm 0,08$ ° an Joint 2 und $0,06 \pm 0,06$ ° an Joint 3 ermittelt. Die vom System gelieferte Gesamtzielpunktabweichung kam auf $0,28 \pm 0,12$ mm (Tabelle 4.1).

Der Fusionsfehler, d.h. die mögliche Abweichung, die bei der automatischen Fusionierung des CT-Bilddatensatzes mit dem MRT-Bilddatensatz entsteht, betrug für den Modellversuch $1,32 \pm 0,66$ mm.

Tabelle 4.1: Systemintern ermittelter Abweichungsfehler und berechneter Registrierungsfehler (Fiducial Registration Error = FRE) [alle Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung; n.b. = nicht bekannt]

		Modell	Präparate
FRE CT	(mm)	$0,74 \pm 0,33$	$0,61 \pm 0,31$
FRE MRT	(mm)	$0,88 \pm 0,47$	n.b.
Joint 1	(°)	$0,09 \pm 0,06$	$0,08 \pm 0,08$
Joint 2	(mm)	$0,09 \pm 0,07$	$0,08 \pm 0,06$
	(°)	$0,06 \pm 0,06$	$0,08 \pm 0,08$
Joint 3	(°)	$0,03 \pm 0,05$	$0,06 \pm 0,06$
Zielpunktabweichung	(mm)	$0,27 \pm 0,12$	$0,28 \pm 0,12$

4.2 Ergebnisse Modellversuchsreihe

Unter Verwendung des Navigationssystems VectorVision®² wurden in einer Modellversuchsreihe 33 Katheter erfolgreich platziert. Die Verlaufsbeurteilung und Bewertung erfolgte anhand der prä- und postinterventionell aufgenommenen CT- und MRT-Bilddatensätze.

Für die Modellversuchsreihe ergab sich eine absolute mittlere Zielpunktabweichung (x/y/z) von $2,82 \pm 1,2$ mm im CT und $3,05 \pm 1,21$ mm im MRT bei einer mittleren Insertionstiefe von $151 \pm 6,1$ mm. Für die mittlere Abweichung (x/y) der Katheterspitze zur geplanten Trajektorie wurde ein Wert von $2,61 \pm 1,25$ mm im CT und $2,82 \pm 1,25$ mm im MRT ermittelt. In der z-Ebene wurde zudem eine Abweichung von $-0,3 \pm 0,99$ mm im CT und $-0,59 \pm 0,98$ mm im MRT gemessen, was bedeutet, dass die Katheter im Mittel nicht tief genug platziert wurden. Zur genaueren Differenzierung der Katheterzielposition wurden die einzelnen Koordinatenabweichungen in x- und y-Richtung betrachtet. Dabei zeigte sich, dass die Katheterspitzen vorwiegend links (x-Achse) und inferior (y-Achse) von den geplanten Trajektorienzielpunkten endeten. In Tabelle 4.2 sind die gemessenen und berechneten Abweichungen vom Zielpunkt dargestellt.

Tabelle 4.2: Katheterzielpunktabweichungen im Modellversuch [alle Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung; +/- stellt die Richtungsabweichung dar]

Zielpunkt	Abweichung (mm)	
	CT	MRT
Absolute mittlere Abweichung (x/y/z)	$2,82 \pm 1,20$	$3,05 \pm 1,21$
Mittlere Abweichung (x/y)	$2,61 \pm 1,25$	$2,82 \pm 1,25$
[x] rechts (+) / links (-)	$0,06 \pm 1,89$	$-0,46 \pm 1,78$
[y] superior (+) / inferior (-)	$-1,51 \pm 1,63$	$-1,82 \pm 1,72$
[z] anterior (+) / posterior (-)	$-0,30 \pm 0,99$	$-0,59 \pm 0,98$

Die genaue Zielpunktverteilung aller platzierten Katheter zeigt Abbildung 4.1b. Der grau markierte Kreis verdeutlicht die maximale Abweichung der Katheterspitze zur Trajektorie. Der Schwankungsbereich (Max/Min) der Katheterspitzen auf Höhe des Zielpunkts beträgt 0,3 bis 5,6 mm für die CT- und 0,6 bis 5,0 mm für die MRT-Messungen. Für alle gemessenen und ermittelten Zielpunktabweichungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den CT- und MRT-Messungen.

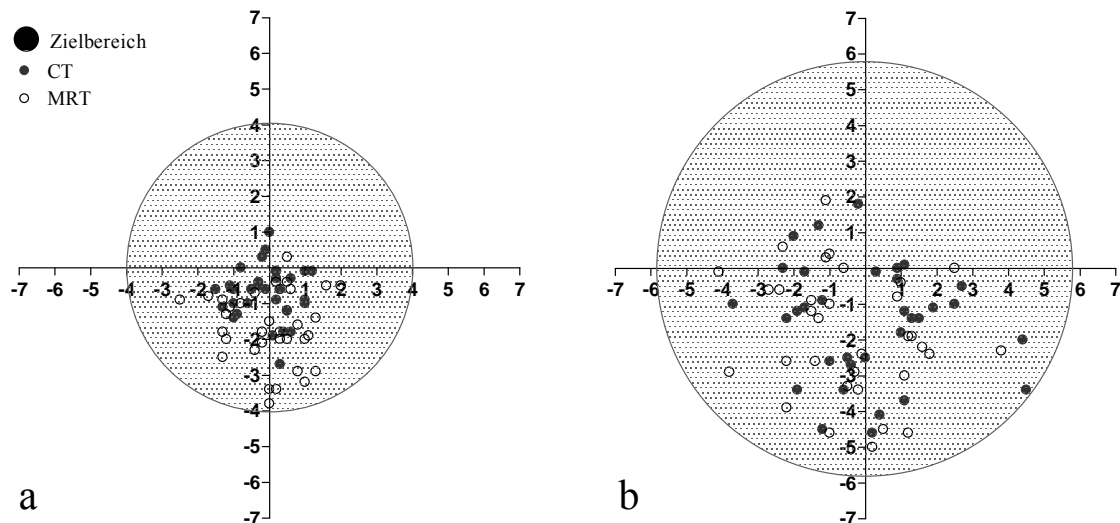


Abbildung 4.1: Individuelle Verteilung der Katheterabweichungen am Eintrittspunkt (a) und Zielpunkt (b), die grau markierte Fläche kennzeichnet den Schwankungsbereich der mittleren Abweichungen (x/y)

Am Eintrittspunkt des Katheters in die Agarosesubstanz entstand eine mittlere Abweichung (x/y) des Katheters zur Trajektorie von $1,1 \pm 0,58$ mm im CT und $2,03 \pm 0,85$ mm im MRT. Unter Einbeziehung der Koordinatenabweichungen in x- und y-Richtung ergab sich ein Hauptkathetereintrittspunkt, der sich vorwiegend mittig und inferior der geplanten Trajektorie befand. Die gemessenen und berechneten Abweichungen am Eintrittspunkt sind Tabelle 4.3 zu entnehmen. Die genaue Verteilung ist in Abbildung 4.1a dargestellt. Dabei liegt der Schwankungsbereich (Max/Min) der einzelnen Eintrittspunkte zwischen 0,2 bis 0,7 mm im CT und 0,4 bis 3,8 mm im MRT.

Tabelle 4.3: Eintrittspunkt- und Winkelabweichungen im Modellversuch [alle Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung; +/- stellt die Richtungsabweichung dar]

	Abweichung (mm bzw. Grad)	
	CT	MRT
Eintrittspunkt		
Mittlere Abweichung (x/y)	$1,10 \pm 0,58$	$2,03 \pm 0,85$
[x] rechts (+) / links (-)	$-0,06 \pm 0,72$	$0,01 \pm 1,05$
[y] superior (+) / inferior (-)	$-0,71 \pm 0,74$	$-1,67 \pm 1,01$
Winkel		
$\alpha(x)$	$-0,04 \pm 0,70$	$-0,17 \pm 0,73$
$\alpha(y)$	$-0,19 \pm 0,43$	$-0,28 \pm 0,50$

Anhand des ermittelten Eintritts- und Zielpunkts wurde darüber hinaus die Winkelabweichung α in x- und y-Ebene für jeden Katheter berechnet. Dabei ergab sich eine durchschnittliche Winkelabweichung zwischen Katheter und Trajektorie der x-Ebene $\alpha(x)$ von $0,04 \pm 0,7^\circ$ im CT und $0,17 \pm 0,73^\circ$ im MRT. Die Winkelabweichung der y-Ebene $\alpha(y)$ betrug $0,19 \pm 0,43^\circ$ im CT und $0,28 \pm 0,5^\circ$ im MRT (siehe Tabelle 4.3).

Zudem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Insertionstiefe des Katheters und Abweichung zur geplanten Trajektorie. Die Abweichung des Katheters zur Trajektorie am Eintrittspunkt belief sich im Mittel auf $1,1 \pm 0,6$ mm (CT) und erhöhte sich bis zur Trajektorienzielpunktebene auf $2,6 \pm 1,2$ mm (CT), bei einer durchschnittlichen Insertionstiefe von $151 \pm 6,1$ mm. Abbildung 4.2 verdeutlicht die Zunahme der Zielpunktgenauigkeit bei steigender Insertionstiefe.

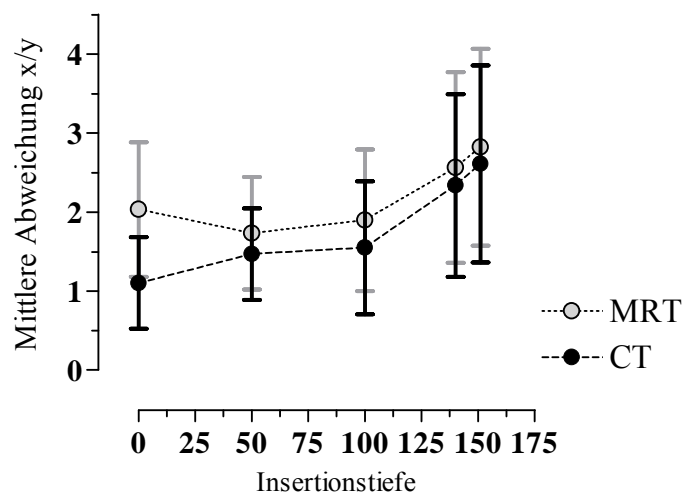


Abbildung 4.2: Mittlere Abweichungen (mm) der Katheter in Abhängigkeit zur Insertionstiefe (mm); separat gemessen im CT und MRT [alle Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung]

4.3 Ergebnisse Versuchsreihe anatomische Präparate

In einer zweiten Versuchsreihe wurden erfolgreich 32 Katheter in den Hirnstamm von acht verschiedenen erwachsenen anatomischen Schädelpräparaten platziert. Dabei wurden 16 Katheter über einen präkoronaren und 16 Katheter über einen subokzipitalen Zugang mittels des VarioGuides mit der Spitze in den pontinen Hirnstamm platziert. Im Folgenden werden die beiden Zugänge separat analysiert.

4.3.1 Präkoronarer Zugang

Die Auswertung der Katheterabweichung am Trajektorienzielpunkt ergab eine absolute mittlere Zielpunktabweichung (x/y/z) von $2,2 \pm 1,18$ mm im CT und $2,22 \pm 1,08$ mm im MRT bei einer durchschnittlichen Insertionstiefe von $85,9 \pm 4,7$ mm. Die mittlere Abweichung (x/y) auf Höhe der Trajektorienebene erreichte einen Wert von $2,02 \pm 1,11$ mm in der CT- und $2,03 \pm 1,08$ mm in der MRT-Untersuchung. Die Messungen für die z-Achse sprechen dafür, dass die Katheter im Mittel um $0,41 \pm 0,89$ mm (CT) bzw. $0,36 \pm 0,85$ mm (MRT) zu tief platziert wurden. Zur genaueren Zielpunktbestimmung wurden, wie im Modellversuch auch, die x- und y-Ebenen differenziert betrachtet. Dabei zeigte sich, dass die Katheter am Zielpunkt überwiegend mittig, inferior unterhalb der geplanten Zieltrajektorie zu liegen kamen. Die gemessenen und berechneten Abweichungen am Zielpunkt sind in Tabelle 4.4 dargestellt.

Tabelle 4.4: Katheterzielpunktabweichungen am Präparat mit präkoronarem Zugang [alle Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung; +/- stellt die Richtungsabweichung dar]

Zielpunkt	Abweichung (mm)	
	CT	MRT
Absolute mittlere Abweichung (x/y/z)	$2,20 \pm 1,18$	$2,22 \pm 1,08$
Mittlere Abweichung (x/y)	$2,02 \pm 1,11$	$2,03 \pm 1,08$
[x] rechts (+) / links (-)	$0,08 \pm 1,13$	$0,14 \pm 1,19$
[y] superior (+) / inferior (-)	$-1,28 \pm 1,60$	$-1,34 \pm 1,49$
[z] anterior (+) / posterior (-)	$0,41 \pm 0,89$	$0,36 \pm 0,85$

Die individuelle Zielpunktverteilung der über den präkoronaren Zugang platzierten Katheter ist in Abbildung 4.3b graphisch dargestellt. Der Schwankungsbereich (Max/Min) für die Katheterspitzen auf Höhe des Trajektorienzielpunkts betrug zwischen 0,5 bis 5,3 mm im CT und 0,6 bis 5,3 mm im MRT.

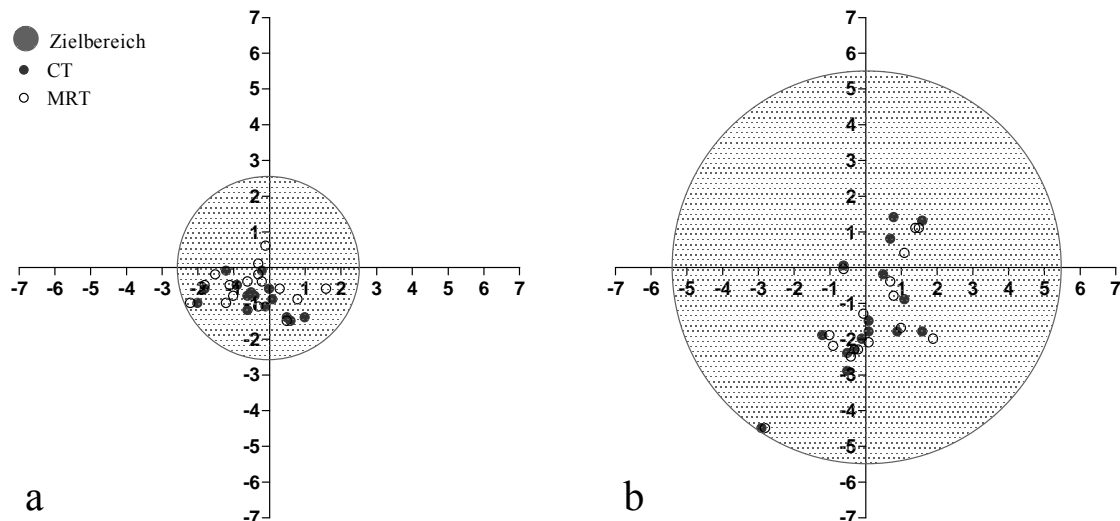


Abbildung 4.3: Individuelle Verteilung der Katheterabweichungen beim präkoronaren Zugang am Eintritts- (a) und Zielpunkt (b), die grau markierte Fläche kennzeichnet den Schwankungsbereich der mittleren Abweichungen (x/y)

Wie im Modellversuch wurde bei den anatomischen Präparaten ebenfalls die Eintrittspunktabweichung der Katheter bestimmt, wobei der Eintritt des Katheters ins Hirngewebe als Messpunkt diente. Die mittlere Abweichung (x/y) des Katheters zur Trajektorie erreichte im CT einen Wert von $1,2 \pm 0,5$ mm und im MRT $1,16 \pm 0,6$ mm. In der differenzierten x/y-Achsenbetrachtung stellte sich die Katheterlage genauer dar. Demnach befand sich der gemessene reale Eintrittspunkt im Mittel links und inferior zum eigentlich geplanten Eintrittspunkt der Trajektorie. Die genauen Werte sind Tabelle 4.5 zu entnehmen. Graphisch ist die Eintrittspunktverteilung in Abbildung 4.3a dargestellt. Der Schwankungsbereich (Max/Min) umfasste Werte von minimal 0,5 mm bis maximal 1,2 mm im CT und 0,3 bis 2,4 mm im MRT.

Tabelle 4.5: Eintrittspunkt- und Winkelabweichungen im Präparateversuch mit präkoronarem Zugang [alle Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung; +/- stellt die Richtungsabweichung dar]

	Abweichung (mm bzw. Grad)	
	CT	MRT
Eintrittspunkt		
Mittlere Abweichung (x/y)	$1,20 \pm 0,50$	$1,16 \pm 0,60$
[x] rechts (+) / links (-)	$-0,44 \pm 0,82$	$-0,46 \pm 0,99$
[y] superior (+) / inferior (-)	$-0,83 \pm 0,43$	$-0,56 \pm 0,51$
Winkel		
$\alpha(x)$	$0,34 \pm 0,66$	$0,40 \pm 0,82$
$\alpha(y)$	$-0,33 \pm 1,03$	$-0,56 \pm 1,01$

Die Winkelabweichung α in x- und y-Ebene wurde, analog dem Modellversuch, ebenfalls in der anatomischen Versuchsreihe berechnet. Die Winkelabweichung $\alpha(x)$ belief sich dabei auf $0,34 \pm 0,66^\circ$ im CT und $0,4 \pm 0,82^\circ$ im MRT, während die Winkelabweichung $\alpha(y)$ mit $0,33 \pm 1,03^\circ$ im CT und $0,56 \pm 1,01^\circ$ im MRT berechnet wurde (Tabelle 4.5). Die statistische Auswertung aller Messwerte des präkoronaren Zugangs erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden verwendeten bildgebenden Verfahren.

Der Zusammenhang zwischen Insertionstiefe und mittlerer Abweichung der Katheter konnte auch für den präkoronaren Zugang nachgewiesen werden. Aufgrund der geringeren Insertionstiefe ($85,9 \pm 4,7$ mm) zeigte sich im Vergleich zu den Modellversuchen ($151 \pm 6,1$ mm) eine insgesamt geringere Zielpunktabweichung (Abbildung 4.4).

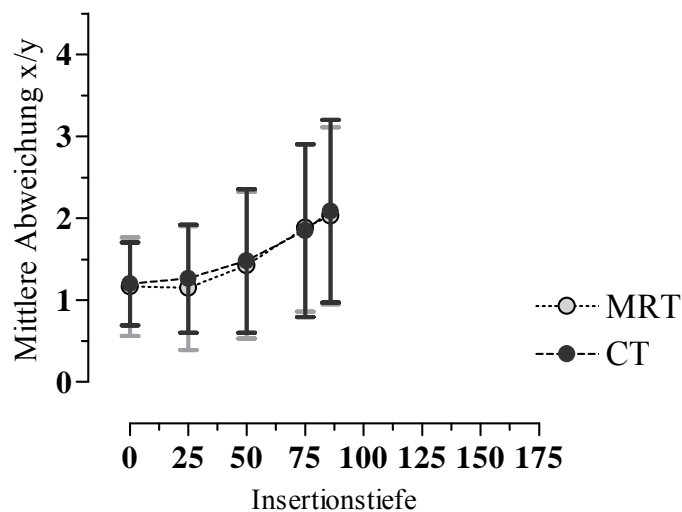


Abbildung 4.4: Präkoronarer Zugang: Mittlere Abweichungen (mm) der Katheter in Abhängigkeit zur Insertionstiefe (mm); separat gemessen im CT und MRT [alle Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung]

4.3.2 Subokzipitaler Zugang

Für die 16 platzierten Katheter wurde bei einer durchschnittlichen Insertionstiefe von $59,5 \pm 4,1$ mm eine absolute Zielpunktabweichung (x/y/z) von $1,95 \pm 0,63$ mm im CT und $1,82 \pm 0,7$ mm im MRT ermittelt. Unter Ausschluss des Kathetervorschubs (z) konnte eine mittlere Abweichung (x/y) auf Höhe der Trajektorienzielpunktebene von $1,57 \pm 0,74$ mm im CT und $1,43 \pm 0,83$ mm im MRT bestimmt werden. Die Vorschubabweichung (z) belief sich auf $0,59 \pm 0,95$ mm im CT und $0,68 \pm 0,81$ mm im MRT, was bedeutet, dass die Katheter im Mittel geringfügig zu tief platziert wurden. In der Differenzierung der x- und y-Ebenen wich der Katheter von der eigentlich geplanten Trajektorie nach links inferior ab. Alle Werte sind in Tabelle 4.6 dargestellt.

Tabelle 4.6: Katheterzielpunktabweichungen am Präparat bei subokzipitalem Zugang [alle Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung; +/- stellt die Richtungsabweichung dar]

Zielpunkt	Abweichung (mm)	
	CT	MRT
Absolute mittlere Abweichung (x/y/z)	1,95 \pm 0,63	1,82 \pm 0,7
Mittlere Abweichung (x/y)	1,57 \pm 0,74	1,43 \pm 0,83
[x] rechts (+) / links (-)	-0,34 \pm 1,23	-0,40 \pm 1,26
[y] superior (+) / inferior (-)	-0,69 \pm 1,02	-0,35 \pm 0,99
[z] anterior (+) / posterior (-)	0,59 \pm 0,95	0,68 \pm 0,81

Die individuelle Zielpunktverteilung der über den subokzipitalen Zugang platzierten Katheter ist in Abbildung 4.5b dargestellt. Die Werte des Schwankungsbereichs (Max/Min) der Katheterspitzen auf Höhe des Trajektorienzielpunkts lagen zwischen 0,1 bis 2,8 mm und in beiden Schnittbildverfahren identisch.

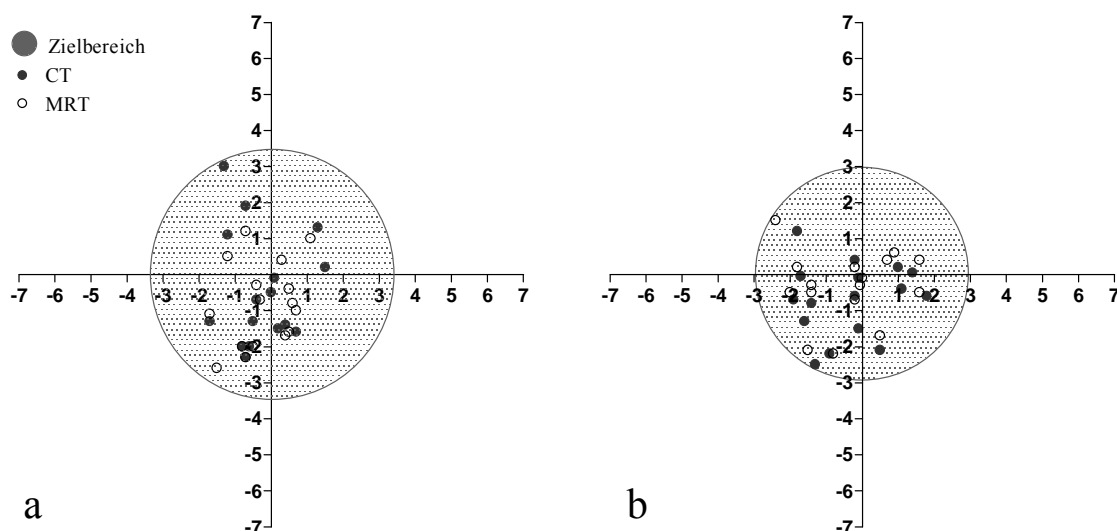


Abbildung 4.5: Individuelle Verteilung der Katheterabweichungen bei subokzipitalem Zugang am Eintrittspunkt (a) und Zielpunkt (b), die grau markierte Fläche kennzeichnet den Schwankungsbereich der mittleren Abweichungen (x/y)

Die mittlere Abweichung (x/y) bei Eintritt des Katheters ins Hirngewebe erreichte bei subokzipitalem Zugang einen Wert von $1,66 \pm 0,75$ mm in der CT- und $1,49 \pm 0,72$ mm in der MRT-Bildgebung. In der genaueren x/y-Achsen-Unterscheidung zeigte sich zudem, dass die Katheter ebenfalls links inferior zur ursprünglich geplanten Trajektorie eintreten. Die Werte sind Tabelle 4.7 zu entnehmen. Die individuelle Eintrittspunktverteilung ist in Abbildung 4.5a graphisch dargestellt. Der Schwankungsbereich (Max/Min) am Kathetereintrittspunkt betrug 0,1 bis 3,3 mm im CT und 0,5 bis 3 mm im MRT.

Tabelle 4.7: Eintrittspunkt- und Winkelabweichungen im Präparateversuch bei subokzipitalem Zugang [alle Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung; +/- stellt die Richtungsabweichung dar]

	Abweichung (mm)	
	CT	MRT
Eintrittspunkt		
Mittlere Abweichung (x/y)	1,66 \pm 0.75	1,49 \pm 0.72
[x] rechts (+) / links (-)	-0,23 \pm 0.90	-0,23 \pm 0.84
[y] superior (+) / inferior (-)	-0,45 \pm 1.56	-0,84 \pm 1.18
Winkel		
$\alpha(x)$	-0,11 \pm 0.78	-0,19 \pm 0.76
$\alpha(y)$	-0,28 \pm 1.92	0,49 \pm 1.19

Die Winkelabweichung $\alpha(x)$ für den subokzipitalen Zugang belief sich auf $0,11 \pm 0,78^\circ$ bei der CT- und $0,19 \pm 0,76^\circ$ bei der MRT-Untersuchung, während die Winkelabweichung $\alpha(y)$ mit $0,28 \pm 1,92^\circ$ im CT und $0,49 \pm 1,19^\circ$ im MRT berechnet wurde (Tabelle 4.7). Die statistische Auswertung aller Messwerte des subokzipitalen Zugangs erbrachte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden verwendeten Schnittbildverfahren.

Auch für den subokzipitalen Zugang konnte ein Zusammenhang zwischen Insertionstiefe und mittlerer Abweichung der Katheter nachgewiesen werden. Aufgrund der noch geringeren Insertionstiefe von $59,5 \pm 4,1$ mm zeigte sich im Vergleich zum präkoronaren Zugang ($85,9 \pm 4,7$ mm) eine insgesamt geringere Zielpunktabweichung (Abbildung 4.6).

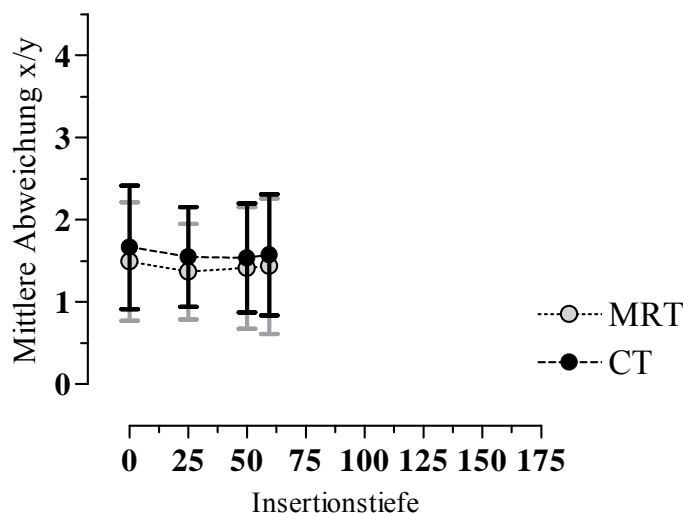


Abbildung 4.6: Subokzipitaler Zugang: Mittlere Abweichungen (mm) der Katheter in Abhängigkeit zur Insertionstiefe (mm); separat gemessen im CT und MRT [alle Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung]

5 Diskussion

5.1 Ergebnisdiskussion

Die stereotaktische Platzierung von Sonden, Kathetern oder Biopsienadeln in tiefer gelegene ZNS-Regionen, wie beispielsweise den Hirnstamm, erfordert ein hohes Maß an technischer Präzision. In der Literatur wird in diesem Zusammenhang daher am häufigsten die rahmenbasierte Stereotaxie erwähnt. Die Hauptvorteile bestehen dabei vor allem in der hohen mechanischen Präzision und Applikationsgenauigkeit sowie der Möglichkeit einer präoperativen Kontrolle anhand eines Phantoms. Die rahmenlose Stereotaxie, auch Neuronavigation genannt, hat als relativ junges Verfahren in den letzten Jahren enorm an Bedeutung gewonnen. Mehrere Studien bezüglich ihrer Genauigkeit beschrieben eine äquivalente Präzision zum rahmenbasierten Verfahren. Dennoch gilt die rahmenbasierte Stereotaxie in der Praxis nach wie vor als Goldstandard für die exakte Lokalisierung eines Zielpunkts und als Verfahren der Wahl zur Punktion oder Biopsie von Läsionen < 10 mm sowie für funktionelle Eingriffe wie die THS^{95,96,122}.

Erstmals wurde in dieser Arbeit mit Hilfe des rahmenlosen Stereotaxiesystems VectorVision² der Firma BrainLab die Genauigkeit einer navigierten Hirnstammpunktion bei Implantation eines Katheters ermittelt. Die Analyse erfolgte in zwei Versuchsabläufen: Anhand eines speziellen, mit Agarose gefüllten Modells wurden in einer ersten Versuchsreihe erfolgreich 33 Katheter platziert. In einer zweiten Versuchsreihe wurden weitere 32 Katheter in acht verschiedenen anatomischen Schädelpräparaten erfolgreich implementiert. Die Überprüfung der Katheterlage und Genauigkeitsevaluierung erfolgte anhand von CT- und MRT-Bildern sowie der Navigationssoftware iPlan Cranial 2.6. Dabei ergab die Katheterimplantation am Modell eine absolute mittlere Zielpunktabweichung (x/y/z) von $2,82 \pm 1,2$ mm im CT und $3,05 \pm 1,21$ mm im MRT. In den Versuchen anhand der Präparate wurden ein präkoronarer und ein subokzipitaler Hirnstammzugang unterschieden. Für den präkoronaren Zugang konnte eine absolute mittlere Zielpunktabweichung (x/y/z) von $2,2 \pm 1,18$ mm im CT und $2,22 \pm 1,08$ mm im MRT ermittelt werden. Die subokzipital platzierten Katheter zeigten eine absolute mittlere Zielpunktabweichung (x/y/z) von $1,95 \pm 0,63$ mm im CT und $1,82 \pm 0,7$ mm im MRT.

Die erhobenen Ergebnisse zur stereotaktischen Katheterimplantation mittels des VectorVision² Navigationssystems zeigen vergleichbare Ergebnisse mit ähnlichen Studien zur Implantation von THS-Elektroden: Die Gruppe um Holloway, Henderson und Starr verglichen in einer größeren multizentrischen Studie das rahmenlose Stereotaxiesystem NeXframe (Image Guided Neurologics, Inc., Melbourne, FL) mit dem konventionellen rahmenbasierten System Leksell G-

frame (Elekta, Norcross, GA) ¹²³⁻¹²⁵. In einem Modellversuch ermittelten sie zunächst unter optimalen Bedingungen einen durchschnittlichen Abweichungsfehler von 1,25 mm (95 % KI 2,7 mm, 99.9 % KI 4,0 mm). In einer klinischen Versuchsreihe platzierten sie 47 Elektroden bei 38 Patienten und erhielten eine absolute mittlere Zielpunktabweichung von $3,2 \pm 1,4$ mm für das Navigationssystem. Im direkten Vergleich zu dem rahmenbasierten Leksell-System konnten sie zudem keinen statistisch signifikanten Unterschied in der mittleren Zielpunktabweichung der beiden Systeme (rahmenbasiert $3,2 \pm 1,4$ mm vs. rahmenlos $3,2 \pm 1,4$ mm) nachweisen. Jedoch befürworteten die Autoren das rahmenlose Stereotaxieverfahren aufgrund eines besseren Patientenkomforts, der vom Operationszeitpunkt unabhängigen Möglichkeit der Bildgebung und einer kürzeren Operationszeit. Bjartmarz und Rehncrona konnten dagegen in einer klinischen Studie eine höhere Präzision des rahmenbasierten Verfahrens bei der Platzierung von Elektroden zur THS zeigen ⁹⁷. Stereotaktisch implantierten sie bei 14 Patienten mit essenziellem Tremor beidseitig Sonden in den ventrolateralen Thalamus. Dabei positionierten sie eine Sonde mittels des rahmenlosen Stereotaxiesystems Stealth Treon plus (Medtronic, SNT, Louisville, Colo., USA) und anschließend eine zweite Sonde mit Hilfe des konventionellen rahmenbasierten Systems Leksell G-frame (Elekta AB, Stockholm, Schweden). Sie fanden dabei eine statistisch signifikant höhere Zielabweichung von $2,5 \pm 1,4$ mm bei Verwendung des rahmenlosen Stereotaxiesystems im Vergleich zum rahmenbasierten Verfahren ($1,2 \pm 0,6$ mm). Jedoch zeigte sich im klinischen Outcome der beiden Methoden kein Unterschied.

Neben den Studien zur navigierten THS existiert eine Vielzahl von Veröffentlichungen zur rahmenlosen stereotaktischen Biopsieentnahme bei tiefen ZNS-Läsionen. Eine Studie von Widmann et al. zeigte für das rahmenlose Stereotaxiesystem Vertek (StealthStation, Medtronic) unter experimentellen Bedingungen eine mittlere Zielpunktabweichung von $1,5 \pm 0,8$ mm. Unter klinischen Bedingungen konnten zudem 10 Patienten mit intrakraniellen Tumoren bis zu einer Mindesttumorgröße von 12 mm erfolgreich diagnostisch punktiert werden ¹²⁶. Woodworth et al. stellten eine Überlegenheit der rahmenlosen Stereotaxie bei Punktion von kortikalen Läsionen gegenüber dem rahmenbasierten Verfahren dar und begründeten dies durch eine geringere Anzahl von nötigen Punktionen ¹²⁷. In Anbetracht der Operationszeit, der Anästhesie- und Krankenhausaufenthaltsdauer sowie der Kostenentwicklung beider Verfahren werden in der Literatur jedoch kontroverse Meinungen diskutiert, sodass auch in der klinischen Anwendung bis heute kein einheitlicher Standard existiert ¹²⁸⁻¹³⁰. So zeigten Smith et al. in ihrer Arbeit eine Überlegenheit der rahmenbasierenden Stereotaxie gegenüber dem rahmenbasierenden Verfahren in puncto Operationszeit (114 ± 3 min vs. 185 ± 6 min), sowie in der Krankenhausaufenthaltsdauer ($1,8 \pm 0,2$ Tage vs. $3,2 \pm 0,6$ Tage) ¹³⁰. Dorward et al. widerlegten dies in ihrer Studie und beschrieben

eine Überlegenheit der rahmenlosen Stereotaxie. Im Vergleich der beiden Verfahren konnten sie signifikant kürzere Operationszeiten ($54,2 \pm 23,6$ min vs. $127,4 \pm 31,9$ min) mit geringeren Komplikationsraten (11% vs. 22%) sowie kürzeren Intensivaufenthaltsdauern (0,07 Tage vs. 0,34 Tage) und insgesamt kürzeren Krankenhausaufenthaltszeiträumen (4,03 Tage vs. 6,22 Tage) für die rahmenlose Stereotaxie nachweisen. Zudem einen insgesamt geringeren Kostenaufwand (£6723 vs. £7731) ¹²⁸. Weitere Studien verglichen die beiden Verfahren vor allem hinsichtlich ihrer diagnostischen Aussagekraft, ihrer Komplikationsraten sowie Morbidität und Mortalität. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht nachgewiesen werden ^{102,127,130}. Die komplexe Struktur des Hirnstamms und die schwere Zugänglichkeit für Probenentnahmen verlangen jedoch eine besonders differenzierte Betrachtung der Operationskomplikationen. So können Mortalität und Morbidität in eloquenten Arealen, wie dem Hirnstamm, deutlich höher liegen als beispielsweise Punktionen oberflächlicher kortikaler Strukturen. Dennoch wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen, dass gerade bei unklaren Raumforderungen des Hirnstamms eine Probenentnahme aufgrund ihrer hohen diagnostischen Aussagekraft sowie zur weiteren Therapieplanung indiziert ist. Rachinger et al. führten in ihrer klinischen Studie bei 46 erwachsenen Patienten insgesamt 49 Probenentnahmen des Hirnstamms sowohl über einen frontalen (n=41) als auch über einen subokzipitalen Zugang (n=8) durch. Die perioperative Morbidität belief sich insgesamt auf 2,5% ¹³¹. In einer Studie von Sanai et al. zur Hirnstammbiopsie über einen transcerebellären (subokzipitalen) Zugang wurden in Lokalanästhesie 13 Patienten erfolgreich punktiert. Kein Patient starb, aber ein Patient zeigte postoperativ eine Läsion des sechsten Hirnnervs mit konsekutiver permanenter Abduzensparese ¹³². Im Gegensatz dazu punktierten Shad et al. über einen frontalen Zugang ebenfalls den Hirnstamm von 13 Patienten. Perioperativ trat bei drei Patienten eine temporäre Fazialisparese auf, die sich im Verlauf bei allen komplett zurückbildete ¹³³. In der Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen zeigten sich ähnliche Ergebnisse: Pirotte et al. führten bei 20 - an einem diffusem Hirnstammgliom erkrankten - Kindern eine stereotaktische, PET-gestützte Probenentnahme durch. Sie berichteten über keine Todesfälle und eine Morbiditätsrate von 10% ¹³⁴. Vergleichbare Ergebnisse zeigten Roujeau et al., welche insgesamt 24 Kinder im Bereich des Hirnstamms über einen subokzipitalen Zugang punktierten. Peri- bzw. postoperativ beschrieben sie, als Folge der Operation, bei einem Patienten eine neu aufgetretene transiente Parese des sechsten Hirnnervs; ein weiterer Patient erlitt eine ebenfalls transiente Fazialisparese sowie eine Verschlechterung einer bestehenden Hemiparese ¹³⁵. Pincus et al. berichten in einer Gruppe von 10 Kindern über eine neu aufgetretene permanente Diplopie bei einem Patienten nach stereotaktischer Hirnstammpunktion als einzige postoperative Komplikation. Zudem verglichen sie ihre Daten zu historischen stereotak-

tischen Probenentnahmen in einem Review anhand der verfügbaren Literatur und zeigten Mortalitätsraten von 0 bis 5% und Morbiditätsraten von 0 bis 16%¹³⁶.

5.2 Methodikdiskussion (Versuchsaufbau und Fehleranalyse)

Die Verwendung von Navigationssystemen als technisches Hilfsmittel für Operationen in der Neurochirurgie hat den großen Vorteil der bildgesteuerten Operationsdurchführung. Der Chirurg bekommt somit eine Unterstützung, die ein sicheres, genaueres und schnelleres Operieren ermöglichen kann. Jedoch sollte der Operateur sich jederzeit bewusst sein, dass das Navigationsverfahren auch falsche oder ungenaue Informationen vermitteln kann. Diese Ungenauigkeiten sind bedingt durch zahlreiche Einflussfaktoren vor und während einer navigierten Operation. Abbildung 5.1 gibt einen Überblick über mögliche genauigkeitsbeeinflussende Faktoren im Rahmen einer Navigation.

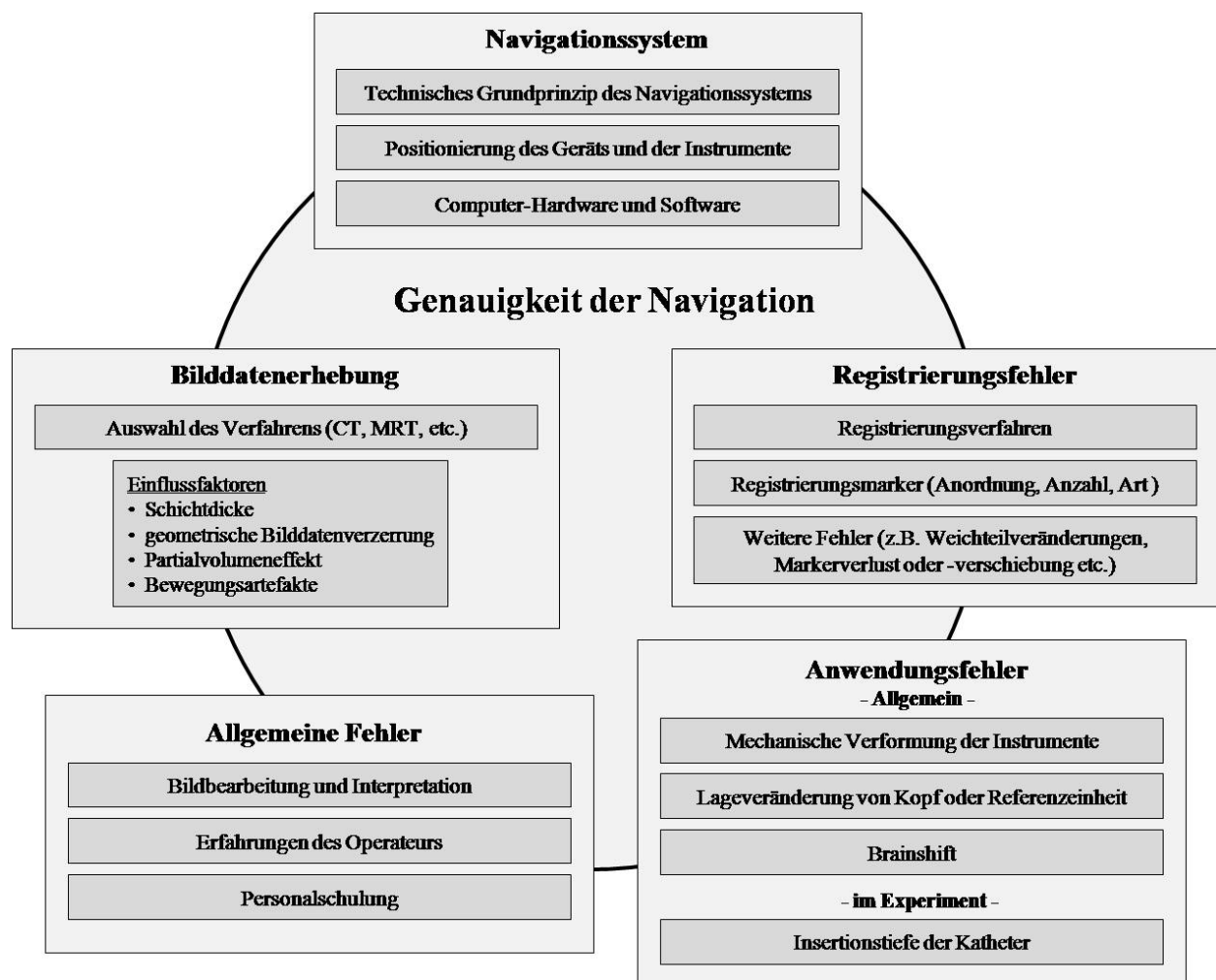


Abbildung 5.1: Einflussfaktoren im Rahmen der navigierten Operation

5.2.1 Navigationssystem

Die Funktionsweise von optischen Navigationssystemen, wie dem VectorVision² der Firma BrainLab, basiert auf dem Grundprinzip der optischen Triangulation (siehe Kapitel 2.3.4). IREDs senden ein für das menschliche Auge nicht sichtbares Licht aus, das an passiven Trackingelementen reflektiert und anschließend von einer Kamera (Tracker) detektiert wird. So kann das Navigationssystem sowohl die Position des Patienten als auch die Position von sämtlichen chirurgischen Instrumenten, welche mit Trackingelementen versehen sind, erfassen. Die technische Genauigkeit eines Navigationssystems wird durch die Positions- und Winkelgenauigkeit definiert. Diese drücken aus, wie präzise das System die Position und die Ausrichtung eines Sensors im Raum ermitteln kann. Im Durchschnitt beträgt die Positionsgenauigkeit für optische Navigationssysteme 0,1 - 0,4 mm¹³⁷. Da diese jedoch erheblich von der eigentlichen Versuchsanordnung abhängig ist, kann man diesen Wert nicht als allgemein gültig ansehen. Aufgrund dessen wurde bei den hier verwendeten Versuchsreihen eine detaillierte theoretische Genauigkeitsabschätzung durch die Entwicklungsabteilung des Herstellers (BrainLab) durchgeführt. Die Abweichung wird durch den sogenannten Tracking-Fehler definiert, welcher im Endeffekt der Summe von Positions- und Winkelfehler entspricht. Somit ergibt sich für die verwendete Versuchsanordnung ein Tracking Fehler im Schwerpunkt der Markergeometrie des VarioGuides von < 0,5 mm, dies entspricht in diesem Fall einem Positionsfehler von < 0,5 mm. Bei Entfernung vom Schwerpunkt der Markergeometrie vergrößert sich der Tracking Fehler jedoch erheblich, weil der Winkelfehler dazu kommt. So steigt er bei einer Entfernung von 100 mm auf < 1,2 mm und bei einer Entfernung von 150 mm sogar auf < 1,5 mm. Faktoren, die die technische Genauigkeit eines Navigationssystems beeinflussen, sind: die Genauigkeit des optischen Trackingverfahrens, die Positionierung der verwendeten Instrumente sowie weitere Hardware- und Softwarekomponenten des Systems.

Die Genauigkeit des optischen Trackingverfahrens unterliegt hauptsächlich der Qualität der verwendeten Sensoren und Messelemente. Die Auflösung der CCD-Kameras zur Detektion des reflektierten Lichts spielt die wohl wichtigste Rolle. Der mögliche Fehler liegt laut Grunert et al. im Bereich von 0,3 mm und kann bei Verwendung von drei hoch auflösenden Kameras auf bis zu 0,2 mm reduziert werden¹⁰³. Auch die Entfernung des Kamerasystems vom Operationsgebiet spielt eine entscheidende Rolle: So nimmt die Genauigkeit des Navigationssystems mit zunehmender Entfernung der Kamera vom Operationsziel ab¹⁰³.

Die Positionierung der während der Operation verwendeten Instrumente, wie z.B. Pointer oder auch der VarioGuide, nimmt einen weiteren wichtigen Stellenwert ein: So kann eine Winkelung der Instrumente gegenüber der Kamera von mehr als 60° zu einem substantiellen Fehler führen,

ebenso wie zu große Distanzen zwischen Spitze und Trackingelementen eines Instruments oder zwischen Operationsgebiet und Referenzeinheit¹³⁸. Probleme können auch entstehen, wenn Operationsinstrumente nicht richtig erkannt werden, weil sie entweder außerhalb des Sichtbereichs der Kamera sind oder die Sichtlinie eingeschränkt wird. Dies beeinflusst zwar nicht direkt die Genauigkeit des Systems, kann jedoch während der Operation hinderlich sein¹³⁹.

Fehler der Hard- und Softwarekomponenten des Navigationssystems sind oft nur schlecht objektivierbar. Hardwarefehler können zu einem partiellen oder kompletten Ausfall des Systems führen und bedingen nur selten Fehler in der eigentlichen Genauigkeit des Systems. Sie können aber unter Umständen den Ablauf der Operation so stören, dass auf das System ggf. verzichtet und eine Alternativlösung gefunden oder eine Operation abgebrochen werden muss. Daher ist eine ausreichende Testung, ein stabiler Aufbau und regelmäßige Wartung des Systems sowie eine Notstromversorgung unumgänglich. Auf Softwareprobleme weist das System in Form von Warnmeldung meist automatisch hin, so dass der Benutzer dementsprechend handeln kann. Grundsätzlich ist die softwarebedingte Fehlerquote jedoch kalkulierbar und entspricht vergleichbaren medizinischen Großgeräten¹⁴⁰.

Die Handhabung des Vector Vision² Navigationsgeräts mit dem VarioGuide erwies sich in der vorliegenden Arbeit in beiden Versuchsreihen als sehr benutzerfreundlich. Sowohl die Planung und Auswertung als auch die Durchführung des Experiments verliefen ohne größere Probleme. Bei der intraoperativen Anwendung bedurften lediglich die Positionierung des optischen Navigationssystems im Raum sowie die korrekte Einstellung des VarioGuides einiger Übung. Um eine möglichst hohe Genauigkeit gewährleisten zu können, musste das System permanent eine freie Sichtlinie zu allen passiven Reflektoren haben, was sich speziell bei mehreren operativen Zugangswegen schwierig gestalten kann. Problematisch war darüber hinaus die etwas zu groß dimensionierte Nadelführung, die dem Benutzer, z.B. bei Trepanationsbohrungen, das Sichtfeld einschränkte. Ebenfalls hat sich in den Versuchen gezeigt, dass die systeminterne Fehlerberechnung auf keinen Fall als Absolutwert angesehen werden sollte, sondern lediglich als Hilfestellung zur Positionierung des VarioGuides. Dem Benutzer wird nach vollendeter Registrierung und Einstellung des VarioGuides neben den einzelnen Einstellungsabweichungen auch eine erwartete Zielpunktabweichung (estimated target deviation) angegeben. Im allgemeinen Verständnis handelt es sich dabei um die Abweichung des zu platzierenden Instruments oder Katheters zur eigentlich geplanten Trajektorie. Im Mittel gab das Gerät eine estimated target deviation von $0,27 \pm 0,12$ mm an. Im Vergleich zur postoperativ erhaltenen mittleren Abweichung (x/y) auf Höhe des Zielpunkts, also der realen Abweichungen des Katheters zur Trajektorie, unterschieden

sich diese Werte jedoch für alle Versuchsreihen signifikant ($P < 0,0001$). Folglich bedeutet dies, dass der reale Fehler deutlich höher ist als der vom System berechnete. Dies beruht am ehesten darauf, dass das System Fehler in den Bilddaten, der Registrierung und der Anwendung nicht vollständig berücksichtigen kann.

5.2.2 Bilddatenerhebung

Da sowohl die Planung als auch die intraoperative Navigation auf den präoperativ angefertigten Bilddatensätzen beruht, ist das auszuwählende Schnittbildverfahren von entscheidender Bedeutung. Die beiden am häufigsten verwendeten Verfahren für Navigation sind die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT). Möglich sind jedoch auch die Verwendung von Bilddaten einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), da diese Verfahren zusätzlich Informationen über die Stoffwechselaktivität der untersuchten Region (z.B. des Tumors) geben. Die Auswahl des geeigneten Verfahrens ist dabei von verschiedenen Faktoren, wie dem Operationsgebiet, der besseren Darstellung von Weichteil- oder Knochengewebe und darüber hinaus von individuellen Faktoren, wie Kontrastmittelunverträglichkeit oder Implantaten, abhängig. Ein weiterer wichtiger Faktor, insbesondere in der stereotaktischen Neuronavigation, ist die Genauigkeit des jeweiligen bildgebenden Verfahrens, denn Ungenauigkeiten in den Bilddaten führen über eine nicht exakte Registrierung letztendlich zu einer unzureichenden Zielpunktgenauigkeit des Navigationssystems. Die Genauigkeit der Bilddaten unterliegt verschiedenen Einflussgrößen, wobei die Schichtdicke der Aufnahme, die Bildverzerrung, der Partialvolumeneffekt sowie Bewegungsartefakte die wichtigsten Störgrößen darstellen^{96,141,142}. Auch die Bildübertragung kann z.B. durch Softwareinkompatibilitäten zu Fehlern oder Ausfällen der Navigation führen¹⁴⁰.

Für stereotaktische Operationen und navigierte Eingriffe werden in der Literatur CT-basierte Datensätze empfohlen, da hierfür die höchste Zielpunktgenauigkeit beschrieben wird^{95,122,143,144}. Nachteilig sind jedoch die geringe Weichteilkontrastdarstellung und die nicht unerhebliche Strahlenbelastung. Das MRT gleicht diese Nachteile aus und zeigt daher diagnostisch eine Überlegenheit gegenüber der Computertomographie. Jedoch haben MRT-Bilder den großen Nachteil der so genannten Verzerrungen, welche während der Aufnahme durch Resonanzausgleiche (engl. resonance offsets) und nichtlineare Gradientfelder (engl. gradient field nonlinearities) entstehen können¹⁴⁵. Daraus resultieren im Vergleich zum CT während der Navigation größere Einschränkungen in der Systemgenauigkeit.

Zur Untersuchung des Unterschieds in der Genauigkeit der beiden bildgebenden Verfahren wurden in dem vorliegenden Experiment sämtliche Auswertungen sowohl an CT-, als auch an MRT-

Bilddaten durchgeführt. Die im MRT gemessenen Abweichungen der Katheter ergaben dabei leicht höhere Werte gegenüber den Vergleichswerten im CT (siehe Kapitel 3). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Ausgehend von der Annahme, dass eine Verzerrung hauptsächlich in den MRT-Bilddaten auftritt, wurden zudem die jeweiligen MRT- und CT-Bilder im Planungsprogramm iPlan 5.1 fusioniert und anschließend die Abweichung an vordefinierten Punkten bestimmt. Der so berechnete Fusionsfehler betrug $1,32 \pm 0,66$ mm im Modellversuch und stellt primär die eigentliche MRT-Verzerrung dar. Der hier ermittelte Fehler entspricht in etwa dem von Derosier et al. in einem Literaturreview definierten Wert von 1-1,5mm¹⁴⁶. Mori et al. erhielten in einem ähnlichen Modellversuch Abweichungen zwischen CT- und MRT-Bildern von bis zu 0,8 mm, wobei es sich dabei nicht um mittlere Vektorabweichungen handelt, sondern um einfache Richtungsabweichungen in x, y oder z-Richtung¹⁴⁷. Kondziolka et al. kamen in einer größeren klinischen Versuchsreihe mit 41 Patienten auf eine Differenz von $2,13 \pm 1,59$ mm¹⁴⁸. Der in den vorliegenden Versuchsreihen nicht signifikante Unterschied zwischen MRT- und CT-Daten und der geringe Fusionsfehler sind hauptsächlich auf die T1-Wichtung der MRT-Bilder (wenig Verzerrung, gute Rekonstruktionsmöglichkeit) und die geringe Schichtdicke (2 mm) zurückzuführen. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Vorteile des CTs in einer nahezu nicht vorhandenen geometrischen Verzerrung, in einer besseren 3D-Rekonstruktion und somit einer höheren Registrierungsgenauigkeit liegen. Im Gegensatz dazu liefern MRT-Bilder detailliertere Informationen über Weichteilstrukturen und deren Abgrenzung, welche enorm wichtig sind zur genauen Lokalisierung von tief sitzenden Hirnarealen, wie beispielsweise dem Hirnstamm. In der Praxis empfiehlt sich der Anwendung entsprechend daher eine genaue Abwägung des besten Verfahrens oder sogar eine Kombination von MRT und CT, welche mittels moderner Fusionsprogramme komfortabel durchführbar ist.

5.2.3 Registrierung

Neben dem Navigationssystem und den bildgebenden Verfahren, stellt die Registrierung einen der größten Einflussfaktoren auf die Genauigkeit einer navigierten Operation dar^{103,106,114,116,141}. Der Abgleich der Bilddaten mit dem Operationsgebiet wird bei der Punktpaarregistrierung (paired-point registration; PPR) neben der technischen Genauigkeit des Navigationssystems in erster Linie durch die Anordnung, Anzahl und Art der Registrierungsmarker beeinflusst^{103,116}.

5.2.3.1 Anordnung und Anzahl der Marker

Die Anordnung und Anzahl der Referenzierungsmarker für die PPR spielen eine entscheidende Rolle für die spätere Zielgenauigkeit des Navigationssystems. West et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass beispielsweise eine kollineare Anordnung oder eine nicht um das Operationsziel zentrierte Anordnung der Marker zu erheblichen Fehlern in der Registrierungsgenauigkeit führen kann. Anhand von mathematischen Berechnungen und klinischen Versuchen stellten sie vier wesentliche Grundregeln zur Platzierung von Referenzierungsmarkern bei der PPR auf ¹¹⁶:

1. Eine linear-ähnliche Markieranordnung muss vermieden werden
2. Das Operationsziel soll im Zentrum der Markieranordnung liegen
3. Die Marker sollen untereinander mit größtmöglichen Abstand platziert werden
4. Es sollen so viele Marker wie möglich genutzt werden

Wie oben beschrieben empfehlen West et al. die Verwendung so vieler Marker wie möglich. Jedoch weisen sie darauf hin, dass der Effekt der TRE-Verminderung ab einer Anzahl von mehr als 5-6 Markern abnimmt ¹¹⁶. Birkfellner et al. legten in ihrer Studie dar, dass eine Erhöhung der Anzahl von 3 auf 5 Registrierungsmarker keinen signifikant besseren TRE erbringt, wenn die drei Marker nach optimalen Kriterien platziert werden konnten ¹⁴⁹. Dennoch bietet die Verwendung von mehreren Markern gerade bei nicht optimalen Platzierungsbedingungen einen Vorteil zur Registrierungsfehlerrückführung ¹¹⁶.

Fehler in der Platzierung bzw. der Anzahl der Marker wirken sich im Wesentlichen auf den Target Registration Error (TRE), also den Abstand zwischen einem realen Punkt am Operationsfeld und den durch das Navigationssystem ermittelten Punkt in der Bildgebung, aus. Der TRE ist somit ein sehr wichtiger Kontrollwert für die Zielgenauigkeit eines Navigationssystems. Weder der Fiducial Localization Error (FLE), der den Fehler in der Lokalisation der Registrierungsmarker beschreibt, noch der Fiducial Registration Error (FRE) als Maß für die Einmessgenauigkeit der Bilddatenregistrierung, können eine Aussage über die real zu erwartende Zielgenauigkeit des Navigationssystems machen. Die Unterscheidung ist jedoch wichtig, da beiden Fehlern unterschiedliche Ursachen zu Grunde liegen. Der FLE beispielsweise berücksichtigt vor allem die Markerbauweise (invasiv vs. nicht invasiv), die Bildgebung und die Lokalisierung der Marker am Objekt und im Bild. Der Fiducial Registration Error (FRE) wird zum einen durch den FLE beeinflusst und zum anderen durch den Fehler des Trackingsystems bei der Positionsbestimmung im Operationsfeld.

Um eine möglichst hohe Zielpunktgenauigkeit bei beiden Versuchsreihen zu erreichen, erfolgte die Markerplatzierung nach den Empfehlungen von West et al ¹¹⁶. Am Modell wurden so insge-

samt elf Marker und an den Schädelpräparaten jeweils sechs Marker platziert. In Abbildung 5.2 sind die einzelnen Positionierungen der Referenzierungsmarker zu sehen.

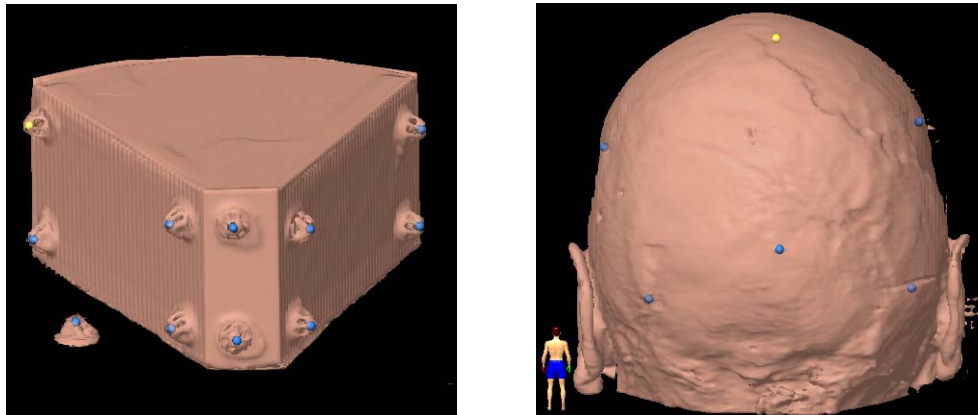


Abbildung 5.2: Verteilung der Referenzierungsmarker am Modell und Präparat

5.2.3.2 Art der Registrierungsmarker

Studien haben gezeigt, dass derzeit die höchsten Registrierungs- und Zielpunktgenauigkeiten durch knocheninvasive Marker (Knochenschrauben) erreicht werden können^{106,150,151}. Metzger et al. ermittelten in einer experimentellen Studie einen TRE von bis zu $1,00 \pm 0,04$ mm bei Einsatz invasiver Titanschrauben¹⁵¹. Die Marker werden über eine kleine Hautinzision in Lokalanästhesie direkt in den Knochen, verteilt um den operativen Zugang, eingebracht. Sie haben somit den Vorteil einer sicheren Fixierung im Operationsgebiet sowie der Unabhängigkeit von Weichteilverschiebungen. Die Registrierung kann darüber hinaus während der OP durchgeführt und erneuert werden. Deutlich nachteilig ist jedoch der invasive Eingriff zur Positionierung der Marker¹⁵² sowie eine erneute Bildgebung (meist CT) nach Platzierung¹⁵¹.

Nicht invasiv, jedoch ebenfalls mit einer erneuten Bildgebung verbunden, sind die relativ häufig verwendeten Fiducial Marker. Sie sind selbsthaftend und werden direkt auf der Haut fixiert, bevorzugt an Stellen mit geringer Hautmobilität und Weichteilschwellung. Bei Verwendung dieser Oberflächenmarker wurde unter idealisierten Bedingungen ein TRE zwischen 1,37 – 2,07 mm beschrieben^{153,154}. In der klinischen Anwendung ergab sich jedoch ein höherer TRE von 2,49 – 3,49 mm^{154,155}, der im Wesentlichen durch die Verschiebung der Haut und die mögliche Weichteilschwellung zu erklären ist. Zudem besteht die Gefahr des Verrutschens oder Ablösens der Marker von der Hautoberfläche, was zu einer entsprechenden Genauigkeitseinbuße führen kann. Der Einsatz der Fiducial Marker ist individuell je nach Operationskomplexität und Hautbeschaffenheit abzuwägen und sollte inzwischen kritisch hinterfragt werden^{106,140}, da selbst die Lagerung des Patienten Auswirkung auf die Genauigkeit des Navigationssystems haben kann¹⁵⁶ und

es mit dem pointerbasierten Verfahren, dem so genannten „surface contour matching“, eine valide Alternative gibt.

Eine weitere Option der PPR ist die Verwendung von anatomischen Landmarken: Dabei dienen besonders charakteristische anatomische Leitstrukturen wie beispielsweise die Nasenspitze, das Nasion (Nasentrücken) oder der Tragus (Knorpelteil am Eingang des Gehörgangs) als Referenzierungspunkte, welche intraoperativ aufgesucht und zur Registrierung verwendet werden. Eine erneute Bildgebung wie bei den Fiducial Markern oder den Knochenschrauben entfällt, was die Methode einfach erscheinen lässt. Jedoch kann das exakte Auffinden am Situs schwierig werden, da Weichteilschwellungen und Hautverschiebungen oberflächliche Strukturen verändern und knöcherne Strukturen ohne weiteren invasiven Zugang verborgen bleiben können¹⁰⁶. Damit gelingt es nicht immer den exakten Punkt auf der anatomischen Landmarke, wie er in der Bildgebung definiert wurde, auch anhand der rekonstruierten Schichtbildaufnahmen im Situs wieder zu finden. Die anatomischen Landmarken bieten daher im Vergleich zur markerbasierten Registrierung nur eine unzureichende Genauigkeit mit einem TRE von 4,65 - 4,97 mm und sind in der Praxis nur eine Ausweichlösung^{153,154}.

Neben den markerbasierenden Verfahren kommt insbesondere der Oberflächenkonturabgleich (surface contour matching) immer häufiger zur Anwendung. Bei diesem Verfahren werden nicht nur einzelne Punkte wie bei der PPR abgeglichen, sondern zwei verschiedene Punktwolken, eine vom Operationsgebiet und eine vom 3D-Bilddatenmodell. Die beiden Punktwolken werden dann durch das Navigationssystem mittels eines mathematischen Algorithmus in Deckung gebracht (Abbildung 5.3).

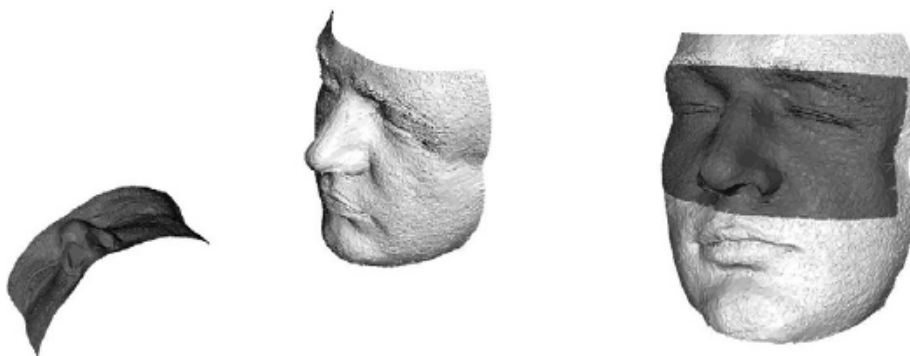


Abbildung 5.3: Oberflächenkonturabgleich (surface contour matching) von Eggers et al.¹⁰⁶

Man kann bei dem Verfahren im Wesentlichen den taktilen vom berührungslosen Oberflächenabgleich unterscheiden. Die einfachste Methode besteht darin, mittels eines Pointers mehrere Punkte (zwischen 40 bis 200) einer Oberfläche abzutasten, welche anschließend mit den Schnitt-

bilddaten abgeglichen werden^{100,157-165}. Insgesamt ist diese Methode jedoch sehr zeitaufwendig¹²². Um den Vorgang der Punktdatenerhebung zu beschleunigen, wurden automatische Oberflächenerkennungssysteme wie der Softtouch® (BrainLab) entwickelt¹⁶⁰. Weitere Möglichkeiten liegen in der robotergestützten Abtastung¹⁵⁷ oder der kontinuierlichen Oberflächenpunkteerfassung^{158,159}. Mittels der taktilen Oberflächenabtastung können laut Literatur TRE-Werte von 2,51 bis 3,8 mm erreicht werden¹⁶⁰⁻¹⁶². Der berührungslose Oberflächenkonturabgleich wird in der Regel mittels eines speziellen Laserspointers ermöglicht, welcher über die jeweils zu registrierende Oberfläche (z.B. Augenpartie) bewegt wird. Das Instrument sendet dem Navigationssystem die Oberflächeninformationen zum Abgleich mit den Bilddaten. In puncto Genauigkeit ergeben sich je nach verwendetem System unterschiedliche Ergebnisse: Für die laserabtastende Oberflächenregistrierung z-Touch® (BrainLab) wird in der Literatur von einem TRE von 2,03 bis 2,77 mm berichtet^{151,162,166,167}. Das Verfahren der Firma Medtronic (Stealth Station) zeigte unter ähnlichen Bedingungen TRE-Werte von 1,81 bis 5,03 mm^{151,154,162,168}. Für beide Verfahren konnte keine Überlegenheit gegenüber der Fiducial Marker-basierten Registrierung gezeigt werden^{167,168}. Im Durchschnitt erreichten die Systeme somit eine Genauigkeit, welche sich zwischen Fiducial Marker- und Landmarker-basierter Registrierung befindet. Eine Weiterentwicklung des Surface Matchings ist der lasergestützte Oberflächenscanner: Bei diesem Verfahren werden nicht nur einzelne Regionen, wie z.B. die Augenstirnregion abgetastet, sondern ganze Flächen, wie beispielsweise das Gesicht. Somit können deutlich mehr Registrierungspunkte ermittelt werden (z-Touch® bis zu 300 vs. 300000 Registrierungspunkte bei Oberflächenscanner). Marmulla et al. konnten mit diesem Verfahren einen deutlich niedrigeren TRE von $1,1 \pm 0,2$ mm nachweisen¹⁶⁹. Nachteilig auf die Registrierungsgenauigkeit aller Oberflächensysteme wirken sich jedoch neben Weichteilschwellungen auch Veränderungen durch den chirurgischen Zugang oder Lageunterschiede zwischen Bildgebung und Operation aus^{151,170}. Zudem entsteht mit zunehmendem Abstand vom Gesicht eine erhöhte Zielungenauigkeit, was insbesondere für exakte Eingriffe im Bereich der hinteren Schädelgrube nicht akzeptabel ist^{154,166}. Bedingt ist die Genauigkeitsabnahme durch den residualen Rotationsfehler, der bei zunehmender Entfernung des Zielpunkts von der Registrierungsfläche (Gesicht) entsteht¹⁰⁶. Der wesentliche Vorteil beim surface contour matching gegenüber den markerbasierenden Verfahren ist die fehlende Notwendigkeit künstlicher Marker und somit auch einer erneuten präoperativen Bildgebung. Aufbauend auf den Ergebnissen dieser Studien wurde in beiden Versuchsreihen eine markerbasierte Registrierung durchgeführt, um den Registrierungsfehler möglichst gering zu halten. Im Modellversuch dienten elf, über das gesamte Modell, verteilte Fiducial Marker als Registrierungspunkte. Bei den Versuchen an den anatomischen Präparaten wurden sechs Knochenschrau-

ben aus Titan verwendet, da eine Haftung der Fiducial Marker auf der feuchten, formalin-getränkten Hautoberfläche nicht gewährleistet werden konnte. Nach jedem Registrierungszyklus erfolgte eine Kontrolle der Registrierungsgenauigkeit, in dem der FRE berechnet wurde. Für die am Modell fixierten Fiducial Marker wurde unter experimentellen Bedingungen ein FRE von $0,74 \pm 0,33$ mm ermittelt. Im Vergleich zu den Werten in der Literatur erscheint dieser jedoch sehr niedrig^{171,172}. Grunert et al. ermittelten in ihrer Studie beispielsweise einen FRE von $2,18 \pm 1,03$ mm, der allerdings unter klinischen Bedingungen gemessen wurde. Somit sind die niedrigeren Werte der vorliegenden Studie am ehesten durch die feste Fixierung der Fiducials am Modell und die idealisierten Messbedingungen zu erklären. In der klinischen Anwendung sollte daher ein höherer Registrierungsfehler bei Verwendung von Fiducial Markern einkalkuliert werden. Für die in der Präparateversuchsreihe verwendeten Knochenschrauben wurde ein durchschnittlicher FRE von $0,61 \pm 0,31$ mm ermittelt. Vergleichbare Studien zeigten FREs von 0,26 bis 2 mm^{149,150,173,174}. Die Ergebnisse belegen eine Überlegenheit der invasiven Marker in puncto Registrierungsgenauigkeit und bestätigen somit die allgemeine Literaturmeinung der höchsten Registrierungs- und Zielpunktgenauigkeit unter Verwendung knocheninvasiver Marker^{106,150,151}. Für die klinische Anwendung sollte jedoch bedacht werden, dass die Positionierung der Schrauben einen weiteren invasiven Eingriff darstellt und somit nur wenigen Einsatzgebieten vorbehalten ist. Im klinischen Gebrauch werden daher oft gering erhöhte Ungenauigkeiten durch Verwendung von Fiducial Markern oder Oberflächenregistrierungsverfahren zugunsten des Patientenkomforts bevorzugt.

Aufgrund der höheren Aussagekraft der in den Experimenten ermittelten realen Zielpunktgenauigkeit, also dem Abstand zwischen geplanter Trajektorie und platziertem Katheter, wurde in beiden Versuchsreihen auf die zusätzliche Ermittlung des TREs verzichtet. Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien sollte bei zukünftigen Versuchen der TRE allerdings mitbestimmt werden. Dafür sollte ein von der eigentlichen Registrierung ausgeschlossener Marker am Versuchsobjekt platziert werden. Nach erfolgreichem Registrierungsvorgang kann dieser dann mittels des Pointers aufgesucht und der Abstand zwischen virtueller (z.B. im MRT, CT) und realer Position (z.B. am Modell, Operationssitus) bestimmt werden. Der Abstand der beiden Punkte entspricht dem TRE.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sowohl die Modell- als auch die Präparateversuche unter idealisierten Registrierungsbedingungen durchgeführt wurden. Durch die starre Fixierung der Marker zeigen sich höhere Genauigkeiten als im klinischen Alltag zu erwarten sind. Insbesondere die Knochenschrauben haben durch ihre Invasivität im klinischen Alltag eine untergeordnete Bedeutung, dennoch waren sie in den experimentellen Versuchen gerade durch ihre feste

Fixierung unerlässlich. Wichtig ist daher nur, dass man sich in der klinischen Anwendung bewusst sein muss, dass höhere Fehler in der Registrierung auftreten können als diese Versuche gezeigt haben.

5.2.4 Anwendungsfehler

Der Anwendungsfehler beschreibt laut Grunert den Verlust der Übereinstimmung der bildbasierten anatomischen Grundlage vor der Operation und der intraoperativ angetroffenen Anatomie im physischen Raum, also den Fehler bei Verlust der Deckungsgleichheit zwischen Bild und Operationsgebiet¹⁰³. Der Anwendungsfehler entspricht letztendlich dem Gesamtfehler der navigierten Operation, da er alle Einflussfaktoren, welche das Endergebnis beeinflussen können, berücksichtigt. Im Folgenden sind die wichtigsten Einflussfaktoren, welche zu einer verminderten Applikationsgenauigkeit während einer Operation führen, modifiziert nach Grunert et al., benannt¹⁰³:

1. Technische Fehler
2. Registrierungsfehler
3. Verschiebungen der Einheit von Kopf und Referenz (z.B. durch Lockerung von Kopfklemme oder der Referenzeinheit)
4. „Brain shift“ im Rahmen von z.B. Liquorleckagen, Tumorentfernungen, Eröffnung von Zysten oder Ventrikeln und Geweberetraktion durch Operationsinstrumente

5.2.4.1 „Brain shift“ und Verschiebungen der Einheit von Kopf und Referenz

Sämtliche Navigationssysteme, die mittels präoperativen Bilddatensätzen arbeiten, setzen voraus, dass es sich bei dem Operationsobjekt um einen Festkörper handelt. Dies bedeutet, dass nach erfolgter Bildgebung bis zum Ende der Operation keinerlei Änderungen am Operationsobjekt (z.B. Patientenkopf) auftreten und damit eine Übereinstimmung von Objekt und Bild gewährleistet ist. In Realität ist dies jedoch häufig nicht der Fall, da bereits Lageänderungen des Kopfes, ebenso wie chirurgische Eingriffe zu Verschiebungen von Weichteilen wie dem Hirngewebe führen können. Dieses Phänomen wird allgemein als „brain shift“ (Hirngewebsverschiebung) bezeichnet. Durch die zerebralen Verschiebungen können fehlerhafte Informationen in der Navigation entstehen, welche folglich das Operationsergebnis erheblich beeinflussen können. Ein weiteres Problem besteht darin, dass der durch die Gewebsverschiebung entstandene Fehler nicht durch standardisierte Bestimmung von Registrierungsfehlern objektiviert werden kann. Das heißt, der Fehler ist nicht klar vorhersehbar und unterliegt zahlreichen Einflussfaktoren, wie der Anästhesie, der Verwendung von Steroiden oder osmotisch aktiven Medikamenten, der Tumor-

größe und –lage, der Ausdehnung der Kraniotomie, dem Ausmaß der Resektion, der Eröffnung von Liquorräumen sowie dem Umfang der zerebralen Atrophie¹⁷⁵. Der durch den „brain shift“ entstehende Fehler kann bis zu 10 mm oder mehr betragen und ist an der Kortexoberfläche stärker ausgeprägt als in tieferen zerebralen Strukturen¹⁷⁶⁻¹⁷⁹. Dorward et al. legten dar, dass bereits eine Eröffnung der Dura zu einer Kortexverschiebung von bis zu 4,6 mm führen kann¹⁷⁶. Roberts et al. zeigten eine besondere Ausprägung des „brain shifts“ in Gravitationsrichtung¹⁷⁹. Die einzige Möglichkeit, den Effekt der Gewebsverschiebung bei der Navigation zu berücksichtigen, ist die Aktualisierung der Bildinformationen während der Operation, so dass die aktuellen Bilder wieder dem Operationssitus entsprechen. Dies ist entweder durch ein intraoperatives MRT¹⁸⁰⁻¹⁸⁵, CT^{172,186,187} oder durch eine ultraschallgestützte Navigation^{105,188-191} möglich.

Für die Versuche der vorliegenden Studie konnten Ungenauigkeiten durch den „brain shift“ teilweise oder ganz ausgeschaltet werden: Im Modellversuch konnten keine Verschiebungen auftreten, da es sich um eine fixierte Testsubstanz in einem weitgehend geschlossenem Raum ohne Substanzverlust handelte. Die anatomischen Präparate wiesen zudem keinen intakten Liquorraum (keine Liquorflüssigkeit) mehr auf, sodass keine Verschiebungen durch Liquor-leckagen möglich waren. Jedoch zeigte sich eine nicht unerhebliche Mobilität des Hirngewebes im knöchernen Schädel. Um Ungenauigkeiten zu minimieren, wurden daher sowohl die Bildgebung als auch der Eingriff in derselben Kopfposition (Gesicht zur Unterlage gerichtet) durchgeführt. Darüber hinaus erfolgten sämtliche radiologischen Untersuchungen stets direkt vor und nach der Intervention, um zwischenzeitliche Lageveränderungen zu minimieren. Dennoch können zerebrale Bewegungen letztendlich nie sicher ausgeschlossen werden. Insbesondere diese idealisierten experimentellen Bedingungen führten letztendlich zu den exakten Messwerten dieser Untersuchung. Die Bedingungen im Modellversuch können somit nicht eins zu eins auf eine klinische Anwendung übertragen werden. D.h. man sollte möglicherweise höhere Fehler/ Abweichungen durch einen „brain shift“ berücksichtigen. Jedoch muss auch bedacht werden, dass die rahmenbasierende Stereotaxie ebenso von dieser Art von Fehler betroffen ist wie die rahmenlose Stereotaxie.

Neben dem „brain shift“ sind Lageveränderungen des Kopfes in der Halterung oder Veränderungen der Position der Referenzeinheit wichtige Faktoren, welche die Applikationsgenauigkeit beeinflussen können¹³⁹. Beide Faktoren führen ebenfalls zu einem Verlust der Deckungsgleichheit von Bild und Operationsobjekt. Fehler dieser Art können nur durch eine absolut sichere Fixierung von Kopf und Referenzeinheit minimiert werden. Dies setzt zum einen stabile Halterungssysteme voraus und zum anderen ihre vertraute und sorgfältige Handhabung. Insbesondere nach größeren manuellen Tätigkeiten (z.B. Trepanation) sollte eine Genauigkeitskontrolle des

Navigationssystem durchgeföhrt werden. Dies kann zum Beispiel durch Beröhren eines Referenzmarkers mit dem Pointer erfolgen. Das Navigationssystem zeigt dem Benutzer dann die Distanz zwischen Marker und seiner Korrespondenz im Bilddatensatz an. Am besten wäre dafür ein unabhängiger Marker geeignet, der nicht dem Registrierungsprozess unterliegt. Die Entfernung entspräche dabei dem TRE. Bei zu großen, nicht tolerierbaren Abweichungen sollte eine Neuregistrierung erfolgen, um weitere Fehler zu minimieren.

5.2.4.2 Technische Fehler

Die für die Navigation verwendeten Instrumente (z.B. Pointer, VarioGuide, etc.) können ebenfalls zu Ungenauigkeiten führen. Durch zu große mechanische Belastungen der Instrumente kann es zu Verformungen dieser kommen. Dies gilt insbesondere für feine Instrumente wie den Pointer. So kann etwa bei zu festem Aufdrücken des Pointers am Operationsobjekt die Spitze verbiegen. Damit befindet sich die Spitze nicht mehr auf der eigentlichen optischen Achse des Pointers und dies kann zu Abweichung der intraoperativen Genauigkeit führen^{139,140}. Zu empfehlen ist daher eine optische Kontrolle der Instrumente, eine kräftefreie Navigation und eine intraoperative Überprüfung der Instrumente anhand eines Kalibriergeräts. Da in der vorliegenden Studie kein Gerät zur Kalibrierung vorhanden war, erfolgten sämtliche Messungen immer mit mindestens zwei verschiedenen Pointern. Diese Faktoren werden allerdings nach aktuellem Stand von den Herstellern durch ausreichend stabile Bauweise berücksichtigt, so dass größere Abweichungswerte zwischen den Instrumenten nicht auftraten.

5.2.4.3 Einfluss der Katheterinsertionstiefe

In der vorliegenden Studie führte vor allem der Unterschied zwischen der Zielpunktabweichung unter Modellbedingungen und unter Anwendung im anatomischen Präparat zu weiteren Überlegungen. Trotz Verwendung des gleichen Navigationssystems, einer identischen Bildgebung und Verwendung derselben Operationsmaterialien zeigten sich niedrigere Zielpunktabweichungen im Versuch mit den Präparaten (Präparat: $2,07 \pm 1,80$ mm vs. Modell: $2,82 \pm 1,20$ mm). Ein möglicher Einflussfaktor ist die Verwendung unterschiedlicher Registrierungsmarker. Wie in Kapitel 5.2.3 bereits dargelegt, kann dies zu sehr hohen individuellen Abweichungen führen. Zwischen den FREs der beiden Versuchsreihen zeigten sich eher geringe Unterschiede mit zumindest gleicher Tendenz ($FRE_{\text{Fiducial Marker}} 0,74 \pm 0,33$ mm vs. $FRE_{\text{Knochenschraube}} 0,61 \pm 0,31$ mm). Der FRE kann aber in diesem Zusammenhang nicht allein für den Unterschied in der Zielpunktabweichung verantwortlich sein. Als eher oder mehr wahrscheinlich hat sich die Insertionstiefe der Katheter als Einflussfaktor herausgestellt. Während diese im Modellversuch durchschnittlich

151 mm tief platziert wurden, betrug die Insertionstiefe im Versuch anhand der Präparate nur 59,5 mm (subokzipitaler Zugang) bzw. 85,9 mm (präkoronarer Zugang). Um eine Vergleichbarkeit der Werte zu gewährleisten, müssen die mittleren Abweichungen (x/y) aller Versuche bei einer Insertionstiefe verglichen werden, welche für alle Katheter identisch sind. So ergibt sich beispielsweise bei einer Insertionstiefe von 50 mm kein signifikanter Unterschied in der Abweichung der Katheter aller Versuche (Modell $1,47 \pm 0,58$ mm, subokzipitaler Zugang $1,53 \pm 0,66$ mm, präkoronarer Zugang $1,48 \pm 0,88$ mm). Die Graphen in Abbildung 5.4 stellen ein ähnliches Ergebnis für weitere Insertionstiefen dar.

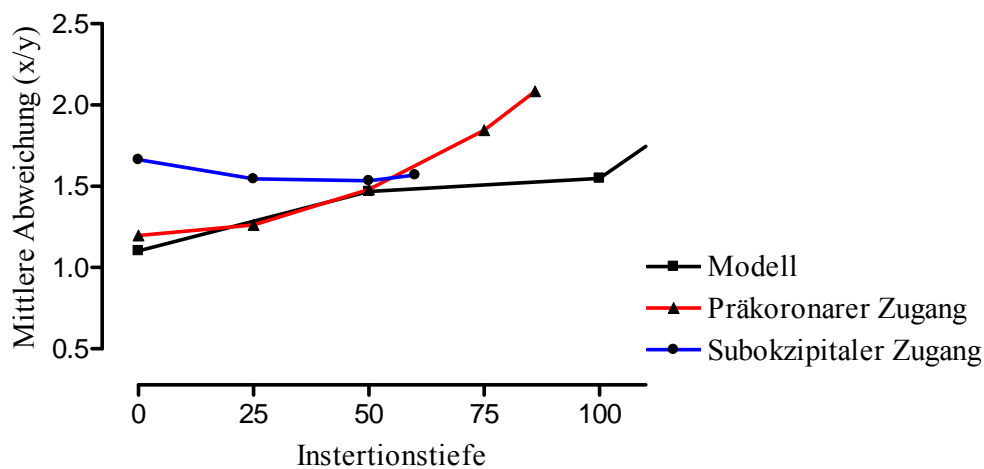


Abbildung 5.4: Vergleich der Katheterinsertionstiefen (CT)

Die Ergebnisse sprechen somit dafür, dass der Abweichungsfehler eindeutig auch von der Insertionstiefe abhängig ist. Bei einer geraden Katheterführung mit konstanter Winkelabweichung erscheint dies logisch: So wird bereits eine geringe Abweichung des Katheters von der Trajektorie am Eintrittspunkt, bei konstantem Winkel, automatisch mit steigender Entfernung zunehmen. Die klinische Relevanz ist jedoch fragwürdig, da, wie oben bereits ausgeführt, der „brain shift“ in kortikalen Strukturen deutlich größer ist als in tiefen Arealen und damit genau gegenteilig wirkt¹⁷⁷.

5.2.5 Allgemeine Fehler

In der Fehleranalyse gilt es auch allgemeine, nicht weiter klassifizierbare Ungenauigkeiten im Organisationsverlauf einer Navigation zu berücksichtigen bzw. zu diskutieren. So können Fehler dieser Art bereits bei der Bilddatenakquisition entstehen, wie etwa durch Bewegungen des Patienten während der Aufnahme, z.B. bei nicht ausreichender Fixierung des Kopfes¹⁴². Auch die

Nachbearbeitung der Bilddaten kann zu Ungenauigkeiten führen, beispielsweise durch Komprimierung der Bildinformationen vor Übertragung durch den Radiologen¹⁴⁰. Zudem sollte auch die präinterventionelle Planung der Operation als Einflussfaktor berücksichtigt werden. So können bei der Markierung der Referenzmarker im Bilddatensatz Abweichungen entstehen: Zum einen durch Ungenauigkeiten bei der Platzierung, zum anderen durch ungenaue Bildinformationen. Auch die Fusionierung von Datensätzen (z.B. MRT mit CT) kann Ungenauigkeiten mit sich bringen. Intraoperativ führt dies insgesamt zu einem steigenden Registrierungsfehler. Des Weiteren ist der Registrierungsprozess erheblich von den Fähigkeiten des Anwenders abhängig: Ein erfahrener Anwender erreicht eine höhere Registrierungsgenauigkeit als ein Anwender, der weniger mit dem System vertraut ist. Neben der Platzierung des Navigationssystems und der Handhabung der Navigationsgeräte und Instrumente sollte die präoperative Auswahl der Registrierungsmarker als Einflussfaktor berücksichtigt werden. Nicht zuletzt spielen auch die operativen Fähigkeiten des Chirurgen eine erhebliche Rolle für die Gesamtgenauigkeit. Das OP-Personal sollte mit der Anwendung von Navigationsgeräten vertraut gemacht werden, damit intraoperative Probleme, wie beispielsweise das Verlegen der Sichtlinie des Trackers, vermieden werden können. Zusammenfassend sollten sowohl Chirurgen, als auch das an der navigierten Operation beteiligte Personal regelmäßig geschult und mit möglichen neuen Anwendungen vertraut gemacht werden.

5.3 Anwendungsmodalitäten

5.3.1 Punktionsgröße des Tumors

Die in den Versuchsreihen ermittelten Abweichungen der Katheter lassen einen Rückschluss auf die mögliche Punktionsgröße des Tumors zu. Dafür wurde die maximalste Abweichung vom Zielpunkt aller positionierten Katheter im Modell- als auch im Präparateversuch ermittelt (maximale Zielpunktabweichung $(x/y/z) = 5,68$ mm). Diese Abweichung stellt den Radius der möglichen Ungenauigkeit dar. Zur Ermittlung des möglichen zu punktierenden Tumordurchmessers erfolgte eine Verdoppelung des Radius (Durchmesser = 11,36 mm) und ein Hinzufügen eines Sicherheitsabstandes von mindestens 2 mm. Somit können entsprechend der vorliegenden Untersuchung mittels des rahmenlosen Stereotaxiesystems VarioGuide Läsionen von ≥ 14 mm höchstwahrscheinlich mit ausreichend Sicherheit punktiert werden. Dabei ist die Punktionsgenauigkeit entscheidend von der Tiefe und Größe des Tumors und dem chirurgischen Zugang abhängig¹²⁷. Die durchgeführten Versuche zeigten, dass über einen subkzipitalen Zugang (mittlere Implantationstiefe: 59,5 mm) aufgrund der geringeren Eindringtiefe eine deutlich genauere

Punktion möglich ist. So könnten bei einer maximalen Zielpunktabweichung von 3,3 mm und dem nötigen Sicherheitsabstand von mindestens 2 mm Katheter über diesen Zugang in Hirnstammläsionen von ≥ 8 mm sicher platziert werden. Über den präkoronaren Zugang (mittlere Implantationstiefe: 85,9 mm) sollten Katheter bei einer maximalen Zielpunktabweichung von 5,3 mm und unter Berücksichtigung des Sicherheitsabstandes erst ab einem Läsionsdurchmesser von ≥ 13 mm in den Hirnstamm eingebracht werden. Die mögliche zu punktierende Tumorgröße von ≥ 14 mm ist vergleichbar mit der in klinischen Versuchen beschriebenen Größe von Widmann et al.¹²⁶. Sie berichteten in dem Zusammenhang über eine sichere Punktion von Läsionen, die größer bzw. gleich 12 mm sind. Eine andere Gruppe zeigte in einer ähnlichen Studie ebenfalls bei Anwendung des VarioGuide Systems, noch etwas genauere Werte: Sie legten dar, dass bereits Tumorgrößen von 10 mm und größer mit einer 100%igen Zielgenauigkeit erreicht werden können. Jedoch nur unter der Maßgabe, dass die Registrierungsgenauigkeit unter idealisierten Modellbedingungen der Realität entspricht¹⁹². Raabe et al. ermittelten ähnliche Ergebnisse für die rahmenlose Stereotaxie mittels Fiducial Marker, nämlich eine mögliche Tumorpunktionsgröße von ≥ 10 mm. Diese basiert jedoch nur auf theoretischen Berechnungen und schließt Fehler in der Anwendungsgenauigkeit nicht mit ein⁹⁶.

Im Vergleich zu den oben beschriebenen und ermittelten Werten gilt die rahmenbasierte Stereotaxie in der Praxis jedoch nach wie vor als Goldstandard für die exakte Lokalisierung eines Zielpunkts, da mit diesem Verfahren Punktionen oder Biopsien von Läsionen auch < 10 mm durchgeführt werden können^{95,96,122}.

5.3.2 Auswahl des Zugangs

Die Auswahl des Zugangs für eine Punktion in hirnstammnahen Bereichen ist von entscheidender Bedeutung. Ein wichtiger Faktor bei der Auswahl des jeweiligen Zugangsortes ist die Lokalisation des Tumors im Hirnstamm. In zahlreichen Studien haben sich dabei zwei Standardzugänge herauskristallisiert: Der präkoronare frontale Zugang sowie der subokzipitale transcerebelläre Zugang. Der präkoronare Zugang findet dabei vor allem bei Läsionen im Bereich des Mittelhirns und der Mittellinie Anwendung^{120,121,193-197}. Der subokzipitale Zugang wird im Gegensatz dazu vorwiegend bei Läsionen im Bereich der lateralen Pons oder des Kleinhirns angewendet^{120,121,132,135,193,195,197-201}. Die beiden Zugänge unterscheiden sich nicht nur in der Punktionsrichtung, sondern auch durch Faktoren wie Komplikationsrisiken, unterschiedliche Anästhesieverfahren, Operationspositionen, Operationsaufwand und -dauer. Der frontale Zugang ist primär einfacher zugänglich, zieht allerdings einen längeren intrakraniellen Verlauf und damit verbunden ein höheres Risiko der Verletzung physiologisch wichtiger Hirnareale nach

sich. Der meist unvermeidliche Kontakt zur Pyramidenbahn, den Stammganglien oder den Seitenventrikeln kann postoperativ zu neurologischen Ausfallerscheinungen und Blutungskomplikationen führen. Durchgeführt wird der Eingriff hauptsächlich in Rückenlage^{120,194}. Dies ist auch in Lokalanästhesie möglich, mit dem Vorteil, dass der Patient während der Operation ansprechbar ist, was eine bessere Überwachung eventueller neurologischer Komplikationen ermöglicht. Der transcerebelläre Zugang hat den Vorteil eines kürzeren Zugangswegs und im Gegensatz zum präkoronaren Zugang geringerer Pyramidenbahnläsionen. Nachteilig sind das erhöhte Blutungsrisiko und die schmerzhaftere und aufwendige Muskeldissektion, bei einem eigentlich kleinen operativen Zugang. Zudem wird der subokzipitale Zugang in der Regel in Intubationsnarkose durchgeführt, geht mit einer längeren Operationszeit und Bauchlage des Patienten einher^{120,194}. Jedoch sind auch Operationen unter Lokalanästhesie in sitzender Position beschrieben¹³². Die wesentlichen genannten Unterschiede spielen in der vorliegenden Studie eine untergeordnete Rolle, da es sich lediglich um eine rein experimentelle Arbeit handelte. Die etwas aufwändigere Präparierung des subokzipitalen Zugangs kann auch experimentell bestätigt werden. Im Vergleich zu den meisten Arbeiten über Punktionen im Bereich des Hirnstamms, konnte darüber hinaus insbesondere eine Evaluierung der Zielgenauigkeiten der beiden Zugänge erfolgen. Dabei konnte, wie oben bereits geschildert, eine etwas höhere Zielgenauigkeit für den subokzipitalen Zugang ermittelt werden, allerdings ohne statistische Signifikanz. Die postinterventionelle Kontrolle der Katheterlage mittels CT und MRT zeigte zudem eine gute Platzierung aller Katheter, ohne Ventrikelauffektion bei präkoronarer Platzierung und ohne Einbruch in den venösen Sinus oder den vierten Ventrikel bei subokzipitaler Platzierung.

5.4 Schlussfolgerung

Stereotaktische Punktionen in eloquenten Arealen wie dem Hirnstamm setzen ein Höchstmaß an Genauigkeit des stereotaktischen Systems voraus. Für das rahmenlose Stereotaxiesystem VarioGuide mit dem VectorVision² Navigationssystem der Firma BrainLab konnte erstmals gezeigt werden, dass mit adäquater Genauigkeit eine Punktion und Katheterplatzierung in tiefer gelegene Hirnareale (z.B. den Hirnstamm) mit ausreichender Genauigkeit möglich ist. Basierend auf experimentellen Messungen konnte für das System dargestellt werden, dass Hirnstammläsionen von 14 mm und größer in einer Tiefe von 150 mm sicher punktiert und Katheter implantiert werden können. Zudem zeigte sich im direkten Vergleich der beiden Standardpunktionszugänge für Hirnstammläsionen (präkoronarer vs. subokzipitaler Zugang) eine höhere Genauigkeit des Zugangs über die hintere Schädelgrube. So sind mit dem VarioGuide System sichere Punktionen

von bis zu 8 mm durchmessenden Läsionen in einer Tiefe von 60 mm möglich. Dennoch sind weitere, vor allem klinische Studien notwendig, um die Sicherheit dieses relativ jungen Verfahrens zu überprüfen. Bis zu einer vollständigen Etablierung dieses neuen Verfahrens sollte dem eigentlichen Goldstandard, der rahmengebundenen Stereotaxie, vor allem bei komplexen Punktionen wie solcher am Hirnstamm, der Vortritt gelassen werden. Da diese Methode nach wie vor durch exaktere Genauigkeiten punkten kann. Es bleibt jedoch abzuwarten ob die rahmenlose Stereoataxie in Zukunft, nicht zuletzt wegen ihrer sehr schonenden Anwendungsmöglichkeiten, eine mögliche Option für die Diagnose und Therapie von diffusen Hirnstammgliomen bei Kindern wird.

6 Zusammenfassung

Die Indikation für stereotaktische Biopsien und Implantation von Kathetern für die lokale Chemotherapie bei diffusen Hirnstammgliomen stellt in jüngster Zeit ein häufig diskutiertes Thema dar. Die Qualität der Durchführung dieser Operationen hängt dabei primär von der Genauigkeit der Platzierung der jeweiligen Instrumente bzw. Katheter ab. Ermöglicht wird dies durch die Verwendung eines Stereotaxiesystems, welches dem präzisen Erreichen zuvor definierter Punkte im Operationsgebiet dient. Insbesondere die rahmenlose Stereotaxie, auch Neuronavigation genannt, nimmt dabei eine besondere Stellung ein, da das relativ junge Verfahren dem Operateur eine ganz neue Flexibilität während der Operation ermöglicht. In der vorliegenden Studie wurde nun erstmals ein solches rahmenloses System auf seine Genauigkeit bei der Platzierung von Kathetern in den Hirnstamm überprüft.

Mittels des rahmenlosen Stereotaxiesystems VarioGuide™ (BrainLab) wurden in zwei Versuchsreihen 65 Katheter platziert. Die erste Versuchsreihe erfolgte anhand eines speziellen, mit Agarose gefüllten Modells ($n=33$). In einer zweiten Reihe wurden bei acht anatomischen Präparaten 32 Katheter über einen präkoronaren und einen subokzipitalen Zugang direkt in den pontinen Hirnstamm platziert. Vor jeder Intervention wurde für beide Versuchsreihen zur Eingriffsplanung sowohl ein Dünnschicht CT-Datensatz als auch ein T1-gewichteter MRT-Bildsatz erstellt. Nach erfolgreicher Platzierung der Katheter erfolgte eine erneute CT- und MRT-Bildgebung. Anhand der Bilddaten wurde die Lage der Katheter mit den jeweiligen geplanten Trajektorien verglichen. Die Abweichung zwischen geplanter und aktueller Lokalisation wurde gemessen und die Genauigkeit der navigierten Intervention evaluiert.

Unter Verwendung des VarioGuide Stereotaxiesystems ergab sich für die Versuchsreihe anhand des Agarose Modells eine absolute mittlere Abweichung der Katheter vom geplanten Zielpunkt von $2,8 \pm 1,2$ mm im CT-Datensatz und $3,1 \pm 1,2$ mm im MRT-Datensatz, bei einer mittleren Implantationstiefe von $151 \pm 6,1$ mm. Die Katheterplatzierung anhand der anatomischen Präparate erzielte eine absolute mittlere Zielpunktabweichung von $1,95 \pm 0,6$ mm im CT und $1,8 \pm 0,7$ mm im MRT für den subokzipitalen Zugang bei einer durchschnittlichen Implantationstiefe von $59,5 \pm 4,1$ mm. Bei präkoronarem Zugang ergab sich eine absolute mittlere Zielpunktabweichung von $2,2 \pm 1,2$ mm im CT und $2,1 \pm 1,1$ mm im MRT bei einer mittleren Implantationstiefe von $85,9 \pm 4,7$ mm.

Für das rahmenlose VarioGuide Stereotaxiesystem zeigte sich eine gute Applikationsgenauigkeit bei der Platzierung von Kathetern in tiefer gelegene Hirnareale, wie etwa dem Hirnstamm. Es können sicher Läsionen mit einem Durchmesser von bis zu 14 mm in einer Tiefe von 150 mm

erreicht werden. Daher ist das System für präzise Eingriffe wie Biopsien und Katheterimplantationen bei Patienten mit Hirnstammläsionen geeignet und könnte unter Berücksichtigung aller möglichen Fehlerquellen zukünftig in der Klinik Anwendung finden.

7 Literaturverzeichnis

1. Dittmar C. Über die Lage des sogenannten Gefäßzentrums in der Medulla oblongata. Berichte der Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig, Math Phys Klin. 1873;25:449-69.
2. Blomstedt P, Olivecrona M, Sailer A, Hariz MI. Dittmar and the history of stereotaxy; or rats, rabbits, and references. Neurosurgery. 2007 Jan;60(1):198-201; discussion -2.
3. Zernoff D. L'encephalomètre. Rev Gen Clin Thérapeut. 1890;4:302-5.
4. Fodstad H, Hariz M, Ljunggren B. History of Clarke's stereotactic instrument. Stereotactic and functional neurosurgery. 1991;57(3):130-40.
5. Clarke RH, Horsley V. THE CLASSIC: On a method of investigating the deep ganglia and tracts of the central nervous system (cerebellum). Br Med J 1906:1799-1800. Clinical orthopaedics and related research. 2007 Oct;463:3-6.
6. Horsley V, Clarke RH. The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. Brain. 1908 May 1, 1908;31(1):45-124.
7. Picard C, Olivier A, Bertrand G. The first human stereotaxic apparatus. The contribution of Aubrey Mussen to the field of stereotaxis. Journal of neurosurgery. 1983 Oct;59(4):673-6.
8. Röntgen WC. Über eine neue Art von Strahlen. Volume 300, 1898:12-7.
9. Chavda SV, Pahor AL. A century of ENT radiology. The Journal of laryngology and otology. 1996 Jan;110(1):5-9.
10. Kirschner M. Die Punktionstechnik und die Elektrokoagulation des Ganglion Gasseri. Arch Klin Chir. 1933;176:581-620.
11. Gildenberg PL. Spiegel and Wycis - the early years. Stereotactic and functional neurosurgery. 2001;77(1-4):11-6.
12. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. Science (New York, NY. 1947 Oct 10;106(2754):349-50.
13. Robert L. A short history of stereotactic neurosurgery <<http://www.neurosurgery.org/cybermuseum/stereotactichall/stereoarticle.html>>. Accessed 2012 1. Juli.
14. Leksell L. A stereotactic apparatus for intracranial surgery. Acta Chir Scand. 1949;99:229-33.
15. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. The British journal of radiology. 1973 Dec;46(552):1016-22.
16. Ambrose J. Computerized transverse axial scanning (tomography). 2. Clinical application. The British journal of radiology. 1973 Dec;46(552):1023-47.
17. Cormack AM. Representation of a Function by Its Line Integrals, with Some Radiological Applications. Volume 34: AIP, 1963:2722-7.
18. Cormack AM. Representation of a Function by Its Line Integrals, with Some Radiological Applications. II. Volume 35: AIP, 1964:2908-13.
19. Radon J. Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte längs gewisser Mannigfaltigkeiten. Berichte über die Abhandlungen der königlich sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig. Math Phys Klasse. 1917(69):262-77.
20. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. Science (New York, NY. 1971 Mar 19;171(976):1151-3.
21. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973. Clinical orthopaedics and related research. 1989 Jul(244):3-6.

22. Roberts DW, Strohbehn JW, Hatch JF, Murray W, Kettenberger H. A frameless stereotaxic integration of computerized tomographic imaging and the operating microscope. *Journal of neurosurgery*. 1986 Oct;65(4):545-9.
23. Watanabe E, Watanabe T, Manaka S, Mayanagi Y, Takakura K. Three-dimensional digitizer (neuronavigator): new equipment for computed tomography-guided stereotaxic surgery. *Surgical neurology*. 1987 Jun;27(6):543-7.
24. Schlöndorff G, Meyer-Ebrecht D, Mösges R, Krybus W, Adams L. CAS, computer assisted surgery. *Arch Otorhinolaryng*. 1987;2(Suppl):45.
25. Adams L, Krybus W, Meyer-Ebrecht D, Rueger R, Gilsbach JM, Schloendorff G. Computer-Assisted Surgery. *IEEE Computer Graphics & Applications*. 1990;10(3):43-51.
26. Mosges R, Schlöndorff G. A new imaging method for intraoperative therapy control in skull-base surgery. *Neurosurg Rev*. 1988;11(3-4):245-7.
27. Kato A, Yoshimine T, Hayakawa T, et al. A frameless, armless navigational system for computer-assisted neurosurgery. Technical note. *Journal of neurosurgery*. 1991 May;74(5):845-9.
28. Zamorano LJ, Nolte L, Kadi AM, Jiang Z. Interactive intraoperative localization using an infrared-based system. *Neurological research*. 1993 Oct;15(5):290-8.
29. Chandrasoma P. Stereotactic brain biopsy. *The Western journal of medicine*. 1991 Jan;154(1):95.
30. Krieger MD, Chandrasoma PT, Zee CS, Apuzzo ML. Role of stereotactic biopsy in the diagnosis and management of brain tumors. *Seminars in surgical oncology*. 1998 Jan-Feb;14(1):13-25.
31. Moskopp D, Wassmann H. *Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk*. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2005. 898 p.
32. Deuschl G, Wenzelburger R, Kopper F, Volkmann J. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: a therapy approaching evidence-based standards. *Journal of neurology*. 2003 Feb;250 Suppl 1:143-6.
33. Limousin P, Martinez-Torres I. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*. 2008 Apr;5(2):309-19.
34. Lyons KE, Pahwa R. Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Current neurology and neuroscience reports*. 2004 Jul;4(4):290-5.
35. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006 Jun;21 Suppl 14:S290-304.
36. Yu H, Neimat JS. The treatment of movement disorders by deep brain stimulation. *Neurotherapeutics*. 2008 Jan;5(1):26-36.
37. Lyons KE, Pahwa R. Deep brain stimulation and tremor. *Neurotherapeutics*. 2008 Apr;5(2):331-8.
38. Ostrem JL, Starr PA. Treatment of dystonia with deep brain stimulation. *Neurotherapeutics*. 2008 Apr;5(2):320-30.
39. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *The New England journal of medicine*. 2005 Feb 3;352(5):459-67.
40. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Nov;31(11):2384-93.
41. Larson PS. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Neurotherapeutics*. 2008 Jan;5(1):50-8.

42. Marangell LB, Martinez M, Jurdi RA, Zboyan H. Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2007 Sep;116(3):174-81.
43. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005 Mar 3;45(5):651-60.
44. Schlapfer TE. [Brain stimulation methods for resistance to therapy]. *Der Nervenarzt*. 2007 Nov;78 Suppl 3:575-81; quiz 82-3.
45. Abu-Serieh B, Ghassempour K, Duprez T, Raftopoulos C. Stereotactic ventriculoperitoneal shunting for refractory idiopathic intracranial hypertension. *Neurosurgery*. 2007 Jun;60(6):1039-43; discussion 43-4.
46. Maher CO, Garrity JA, Meyer FB. Refractory idiopathic intracranial hypertension treated with stereotactically planned ventriculoperitoneal shunt placement. *Neurosurgical focus*. 2001;10(2):E1.
47. Tulipan N, Lavin PJ, Copeland M. Stereotactic ventriculoperitoneal shunt for idiopathic intracranial hypertension: technical note. *Neurosurgery*. 1998 Jul;43(1):175-6; discussion 6-7.
48. Woodworth GF, McGirt MJ, Elfert P, Sciubba DM, Rigamonti D. Frameless stereotactic ventricular shunt placement for idiopathic intracranial hypertension. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2005;83(1):12-6.
49. Gil Z, Siomin V, Beni-Adani L, Sira B, Constantini S. Ventricular catheter placement in children with hydrocephalus and small ventricles: the use of a frameless neuronavigation system. *Childs Nerv Syst*. 2002 Feb;18(1-2):26-9.
50. Kim IS, Son BC, Lee SW, Sung JH, Hong JT. Comparison of frame-based and frameless stereotactic hematoma puncture and subsequent fibrinolytic therapy for the treatment of supratentorial deep seated spontaneous intracerebral hemorrhage. *Minim Invasive Neurosurg*. 2007 Apr;50(2):86-90.
51. Thiex R, Rohde V, Rohde I, et al. Frame-based and frameless stereotactic hematoma puncture and subsequent fibrinolytic therapy for the treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Journal of neurology*. 2004 Dec;251(12):1443-50.
52. Kinderkrebsregister D. Jahresbericht
<<http://www.kinderkrebsregister.de/dkk/extern/veroeffentlichungen/aktueller-jahresbericht/index.html>>. Accessed 2012 6. März, Mainz, 2009.
53. Harting I, Seitz A. Hirntumoren beim Kind. *Radiologie up2date*. 2009;9(02):119,40.
54. Jallo GI, Biser-Rohrbaugh A, Freed D. Brainstem gliomas. *Childs Nerv Syst*. 2004 Mar;20(3):143-53.
55. Epstein F, Wisoff JH. Intrinsic brainstem tumors in childhood: surgical indications. *J Neurooncol*. 1988 Dec;6(4):309-17.
56. Walker DA, Punt JA, Sokal M. Clinical management of brain stem glioma. *Archives of disease in childhood*. 1999 Jun;80(6):558-64.
57. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. *The lancet oncology*. 2006 Mar;7(3):241-8.
58. Frazier JL, Lee J, Thomale UW, Noggle JC, Cohen KJ, Jallo GI. Treatment of diffuse intrinsic brainstem gliomas: failed approaches and future strategies. *J Neurosurg Pediatr*. 2009 Apr;3(4):259-69.
59. Packer RJ, Nicholson HS, Vezina LG, Johnson DL. Brainstem gliomas. *Neurosurgery clinics of North America*. 1992 Oct;3(4):863-79.
60. Edwards MS, Wara WM, Urtasun RC, et al. Hyperfractionated radiation therapy for brain-stem glioma: a phase I-II trial. *Journal of neurosurgery*. 1989 May;70(5):691-700.

61. Freeman CR, Krischer J, Sanford RA, et al. Hyperfractionated radiation therapy in brain stem tumors. Results of treatment at the 7020 cGy dose level of Pediatric Oncology Group study #8495. *Cancer*. 1991 Aug 1;68(3):474-81.
62. Packer RJ, Allen JC, Goldwein JL, et al. Hyperfractionated radiotherapy for children with brainstem gliomas: a pilot study using 7,200 cGy. *Annals of neurology*. 1990 Feb;27(2):167-73.
63. Shrieve DC, Wara WM, Edwards MS, et al. Hyperfractionated radiation therapy for gliomas of the brainstem in children and in adults. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1992;24(4):599-610.
64. Freeman CR, Krischer JP, Sanford RA, et al. Final results of a study of escalating doses of hyperfractionated radiotherapy in brain stem tumors in children: a Pediatric Oncology Group study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1993 Sep 30;27(2):197-206.
65. Packer RJ, Boyett JM, Zimmerman RA, et al. Outcome of children with brain stem gliomas after treatment with 7800 cGy of hyperfractionated radiotherapy. A Childrens Cancer Group Phase I/II Trial. *Cancer*. 1994 Sep 15;74(6):1827-34.
66. Prados MD, Wara WM, Edwards MS, Larson DA, Lamborn K, Levin VA. The treatment of brain stem and thalamic gliomas with 78 Gy of hyperfractionated radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1995 Apr 30;32(1):85-91.
67. Mandell LR, Kadota R, Freeman C, et al. There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of a Pediatric Oncology Group phase III trial comparing conventional vs. hyperfractionated radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1999 Mar 15;43(5):959-64.
68. Wagner S, Warmuth-Metz M, Emser A, et al. Treatment options in childhood pontine gliomas. *J Neurooncol*. 2006 Sep;79(3):281-7.
69. Kroll RA, Neuwelt EA. Outwitting the blood-brain barrier for therapeutic purposes: osmotic opening and other means. *Neurosurgery*. 1998 May;42(5):1083-99; discussion 99-100.
70. Dunn IF, Black PM. The neurosurgeon as local oncologist: cellular and molecular neurosurgery in malignant glioma therapy. *Neurosurgery*. 2003 Jun;52(6):1411-22; discussion 22-4.
71. Guerin C, Olivi A, Weingart JD, Lawson HC, Brem H. Recent advances in brain tumor therapy: local intracerebral drug delivery by polymers. *Investigational new drugs*. 2004 Jan;22(1):27-37.
72. Kleinberg LR, Weingart J, Burger P, et al. Clinical course and pathologic findings after Gliadel and radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma: implications for patient management. *Cancer investigation*. 2004;22(1):1-9.
73. Lawson HC, Sampath P, Bohan E, et al. Interstitial chemotherapy for malignant gliomas: the Johns Hopkins experience. *J Neurooncology*. 2007 May;83(1):61-70.
74. Sipos EP, Tyler B, Piantadosi S, Burger PC, Brem H. Optimizing interstitial delivery of BCNU from controlled release polymers for the treatment of brain tumors. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1997;39(5):383-9.
75. Bullard DE, Bigner SH, Bigner DD. Comparison of intravenous versus intracarotid therapy with 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea in a rat brain tumor model. *Cancer research*. 1985 Nov;45(11 Pt 1):5240-5.
76. Levin VA, Kabra PM, Freeman-Dove MA. Pharmacokinetics of intracarotid artery 14C-BCNU in the squirrel monkey. *Journal of neurosurgery*. 1978 Apr;48(4):587-93.
77. Yamada K, Ushio Y, Hayakawa T, et al. Distribution of radiolabeled 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea hydrochloride in rat brain

- tumor: intraarterial versus intravenous administration. *Cancer research*. 1987 Apr 15;47(8):2123-8.
78. Zlokovic BV, Apuzzo ML. Strategies to circumvent vascular barriers of the central nervous system. *Neurosurgery*. 1998 Oct;43(4):877-8.
 79. Lopez KA, Waziri AE, Canoll PD, Bruce JN. Convection-enhanced delivery in the treatment of malignant glioma. *Neurological research*. 2006 Jul;28(5):542-8.
 80. Debinski W, Tatter SB. Convection-enhanced delivery for the treatment of brain tumors. *Expert review of neurotherapeutics*. 2009 Oct;9(10):1519-27.
 81. Walter KA, Tamargo RJ, Olivi A, Burger PC, Brem H. Intratumoral chemotherapy. *Neurosurgery*. 1995 Dec;37(6):1128-45.
 82. Bobo RH, Laske DW, Akbasak A, Morrison PF, Dedrick RL, Oldfield EH. Convection-enhanced delivery of macromolecules in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994 Mar 15;91(6):2076-80.
 83. Hall WA, Rustamzadeh E, Asher AL. Convection-enhanced delivery in clinical trials. *Neurosurgical focus*. 2003 Feb 15;14(2):e2.
 84. Hall WA, Sherr GT. Convection-enhanced delivery: targeted toxin treatment of malignant glioma. *Neurosurgical focus*. 2006;20(4):E10.
 85. Carson BS, Sr., Wu Q, Tyler B, et al. New approach to tumor therapy for inoperable areas of the brain: chronic intraparenchymal drug delivery. *J Neurooncol*. 2002 Nov;60(2):151-8.
 86. Jallo GI, Becker M, Liu YJ, Carson BS, Sr., Guarnieri M. Local infusion therapy in the monkey brainstem: technical considerations. *Surgical technology international*. 2006;15:311-6.
 87. Lonser RR, Walbridge S, Garmestani K, et al. Successful and safe perfusion of the primate brainstem: in vivo magnetic resonance imaging of macromolecular distribution during infusion. *Journal of neurosurgery*. 2002 Oct;97(4):905-13.
 88. Occhiogrosso G, Edgar MA, Sandberg DI, Souweidane MM. Prolonged convection-enhanced delivery into the rat brainstem. *Neurosurgery*. 2003 Feb;52(2):388-93; discussion 93-4.
 89. Sandberg DI, Edgar MA, Souweidane MM. Convection-enhanced delivery into the rat brainstem. *Journal of neurosurgery*. 2002 May;96(5):885-91.
 90. Sandberg DI, Edgar MA, Souweidane MM. Effect of hyperosmolar mannitol on convection-enhanced delivery into the rat brain stem. *J Neurooncol*. 2002 Jul;58(3):187-92.
 91. Storm PB, Clatterbuck RE, Liu YJ, et al. A surgical technique for safely placing a drug delivery catheter into the pons of primates: preliminary results of carboplatin infusion. *Neurosurgery*. 2003 May;52(5):1169-76; discussion 76-7.
 92. Thomale UW, Tyler B, Renard VM, et al. Local chemotherapy in the rat brainstem with multiple catheters: a feasibility study. *Childs Nerv Syst*. 2008 Aug 9.
 93. Lonser RR, Warren KE, Butman JA, et al. Real-time image-guided direct convective perfusion of intrinsic brainstem lesions. Technical note. *Journal of neurosurgery*. 2007 Jul;107(1):190-7.
 94. Saito R, Sonoda Y, Kumabe T, Nagamatsu K, Watanabe M, Tominaga T. Regression of recurrent glioblastoma infiltrating the brainstem after convection-enhanced delivery of nimustine hydrochloride. *J Neurosurg Pediatr*. May;7(5):522-6.
 95. Maciunas RJ, Galloway RL, Jr., Latimer JW. The application accuracy of stereotactic frames. *Neurosurgery*. 1994 Oct;35(4):682-94; discussion 94-5.
 96. Raabe A, Krishnan R, Zimmermann M, Seifert V. Frame-less and frame-based stereotaxy? How to choose the appropriate procedure. *Zentralblatt fur Neurochirurgie*. 2003;64(1):1-5.

97. Bjartmarz H, Rehncrona S. Comparison of accuracy and precision between frame-based and frameless stereotactic navigation for deep brain stimulation electrode implantation. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2007;85(5):235-42.
98. Dorward NL, Alberti O, Palmer JD, Kitchen ND, Thomas DG. Accuracy of true frameless stereotaxy: in vivo measurement and laboratory phantom studies. Technical note. *Journal of neurosurgery*. 1999 Jan;90(1):160-8.
99. Frey S, Comeau R, Hynes B, Mackey S, Petrides M. Frameless stereotaxy in the nonhuman primate. *NeuroImage*. 2004 Nov;23(3):1226-34.
100. Labadie RF, Davis BM, Fitzpatrick JM. Image-guided surgery: what is the accuracy? Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2005 Feb;13(1):27-31.
101. Quinones-Hinojosa A, Ware ML, Sanai N, McDermott MW. Assessment of image guided accuracy in a skull model: comparison of frameless stereotaxy techniques vs. frame-based localization. *Journal of Neuro-Oncology*. 2006 Jan;76(1):65-70.
102. Dammers R, Haitsma IK, Schouten JW, Kros JM, Avezaat CJ, Vincent AJ. Safety and efficacy of frameless and frame-based intracranial biopsy techniques. *Acta neurochirurgica*. 2008 Jan;150(1):23-9.
103. Grunert P, Darabi K, Espinosa J, Filippi R. Computer-aided navigation in neurosurgery. *Neurosurg Rev*. 2003;26:73-99.
104. Peters TM. Image-guidance for surgical procedures. *Physics in medicine and biology*. 2006 Jul 21;51(14):R505-40.
105. Hata N, Dohi T, Iseki H, Takakura K. Development of a frameless and armless stereotactic neuronavigation system with ultrasonographic registration. *Neurosurgery*. 1997 Sep;41(3):608-13; discussion 13-4.
106. Eggers G, Muhling J, Marmulla R. Image-to-patient registration techniques in head surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2006 Dec;35(12):1081-95.
107. Zaaroor M, Bejerano Y, Weinfeld Z, Ben-Haim S. Novel magnetic technology for intraoperative intracranial frameless navigation: in vivo and in vitro results. *Neurosurgery*. 2001 May;48(5):1100-7; discussion 7-8.
108. Kuehn B, Mularski S, Schoenherr S, et al. Sensor-based neuronavigation: evaluation of a large continuous patient population. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2008 Dec;110(10):1012-9.
109. Rosenow JM, Sootsman WK. Application accuracy of an electromagnetic field-based image-guided navigation system. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2007;85(2-3):75-81.
110. Birkfellner W, Watzinger F, Wanschitz F, et al. Systematic distortions in magnetic position digitizers. *Medical physics*. 1998 Nov;25(11):2242-8.
111. Hummel J, Figl M, Kollmann C, Bergmann H, Birkfellner W. Evaluation of a miniature electromagnetic position tracker. *Medical physics*. 2002 Oct;29(10):2205-12.
112. Wagner A, Schicho K, Birkfellner W, et al. Quantitative analysis of factors affecting intraoperative precision and stability of optoelectronic and electromagnetic tracking systems. *Med Phys*. 2002;29(5):905-12.
113. Koch AW, Ruprecht MW, Toedter O, Häusler G. *Optische Meßtechnik an technischen Oberflächen*. Renningen-Malmsheim: Expert-Verlag-GmbH; 1998. 210 p.
114. Strauss G, Hofer M, Korb W, et al. [Accuracy and precision in the evaluation of computer assisted surgical systems. A definition]. *Hno*. 2006 Feb;54(2):78-84.
115. Fitzpatrick JM, West JB, Maurer CR, Jr. Predicting error in rigid-body point-based registration. *IEEE transactions on medical imaging*. 1998 Oct;17(5):694-702.
116. West JB, Fitzpatrick JM, Toms SA, Maurer CR, Jr., Maciunas RJ. Fiducial point placement and the accuracy of point-based, rigid body registration. *Neurosurgery*. 2001 Apr;48(4):810-6; discussion 6-7.

117. Widmann G, Stoffner R, Sieb M, Bale R. Target registration and target positioning errors in computer-assisted neurosurgery: proposal for a standardized reporting of error assessment. *Int J Med Robot.* 2009 Dec;5(4):355-65.
118. Chen ZJ, Gillies GT, Broaddus WC, et al. A realistic brain tissue phantom for intraparenchymal infusion studies. *Journal of neurosurgery.* 2004 Aug;101(2):314-22.
119. Neeves KB, Lo CT, Foley CP, Saltzman WM, Olbricht WL. Fabrication and characterization of microfluidic probes for convection enhanced drug delivery. *J Control Release.* 2006 Apr 10;111(3):252-62.
120. Coffey RJ, Lunsford LD. Stereotactic surgery for mass lesions of the midbrain and pons. *Neurosurgery.* 1985 Jul;17(1):12-8.
121. Goncalves-Ferreira AJ, Herculano-Carvalho M, Pimentel J. Stereotactic biopsies of focal brainstem lesions. *Surgical neurology.* 2003 Oct;60(4):311-20; discussion 20.
122. Kitchen ND, Lemieux L, Thomas DG. Accuracy in frame-based and frameless stereotaxy. *Stereotactic and functional neurosurgery.* 1993;61(4):195-206.
123. Henderson JM, Holloway KL, Gaede SE, Rosenow JM. The application accuracy of a skull-mounted trajectory guide system for image-guided functional neurosurgery. *Comput Aided Surg.* 2004;9(4):155-60.
124. Holloway KL, Gaede SE, Starr PA, Rosenow JM, Ramakrishnan V, Henderson JM. Frameless stereotaxy using bone fiducial markers for deep brain stimulation. *Journal of neurosurgery.* 2005;103:404-13.
125. Starr PA, Christine CW, Theodosopoulos PV, et al. Implantation of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus: technical approach and magnetic resonance imaging-verified lead locations. *Journal of neurosurgery.* 2002 Aug;97(2):370-87.
126. Widmann G, Eisner W, Kovacs P, et al. Accuracy and clinical use of a novel aiming device for frameless stereotactic brain biopsy. *Minim Invasive Neurosurg.* 2008 Dec;51(6):361-9.
127. Woodworth GF, McGirt MJ, Samdani A, Garonzik I, Olivi A, Weingart JD. Frameless image-guided stereotactic brain biopsy procedure: diagnostic yield, surgical morbidity, and comparison with the frame-based technique. *Journal of neurosurgery.* 2006 Feb;104(2):233-7.
128. Dorward NL, Paleologos TS, Alberti O, Thomas DG. The advantages of frameless stereotactic biopsy over frame-based biopsy. *British journal of neurosurgery.* 2002 Apr;16(2):110-8.
129. Paleologos TS, Dorward NL, Wadley JP, Thomas DG. Clinical validation of true frameless stereotactic biopsy: analysis of the first 125 consecutive cases. *Neurosurgery.* 2001 Oct;49(4):830-5; discussion 5-7.
130. Smith JS, Quinones-Hinojosa A, Barbaro NM, McDermott MW. Frame-based stereotactic biopsy remains an important diagnostic tool with distinct advantages over frameless stereotactic biopsy. *J Neurooncol.* 2005 Jun;73(2):173-9.
131. Rachinger W, Grau S, Holtmannspotter M, Herms J, Tonn JC, Kreth FW. Serial stereotactic biopsy of brainstem lesions in adults improves diagnostic accuracy compared with MRI only. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2009 Oct;80(10):1134-9.
132. Sanai N, Wachhorst SP, Gupta NM, McDermott MW. Transcerebellar stereotactic biopsy for lesions of the brainstem and peduncles under local anesthesia. *Neurosurgery.* 2008 Sep;63(3):460-6; discussion 6-8.
133. Shad A, Green A, Bojanic S, Aziz T. Awake stereotactic biopsy of brain stem lesions: technique and results. *Acta neurochirurgica.* 2005 Jan;147(1):47-9; discussion 9-50.
134. Pirotte BJ, Lubansu A, Massager N, Wikler D, Goldman S, Levivier M. Results of positron emission tomography guidance and reassessment of the utility of and indications for

- stereotactic biopsy in children with infiltrative brainstem tumors. *Journal of neurosurgery*. 2007 Nov;107(5 Suppl):392-9.
135. Roujeau T, Machado G, Garnett MR, et al. Stereotactic biopsy of diffuse pontine lesions in children. *Journal of neurosurgery*. 2007 Jul;107(1 Suppl):1-4.
 136. Pincus DW, Richter EO, Yachnis AT, Bennett J, Bhatti MT, Smith A. Brainstem stereotactic biopsy sampling in children. *Journal of neurosurgery*. 2006 Feb;104(2 Suppl):108-14.
 137. Khadem R, Yeh CC, Sadeghi-Tehrani M, et al. Comparative tracking error analysis of five different optical tracking systems. *Comput Aided Surg*. 2000;5(2):98-107.
 138. West JB, Maurer CR, Jr. Designing optically tracked instruments for image-guided surgery. *IEEE transactions on medical imaging*. 2004 May;23(5):533-45.
 139. Majdani O, Leinung M, Lenarz T, Heermann R. Navigationsgestützte Chirurgie im Kopf- und Hals-Bereich. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 2003;82:632-44.
 140. Ecke U, Maurer J, Boor S, Khan M, Mann WJ. [Common errors of intraoperative navigation in lateral skull base surgery]. *Hno*. 2003 May;51(5):386-93.
 141. Widmann G, Bale RJ. Accuracy in computer-aided implant surgery--a review. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2006 Mar-Apr;21(2):305-13.
 142. Wagner A, Schicho K, Kainberger F, Birkfellner W, Grampp S, Ewers R. Quantification and clinical relevance of head motion during computed tomography. *Investigative radiology*. 2003 Nov;38(11):733-41.
 143. Poggi S, Pallotta S, Russo S, Gallina P, Torresin A, Bucciolini M. Neuronavigation accuracy dependence on CT and MR imaging parameters: a phantom-based study. *Physics in medicine and biology*. 2003 Jul 21;48(14):2199-216.
 144. Schulder M, Fontana P, Lavenhar MA, Carmel PW. The relationship of imaging techniques to the accuracy of frameless stereotaxy. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 1999;72(2-4):136-41.
 145. Sumanaweera TS, Adler JR, Jr., Napel S, Glover GH. Characterization of spatial distortion in magnetic resonance imaging and its implications for stereotactic surgery. *Neurosurgery*. 1994 Oct;35(4):696-703; discussion 4.
 146. Derosier C, Deleuge G, Munier T, Pharaboz C, Cosnard G. [MRI, geometric distortion of the image and stereotaxy]. *Journal de radiologie*. 1991 Jun-Jul;72(6-7):349-53.
 147. Mori Y, Hayashi N, Iwase M, et al. Stereotactic imaging for radiosurgery: localization accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography compared with computed tomography. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2006;84(4):142-6.
 148. Kondziolka D, Dempsey PK, Lunsford LD, et al. A comparison between magnetic resonance imaging and computed tomography for stereotactic coordinate determination. *Neurosurgery*. 1992 Mar;30(3):402-6; discussion 6-7.
 149. Birkfellner W, Solar P, Gahleitner A, et al. In-vitro assessment of a registration protocol for image guided implant dentistry. *Clinical oral implants research*. 2001 Feb;12(1):69-78.
 150. Maurer CR, Jr., Fitzpatrick JM, Wang MY, Galloway RL, Jr., Maciunas RJ, Allen GS. Registration of head volume images using implantable fiducial markers. *IEEE transactions on medical imaging*. 1997 Aug;16(4):447-62.
 151. Metzger MC, Rafii A, Hohlweg-Majert B, Pham AM, Strong B. Comparison of 4 registration strategies for computer-aided maxillofacial surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(1):93-9.
 152. Barnett GH, Miller DW, Weisenberger J. Frameless stereotaxy with scalp-applied fiducial markers for brain biopsy procedures: experience in 218 cases. *Journal of neurosurgery*. 1999 Oct;91(4):569-76.

153. Helm PA, Eckel TS. Accuracy of registration methods in frameless stereotaxis. *Comput Aided Surg.* 1998;3(2):51-6.
154. Woerdemann PA, Willems PW, Noordmans HJ, Tulleken CA, Berkelbach van der Sprenkel JW. Application accuracy in frameless image-guided neurosurgery: a comparison study of three patient-to-image registration methods. *Journal of neurosurgery.* 2007;106(6):1012-6.
155. Pfisterer WK, Papadopoulos S, Drumm DA, Smith K, Preul MC. Fiducial versus nonfiducial neuronavigation registration assessment and considerations of accuracy. *Neurosurgery.* 2008 Mar;62(3 Suppl 1):201-7; discussion 7-8.
156. Gunkel AR, Thumfart WF, Freysinger W. Computerunterstützte 3D-Navigationssysteme: Überblick und Standortbestimmung. *HNO.* 2000;48:75-90.
157. Glozman D, Shoham M, Fischer A. A surface-matching technique for robot-assisted registration. *Comput Aided Surg.* 2001;6(5):259-69.
158. Herring JL, Dawant BM. Automatic lumbar vertebral identification using surface-based registration. *Journal of biomedical informatics.* 2001 Apr;34(2):74-84.
159. Kall BA, Goerss SJ, Stiving SO, Davis DH, Kelly PJ. Quantitative analysis of a noninvasive stereotactic image registration technique. *Stereotactic and functional neurosurgery.* 1996;66(1-3):69-74.
160. Lorenz KJ, Fruhwald S, Maier H. [The use of the BrainLAB Kolibri navigation system in endoscopic paranasal sinus surgery under local anaesthesia. An analysis of 35 cases]. *Hno.* 2006 Nov;54(11):851-60.
161. Maurer CR, Jr., Maciunas RJ, Fitzpatrick JM. Registration of head CT images to physical space using a weighted combination of points and surfaces. *IEEE transactions on medical imaging.* 1998 Oct;17(5):753-61.
162. Paraskevopoulos D, Unterberg A, Metzner R, Dreyhaupt J, Eggers G, Wirtz CR. Comparative study of application accuracy of two frameless neuronavigation systems: experimental error assessment quantifying registration methods and clinically influencing factors. *Neurosurg Rev.* Apr;34(2):217-28.
163. Schmerber S, Chassat F. Accuracy evaluation of a CAS system: laboratory protocol and results with 6D localizers, and clinical experiences in otorhinolaryngology. *Comput Aided Surg.* 2001;6(1):1-13.
164. Sugano N, Sasama T, Sato Y, et al. Accuracy evaluation of surface-based registration methods in a computer navigation system for hip surgery performed through a posterolateral approach. *Comput Aided Surg.* 2001;6(4):195-203.
165. Tan KK, Grzeszczuk R, Levin DN, et al. A frameless stereotactic approach to neurosurgical planning based on retrospective patient-image registration. Technical note. *Journal of neurosurgery.* 1993 Aug;79(2):296-303.
166. Raabe A, Krishnan R, Wolff R, Hermann E, Zimmermann M, Seifert V. Laser surface scanning for patient registration in intracranial image-guided surgery. *Neurosurgery.* 2002 Apr;50(4):797-801; discussion 2-3.
167. Schlaier J, Warnat J, Brawanski A. Registration accuracy and practicability of laser-directed surface matching. *Comput Aided Surg.* 2002;7(5):284-90.
168. Schicho K, Figl M, Seemann R, et al. Comparison of laser surface scanning and fiducial marker-based registration in frameless stereotaxy. Technical note. *Journal of neurosurgery.* 2007 Apr;106(4):704-9.
169. Marmulla R, Luth T, Muhling J, Hassfeld S. Automated laser registration in image-guided surgery: evaluation of the correlation between laser scan resolution and navigation accuracy. *International journal of oral and maxillofacial surgery.* 2004 Oct;33(7):642-8.

170. Marmulla R, Muhling J, Luth T, Hassfeld S. Physiological shift of facial skin and its influence on the change in precision of computer-assisted surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2006 Aug;44(4):273-8.
171. Barnden L, Kwiatek R, Lau Y, et al. Validation of fully automatic brain SPET to MR co-registration. *European journal of nuclear medicine.* 2000 Feb;27(2):147-54.
172. Grunert P, Muller-Forell W, Darabi K, et al. Basic principles and clinical applications of neuronavigation and intraoperative computed tomography. *Comput Aided Surg.* 1998;3(4):166-73.
173. Kozak J, Nesper M, Fischer M, et al. Semiautomated registration using new markers for assessing the accuracy of a navigation system. *Comput Aided Surg.* 2002;7(1):11-24.
174. Widmann G, Stoffner R, Schullian P, et al. Comparison of the accuracy of invasive and noninvasive registration methods for image-guided oral implant surgery. *The International journal of oral & maxillofacial implants.* May-Jun;25(3):491-8.
175. Maurer C, Rohlfing T, Dean D, et al. Sources of error in image registration for cranial image-guided neurosurgery. In: Germano IM (ed). *Advanced Techniques in Image-Guided Brain and Spine Surgery.* New York: Thieme, 2002;pp 10-36.
176. Dorward NL, Alberti O, Velani B, et al. Postimaging brain distortion: magnitude, correlates, and impact on neuronavigation. *Journal of neurosurgery.* 1998 Apr;88(4):656-62.
177. Hill DL, Maurer CR, Jr., Maciunas RJ, Barwise JA, Fitzpatrick JM, Wang MY. Measurement of intraoperative brain surface deformation under a craniotomy. *Neurosurgery.* 1998 Sep;43(3):514-26; discussion 27-8.
178. Maurer CR, Jr., Hill DL, Martin AJ, et al. Investigation of intraoperative brain deformation using a 1.5-T interventional MR system: preliminary results. *IEEE transactions on medical imaging.* 1998 Oct;17(5):817-25.
179. Roberts DW, Hartov A, Kennedy FE, Miga MI, Paulsen KD. Intraoperative brain shift and deformation: a quantitative analysis of cortical displacement in 28 cases. *Neurosurgery.* 1998 Oct;43(4):749-58; discussion 58-60.
180. Hall WA, Liu H, Martin AJ, Truwit CL. Intraoperative magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging.* 2000 Jun;11(3):203-12.
181. Hall WA, Truwit CL. Intraoperative MR imaging. *Magnetic resonance imaging clinics of North America.* 2005 Aug;13(3):533-43.
182. Hall WA, Truwit CL. Intraoperative MR-guided neurosurgery. *J Magn Reson Imaging.* 2008 Feb;27(2):368-75.
183. Tronnier VM, Wirtz CR, Knauth M, et al. Intraoperative diagnostic and interventional magnetic resonance imaging in neurosurgery. *Neurosurgery.* 1997 May;40(5):891-900; discussion -2.
184. Wirtz CR, Kunze S. Neuronavigation: Computerassistierte Neurochirurgie. *Deutsches Ärzteblatt.* Volume 95, 1998:2384-90.
185. Foroglou N, Zamani A, Black P. Intra-operative MRI (iop-MR) for brain tumour surgery. *British journal of neurosurgery.* 2009 Feb;23(1):14-22.
186. Lunsford LD, Parrish R, Albright L. Intraoperative imaging with a therapeutic computed tomographic scanner. *Neurosurgery.* 1984 Oct;15(4):559-61.
187. Gumprecht H, Lumenta CB. Intraoperative imaging using a mobile computed tomography scanner. *Minim Invasive Neurosurg.* 2003 Dec;46(6):317-22.
188. Koivukangas J, Louhisalmi Y, Alakuijala J, Oikarinen J. Ultrasound-controlled neuronavigator-guided brain surgery. *Journal of neurosurgery.* 1993 Jul;79(1):36-42.
189. Trobaugh JW, Richard WD, Smith KR, Bucholz RD. Frameless stereotactic ultrasonography: method and applications. *Comput Med Imaging Graph.* 1994 Jul-Aug;18(4):235-46.

190. Woydt M, Krone A, Becker G, Schmidt K, Roggendorf W, Roosen K. Correlation of intra-operative ultrasound with histopathologic findings after tumour resection in supratentorial gliomas. A method to improve gross total tumour resection. *Acta neurochirurgica*. 1996;138(12):1391-8.
191. Hirschberg H, Unsgaard G. Incorporation of ultrasonic imaging in an optically coupled frameless stereotactic system. *Acta Neurochir Suppl*. 1997;68:75-80.
192. Ringel F, Ingerl D, Ott S, Meyer B. VarioGuide: a new frameless image-guided stereotactic system--accuracy study and clinical assessment. *Neurosurgery*. 2009 May;64(5 Suppl 2):365-71; discussion 71-3.
193. Giunta F, Grasso G, Marini G, Zorzi F. Brain stem expanding lesions: stereotactic diagnosis and therapeutical approach. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1989;46:86-9.
194. Hood TW, Gebarski SS, McKeever PE, Venes JL. Stereotaxic biopsy of intrinsic lesions of the brain stem. *Journal of neurosurgery*. 1986 Aug;65(2):172-6.
195. Kondziolka D, Lunsford LD. Results and expectations with image-integrated brainstem stereotactic biopsy. *Surgical neurology*. 1995 Jun;43(6):558-62.
196. Kratimenos GP, Nouby RM, Bradford R, Pell MF, Thomas DG. Image directed stereotactic surgery for brain stem lesions. *Acta neurochirurgica*. 1992;116(2-4):164-70.
197. Steck J, Friedman WA. Stereotactic biopsy of brainstem mass lesions. *Surgical neurology*. 1995 Jun;43(6):563-7; discussion 7-8.
198. Abernathey CD, Camacho A, Kelly PJ. Stereotaxic suboccipital transcerebellar biopsy of pontine mass lesions. *Journal of neurosurgery*. 1989 Feb;70(2):195-200.
199. Guthrie BL, Steinberg GK, Adler JR. Posterior fossa stereotaxic biopsy using the Brown-Roberts-Wells stereotaxic system. Technical note. *Journal of neurosurgery*. 1989 Apr;70(4):649-52.
200. Mathisen JR, Giunta F, Marini G, Backlund EO. Transcerebellar biopsy in the posterior fossa: 12 years experience. *Surgical neurology*. 1987 Aug;28(2):100-4.
201. Neal JH, Van Norman AS. Transcerebellar biopsy of posterior fossa lesions using the Leksell gamma model stereotactic frame. *Neurosurgery*. 1993 Mar;32(3):473-4; discussion 4-5.

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1:	Scanprotokolle.....	40
Tabelle 3.2:	Messprotokoll.....	52
Tabelle 4.1:	Systemintern ermittelter Abweichungsfehler und berechneter Registrierungsfehler (Fiducial Registration Error = FRE) [alle Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung; n.b. = nicht bekannt]	56
Tabelle 4.2:	Katheterzielpunktabweichungen im Modellversuch [alle Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung; +/- stellt die Richtungsabweichung dar].....	57
Tabelle 4.3:	Eintrittspunkt- und Winkelabweichungen im Modellversuch [alle Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung; +/- stellt die Richtungsabweichung dar] ...	58
Tabelle 4.4:	Katheterzielpunktabweichungen am Präparat mit präkoronarem Zugang [alle Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung; +/- stellt die Richtungsabweichung dar]	60
Tabelle 4.5:	Eintrittspunkt- und Winkelabweichungen im Präparateversuch mit präkoronarem Zugang [alle Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung; +/- stellt die Richtungsabweichung dar]	61
Tabelle 4.6:	Katheterzielpunktabweichungen am Präparat bei subokzipitalem Zugang [alle Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung; +/- stellt die Richtungsabweichung dar]	63
Tabelle 4.7:	Eintrittspunkt- und Winkelabweichungen im Präparateversuch bei subokzipitalem Zugang [alle Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung; +/- stellt die Richtungsabweichung dar]	64

9 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1.1:	Links: Stereotaxieapparat für Tierversuche von Horsley und Clarke, 1908 ⁶ ; Rechts: Erster menschlicher Stereotaxieapparat von Mussen, 1918 ⁷	10
Abbildung 1.2:	Links: Stereotaxieapparat von Spiegel und Wycis 1947 ¹² ; Rechts: Ausschnitt aus einem von Spiegel und Wycis speziell erstellten Stereotaxieatlas, welcher die Orientierung im Hirn anhand von Koordinaten ermöglicht ¹³	11
Abbildung 2.1:	Beispiel für ein rahmenbasierendes Stereotaxiesystem [links: Stereotaxiephantom; rechts: intraoperativer Aufbau]	21
Abbildung 2.2:	Verwendung der Navigation im Operationssaal	22
Abbildung 2.3:	Registrierung am Beispiel des Modells	24
Abbildung 2.4:	Passive Navigation (VectorVision ² , BrainLab). Die ringförmig angeordneten Dioden (A) entsenden das Infrarotsignal fächerförmig (milchig-rosa Bereich). Das Licht wird an den passiven Markern (C) reflektiert (dunkelrote Linien) und von den beiden CCD-Kameras (B) detektiert. Auf dem Navigationsmonitor (D) wird die aktuelle Position des Objekts angezeigt.	29
Abbildung 2.5:	Grundprinzip der Triangulation ¹¹³	30
Abbildung 2.6:	Systematischer Fehler, Präzision, Genauigkeit: modifiziert nach Maciunas et al. ⁹⁵	31
Abbildung 2.7:	Typen von Registrierungsfehlern, modifiziert nach West ¹¹⁶ : Wahre Position des Fiducial (○), gemessene Position des Fiducials (◉), Pendant zur gemessenen Position des Fiducials im Bilddatensatz (□), anatomischer Punkt (■), Pendant zum anatomischen Punkt im Bilddatensatz (●)	33
Abbildung 3.1:	Rahmenloses Stereotaxie-System VarioGuide™ (BrainLab): (A) Halterung Mayfield-Kopfklemme (B) Arretierungsrad für Grobeinstellung (C) Joint 1-3 zur Feinjustierung (D) Instrumentenführungsaufsatz	37
Abbildung 3.2:	Pointer	38
Abbildung 3.3:	Modell ohne und mit Agarosefüllung	39
Abbildung 3.4:	Navigationsplanung: Markierung der Referenzpunkte in den CT-Schnittbildern des Modells (a) und eines Präparats (b)	41
Abbildung 3.5:	Trajektorienplanung im Modellversuch	42
Abbildung 3.6:	Trajektorienplanung bei präkoronarem Zugang (Probe View)	43
Abbildung 3.7:	Trajektorienplanung bei subokzipitalem Zugang (Probe View)	44

Abbildung 3.8:	OP-Aufbau schematisch und im OP: (A) Patient auf OP-Tisch (B) VectorVision ² Navigationsgerät (C) Sensorbildschirm (D) Kameraarm (E) Materialtisch (F) Operateur (G) Mayfield-Kopfklemme mit fixierter Referenzeinheit (H) mögliche Anästhesie	45
Abbildung 3.9:	Referenzierung eines Kopfes an einem CT-Bilddatensatz: (a) Das Navigationssystem fordert den Benutzer auf, den kranial mittig sitzenden Referenzmarker zu berühren; (b) Der Pointer berührt die präinterventionell positionierte Knochenschraube.....	46
Abbildung 3.10:	Einstellung VarioGuide: (a) Screenshot mit Einstellungsanweisung, der grüne Punkt markiert eine korrekte Einstellung; (b) Einstellung des Joint 2 während eines Modellversuchs.....	47
Abbildung 3.11:	Punktionskanüle (oben) und PVC Katheter (unten)	48
Abbildung 3.12:	Punktionsablauf am Beispiel des Modells: (a) Vorschieben der Führungskanüle durch den Instrumentenring bis zur Längenmarkierung; (b) Entfernen des Führungsstabs und Vorschieben des PVC-Katheters; (c) Entfernen der Führungskanüle, der Katheter ist positioniert und der VarioGuide kann entfernt werden.....	49
Abbildung 3.13:	Aufbau des dreidimensionalen Koordinatensystems im Probe View: (a-c) zeigt die in 90° zur Trajektorie rekonstruierten Schichten entlang deren Verlauf (a) und (b) und rechtwinklig zur Einstichrichtung (c). Der Nullpunkt des Koordinatensystems (rot) liegt immer in der Mitte der Trajektorie (grün). Der Katheter stellt sich im CT hyperdens dar (weiß). Mittels der verschiedenen Ansichten konnten die x-, y- und z-Abstände der Trajektorie zum Katheter gemessen werden.	51
Abbildung 3.14:	Messung eines Abstands zwischen einer geplanten Trajektorie (grün) und einem platzierten Katheter (weiß) in der y-Achse des Koordinatensystems, Messpunkt ist der Trajektorienendpunkt (Zielpunkt)	53
Abbildung 4.1:	Individuelle Verteilung der Katheterabweichungen am Eintrittspunkt (a) und Zielpunkt (b), die grau markierte Fläche kennzeichnet den Schwankungsbereich der mittleren Abweichungen (x/y).....	58
Abbildung 4.2:	Mittlere Abweichungen (mm) der Katheter in Abhängigkeit zur Insertionstiefe (mm); separat gemessen im CT und MRT [alle Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung].....	59

Abbildung 4.3:	Individuelle Verteilung der Katheterabweichungen beim präkoronaren Zugang am Eintritts- (a) und Zielpunkt (b), die grau markierte Fläche kennzeichnet den Schwankungsbereich der mittleren Abweichungen (x/y).....	61
Abbildung 4.4:	Präkoronarer Zugang: Mittlere Abweichungen (mm) der Katheter in Abhängigkeit zur Insertionstiefe (mm); separat gemessen im CT und MRT [alle Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung]	62
Abbildung 4.5:	Individuelle Verteilung der Katheterabweichungen bei subokzipitalem Zugang am Eintritts- (a) und Zielpunkt (b), die grau markierte Fläche kennzeichnet den Schwankungsbereich der mittleren Abweichungen (x/y).....	63
Abbildung 4.6:	Subokzipitaler Zugang: Mittlere Abweichungen (mm) der Katheter in Abhängigkeit zur Insertionstiefe (mm); separat gemessen im CT und MRT [alle Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung]	64
Abbildung 5.1:	Einflussfaktoren im Rahmen der navigierten Operation	68
Abbildung 5.2:	Verteilung der Referenzierungsmarker am Modell und Präparat	74
Abbildung 5.3:	Oberflächenkonturabgleich (surface contour matching) von Eggers et al. ¹⁰⁶ ..	75
Abbildung 5.4:	Vergleich der Katheterinsertionstiefen (CT)	81

10 Danksagung

Als erstes möchte ich Herrn PD Dr. med. U.W. Thomale danken für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten. Zudem danke ich ihm für die Hilfsbereitschaft, Großzügigkeit und Geduld, die er mir, trotz seiner Belastung in Klinik und Forschung, entgegenbrachte.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Peter Vajkoczy und seiner Klinik für Neurochirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, welche mir sämtliche technischen Möglichkeiten für meine Versuche zur Verfügung stellten.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Virginia Ding-Reinelt bedanken, welche mir die Durchführung der bildgebenden Untersuchungen zu jeder Tages- und Nachtzeit ermöglichte.

Dem Centrum für Anatomie der Charité – Universitätsmedizin Berlin und insbesondere Herrn Dr. Winkelmann möchte ich für die Bereitstellung der Präparate für meine Arbeit danken.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Partnerin Julia Luboeinski, die sich in der gleichen Lage wie ich befindet, mich immer wieder motiviert hat und mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit sehr behilflich war.

Zum Schluss möchte ich mich noch ganz herzlich bei meinen Eltern Ines und Andre Giese bedanken, die mir die Durchführung dieser Arbeit durch ihre Unterstützung überhaupt erst ermöglichten und mich stets zur Fertigstellung antrieben.

11 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12 Publikationsliste

1. Giese H, Hoffmann KT, Winkelmann A, Stockhammer F, Jallo GI, Thomale UW. Precision of navigated stereotactic probe implantation into the brainstem. *J Neurosurg Pediatr.* Apr;5(4):350-9.

13 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Henrik Giese, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Navigierte Sondenplatzierung in den Hirnstamm - Präzisionsanalyse anhand eines Modells und von anatomischen Präparaten selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum:

Unterschrift: