

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

Dissertation

**Hirnbiopsien mit einem gleichstromgepulsten
Neuronavigationssystem - eine Alternative zum
Goldstandard?**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Nicolas Michael Haupt

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. O. Süss
 2. Prof. Dr. med. R. Somasundaram
 3. Prof. Dr. med. T. A. Pietilä

Promoviert am: 18.11.2011

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGEN	IV
1. EINLEITUNG	1
2. FRAGESTELLUNG	4
3. MATERIAL UND METHODEN	5
3.1 Allgemeines zur Positionsbestimmung im dreidimensionalen Raum	5
3.2 Das gleichstromgepulste elektromagnetische Navigationssystem	8
3.2.1 Systembeschreibung	8
3.2.2 Die PC-Workstation	10
3.2.3 Elektromagnetische Positionsmessung	10
3.2.4 Sensoren	11
3.2.5 Zeigeinstrument / Pointer / Stylus	11
3.2.6 Komponenten der Fiducial-Marker	13
3.2.7 Der Biopsieadapter	14
3.3 Präoperativer Untersuchungsablauf	15
3.3.1 Bildgebungsauswahl	16
3.3.2 Patientenvorbereitung	17
3.3.3 Erstellen und Übertragen des Bilddatensatzes	18
3.3.4 Bearbeiten der Bilddaten und Erstellen des Navigationsplans	20
3.3.5 Bestimmung des Zielpunktes, Planung der Trajektorie	22
3.4 Intraoperativer Untersuchungsablauf	23
3.4.1 Einrichten und Inbetriebnahme des Systems im Operationssaal	23
3.4.2 Erstellen des virtuellen Bedienfeldes	24
3.4.3 Registrierung der Bilddaten	25
3.4.4 Kontrolle der Applikationsgenauigkeit	27
3.4.4.1 Bilddaten	28
3.4.4.2 Systemgenauigkeit	28
3.4.4.3 Registrierungsgenauigkeit	29
3.4.5 Beginn der navigierten Biopsien	31
3.4.6 Die navigierten Biopsien - Operationsablauf	31
3.4.7 Histologische Aufbereitung des Materials	33
3.5 Statistische Auswertung	34
4. KLINISCHE ANWENDUNG UND ERGEBNISSE	35
4.1 Patientenkollektiv	35

Inhaltsverzeichnis	II
4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	36
4.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung	37
4.1.3 Lokalisation der Raumforderungen und Diagnosen	38
4.2 Fallbeispiele der navigations-geführten Biopsie	39
4.2.1 Navigationsgeführte Biopsie Nr.: 302429546	39
4.2.2 Navigationsgeführte Biopsie Nr.: 0302173602	42
4.3 Ergebnisse	45
4.3.1 Bildgebung und Fiducials	45
4.3.2 Bilddatenregistrierung	46
4.3.3 Größe und Tiefe der Tumoren	50
4.3.4 Diagnoserfolg in Abhängigkeit von Tumorgröße und Tumortiefe	54
4.3.5 Diagnoserfolg in Abhängigkeit von der Lokalisation	56
4.3.6 Diagnoserfolg in Abhängigkeit von der Art der Bildgebung	57
4.3.7 Komplikationen	57
4.4 Der Diagnoseerfolg von stereotaktische Biopsien der Jahre 1999 bis 2009	57
5. DISKUSSION	65
5.1 Geschichtliches	65
5.2 Die verschiedenen Navigationssysteme	68
5.2.1 Mechanische / gelenkarmbasierte Systeme	69
5.2.2 Ultraschallbasierte Systeme	70
5.2.3 Aktive optische Systeme	71
5.2.4 Passiv optische Systeme	72
5.2.5 Elektromagnetische Systeme	73
5.3 Navigierte Hirnbiopsien mit dem gleichstromgepulsten Navigationssystem und ihr Vergleich mit dem Goldstandard, der stereotaktischen Hirnbiopsie der Jahre 1999 bis 2009	77
5.4 Fehlerquellen und Probleme	84
5.5 Komplikationen	89
6. ZUSAMMENFASSUNG	91
7. LITERATURVERZEICHNIS	95
8. ANHANG	112
8.1 Abbildungen	112
8.2 Tabellen	118
8.3 Patienteninformation	119
8.4 Patienteneinverständniserklärung	121

8.5 Erklärung zum Datenschutz	122
9. DANKSAGUNG	123
10. LEBENSLAUF	124
11. ERKLÄRUNG	125

Abkürzungen

(1)H-CSI-Spektroskopie	Protonen- chemical-shift imaging-Spektroskopie
(1)H-MR-Spektroskopie/ (1)H-MRS	Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie
(18-)FDG	18-Fluorodeoxyglucose
3D	3-dimensional
3D MP RAGE	3- dimensional magnetisation prepared rapid gradient echo
AC	Alternate current
AG	Aktiengesellschaft
ca.	zirka
CANS Navigator	Computer Assisted Surgical Navigation System Navigator
CCD	Charge-coupled Device
CD	Compact Disc
cm	Zentimeter
CPU	Central Processing Unit
CT	Computertomographie
CUSA	Cavitron Ultrasonic Aspirator
DC	Direct current
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DVD	Digital Versatile Disc
E.N.S.	Elektromagnetisches Navigationssystem
etc.	et cetera
FLE	Fiducial localization error

FoV	Field of view
FRE	Fiducial registration error
GHz	Gigahertz
GPS	Global Positioning System
HF-Geräte	Hochfrequenzgeräte
HUD	Head up display
IBM	International Business Machines Corporation
IMA	International Multimedia Association
Inc.	Incorporated
LED	Light emitting diode
mm	Millimeter
MRI	magnetic-resonance-imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
PET-CT	Positron emission tomography - computed tomography
RMS / rms	root-mean-square
RMSE	root mean square error
sec	Sekunden
SPSS	Statistical Program for Social Sciences
TRE	Target registration error
VK	Virtual Keypad

1. Einleitung

Mit Einführung der Anästhesie am 16. Oktober 1846 durch John Warren in Boston [82] sowie der Asepsis durch Ignaz Philipp Semmelweis [24; 42] beziehungsweise Joseph Lister [117] in die Chirurgie begann auch die moderne Neurochirurgie.

Mit der Entstehung der modernen Neurochirurgie ergab sich für den Operateur die Herausforderung, das Operationstrauma bei intrakraniellen Eingriffen gering zu halten und somit die Zerstörung neuronalen Gewebes und intrakranieller Gefäße zu minimieren oder zu umgehen.

Insbesondere bei Läsionen in tiefer gelegenen Hirnarealen oder bei Affektion eloquenter Areale ist eine exakte Lokalisation mit genauer Identifikation des Ziels und der umgebenden Strukturen zur Planung des optimalen Zugangsweges für ein schonendes und funktionserhaltendes Verfahren erforderlich.

In den Anfängen der modernen Neurochirurgie bestand die Orientierung für die Zugangswege und den Eingriff in einer genauen neurologischen Untersuchung unter zu Hilfenahme von anatomischen Atlanten.

So unternahm Paul Broca im Jahre 1871 die erste Kraniotomie basierend auf der Untersuchung neurologischer Symptome [158]. Mit Entdeckung der Röntgenstrahlung [138] war es möglich, pathologische Prozesse im Gehirn durch indirekte Zeichen, wie beispielsweise der Seitverlagerung des verkalkten Corpus pinealis, zu ermitteln.

Mit weiteren kontrastierenden Methoden, wie der Pneumencephalographie [31], der Iodoventrikulographie [151] und der cerebralen Angiographie [107] konnte man intrakranielle Prozesse genauer darstellen. Anhand von Gefäßverlagerungen, irregulären Gefäßdarstellungen oder Ventrikelkompressionen konnte man auf die Lokalisation eines Prozesses, wie beispielsweise einen Tumor schließen.

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts begann C. Dittmar mit Hilfe eines mechanischen Apparates in Tierversuchen tiefer liegende intrakranielle Strukturen zu erreichen [35]. In engem zeitlichen Zusammenhang gelang es erstmals A. Mussen mit einer ähnlichen Vorrichtung erfolgreiche einen Eingriff am menschlichen Gehirn vorzunehmen [118].

Ihnen folgten weitere Arbeitsgruppen, die erste Untersuchungen und Arbeiten mit ähnlich konstruierten Geräten durchführten [5; 189]

Sir V. Horsley sowie R.H. Clarke arbeiteten mit einem System, von ihnen noch „Horsley-Clark-Apparat“ genannt, mit welchem sie vornehmlich an Versuchen mit Rhesusaffen rahmengeführt gezielt Nadeln intrakraniell einbringen konnten auf der Grundlage eines vorher an anatomischen Schnitten erarbeiteten dreidimensionalen Koordinatensystems.

Den heute bekannten Begriff der „Stereotaxie“ („stereo“ = griech. „fest, räumlich, körperlich“; „taxatio“= lat. „Schätzung“, „taxis“ = griech. „festsetzen, fixieren“) prägten 1947 Spiegel und Wycis [56].

Mit der Weiterentwicklung diagnostischer Verfahren wie der Schnittbildtechnologie, wie CT [79] und MRT [95; 99], in Zusammenhang mit leistungsfähigen Computersystemen ergab sich die Möglichkeit einer immer exakteren Darstellung intrakranieller Strukturen insbesondere in dreidimensionaler Form.

Mitte der achtziger Jahre entstanden aus der Kombination der weiterentwickelten Schnittbildverfahren mit der modernen Stereotaxie die ersten Neuronavigationssysteme [98; 134; 174].

Die Neuronavigation („navigatio“= lat. „Schiffahrt, Fahrgelegenheit“; „navigo“= lat. „das Schiff treibend, segeln, befahren“) basiert auf einem Prinzip, welches mit dem allgemein bekannten Global Positioning System, dem „GPS“, verwandt ist.

Beim GPS erfolgt eine Positionsbestimmung und Navigation auf der Erde und in der Luft durch den Empfang von Satellitensignalen und Signalen von Pseudoliten, welche terrestrische Sender sind.

In der Neuronavigation werden Orientierungspunkte eines präoperativ gefertigten 3D-Bilddatensatz mit denen am Patienten bis zur Deckungsgleichheit in Übereinstimmung gebracht. Diese Orientierungspunkte sind künstlich am Patienten angebrachte

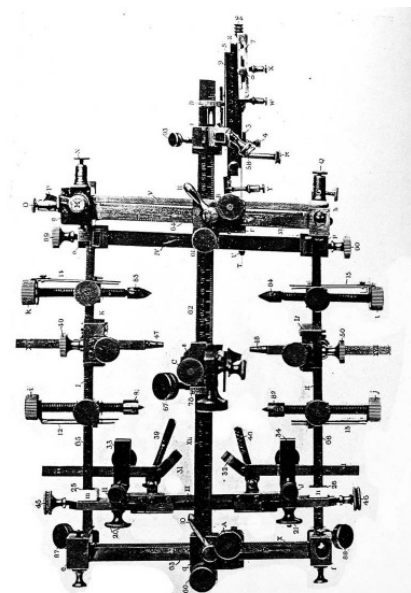


Abbildung 1.1: Stereotactic Apparatus von Sir V. Horsley und R.H. Clark aus dem Jahr 1906.

Landmarken, als Fiducials bezeichnet, welche entweder invasiv als Knochenmarker eingeschraubt [103] oder auf der Kopfhaut als Oberflächenmarker [4] befestigt werden. Zudem werden auch anatomische Landmarken genutzt wie beispielsweise Tragus oder Augenwinkel.

Bei erfolgreicher Übereinstimmung ist eine intraoperative Registrierung von Instrumenten sowie intrakraniellen Strukturen möglich. Diese Registrierung der Position kann durch sonographische [10; 11; 131; 134], mechanische [58; 173; 174], optische [54; 61; 65; 67; 136; 140; 188] oder elektromagnetische Verfahren [85; 187] erfolgen.

Die Einsatzgebiete der Neuronavigation sind heutzutage vielfältig.

Als primäres Einsatzgebiet und aus der Stereotaxie weiterentwickelt ist an dieser Stelle sicherlich die Bestimmung des Zielpunktes und des Zugangsweges zu nennen. Zur Hauptindikation des Einsatzes der Neuronavigation zählen dabei vornehmlich kleine, subkortikal gelegene Läsionen wie cerebrale Metastasen und Gefäßanomalien [67; 109; 136; 140].

Im Besonderen sind hier die navigationsgestützten Biopsien zu nennen.

Als ursprüngliches Gebiet der rahmenbasierten Stereotaxie konnte bereits 1999 durch Barnett et al. [12] in einer Studie mit 200 navigierten Biopsien eine Diagnoserate von 96,3% erreicht werden.

Eine Vergleichbarkeit der navigierten Biopsien zu rahmenbasiert stereotaktischen bei supratentoriellen Läsionen konnten auch weitere Autoren aufzeigen [129; 183].

In einer Studie aus dem Jahre 2002 zur Aufenthaltszeit der Patienten auf der Intensivstation sowie zum generellen stationären Aufenthalt zeigten Doward et al. [39] signifikant verkürzte Zeiten bei navigierten Biopsien im Vergleich zu den rahmenbasierten stereotaktischen Biopsien, wobei diese weiterhin den Goldstandard darstellen.

Ziel der Arbeit ist die Bestimmung der Diagnosegenauigkeit bei Hirnbiopsien unter Nutzung eines gleichstromgepulsten elektromagnetischen Neuronavigationssystems. Das System wurde in Kooperation mit der Industrie durch die Klinik für Neurochirurgie der Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin und dem Institut für Informatik der Freien Universität Berlin entwickelt.

2. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, folgende Fragen zu beantworten:

1. Wie sind die klinische Einsetzbarkeit und die intraoperative Handhabung eines elektromagnetischen, gleichstromgepulsten Navigationssystems zur Durchführung einer navigationsgeführten Hirnbiopsie zu beurteilen?
 - gibt es Verfahrensunterschiede zur herkömmlichen rahmenbasierten Biopsie?
 - gibt es Unterschiede in der Indikationsstellung?
 - wo liegen die technischen Probleme eines elektromagnetischen Navigationsverfahrens?
 - wo sind die potentiellen Vor- und Nachteile eines gleichstromgepulsten Navigationssystems?

2. Wie hoch ist die Diagnosesicherheit bei der Hirnbiopsie mit einem gleichstromgepulsten Navigationssystem im Literaturvergleich zur rahmenbasierten, stereotaktischen Hirnbiopsie, entnommen aus den Veröffentlichungen der Jahre 1999 bis 2009?

3. Material und Methoden

3.1 Allgemeines zur Positionsbestimmung im dreidimensionalen Raum

Die Neuronavigation („navigatio“= lat. „Schiffahrt, Fahrgelegenheit“; „navigo“= lat. „das Schiff treibend, segeln, befahren“) basiert auf einem Prinzip, die dem allgemein bekannten Global Positioning System (GPS) verwandt ist.

Beim GPS erfolgt eine Positionsbestimmung und Navigation auf der Erde und in der Luft durch den Empfang von Satellitensignalen und Signalen von Pseudoliten, welches terrestrische Sender sind. Ursprünglich vom US-amerikanischen Militär mit der Bezeichnung NAVSTAR-GPS entwickelt und am 17. Juli 1995 mit 24 Satelliten in Betrieb genommen, dient es heute mit 32 aktiven Satelliten überwiegend im zivilen Bereich zur Positionsbestimmung z.B. für ein Flugzeug. Hierbei enthält das Flugzeug selber einen GPS-Empfänger. Nach Verarbeitung des empfangenen Signals durch die Navigationssoftware in einem Bord-Navigationscomputer kann die aktuelle Position sowie die erforderliche Route zum Erreichen eines Zielpunktes durch permanenten Abgleich zwischen aktueller und gewünschter Zielposition errechnet und angezeigt werden [84]. Die hierbei verwendeten Signale sind elektromagnetische Wellen mit einer Frequenz von 1575,42 MHz und einem verschlüsselbaren Signal mit einer Frequenz von 1227,60 MHz.

Die Neuronavigation hat eine optimale Orientierung im Operationssitus durch die permanente Positionsbestimmung eines Zeige- oder Arbeitsinstrumentes und dessen Darstellung im präoperativ erhobenen Bilddatensatz zum Ziel. Hierbei erfolgt ein sogenanntes Punkt-zu-Punkt-Matching zwischen identischen Punkten am Patienten und den von ihm präoperativ angefertigten Bilddaten über die drei Koordinaten jedes Punktes in einem kartesischen Koordinatensystem. Diese Orientierungspunkte können anatomische Landmarken und/oder künstlich am Patienten angebrachte Markierungen, so genannte Fiducials sein, welche entweder invasiv als Knochenmarker eingeschraubt [103] oder auf der Kopfhaut als Oberflächenmarker [4] befestigt werden. Unter Berücksichtigung von Verschiebung (Translation), Stauchung (Skalierung) und Rotation

kann vom Navigationscomputer eine Transformationsmatrix errechnet werden, wodurch jedem Punkt im physikalischen Raum durch Interpolation die Position seines korrespondierenden Punktes im virtuellen Raum zugeordnet wird.

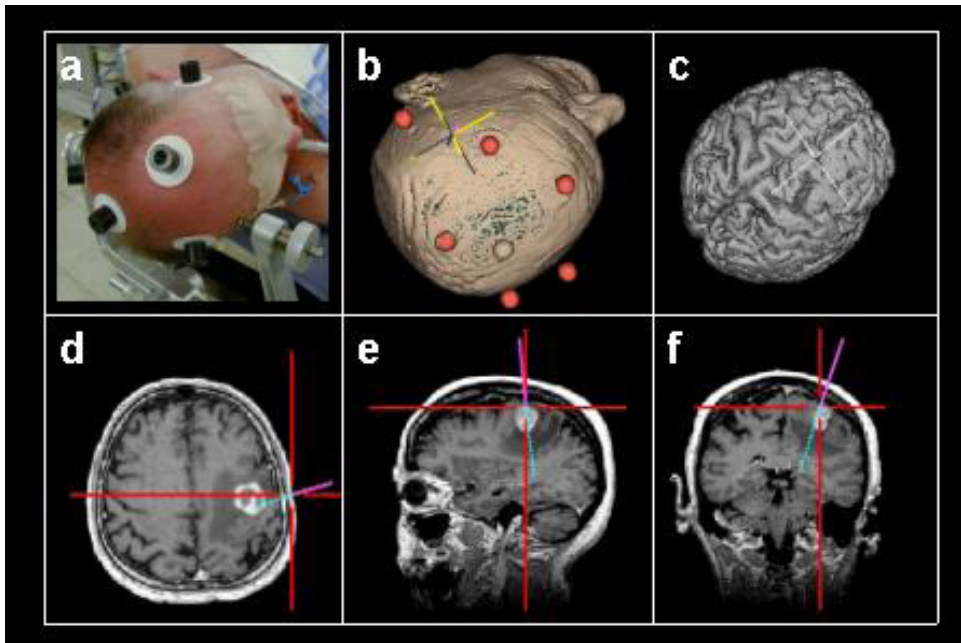


Abbildung 3.1: (a) fixierter Patientenkopf, (b) 3D-Hautansicht mit Markerpositionen, (c) isolierte Kortexansicht mit Zielpunkt-darstellung, (d-f) Schnittbildansichten. Mit Hilfe der Transformationsmatrix erfolgt ein Punkt-zu-Punkt-Matching und Echtzeitdarstellung der Pointer-Position (Fadenkreuz).

Das Navigationssystem gibt dabei Auskunft, wie exakt die Näherung der Deckungsgleichheit erfolgte. Die Ergebnisgenauigkeit wird in dem oft zitierten RMS-Wert, dem „root-mean-square“-Fehler, dargestellt. Bei erfolgreichem Matching ist eine intraoperative Registrierung von Instrumenten sowie intrakraniellen Strukturen in Echtzeit möglich. Diese Registrierung der Position kann durch sonographische [10; 11; 131; 134], mechanische [58; 173; 174], optische [54; 61; 65; 67; 136; 140; 188] oder elektromagnetische Verfahren [85; 187] erfolgen.

Elektromagnetische Systeme beruhen auf der Intensitätsmessung von Induktionsströmen in Sensorspulen innerhalb eines homogenen Magnetfeldes, welches durch einen Generator erzeugt wird.

Bei der Erzeugung von drei orthogonalen Magnetfeldern unter Messung jedes einzelnen Feldes in jeweils drei Sensorspulen pro Feld errechnet sich somit aus neun Messwerten die Winkellage des jeweiligen Sensors.

Man unterscheidet weiterhin Systeme auf der Basis von Wechselstrom (AC = alternate current) von den Systemen auf der Basis von Gleichstrom (DC = direct current). Um die Störanfälligkeit dieser Systeme gegenüber ferromagnetischen Operationsinstrumenten zu mindern, gibt es als Weiterentwicklung Systeme, welche auf gepulstem Gleichstrom basieren [109; 160].

3.2 Das gleichstromgepulste elektromagnetische Navigationssystem

3.2.1 Systembeschreibung

Das in dieser Studie verwendete Neuronavigationssystem, welches zum Zeitpunkt der Studie unter dem Handelsnamen Acciss II™ (Schaerer Mayfield Technologies) kommerziell vertrieben wurde, nutzt zur Positionsbestimmung elektromagnetische Gleichstromfelder in einer gepulsten Taktfrequenz von 356 Hz. Hierbei wird die Änderung der Feldstärke durch eine Folge von Gleichstromfeldern mit verschiedener Intensität und Orientierung gemessen.

Auf der allgemeinen Grundlage der elektromagnetischen Systeme werden in sensortragenden Instrumenten Induktionsströme generiert mit deren Hilfe die räumliche Orientierung erfolgt. Vorteilhaft im Vergleich zu den Wechselstromfeldern ist, dass induzierte Störfelder

anderer ferromagnetischer Objekte der Umgebung nach einem materialspezifischen Zeitintervall abklingen und zum Ende des Impulses nicht mehr nachweisbar sind.

Daraus resultierend erfolgt die sensorbasierte Positionsmessung am jeweiligen Impulsende womit eine unverfälschte Positionsbestimmung möglich ist (Abb. 3.3).

Eine zuverlässige Anwendung in Gegenwart von Aluminium, Titan oder hochlegierten Stählen, die in der heutigen operativen Medizin Anwendung finden, kann somit gewährleistet werden.



Abb.3.2: Basisstation des gleichstromgepulsten elektromagnetischen Neuronavigationssystems.

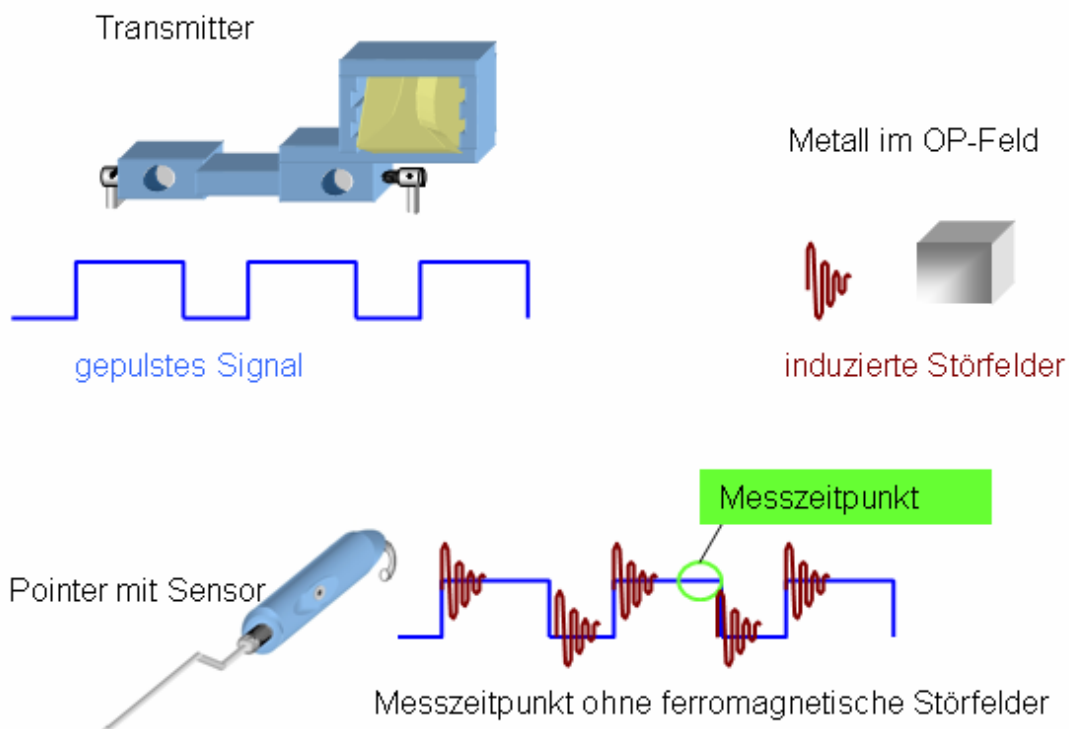


Abb. 3.3: Messprinzip eines gleichstromgepulsten Navigationsverfahrens. Das Magnetfeld induziert bei ferromagnetischen Materialien einen Störimpuls, welcher nach einer materialspezifischen Zeit abklingt. Die eigentliche Messung geschieht störungsfrei zum Ende des Impulses.

Die Basisversion des gleichstromgepulsten Navigationssystems beinhaltet:

- eine PC-Workstation (Betriebssystem Windows XP Professional)
- einen Signalgeber (Transmitter) zur Generierung der gleichstrom-gepulsten Signale
- ein Zeigeinstrument (Pointer) mit integrierter Sensorspule (Sensor)
- eine Navigationssoftware (Version 1.7- 1.9)
- Fiducialmarker für MRT- und CT-Datensätze mit zugehörigen Klebepads

Die Systemkomponenten sind auf einem mobilen Transportturm untergebracht (Abbildung 3.2).

3.2.2 Die PC-Workstation

Die PC-Workstation beinhaltet eine Intel Pentium IV CPU mit einer Prozessorgeschwindigkeit von 2,0 GHz, einen Arbeitsspeicher von 2 Gigabyte, eine Festplatte von 60 Gigabyte sowie eine Grafikkarte mit digitaler Schnittstelle und einen 19“ LCD Monitor.

Basierend auf dem Betriebssystem MS Windows XP Professional verfügt die Systemsoftware über eine eigene Benutzeroberfläche.

Zur Datenübertragung besitzt die Workstation ein Laufwerk für Magneto-Optical-Discs (MOD), ein Laufwerk für optische Datenträger (CD/DVD) sowie ein 3½“ Disketten-Laufwerk.

Zum Anschluss an ein Datennetzwerk steht eine RJ-45 Schnittstelle sowie eine Videoschnittstelle zum Bildexport zur Verfügung.

Zur Eingabe besitzt das System eine Tastatur sowie einen Trackball.

3.2.3 Elektromagnetische Positionsmessung

Bei der elektromagnetischen Positionsmessung erfasst der im Zeigeinstrument integrierte Sensor die vom Transmitter gepulsten Signale. Mittels der Digitalisierungssoftware wird das analoge Sensorsignal an die PC-Workstation weiter gegeben und simultan der Transmitter gesteuert.

Der Transmitter (miniBIRD[®] 800 mid-range Transmitter, Ascension Technology Corporation, Burlington, VT, USA) ist an der Kopfhalterung des OP-Tisches angebracht und über ein Kabel mit dem Navigationssystem verbunden.

Das von ihm ausgesandte gepulste Magnetfeld definiert den Arbeitsbereich einer Sphäre von zirka einem Meter Radius. Durch ein mit Hilfe der Navigationssoftware definiertes Koordinatensystem wird die Position des sensorbestückten Pointers ermittelt.

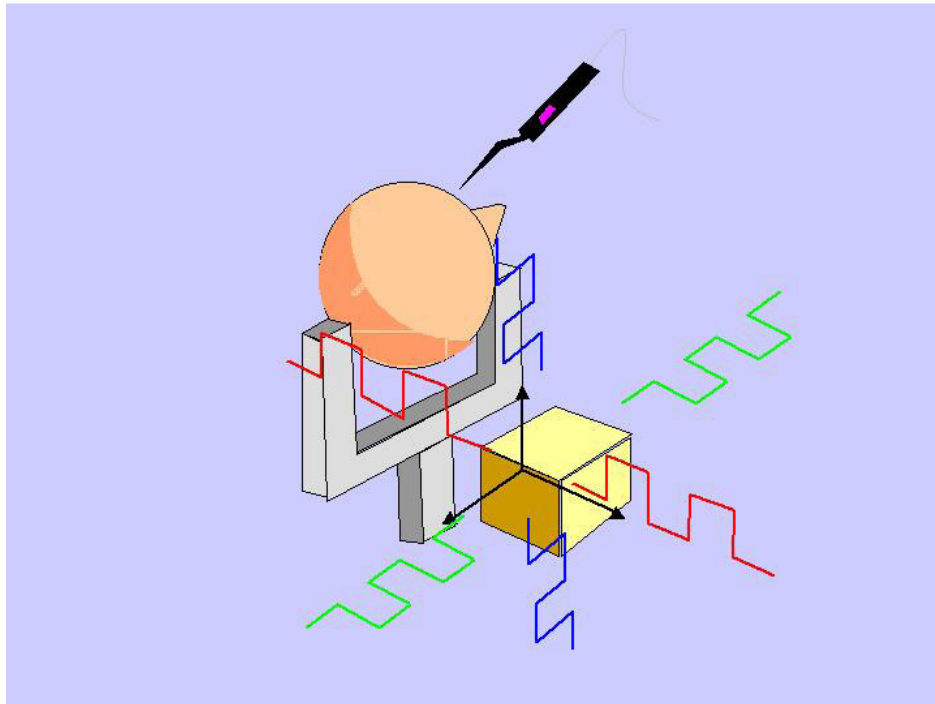


Abbildung 3.4: Der elektromagnetische Transmitter erzeugt ein Magnetfeld zur Definition des Koordinatensystems für die sensorbasierte Positionsbestimmung.

3.2.4 Sensoren

Die Sensoren zur Positionsregistrierung sind in verschiedenen Instrumenten, wie dem Zeigeeinstrument oder den Biopsieinstrumenten, integriert.

Diese haben eine Größe von 8 x 8 x 12 mm. Sie ermöglichen eine Positionsbestimmung des Instrumentes in sechs Freiheitsgraden.

3.2.5 Zeigeeinstrument / Pointer / Stylus

Das Grundinstrument der elektromagnetischen Neuronavigation ist der Pointer, auch als Stylus bezeichnet. Über ein Kabel mit dem Gerät verbunden, befindet sich in seinem Handgriff ein Sensor zur Positionsbestimmung. Eine ebenfalls im Handgriff integrierte Funktionstaste erlaubt die Systemsteuerung.

Unter Bestückung verschiedener Instrumente, wie Saugeransätze und Biopsieinstrumente, ist ein intraoperativer Instrumentenwechsel jederzeit möglich.

Eine maximale Lagerungs- und Einsatzzeit bis zur erneuten Kalibrierung sichert eine hohe Genauigkeit. Bei Inbetriebnahme des jeweiligen Instrumentes erhält der Operateur vom System die Information der noch verbleibenden, möglichen Einsatzzeit. Bei Überschreitung sperrt das System das Instrument bis zur erneuten Kalibrierung.

Hierbei wird am Transmitter ein Kalibrierungsaufsatz mit konischer Vertiefung angebracht. Die Stylusspitze wird in der konischen Vertiefung eingesetzt. Durch Drücken der Funktionstaste am Stylus aktiviert man die Kalibrierung.

Nach 20 Sekunden unter Bewegen des Stylus im Kalibrierungsansatz ist der Prozess abgeschlossen. Die hierbei ermittelten Messdaten werden zur späteren Einsicht im System hinterlegt.

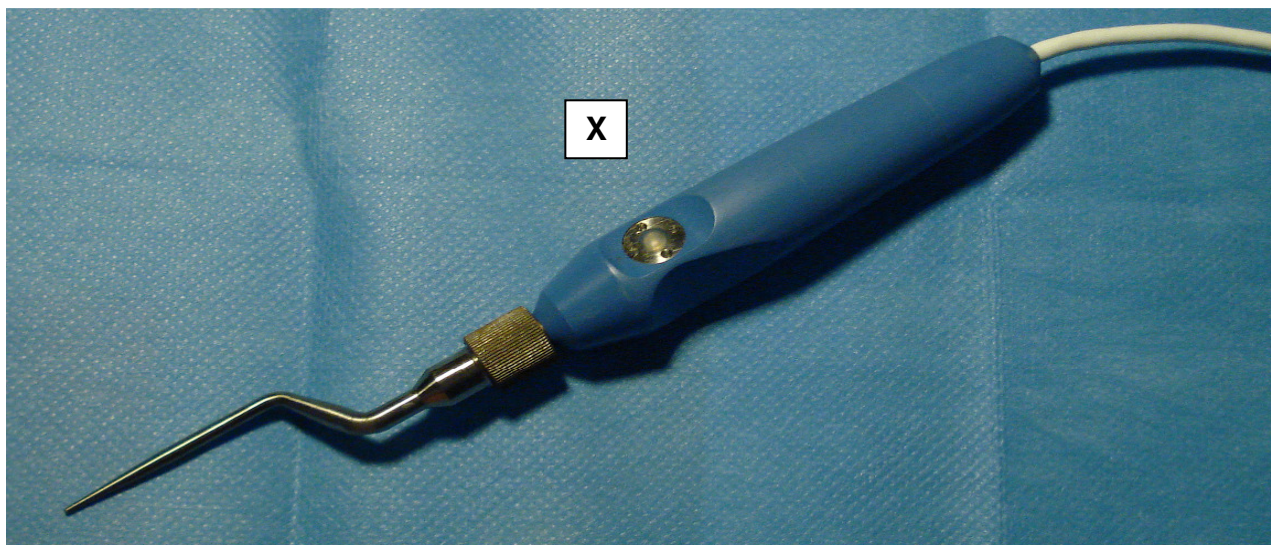


Abbildung 3.5: Der Navigationsstylus ist über ein Kabel mit dem System verbunden. Mit der Funktionstaste (X) ist die Steuerung und Auswahlbestätigung möglich.

3.2.6 Komponenten der Fiducial-Marker

Zur präoperativen Bildgebung sowie intraoperativen Referenzierung des Bilddatensatzes kann das Navigationssystem sowohl anatomische als auch artifizielle Landmarken nutzen.

Die artifiziellen Landmarken, auch als Fiducials bezeichnet, setzen sich aus zwei Komponenten zusammen. Zur Befestigung am Patienten dient ein Klebepad mit einem Druckknopf-Sockel zur Anbringung des Fiducials für die entsprechende Bildgebung. Die Fiducials sind aus einem Material gefertigt, welches sich in der CT- und MRT-Bildgebung als hyperdens beziehungsweise hyperintens abbilden (CT-Fiducial: kompakter Kunststoff; MRT-Fiducial: ölige Flüssigkeit).

Intraoperativ werden Fiducials mit konischer Vertiefung genutzt, deren Zentrum den Mittelpunkt der bildgebenden Fiducials darstellt.

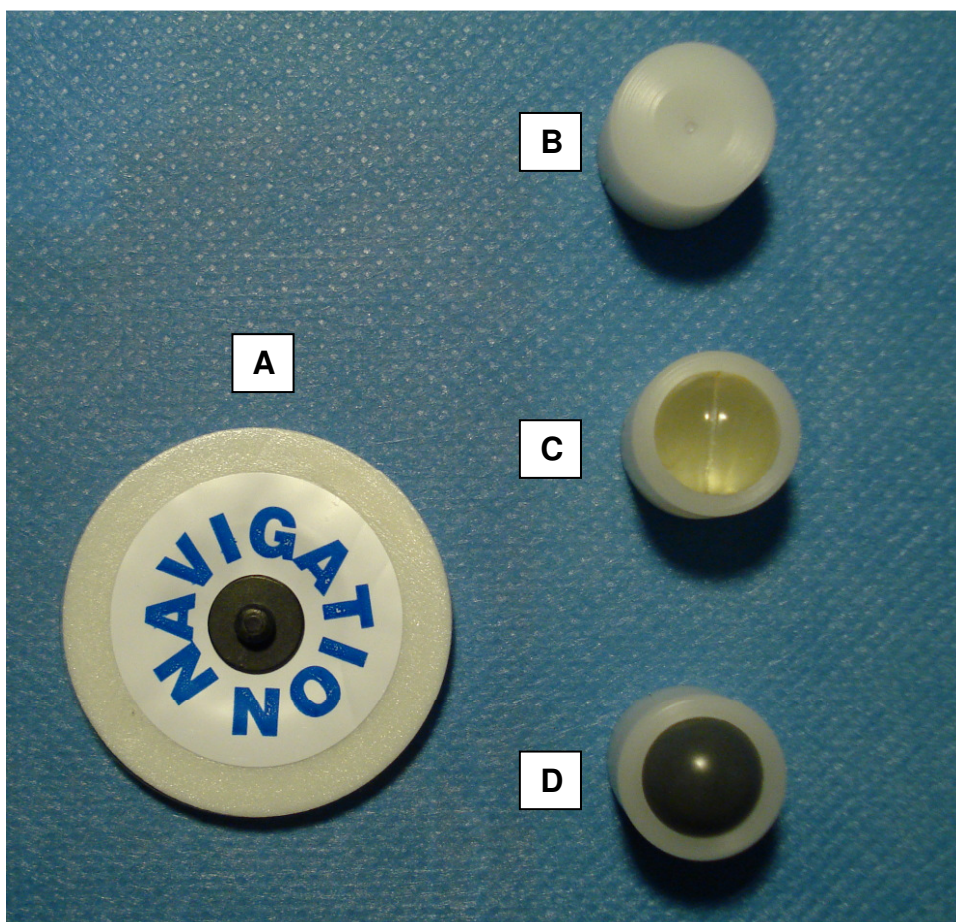


Abbildung 3.6: (A) Klebepad mit Kunststoffsockel, (B) Einmesshilfe mit zentral-konischer Vertiefung, (C) MRT-Fiducialmarker, (D) CT-Fiducialmarker

3.2.7 Der Biopsieadapter

Der aus einer Titan-Aluminium-Vanadium-Legierung (Ti6Al4V) bestehende Biopsieadapter setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen (siehe Abbildung 3.7):

1. einem **modifizierten Navigationsstylus**, welcher statt der Einmess-Spitze von 0,15 mm in einem stumpfen Ende mit einem Außendurchmesser von 4,5 mm ausläuft und in seiner Gesamtlänge kürzer als der zum Einmessen verwendete Stylus ist
2. einem **Halter**, welcher einerseits am patientenzugewandten Ende des modifizierten Stylus mit einer Schraube befestigt wird und andererseits die Biopsiehülse aufnimmt und diese durch eine Rändelschraube fixiert
3. **Biopsiehülsen** mit jeweils einem sich verjüngenden Endstück zur Führung von 1,7 mm und 2,5 mm starken Biopsie-Nadeln bzw. -Zangen, wobei diese ebenfalls durch eine geeignete Rändelschraube fixiert werden können
4. einer für beide Biopsiehülsen geeigneten **Kalotte**, welche an der patientenzugewandten Seite der Hülse angebracht wird und dem direkten Aufsetzen auf der Bohrlochtrepanation dient.

Im Biopsie-Modus wird die Position des modifizierten Stylus vom System erkannt und durch dieses mittels einer Umrechnungsmatrix die Trajektorie durch den Mittelpunkt des Biosieadapters gelegt. Die Längsachse der verwendeten Biopsie-Nadel beziehungsweise -Zange befindet sich somit in direkter Verlängerung zur Trajektorie.

Durch das interaktive System ist es dem Operateur möglich, intraoperativ eine neue Trajektorie zu wählen welche entsprechend auf den Biopsieadapter projiziert wird.

Somit werden Serienbiopsien nicht nur entlang einer Trajektorie sondern in einem ausgewählten Volumen ermöglicht.

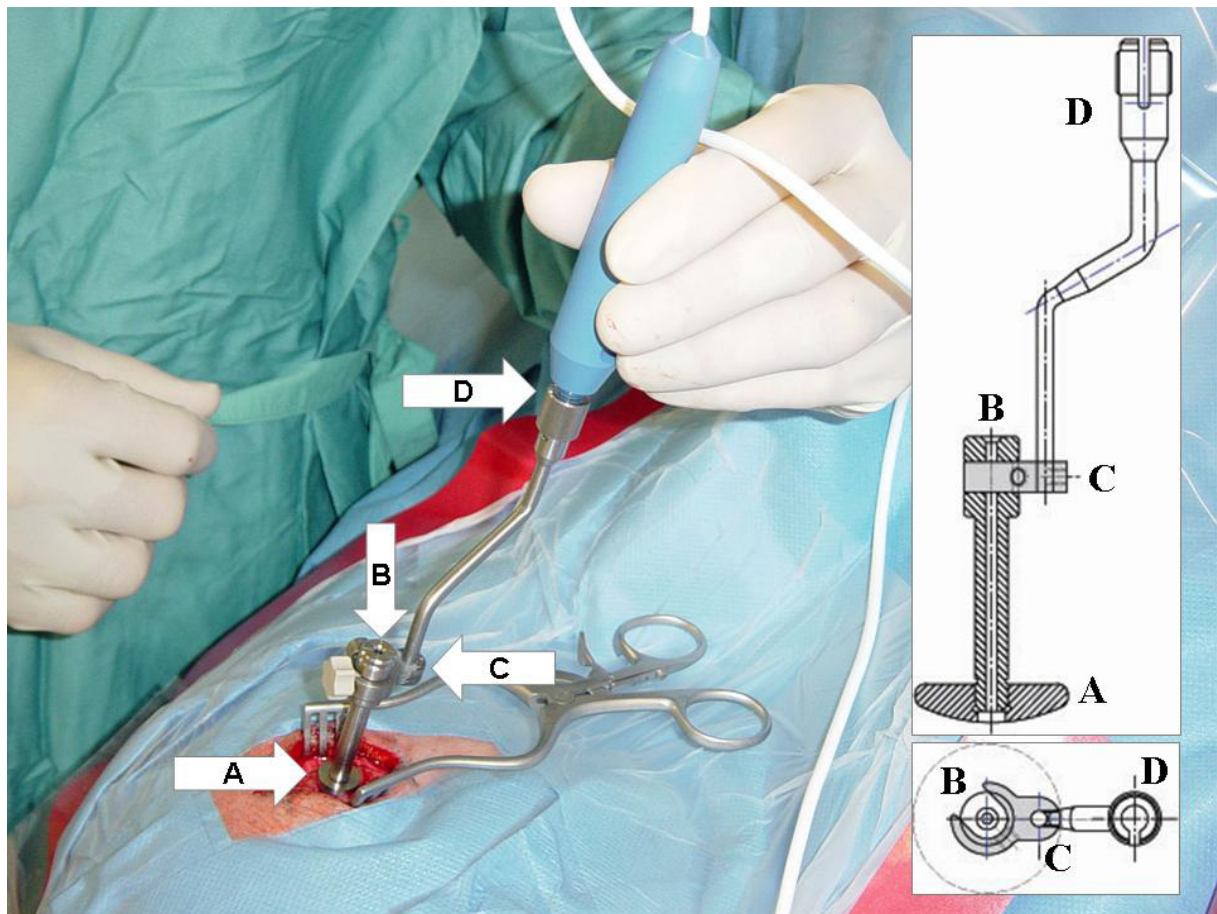


Abbildung 3.7:

Mittels einer abgerundeten Kalotte (A) wird die Biopsiehülse (B) auf der Trepanation aufgesetzt. Die Biopsiehülse ist hierbei durch einen Halter (C) an einem modifizierten Stylus (D) befestigt.

3.3 Präoperativer Untersuchungsablauf

Der präoperative Untersuchungsablauf unterteilt sich in die Abschnitte:

- Bildgebungsauswahl (MRT oder CT)
- Platzierung der Fiducial-Marker am Patientenkopf
- Bilddatensatzerstellung
- Übertragen des digitalen Bilddatensatzes auf das Navigationssystem
- Bearbeiten der Bilddaten und Erstellen des Navigationsplanes
- Zielpunktbestimmung bzw. Trajektorienplanung

3.3.1 Bildgebungsauswahl

Grundlage der intraoperativen Neuronavigation ist der präoperativ gefertigte kraniale Bilddatensatz. Dieser wird zum einen zur Berechnung eines dreidimensionalen Schädel- und Hirnmodells benötigt, zum anderen wird er für die Darstellung der Instrumente in den orthogonalen Schnittbildern herangezogen.

Einerseits hängt die Wahl zwischen Fertigung eines MRT- oder CT- Datensatzes von der Art des darzustellenden Gewebes ab. Andererseits tragen individuelle Kriterien wie Patientencompliance, Kontrastmittel-Unverträglichkeiten oder Implantate zur Entscheidung bei.

Folgenden Vor- und Nachteilen ist hierbei Rechnung zu tragen (Tab. 3.1):

Magnetresonanztomographie	Computertomographie
<p>I. Vorteile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sehr gute Weichteildarstellung • keine Röntgenbelastung • auch ohne Kontrastmittel zumeist gute Gewebediskriminierung <p>II. Nachteile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schlechte Knochendarstellung • lange Scanzeit • schlechte Toleranz bei Klaustrophobie <p>III. Kontraindikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ferromagnetische Implantate 	<p>I. Vorteile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sehr gute Knochendarstellung • kurze Scanzeit • auch mit metallischen Implantaten (Herzschrittmacher o.ä.) möglich <p>II. Nachteile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schlechtere Weichteildarstellung • hohe Röntgenbelastung <p>III. Kontraindikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergie gegen jodhaltige Kontrastmittel

Tabelle 3.1: Kriterien bei der Auswahl des bildgebenden Verfahrens.

3.3.2 Patientenvorbereitung

Zunächst erfolgt die Definition von Landmarken, welche sowohl in den Bilddaten als auch am Patienten sicher identifizierbar und reproduzierbar aufzufinden sind.

Bei den oben beschriebenen artifiziellen Landmarken werden die Klebepads vor der Erstellung des Bilddatensatzes am sorgfältig vorbereiteten Patientenkopf angebracht. Da es möglich ist, die Fiducials des Zwei-Komponentensystems bedarfsorientiert anzubringen, können sie zur Bildgebung angesteckt und nach erfolgtem Scan entfernt werden, ohne die vorher durch die Klebepads definierte Position zu ändern. Es zeigte sich, dass eine Anzahl von 7 Fiducials ein Optimum zwischen Registrierungsgenauigkeit und Zeitaufwand zur Patientenvorbereitung darstellt. Sie werden derart angeordnet: ein Fiducial hochfrontal, einer auf der Stirn mittig, zwei Fiducial seitlich, zwei am Mastoid sowie einer in räumlicher Nähe zur der zu biopsierenden Läsion (Abbildung 3.8). Die Klebepads verbleiben bis zur Operation am Patientenkopf.



Abbildung 3.8: Anordnung der Fiducials am Patientenkopf zur optimalen Registrierung.

3.3.3 Erstellen und Übertragen des Bilddatensatzes

Der für die Navigation geeignete MRT-3D-Bilddatensatz besteht aus einer kontinuierlichen sagittalen Bildfolge einer T1 gewichteten 3D-Gradientenecho-Sequenz (3D MP RAGE, magnetisation prepared rapid gradient echo). Die in dieser Arbeit verwendeten MRT-Untersuchungen erfolgten an einem Siemens Magnetom Vision™. Zum Erhalt isotoper Voxel von 1mm Länge wurde folgendes Protokoll verwendet:

3D MP RAGE-Sequenz:

- T1 gewichtet
- mit oder ohne Kontrastmittel
- Matrix Größe: 256 x 256
- FoV: 256 mm
- TR 9,7 msec
- TE 4 msec
- FA 12°
- TI 300 msec
- TD 0 sec
- Schichtdicke: 1 mm
- Bildausrichtung: sagittal
- Untersuchungszeit: 11 min 54 sec

Tabelle 3.2: Scanprotokoll zur Erstellung eines MRT-3D Bilddatensatzes.

Die für diese Arbeit verwendeten CT-Bilddaten wurden mit einem Siemens Somatom 4Plus™ beziehungsweise einem Siemens Somatom Sensation 16™ gefertigt. Der zur Navigation verwendete CT-3D-Bilddatensatz besteht aus zusammenhängenden Schnittbildern in axialer Schichtung eines high-resolution Computertomogramm. Folgende Einstellungen wurden vorgenommen:

high-resolution Spiral-CT:

- mit oder ohne Kontrastmittel
- Matrix Größe: 512 x 512
- Pitch factor: 2
- Increment: 1mm
- 50-110 mA
- Kernel 25
- Schichtdicke: 1 mm
- Bildausrichtung: sagittal
- Untersuchungszeit: ca. 60 sec

Tabelle 3.3: Scanprotokoll zur Erstellung eines CT-3D Bilddatensatzes.

Mit Hilfe eines Datenträgers oder über das Datennetzwerk werden die Bilddaten im DICOM oder IMA-Format auf das Navigationssystem übertragen.

3.3.4 Bearbeiten der Bilddaten und Erstellen des Navigationsplans

Zunächst erfolgt die Vorbereitung der Daten, indem das System die einzelnen Schnittbilder zusammenfügt. Die Darstellung erfolgt in den korrespondierenden axialen, sagittalen und koronaren Schnittbildern (Abbildung 3.9). An diesem Punkt erfolgt zudem die Kontrolle der Patienten- und Bilddaten.

Bildstörungen und Artefakte werden ausgeblendet oder elektronisch gefiltert.

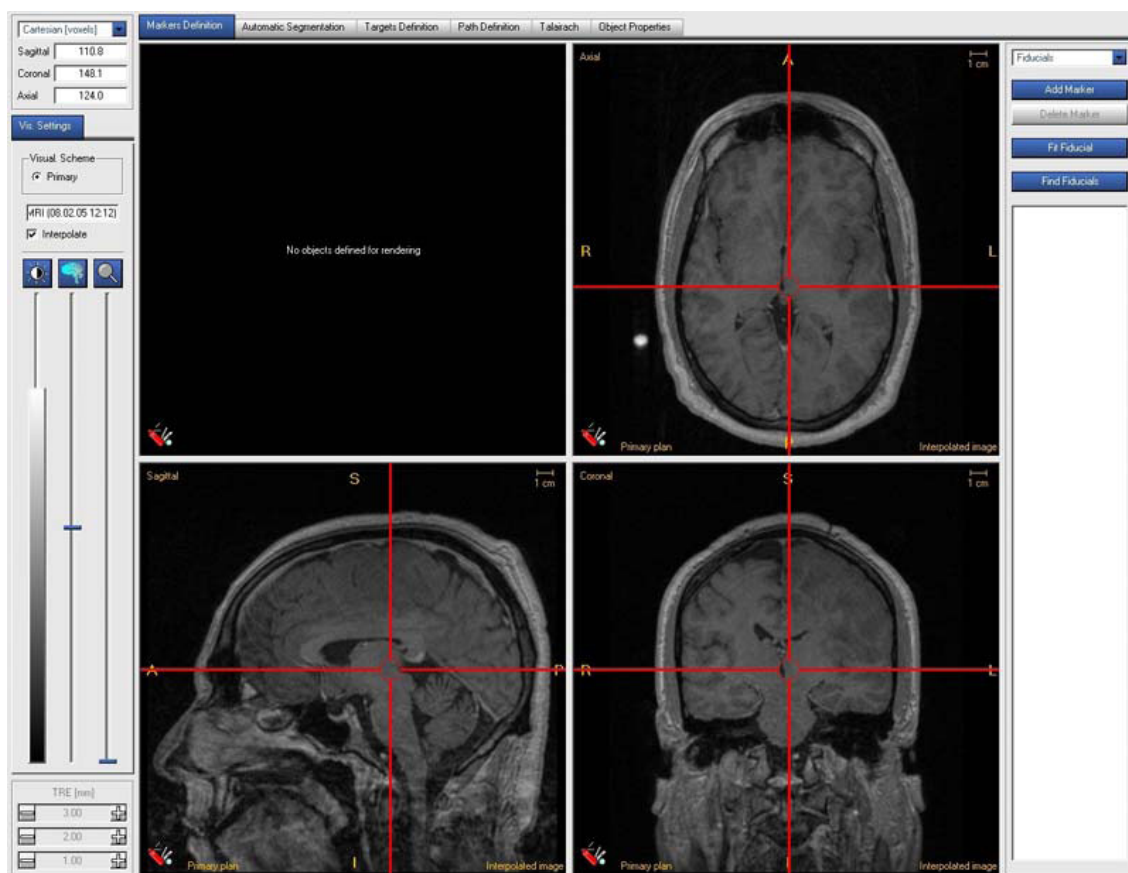


Abbildung 3.9: Screenshot der Datenvorbereitung mit orthogonalen Schnittbildern

Der Bilddatenbearbeitung schließt sich das Erstellen des Navigationsplanes an.

Die hierbei vom System benötigten Markerpositionen des präoperativen Bilddatensatzes können wahlweise automatisch registriert oder manuell markiert werden.

Nach Registrierung aller Marker gibt das System den zu erwartenden „Target registration error“ (TRE), welcher im Punkt 3.4.4.3 genauer dargestellt wird, auf der Grundlage eines

mathematischen Berechnungsmodells [50] an. Dies wird in Form von drei elliptischen Bereichen dargestellt. Die Standardabweichung des zu erwartenden TRE wird in Millimeterschritten angezeigt, wodurch der Benutzer eine Kontrollmöglichkeit einer optimalen Markerposition hat. Zur Verbesserung der Registrierungsgenauigkeit besteht die Möglichkeit, anatomische Landmarken hinzuzufügen.

Der TRE wird von der Anzahl der verwendeten Fiducials und deren geometrischer Anordnung beeinflusst [49; 50; 175].

Es können bis zu 20 artifizielle und anatomische Landmarken ausgewählt werden, wobei mindestens vier erfolgreich eingemessene Markerpositionen für eine suffiziente Bilddatenregistrierung benötigt werden.

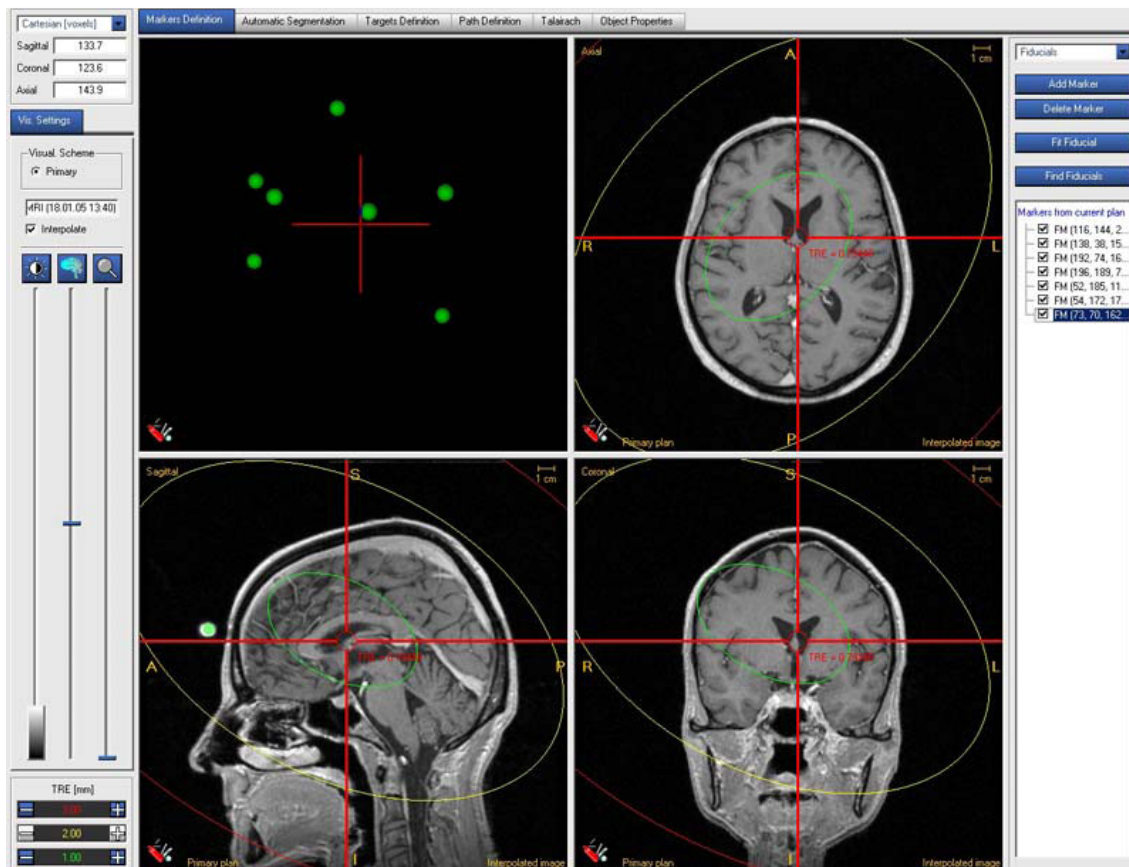


Abbildung 3.10: Screenshot der Datenvorbereitung. Das System verzeichnet die erkannten Marker und berechnet den zu erwartenden Target registration error (TRE).

Für eine dreidimensionale Modellberechnung werden vom System Gewebestrukturen, wie Hirngewebe beim MRT oder Haut und Knochen beim CT, segmentiert.

Der Anwender hat dabei Einflussmöglichkeiten auf die Segmentierungsschwelle über die üblichen Eingabegeräte.

Ist das gewünschte 3D-Modell erstellt, besteht die Option, dieses in allen Raumachsen zu wenden, wodurch die ideale Planung ermöglicht wird.

3.3.5 Bestimmung des Zielpunktes, Planung der Trajektorie

Bis zu fünf Zielpunkte, auch als Targets bezeichnet, können in der Datenvorbereitung festgelegt werden. Der Durchmesser des Zielpunktes kann hierbei variabel gewählt werden.

Zur Erstellung der Trajektorie werden der Eintrittspunkt am Kortex sowie der Zielpunkt vom Benutzer festgelegt. Vom System können derart bis zu fünf verschiedene Trajektorien dargestellt werden, welche dann zur intraoperativen Kontrolle der Ausrichtung der Instrumentarien, wie Biopsienadeln, dienen.

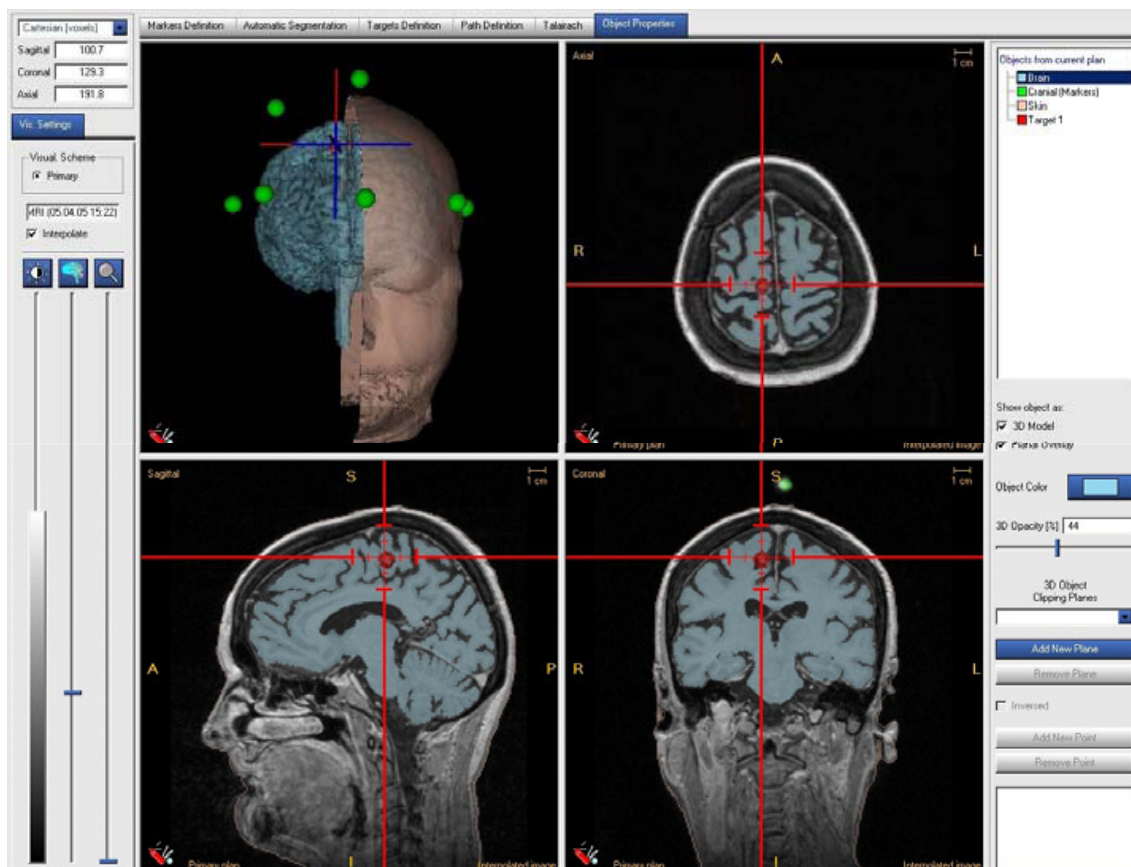


Abbildung 3.11: Datenvorbereitung mit Zielpunkt (Target 1=rot).

Durch die Segmentierung können Eigenschaften und Ansichten des 3D-Modelles, wie Transparenz, Farbe oder Schnittebene, benutzerdefiniert variiert werden (Abbildung 3.11).

3.4 Intraoperativer Untersuchungsablauf

Der intraoperative Untersuchungsablauf gliedert sich in die Schritte:

- Aktivierung des Navigationssystems im Operationssaal
- Setup von Hardware und Trackingsystem
- Festlegen des Virtuellen Bedienfeldes
- Datenregistrierung - Einmessen der Fiducials
- Kontrolle der Registrierungsgenauigkeit
- Navigation mit sterilem Stylus und sterilem Biopsieadapter
- Festlegen eines Messpunktes zur Kontrolle der Systemgenauigkeit

3.4.1 Einrichten und Inbetriebnahme des Systems im Operationssaal

Für eine optimale Ergonomie im Operationssaal erfolgt die Positionierung des Navigationssystems rechts vom Operationstisch neben dem Assistenten zur vollen Bildschirmeinsicht. Zur Linken des Operateurs findet sich zumeist das Operationsmikroskop. (Abbildung 3.12)

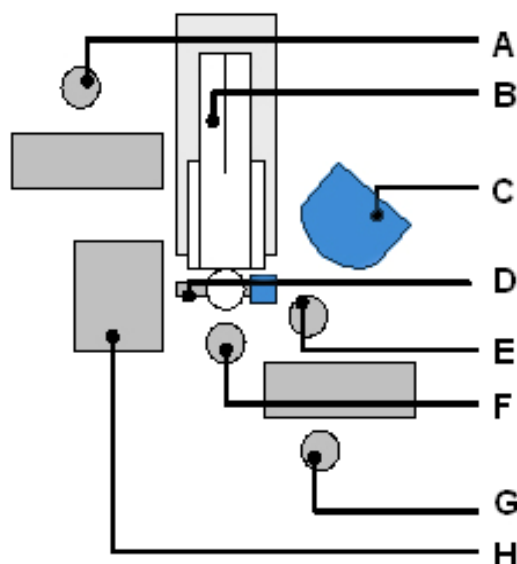


Abbildung 3.12: Positionierung im Operationssaal

- A) Anästhesist
- B) Patient
- C) E.N.S.
- D) Kopfhaltung mit Transmitter
- E) Assistent
- F) Operateur
- G) OP-Pfleger(in)
- H) Operationsmikroskop

Im Anschluss an die Patientenlagerung wird der Transmitter an der Kopfklemme befestigt. Hiernach werden der Transmitter und ein unsteriler Stylus mit dem System verbunden und das System gestartet.

3.4.2 Erstellen des virtuellen Bedienfeldes

Zur intraoperativen Bedienung des Navigationssystems definiert der Operateur ein virtuelles Bedienfeld mit Hilfe des Stylus. Mit diesem beschreibt der Operateur in unmittelbarer Nähe zum Transmitter durch drei Punkte ein Rechteck, welches den Rahmen des Bedienfeldes definiert. Bei Bewegung des Stylus in diesem Feld wird dies vom System registriert und in den Steuermodus umgeschaltet. Mittels Bildschirmkontrolle kann der Operateur hierbei seine Auswahl unter den angezeigten Menüpunkten treffen und diese durch Betätigen des Funktionsknopfes am Stylus bestätigen.

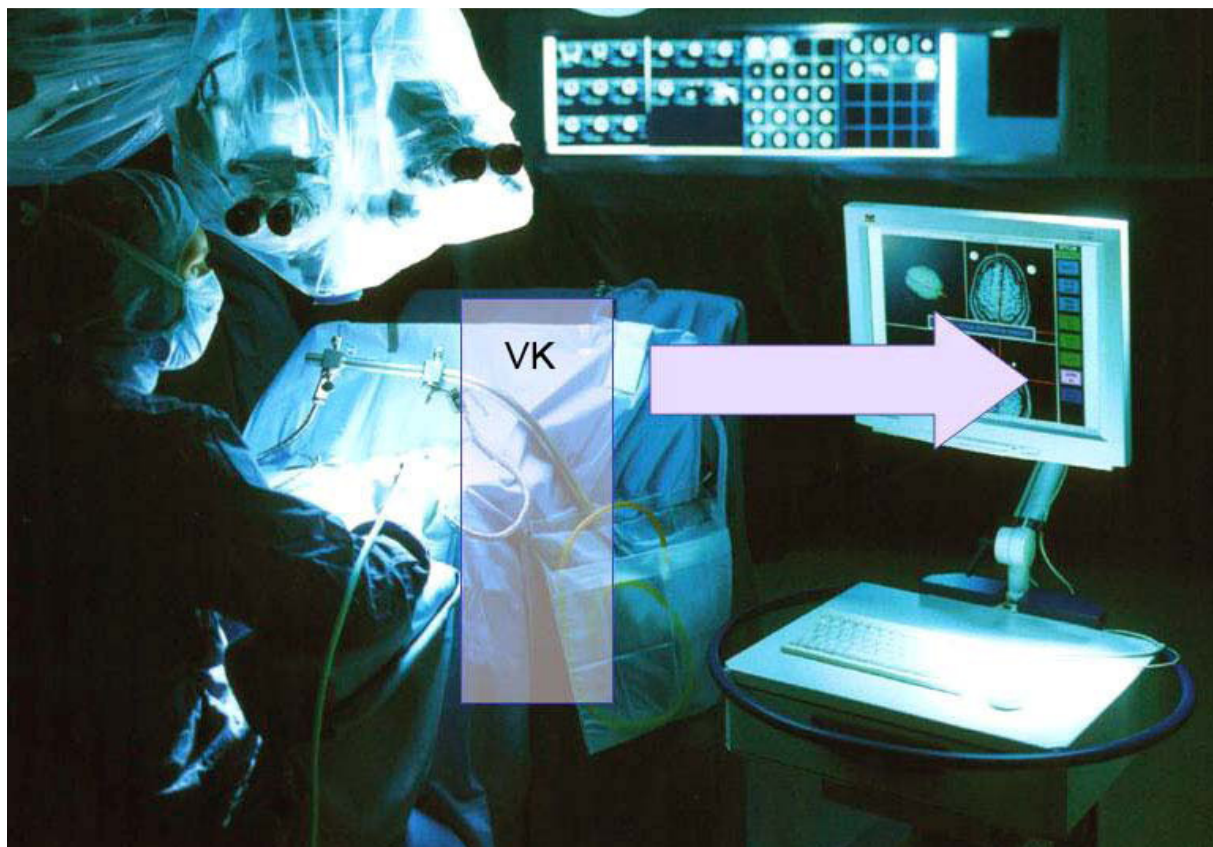


Abbildung 3.13: Virtuelles Bedienfeld (VK) - In unmittelbarer Nähe zum Operationssitus und dem Transmitter wird ein Raum definiert. Bei Durchfahren dieses Raumes mit dem Stylus können mittels Bildschirmkontrolle Menüpunkte ausgewählt und somit das System gesteuert werden.

3.4.3 Registrierung der Bilddaten

Zur Registrierung der Bilddaten erfolgt nach der Patientenlagerung und der Erstellung des virtuellen Bedienfeldes ein Abgleich zwischen den Fiducialpositionen am Patientenkopf mit den korrespondierenden Punkten des Bilddatensatzes. Somit werden die Koordinatensysteme des virtuellen Raumes mit denen des Operationsfeldes in Kongruenz gebracht.

Die noch am Patientenkopf befestigten Klebepads werden mit Einmesshilfen mit konischer Vertiefung bestückt. Das Zentrum der konischen Vertiefung entspricht dem Zentrum der zur Bilddatenerstellung verwendeten CT- bzw. MRT-Fiducials. Nacheinander werden mit dem Stylus die konischen Zentren der Einmesshilfen berührt und durch das Betätigen des Funktionsknopfes die Koordinaten des entsprechenden Punktes im Operationsbereich dem System angegeben. Wahlweise kann man das

Einmessen frei oder assistiert durchführen. Beim freien Einmessen erfolgt das Abtasten der Einmesshilfen in beliebiger Reihenfolge, beim assistierten Einmessen gibt das System die Reihenfolge vor. Ein mehrfaches Einmessen der Marker empfiehlt sich zur Minimierung von potentiellen Fehlerquellen, die beispielsweise aus der Verschieblichkeit der Haut entstehen können. Jeder erkannte Fiducial wird als Cluster vom System dargestellt. Nach fünf erkannten Clustern vervollständigt das System automatisch die Zuordnung der Clusterpositionen mit den Fiducialpositionen der präoperativen Bildgebung und berechnet durch die entsprechende Transformationsmatrix

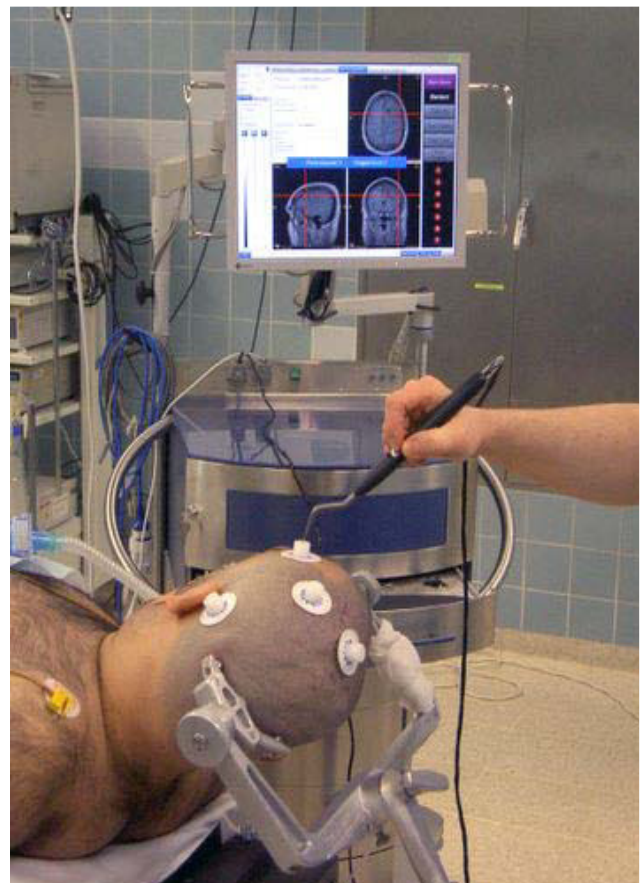


Abbildung 3.14: Bilddatenregistrierung unter starrer Kopffixierung.

die korrespondierenden Punktpaare in Bildgebung und Operationsbereich.

Die hierbei erreichte Einmessgenauigkeit wird vom System als mittlerer (rms) sowie maximaler Fiducial Registration Error - FRE angegeben (siehe 3.4.4.3).

Da die Einmessgenauigkeit entscheidend für den weiteren Eingriff ist, muss als systeminternes Kriterium zur Navigationsfreigabe ein FRE (rms) unter 4 mm erreicht werden. Weiterhin wird die erwartete Zielpunktgenauigkeit in Form des „Target Registration Error“ angegeben. Wie in der Datenvorbereitung werden drei elliptische Bereiche dargestellt. Im Unterschied zu jenen der Datenvorbereitung ist hier die Einmessgenauigkeit mit einbezogen, also der FRE (rms). Auch hier kann gegebenenfalls durch das Hinzufügen anatomischer Landmarken die Zielpunktgenauigkeit optimiert werden.

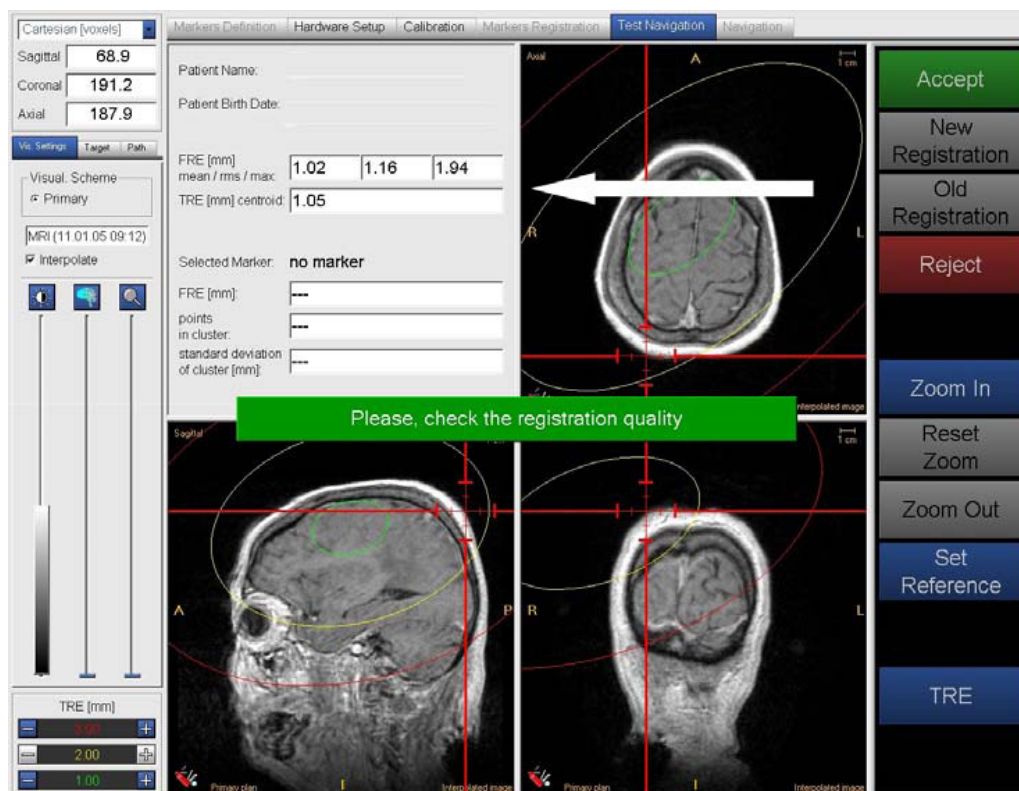


Abbildung 3.15: Screenshot - Anzeige des TRE und FRE (Pfeil) nach der Bilddatenregistrierung.

3.4.4.1 Bilddaten

Die Genauigkeit der Navigation steht in unmittelbarer Abhängigkeit zum verwendeten Bilddatensatz. So ist die Genauigkeit der Bilddaten abhängig vom angewandten bildgebenden Verfahren. Bei der Computertomographie wie auch bei der Magnetresonanztomographie entscheiden Faktoren wie die Voxelgröße als auch die geometrische Verzerrung durch beispielsweise Feldinhomogenitäten in der MRT über die Bilddatengenauigkeit.

Hierbei entspricht die maximal mögliche Abweichung der Ausdehnung eines Voxels, welcher direkt von der verwendeten Schichtdicke beeinflusst wird.

Für die Computertomographie errechnet sich die Voxelgröße bei der üblicherweise verwendeten Matrix mit 512 x 512 Bildpunkten derart: 0,65 mm x 0,65 mm x Schichtdicke (in mm). Der hierbei zu erwartende mittlere (maximale) Fehler wird als Voxelvektor berechnet und beträgt 0,7 mm (1,4 mm) bei einer Schichtdicke von 1 mm. Bei einer Schichtdicke von 2 mm ergibt sich ein mittlerer (maximaler) Fehler von 1,3 mm (2,2 mm).

Für die Magnetresonanztomographie berechnet sich die Voxelgröße bei einer Matrix mit 256 x 256 Bildpunkten durch: 1,0 mm x 1,0 mm x Schichtdicke (in mm). Analog erwartet man einen mittleren (maximalen) Fehler von 0,8 mm (1,7 mm) bei einer Schichtdicke von 1 mm. Bei einer Schichtdicke von 2 mm beträgt der mittlere (maximale) Fehler 1,2 mm (2,4 mm). Zu berücksichtigen ist, dass durch Feldinhomogenitäten des MRT-Scanners eine zusätzliche Abweichung von 0,5 - 1,0 mm hinzu addiert werden muss [34].

3.4.4.2 Systemgenauigkeit

Die Systemgenauigkeit definiert sich sowohl über das physikalische Funktionsprinzip als auch über die verwendeten Hard- und Softwarekomponenten. Entscheidend ist die exakte Bestimmbarkeit der Position des elektromagnetischen Sensors im Raum. Technisch wird dieses durch die Positions- und Winkelgenauigkeit ausgedrückt. Die Herstellerangaben für den in der Arbeit verwendeten Sensor haben über den gesamten Messbereich eine Positionsgenauigkeit von 1,0 mm (rms) mit einer Winkelgenauigkeit von 0,5 Grad (rms).

Ein weiteres Attribut ist die „Pivot“-Genauigkeit. Sie beschreibt, mit welcher Exaktheit ein Zeigeinstrument bei fixierter Spitze eine feste Position im Raum bestimmen kann. Sie wird beeinflusst durch Länge und Durchmesser der Spitze des Zeigeinstrumentes sowie der sorgfältigen Instrumentenkalibrierung. Der Hersteller gibt für den verwendeten Standard-Stylus eine Pivot-Genauigkeit von 1,2 mm an.

3.4.4.3 Registrierungsgenauigkeit

Zur Beurteilung der Bilddatengenauigkeit etablierte sich in den letzten Jahren die von Fitzpatrick et al. [50] 1998 eingeführte Nomenklatur für die Messfehleranalyse zur Qualität der Bilddaten. Im Einzelnen sind dies:

- Fiducial Localization Error (FLE)
- Fiducial Registration Error (FRE)
- Target Registration Error (TRE)

Durch den „Fiducial Localization Error (FLE)“ werden die Lokalisationsfehler der Fiducial beschrieben. Einerseits nimmt der Fiducialtyp einen direkten Einfluss auf den FLE, andererseits die Art der Oberflächenbefestigung. Bereits einige Autoren beschrieben, dass direkt mittels Scalpschrauben in den Knochen eingebrachte Fiducials einen geringeren FLE aufweisen als mittels Klebepads aufgebrachte Fiducials [67; 103]. Mit Rücksicht auf die Invasivität, Dyskomfort sowie Blutungs- und Infektionsgefahr bei Scalpschrauben werden weitestgehend Klebepads zur Befestigung der Fiducials genutzt. Als weiterer Punkt ist der FLE abhängig von der Genauigkeit der Trackingsystems (Sensor, Kamera, etc.).

Zur Darstellung der Einmessgenauigkeit der Bilddaten wird der „Fiducial Registration Error (FRE)“ herangezogen. Dieser beschreibt den Abstand der jeweiligen Position, welche einerseits in den Bilddaten dargestellt wird und andererseits im Operationsfeld gemessen und mit der Registrierungsabbildung ins Bilddatenkoordinatensystem transformiert wird.

Das Ausmaß des „Fiducial Registration Error“ hängt ab von der Qualität des Positionsmess-Systems zur Positionsbestimmung im Operationsfeld sowie vom „Fiducial Localization Error“.

Der „Target Registration Error“ beschreibt den Abstand zwischen der Zielpunktposition, welche im Operationsfeld gemessen und in die Bilddaten transformiert wurde und der in den Bilddaten festgelegten Zielpunktposition.

Einflussgrößen auf die Größe des TRE sind die FREs der eingesetzten Einmesshilfen sowie die registrierungsbestimmte Transformationsgenauigkeit der Zielpunktpositionen im Operationsfeld in die Bilddaten.

Anhand des Monitorbildes kann der Benutzer während des Registrierungsmodus den vom Navigationssystem errechneten FRE und TRE nachverfolgen.

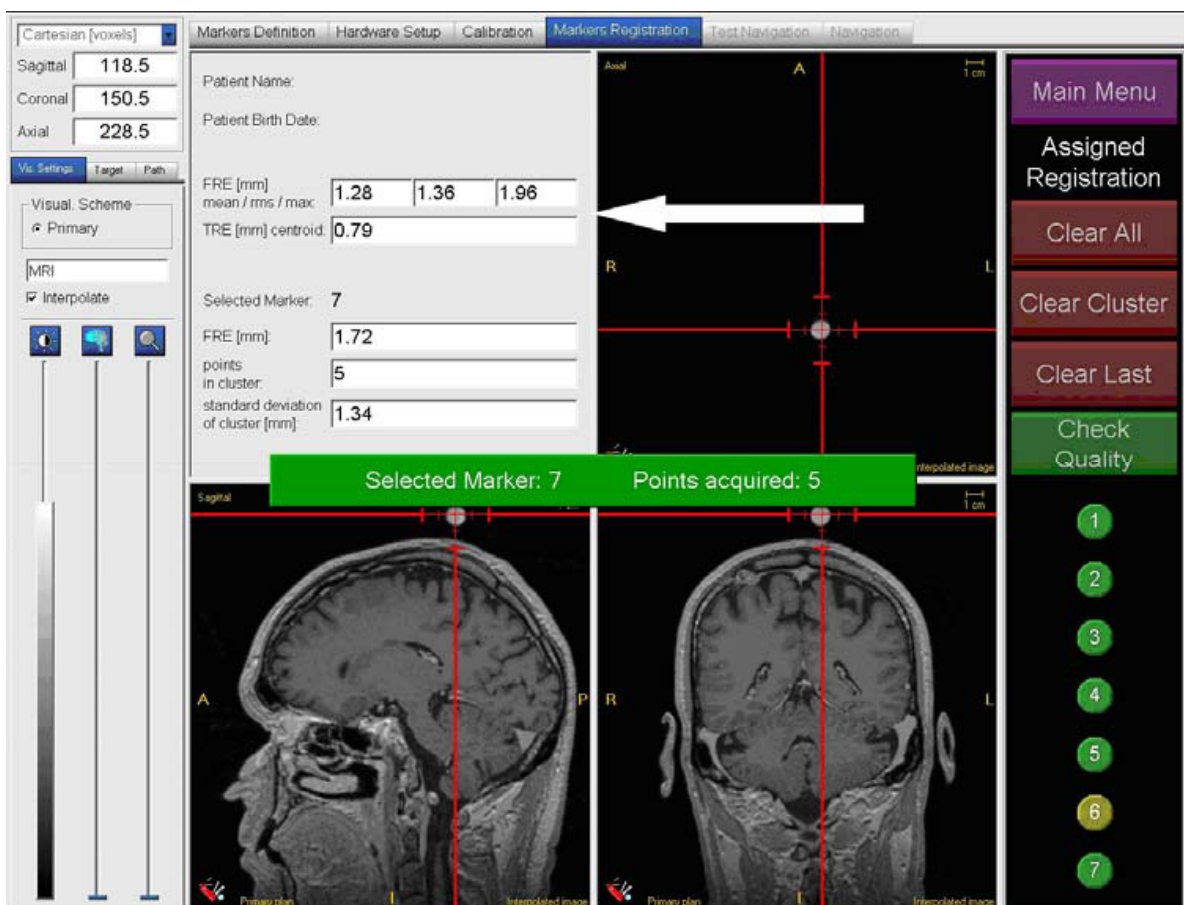


Abbildung 3.17: Screenshot - Die vom System errechneten FRE- und TRE-Werte werden auf dem Systemmonitor während der Bilddatenregistrierung dargestellt (Pfeil).

3.4.5 Beginn der navigierten Biopsien

Nach Beurteilung der Einmessqualität und Applikationsgenauigkeit werden die Einmesshilfen und Klebepads vom Patientenkopf entfernt. Es folgt das sterile Abwaschen mit Abdecken des Operationsfeldes und der Wechsel des zur Einmessung verwendeten Stylus gegen einen sterilen Biopsieadapter. Unter Zuhilfenahme der Bilddaten und des 3D-Volumenmodells erfolgt nun mit den für die Navigation geeigneten Biopsieinstrumenten die navigierte Materialgewinnung.

3.4.6 Die navigierten Biopsien - Operationsablauf

In dieser klinischen Studie wurden bei 36 Patienten navigationsgeführte Biopsien an intrakraniellen Raumforderungen durchgeführt. Ein eigens dafür entwickelter Biopsieadapter wurde hierbei an einem modifizierten Navigationsstylus angebracht.

Nach präoperativer Planung der Trajektorie konnte entlang dieser das Zielgebiet zur Biopsie erreicht werden. Aufgrund der kontinuierlichen Distanzmessung zwischen Ansatzspitze und Zielpunkt war es möglich, ähnlich wie bei der rahmenbasierten Biopsie, Serienbiopsien entlang der geplanten Trajektorie durchzuführen.

Die Trajektorie wurde hierbei derart gewählt, dass eine möglichst geringe Distanz überwunden werden musste unter Schonung eloquenter Areale sowie anatomisch bedeutsamer Strukturen. Im Gegensatz zur stereotaktischen Biopsie stand es dem Operateur zudem frei, weitere Zielpunkte zu wählen. Die Planungssoftware errechnete unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien weitere Trajektorien. Dieses erwies sich insbesondere bei inhomogenen Läsionen als hilfreich, bei denen somit nicht nur die Serienbiopsien einer Trajektorie zur Verfügung standen.

Zunächst erfolgte die Bilddatenregistrierung mit den am Patientenkopf angebrachten Fiducials. Dem schloss sich die Rekonstruktion des Bilddatensatzes in einer dreidimensionalen Darstellung an. Anhand dieses wurden die Fiducials durch das Navigationssystem registriert und zur Betätigung dem Operateur nochmals visuell dargeboten und Eintrittspunkt sowie Zielpunkt definiert.

Intraoperativ erfolgte nach Positionsbestimmung am Kopf des Patienten mit einem unsterilen Stylus (Abbildung 3.14), der Wahl der Zugangsweges (Abbildung 3.18), sowie nach sterilem Abwaschen und Abdecken ein Hautschnitt von zirka 3 - 4 cm Länge über dem geplanten Eintrittspunkt und eine Trepanation von 9 - 12 mm als Eintrittspunkt. Hiernach wurde die Dura kreuzförmig inzidiert und koaguliert. Es schloss sich die navigierte Biopsie an (Abbildungen 3.19).

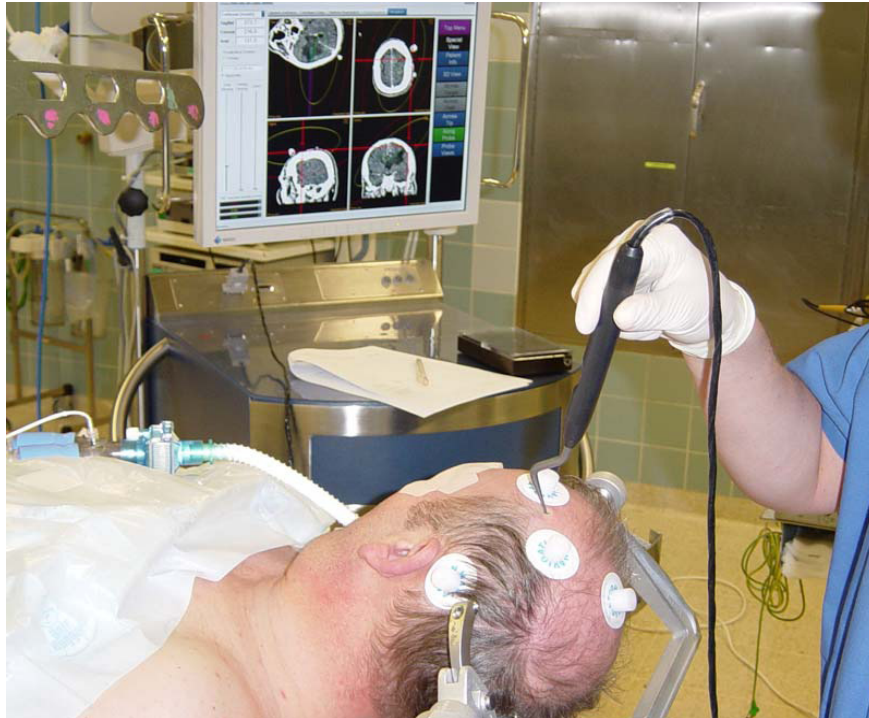


Abbildung 3.18:
Wahl des operativen
Zugangsweges mit
einem unsterilen Stylus.

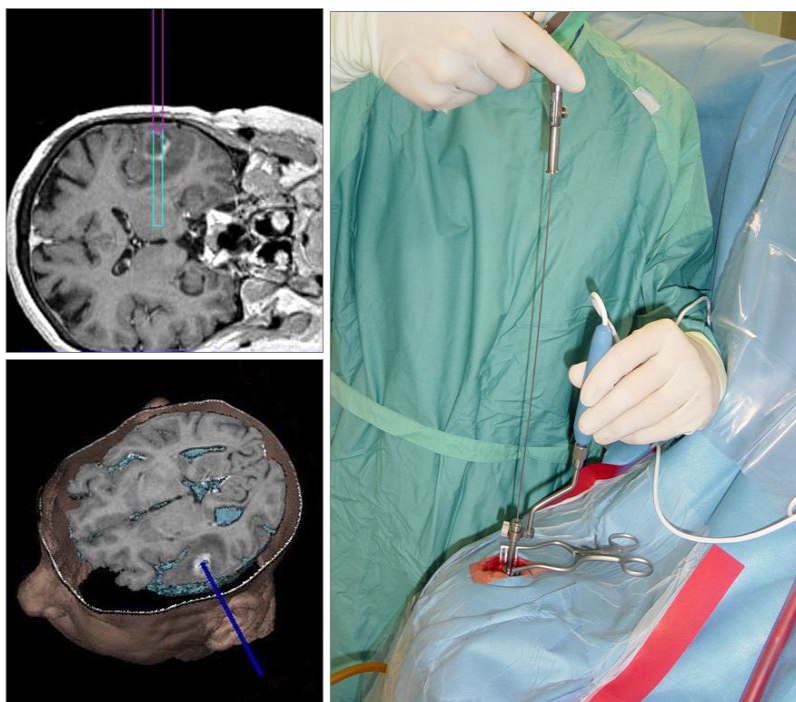


Abbildung 3.19:
Navigationsgeführte
Biopsie einer links
temporal gelegenen
Läsion mit dem
Biopsieadapter und
skalierter
Biospiezange;
Im MRT-Schnittbild
(links oben) sowie im
3D-Rekonstruktions-
modell (links unten) ist
die Trajektorie
dargestellt.

In der navigierten Biopsie wurde dem sterilen, modifizierten Stylus ein Biopsieadapter von definiertem Ausmaß aufgesetzt. Er ermöglichte ein freies Operieren unter navigierter Kontrolle mit der Option, zusätzlich zur präoperativ definierten Trajektorie weitere zu wählen.

Hierbei war ein wesentlicher Unterschied zu den Center-of-the-Arc-Systemen die freie Wahl des Drehpunktes beim Anwinkeln der Trajektorie. Dementsprechend waren Serienbiopsien auch entlang neu gewählter, verschiedener Trajektorien möglich.

Die initial in den Vorbereitungen errechnete Trajektorie wurde in dem rekonstruierten Bilddatensatz während der Operation farblich dargestellt. In Echtzeit erfolgte der Abgleich der Position des Biopsieadapters mit der Trajektorie sowie der zu erwartenden Eintrittslinie der Biopsiezange.

Die korrekte Position des Biopsieadapters wurde dem Operateur durch Farbänderung der in den Bilddatensatz projizierten Trajektorie als auch skaliert durch das Navigationsprogramm dargeboten.

Intraoperativ bestand zudem die Option, eingangs berechnete Trajektorien in den Operationsablauf mit einfließen zu lassen und dementsprechend entlang einer weiteren Trajektorie neue Biopsiepunkte zu erreichen.

Die Biopsie erfolgte mit einer skalierten, handelsüblichen Biopsiezange aus der präoperativ ermittelten, vorbekannten Tiefe.

3.4.7 Histologische Aufbereitung des Materials

Nach der navigierten Probeentnahme erfolgte die Lagerung des gewonnenen Gewebes in steriler, 0,9%-iger Kochsalzlösung. Im direkten Anschluss wurde das Material nach üblichen Färbeverfahren in Schnellschnitten durch das Institut für Pathologie, Campus Benjamin Franklin, Charité Centrum 5 (Direktor: Prof. Dr. Manfred Dietel), umgehend beurteilt. Wesentliches Kriterium war hierbei, ob es sich bei dem entnommenen Material um brauchbare Proben zur Diagnosestellung handelte.

3.5 Statistische Auswertung

Die anonymisierten, patientenbezogenen und untersuchungsrelevanten Daten wurden prospektiv in verschlüsselter Form, entsprechend den Rechtsvorschriften und Vorgaben der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin, in einer dafür eingerichteten Datenbank erfasst und mittels SPSS 13.0 bearbeitet. Die graphischen Darstellungen erfolgten überwiegend mit SPSS 13.0 und teilweise mit Excel 7. In der einfachen Auswertung der erhobenen Daten kam eine rein deskriptive Statistik mit Häufigkeitsanalysen zur Anwendung. Zur explorativen Analyse wurden univariate Statistiken für die Auswertung des FRE, TRE sowie von Tumorgröße und -tiefe herangezogen. Univariate Varianzanalysen wurden verwendet zur Beurteilung der Zusammenhänge zwischen Diagnoserate und Tumorgröße, Tumortiefe wie auch Tumorlokalisation, da von Regressionsanalysen wegen hierzu zu geringer Fallzahlen abgesehen werden musste. Es wurden Kreuztabellen erstellt und zur Signifikanzprüfung der Test nach Fisher und der Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Zur Gegenüberstellung der eigenen Daten mit den Daten zum Diagnoseerfolg bei rahmenbasierten stereotaktischen Verfahren erfolgte eine Literaturrecherche mit der Internetplattform „pubmed“ (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) anhand einer Stichwortsuche mit „stereotactic AND brain AND tumor AND biopsy NOT radiosurgery“ gefolgt von einer Auswertung und graphischen Darstellung mittels Excel 2007.

4. Klinische Anwendung und Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

In der Zeit von Juli 2001 bis Juli 2009 wurden in der Neurochirurgischen Klinik der Charité, Campus Benjamin Franklin, bei 36 Patienten navigierte Biopsien mit dem gleichstromgepulsten Navigationssystem durchgeführt. Zur genauen Diagnostik und Planung des therapeutischen Prozederes wurden bioptisch Gewebeproben gewonnen und histologisch aufgearbeitet. Vor dem geplanten Eingriff wurden die Patienten durch einen Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Neuronavigation der Neurochirurgischen Klinik des Campus Benjamin Franklin über den vorgesehenen Einsatz des gleichstromgepulsten Navigationssystems aufgeklärt.

Das Einverständnis zur Operation sowie Anwendung des gleichstromgepulsten Navigationssystems wurde durch die eigenhändige Unterschrift dokumentiert. Ebenso wurde die Erklärung zum Datenschutz („Patienteninformation“, „Patienteneinverständniserklärung“ sowie „Erklärung zum Datenschutz“ siehe Anhang, Kapitel 8.4 bis 8.6), entsprechend den Rechtsvorschriften und Vorgaben der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin, dokumentiert.

Von der Studie ausgeschlossen wurden nicht volljährige Patienten wie auch Patienten unter amtsrichterlicher Betreuung oder Vormundschaft.

4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Patienten mit cerebralen Raumforderungen (hirneigene Tumore, Metastasen, Missbildungstumore)
- ASA I oder II
- Lebensalter: volljährig
- schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- ASA III oder IV
- Lebensalter: < 18. Lebensjahr (= nicht volljährig)
- Schwangerschaft
- Träger elektronischer Implantate (z.B. Herzschrittmacher, Stimulatoren etc.)

Alle patientenbezogenen und untersuchungsrelevanten Daten wurden prospektiv in verschlüsselter Form in einer dafür eingerichteten Datenbank erfasst und mit Hilfe eines Tabellenkalkulationsprogramms (Microsoft® Office Excel 2007) und eines Statistikprogramms (SPSS® für Windows, Version 13; SPSS Inc.) für IBM-kompatible Computer ausgewertet.

4.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Unter den 36 Patienten der klinischen Studie befanden sich 17 Frauen (47,22 %) sowie 19 Männer (52,78 %).

Die Altersverteilung lag zwischen 26 und 90 Jahren mit einem Mittelwert von 61 Jahren (siehe Abbildung 4.1 und 4.2).

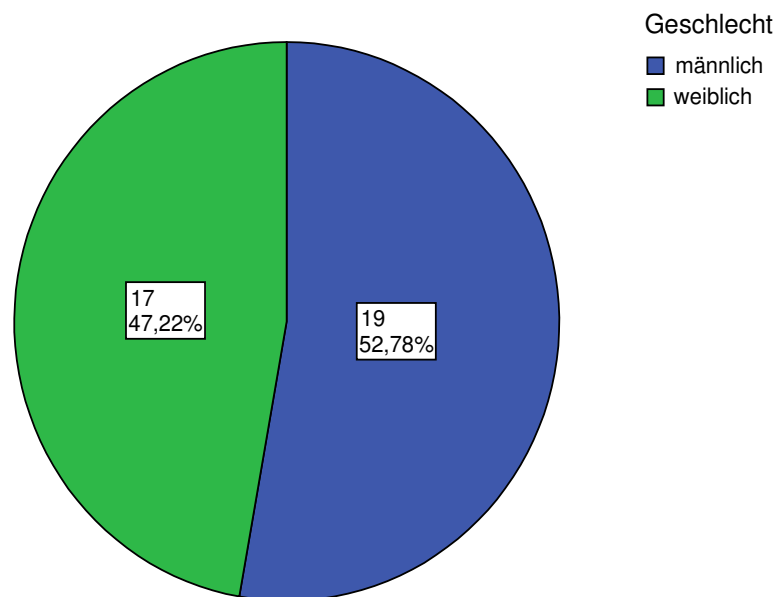


Abbildung 4.1: Geschlechtsverteilung der Patienten (n=36)

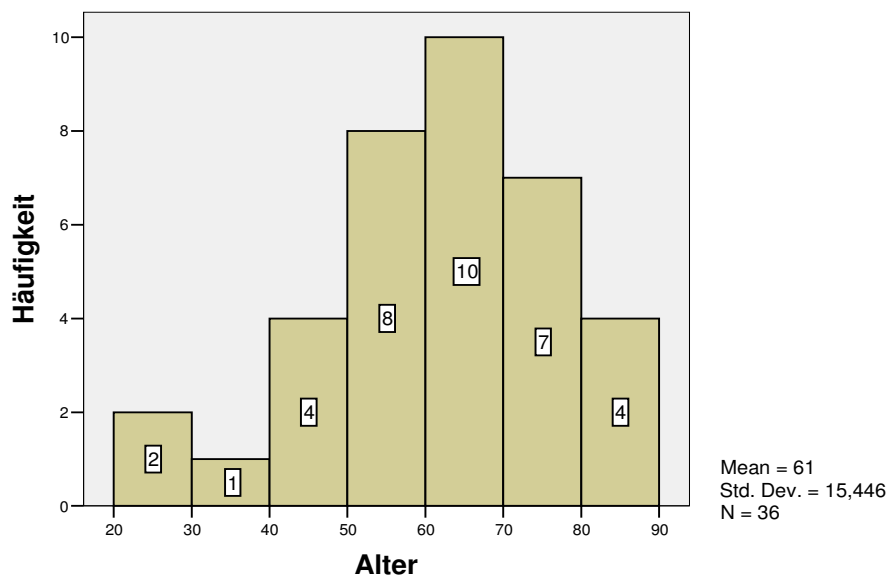


Abbildung 4.2: Altersverteilung der Patienten (n=36)

4.1.3 Lokalisation der Raumforderungen und Diagnosen

Die Indikation zur Biopsie wurde bei Raumforderungen gestellt, welche in dieser Studie zu 41,67 % im Frontallappen, zu 36,11 % im Temporallappen und 19,44 % in den Parietallappen sowie 2,78 % occipital lokalisiert waren. (Abbildung 4.3).

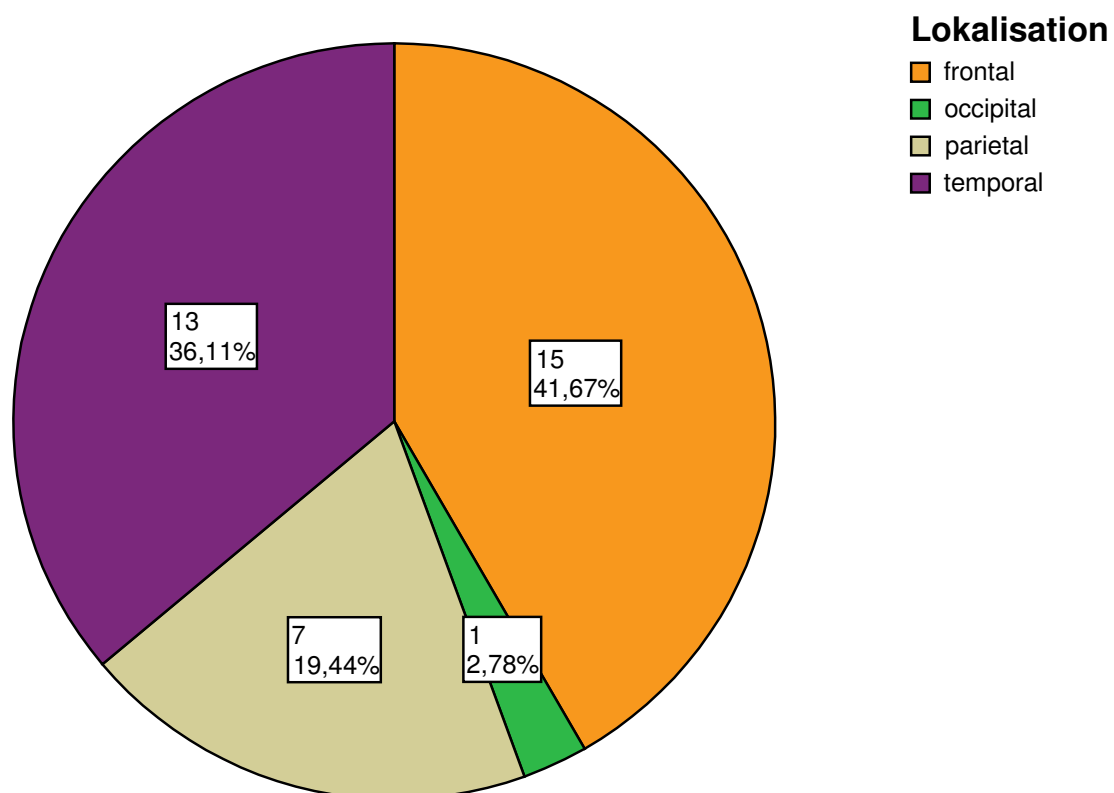


Abbildung 4.3: Lokalisationen der zur Indikationsstellung einer Biopsie führenden Raumforderungen (n=36)

In 18 Fällen (50,00 %) brachte die histologische Untersuchung den Nachweis eines Glioblastoms. Ein Gliom WHO II-III wurde in 9 Fällen (25,00 %) nachgewiesen. Weitere 3 Fälle (8,30 %) zeigten histologisch ein Lymphom. In jeweils einem Fall wurden ein Abszess sowie ein Sarkom (je 2,80 %) histologisch gesichert.

In 4 Fällen (11,10 %) konnte anhand der entnommenen Gewebeprobe keine histologische Diagnose gestellt werden. (Tabelle 4.1)

Diagnose	Häufigkeit	Prozent (%)
Glioblastom	18	50,00
Gliom WHO II-III	9	25,00
Lymphom	3	8,30
Sarkom	1	2,80
Abszess	1	2,80
Gesamt	32	88,90
<i>Keine Diagnose</i>	<i>4</i>	<i>11,10</i>

Tabelle 4.1: Histologische Diagnosen geordnet nach absoluter und relativer Häufigkeit.

4.2 Fallbeispiele der navigations-geführten Biopsie

4.2.1 Navigationsgeführte Biopsie Nr.: 302429546

Es handelte sich um eine 54-jährige Patientin, welche sich mit Beschwerden der HWS vorstellte. Infolge dessen wurde eine MRT der Halswirbelsäule einschließlich des kraniocervikalen Überganges durchgeführt, in welcher sich abschnittsweise eine diffuse Struktur im Bereich des linken Temporallappens im Sinne eines niedriggradigen Glioms abbildete. Die hierauf gefertigte craniale MRT in verschiedenen Wichtungen konnte den Verdacht bestätigen. Da sich in der klinischen Untersuchung zudem intermittierende Gedächtnisstörungen, Dysästhesien der rechten Hand wie auch Episoden von Geruchs- und Geschmacksempfindungsstörungen fanden, wurde zur besseren Planung zudem eine funktionelle MRT zur Darstellung der Sprachareale mit einer PET-Untersuchung durchgeführt. Bei dem sich hier abbildenden stoffwechselaktiven Tumorzentrum im Bereich der linken Inselregion fiel zunächst die Entscheidung, in Absprache mit der Patientin, zur Tumorsektion als Wachoperation.

Am Vortage des geplanten Eingriffes, drei Wochen nach der initialen Bildgebung, wurde eine 3D-Navigations-MRT angefertigt, in welcher sich ein explosionsartiges Wachstum mit einer kontrastmittelaufnehmenden zentralen Tumorregion von ca. 5 x 3 cm zeigte. Daraufhin wurde, nach Aufklärung und Einwilligung der Patientin, der anfänglich geplante Eingriff der Tumorresektion in eine navigationsgesteuerte Biopsie zur Diagnosesicherung und Therapieplanung umgewandelt (Abbildung 4.4. und 4.5).

Intraoperativ erfolgte nach Rückenlagerung der Patientin und Rechtsdrehung des Kopfes der Patientin eine Kopffixierung in der Mayfield-Klemme.

Mit Hilfe der Neuronavigation wurde die Lokalisation des tumorverdächtigen Prozesses ermittelt und der Eintrittspunkt links temporal sowie die hierüber befindliche Hautinzision über dem linken Musculus temporalis bestimmt.

Nach der Einmessung und Anlage eines 12 mm Bohrlochs wurde mit Hilfe der Navigation bestimmt, dass sich der Prozess ausgehend vom Eintrittspunkt in einer Tiefe von 35 mm befindet. Danach wurden in mehreren Schritten ab einer Tiefe von 35 mm bis zu einer Tiefe von 43 mm insgesamt 4 Proben in einer Serienbiopsie entnommen und zur histologischen Aufbereitung in das Institut für Pathologie des Hauses eingesandt. In der Schnellschnittuntersuchung wurden nekrotische Areale ermittelt sowie der Verdacht auf ein malignes Gliom geäußert.

In der Histologie sowie immunhistologischen Untersuchung wurde die Diagnose eines Glioblastoma multiforme gestellt.

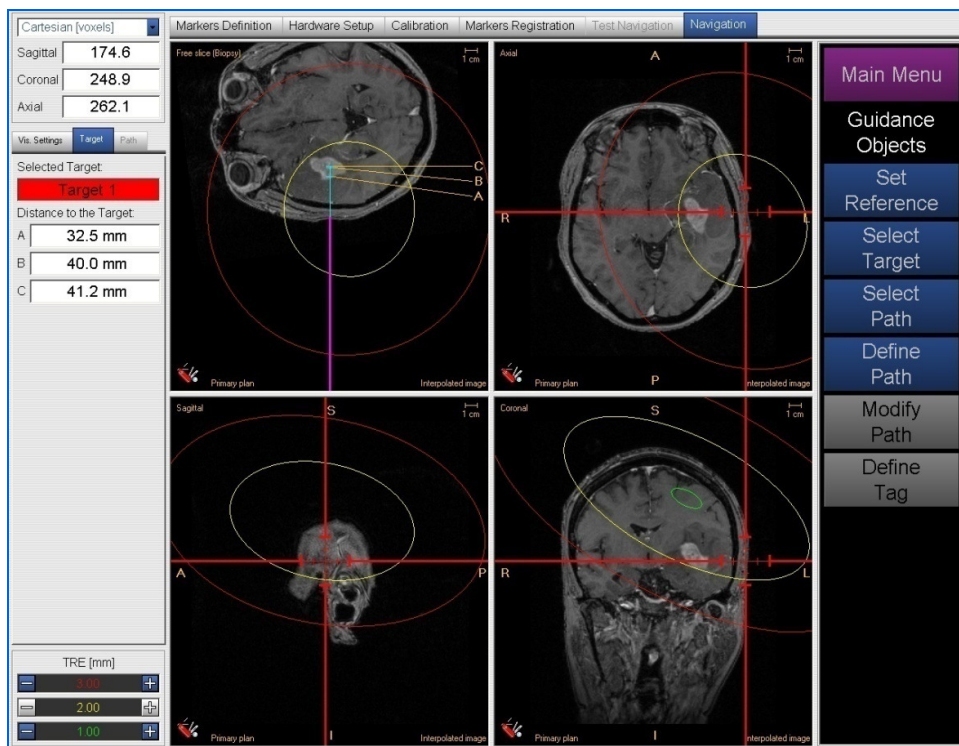


Abbildung 4.4: 3D-Navigations-MRT mit Planung der Trajektorie zur Serienbiopsie mit einer kontrastmittelaufnehmenden Tumorregion von ca. 5 x 3 cm im linken Temporallappen.

FRE_{rms} 1,61
$TRE_{centroid}$ 1,04
Tiefe unter Cortex 35mm

Abbildung 4.5: Ermittlung des FRE und TRE bei zu erwartender Biopsie-Tiefe, Biopsie Nr.: 302429546.

4.2.2 Navigationsgeführte Biopsie Nr.: 0302173602

Bei Verdacht auf einen Apoplex wurde die Patientin bereits in einem auswärtigen Krankenhaus computertomographisch untersucht.

Hierbei ergab sich das Bild einer kontrastmittelaufnehmenden Raumforderung sowie der Verdacht auf eine Metastase eines bereits im Vorjahr diagnostizierten Endometrium-Karzinoms. Es erfolgte die Verlegung der Patientin zur Vervollständigung der Diagnostik. Hier ergab die MRT mit Kontrastmittelgabe eine solitäre, zirka 1,5 cm messende Raumforderung links hochfrontal mit Infiltration des hinteren Balkens und perifokalem Ödem (Abbildung 4.6). Differentialdiagnostisch bestand weiterhin der Verdacht auf ein Lymphom oder höhergradiges Gliom.

In der klinischen Untersuchung zeigte sich eine Wesensänderung mit unverständlicher und zusammenhangloser Sprache (Logorrhoe) sowie Gedankensprüngen bei sonst unauffälligem neurologischem Befund.

Es wurde daher die Indikation zur navigierten Biopsie gestellt und zur Planung ein kernspintomographischer Bilddatensatz gefertigt mit sieben künstlichen Landmarken sowie anhand der dreidimensionalen Rekonstruktion Zielpunkt und Trajektorie festgelegt. Im Rahmen der präoperativen Planung wurden ein FRE von 1,58 und ein TRE von 0,92 bei einer Tumorrandtiefe von 42 mm festgestellt (Abbildungen 4.7 und 4.8).

Nach der Rückenlagerung der in Allgemeinnarkose befindlichen Patientin wurde der Kopf in leichter Anteflektion und 15°-Rechtsdrehung in der Mayfield-Klemme fixiert. Mit Hilfe der Neuronavigation wurde der Eintrittspunkt im Bereich der Kranznaht, 4 cm links-paramedian gewählt.

Mit Hilfe des Biopsie-Stylus wurde die Trajektorie zur Probengewinnung eingestellt und in einer Tiefe von 4,5 bis 5,5 cm insgesamt 13 Proben mit der skalierten Biopsiefasszange gewonnen und zur Schnellschnittuntersuchung eingesandt. In den ersten beiden Proben wurde die Tumorrandzone diagnostiziert. Den weiteren Proben konnte zunächst keine eindeutige Diagnose zugeordnet werden. Sie wurden zur weiteren feingeweblichen Untersuchung eingesandt. Jedoch konnte auch die weitere histologische Untersuchung keine eindeutige Diagnose erbringen. Ein Lymphom wurde ausgeschlossen. Der Verdacht bestand jedoch auf ein höhergradiges Astrozytom, da die gestörte Blut-Hirn-Schranke als pathophysiologisches Korrelat erachtet wurde.

Unter diesen Aspekten wurde die Indikation zur Radiatio gestellt und eine entsprechende Therapie eingeleitet, welche die Patientin in den Folgewochen erhielt.

Nebenbefundlich wurde bei der Patientin eine Infektion mit MRSA im Wundabstrich einer Paronychie sowie in Abstrichen von Nasen- und Rachenraum diagnostiziert, was jedoch auf den neurochirurgisch-postoperativen Verlauf keinen Einfluss hatte.

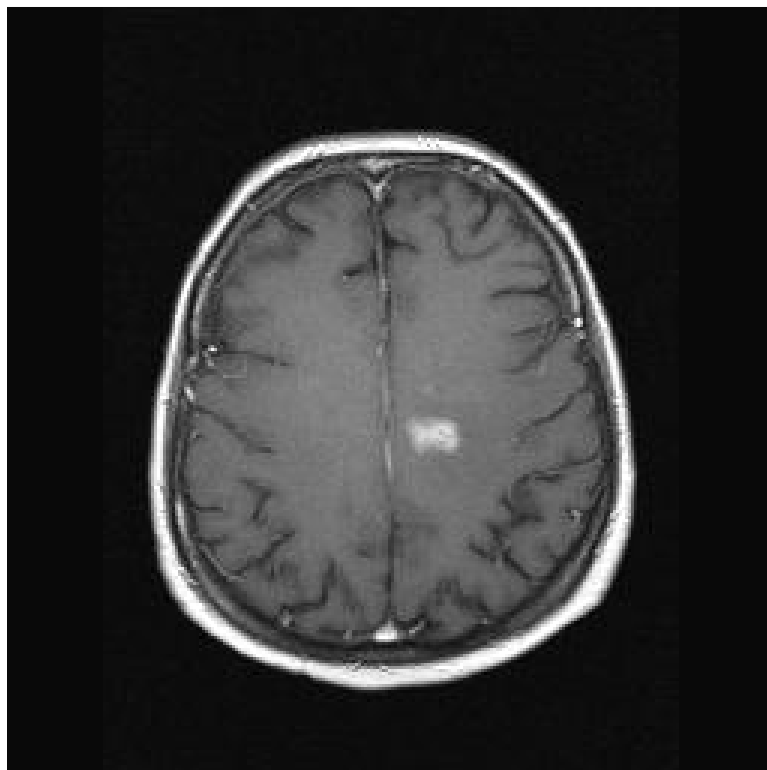


Abbildung 4.6: MRT-Darstellung einer 1,5 cm messenden, kontrastmittelaufnehmenden Raumforderung links hochfrontal bei klinischen Zeichen der hirnanorganischen Wesensänderungen.

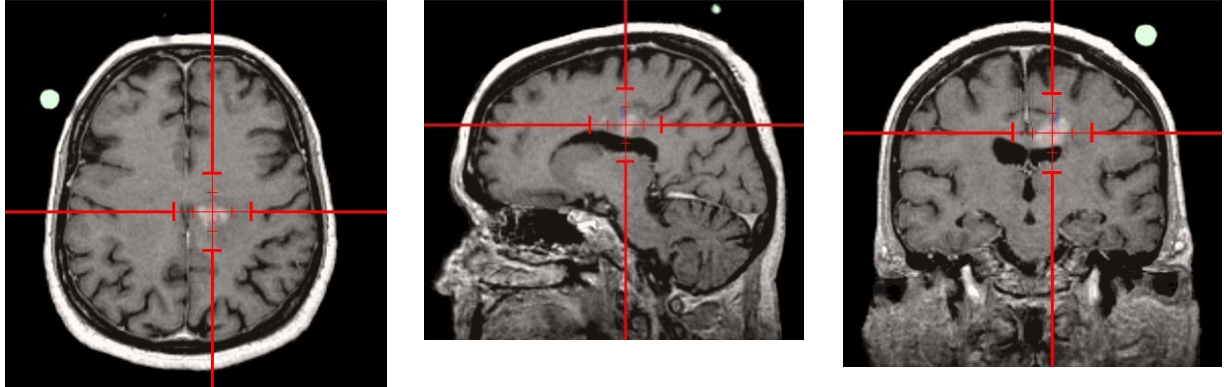


Abbildung 4.7: Präoperative Planung mit Target-Erfassung in den drei Raumebenen sowie Fiducial-Abbildung.

FRE_{rms} 1,58
$TRE_{centroid}$ 0,92
Tiefe _{unter Cortex} 42mm

Abbildung 4.8:
Ermittlung des FRE und
TRE bei vorgegebener
Biopsie-Tiefe, Biopsie Nr.:
0302173602.

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Bildgebung und Fiducials

Bei den 36 Eingriffen wurde in 24 (66,67 %) Fällen ein MRT-Datensatz gefertigt. Bei den weiteren 12 (33,33 %) Prozeduren kam ein CT-Datensatz zur Anwendung.

Wegen der besseren Weichteildarstellung wurde vorzugsweise ein MRT-Bilddatensatz gefertigt.

Bei ossären Prozessen oder Prozessen mit knöcherner Beteiligung wurde ein CT-Bilddatensatz gewählt.

Weiterhin fanden Entscheidungskriterien zur Wahl des Bilddatensatzes gemäß der Auflistung aus Kapitel 3.3.1 Tabelle 3.1 Berücksichtigung.

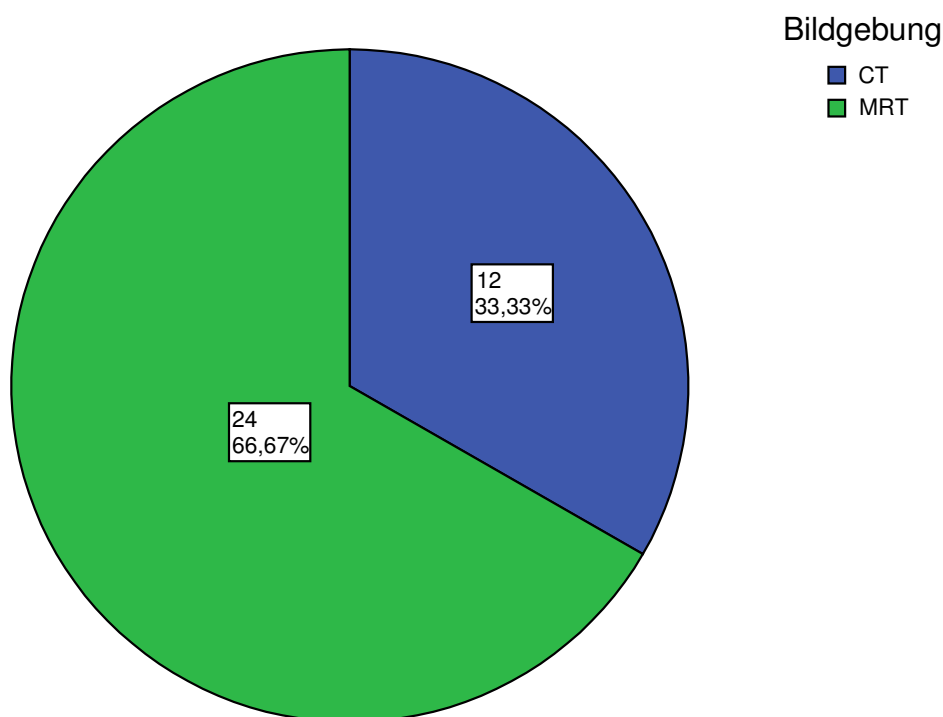


Abbildung 4.9: Verteilung der Bildgebung (n=36)

Zur Bilddatenregistrierung wurden in den 36 Fällen 7 Fiducials mittels Klebepads am Patientenkopf befestigt. Dabei konnten in allen Fällen im Minimum 5 künstliche Landmarken erfolgreich eingemessen werden und fanden für den Bilddatenabgleich Verwendung.

4.3.2 Bilddatenregistrierung

Eine erfolgreiche Bilddatenregistrierung konnte in allen 36 Fällen erreicht werden, womit bei sämtlichen Fällen eine navigierte Biopsie durchgeführt wurde.

Der FRE als Angabe für die Einmessgenauigkeit betrug im Mittel 1,93 mm mit einem Maximum von 2,98 mm und einem Minimum von 0,91 mm. Als Median ergab sich ein Wert von 1,97 mm, wobei sich eine Varianz von 0,33 mm und eine Standardabweichung von 0,58 mm abzeichneten.

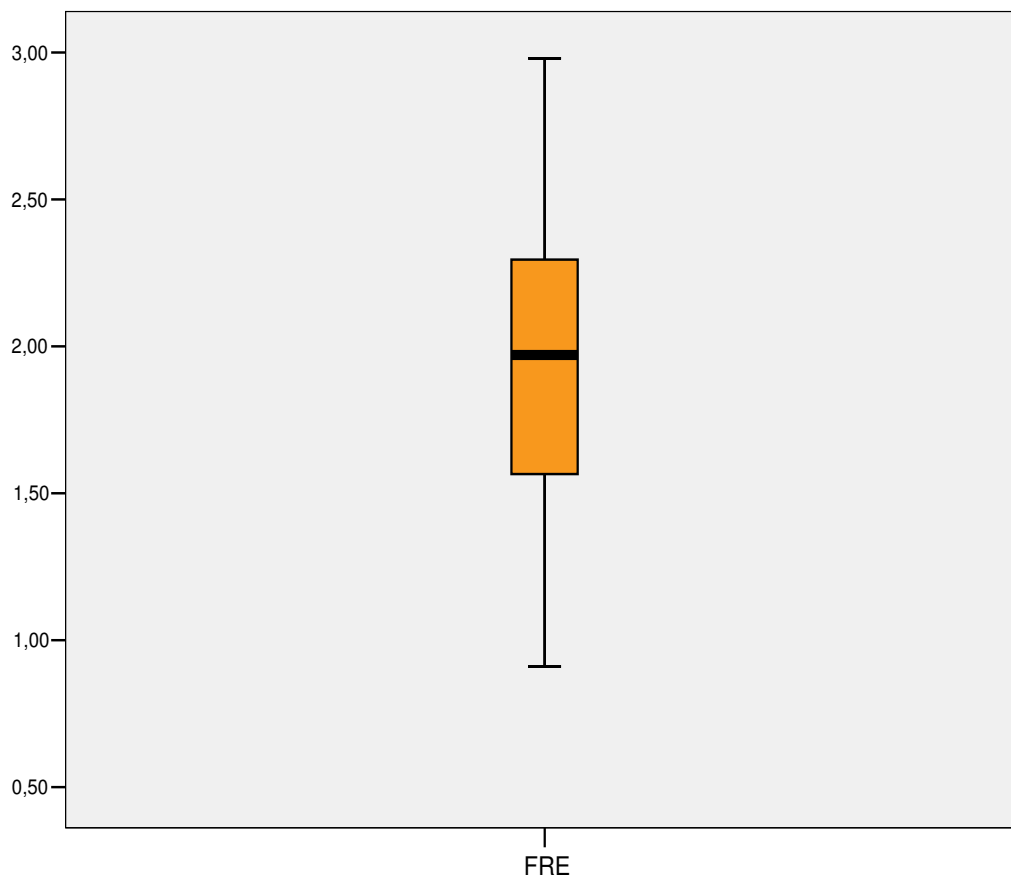


Abbildung 4.10: Graphische Darstellung des Fiducial Registration Errors als Kriterium über die Einmessgenauigkeit.

In der getrennten Betrachtung des FRE von der Art des Bilddatensatzes stellte sich für den CT-Datensatz dar, dass im Mittel ein FRE von 2,04 mm erreicht werden konnte mit einem Maximum von 2,75 mm und einem Minimum von 0,91 mm. Der Median betrug 2,16 mm mit einer Varianz von 0,37 mm. Die Standardabweichung für den CT - spezifischen FRE war 0,61 mm.

Betrachtet man die Darstellung des FRE in Abhängigkeit vom MRT-Datensatz, fanden sich ein mittlerer FRE von 1,88 mm mit einem Maximum von 2,98 mm und einem Minimum von 0,92 mm. Der Median zeichnete sich bei 2,10 mm ab bei einer Varianz von 0,32 mm. Die Standardabweichung betrug für den MRT - spezifischen FRE 0,56 mm.

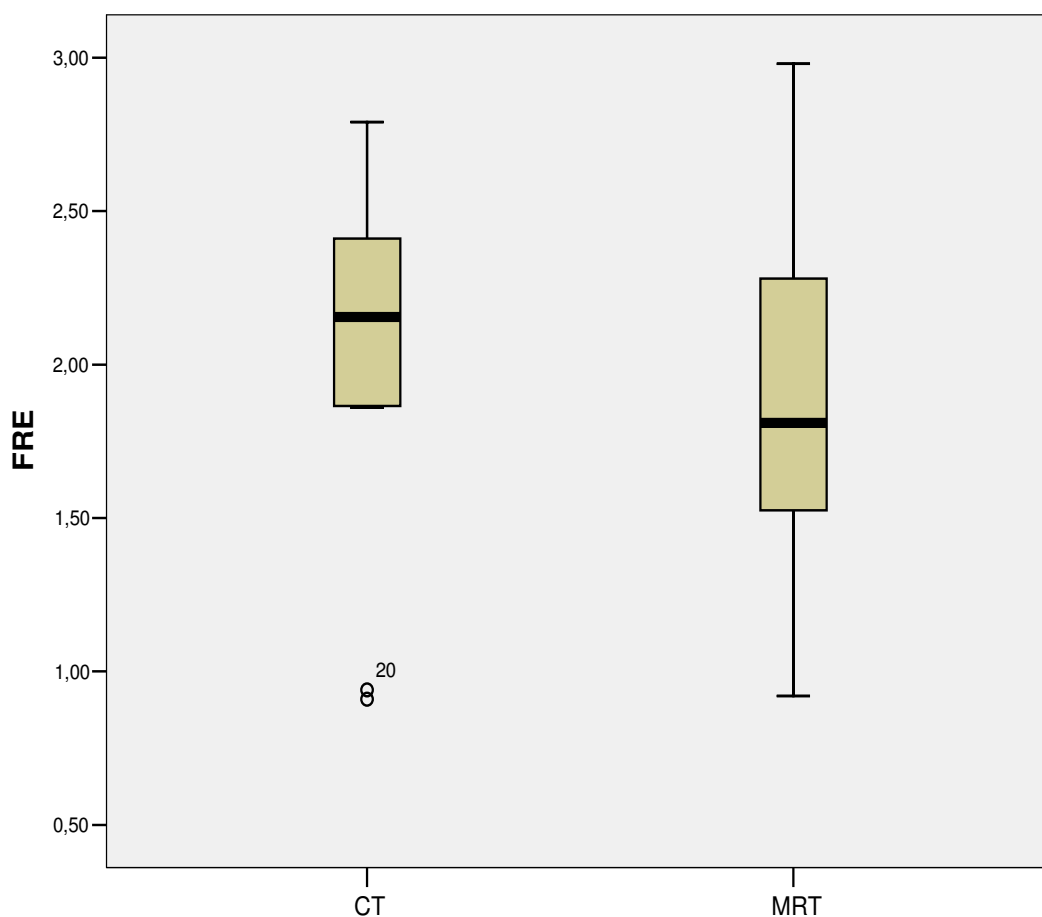


Abbildung 4.11: Graphische Darstellung des Fiducial Registration Errors in Abhängigkeit vom CT- sowie vom MRT-Datensatz.

Der TRE als Darstellung der Exaktheit zwischen der Zielpunktbestimmung im Bilddatensatz und jener im Operationsfeld zeigte einen Mittelwert von 1,34 mm bei einem Maximum von 2,34 mm und einem Minimum von 0,38 mm.

Es ergab sich ein Median von 1,32 mm und eine Varianz von 0,23 mm sowie eine Standardabweichung von 0,48 mm.

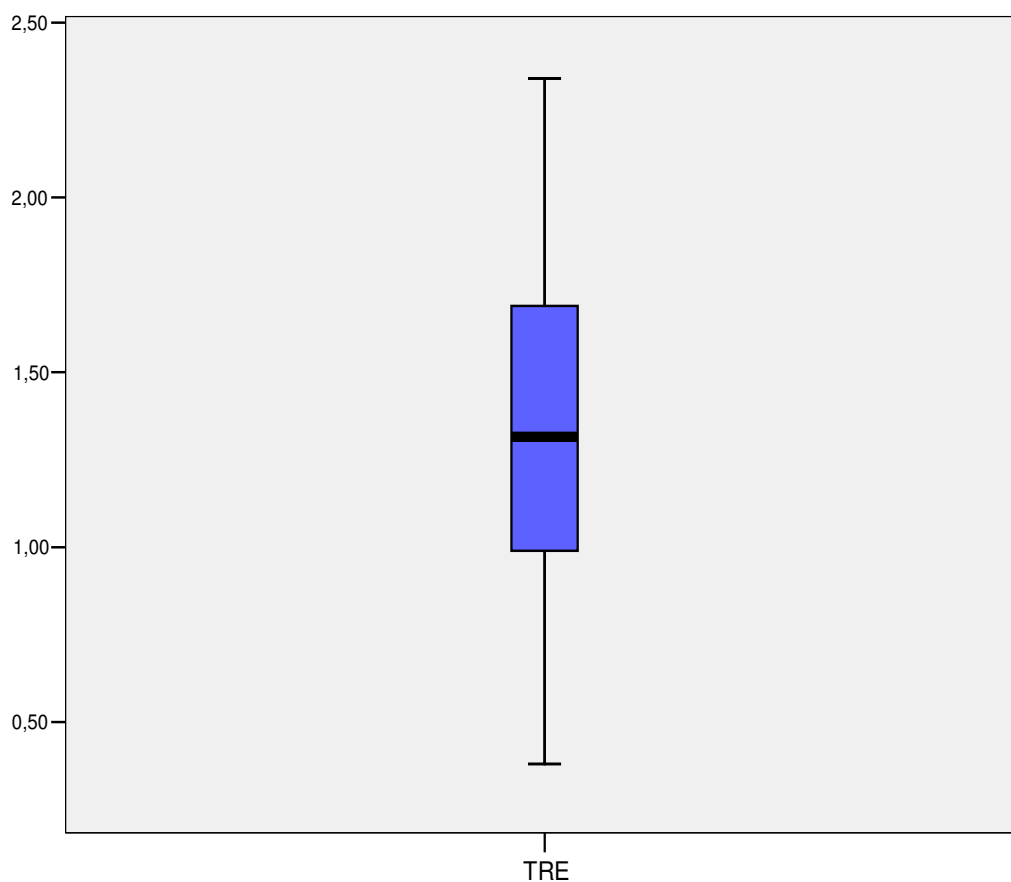


Abbildung 4.12: Graphische Darstellung des Target Registration Errors (TRE) als Kriterium über die Exaktheit von Zielpunktbestimmung im Bilddatensatz und Zielpunktbestimmung im Operationssitus.

Die hier ebenfalls durchgeführte differenzierte Analyse des TRE in Abhängigkeit vom CT-Datensatz ergab einen mittleren TRE von 1,47 mm bei einem Maximum von 2,34 mm sowie einem Minimum von 0,43 mm. Der Median betrug 1,49 mm mit einer Varianz von 0,36 mm. Die Standardabweichung für den CT - spezifischen TRE betrug 0,60 mm.

Die Betrachtung des TRE in Abhängigkeit vom MRT-Datensatz zeigte, dass im Mittel ein TRE von 1,27 mm erreicht werden konnte mit einem Maximum von 2,12 mm und einem Minimum von 0,38 mm. Der Median ließ sich bei 1,30 mm ermitteln bei einer Varianz von 0,17 mm. Die Standardabweichung betrug für den MRT - spezifischen TRE 0,41 mm.

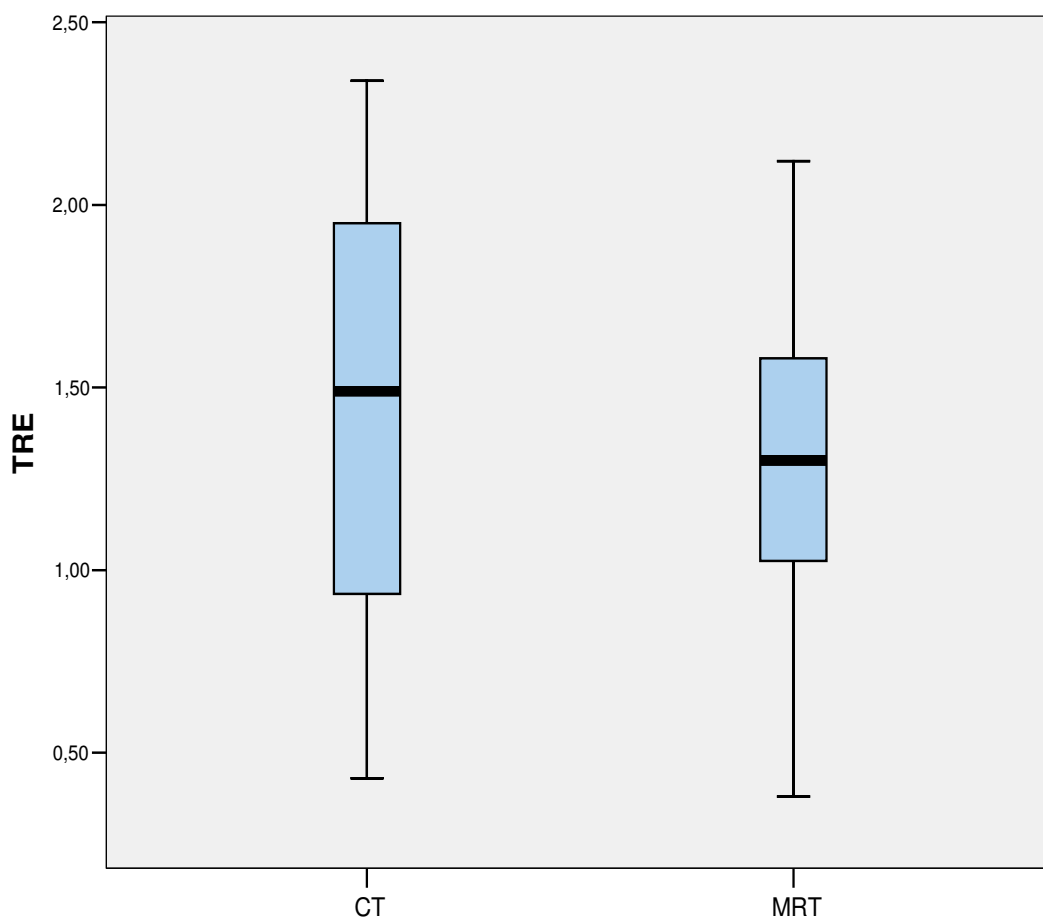


Abbildung 4.13: Graphische Darstellung des Target Registration Errors in Abhängigkeit zum CT- sowie zum MRT-Datensatz.

4.3.3 Größe und Tiefe der Tumoren

Die durchschnittliche Größe der Tumoren betrug 30,43 mm mit einer Maximalgröße von 60,00 mm und einer Minimalgröße von 11,00 mm. Der Median betrug 27,50 mm mit einer Standardabweichung von 14,19 mm.

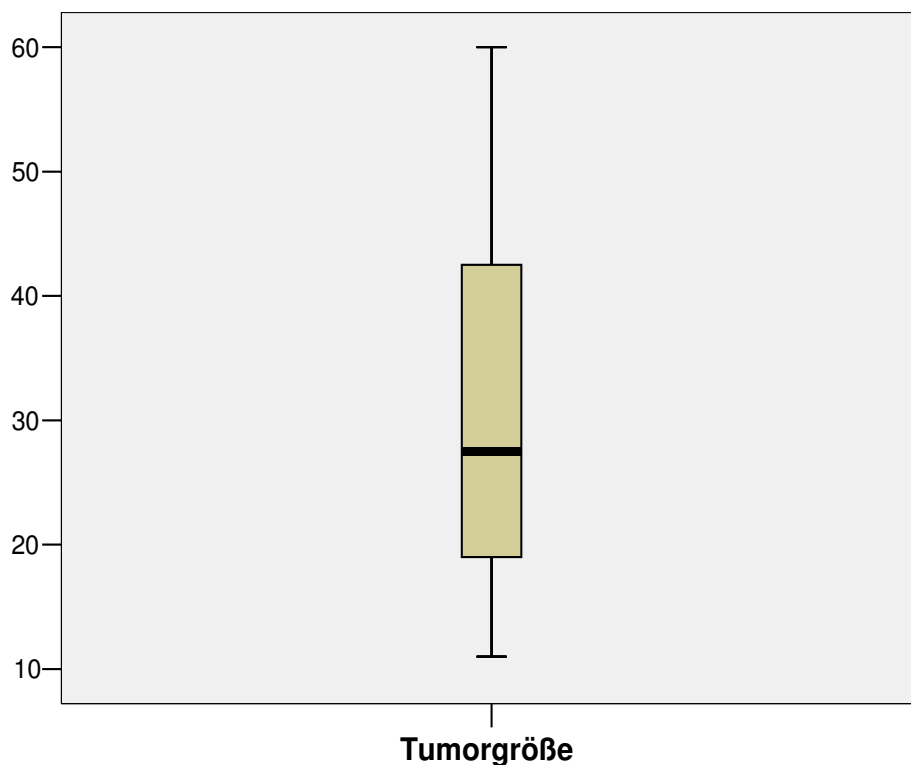


Abbildung 4.14: Boxplot-Darstellung zur Verteilung der Tumormgröße (n=36).

Zur optimierten statistischen Auswertung in Hinblick auf eine Untersuchung zur Abhängigkeit des Diagnoseerfolgs zur Tumormgröße erfolgte eine Kategorisierung der Tumormößen in ordinalskalierte Variablen.

Eine Übersicht hierzu liefert Tabelle 4.2.

Kat. TumorgroÙe	TumorgroÙe in mm	Anzahl
1	10,00 bis 14,99	6
2	15,00 bis 19,99	3
3	20,00 bis 24,99	5
4	25,00 bis 29,99	6
5	30,00 bis 34,99	5
6	35,00 bis 39,99	0
7	40,00 bis 44,99	3
8	45,00 bis 49,99	3
9	50,00 bis 54,99	3
10	55,00 bis 59,99	1
11	≥ 60,00	1
Gesamt		36

Tabelle 4.2: Kategorisierung der TumorgroÙe zur optimierten statistischen Auswertung.

Anhand der Kategorisierung der TumorgroÙe lässt sich in Abbildung 4.14 leicht erkennen, dass überwiegend Tumoren in den Kategorien 1 bis 5 aufgefunden wurden. Häufig fanden sich Tumoren der Kategorie 1 und 4, wobei Tumoren der Kategorie 6 in dieser Studie nicht auftraten.

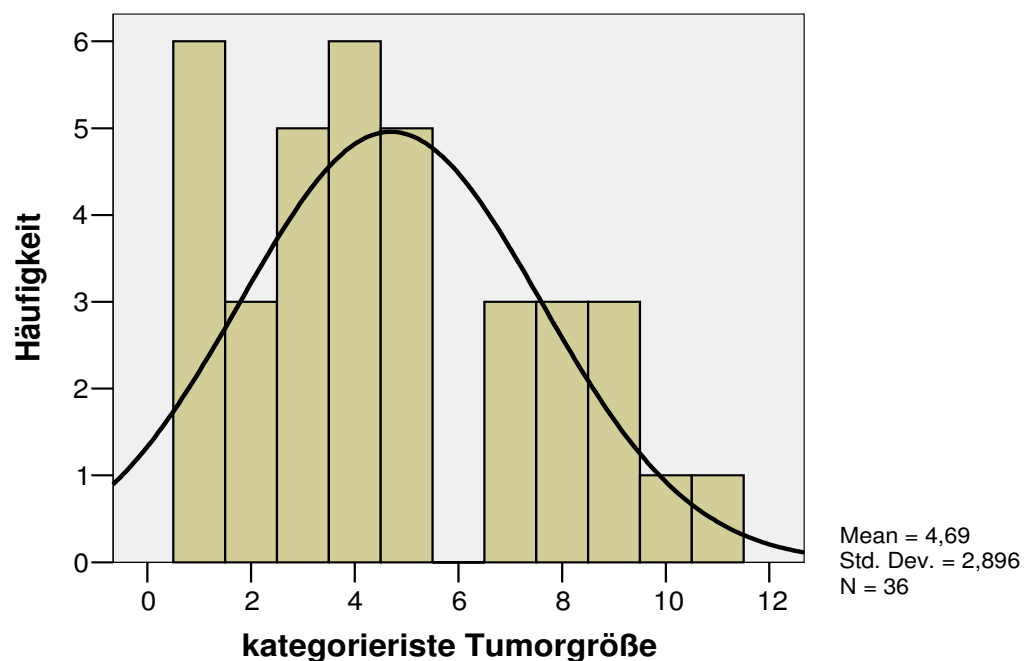


Abbildung 4.15: Graphische Darstellung zur Verteilung der Kategorien der TumorgroÙen der 36 Läsionen mit Kurve der Normalverteilung.

Die Tumoren fanden sich in einer mittleren Tiefe von 18,00 mm mit einer Maximaltiefe von 42,00 mm und einer minimalen Tiefe von 0,00 mm wobei diese das Cortexniveau beschreibt.

Der Median der Tiefe betrug 17,50 mm mit einer Standardabweichung von 12,06 mm.

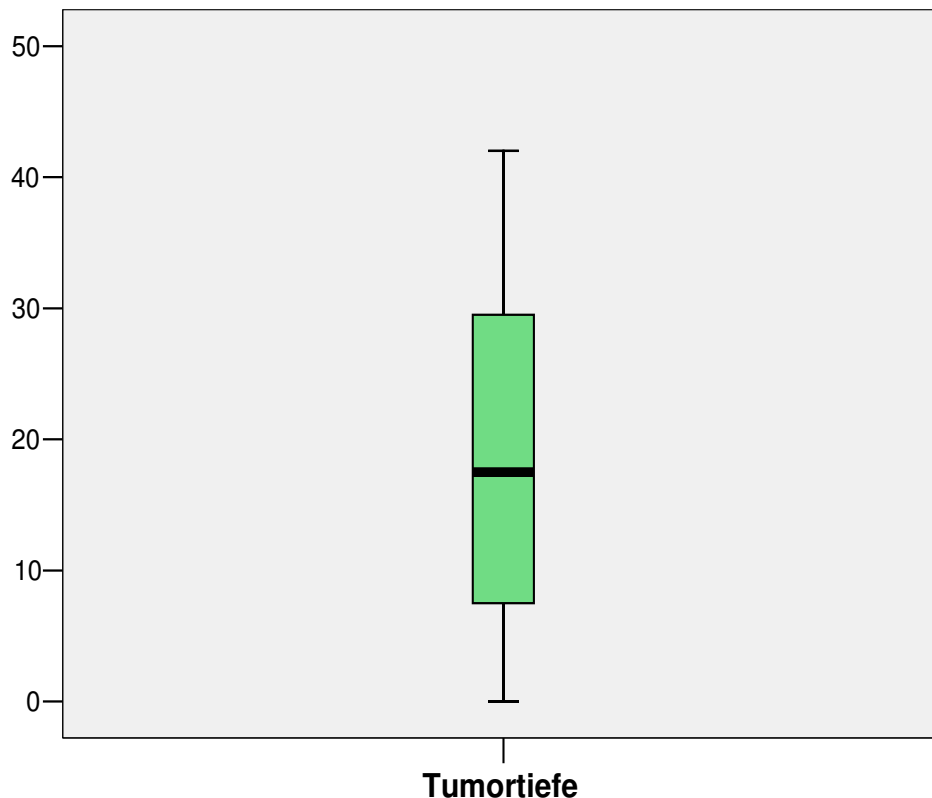


Abbildung 4.16: Boxplot-Darstellung zur Verteilung der Tumortiefe (n=36).

Zur optimierten statistischen Auswertung in Hinblick auf eine Untersuchung zur Abhängigkeit des Diagnoseerfolgs zur Tumortiefe erfolgte eine Kategorisierung der Tumorgößen in ordinalskalierte Variablen in Anlehnung an die Skalierung der Tumorgöße.

Eine Übersicht hierzu liefert Tabelle 4.3.

Kat. Tumortiefe	Tumortiefe in mm	Anzahl
1	≤ 4,99	5
2	5,00 bis 9,99	7
3	10,00 bis 14,99	4
4	15,00 bis 19,99	3
5	20,00 bis 24,99	5
6	25,00 bis 29,99	3
7	30,00 bis 34,99	6
8	35,00 bis 39,99	2
9	40,00 bis 44,99	1
10	≥ 45,00	0
Gesamt		36

Tabelle 4.3: Kategorisierung der Tumortiefe zur optimierten statistischen Auswertung.

Die Kategorisierung der Tumortiefe zeigt in Abbildung 4.17, dass vornehmlich in zwei Tiefen Kategorien, nämlich Kategorie 2 und 7, Tumoren aufgefunden und biopsiert wurden bei ansonsten homogenem Verteilungsmuster. Tiefer gelegene Läsionen als 45 mm waren dieser Studie nicht enthalten.

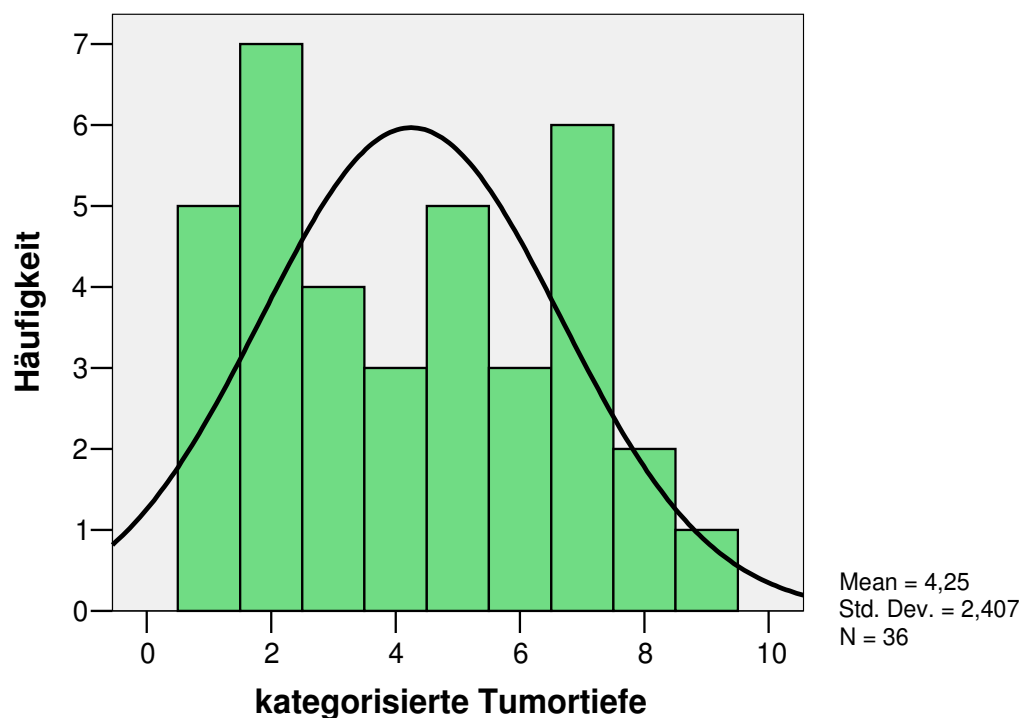


Abbildung 4.17: Graphische Darstellung zur Verteilung der Kategorien der Tumorgößen der 36 Läsionen mit Kurve der Normalverteilung.

4.3.4 Diagnoserfolg in Abhängigkeit von Tumorgröße und Tumortiefe

Zur Beurteilung der Abhängigkeit bzw. des Zusammenhanges zwischen Diagnoseerfolg und Tumorgröße sowie Tumortiefe diente das Modell der univariaten Variablenanalyse.

Da wegen der vorhandenen Fallzahl das Modell der logistischen Regression nicht anwendbar ist, erfolgte die oben beschriebene Kategorisierung von Tumorgröße und Tumortiefe um durch das Umschreiben verhältnisskalierter Variablen in ordinalskalierte Variablen entsprechende Berechnungsmodelle anwenden zu können.

Die Diagnosen, welche bereits oben in Tabelle 4.1 aufgeführt sind, wurden nach Diagnoseerfolg dichotomisiert mit „Diagnose positiv“ = 1 sowie „Diagnose negativ“ = 0. In 4 Fällen kam es trotz der positiven Schnellschnittuntersuchung zu keiner abschließenden Diagnose wodurch sich eine endgültige Diagnoserate von 88,90 % ergibt.

In Tabelle 4.4 wird die Aufteilung des Dichotoms „Diagnoseerfolg“ aufgezeigt. Die Prozentwerte wurden von SPSS gerundet.

		Diagnoseerfolg			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Diagnose negativ	4	11,1	11,1	11,1
	Diagnose positiv	32	88,9	88,9	100,0
	Gesamt	36	100,0	100,0	

Tabelle 4.4: „Diagnoseerfolg“ als dichotome Ausprägung mit 4 negativen Diagnosen.

Bei der univariaten Variablenanalyse fand sich bezüglich des Diagnoseerfolgs eine statistisch signifikante positive Korrelation zur Tumorgröße mit $p=0,02$ (bzw. $p=0,03$ für die kategorisierte Tumorgröße).

Betrachtet man Abbildung 4.18, lässt sich erkennen, dass es somit bei Tumoren geringerer Größe (10 mm bis 26 mm beziehungsweise Kategorie 1 bis 4) bei den untersuchten Patienten zur einer negativen Diagnose kam.

Auf ein Untersuchungsmodell mittels logistischer Regression wurde wegen der geringen Fallzahlen von $n = 36$ verzichtet.

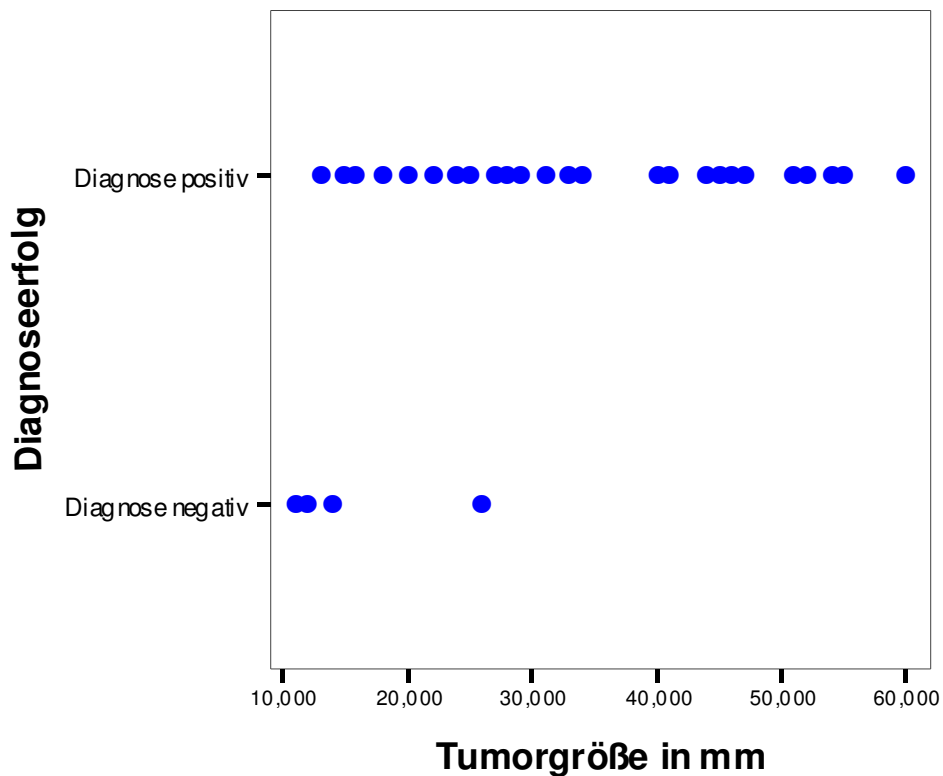


Abbildung 4.18: Es findet sich ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen Tumorgroße und Diagnoseerfolg.

Im Weiteren konnte bei dem Modell der univariaten Variablenanalyse keine statistisch signifikante Korrelation zum Diagnoseerfolg im Hinblick auf die Tumortiefe gefunden werden.

Mit einem p-Wert von 0,3 ist das Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ nicht erreicht.

Anhand der Abbildung 4.19 lässt sich eine diffuse Verteilung der negativen Diagnosen über die Tiefenverteilung der Tumoren erkennen.

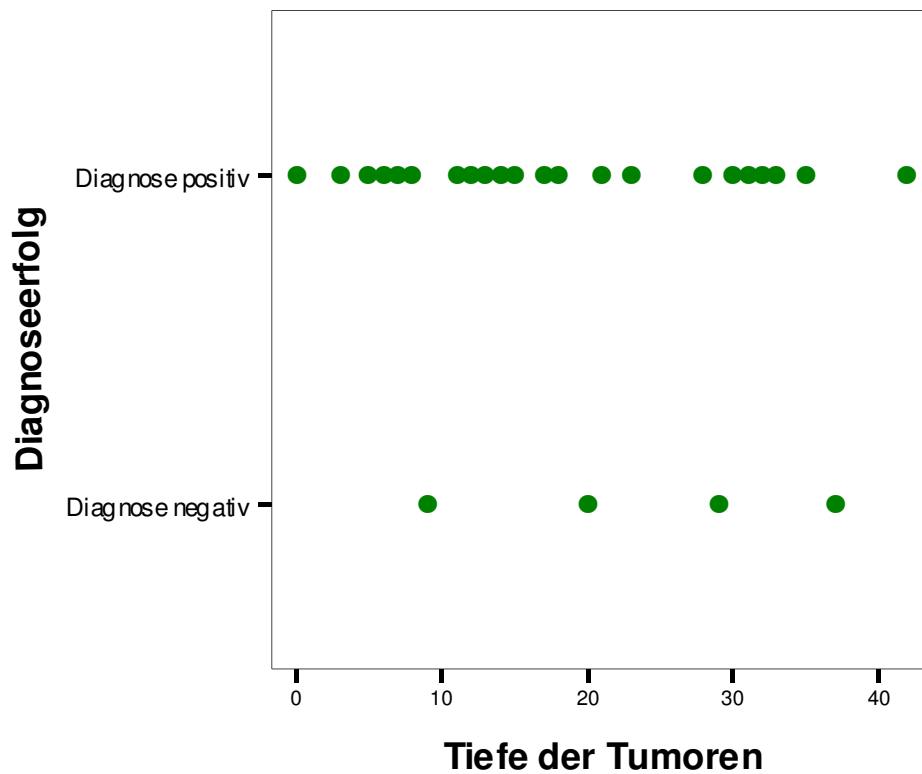


Abbildung 4.19: Hinsichtlich der Tumortiefe findet sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Diagnoseerfolg.

4.3.5 Diagnoserfolg in Abhängigkeit von der Lokalisation

In der statistischen Überprüfung eines möglichen Zusammenhanges des Diagnoseerfolges in Abhängigkeit von der Lokalisation der intrakraniellen Raumforderung konnte keine Signifikanz ($p=0,47$) bei einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ dargestellt werden.

4.3.6 Diagnoserfolg in Abhängigkeit von der Art der Bildgebung

In Betrachtung des möglichen Zusammenhanges des Diagnoseerfolges in Abhängigkeit von der Bildgebung fand sich im Chi²-Test kein signifikanter Zusammenhang (Exakter Test nach Fisher, zweiseitiger p-Wert von 1).

4.3.7 Komplikationen

Nach den navigierten Biopsien kam es zu keiner interventionsbedürftigen postoperativen Blutung. In einem Fall fand sich postoperativ eine transiente Hemiparese links (Kraftgrad 3/5 nach Janda). Die angeschlossene kranielle Computertomographie konnte eine Blutung ausschließen. Die Symptome bildeten sich nach 14 Tagen komplett zurück. Eine Patientin mit bihemisphärischem Glioblastom verstarb am 13. postoperativen Tag aufgrund ihres Tumorleidens bei fulminantem Verlauf. In einer postoperativen kraniellen Computertomographie konnte eine Blutung ausgeschlossen werden. Postoperative Infektionen oder Krampfanfälle intra- oder postoperativ wurden in keinem der 36 Fälle verzeichnet. Hieraus ergeben sich für diese klinische Studie eine Morbiditätsrate von 2,7 % sowie eine Mortalitätsrate von 2,7 %.

4.4 Der Diagnoseerfolg von stereotaktische Biopsien der Jahre 1999 bis 2009

In den Jahren 1999 bis 2009 fanden sich mit Hilfe des Publikationsportales „pub-med“ (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) auf der Grundlage der Suchkriterien „stereotactic AND brain AND tumor AND biopsy NOT radiosurgery“ 66 relevante Publikationen zum Diagnoseerfolg bei stereotaktischen Biopsien. Eine genaue Auflistung der Publikationen zeigt Tabelle 4.5.

Nr.	Autoren	Titel	Journal	Jahr	Diagnose	Bemerkungen
1.	Firlik KS, Martinez AJ, Lunsford LD	Use of cytological preparations for the intraoperative diagnosis of stereotactically obtained brain biopsies: a 19-year experience and survey of neuropathologists.	J Neurosurg.	1999	91 %	595 Fälle [48]
2.	Hall WA, Martin AJ, Liu H, Nussbaum ES, Maxwell RE, Truwit CL	Brain biopsy using high-field strength interventional magnetic resonance imaging.	Neurosurgery	1999	100 %	35 Fälle [69]
3.	Hall WA, Liu H, Martin AJ, Truwit CL	Comparison of stereotactic brain biopsy to interventional magnetic-resonance-imaging-guided brain biopsy.	Stereotact Funct Neurosurg.	1999	96 % (a) 100 % (b)	(a) 134 stereotakt. Fälle, (b) 35 intervent. MRT-geführte Fälle [68]
4.	Plunkett R, Allison RR, Grand W	Stereotactic neurosurgical biopsy is an underutilized modality.	Neurosurg Rev.	1999	100 %	141 Fälle [124]
5.	Herrera EJ, Caceres M, Viano JC, Costello G, Suarez MS, Suarez JC	Stereotactic neurosurgery in children and adolescents.	Childs Nerv Syst.	1999	100 %	15 Biopsie-Fälle [75]
6.	Khouja N, Khaldie M, Boubaker A, Yedeas M, Bahri K, Ben Hammouda K, Aouidj L, Jemel H	Cerebral stereotactic biopsy and surgery: Report of 100 cases.	Tunis Med.	1999	91,2 %	91 Biopsie-Fälle [86]
7.	Skolasky RI, Dal Pan GJ, Olivi A, Lenz FA, Abrams RA, McArthur JC	HIV-associated primary CNS lymphoma: morbidity and utility of brain biopsy.	J Neurol Sci.	1999	88%	47 eigene Fälle kombiniert mit 388 publizierten Fällen [153]
8.	Schneider JP, Dietrich J, Lieberenz S, Schmidt F, Sorge O, Trantakis C, Seifert V, Kellermann S, Schober R, Franke P	Preliminary experience with interactive guided brain biopsies using a vertically opened 0.5-T MR system.	Eur Radiol.	1999	66,6 %	18 Fälle [146]
9.	Slowinski J, Harabin-Slowinska M, Mrowka R	Smear technique in the intraoperative brain tumor diagnosis: its advantages and limitations.	Neurol Res.	1999	92 %	199 Fälle [154]
10.	Gildenberg PL, Gathe JC Jr, Kim JH	Stereotactic biopsy of cerebral lesions in AIDS.	Clin Infect Dis.	2000	98 %	243 Fälle (242 stereotakt. biopsiert) [55]
11.	Burtscher IM, Skagerberg G, Geijer B, Englund E, Stahlberg F, Holtas S	Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: an evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings.	Am J Neuroradiol	2000	96,1 %	26 Fälle mit (1)H-MRS, MRT und stereotakt. Biopsie [20]
12.	Massager N, David P, Goldman S, Pirote B, Wikler D, Salmon I, Nagy N, Brotchi J, Levivier M	Combined magnetic resonance imaging- and positron emission tomography-guided stereotactic biopsy in brainstem mass lesions: diagnostic yield in a series of 30 patients.	J Neurosurg.	2000	100 %	Hirnstammläsionen, PET-geführte Biopsie in 18 Fällen [101]
13.	Haberland N, Ebmeier K, Hliscs R, Grnewlad JP, Silbermann J, Steenbeck J, Nowak H, Kalf R	Neuronavigation in surgery of intracranial and spinal tumors.	J Cancer Res Clin Oncol.	2000	91,4 %	57 Fälle [66]
14.	Vaquero J, Martinez R, Manrique M	Stereotactic biopsy for brain tumors: is it always necessary?	Surg Neurol.	2000	95 %	200 Fälle [166]

15.	Yu X, Liu Z, Tian Z, Li S, Huang H, Xiu B, Zhao Q, Liu L, Jing W	Stereotactic biopsy for intracranial space-occupying lesions: clinical analysis of 550 cases.	Stereotact Funct Neurosurg.	2000	96,6 %	550 Fälle [186]
16.	Kreth FW, Muacevic A, Medele R, Bise K, Meyer T, Peulen HJ	The risk of haemorrhage after image guided stereotactic biopsy of intra-axial brain tumours--a prospective study.	Acta Neurochir. (Wien)	2001	98 %	326 Fälle [89]
17.	Szylberg T, Harat M, Furtak J	Pathomorphological evaluation in stereotactic brain tumor biopsy	Neurol Neurochir Pol.	2001	90,7 %	260 Fälle [163]
18.	Ulm AJ, Bova FJ, Friedmann WA	Stereotactic biopsy aided by a computer graphics workstation: experience with 200 consecutive cases.	Surg Neurol.	2001	98,5 %	200 Fälle [165]
19.	Daszkiewicz P.	Technical and diagnostic difficulties in stereotactic biopsy in children.	Neurol Neurochir Pol.	2001	97,2 %	110 Fälle [33]
20.	Koszewski W, Kroh H, Kunert P	Difficulties in stereotactic biopsies of brain tumors.	Neurol Neurochir Pol.	2002	86 %	28 Fälle [88]
21.	Bernays RL, Kollias SS, Khan N, Brandner S, Meier S, Yonekawa Y	Histological yield, complications, and technological considerations in 114 consecutive frameless stereotactic biopsy procedures aided by open intraoperative magnetic resonance imaging.	J Neurosurg.	2002	97,4 %	114 Fälle [15]
22.	Linhares P, Aran E, Goncales JM, Castro L, Vaz R.	Stereotactic brain biopsy: review of 80 cases. The need of ct-scan in the first hours.	Neurocirurgica (Astur)	2002	93,7 %	80 Fälle [97]
23.	Goncalves-Ferreira AJ, Herculano-Carvalho M, Pimentel J	Stereotactic biopsies of focal brainstem lesions.	Surg Neurol.	2003	87 %	30 Fälle, davon 29x Hirnstamm [59]
24.	Kim JE, Kim DG, Paek SH, Jung HW.	Stereotactic biopsy for intracranial lesions: reliability and its impact on the planning of treatment.	Acta Neurochir. (Wien)	2003	91,7 %	300 Fälle [87]
25.	Stranjalis G, Protopapa D, Sakas DE, Chondros D	Stereotactic biopsy in the era of advanced neuroimaging. Does the minimal therapeutic gain justify its current wide use?	Minim Invasive Neurosurg.	2003	79 %	67 Fälle mit diagn. stereotakt. Biopsie [159]
26.	Boviastis EJ, Kouyialis AT, Stranjalis G, Korfiatis S, Sakas DE	CT-guided stereotactic biopsies of brain stem lesions: personal experience and literature review.	Neurol Sci.	2003	100 %	11 Fälle mit Hirnstammläsionen [18]
27.	Pirotte B, Goldman S, Salzberg S, Wikler D, David P, Vandesteene A, Van Bogaert P, Salmon I, Brotchi J, Levivier M	Combined positron emission tomography and magnetic resonance imaging for the planning of stereotactic brain biopsies in children: experience in 9 cases.	Pediatr Neurosurg.	2003	100 %	Kombination von PET- und MRT-geplanten Biopsien des Hirnstammes bei 9 Kindern [122]
28.	Samadani U, Judy KD	Stereotactic brainstem biopsy is indicated for the diagnosis of a vast array of brainstem pathology.	Stereotact Funct Neurosurg.	2003	96 %	12 Fälle [141]
29.	Winkler D, Trantakis C, Lindner D, Richter A, Schober J, Meixensberger J	Improving planning procedure in brain biopsy: coupling frame-based stereotaxy with navigational device STP 4.0.	Minim Invasive Neurosurg.	2003	97 %	37 Fälle [178]
30.	Yamada K, Goto S, Kochi M, Ushio Y	Stereotactic biopsy for multifocal, diffuse, and deep-seated brain tumors using Leksell's system.	J Clin Neurosci.	2004	92,3 %	91 Fälle [185]
31.	St George EJ, Walsh AR, Sgorous S	Stereotactic biopsy of brain tumours in the paediatric population.	Childs Nerv Syst.	2004	83 %	12 Biopsien bei Kindern [157]
32.	Pirotte B, Goldman S, Massager N, David P, Wikler D, Vandesteene A, Salmon I, Brotchi J, Levivier M	Comparison of 18F-FDG and 11C-methionine for PET-guided stereotactic brain biopsy of gliomas.	J Nucl Med.	2004	100 %	32 Fälle, 61 der 70 gewählten Biopsie-Trajektorien basierten auf den PET-definierten Zielregionen [121]

33.	Pirotte B, Goldman S, Massager N, David P, Wikler D, Lipszyc M, Salmon I, Brotchi J, Levivier M	Combined use of 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-methionine in 45 positron emission tomography-guided stereotactic brain biopsies.	J Neurosurg.	2004	100 %	45 Fälle; wenn FDG-uptake höher als graue Substanz → FDG als Ziel ; wenn FDG-uptake gleich oder weniger als graue Subst. → Met als Ziel definiert [120]
34.	Krzyszkoski T, Czepko R, Adamek D, Kwinta B	Usefulness of the "P.N." frame in biopsies and stereotactic operations on the brain.	Przegl Lek.	2004	91,3 %	23 Fälle [91]
35.	Chen CY, Lirng JF, Chan WP, Fang CL	Proton magnetic resonance spectroscopy-guided biopsy for cerebral glial tumors.	J Formos Med Assoc.	2004	100 %	7 Fälle, mittels Protonen-MR-Spektroskopie [26]
36.	Hemm S, Rigau V, Chevalier J, Picot MC, Bauchet L, El Fertit H, Rodriguez MA, Cif L, Vayssiere N, Zanca M, Baldet P, Segnarbieux F, Coubes P	Stereotactic coregistration of 201Tl SPECT and MRI applied to brain tumor biopsies.	J Nucl Med.	2005	100 %	10 Fälle mittels 201TlSPECT- und MRI-Führung biopsiert [72]
37.	Amundson EW, McGirt MJ, Olivi A.	A contralateral, transfrontal, extraventricular approach to stereotactic brainstem biopsy procedures. Technical note.	J Neurosurg.	2005	100 %	6 Fälle mit lateraler pontiner Läsion [6]
38.	Aker FV, Hakan T, Karadereler S, Erkan M	Accuracy and diagnostic yield of stereotactic biopsy in the diagnosis of brain masses: comparison of results of biopsy and resected surgical specimens.	Neuropathology	2005	94 %	130 Fälle [2]
39.	Heper AO, Erden E, Savas A, Ceyhan K, Erden I, Akyar S, Kanpolat Y	An analysis of stereotactic biopsy of brain tumors and nonneoplastic lesions: a prospective clinicopathologic study.	Surg Neurol.	2005	99,2 %	130 Fälle [73]
40.	Shad A, Green A, Bojanic S, Aziz T	Awake stereotactic biopsy of brain stem lesions: technique and results.	Acta Neurochir. (Wien)	2005	92,3 %	13 Fälle [140]
41.	Bhatti SN, Ayub S, Aurangzeb A, Hag AU, Jamil M, Ali J, Ahmad A, Kashif M	Computerized stereotactic brain biopsies: an experience of 15 patients at Ayub Teaching Hospital.	J Ayub Med Coll Abbottabad	2005	93,3 %	15 Fälle [17]
42.	Winkler D, Lindner D, Geiger K, Richter A, Schober R, Meixensberger J	The reliability of stereotaxy in diagnosis of intracranial space occupying lesions	Wien Med Wochenschr	2005	93,7 %	79 Fälle [177]
43.	Rössler K	State of the Art – Hirnbiopsie	J Neurol Neurochir Psychiatr.	2005	90 %	777 Fälle von 1986 bis 2002 [137]
44.	Grossman R, Sadetzki S, Spiegelmann R, Ram Z [131]	Haemorrhagic complications and the incidence of asymptomatic bleeding associated with stereotactic brain biopsies	Acta Neurochir (Wien)	2005	93,8 %	333 Fälle [62]
45.	Smith JS, Alfredo Quinones-Hinojosa A, Barbaro NM, and McDermott MW	Frame-based stereotactic biopsy remains an important diagnostic tool with distinct advantages over frameless stereotactic biopsy.	J Neurooncol	2005	90 %	139 stereotaktisch biopsierte Fälle [155]
46.	Pincus DW, Richter EO, Yachnis AT, Bennett J, Bhatti MT, Smith A	Brainstem stereotactic biopsy sampling in children.	J Neurosurg.	2006	100 %	10 Fälle [119]
47.	Jain D, Sharma MC, Sarkar C, Gupta D, Singh M, Mahapatra AK	Comparative analysis of diagnostic accuracy of different brain biopsy procedures.	Neurol India	2006	84,2 %	95 stereotaktische Fälle [81]

48.	Jain D, Sharma MC, Sarkar C, Deb P, Gupta D, Mahapatra AK	Correlation of diagnostic yield of stereotactic brain biopsy with number of biopsy bits and site of the lesion.	Brain Tumor Pathol.	2006	81,3 %	86 Fälle [80]
49.	Shastri-Hurst N, Tregaye M, Robson DK, Lowe JS, Macarthur DC	Stereotactic brain biopsy: An audit of sampling reliability in a clinical case series.	Br J Neurosurg	2006	89,3 %	207 Fälle [150]
50.	Ferreira MP, Ferreira NP, Pereira Filho Ade A, Pereira Filho Gde A, Franciscatto AC	Stereotactic computed tomography-guided brain biopsy: diagnostic yield based on a series of 170 patients	Surg Neurol.	2006	92 %	170 Fälle [47]
51.	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.	J Neurosurg	2006	91 %	160 Fälle stereotaktisch biopsiert [183]
52.	Roujeau T, Machado G, Garnett MR, Miguel C, Puget S, Geoerger B, Grill J, Boddaert N, Di Rocco F, Zerah M, Sainte-Rose C	Stereotactic biopsy of diffuse pontine lesions in children.	J Neurosurg	2007	100 %	24 Kinder [130]
53.	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	J Neurosurg	2007	100 %	PET-gestützte und CT-gesteuerte stereotakt. Biopsien bei 24 Kindern [123]
54.	Krzyszowski T, Czepko R, Adamek D	Stereotactic biopsy in surgically inaccessible tumors with the use of "P.N." type frame.	Ann Acad Med Stetin	2007	91,7 %	36 Fälle [92]
55.	Goel D, Sundaram C, Paul TR, Uppin SG, Prayaga AK, Panigrahi MK, Purohit AK	Intraoperative cytology (squash smear) in neurosurgical practice - pitfalls in diagnosis experience based on 3057 samples from a single institution.	Cytopathology	2007	83,0 % bis 86,0 % pro Jahr (Mittel: 85 %)	Große retrospektive Analyse zur intraoperativen Zytologie mit 3057 Fällen von 1988 bis 2005 [57]
56.	Pulhorn H, Quigley DG, Bosma JJ, Kirillos R, du Plessis DG, Jenkinson MD	Impact of brain biopsy on the management of patients with nonneoplastic undiagnosed neurological disorders.	Neurosurgery	2008	64 %	39 Biopsie-Fälle, davon 11 Serienbiopsien [127]
57.	Sanai N, Wachhorst SP, Gupta NM, McDermott MW	Transcerebellar stereotactic biopsy for lesions of the brainstem and peduncles under local anesthesia.	Neurosurgery	2008	92 %	13 Fälle [142]
58.	Hermann EJ, Hattingen E, Krauss JK, Marquardt G, Pilatus U, Franz K, Setzer M, Gasser T, Tews DS, Zanella FE, Seifert V, Lanfermann H.	Stereotactic biopsy in gliomas guided by 3-tesla 1H-chemical-shift imaging of choline.	Stereotact Funct Neurosurg.	2008	100 %	9 Fälle stereotaktisch biopsiert mit Hilfe von MRT und (1)H-CSI-Spektroskopie [74]
59.	Corti M, Metta H, Villafane MF, Yampolsky C, Schtirbu R, Sevlever G, Garrido D	Stereotactic brain biopsy in the diagnosis of focal brain lesions in AIDS	Medicina (B Aires)	2008	90,3 %	83 Fälle von Januar 1999 bis Dezember 2007 [29]
60.	Calisaneller T, Ozdemir O, Ozgoer O, Ozen O, Kiyici H, Caner H, Altinörs N	The accuracy and diagnostic yield of computerized tomography guided stereotactic biopsy in brain lesions.	Turk Neurosurg	2008	86,1 %	90 Fälle [21]

61.	Martin AJ, Hall WA, Roark C, Starr PA, Larson PS, Truwit CL	Minimally invasive precision brain access using prospective stereotaxy and a trajectory guide.	J Magn Reson Imaging	2008	100 %	187 Fälle [100]
62.	Callovin GM	Is it appropriate to redefine the indication for stereotactic brain biopsy in the MRI Era? Correlation with final histological diagnosis in supratentorial gliomas.	Minim Invasive Neurosurg.	2008	95 %	174 Fälle [22]
63.	Dammers R, Haitsma IK, Schouten JW, Kros JM, Avezaat CJJ, Vincent AJPE	Safety and efficacy of frameless and frame-based intracranial biopsy techniques	Acta Neurochirug.	2008	89,7 %	227 Fälle stereotaktisch biopsiert [30]
64.	Chernov MF, Muragaki Y, Ochiai T, Taira T, Ono Y, Usukura M, Maruyama T, Nakaya K, Nakamura R, Iseki H, Kubo O, Hori T, Takakura K	Spectroscopy-supported frame-based image-guided stereotactic biopsy of parenchymal brain lesions: comparative evaluation of diagnostic yield and diagnostic accuracy.	Clin Neurol Neurosurg	2009	100 % (a) 90 % (b)	30 Patienten mit (1)H-MRS-unterstützter stereotak. Biopsie (a); 39 Patienten unterliefen einer MRT-gestützten stereo. Biopsie (b) [27]
65.	Owen CM, Linskey ME	Frame-based stereotaxy in a frameless era: current capabilities, relative role, and the positive- and negative predictive values of blood through the needle.	J Neurooncol.	2009	94 %	91 Fälle [115]
66.	Rachinger W, Grau S, Holtmannspötter M, Herms J, Tonn JC, Kreth FW	Serial stereotactic biopsy of brainstem lesions in adults improves diagnostic accuracy compared with MRI only.	J Neurochir Psychiatr	2009	100 %	46 Fälle, MRT als alleiniges Diagnostikum unzureichend [130]

Tabelle 4.5: Auflistung der Publikationen zum Diagnoseerfolg bei stereotaktischen Biopsien der Jahre 1999 bis 2009.

Gemäß dieser Literaturangaben lässt sich ein durchschnittlicher Diagnoseerfolg von 93,17% in den Jahren von 1999 bis 2009 errechnen mit einem Median von 93,90%. Der maximale Diagnoseerfolg wurde mit 100 % angegeben, minimal wurden 64% erreicht. Die Standardabweichung liegt bei 7,25 %.

Eine orientierende Grafik liefert Abbildung 4.20.

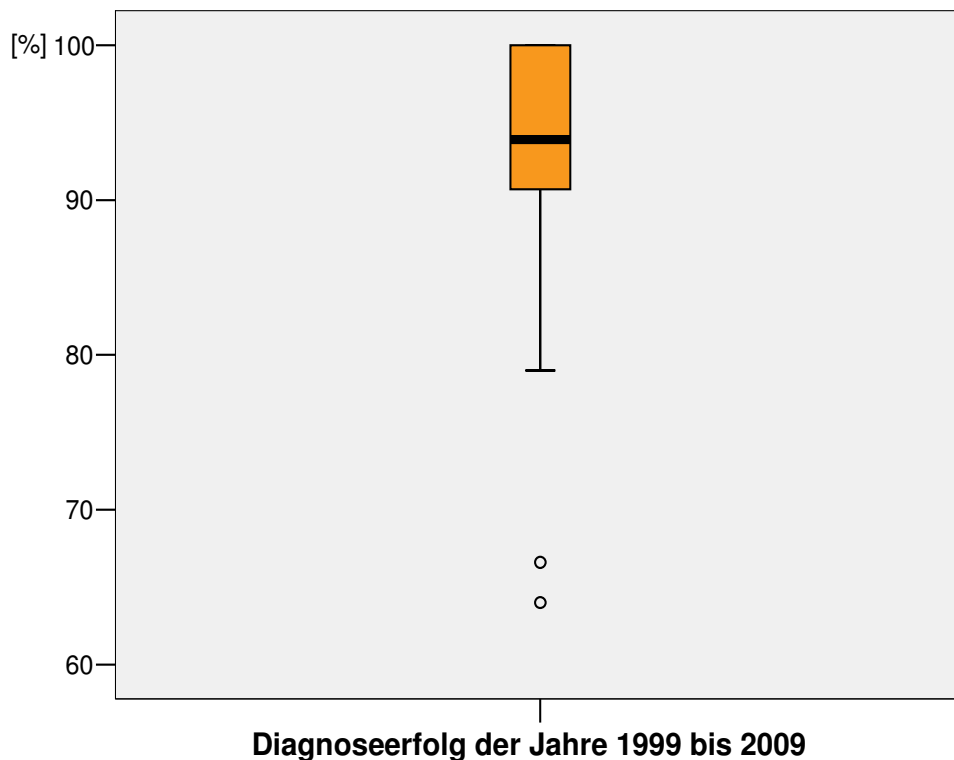


Abbildung 4.20: Zusammenfassender Boxplot zum Diagnoseerfolg der stereotaktischen Biopsien der Jahre 1999 bis 2009.

Beurteilt man jahresspezifisch die Veröffentlichungen, so lässt sich sagen, dass bis auf die Jahre 2001 und 2002 in den Publikationen in jedem anderen Jahr Diagnoseerfolge von bis zu 100 % angegeben wurden. Im Mittel wurden pro Jahr Werte zwischen 89,64 % und 96,33 % angegeben. Der Median betrug jährlich zwischen 92 % und 97,60 %. Minimalwerte wurden zwischen 66,60 % und 94 % angegeben. Eine graphische Darstellung wie auch ein tabellarische Auflistung der jahresspezifischen Betrachtung liefern Abbildung 4.21 sowie Tabelle 4.6.

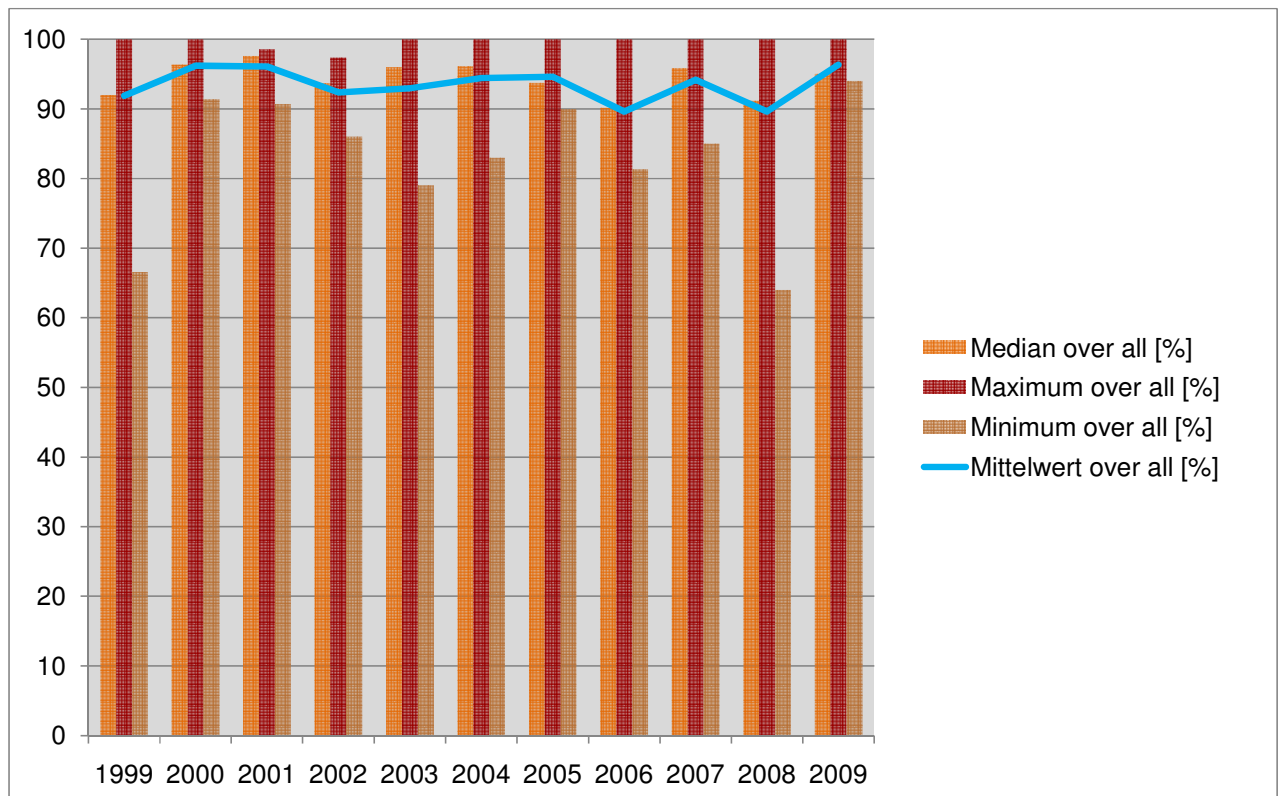


Abbildung 4.21: Grafik der jahresbezogenen Auswertung der Publikationen zu den stereotaktischen Biopsien der Jahre 1999 bis 2009.

Jahr	Mittelwert [%]	Median [%]	Minimum [%]	Maximum [%]
1999	91,87	92,00	66,60	100,00
2000	96,18	96,35	91,40	100,00
2001	96,10	97,60	90,70	98,50
2002	92,37	93,70	86,00	97,40
2003	92,96	96,00	79,00	100,00
2004	94,43	96,15	83,00	100,00
2005	94,63	93,75	90,00	100,00
2006	89,63	90,15	81,30	100,00
2007	94,17	95,85	85,00	100,00
2008	89,64	91,15	64,00	100,00
2009	96,33	95,00	94,00	100,00

Tabelle 4.6: Tabelle mit den Mittelwerten, den Medianen sowie Minima und Maxima der stereotaktischen Biopsien der Jahre 1999 bis 2009.

5. Diskussion

5.1 Geschichtliches

Eingriffe am Schädel des Menschen, als älteste Form die Trepanation, lassen sich anhand von Schädelfunden bereits zurückdatieren auf eine Zeit um 10.000 v.Chr. [7]. Wie man aus Funden ägyptischer Papyri aus der Zeit um 1150 v. Chr. entnimmt, führten die Ägypter diverse Eingriffe am Schädel durch [126]. Im Papyrus Edwin Smith findet man dabei ausführliche Abhandlungen über die Versorgung von Kopfverletzungen [46].

In Europa konnten Trepanationen aus der Zeit des Neolithikums nachgewiesen werden (siehe Abbildung 5.1). Bei diesen Trepanationen wurde der knöchernen Schädel mittels Punktbohrung, Schabung, kreisförmiger oder eckiger Ausschneidung eröffnet. Der umfangreichste Schädelfund stammt aus dem Département Lozère und aus der Region der Seine-Oise-Marne. In den ehemaligen Siedlungsgebieten der Trichterbecherkultur fand man zahlreiche Schädel mit Durchlochung, welche Anzeichen von Heilungsprozessen aufwiesen als Indiz für in vivo durchgeführte Trepanationen mit Überleben des Eingriffes [125; 171]. Wie man heute vermutet, hatte dies einerseits einen rituellen, andererseits einen therapeutischen Hintergrund. Aus der Zeit der Antike beschreibt Hippokrates (ca. 460-370 v.Chr.) das Eröffnen des Schädels mit einem Perforativ-Trepan zur Minderung der Symptomatik bei fehlender Therapiefähigkeit, beispielsweise bei schmerzhaften Erkrankungen, Krampfleiden [13] oder der Behandlung des Hydrocephalus [133]. Auch andere namenhafte Mediziner wie Galen (ca. 129-200), Avicenna (980-1038) oder Paracelsus (1493-1541) führten die Schädelbohrung durch.



Abbildung 5.1: Schädel von Pritschöna, Jungsteinzeit, ca. 5500-2300 v.Chr.

Nach einem Verbot von Eingriffen am lebenden Menschen durch die christliche Kirche im frühen Mittelalter erlebten Kopfoperationen im 17. und 18. Jahrhundert einen Höhepunkt.

Quacksalber, welche ihren Patienten gegen Geld zur Austreibung von Dämonen angeblich Steine oder andere Gegenstände aus dem Kopf schnitten, um geistige Erkrankungen zu therapieren, waren an diesem Anstieg maßgeblich beteiligt (Abbildung 5.2). Mit diesem Anstieg beobachtete man eine rapide Zunahme der Sterblichkeit.

Mit Einführung der Anästhesie am 16. Oktober 1846 durch John Warren in Boston [82] sowie der Asepsis durch Ignaz Philipp Semmelweis [24; 42] beziehungsweise Joseph Lister [117] in die Chirurgie begann die moderne Neurochirurgie.



Abbildung 5.2: Hieronymus Bosch - „Die Entfernung des Steines der Narrenheit“ (um 1490).

Mit der Entstehung der modernen Neurochirurgie ergab sich für den Operateur die Herausforderung, das Operationstrauma bei intrakraniellen Eingriffen gering zu halten, somit die Zerstörung neuronalen Gewebes und intrakranieller Gefäße zu minimieren oder zu umgehen. Insbesondere bei Läsionen in tiefer gelegenen Hirnarealen mit Affektion eloquenter Areale ist eine exakte Lokalisation mit genauer Identifikation des Ziels und der umgebenden cerebralen Strukturen erforderlich zur Planung des optimalen Zugangsweges für ein schonendes und funktionserhaltendes Verfahren. In den Anfängen der modernen Neurochirurgie lag die Orientierung für die Zugangswege und den Eingriff in einer genauen

neurologischen Untersuchung unter Zuhilfenahme von anatomischen Atlanten.

So unternahm Paul Broca im Jahre 1871 die erste Kraniotomie auf Grundlage der Untersuchung neurologischer Symptome [158]. Mit Entdeckung der Röntgenstrahlung [138] war es möglich, pathologische Prozesse im Gehirn durch indirekte Zeichen, wie beispielsweise der Seitverlagerung des verkalkten Corpus pinealis, zu ermitteln.

Mit weiteren kontrastierenden Methoden, wie der Pneumencephalographie [31], der Iodoventrikulographie [151] und der cerebralen Angiographie [107] konnte man intrakranielle Prozesse genauer darstellen.

Anhand von Gefäßerverlagerungen, irregulären Gefäßdarstellungen oder Ventrikelkompressionen konnte man auf die Lokalisation eines Prozesses, wie beispielsweise einen Tumor schließen.

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts begann C. Dittmar mit Hilfe eines mechanischen Apparates in Tierversuchen tiefer liegende intrakranielle Strukturen zu erreichen [35]. In engem zeitlichen Zusammenhang gelang es erstmals A. Mussen mit einer ähnlichen Vorrichtung erfolgreich einen Eingriff am menschlichen Gehirn vorzunehmen [118]. Ihnen folgten weitere Arbeitsgruppen, die erste Untersuchungen und Arbeiten mit ähnlich konstruierten Geräten durchführten [5; 189].

Sir V. Horsley sowie R.H. Clarke arbeiteten mit einem System, von ihnen noch „Horsley-Clark-Apparat“ genannt, mit welchem sie vornehmlich an Versuchen mit Rhesusaffen rahmengeführt gezielt Nadeln intrakraniell einbringen konnte auf der Grundlage eines vorher an anatomischen Schnitten erarbeiteten dreidimensionalen Koordinatensystems.

Den heute bekannten Begriff der „Stereotaxie“ („stereo“ = griech. „fest, räumlich, körperlich“; „taxatio“= lat. „Schätzung“, „taxis“ = griech. „festsetzen, fixieren“) prägten 1947 Spiegel und Wycis [56].

Mit der Weiterentwicklung diagnostischer Verfahren, speziell der Computertomographie [79] und der Magnetresonanztomographie [95; 99] in Zusammenhang mit leistungsfähigen Computersystemen ergab sich die Möglichkeit einer immer exakteren Darstellung intrakranieller Strukturen insbesondere in dreidimensionaler Form.

Mitte der achtziger Jahre wurden aus der Kombination der weiterentwickelten Schnittbildverfahren mit der modernen Stereotaxie die ersten Neuronavigationssysteme geschaffen [98; 134; 174].

5.2 Die verschiedenen Navigationssysteme

Die erste klinische Einführung eines rahmenlosen, stereotaktischen Systems als Alternative zum rahmenbasierten System wurde 1986 durch D. Roberts berichtet [134]. Sein System bediente sich einer ultraschallbasierten Positionsbestimmung. Hiermit konnte er die intraoperative Positionierung eines Operationsmikroskopes und anderer Instrumente ermitteln und darstellen. Im Folgejahr präsentierte E. Watanabe eine konzeptionell völlig andere Variante für eine intraoperative Positionsbestimmung, welche aus einem 6-gelenkigem Aluminiumarm mit 6 Freiheitsgraden bestand mit einem Zeigeinstrument an seinem freien Ende. Watanabe prägte in diesem Zusammenhang auch erstmalig den Begriff des „Neuronavigators“ [173; 174].

Neuronavigationssysteme setzen sich im Allgemeinen aus drei wesentlichen Komponenten zusammen:

- einem Zeigeinstrument (Pointer)
- einem System zur Positionsmessung und -digitalisierung des Zeigeinstrumentes
- einem Computer zur Registrierung des physikalischen Raumes und Übersetzung in einen virtuellen Raum.

Seit der Einführung der Neuronavigation bzw. rahmenlosen Stereotaxie haben in diesen mehr als zwanzig Jahren unterschiedliche Firmen mit verschiedenen kommerziell erhältlichen Navigationssystemen den Markt erobert.

Wesentliches Unterscheidungsmerkmal ist die Art der Lokalisation wobei gelenkarmbasierte von zeigerbasierten Systemen differenziert werden. Eine Übersicht hierzu bietet Abbildung 5.3.

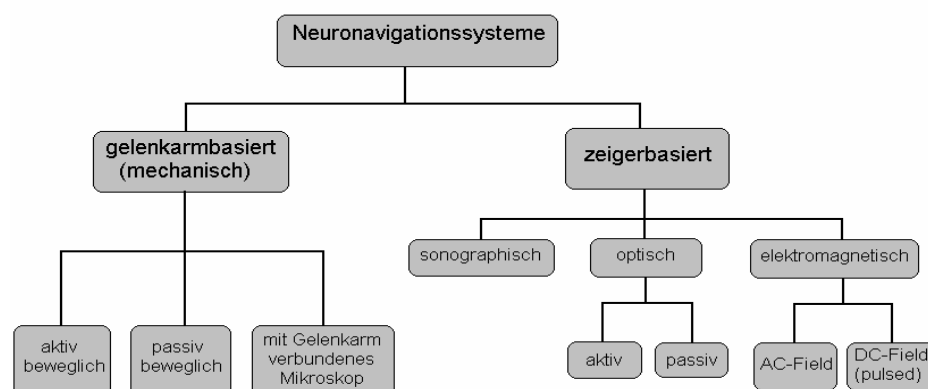


Abb. 5.3: Übersicht über die verschiedenen Funktionsarten von Neuronavigationssystemen.

5.2.1 Mechanische / gelenkarmbasierte Systeme

Die mechanischen Neuronavigationssysteme sind aus Gelenkarmen aufgebaut an deren freiem Ende sich ein chirurgisches Instrument oder eine Sonde befindet. Zur Positionsbestimmung bedient sich das System eigens in den Gelenken des Armes eingebrachter Potentiometer, welche die Winkelstellung des jeweiligen Gelenkes registrieren. Anhand der vorbekannten Länge eines jeden Armsegmentes sowie der Informationen aus den Potentiometern können die Position der Spitze des jeweiligen Instrumentes in digitalisierter Form im angeschlossenen Navigationscomputer ermittelt, die räumlichen Beziehungen zu weiteren Präferenzen und Strukturen hergestellt und für den Operateur bildlich dargestellt werden.

E. Watanabe beschrieb 1986 erstmals ein mechanisches (gelenkarmbasiertes) Neuronavigationssystem, welches er selber als „Neuronavigator“ bezeichnete [173; 174]. Dieses Modell besteht aus einem Aluminiumarm mit 6 Gelenken von definierter Segmentlänge welches in sechs Freiheitsgraden beweglich ist, zudem einem Röntgenbildscanner und einem 16-bit Mikroprozessor-Computer (Intel 80286 personal computer).

Hierbei wird die Spannung in Proportion zur Winkelstellung des Gelenkes gemessen und analog bzw. digital an einen Konverter weitergegeben. Dieser setzt die Gelenkstellung mit Berücksichtigung der Armsegmentlängen in digitale Koordinaten um und übermittelt sie an den Navigationscomputer, wo präzise die Koordinaten der Gelenkarmspitze berechnet werden.

E. Watanabe gibt für die Genauigkeit seines „Neuronavigator“ bei Messungen am Phantom einen mittleren Fehler von 1,33 mm mit Standardabweichung an [173].

Ein weiteres und sehr populäres Modell sowie als erstes System kommerziell erhältlich ist der „ISG Viewing Wand“ (ISG Technologies Inc., Mississauga, Ontario, Canada) [23; 40; 52; 104; 143; 144; 152]. Auch dieser besteht aus einem sechsgelenkigen Arm mit sechs Freiheitsgraden mit einem Bewegungsradius von 63,5 cm (25 inch) [40].

Zu den oben beschriebenen passiven Gelenkarmsystemen wurden außerdem aktive, als Roboterarme bezeichnete Systeme entwickelt. Diese dienen zur Implantation von Elektroden oder zur Biopsie. Erstmals wurde 1987 durch A. L. Benabid [14] ein derartiges Stereotaxie-Robotersystem beschrieben, welches CT- und MRT-Daten zur Trajektorienplanung nutzte und einen Industrieroboter steuerte. Aktive Gelenkarme werden auch vom „IMARL robotic navigation system“ [164] und dem „NeuroMate stereotactic robot“ [95; 167] verwendet, wobei jedoch optisch, elektromagnetisch oder sonographisch gestützte Erfassung und Digitalisierung zur Positionsbestimmung verwendet wird.

Gelenkarmbasierte Neuronavigationssysteme haben sich in der klinischen Anwendung als zuverlässige und präzise Werkzeuge mit unkomplizierter Handhabung erwiesen. Nachteilig ist jedoch die starre Fixierung der zumeist großen Gelenkarme am Operationstisch was den Einsatz weiterer Instrumente wie beispielsweise eines Mikroskopes als auch die Arbeit im Operationssitus einschränkt.

5.2.2 Ultraschallbasierte Systeme

Ultraschallbasierte Neuronavigationssysteme nutzen zur Lokalisation des jeweiligen Instrumentes die Schallgeschwindigkeit. Hierbei senden Emitter ein Ultraschallsignal, welches von wenigstens drei räumlich angeordneten Mikrofonen empfangen wird. Aus den unterschiedlichen Zeitpunkten an denen die Signale von den Mikrofonen empfangen werden, kann mittels eines Computers die exakte Position des Instrumentes errechnet werden.

Wie bereits in Absatz 5.2. beschrieben war es 1986 D. Roberts, welcher erstmalig ein Neuronavigationssystem beschrieb. Dieses nutze gepulste Ultraschallsignale zur Positionsbestimmung und projizierte die anhand von CT-Daten erhobenen räumlichen Relationen in ein Operationsmikroskop.

Als Zeigeinstrument dient in diesem System der Fokus des Mikroskops. Mittels einer Kathodenstrahlröhre werden in einer Ebene parallel zur Fokusebene des Mikroskops die CT-Bilddaten mit den eingangs markierten Konturen des Tumors oder anderen Strukturen von Interesse in das Bild des Mikroskops projiziert.

Analog der Kampfpilotenterminologie wurde diese Technik bekannt als „Head-up-Display“ (HUD) und wird in einigen anderen Neuronavigationssystemen verwendet [176].

Aus der Latenz der Schallwellenausbreitung wird durch den Computer die Instrumentenposition bestimmt. Parallel zur Positionsbestimmung der Instrumente wird die Laufzeit des Schalls eines Referenzimpulses registriert um die Variabilität der Schallgeschwindigkeit in die Messung mit einzubeziehen.

Verglichen zu den in Kapitel 5.2.1 beschriebenen gelenkarmbasierten Systemen erweisen sich die ultraschallbasierten Systeme in der operativen Handhabung weitaus vorteilhafter.

Aus dem räumlichen Ausbreitungsverhalten von Schallwellen ergibt sich jedoch eine relevante Anfälligkeit gegenüber äußeren Einflüssen. So ergeben sich Varianzen des Ausbreitungsverhaltens in Abhängigkeit von Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Luftbewegung. Geräusche, Echos und Bewegungen im Raum wirken sich auf die akustische Positionsbestimmung aus.

Derartige Einflüsse lassen sich in einem Operationssaal bei vorhandenem Operationspersonal und Klimatisierung mit gewolltem Luftstrom im Saal nicht oder nur teilweise eliminieren, was einen großen Nachteil dieser Systeme bedeutet. Zur Vermeidung derartiger Einflüsse ist ein weiterer Ansatz die Verwendung von Licht zur Positionsbestimmung, da dieses im Gegensatz zum Schall den oben genannten Einflussfaktoren nicht unterliegt.

5.2.3 Aktive optische Systeme

Erstmals beschrieb 1994 L. J. Zamorano [188] ein Navigationssystem mit einer Positionsbestimmung basierend auf Infrarotlicht. Dieses System setzt sich zusammen aus einem Kameraarm mit drei CCD-Kameras (Charge-coupled Device), einer an der Kopfhalterung befestigten Referenz, welche mittels LED Infrarotlicht-Impulse aussendet sowie einem mit 24 LED's bestücktem Instrumentenaufsatz für Biopsie-Nadeln, Koagulationsspinzetten und weitere Instrumente.

Nach erfolgter Bildgebung (CT oder MRT) sowie Einspannen des Patientenkopfes in der Kopfhaltung wird die Referenz an der Kopfhaltung angebracht und das System kalibriert. Nach Abgleich der Position des Patientenkopfes mit den Bilddaten ist es dem System möglich, anhand der der zu verschiedenen Zeitpunkten von den CCD-Kameras empfangenen Infrarotlichtimpulse die Positionen des Patientenkopfes sowie der mit dem Instrumentenaufsatz versehenen Instrumente zu berechnen und auf dem Systemmonitor darzustellen.

5.2.4 Passiv optische Systeme

Der wesentliche Unterschied der passiven optischen Navigationssystem zu den in Abschnitt 5.2.3 beschriebenen aktiven optischen Systemen besteht darin, dass bei den passiven Systemen das Infrarotlicht-Signal von Dioden am Kameraarm ausgesandt wird und von reflektierenden Sphären, welche an Arbeitsinstrumenten und Kopfhaltung befestigt sind, zurückgeworfen wird um von den CCD-Kameras des Kameraarmes registriert zu werden.

Von Gumprecht et al. [65] wurden 1990 ein derartiges System beschrieben. Das BrainLab VectorVision[®] Navigationssystem (BrainLab AG, Heimstetten, Deutschland) besteht aus zwei Kameras, welche in 100 cm Entfernung voneinander am Systemtrolley befestigt sind, einem Computersystem zur Digitalisierung und Berechnung der Datensätze sowie einem Referenzstern, einem kabellosen Pointer und Instrumentenadaptoren mit reflektierenden Sphären. Um die Kameras sind Dioden angeordnet, welche Infrarotlichtimpulse aussenden. Das System errechnet die Position des Pointers oder verschiedener Instrumente anhand der von den Sphären reflektierten Infrarotlichtimpulse und stellt diese am Systemmonitor dar.

Auch hier gibt es die Möglichkeit, über eine geeignete Schnittstelle die Navigationsdaten mittels Mikroskopaufsatz in ein Operationsmikroskop einzuspielen.

Im Vergleich zu den ultraschallbasierten Systemen erreichen optische Navigationssysteme zwar eine sehr ähnliche System- und Arbeitsgenauigkeit, zeichnen sich jedoch durch eine wesentlich geringere Störanfälligkeit gegenüber Umgebungseinflüssen wie Luftbewegung, Luftdichte oder Temperatur aus.

Die optischen Systeme weisen jedoch eine systemeigene Besonderheit auf, welche schon von einigen Autoren als das „line-of-sight“-Problem beschrieben wurde [54; 65; 176]. Zur kontinuierlichen Positionsmessung ist eine freie „Sichtlinie“ zwischen Signalgeber und -empfänger notwendig. Gestört werden kann diese durch sterile Abdeckungen des Operationsfeldes, Bewegungen des Operationspersonals in die „Sichtlinie“ oder anderweitige Gerätschaften. Valide Messungen können hiermit unmöglich werden und unter Umständen den Abbruch der Navigation provozieren. Gemäß den physikalischen Gesetzen des Lichtes können Reflektionen an Oberflächen oder Störsignale anderer Geräte aus dem Operationssaal Messungsfehler hervorrufen. Zur Überwindung des „line-of-sight“-Problems kam es zur Entwicklung von Navigationssystemen, welche sich zur Positionsmessung des Elektromagnetismus bedienen

5.2.5 Elektromagnetische Systeme

Elektromagnetische Navigationssysteme nutzen zur Positionsbestimmung ein elektromagnetisches Feld, welches durch einen Transmitter in fest definiertem Umfang induziert wird. An Operationsinstrumenten sind entsprechende Sensoren befestigt, welche dieses Feld detektieren. Anhand derer kann das System die Position der Instrumentenspitze im elektromagnetischen Feld berechnen und auf dem Systemmonitor darstellen (Abbildung 5.4). Man unterscheidet diese Systeme durch die Art der Magnetfeldgenerierung, wobei diese entweder durch Gleichstrom- (DC = direct current) oder Wechselstrom (AC = alternate current) geschieht.

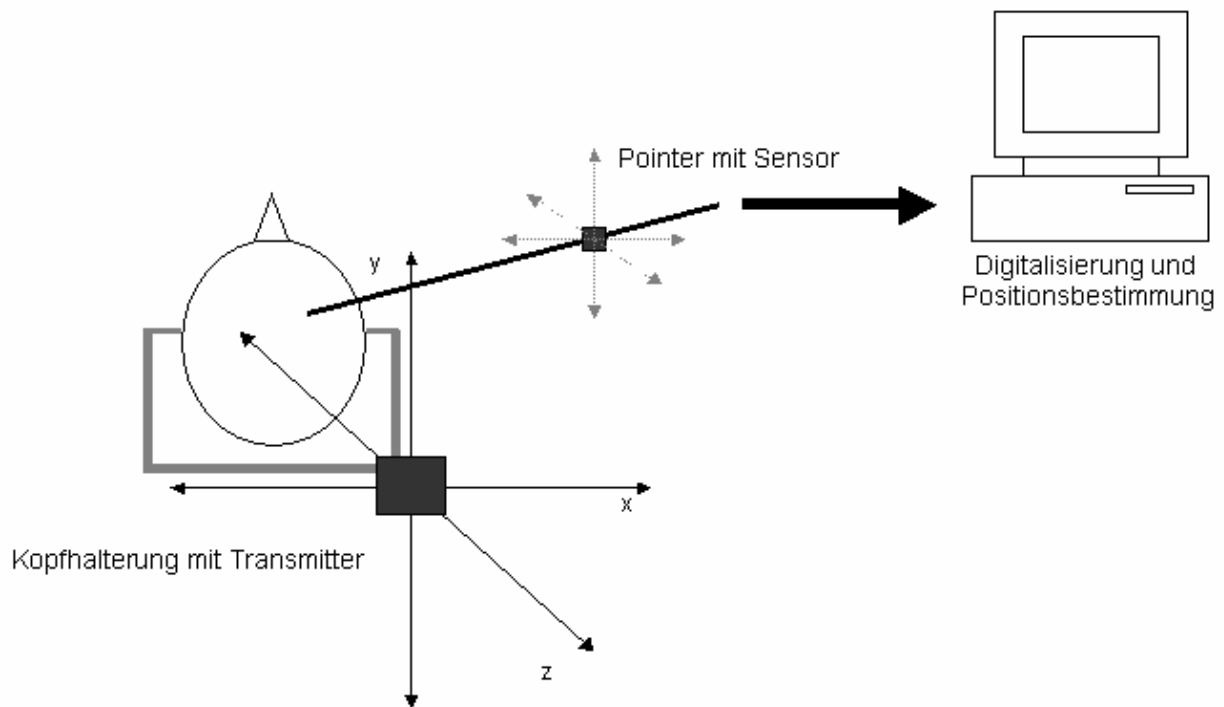


Abbildung 5.4: Darstellung der Komponenten eines elektromagnetischen Neuronavigationssystems.

Ein derartiges elektromagnetisches System wurde durch Kato et al. [85] 1991 beschrieben. Der CANS Navigator (Computer Assisted Surgical Navigation System Navigator) besteht aus einem Wechselstromtransmitter der in der Kopfhalterung platziert ist, einem Sensor, welcher an verschiedenen Instrumenten angebracht werden kann, und einem Laptop zur Digitalisierung und Visualisierung der Daten. Durch den Sensor vermag das System innerhalb des elektromagnetischen Feldes die Instrumentenposition in sechs Freiheitsgraden (x , y , z , azimuth, elevation, roll) zu bestimmen.

Unter Laborbedingungen wurde eine Systemgenauigkeit mit einem „mittleren Positionsfehler“ von 1,7 mm (maximal 4,0 mm) angegeben. Es zeichnete sich jedoch ein deutlicher Anstieg des Positionsfehlers bei Anwesenheit von ferromagnetischem Material im Bereich des elektromagnetischen Feldes ab.

Zaaror et al. [187] beschrieben 2001 das Magellan electromagnetic navigation system (Biosense Webster, Tirat HaCarmel, Israel). Dieses System besitzt ebenfalls einen elektromagnetischen Transmitter im Bereich der Kopfhalterung sowie Miniatursensoren zur Positionsbestimmung eines Instrumentes oder Katheters innerhalb des definierten Magnetfeldes. Die Genauigkeit des Systems wird von den Autoren mit einem mittleren Fehler von $0,42 \pm 0,05$ mm angegeben.

Zur Reduktion ferromagnetischer Einflüsse verwenden Zaaror et al. eine aus Graphit bestehende Kopfhalterung sowie Titan-Pins. Sie geben für eine Serie von sieben Fällen einen RMS (root mean square) von 1,9 mm an bei einem Maximum von 2,8 mm und einem Minimum von 1,3 mm an.

Wie in Kapitel 5.2.4 erwähnt, entfällt bei den elektromagnetischen Navigationssystemen das Sichtlinienproblem. Somit ist es unter anderem möglich, das System bedarfsgerecht komplett steril abzudecken, ohne Signalunterbrechungen zu riskieren. Weiterhin können künstliche und anatomische Landmarken sich an der dem Operationssitus abgewandten Patientenseite befinden. Dies kommt insbesondere der Arbeitsgenauigkeit zugute, da die Anzahl und geometrische Anordnung der Fiducials einen direkten Einfluss auf sie haben [32; 175]. Als erheblicher Nachteil erweist sich jedoch bei den durch Wechselstrom erzeugten Magnetfeldern die Störanfälligkeit bezüglich ferromagnetischer Gegenstände. Durch Interferenzen in den metallischen Gegenständen werden Störfelder generiert, welche die Positionsbestimmung negativ beeinflussen. Durch Einsatz von nicht oder gering ferromagnetischer Materialien wie Karbon, Graphit oder Titan können derartige Einflüsse kompensiert werden. Die Verwendung dieser Materialien ist jedoch sehr kostenintensiv und in einem modernen neurochirurgischen Operationssaal nicht immer umsetzbar.

Das in dieser Arbeit eingesetzte elektromagnetische Navigationssystem generiert ein Magnetfeld durch einen gepulsten Gleichstrom. Anders als bei Wechselstromsystemen wird hierbei nicht die Feldänderung (richtungsbezogen) sondern die Feldstärke gemessen. Der elektromagnetische Transmitter schaltet hierbei eine Folge von Gleichstromfeldern unterschiedlicher Stärke und Orientierung ein und aus, worunter sich die Feldstärke ändert. Diese Feldstärkenänderung wird von sensortragenden Instrumenten erfasst und zur Positionsbestimmung herangezogen (Abbildung 5.5A).

Analog zu den Wechselstromsystemen werden hier zwar auch Störfelder in ferromagnetischen Objekten im Umfeld induziert, jedoch klingen diese nach einem materialspezifischen Zeitintervall ab und sind zum Ende des Impulses hin nicht mehr nachweisbar.

Erfolgt nun die Impulsmessung durch den Sensor im entsprechenden Impulsintervall zum Endpunkt des jeweiligen Impulses, kann das Signal unverfälscht aus dem Umgebungsruschen heraus zur Positionsbestimmung genutzt werden (Abbildung 5.5B).

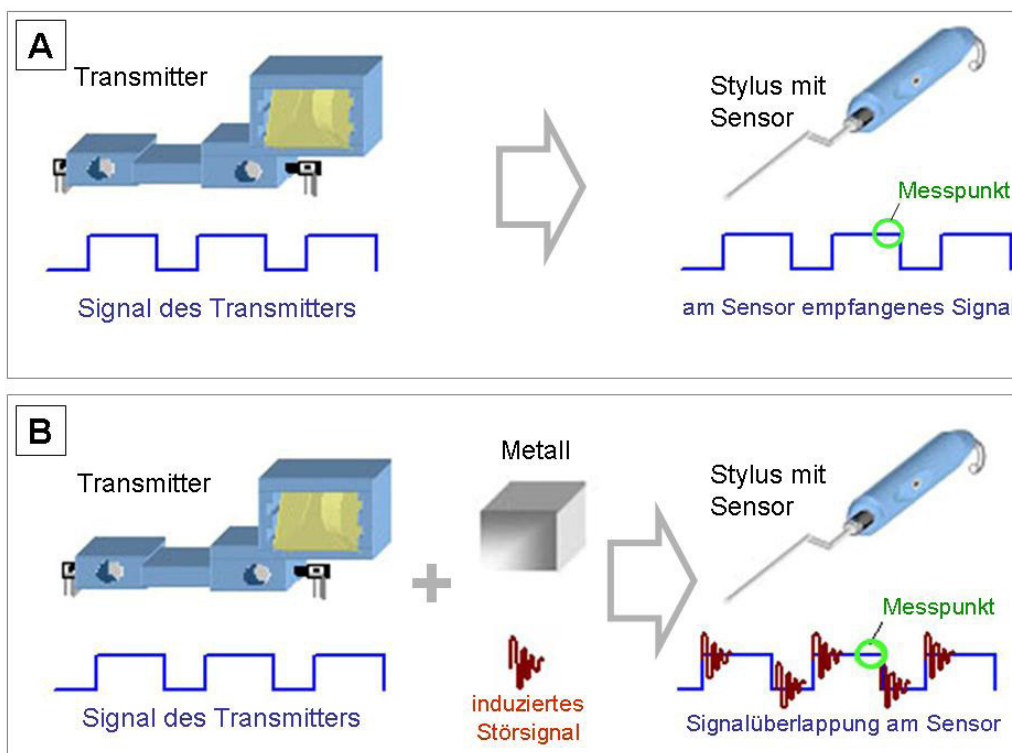


Abbildung 5.5: Messprinzip eines DC-elektromagnetischen Navigations-Verfahrens (A) ohne und (B) mit induziertem Störsignal durch metallische Objekte im Bereich des Operationssitus.

Durch dieses Prinzip der Erstellung eines Magnetfeldes wie auch der Messung des Signals durch die Sensoren wird eine zuverlässige Anwendung und Positionsbestimmung in Anwesenheit hochlegierter Stähle oder ähnlicher ferromagnetischer Objekte gewährleistet, wie sie heutzutage in modernen Operationssälen verwendet werden. Ein auf diesen Prinzipien basierendes elektromagnetisches Navigationssystem ist als Gegenstand dieser Arbeit zur Durchführung der Biopsien an 36 Patienten bereits in Kapitel 3 beschrieben worden.

5.3 Navigierte Hirnbiopsien mit dem gleichstromgepulsten Navigationssystem und ihr Vergleich mit dem Goldstandard, der stereotaktischen Hirnbiopsie der Jahre 1999 bis 2009

In dieser klinischen Arbeit wurden an 36 Patienten mit dem gleichstromgepulsten Navigationssystem navigierte Hirnbiopsien mit einem eigens dafür angefertigten Biopsieadapter zum Aufsatz auf den Navigationsstylus bei intrakraniellen Raumforderungen unklarer Dignität durchgeführt. In allen Fällen konnte erfolgreich ein präoperativer Bilddatensatzes erzeugt sowie die entsprechende Bilddatenregistrierung durchgeführt werden.

Anhand diverser Messungen der Arbeitsweise des Systems und auf Basis komplexer mathematischer Algorithmen wurde die Systemgenauigkeit berechnet.

In der publizierten Literatur findet man zur Beschreibung dieser Parameter eine sehr variable Nomenklatur über die letzten zwanzig Jahre. Zur Systemgenauigkeit finden Begriffe wie "accuracy of localization" [173; 174], "accuracy of registration" [58], "mean accuracy" [134], "mean application accuracy" [136], "mean reference accuracy" [65], "root mean square error (RMSE)" [67], "registration error" [54], "mean error value" [108] und diverse andere Verwendung. Die Vergleichbarkeit der verschiedenen Neuronavigationssysteme ist durch diese Variabilität der Nomenklatur fast nicht möglich.

In den letzten Jahren hat sich eine einheitliche Nomenklatur (FLE, FRE, TRE) etabliert, welche 1998 beziehungsweise 2001 von Maurer, West und Fitzpatrick [49; 50; 175] vorgeschlagen wurde. Sie wird auch in dieser Arbeit angewandt (Kapitel 3.4.4.3).

Bei den 36 Bilddatenregistrierungen mit dem gleichstromgepulsten Navigationssystem konnte ein mittlerer Fiducial registration Error (FRE) von 1,93 mm +/- SD erreicht werden. Dieser lässt sich mit den in der veröffentlichten Literatur angegebenen Werten anderer Navigationssysteme vergleichen [64; 65; 67; 108; 131; 135; 136; 172; 187].

So ermittelten Zaroor et al. [187] in einer in vivo Untersuchung an sieben Patienten einen mittleren FRE von 1,9 mm +/- SD, wobei ebenfalls ein elektromagnetisches Navigationssystem zur Anwendung kam.

In der Studie von Muacevic et al. [64] an 40 Patienten mit einem passiven optischen Navigationssystem wurde ein FRE von 2,8 mm +/- SD festgestellt.

Betrachtet man den FRE getrennt nach Bildgebungsverfahren, so schmeichelt hier zwar der günstige, mittlere FRE von 1,88 mm +/- SD beim MRT im Vergleich zu einem mittleren FRE von 2,04 mm +/- SD beim CT, muss jedoch kritisch betrachtet werden, da zwar im MRT- wie auch im CT-Bilddatensatz Schichtdicken von 1,00 mm verwendet wurden, beim MRT jedoch noch signifikante Fehlerquellen wie die Feldinhomogenitäten [34] auf die Bildgenauigkeit einwirken. Letztlich kann man wegen der geringen Fallzahl hierbei noch keine allgemeingültigen Rückschlüsse ziehen.

Im Hinblick auf die Exaktheit der Zielpunktbestimmung wurde ein mittlerer Target registration Error (TRE) von 1,34 mm +/- SD verzeichnet. Auch hierzu lassen sich vergleichbare Angaben in der publizierten Literatur finden [53; 94; 111; 128; 145; 156; 181].

Die nach Bildgebung differenzierte Betrachtung des TRE insinuiert auch hier bei einem mittleren TRE von 1,27 mm beim MRT und einem mittleren TRE von 1,47 mm beim CT, dass durch die mit Hilfe des MRT erhobenen Bilddaten eine höhere Genauigkeit zur Zielpunktbestimmung bestünde. Aber auch hier greift die gleiche Argumentation wie die beim FRE.

In ihrer Untersuchung mit einem optischen Navigationssystem an 50 Patienten unternahmen Woerdemann et al. [181] drei verschiedene Bild-Patient-Registrierungen, worunter sie unterschiedliche TRE erfassten. In der ersten Abgleichmethode, bei welcher sie eine Oberflächenregistrierung durchführten, ermittelten sie einen gemittelten TRE von 5,03 mm +/- SD. Fanden sie bei der Registrierung mit anatomischen Landmarken in der zweiten Methode einen mittleren TRE von 4,97 mm +/- SD so erhielten sie mit der dritten Methode unter der Registrierung mit aufklebbaren Fiducials einen mittleren TRE von 2,49 mm +/- SD.

In Analogie zu den Aussagen von Raabe et al. [129] aus einer Publikation von 2003, demnach in Abhängigkeit von der gewählten Bildqualität und der Art der Registrierung für eine Standardregistrierung mittels aufklebbarer Fiducials der Läsionsdurchmesser bei mindestens 10 mm liegen sollte, wurden auch in dieser Arbeit Läsionen ab einer Größe

von ≥ 10 mm Durchmesser biopsiert. Die mittlere Größe der biopsierten Tumoren betrug 30,43 mm wobei die Läsionen in einer durchschnittlichen Tiefe von 18,0 mm zu finden waren.

Ähnliche Größen- und Tiefenverhältnisse gaben auch die Autoren in ihren Studien zum Diagnoseerfolg bei navigierten Hirnbiopsien an [12; 16; 39; 60; 63; 116; 183].

Woodworth et al. [183] verglichen unter der Fragestellung der Diagnoserate und der operativen Morbidität 160 rahmenbasierte Biopsien mit 110 navigierten Biopsien aus dem eigenen Patientengut. Hierbei verwendeten sie für die navigierten Biopsien den ISG Viewing Wand (Olivier Device, ISG Viewing Wand System; ISG Technologies, Inc., Toronto, Ontario, Canada).

Sie biopsierten Läsionen mit einer mittleren Größe von 36,70 mm im navigierten Verfahren sowie Läsionen mit einer mittleren Größe von 35 mm rahmenbasiert. Hierbei wurden auch Läsionen in tiefen Hirnregionen (Basalganglien und Hirnstamm) biopsiert, insgesamt 35 Fälle navigiert und 38 Fälle rahmenbasiert.

Gralla et al. [60] biopsierten an 57 Fällen mit der „Stealth Station“ (Firma Medtronic), einem aktiven optischen Navigationssystem, Läsionen mit einer mittleren Größe von 33,00 mm in einer mittleren Tiefe von 32 mm unter Cortexniveau. Sie untersuchten hierbei Läsionen ab einem Durchmesser von 15 mm und kamen zu dem Schluss, dass die navigierte Biopsie von Läsionen dieser Mindestgröße ein zuverlässiges Verfahren sei und in der diagnostischen Sicherheit dem Goldstandard, der rahmenbasierten Stereotaxie nicht nachstünde.

In dieser klinischen Studie von navigierten Hirnbiopsien mit dem gleichstromgepulsten Navigationssystem konnte ein Diagnoseerfolg von 88,90 % verzeichnet werden.

Betrachtet man die Angaben der Autoren [1; 12; 16; 39; 60; 63; 105; 116; 183] zum Diagnoseerfolg der rahmenlosen Biopsie mit den verschiedenen Navigationssystemen der letzten Jahre, so findet sich eine Spannweite des Diagnoseerfolgs von 89 % bis 100 %.

Bereits 1999 erreichten Barnett et al. [12] in einer Studie mit 218 Fällen eine Diagnoserate von 96,30 %. Sie verwendeten ein ultraschall- beziehungsweise optisch-basiertes Navigationssystem. Zur Registrierung wurden bereits hier auf der Haut aufklebbare Fiducials verwendet.

Vier Jahre später publizierten Gralla et al. [60] einen Diagnoseerfolg von 98 % mit dem aktiven optischen Navigationssystem „Stealth Station“. Es wurden 57 Patienten untersucht über einen Zeitraum von fünf Jahren.

Air et al. [1] verglichen 2009 die Risiken und Komplikationsraten bei navigierten Biopsien in eloquenten und nicht eloquenten Hirnarealen. Sie hatten hierbei eine Diagnoserate von 89,9 %. Ein signifikanter Unterschied bezüglich Risiken und Komplikationsraten zwischen eloquenten und nicht eloquenten Arealen wurde nicht nachgewiesen.

Einen genaueren Überblick über ausgewählte Arbeiten hierzu gewährt Tabelle 5.1.

Nr.	Autoren	Titel	Journal	Jahr	Diagnose	Bemerkungen
1.	Barnett GH., Miller DW., Weisenberger J	Frameless stereotaxy with scalp-applied fiducial markers for brain biopsy procedures: experience in 218 cases.	J Neurosurg.	1999	96,3 %	218 Fälle [12]
2.	Paleologos TS, Dorward NL, Wadley JP, Thomas DG	Clinical validation of true frameless stereotactic biopsy: analysis of the first 125 consecutive cases.	Neurosurgery	2001	97,6 %	125 Fälle [116]
3.	Dorward NL, Paleologos TS, Alberti O, Thomas DG	The advantages of frameless stereotactic biopsy over frame-based biopsy.	Br. J. Neurosurg.	2002	95,7 % (a) 96,8 % (b)	(a)76 Fälle navigiert (b) 79 Fälle stereotaktisch [39]
4.	Bernays RL, Spyros S, Khan N, Brandner S, Meier S, Yonekawa Y	Histological yield, complications, and technological considerations in 114 consecutive frameless stereotactic biopsy procedures aided by open intraoperative magnetic resonance imaging.	J Neurosurg.	2002	97,4 %	114 navigierte Biopsien [16]
5.	Grunert P, Espinosa J, Busert C, Gunthner M, Filippi R, Farag S, Hopf N	Stereotactic biopsies guided by an optical navigation system: technical and clinical experience.	Minim Invasive Neurosurg	2002	89 %	49 Biopsien mit einem aktiven optischen System [63]
6.	Gralla J, Nimsky C, Buchfelder M, Fahlbusch R, Ganslandt O	Frameless stereotactic brain biopsy procedures using the Stealth Station: Indications, accuracy and results.	Zentralbl Neurochir	2003	98%	57 Biopsien mit der Stealth Station [60]
7.	McGirt MJ, Woodworth GF, Coon AL, Frazier JM, Amundson E, Garonzik I, Olivi A, Weingart JD	Independent predictors of morbidity after image-guided stereotactic brain biopsy: a risk assessment of 270 cases.	J Neurosurg	2005	93 %	230 navigierte Biopsien von 270 Fällen [105]
8.	Woodworth GF., McGirt MJ., Samdani A	Frameless imageguided stereotactic brain biopsy procedure: diagnostic yield, surgical morbidity, and comparison with the frame-based technique	J Neurosurg	2006	89 %	110 navigierte Biopsien mit dem ISG Wand System [183]
9.	Air EL, Leach JL, Warnick RE, McPherson CM	Comparing the risks of frameless stereotactic biopsy in eloquent and noneloquent regions of the brain: a retrospective review of 284 cases.	J Neurosurg	2009	89,8 %	284 navigierte Biopsien, davon 160 in eloquenten Arealen [1]

Tabelle 5.1: Ausgewählte Publikationen zum Diagnoseerfolg bei navigierten Biopsien der Jahre 1999 bis 2009.

An dieser Stelle ist noch zu erwähnen, dass in einer vorhergehenden Arbeit mit dem gleichstromgepulsten Navigationssystem, bei welcher unter anderem navigierte Biopsien durchgeführt wurden, eine Diagnoserate von 100 % bei allerdings 13 Patienten erreicht werden konnte [109].

In der univariaten Variablenanalyse zum Zusammenhang zwischen Diagnoseerfolg in Abhängigkeit von Tumorgröße und Tumortiefe konnte in dieser Arbeit ein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Diagnoseerfolg nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang zwischen Tumortiefe und Diagnoseerfolg fand sich nicht.

Raabe et al. [129] empfahlen 2003 einen Mindest-Läsionsdurchmesser von 10 mm bei navigations-gestützten Biopsien zu beachten. Woodworth et al. [183] berichteten 2006 aus einer Studie von insgesamt 270 Fällen, von denen insgesamt 110 Patienten navigierten Hirnbiopsien unterzogen wurden, dass Patienten mit größeren Läsionen, genauer mit einem Durchmesser größer als 20 mm, eine fünffach höhere Wahrscheinlichkeit eines Diagnoseerfolgs hätten. Jedoch zeigte sich allerdings nicht, dass eine Läsion kleiner als 20 mm einen unabhängigen Voraussagewert für einen ausbleibenden Diagnoseerfolg hätte.

Interessant scheint an dieser Stelle, dass bereits 1999 Barnett GH et al. [12] bei 218 Fällen, an welchen navigierte Hirnbiopsien mit Hilfe von aufklebbaren Fiducials durchgeführt wurden, bei einer Diagnoserate von 96,30 % auch Läsionen unter 10 mm Durchmesser erfolgreich mit histologischem Ergebnis biopsierten.

Weiterhin stellten Woodworth et al. [183] fest, dass Biopsien tiefer liegender Läsionen (Basalganglien, Thalamus, Hirnstamm) 2,7-fach weniger wahrscheinlich einen diagnostischen Erfolg hätten. Auch Dammers et al. [30] fanden einen negativ-korrelierten Zusammenhang zwischen Diagnoserate und Tumortiefe.

In dieser Arbeit konnte ein Zusammenhang festgestellt werden in Bezug zum Diagnoseerfolg in Abhängigkeit von der Tumorgröße, wobei sich bei größeren Läsionen mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Diagnose stellen lässt.

Ein Zusammenhang zwischen der Tiefe der Läsion und der Diagnoserate konnte in dieser Arbeit nicht gefunden werden.

Beachtet man jedoch die bereits genannten Arbeiten mit allerdings höheren Fallzahlen muss davon ausgegangen werden, dass sich erst bei höheren Patientenzahlen ein signifikanter Zusammenhang darstellen lässt.

In einer 2008 publizierten Arbeit beschrieben Dammers et al. [30] eine signifikante Korrelation zwischen der Tumorlokalisierung und der Diagnoserate. Hierbei ermittelten sie insbesondere bei infratentoriell gelegenen Läsionen eine geringere Wahrscheinlichkeit einer Diagnose.

In den 36 Fällen, bei welchen in dieser Untersuchung navigationsgestützte Biopsien mit dem gleichstromgepulsten Navigationssystem durchgeführt wurden, konnte keine signifikante Abhängigkeit der Diagnoserate von der Tumorlokalisierung ermittelt werden, wobei jedoch ausschließlich Läsionen biopsiert wurden, welche nicht zum Gebiet der Schädelbasis zählten oder infratentoriell lokalisiert waren.

Ein weiterhin entscheidendes Kriterium zur Arbeitsgenauigkeit des Navigationssystems sowie letztlich zur erfolgreichen Diagnose bei einer navigierten Biopsie ist die Wahl des bildgebenden Verfahrens. Bereits in zahlreichen Arbeiten finden sich hierzu Untersuchungen [4; 58; 65; 71; 77; 129; 152].

Ein signifikanter Unterschied in der Diagnoserate zwischen den Fällen in denen ein computertomographischer Bilddatensatz verwendet wurde und den Fällen, die mit Hilfe eines magnetresonanztomographischen Bilddatensatzes navigationsgestützt biopsiert wurden, konnte nicht gefunden werden.

In den Jahren 1999 bis 2009 fanden sich mit Hilfe des Publikationsportales „pub-med“ (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) auf der Grundlage der Suchkriterien „stereotactic AND brain AND tumor AND biopsy NOT radiosurgery“ 66 relevante Publikationen zum Diagnoseerfolg bei stereotaktischen Biopsien.

Einige der ermittelten Publikationen gaben mehrere Werte des Diagnoseerfolges an resultierend aus stellenweise unterschiedlicher präoperativer Diagnostik wie (1)H-MR-Spektroskopie [168], interventioneller MRT [126] oder aufgrund differierender Schnellschnitt- bzw. zytologischer Verfahren intraoperativ [180]. In diesen Fällen wurde mit einem gemittelten Wert des Diagnosegewinnes gearbeitet oder der angegebene Mittelwert der Publikation selbst verwendet.

Im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit mit einem Vergleich des Diagnoseerfolges des gleichstromgepulsten Navigationssystems mit dem Diagnoseerfolg rahmenbasierter Biopsien der Jahre 1999 bis 2009 fand sich bezüglich der rahmenbasierten Biopsien ein durchschnittlicher Diagnoseerfolg von 93,17 % mit einem Median von 93,90 %. Bei einer Spannweite des Diagnoseerfolges mit rahmenbasierten Hirnbiopsien von 64 % bis 100 % lässt sich eine deutliche Vergleichbarkeit der navigierten Hirnbiopsie mit der rahmenbasierten Hirnbiopsie ziehen, auch wenn bei dieser Arbeit mit 36 Fällen ein Diagnoseerfolg von 88,90 % erreicht wurde.

Nebenbei fand sich keine signifikante Veränderung des Diagnoseerfolges bei rahmenbasierten Hirnbiopsien in den Publikationen der letzten zehn Jahre bei angegebenen Werten pro Jahr zwischen 89,64 % und 96,33 % im Mittel.

5.4 Fehlerquellen und Probleme

Willems et al. unterteilen in einer Übersichtsarbeit 2006 [176] die Fehlerquellen bei der Neuronavigation in vier Kategorien. Eine Auflistung findet sich in Tabelle 5.2.

Kategorie		Beschreibung
1	Bildbezogene Fehlerquellen	geometrische Ungenauigkeiten der Bilddaten verzerren die „Grundwahrheit“ der Neuronavigation
2	Fehler des Digitalisierungsgerätes	abgeleitet aus Laboruntersuchungen, Herstellerangaben
3	Registrierungsfehler	resultierend aus den Punkten 1 und 2: die Transformationsmatrix ist nur eine Annäherung an die ideale Matrix; die Fehlerschwere ist abhängig von Art, Anzahl und Verteilung der Fiducials (bzw. der Genauigkeit der Oberflächenregistrierung, sofern verwendet)
4	Veränderungen nach Registrierung	jedwede Veränderung der operativen Anatomie zur Anatomie in den Bilddaten; kann vor der Operation (z.B. Tumorwachstum, Blutung) oder während der Eingriffes auftreten (z.B. Gewebeswellung, Flüssigkeitsaspiration, Gewebentfernung, Schwerkraft)

Tabelle 5.2: Die vier Kategorien der möglichen Fehlerquellen in der Neuronavigation.

Übersichtlich betrachtet ist die klinische Arbeitsgenauigkeit eines Navigationssystems von der Genauigkeit der Bilddaten, der Systemgenauigkeit, der Genauigkeit der Bilddatenregistrierung und von intraoperativen Einflüssen abhängig. Die Verkettung der Einflüsse veranschaulicht Abbildung 5.6, wobei je nach Richtung des Einflusses es zu mehr oder weniger starker Beeinflussung der klinischen Genauigkeit kommen kann. Im ungünstigsten Fall kann es zu einer Kumulation der einzelnen Ungenauigkeiten kommen.

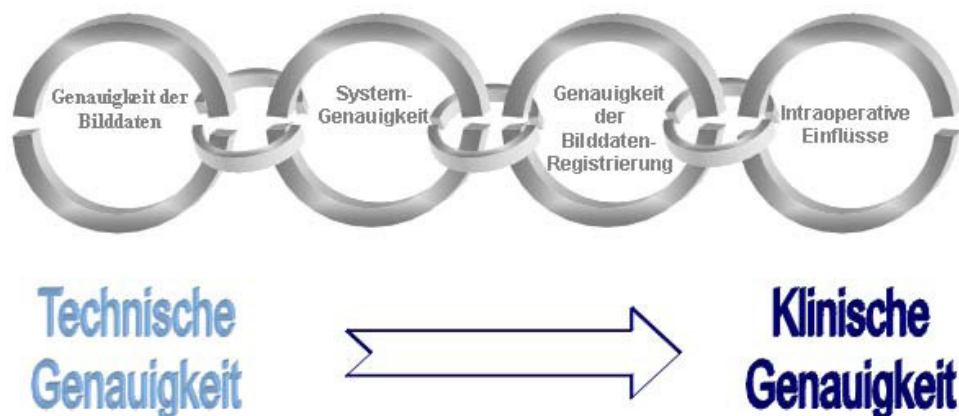


Abbildung 5.6: Die Einflussfaktoren der Genauigkeit von Neuronavigationssystemen

Diese Einflussfaktoren sollen folgend einzeln näher beleuchtet werden.

Genauigkeit der Bilddaten:

Für dieses in dieser Arbeit dargestellte sensorbasierte Navigationssystem wurden für die Navigationsplanung präoperativ angefertigte Bilddaten genutzt. Da die Genauigkeit der Navigation bereits von der Voxelgröße und geometrischen Bildverzerrung abhängig ist wird eine möglichst geringe Schichtdicke zur Erstellung des 3D-Bilddatensatzes angestrebt.

Bei den **magnetresonanztomographischen Bilddaten** kamen T1-gewichtete Datensätze zur Verwendung in einer 3D-MP-Rage-Sequenz mit Kontrastmittel. Hierbei betrug die Voxelgröße 1,00 mm x 1,00 mm bei einer Schichtdicke von 1,00 mm mit einer Matrix von 256 x 256 Punkten.

Zu beachten war, dass während der Untersuchung weder das Field of View (FoV), welches sowohl die Zielregion als auch alle Marker erfasste, noch die Position des Patienten im Scanner variiert werden durfte.

Unter diesen Voraussetzungen entspricht der maximal zu erwartende Fehler einer Voxelgröße.

Eine anwendungsspezifische Fehlerquelle sind jedoch die Feldinhomogenitäten des verwendeten kernspintomographischen Gerätes. In einem Review der Literatur zeigten Derosier et. al. [34], dass dieser sich direkt auswirkende Fehler bis zu 1,5 mm betragen kann.

Jedoch gibt es bereits seit Jahren Methoden und Konzepte, welche entstehende Bildfehler durch die Feldinhomogenitäten in einem post-Processing korrigieren [8; 9; 25; 36].

Wie bei der MRT-Untersuchung durften auch bei der Erfassung der **computertomographischen Bilddaten** die initial festgelegten Aufnahmeeinstellungen während der Untersuchung nicht verändert werden.

Auch bei der Computertomographie ist unter der Beachtung der Strahlenhygiene die kleinstmögliche Schichtdicke empfehlenswert.

Es wurden Bilddaten mit einer Voxelgröße von 0,65 x 0,65 mm unter einer Schichtdicke von 1,00 mm erstellt und eine Matrix von 512 x 512 Bildpunkten verwendet.

Beide Bildmodalitäten müssen mit konstanter Schichtdicke bei aufeinanderfolgenden Bildschichten erstellt werden.

Betrachtet man MRT- und CT-Bilddatensätze fällt auf, dass die CT-Datensätze einen geringeren Datenfehler aufweisen. Bereits Schulter et al. [148] zeigten 1999 die überlegene Präzision der Navigation auf der Basis von CT-Bilddatensätzen im Vergleich zu denen mit MRT-Bilddatensatz. Auch weitere Autoren [129] beschrieben ausführlich die Überlegenheit der Computertomographie gegenüber der MRT anhand der mathematischen Grundlagen [129] oder in klinischen beziehungsweise Phantomstudien in Laboruntersuchungen [37].

Im klinischen Gebrauch werden wegen der überlegenen Weichteildarstellung jedoch MRT-Bilddatensätze bevorzugt verwendet. Trotz geringer Schichtdicke und der fortschreitenden Verbesserung der MRT-Geräte bleibt eine Arbeitsgenauigkeit von unter einem Millimeter unmöglich [129].

Systemgenauigkeit:

Die Systemgenauigkeit eines Navigationssystems hängt vom verwendeten physikalischen Prinzip der Positionsbestimmung ab, welche in Kapitel 5.2 erläutert wurde. Auch die Hard- und Softwarekomponenten nehmen hierauf Einfluss. Somit hängt die Genauigkeit bei gelenkarm-basierten Systemen von der Messgenauigkeit ab, mit welcher die Potentiometer arbeiten. Bei den optischen und akustischen Systemen gilt dies für das räumliche Auflösungsvermögen der CCD-Kameras unter Beachtung des Sichtlinien-Problems oder der Genauigkeit des Ultraschallsenders und seines Empfängers bei Berücksichtigung der Schallwellenphysik.

Für derartige kommerziell erhältliche Systeme werden Werte mit einer Genauigkeit von ≤ 1 mm und einer Winkelgenauigkeit von ≤ 1 Grad von den Herstellern angegeben.

Die in dieser Arbeit verwendeten Sensoren haben nach Herstellerangaben (Ascension Technologies Corp., Burlington USA) eine Positionsgenauigkeit von 1,0 mm (RMS) sowie eine Winkelgenauigkeit von 0,5 Grad (RMS), jeweils über den gesamten Messbereich.

Genauigkeit der Bilddatenregistrierung:

In dieser Arbeit wurden die Bilddaten über den Vergleich von Punktpaaren, dem Point-to-Point Matching, registriert. Es werden hierbei die Positionen der künstlichen Landmarken der realen Welt mit ihren korrelierenden Bildpunkten der virtuellen Welt in Übereinstimmung gebracht.

Hieraus resultierende Fehlerquellen entstehen einerseits aus der Hautverschieblichkeit und der Ablösbarkeit der verwendeten Klebmarker, andererseits aus ihrer Anordnung auf dem Patientenkopf. Darabi et al. [32] sowie West et al. [175] konnten zeigen, dass die Anordnung der Marker eine erhebliche Fehlerquelle darstellt.

Fitzpatrick et al. publizierten 2001 [49] vier maßgebliche Richtlinien für die Platzierung von künstlichen Landmarken. Zum einen sollte es vermieden werden, eine lineare oder nahezu lineare Anordnung durchzuführen. Zum zweiten sollten die Marker derart angebracht sein, dass das durch sie definierte Zentrum so nah als möglich am Zentrum der für den Eingriff relevanten Regionen liegt. Weiterhin sollten die Marker sich so weit wie möglich voneinander entfernt befinden. Als letzteres sollte eine möglichst hohe Anzahl an Markern Verwendung finden, wobei wenigstens 5 bis 6 Marker angebracht werden sollten. Als optimal sah Fitzpatrick die Verteilung von 7 Markern, wie beschrieben, an.

Einige Arbeitsgruppen nutzten des Weiteren zur Minimierung des Problems der Hautverschieblichkeit bei Hautfiducials implantierbare Schraubmarker, welche direkt in die Schädelkalotte eingebracht werden. In den Studien von Brinker et al. [176] sowie Maurer et al. [103] zeigten die Autoren, dass bei implantierbaren Markern ein deutlich geringerer Einmessfehler, somit ein deutlich geringerer FRE, erreicht wird, womit die Genauigkeit einer rahmenbasierten Stereotaxie erreicht werden kann. Wegen der Invasivität, der Infektionsgefahr und des Patientendiskomfort werden derartige Marker jedoch nur vereinzelt eingesetzt.

In dieser Arbeit wurden ausschließlich Klebmarker verwendet. Die Anordnung erfolgte nach den Empfehlungen von Darabi, West und Fitzpatrick [32; 49; 175]. Um Fehler, welche aus der Pointerbenutzung und dem Verschieben der Marker resultieren zu minimieren, wurde jeder Marker mehrfach (mindestens 5x) eingemessen.

Intraoperative Einflüsse:

Zur Minderung von Störungen des elektromagnetischen Positionsmesssystems des Neuronavigationssystems im klinischen Gebrauch erfolgten umfangreiche Tests verschiedener chirurgischer Instrumente [109; 162; 163]. Im Rahmen dieser Messreihen stellte sich heraus, dass das DC-elektromagnetische Messprinzip widerstandsfähig ist gegen Störung gegenüber den in hochmodernen Operationssälen verwendeten hochlegierten Stählen, Aluminium oder Titan (Titan<Aluminium<hochlegierte Stähle<niedriglegierte Stähle).

Vereinzelt ergaben sich induktionsbedingte Messungenauigkeiten bei niedrig legierten Stählen oder Metallen mit hoch-elastischen Materialeigenschaften wie Federn oder Spangen.

Störungen durch andere elektrische Geräte im Operationssaal wie z.B. Elektrokauter, CUSA (Cavitron Ultrasonic Aspirator) oder Operationsmikroskop wurden nicht verzeichnet, sofern diese Geräte sich außerhalb des generierten Feldes (1 m) des elektromagnetischen Transmitters befanden. Innerhalb des Feldes des Transmitters provozierte aktiver Stromfluss wie z.B. durch eine bipolare Kauter-Pinzette Ablenkungen in der Positionsmessung, was jedoch bei Unterbrechung des aktiven Stromflusses vollständig reversibel war.

In einer Übersichtsarbeit von Suess et al. [161] erfasst eine tabellarische Auflistung in vier Schweregraden [kein Einfluss (K) bis schwerer Einfluss (S)] die reversiblen intraoperativen Einflüsse und Störsignale. Finden sich beispielsweise bei Faszangen aus Titan keine Störungen kommt es bei niedrig legierten Stählen zu mittleren und sogar zu starken Störungen der Positionsmessung bei elektrochirurgischen Hochfrequenzgeräten (HF-Geräte).

Der sogenannte „**Brain Shift**“ stellt bei allen Navigationssystemen den bedeutendsten intraoperativen Einfluss dar. Der Brain Shift bezeichnet die intraoperative Veränderung von Lage und Form des Hirnparenchyms im Vergleich sowohl zur präoperativen Lage und Form bei Erstellung des Bilddatensatzes als auch zum knöchernen Schädel bei der Bilddatenerstellung. Dabei ergeben sich eine Reihe von Einflussfaktoren wie Größe und Volumen einer Läsion, Ausmaß des perifokalen Ödems, die Größe der Kraniotomie sowie der Duraeröffnung, die Menge des intraoperativen Liquorverlustes, anästhesiologische Maßnahmen, die einen direkten Einfluss auf das Hirnvolumen (therapeutische oder akzidentielle Veränderung des cerebralen Blutflusses, Diuretika, mechanische Ventilation) nehmen, operationsspezifische Faktoren wie die Anwendung von Retraktorspateln, Volumenreduktion bei Tumorresektion oder Aspiration von Zysten sowie Schwerkrafteinflüsse bei der Patientenlagerung. Hierbei werden von verschiedenen Autoren bei Kraniotomien Oberflächenverschiebungen von bis zu mehreren Zentimetern beschrieben [38; 76; 102; 110; 179].

Da sich diese Arbeit mit dem gleichstromgepulsten Navigationssystem jedoch einzig auf den Einsatz im Rahmen von navigationsgeführten Hirnbiopsien beschränkt, wird der Brain Shift als unwesentliche Fehlerquelle angesehen [38].

5.5 Komplikationen

Dorward et al. [39] ermittelten in einem klinischen Vergleich zwischen 76 rahmenlosen mit 79 rahmenbasierten Hirnbiopsien deutliche Vorteile zugunsten des rahmenlosen Verfahrens. Sie befanden, dass die rahmenlosen Biopsien mit einer geringeren Morbidität vergesellschaftet sind, die Aufenthaltszeit im Krankenhaus verkürzt sei und zudem die Kosten des Verfahrens vergleichsweise geringer seien als beim Goldstandard, der rahmenbasierten Hirnbiopsie.

In einer weiteren Studie beschrieben Dorward et al. [37], dass bei navigierten Biopsien die Operationszeit verkürzt ist und zudem dieses Verfahren durch seine Flexibilität und schnelle, interaktive Auswahl verschiedener Zielpunkte besticht.

Ebenso konnten Alberti et al. [3] zeigen, dass bei navigierten Biopsien eine Reduktion der Operationszeit erreicht werden kann.

In einer retrospektiven Untersuchung von 284 Fällen ermittelten Air et al. [1], dass die Komplikationsrate bei navigierte Biopsien in eloquenten Arealen sich statistisch nicht von denen in nicht-eloquenten Arealen unterscheidet und letztlich eine sichere Methode mit geringem Komplikationsrisiko darstellt. Auch andere Autoren beschreiben die navigierte Hirnbiopsie als ein sicheres, komplikationsarmes Verfahren [18; 30; 51; 70].

In dieser klinischen Untersuchung zeigte sich bei einem Fall eine transiente Hemiparese links, welche sich innerhalb von 14 Tagen vollständig zurückgebildet hatte.

In einem Fall verstarb eine Patientin am dreizehnten postoperativen Tag, was allerdings auf den fulminanten und schicksalhaften Verlauf der Tumorerkrankung zurückzuführen war.

Die zur Hirnbiopsie verwendeten Neuronavigationsinstrumente wie der Biopsieadapter wurden der gleichen Sterilisationsroutine unterzogen wie die übrigen Instrumente. Postoperative Infektionen wurden nicht beobachtet.

Weiterhin wurden weder postoperative Blutungen noch intra- oder postoperative Krampfanfälle verzeichnet.

Auch völlige Fehlleitungen des Operateurs durch das gleichstromgepulste Navigationssystem die zur Fehlplatzierung der Bohrlochtrepantation oder einer fehlerhaften Auswahl der Trajektorie führten, traten nicht auf.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war im Rahmen der Auswertung von 36 Hirnbiopsien mit einem gleichstromgepulsten Navigationssystem die Beurteilung der Einsetzbarkeit und intraoperativen Handhabung dieses Systems. Weiterhin sollten Verfahrensunterschiede zur herkömmlichen rahmenbasierten Biopsie beleuchtet wie auch Unterschiede in der Indikationsstellung gefunden werden. Außerdem galt es, technische Probleme eines elektromagnetischen gleichstromgepulsten Navigationsverfahrens aufzudecken und potentielle Vor- und Nachteile hieraus abzuleiten. Zudem erfolgte eine Gegenüberstellung der Diagnosesicherheit von navigationsgestützten Hirnbiopsien mit einem gleichstromgepulsten Navigationssystem und der Diagnosesicherheit von rahmenbasierten stereotaktischen Hirnbiopsien auf der Grundlage der publizierten Literatur der Jahre 1999 bis 2009.

Das verwendete Neuronavigationsgerät basiert auf einem elektromagnetischen Positionsmesssystem, welches durch einen Transmitter ein gepulstes elektromagnetisches Gleichstromfeld generiert.

Durch dieses Magnetfeld wird ein Messbereich geschaffen, in welchen durch den Navigationscomputer ein Koordinatensystem projiziert wird. Innerhalb dieses Koordinatensystems wird die Position des mit Sensoren ausgestatteten Pointers und des Pointers mit aufgesetztem Biopsieadapter bestimmt. Das gleichstromgepulste Magnetfeld erwies sich hierbei und in vorangegangenen Untersuchungen als besonders unempfindlich gegenüber Störeinflüssen ferromagnetischer Materialien.

Der jeweilige Messzeitpunkt für die Positionsbestimmung befindet sich jeweils am Ende eines jeden Impulses, da hierbei das Rauschen der Störimpulse ferromagnetischer Materialien abgeklungen ist.

Präoperativ werden Bilddatensätze für das Neuronavigationssystem anhand von CT- oder MRT-Untersuchungen angefertigt. Dazu werden vor der Bilddatenerstellung künstliche Landmarken, sogenannte Fiducials, an klar definierten Punkten am Patientenkopf mit Klebepads angebracht.

Die gewonnenen Bilddaten werden auf das Neuronavigationssystem übertragen und die entsprechende Planung von Ziel- und Eintrittspunkt sowie Trajektorie vorgenommen.

Intraoperativ erfolgt nach dem Aufbau des Systems sowie der Patientenlagerung eine „Punkt-zu-Punkt“ Bilddatenregistrierung. Nach erfolgreicher Registrierung zeigt das System zur Kontrolle der Applikationsgenauigkeit den Fiducial Registration Error (FRE) sowie den Target Registration Error (TRE) an. Der Anwender hat hier nochmals die Möglichkeit, vor Beginn der navigierten Biopsie, die Bilddatenregistrierung zu kontrollieren und zu korrigieren.

Von Juli 2001 bis Juli 2009 wurden bei 36 Patienten navigationsgeführte Biopsien mit dem gleichstromgepulsten Navigationssystem durchgeführt. Hierbei erfolgten die Eingriffe an supratentoriellen Läsionen und Läsionen der Schädelbasis mit einer Größe von ≥ 10 mm.

Die Läsionen waren in 18 Fällen (50,00 %) Glioblastome, 9 Fälle (25,00 %) wiesen Gliome (WHO II-III) auf gefolgt von 3 Fällen mit Lymphomen (8,30 %) sowie weiteren Pathologien, darunter ein Fall mit einem Sarkom und ein Abszess (jeweils 2,80 %).

In 4 Fällen (11,10 %) konnte keine Diagnose gestellt werden. Es ergab sich ein Diagnoseerfolg von 88,90 %.

In allen 36 Fällen konnte eine erfolgreiche Bilddatenregistrierung durchgeführt werden, wobei der Mittelwert des FRE bei 1,93 mm und der Mittelwert des TRE bei 1,34 mm lag.

In einem Fall entstand postoperativ eine transiente Hemiparese links mit residualfreier Rückbildung innerhalb von 14 Tagen. Eine Patientin verstarb dreizehn Tage nach dem Eingriff, was sich jedoch mit dem gravierenden Verlauf eines bihemisphärischen Glioblastoms erklären ließ.

Andere mit dem Einsatz des gleichstromgepulsten Navigationssystem assoziierte Komplikationen wie Blutungen, intra- oder postoperative Krampfanfälle, erhöhte Infektionsraten oder Fehlleitung des Operateurs durch das Navigationssystem konnten nicht beobachtet werden.

Folgende Schlussfolgerungen lassen sich daraus ziehen:

- Die navigationsgestützten Hirnbiopsien mit dem gleichstromgepulsten Navigationssystem stellen ein zuverlässiges Verfahren dar, welches bezüglich Genauigkeit, intraoperativer Handhabung, Diagnoseerfolg und mit seiner geringen Komplikationsrate vergleichbar den gängigen optischen, mechanischen und ultraschallbasierten Systemen ist.
- Im Rahmen der Indikationsstellung zur Biopsie von supratentoriellen Läsionen mit einer Ausdehnung von ≥ 10 mm ist die navigationsgestützte Hirnbiopsie mit dem gleichstromgepulsten Navigationssystem dem Goldstandard, der rahmenbasierten Stereotaxie, ebenbürtig.
- Vorteile des gleichstromgepulsten Navigationsverfahrens bestehen in der Flexibilität der Anwendung mit der Möglichkeit der interaktiven Variation der Trajektorien, dem geringeren prä- und intraoperativen Aufwand sowie dem Patientenkomfort.
- Deutliche Nachteile fanden sich beispielsweise seitens der Komplikationsrate oder im Hinblick auf die Systemgenauigkeit nicht.

- Noch zu prüfen ist, inwieweit das gleichstromgepulste Navigationssystem bei infratentoriellen Läsionen sowie bei Prozessen im Bereich des Hirnstammes mit der rahmenbasierten stereotaktischen Hirnbiopsie konkurrieren kann, da aufklebbare Fiducials insbesondere im Bereich der verschieblicheren Nackenhaut eine im Rahmen der Bilddatenerstellung und intraoperativen Registrierung eine erhöhte Ungenauigkeit hervorrufen könnten.
- Zudem sind weitere Untersuchungen erforderlich, inwieweit auch die Indikation gestellt werden kann, Läsionen von einer Ausdehnung ≤ 10 mm mit dem gleichstromgepulsten Navigationssystem mit entsprechendem Diagnoseerfolg bei geringer Komplikationsrate zu biopsieren, da in diesem Falle weiterhin die rahmenbasierte Stereotaxie das Verfahren der Wahl darstellt.
- Vereinzelt veröffentlichte Studien mit anderen Navigationssystemen lassen sich zwar dazu finden, doch wird ihr Einsatz in diesem Bereich noch kontrovers diskutiert.

7. Literaturverzeichnis

- (1) Air EL, Leach JL, Warnick RE, McPherson CM: Comparing the risks of frameless stereotactic biopsy in eloquent and noneloquent regions of the brain: a retrospective review of 284 cases. - J Neurosurg. 2009; 111: 820-824
- (2) Aker FV, Hakan T, Karadereler S, Erkan M: Accuracy and diagnostic yield of stereotactic biopsy in the diagnosis of brain masses: comparison of results of biopsy and resected surgical specimens. - Neuropathology 2005; 25 (3): 207-13
- (3) Alberti O, Dorward NL, Kitchen ND, Thomas DG: Neuronavigation - impact on operating time - Stereotact Funct Neurosurg. 1997;1-4 Pt1: 44-48
- (4) Alp MS, Dujovny M et al.: Head registration techniques for image-guided surgery. - Neurol Res. 1998; 20 (1): 31-7
- (5) Altuchow NW: Encephalometric investigation of brain in connection with sex, age and cranium size. - Publisher unknown, Moscow 1891
- (6) Amundson EW, McGirt MJ, Olivi A: A contralateral, transfrontal, extraventricular approach to stereotactic brainstem biopsy procedures. Technical note. - J Neurosurg. 2005; 102 (3): 565-70
- (7) Arnott R, Finger S, Smith CUM: Trepanation: History, Discovery, Theory. - Swets & Zeitlinger BV, Lisse, The Netherlands 2003: 348
- (8) Baldwin L, Wachowicz K, Fallone B: A two-step scheme for distortion rectification of magnetic resonance images. - Med Phys. 2009; 36 (9): 3917-26
- (9) Baldwin L, Wachowicz K, Thomas S, Rivest R, Fallone B: Characterization, prediction, and correction of geometric distortion in 3T MR images. - Med Phys. 2007; 34: 388 - 99
- (10) Barnett GH, Kormos DW, Steiner CP, Weisenberger J: Use of a frameless, armless stereotactic wand for brain tumor localization with twodimensional and three-dimensional neuroimaging. - Neurosurgery 1993; 4: 674-8
- (11) Barnett GH, Kormos DW, Steiner CP, Weisenberger J: Interoperative localization using an armless, frameless stereotactic wand. Technical note. - J Neurosurg. 1993; 78 (3) :510-4

- (12) Barnett GH, Miller DW, Weisenberger J: Frameless stereotaxy with scalp-applied fiducial markers for brain biopsy procedures: experience in 218 cases - J Neurosurg. 1999; 4: 569-76
- (13) Baumgärtel M: Eine kurze Führung durch die Geschichte der Schmerztherapie. - URO-NEWS 2003; Sonderheft1 : 6-9
- (14) Benabid AL, Cinquin P, Lavalle S et al.: Computer-driven robot for stereotactic surgery connected to CT scan and magnetic resonance imaging. Technological design and preliminary results. - Appl Neurophysiol. 1987; 1-6: 153-4
- (15) Bernays RL, Kollias SS, Khan N, Brandner S, Meier S, Yonekawa Y: Histological yield, complications, and technological considerations in 114 consecutive frameless stereotactic biopsy procedures aided by open intraoperative magnetic resonance imaging. - J Neurosurg. 2002; 97 (2): 354-62
- (16) Bernays RL, Spyros S, Khan N, Brandner S, Meier S, Yonekawa Y: Histological yield, complications, and technological considerations in 114 consecutive frameless stereotactic biopsy procedures aided by open intraoperative magnetic resonance imaging. - J Neurosurg 2002; 97: 354–62
- (17) Bhatti SN, Ayub S, Aurangzeb A, Hag AU, Jamil M, Ali J, Ahmad A, Kashif M: Computerized stereotactic brain biopsies: an experience of 15 patients at Ayub Teaching Hospital. - J Ayub Med Coll Abbottabad. 2005; 17 (3): 26-8
- (18) Boviastis EJ, Kouyialis AT, Stranjalis G, Korfias S, Sakas DE: CT-guided stereotactic biopsies of brain stem lesions: personal experience and literature review. - Neurol Sci. 2003 Oct; 24 (3): 97-102
- (19) Brinker T, Arango G, Kaminsky J et al.: An experimental approach to image guided skull base surgery employing a microscope-based neuronavigation system - Acta Neurochir. (Wien) 1998; 9: 883-9
- (20) Burtscher IM, Skagerberg G, Geijer B, Englund E, Stahlberg F, Holtas S: Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: an evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings. - Am J Neuroradiol. 2000; 21 (1): 84-93
- (21) Calisaneller T, Ozdemir O, Ozgoer O, Ozen O, Kiyici H, Caner H, Altinörs N: The accuracy and diagnostic yield of computerized tomography guided stereotactic biopsy in brain lesions. - Turk Neurosurg. 2008; 18(1): 17-22

- (22) Callovini GM: Is it appropriate to redefine the indication for stereotactic brain biopsy in the MRI Era? Correlation with final histological diagnosis in supratentorial gliomas. - *Minim Invasive Neurosurg.* 2008; 51 (2): 109-13
- (23) Carney AS, Patel N, Baldwin DL, Coakham HB, Sandemann DR: Intra-operative image guidance in otolaryngology - the use of the ISG viewing wand. - *J Laryngol Otol.* 1996; 110 (4): 322-7
- (24) Carter KC: Semmelweis and his Predecessors. - *Medical History* 1981; 25: 57-72
- (25) Chang H, Fitzpatrick JM: A Technique for Accurate Magnetic Resonance Imaging in the Presence of Field Inhomogeneities. - *IEEE Trans Med Imaging.* 1992; 3 (11): 319-29
- (26) Chen CY, Lirng JF, Chan WP, Fang CL: Proton magnetic resonance spectroscopy-guided biopsy for cerebral glial tumors. - *J Formos Med Assoc.* 2004; 103 (6): 448-58
- (27) Chernov MF, Muragaki Y, Ochiai T, Taira T, Ono Y, Usukura M, Maruyama T, Nakaya K, Nakamura R, Iseki H, Kubo O, Hori T, Takakura K: Spectroscopy-supported frame-based image-guided stereotactic biopsy of parenchymal brain lesions: comparative evaluation of diagnostic yield and diagnostic accuracy. - *Clin Neurol Neurosurg.* 2009; 111 (6): 527-35
- (28) Cho DY, Lee WY, Lee HC, Chen CC Tso M: Application of neuronavigator coupled with an operative microscope and electrocorticography in epilepsy surgery - *Surg Neurol.* 2005; 5: 411-7
- (29) Corti M, Metta H, Villafane MF, Yampolsky C, Schtirbu R, Sevlever G, Garrido D: Stereotactic brain biopsy in the diagnosis of focal brain lesions in AIDS. - *Medicina (B Aires)* 2008; 68 (4): 285-90
- (30) Dammers R, Haitsma IK, Schouten JW, Kros JM, Avezaat CJJ, Vincent AJPE: Safety and efficacy of frameless and frame-based intracranial biopsy techniques - *Acta Neurochir. (Wien)* 2008; 150: 23-9
- (31) Dandy W: Ventriculography following the injection of air into the cerebral ventricles. - *Annals of Surgery* 1918; 397-403
- (32) Darabi K, Grunert P, Perneczky A: Accuracy of intraoperative navigation using skin markers. - *Proc. of the 13th Int. Conf on 1997; Elsevier:* 920 -4
- (33) Daszkiewicz P: Technical and diagnostic difficulties in stereotactic biopsy in children. - *Neurol Neurochir Pol.* 2001; 35 (5): 899-905

- (34) Derosier C, Deleque G, Munier T, Pharaboz C, Cosnard G: MRI, geometric distortion of the image and stereotaxy - J Radiol. 1991; 6-7: 349-53
- (35) Dittmar, C: Über die Lage des sogenannten Gefässcentrums in der Medulla oblongata. Berichte der Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaft zu Leipzig. - Math Phys Klin. 1873; 25: 449-69
- (36) Doran S, Charles-Edwards E, Reinsberg S, Leach M: A complete distortion correction for MR images: I. Gradient warp correction. - Phys Med Biol. 2005; 50: 1343– 61
- (37) Dorward NL, Alberti O, Palmer JD, Kitchen ND, Thomas DGT: Accuracy of true frameless stereotaxy: in vivo measurement and laboratory phantom studies. - J Neurosurg. 1999; 90: 160-8
- (38) Dorward NL, Alberti O, Velani B, Gerritsen FA, Harkness WFJ, Kitchen ND, Thomas DGT: Postimaging brain distortion: magnitude, correlates, and impact on neuronavigation. - J Neurosurg. 1998; 88: 656-62
- (39) Dorward NL, Paleologos TS, Alberti O, Thomas DG: The advantages of frameless stereotactic biopsy over frame-based biopsy - Br J Neurosurg. 2002; 2: 110-8
- (40) Doshi PK, Lemmieux L, Fish DR, Shovron SD, Harkness WH, Thomas DG: Frameless stereotaxy and interactive neurosurgery with the ISG viewing wand. - Acta Neurochir Suppl. 1995; 64: 49-53
- (41) Du G, Zhou L, Mao Y: Neuronavigator-guided glioma surgery - Chin Med J. (Engl.) 2003; 10: 1484-7
- (42) Dunn PM: Ignac Semmelweis (1818-1865) of Budapest and the prevention of puerperal fever. - Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition 2005; 90: 345-8
- (43) Ecke U, Khan M, Maurer J, Boor S, Mann WJ: Intraoperative navigation in surgery of paranasal sinus and anterior skull base. - HNO. 2002; 10: 928-34
- (44) Ecke U, Luebben B, Maurer J, Boor S, Mann WJ: Comparison of Different Computer-Aided Surgery Systems in Skull Base Surgery. – Skull Base. 2003; 1: 43-50
- (45) Elias WJ, Chadduck JB, Alden TD, Laws ER Jr.: Frameless stereotaxy for transsphenoidal surgery - Neurosurgery. 1999; 2: 271-5
- (46) Feldman RP, Goodrich JT: The Edwin Smith Surgical Papyrus. - Childs Nerv Syst. 1999 Jul; 15 (6-7): 281-4

- (47) Ferreira MP, Ferreira NP, Pereira Filho Ade A, Pereira Filho Gde A, Franciscatto AC: Stereotactic computed tomography-guided brain biopsy: diagnostic yield based on a series of 170 patients. - *Surg Neurol.* 2006; 65 Suppl. 1: S1: 27-32
- (48) Firlik KS, Martinez AJ, Lunsford LD: Use of cytological preparations for the intraoperative diagnosis of stereotactically obtained brain biopsies: a 19-year experience and survey of neuropathologists. - *J Neurosurg.* 1999 Sep; 91 (3): 454-8
- (49) Fitzpatrick JM, West JB: The distribution of target registration error in rigid-body point-based registration - *IEEE Trans. Med Imaging* 2001; 9: 917- 927
- (50) Fitzpatrick JM, West JB, Maurer CR Jr.: Predicting error in rigid-body point-based registration - *IEEE Trans. Med Imaging* 1998; 5: 694-702
- (51) Fountas KN, Kapsalaki EZ, Smisson HF III, Hartmann LP, Johnston KW, Robinson JS Jr.: Results and complications from the use of a frameless stereotactic microscopic navigator system. - *Stereotact Funct Neurosurg.* 1998; 71: 76-82
- (52) Freysinger W, Gunkel AR, Bale R, Vogele M, Kremser C, Schön G, Thumfart WF: Three-dimensional navigation in otorhinolaryngological surgery with the viewing wand. - *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107 (11Pt 1): 953-8
- (53) Fried MP, Kleefield J, Gopal H, Reardon E, Ho BZ, Kuhn FA: Image-guided endoscopic surgery: results of accuracy and performance in a multicenter clinical study using an electromagnetic tracking system. - *Laryngoscope* 1997; 107 (5): 594-601
- (54) Germano IM, Villalobos H, Silvers A, Post KD: Clinical use of the optical digitizer for intracranial Neuronavigation. - *Neurosurgery.* 1999; 2: 261-269
- (55) Gildenberg PL, Gathe JC Jr., Kim JH: Stereotactic biopsy of cerebral lesions in AIDS. - *Clin Infect Dis.* 2000; 30 (3):491-9
- (56) Gildenberg PL: Spiegel and Wycis - the early years. - *Stereotact Funct Neurosurg.* 2001; 77 (1-4): 11-6
- (57) Goel D, Sundaram C, Paul TR, Uppin SG, Prayaga AK, Panigrahi MK, Purohit AK: Intraoperative cytology (squash smear) in neurosurgical practice - pitfalls in diagnosis experience based on 3057 samples from a single institution. – *Cytopathology* 2007; 18 (5): 300-8

- (58) Golfinos JG, Fitzpatrick BC, Smith LR, Spetzler RF: Clinical use of a frameless stereotactic arm: results of 325 cases. - *Journal of Neurosurgery* 1995; 2: 197-205
- (59) Goncalves-Ferreira AJ, Herculano-Carvalho M, Pimentel J: Stereotactic biopsies of focal brainstem lesions. - *Surg Neurol.* 2003, 60 (4): 311-20
- (60) Gralla J, Nimsy C, Buchfelder M, Fahlbusch R, Ganslandt O: Frameless stereotactic brain biopsy procedures using the Stealth Station: Indications, accuracy and results. - *Zentralbl Neurochir.* 2003; 64: 166-170
- (61) Gronningsaeter A, Kleven A, Ommedal S et al.: SonoWand, an ultrasoundbased neuronavigation system. - *Neurosurgery* 2000; 6: 1373-9
- (62) Grossman R, Sadetzki S, Spiegelmann R, Ram Z: Haemorrhagic complications and the incidence of asymptomatic bleeding associated with stereotactic brain biopsies. - *Acta Neurochir. (Wien)* 2005; 147: 627-631
- (63) Grunert P, Espinosa J, Busert C, Gunthner M, Filippi R, Farag S, Hopf N: Stereotactic biopsies guided by an optical navigation system: technical and clinical experience. - *Minim Invasive Neurosurg.* 2002; 45: 11-15
- (64) Grunert P, Müller-Forell W, Darabi K, Reisch R, Busert C, Hopf N, Perneczky A: Basic principles and clinical applications of neuronavigation and intraoperative computed tomography. - *Comput Aided Surg.* 1998; 3 (4): 166-73
- (65) Gumprecht HK, Widenka DC, Lumenta CB: BrainLab VectorVision Neuronavigation System: technology and clinical experiences in 131 cases. - *Neurosurgery* 1999;1: 97-104
- (66) Haberland N, Ebmeier K, Hliscs R, Grnewald JP, Silbermann J, Steenbeck J, Nowak H, Kalff R: Neuronavigation in surgery of intracranial and spinal tumors. - *J Cancer Res Clin Oncol.* 2000; 126 (9): 529-41
- (67) Haberland N, Ebmeier K, Hliscs R et al.: Neuronavigation in surgery of intracranial and spinal tumors - *J Cancer Res Clin Oncol.* 2000; 9: 529-541
- (68) Hall WA, Liu H, Martin AJ, Truwit CL: Comparison of stereotactic brain biopsy to interventional magnetic-resonance-imaging-guided brain biopsy. - *Stereotact Funct Neurosurg.* 1999; 73 (1-4): 148-53
- (69) Hall WA, Martin AJ, Liu H, Nussbaum ES, Maxwell RE: Brain biopsy using a high-field strength interventional magnetic resonance imaging. - *Neurosurgery* 1999 Apr; 44 (4): 807-13; discussion 813-4. Review

- (70) Hall WA: The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions. - *Cancer* 1998; 82: 1749-1755
- (71) Helm PA, Eckel TS: Accuracy of registration methods in frameless stereotaxis.- *Comput aided Surg.* 1998; 3 (2): 51-6
- (72) Hemm S, Rigau V, Chevalier J, Picot MC, Bauchet L, El Fertit H, Rodriguez MA, Cif L, Vayssiere N, Zanca M, Baldet P, Segnarbieux F, Coubes P: Stereotactic coregistration of 201TI SPECT and MRI applied to brain tumor biopsies. - *J Nucl Med.* 2005; 46 (7): 1151-7
- (73) Heper AO, Erden E, Savas A, Ceyhan K, Erden I, Akyar S, Kanpolat Y: An analysis of stereotactic biopsy of brain tumors and nonneoplastic lesions: a prospective clinicopathologic study. - *Surg Neurol.* 2005; 64 Suppl. 2: 82-8
- (74) Hermann EJ, Hattingen E, Krauss JK, Marquardt G, Pilatus U, Franz K, Setzer M, Gasser T, Tews DS, Zanella FE, Seifert V, Lanfermann H: Stereotactic biopsy in gliomas guided by 3-tesla 1H-chemical-shift imaging of choline. - *Stereotact Funct Neurosurg.* 2008; 86 (5): 300-7
- (75) Herrera EJ, Caceres M, Viano JC, Costello G, Suarez MS, Suarez JC: Stereotactic neurosurgery in children and adolescents. – *Childs Nerv Syst.* 1999; 15 (5): 256-60
- (76) Hill DL, Maurer CR Jr., Maciunas RJ et al.: Measurement of intraoperative brain surface deformation under a craniotomy. - *Neurosurgery* 1998; 3: 514-526
- (77) Hirschberg H, Kirkeby OJ: Interactive image directed neurosurgery: patient registration employing the Laitinen stereo-adapter. - *Minim Invasive Neurosurg.* 1996; 39 (4): 105-7
- (78) Horsley V, Clarke RH: The structure and function of the cerebellum examined by a new method. - *Brain* 1908: 45-124
- (79) Hounsfield GN: Computerized transverse axial scanning (tomographie). Part 1. Description of the system. - *Br J Radiol.* 1973; 46: 1016-22
- (80) Jain D, Sharma MC, Sarkar C, Deb P, Gupta D, Mahapatra AK: Correlation of diagnostic yield of stereotactic brain biopsy with number of biopsy bits and site of the lesion. - *Brain Tumor Pathol.* 2006; 23 (2): 71-5
- (81) Jain D, Sharma MC, Sarkar C, Gupta D, Singh M, Mahapatra AK: Comparative analysis of diagnostic accuracy of different brain biopsy procedures. - *Neurol India.* 2006; 54 (4): 394-8

- (82) Johansson H: Development of surgery during the last 50 years. - Upsala J Med Sci. 2003; 108: 79-85
- (83) Kapitanov DN, Lopatin AS, Potapov AA, Gavrilov AG: Application of the navigation system in endoscopic surgery of paranasal sinuses and base of the skull. - Vestn Otorinolaringol. 2005; 2: 12-18
- (84) Kaplan E: Understanding GPS: Principles and Applications. - Artech House 1996
- (85) Kato A, Yoshimine T, Hayakawa T et al.: A frameless, armless navigational system for computer-assisted neurosurgery. Technical note. - J Neurosurg. 1991; 5: 845-9
- (86) Khouja N, Khaldie M, Boubaker A, Yedeas M, Bahri K, Ben Hammouda K: Cerebral stereotactic biopsy and surgery: Report of 100 cases. - Tunis Med. 1999; 77 (12): 631-7
- (87) Kim JE, Kim DG, Paek SH, Jung HW: Stereotactic biopsy for intracranial lesions: reliability and its impact on the planning of treatment . - Acta Neurochir. (Wien) 2003;145 (7): 547-54
- (88) Koszewski W, Kroh H, Kunert P: Difficulties in stereotactic biopsies of brain tumors. - Neurol Neurochir Pol. 2002; 36 (3): 481-8
- (89) Kreth FW, Muacevic A, Medele R, Bise K, Meyer T, Peulen HJ: The risk of haemorrhage after image guided stereotactic biopsy of intra-axial brain tumours - a prospective study. - Acta Neurochir. (Wien) 2001; 143 (6): 539-45
- (90) Kristiansen K: La pierre de la folie. The stone of madness. - Tidsskr Nor Laegeforen 1992 Dec 10 ;112 (30): 3807-10
- (91) Krzyszkowski T, Czepko R, Adamek D, Kwinta B: Usefulness of the "P.N." frame in biopsies and stereotactic operations on the brain. - Przegl Lek. 2004; 61 (9): 924-7
- (92) Krzyszkowski T, Czepko R, Adamek D: Stereotactic biopsy in surgically inaccessible tumors with the use of "P.N." type frame. - Ann Acad Med Stetin 2007; 53 (1): 27-32
- (93) Kurimoto M, Hayashi N, Kamiyama H et al.: Impact of neuronavigation and image-guided extensive resection for adult patients with supratentorial malignant astrocytomas: a single-institution retrospective study. - Minim Invasive Neurosurg. 2004; 5: 278-83

- (94) Labadie RF, Davis BM, Fitzpatrick JM: Image-guided surgery: what is the accuracy? - *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 13: 27–31
- (95) Lauterbur PC: Progress in n.m.r. zeugmatography imaging. - *Philos Trans R Soc London B Biol Sci.* 1980, 289 (1037): 483-7
- (96) Li QH, Zamorano L, Pandya A et al.: The application accuracy of the NeuroMate robot - A quantitative comparison with frameless and frame-based surgical localization systems. - *Comput. Aided Surg.* 2002; 2: 90-98
- (97) Linhares P, Aran E, Goncales JM, Castro L, Vaz R: Stereotactic brain biopsy: review of 80 cases. The need of ct-scan in the first hours. - *Neurochirurgica (Astur)* 2002; 13 (4): 299-303; discussion 303-4
- (98) Macunias RJ: Intraoperative cranial navigation. - *Clinical Neurosurgery* 1996 (43): 353-381
- (99) Mansfield P, Maudsley AA: Medical imaging by NMR. - *Br J Radiol.* 1977; 50 (591): 188-94
- (100) Martin AJ, Hall WA, Roark C, Starr PA, Larson PS, Truwit CL: Minimally invasive precision brain access using prospective stereotaxy and a trajectory guide. - *J Magn Reson Imaging.* 2008; 27 (4): 737-43
- (101) Massager N, David P, Goldman S, Pirotte B, Wikler D, Salmon I, Nagy N, Brotchi J, Levivier M: Combined magnetic resonance imaging- and positron emission tomography-guided stereotactic biopsy in brainstem mass lesions: diagnostic yield in a series of 30 patients. - *J Neurosurg.* 2000; 93 (6): 951-7
- (102) Maurer CR Jr., Hill DLG, Martin AJ, Liu H, McCue M, Rueckert D et al: Investigation of intraoperative brain deformation using a 1.5-t interventional MR system: preliminary results. - *IEEE Trans Med Imaging* 1998; 17: 817–825
- (103) Maurer CR, Fitzpatrick JM et al: Registration of head volume using implantable fiducial markers. - *IEEE Trans Med Imaging* 1997; 16 (4): 447-62
- (104) McDermott MW, Gutin PH: Image-guided surgery for skull base neoplasms using the ISG viewing wand. Anatomic and technical considerations . - *Neurosurg Clin N Am.* 1996; 7 (2): 285-95
- (105) McGirt MJ, Woodworth GF, Coon AL, Frazier JM, Amundson E, Garonzik I, Olivi A, Weingart JD: Independent predictors of morbidity after image-guided stereotactic brain biopsy: a risk assessment of 270 cases. - *J Neurosurg* 2005; 102: 897-901

- (106) Möckel S: Intraoperative Instrumentennavigation. - Med. Diss., Heidelberg: Ibidem-Verlag, 1999
- (107) Moniz E: L'encéphalographie artérielle, son importance dans la localisation des tumeurs cérébrales. - Revue neurologique 1927; 72-90
- (108) Muacevic A, Uhl E, Steiger H J, Reulen H J: Accuracy and clinical applicability of a passive marker based frameless neuronavigation system - J Clin Neurosci. 2000; 5: 414-8
- (109) Mularski S: Elektromagnetische Navigation bei kraniellen neurochirurgischen Eingriffen. - Med. Diss., Berlin: online-Dissertation, 2006
- (110) Nabavi A, Black PML, Gering DT, Westin CF, Mehta V, Pergolizzi RS Jr. et al: Serial intraoperative magnetic resonance imaging of brain shift. - Neurosurgery 2001; 48: 787–798
- (111) Nimsky C, von Keller B, Schlaffer S, Kuhnt D, Weigel D, Ganslandt O, Buchfelder M: Updating navigation with intraoperative image data. - Top Magn Reson Imaging 2009; 19 (4): 197-204
- (112) Nimsky C, Buchfelder M: Neuronavigation in epilepsy surgery. – Arq Neuropsiquiatr. 2003; 109-114
- (113) Nimsky C, Ganslandt O, Merhof D, Sorensen AG, Fahlbusch R: Intraoperative visualization of the pyramidal tract by diffusion-tensorimaging-based fiber tracking - Neuroimage 2006;4: 1219-29
- (114) Oertel J, Gaab MR, Runge U. et al.: Neuronavigation and complication rate in epilepsy surgery - Neurosurg Rev. 2004;3: 214-7
- (115) Owen C, Linksey ME: Frame-based stereotaxy in a frameless era: current capabilities, relative role, and the positiv- and negative predicitive values of blood through needle - J Neurooncol. 2009; 93: 139-49
- (116) Paleologos TS, Dorward NL, Wadley JP, Thomas DG: Clinical validation of true frameless stereotactic biopsy: analysis of the first 125 consecutive cases. - Neurosurgery 2001; 49 (4): 830-5
- (117) Pennington TH: Listerism, its Decline an its Persistence: the Introduction of aseptic surgical Techniques in three British Teaching Hospitals 1890-99. - Medical History 39: 35-60

- (118) Picard C, Olivier A, Bertrand G: The first human stereotaxic apparatus. The contribution of Aubrey Mussen for field of stereotaxis. - J Neurosurg. 1983; 59: 673-676
- (119) Pincus DW, Richter EO, Yachnis AT, Bennett J, Bhatti MT, Smith A: Brainstem stereotactic biopsy sampling in children. - J Neurosurg. 2006; 104 (2 Suppl):108-14
- (120) Pirotte B, Goldman S, Massager N, David P, Wikler D, Lipszyc M, Salmon I, Brotchi J, Levivier M: Combined use of 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-methionine in 45 positron emission tomography-guided stereotactic brain biopsies. - J Neurosurg. 2004; 101 (3): 476-83
- (121) Pirotte B, Goldman S, Massager N, David P, Wikler D, Vandesteene A, Salmon I, Brotchi J, Levivier M: Comparison of 18F-FDG and 11C-methionine for PET-guided stereotactic brain biopsy of gliomas. - J Nucl Med. 2004; 45 (8): 1293-8
- (122) Pirotte B, Goldman S, Salzberg S, Wikler D, David P, Vandesteene A, Van Bogaert P, Salmon I, Brotchi J, Levivier M: Combined positron emission tomography and magnetic resonance imaging for the planning of stereotactic brain biopsies in children: experience in 9 cases. - Pediatr Neurosurg. 2003 Mar; 38 (3): 146-55
- (123) 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. - J Neurosurg. 2007; 107 (5 Suppl): 392-9
- (124) Plunkett R, Allison RR, Grand W: Stereotactic neurosurgical biopsy is an underutilized modality. - Neurosurg Rev. 1999; 22 (2-3): 117-20
- (125) Probst E: Deutschland in der Steinzeit. - Bertelsmann München 1991
- (126) Probst J: Ein Jahrhundert Wirbelsäulen Chirurgie. - Trauma und Berufskrankheiten 2000; (2), Suppl 2: 230-1
- (127) Pulhorn H, Quigley DG, Bosma JJ, Kirillos R, du Plessis DG, Jenkinson MD: Impact of brain biopsy on the management of patients with nonneoplastic undiagnosed neurological disorders. - Neurosurgery 2008; 62 (4): 833-7
- (128) 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. - J Neurooncol. 2006; 76 (1): 65-70

- (129) Raabe A, Krishnan R, Zimmermann M, Seifert V: Frame-less and frame-based stereotaxy? How to choose the appropriate procedure. - Zentralbl Neurochir. 2003;1: 1-5
- (130) Rachinger W, Grau S, Holtmannspötter M, Herms J, Tonn JC, Kreth FW: Serial stereotactic biopsy of brainstem lesions in adults improves diagnostic accuracy compared with MRI only. - J Neurol Neurochir Psychiatr. 2009; 80 (10): 1134-9
- (131) Reinhardt HF, Zweifel HJ: Interactive sonar-operated device for stereotactic and open surgery – Stereotact Funct Neurosurg. 1990; 393-7
- (132) Reithmeier T, Krammer M, Gumprecht H, Gerstner W, Lumenta CB: Neuronavigation combined with electrophysiological monitoring for surgery of lesions in eloquent brain areas in 42 cases: a retrospective comparison of the neurological outcome and the quality of resection with a control group with similar lesions - Minim Invasive Neurosurg. 2003; 2: 65-71
- (133) Ring-Mrozik E, Angerpointner TA: Historical aspects of hydrocephalus. - Prog Pediatr Surg. 1986; 20: 158-87
- (134) Roberts DW, Strohbehn JW, Hatch JF, Murray W, Kettenberger H: A frameless stereotaxic integration of computerized tomographic imaging and the operating microscope. - J Neurosurg. 1986; 4: 545-9
- (135) Roberts DW, Nakajima T, Brodwater B et al.: Further development and clinical application of the stereotactic operating microscope. - Stereotact Funct Neurosurg. 1992; 1-4: 114-7
- (136) Roessler K, Ungersboeck K, Dietrich W et al.: Frameless stereotactic guided neurosurgery: clinical experience with an infrared based pointer device navigation system. - Acta Neurochir. (Wien) 1997; 6: 551-9
- (137) Roessler K: State of the Art - Brainbiopsie - J Neurol Neurochir Psychiatr. 2005; 6 (3): 11-15
- (138) Röntgen W: Über eine neue Art von Strahlen (Vorläufige Mitteilung). - Aus den Sitzungsberichten der Würzburger physikalisch-medizinischen Gesellschaft 1895; 132-41
- (139) Roujeau T, Machado G, Garnett MR, Miguel C, Puget S, Georger B, Grill J, Boddaert N, Di Rocco F, Zerah M, Sainte-Rose C: Stereotactic biopsy of diffuse pontine lesions in children. - J Neurosurg. 2007; 107 (1 Suppl): 1-4

- (140) Ryan MJ, Erickson RK, Levin DN et al.: Frameless stereotaxy with real-time tracking of patient head movement and retrospective patient-image registration. - J Neurosurg. 1996; 2: 287-92
- (141) Samadani U, Judy KD: Stereotactic brainstem biopsy is indicated for the diagnosis of a vast array of brainstem pathology. - Stereotact Funct Neurosurg. 2003; 81 (1-4): 5-9
- (142) Sanai N, Wachhorst SP, Gupta NM, McDermott MW: Transcerebellar stereotactic biopsy for lesions of the brainstem and peduncles under local anesthesia. - Neurosurgery 2008; 63 (3): 460-6
- (143) Sandemann DR, Gill SS: The impact of interactive image guided surgery: the Bristol experience with the ISG/Elektta viewing Wand - Acta Neurochir Suppl. 1995; 64: 54-8
- (144) Sandemann DR, Patel N, Chandler C, Nelson RJ, Coakham HB, Griffith HB: Advances in image-directed neurosurgery: preliminary experience with the ISG Viewing Wand compared with the Leksell G frame. - Br J Neurosurg. 1994; 8 (5): 529-44
- (145) Schlaier J, Warnat J, Brawanski A: Registration accuracy and practicability of laser-directed surface matching. - Comput Aided Surg. 2002; 7 (5): 284-90
- (146) Schneider JP, Dietrich J, Lieberenz S, Schmidt F, Sorge O, Trantakis C, Seifert V, Kellermann S, Schober R: Preliminary experience with interactive guided brain biopsies using a vertically opened 0.5-T MR system. - Eur Radiol. 1999; 9 (2): 230-6
- (147) Schramm A, Gellrich NC, Gutwald R et al.: Indications for computerassisted treatment of cranio-maxillofacial tumors. - Comput Aided Surg. 2000; 5: 343-52
- (148) Schulder M, Fontana P, Lavenhar MA, Carme PW: The relationship of imaging techniques to the accuracy of frameless stereotaxy. - Stereotact Funct Neurosurg. 1999; 2-4: 136-41
- (149) Shad A, Green A, Bojanic S, Aziz T: Awake stereotactic biopsy of brain stem lesions: technique and results. - Acta Neurochir. (Wien) 2005; 147 (1): 47-9
- (150) Shastri-Hurst N, Tregaye M, Robson DK, Lowe JS, Macarthur DC: Stereotactic brain biopsy: An audit of sampling reliability in a clinical case series. - Br J Neurosurg. 2006; 20 (4): 222-6

- (151) Sicard JA, Forestier J: Méthode Generale d`exploration radiologique parl`Huile Iodée - Bull Mem Soc Med Hop. 1922; 463-469
- (152) Sipos Ep, Tebo SA, Zinreich SJ, Long DM, Brem H: In vivo accuracy testing and clinical experience with the ISG Viewing Wand. - Neurosurgery 1996; 39 (1): 194-202
- (153) Skolasky RI, Dal Pan GJ, Olivi A, Lenz FA, Abrams RA, McArthur JC: HIV-associated primary CNS lymorbidity and utility of brain biopsy. - J Neurol Sci. 1999;163 (1): 32-8
- (154) Slowinski J, Harabin-Slowinska M, Mrowka R: Smear technique in the intra-operative brain tumor diagnosis: its advantages and limitations. - Neurol Res. 1999; 21 (1): 121-4
- (155) Smith JS, Alfredo 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; 73 (2): 173-9
- (156) Snyderman C, Zimmer LA, Kassam A: Sources of registration error with image guidance systems during endoscopic anterior cranial base surgery. - Otolaryngol Head Neck Surg. 2004; 131 (3): 145-9
- (157) St George EJ, Walsh AR, Sgorous S: Stereotactic biopsy of brain tumours in the paediatric population. - Childs Nerv Syst. 2004; 20 (3): 163-7
- (158) Stone JL: Paul Broca and the first craniotomy based on cerebral localization. - J Neurosurg. 1991 Jul;75 (1): 154-9
- (159) Stranjalis G, Protopapa D, Sakas DE, Chondros D: Stereotactic biopsy in the era of advanced neuroimaging. Does the minimal therapeutic gain justify its current wide use? - Minim Invasive Neurosurg. 2003 Apr; 46 (2): 90-3
- (160) Suess O, Suess S, Mularski S et al.: Study on the clinical application of pulsed DC magnetic technolgy for tracking of intraoperative head motion during frameless stereotaxy.- Head Face Med. 2006 Apr 26; 2: 10
- (161) Suess O, Suess S, Sven Mularski S, Kühn B, Picht T, Schönherr S, Kombos T: Evaluierung eines DC-gepulsten magnetischen Trackingsystems im Rahmen der neurochirurgischen Navigation: Technik, Genauigkeiten und Einflussparameter. - Biomed Tech. 2007; 52: 223–33

- (162) Suess O: Sensor-basierte Elektromagnetische Navigation in der kraniellen Neurochirurgie. - Med. Habil., Berlin: online-Habilitation, 2006
- (163) Szyllberg T, Harat M, Furtak J: Pathomorphological evaluation in stereotactic brain tumor biopsy. - Neurol Neurochir Pol. 2001; 35 (5): 915-26
- (164) Tseng CS, Chung CW, Chen HH, Wang SS, Tseng HM: Development of a robotic navigation system for neurosurgery . - Stud Health Technol Inform. 1999; 358-9
- (165) Ulm AJ, Bova FJ, Friedmann WA: Stereotactic biopsy aided by a computer graphics workstation: experience with 200 consecutive cases. - Surg Neurol. 2000; 56 (6): 366-71
- (166) Vaquero J, Martinez R, Manrique M: Stereotactic biopsy for brain tumors: is it always necessary? - Surg Neurol. 2000; 53 (5): 432-7
- (167) Varma TR, Eldridge PR, Forster A et al.: Use of the NeuroMate stereotactic robot in a frameless mode for movement disorder surgery. - Stereotact Funct Neurosurg. 2003; 1-4: 132-5
- (168) Vougioukas VI, Hubbe U, Schipper J, Spetzger U: Navigated transoral approach to the cranial base and the craniocervical junction: technical note. - Neurosurgery 2003; 1: 247-50
- (169) Wagner W, Gaab MR, Schroeder HW, Piek J, Niendorf WR: Neuronavigation in the central area: impact on different surgical steps related to the location and various pathological processes. - Zentralbl Neurochir. 2000; 4: 188-93
- (170) Walker DG, Ohaegbulam C, Black PM: Frameless stereotaxy as an alternative to fluoroscopy for transsphenoidal surgery: use of the InstaTrak-3000 and a novel headset. - J Clin Neurosci. 2002; 3: 294-7
- (171) Walkowitz JE: Das Megalithsyndrom. - Beiträge zur Ur- und Frühgeschichte Mitteleuropas 2003 (36)
- (172) Wang Z, Wang D, Chen Q, Luo D, Shen J: Modification and application of anterior skull base microsurgery with navigation system. - Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2002;13: 879-882
- (173) Watanabe E, Mayanagi Y, Kosugi Y, Manaka S, Takakura K: Open surgery assisted by the neuronavigator, a stereotactic, articulated, sensitive arm. - Neurosurgery 1991; 6: 792-9

- (174) Watanabe E, Watanabe T, Manaka S, Mayanagi Y, Takakura K:
Threedimensional digitizer (neuronavigator): new equipment for computed tomography- guided stereotaxic surgery. - *Surgical Neurology* 1987; 6: 543-7
- (175) 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; 4: 810-6
- (176) Willems PWA, Birkelbach van der Sprengel JW, Tulleken CAF, Viergever MA, Taphoorn MJB: Neuronavigation and surgery of intracerebral tumors. - *J Neurol.* 2006; 253: 1123-36
- (177) Winkler D, Lindner D, Geiger K, Richter A, Schober R, Meixensberger J: The reliability of stereotaxy in diagnosis of intracranial space occupying lesions. - *Wien Med Wochenschr.* 2005; 155 (15-16): 354-9
- (178) Winkler D, Trantakis C, Lindner D, Richter A, Schober J, Meixensberger J: Improving planning procedure in brain biopsy: coupling frame-based stereotaxy with navigational device STP 4.0. - *Minim Invasive Neurosurg.* 2003; 46 (1): 37-40
- (179) Wirtz CR, Tronnier VM, Bonsanto MM, Hassfeld S, Knauth M, Kunze S: Neuronavigation - Methoden und Ausblick. - *Nervenarzt* 1998; 69 (12): 1029-36
- (180) Wirtz CR, Albert FK, Schwaderer M et al.: The benefit of neuronavigation for neurosurgery analyzed by its impact on glioblastoma surgery. - *Neurol Res* 2000; 4: 354-60
- (181) Woerdeman PA, Willems PWA, Noordmans HJ, Tulleken CAF, Birkelbach van der Sprengel JW: Application accuracy in frameless image-guided neurosurgery: a comparison study of three patient-to-image registration methods. - *J Neurosurg.* 2007; 106: 1012-6
- (182) Wong GK, Poon WS, Ng SC, Cheng AY: Fluoroscopic frameless computer-assisted navigation for transsphenoidal surgery: a clinical assessment of accuracy in spatial position and trajectory. - *Minim Invasive Neurosurg.* 2004; 1: 29-31
- (183) Woodworth GF, McGirt MJ, Samdani A et al.: Frameless image guided stereotactic brain biopsy procedure: diagnostic yield, surgical morbidity, and comparison with the frame-based technique - *J Neurosurg.* 2006; 2: 233-7

- (184) Wurm G, Ringler H, Knogler F, Schnizer M: Evaluation of neuronavigation in lesional and non-lesional epilepsy surgery. - *Comput Aided Surg.* 2003; 4: 204-14
- (185) Yamada K, Goto S, Kochi M, Ushio Y: Stereotactic biopsy for multifocal, diffuse, and deep-seated brain tumors using Leksell's system. - *J Clin Neurosci.* 2004; 11 (3): 263-7
- (186) Yu X, Liu Z, Tian Z, Li S, Huang H, Xiu B, Zhao Q, Liu L, Jing W: Stereotactic biopsy for intracranial space-occupying lesions: clinical analysis of 550 cases. - *Stereotact Funct Neurosurg.* 2000; 75 (2-3): 103-8
- (187) 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; 5: 1100-7
- (188) Zamorano LJ, Nolte L, Kadi AM, Jiang Z: Interactive intraoperative localization using an infrared-based system. - *Stereotact Funct Neurosurg.* 1994; 1-4: 84-8
- (189) Zernov DN: L'encephalometrie. - *Rev Gen Clin Ther.* 1890; 19: 302

8. Anhang

8.1 Abbildungen

- Abbildung 1.1 *Stereotactic Apparatus von Sir V. Horsley und R.H. Clark aus dem Jahr 1906* – Schäffler AC: Experimentelle Studie zum Vergleich der Computernavigation mit 2D- und 3D-Bildwandlertechnologie am Beispiel der Pedikelschraubeninsertion im Bereich der LWS. Med. Diss., Berlin: online-Dissertation 2006 _____ 2
- Abbildung 3.1 *(a) fixierter Patientenkopf, (b) 3D-Hautansicht mit Markerpositionen, (c) isolierte Kortexansicht mit Zielpunkt-darstellung, (d-f) Schnittbildansichten. Mit Hilfe der Transformationsmatrix erfolgt ein Punkt-zu-Punkt-Matching und Echtzeitdarstellung der Pointer-Position (Fadenkreuz).* - Wachter D: „Funktionelle Neuronavigation“ - Korrelation von präoperativen Daten der funktionellen Kernspintomographie mit dem navigationsunterstützten intraoperativen neurophysiologischen Monitoring. Med. Diss., Berlin: online-Dissertation, 2006 _____ 6
- Abbildung 3.2 *Basisstation des gleichstromgepulsten elektromagnetischen Neuronavigationssystems.* - Wachter D: „Funktionelle Neuronavigation“ - Korrelation von präoperativen Daten der funktionellen Kernspintomographie mit dem navigationsunterstützten intraoperativen neurophysiologischen Monitoring. Med. Diss., Berlin: online-Dissertation, 2006 _____ 8
- Abbildung 3.3 *Messprinzip eines gleichstromgepulsten Navigationsverfahrens.* - Mularski S: Elektromagnetische Navigation bei kraniellen neurochirurgischen Eingriffen. Med. Diss., Berlin: online-Dissertation, 2006 _____ 9

- Abbildung 3.4 *Der elektromagnetische Transmitter erzeugt ein Magnetfeld zur Definition des Koordinatensystems für die sensorbasierte Positionsbestimmung.*- Mularski S: Elektromagnetische Navigation bei kraniellen neurochirurgischen Eingriffen. Med. Diss., Berlin: online-Dissertation, 2006 _____ 11
- Abbildung 3.5 *Der Navigationsstylus ist über ein Kabel mit dem System verbunden. Mit der Funktionstaste (X) ist die Steuerung und Auswahlbestätigung möglich.* _____ 12
- Abbildung 3.6 *(A) Klebepad mit Kunststoffsockel, (B) Einmesshilfe mit zentral-konischer Vertiefung, (C) MRT-Fiducialmarker, (D) CT-Fiducialmarker.* _____ 13
- Abbildung 3.7 *Mittels einer halbkugeligen Kalotte (A) wird die Biopsiehülse (B) auf der Trepanation aufgesetzt. Die Biopsiehülse ist hierbei durch einen Halter (C) an einem modifizierten Stylus (D) befestigt.* _____ 15
- Abbildung 3.8 *Anordnung der Fiducials am Patientenkopf zur optimalen Registrierung.* _____ 17
- Abbildung 3.9 *Screenshot der Datenvorbereitung mit orthogonalen Schnittbildern.* - Mularski S: Elektromagnetische Navigation bei kraniellen neurochirurgischen Eingriffen. Med. Diss., Berlin: online-Dissertation, 2006 _____ 20
- Abbildung 3.10 *Screenshot der Datenvorbereitung. Das System verzeichnet die erkannten Marker und berechnet den zu erwartenden Target registration error (TRE).* - Mularski S: Elektromagnetische Navigation bei kraniellen neurochirurgischen Eingriffen. Med. Diss., Berlin: online-Dissertation, 2006 _____ 21
- Abbildung 3.11 *Datenvorbereitung mit Zielpunkt (Target 1=rot).*- Mularski S: Elektromagnetische Navigation bei kraniellen neurochirurgischen Eingriffen. Med. Diss., Berlin: online-Dissertation, 2006 _____ 22

- Abbildung 3.12 *Positionierung im Operationssaal.* - Suess O: Sensor-basierte elektromagnetische Navigation in der kraniellen Neurochirurgie. Med. Habil., Berlin: Habilitation 2006 _____ 23
- Abbildung 3.13 *Virtuelles Bedienfeld (VK).* - Suess O: Sensor-basierte elektromagnetische Navigation in der kraniellen Neurochirurgie. Med. Habil., Berlin: Habilitation 2006 _____ 24
- Abbildung 3.14 *Bilddatenregistrierung unter starrer Kopffixierung.* - Suess O: Sensor-basierte elektromagnetische Navigation in der kraniellen Neurochirurgie. Med. Habil., Berlin: Habilitation 2006 _____ 25
- Abbildung 3.15 *Screenshot - Anzeige des TRE und FRE (Pfeil) nach der Bilddatenregistrierung.* - Mularski S: Elektromagnetische Navigation bei kraniellen neurochirurgischen Eingriffen. Med. Diss., Berlin: online-Dissertation, 2006 _____ 26
- Abbildung 3.16 *Screenshot - Darstellung der Stylusspitze als Fadenkreuz und der kartesischen Daten (Pfeil).* - Mularski S: Elektromagnetische Navigation bei kraniellen neurochirurgischen Eingriffen. Med. Diss., Berlin: online-Dissertation, 2006 _____ 27
- Abbildung 3.17 *Screenshot - Die vom System errechneten FRE- und TRE-Werte werden auf dem Systemmonitor während der Bilddatenregistrierung dargestellt (Pfeil).* - Mularski S: Elektromagnetische Navigation bei kraniellen neurochirurgischen Eingriffen. Med. Diss., Berlin: online-Dissertation, 2006 _____ 30
- Abbildung 3.18 *Wahl des operativen Zugangsweges mit einem unsterilen Stylus.* - Mularski S: Elektromagnetische Navigation bei kraniellen neurochirurgischen Eingriffen. Med. Diss., Berlin: online-Dissertation, 2006 _____ 32
- Abbildung 3.19 *Navigationsgeführte Biopsie einer links temporal gelegenen Läsion mit dem Biopsieadapter und skalierten Biospiezange; Im MRT-Schnittbild (links oben) sowie im 3D-Rekonstruktionsmodell (links unten) ist die Trajektorie dargestellt.* _____ 32

Abbildung 4.1	<i>Geschlechtsverteilung der Patienten (n=36).</i> _____	37
Abbildung 4.2	<i>Altersverteilung der Patienten (n=36).</i> _____	37
Abbildung 4.3	<i>Lokalisationen der zur Indikationsstellung einer Biopsie führenden Raumforderungen (n=36).</i> _____	38
Abbildung 4.4	<i>3D-Navigations-MRT mit Planung der Trajektorie zur Serienbiopsie mit einer kontrastmittelaufnehmenden Tumorregion von ca. 5 x 3 cm im linken Temporallappen.</i> ____	41
Abbildung 4.5	<i>Ermittlung des FRE und TRE bei zu erwartender Biopsie-Tiefe, Biopsie Nr.: 302429546.</i> _____	41
Abbildung 4.6	<i>MRT-Darstellung einer 1,5 cm messenden, kontrastmittelaufnehmenden Raumforderung links hochfrontal bei klinischen Zeichen der hirnorganischen Wesensänderungen.</i> _____	43
Abbildung 4.7	<i>Präoperative Planung mit Target-Erfassung in den drei Raumebenen sowie Fiducial-Abbildung.</i> _____	44
Abbildung 4.8	<i>Ermittlung des FRE und TRE bei vorgegebener Biopsie-Tiefe, Biopsie Nr.: 0302173602.</i> _____	44
Abbildung 4.9	<i>Verteilung der Bildgebung (n=36).</i> _____	45
Abbildung 4.10	<i>Graphische Darstellung des Fiducial Registration Errors als Kriterium über die Einmessgenauigkeit.</i> _____	46
Abbildung 4.11	<i>Graphische Darstellung des Fiducial Registration Errors in Abhängigkeit vom CT- sowie vom MRT-Datensatz.</i> _____	47
Abbildung 4.12	<i>Graphische Darstellung des Target Registration Errors (TRE) als Kriterium über die Exaktheit von Zielpunktbestimmung im Bilddatensatz und Zielpunktbestimmung im Operationssitus.</i> _____	48
Abbildung 4.13	<i>Graphische Darstellung des Target Registration Errors in Abhängigkeit zum CT- sowie zum MRT-Datensatz.</i> _____	49

Abbildung 4.14	<i>Boxplot-Darstellung zur Verteilung der TumorgroÙe (n=36).</i>	50
Abbildung 4.15	<i>Graphische Darstellung zur Verteilung der Kategorien der TumorgroÙen der 36 Läsionen mit Kurve der Normalverteilung.</i>	51
Abbildung 4.16	<i>Boxplot-Darstellung zur Verteilung der Tumortiefe (n=36).</i>	52
Abbildung 4.17	<i>Graphische Darstellung zur Verteilung der Kategorien der TumorgroÙen der 36 Läsionen mit Kurve der Normalverteilung.</i>	53
Abbildung 4.18	<i>Es findet sich ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen Tumortiefe und Diagnoseerfolg.</i>	55
Abbildung 4.19	<i>Hinsichtlich der Tumortiefe findet sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Diagnoseerfolg.</i>	56
Abbildung 5.1	<i>Schädel von Pritschöna, Jungsteinzeit, ca. 5500-2300 v.Chr. - Schönheit, Macht und Tod. 120 Funde aus 120 Jahren Landesmuseum für Vorgeschichte Halle. Begleitband zur Sonderausstellung vom 11. Dezember 2001 bis 28. April 2002 im Landesmuseum für Vorgeschichte Halle/Saale. Landesamt für Archäologie Sachsen-Anhalt, Landesmuseum für Vorgeschichte (Hrsg.).</i>	65
Abbildung 5.2	<i>Hieronymus Bosch - „Die Entfernung des Steines der Narrenheit“ (um 1490) - Baumgärtel M. (2003), URO-NEWS, Sonderheft1, 6-9</i>	66
Abbildung 5.3	<i>Übersicht über die verschiedenen Funktionsarten von Neuronavigationssystemen. - Mularski S: Elektromagnetische Navigation bei kraniellen neurochirurgischen Eingriffen. Med. Diss., Berlin: online-Dissertation, 2006</i>	68
Abbildung 5.4	<i>Darstellung der Komponenten eines elektromagnetischen Neuronavigationssystems. - Mularski S: Elektromagnetische Navigation bei kraniellen neurochirurgischen Eingriffen. Med. Diss., Berlin: online-Dissertation, 2006</i>	74

- Abbildung 5.5 *Messprinzip eines DC-elektromagnetischen Navigations-Verfahrens (A) ohne und (B) mit induziertem Störsignal durch metallische Objekte im Bereich des Operationssitus.* - Mularski S: Elektromagnetische Navigation bei kraniellen neurochirurgischen Eingriffen. Med. Diss., Berlin: online-Dissertation, 2006 _____ 76
- Abbildung 5.6 *Die Einflussfaktoren der Genauigkeit von Neuronavigationssystemen.* - Suess O: Sensor-basierte elektromagnetische Navigation in der kraniellen Neurochirurgie. Med. Habil., Berlin: Habilitation 2006 _____ 84

8.2 Tabellen

Tabelle 3.1	<i>Kriterien bei der Auswahl des bildgebenden Verfahrens. ____</i>	16
Tabelle 3.2	<i>Scanprotokoll zur Erstellung eines MRT-3D Bilddatensatzes. _____</i>	18
Tabelle 3.3	<i>Scanprotokoll zur Erstellung eines CT-3D Bilddatensatzes.</i>	19
Tabelle 4.1	<i>Histologische Diagnosen geordnet nach absoluter und relativer Häufigkeit. _____</i>	39
Tabelle 4.2	<i>Kategorisierung der TumorgroÙe zur optimierten statistischen Auswertung. _____</i>	51
Tabelle 4.3	<i>Kategorisierung der Tumortiefe zur optimierten statistischen Auswertung. _____</i>	53
Tabelle 4.4	<i>„Diagnoseerfolg“ als dichotome Ausprägung mit 4 negativen Diagnosen. _____</i>	54
Tabelle 4.5	<i>Auflistung der Publikationen zum Diagnoseerfolg bei stereotaktischen Biopsien der Jahre 1999 bis 2009. _____</i>	58 ff.
Tabelle 5.1	<i>Ausgewählte Publikationen zum Diagnoseerfolg bei navigierten Biopsien der Jahre 1999 bis 2009. _____</i>	81
Tabelle 5.2	<i>Die vier Kategorien der möglichen Fehlerquellen in der Neuronavigation. _____</i>	84

8.3 Patienteninformation

FREIE UNIVERSITÄT BERLIN
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
 Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
 Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Mario Brock

BERLIN

Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin

Telefon/Durchwahl:

Sekretariat: (030) 8445 2531

Poliklinik: (030) 8445 2255

Station 014: (030) 8445 2610

Telefax: (030) 8445 3569

e-mail: neurochirurgie@medizin.fu-berlin.de

Internet: <http://www.medicin.fu-berlin.de/neurochi>

„Entwicklung eines elektromagnetischen Navigationsverfahrens zum daten- und bildgesteuerten intraoperativen neurophysiologischen Mapping (Ortung) und Monitoring (Überwachung von Funktionszentren) bei Operationen in eloquenten Hirnarealen, bei der Deep Brain Stimulation (Tiefe Hirnstimulation) und bei minimal-invasiven Eingriffen“.

Patienteninformation

Eine Kopie der Aufklärung verbleibt beim Patienten, die Einverständniserklärung ist Bestandteil der Patientenakte und wird mit dieser archiviert. Das Duplikat der Einverständniserklärung verbleibt beim Patienten.

Name: _____ No.: _____
 Geburtsdatum: _____
 Datum des Aufklärungsgespräches: _____

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie leiden an einer Hirnerkrankung, aufgrund dessen eine neurochirurgische operative Therapie vorgesehen ist. Auf Grund der vorliegenden Röntgenbilder (Kernspintomographien und/oder Computertomographien und/oder Gefäßdarstellungen) konnte das Zielgebiet der Operation bereits lokalisiert werden.

Mit Hilfe dieser zweidimensionalen Untersuchungstechnik werden üblicherweise der operative Zugangsweg (Hautschnitt und Ort der Eröffnung des Schädels) geplant und ausgewählt. Auch die Orientierung während der Operation erfolgt üblicherweise anhand dieser Bilder. Der Erfolg einer solchen operativen Therapie und die weitestgehende Schonung gesunden Hirngewebes während eines solchen Eingriffes hängt jedoch wesentlich von der Qualität dieser Voruntersuchungen und deren Umsetzung durch den Chirurgen ab, da neurologische Störungen – wie Lähmungen oder Sprachprobleme – auftreten können, wenn gesundes Gewebe geschädigt wird.

Hiermit möchten wir Ihnen die Teilnahme an einer Studie mit einem elektromagnetischen Navigationssystem anbieten, in der dem Chirurgen die Möglichkeit gegeben wird, Bilder ihres Kopfes während der Operation dreidimensional zu sehen. Weiterhin bietet dieses neue System die Möglichkeit, Informationen über Hirnfunktionen (wie Lage von Bewegungszentren oder Sprachzentren) farbig auf dem dreidimensionalen Modell darstellen zu lassen und somit diese für die Funktion wichtigen Hirnareale zu umfahren und während der Operation zu schonen. Außerdem bietet dieses System die Möglichkeit, zuvor bestimmte Orte in Ihrem Gehirn millimetergenau zu erreichen, um dort z.B. Elektroden zu platzieren, zielgenau Biopsien zu entnehmen oder Gewebe zu entfernen.

In der vorliegenden Studie soll überprüft werden, inwieweit diese neue Technik, welche auf der Grundlage von kleinsten miniaturisierten Sensoren arbeitet, welche in die OP-Instrumente eingebaut werden und welche elektromagnetische Felder orten können (ähnlich, wie es U-Boote in Ozeanen verwenden) nun bei verschiedenen Einsätzen während Hirnoperationen gewinnbringend angewendet werden kann.

Diese Untersuchung wird in Übereinstimmung mit dem Deutschen Arzneimittelgesetz und Medizintechnikgesetz sowie nach Beratung durch unsere Ethik-Kommission unter Berücksichtigung ethischer, rechtlicher und wissenschaftlicher Anforderungen an klinische Prüfungen in der Europäischen Union und nach den Prinzipien des Weltärztebundes (Deklaration von Helsinki-Somerset 1997) durchgeführt. Die Verantwortung für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung verbleibt jedoch bei Ihrem behandelnden Arzt.

-2-

Die Behandlung läuft für Sie persönlich folgendermaßen ab:

- (1.) Ca. zwei Tage vor der geplanten Operation werden Sie ausführlich über Art und Ziel der Studie informiert, Ihnen wird die zu verwendende Technik demonstriert und die Patienteninformation ausgehändigt. Sollten Sie sich bereit erklären, an dieser Studie teilzunehmen, unterzeichnen Sie (bei jederzeit – auch ohne Angaben von Gründen – Möglichkeit des Rücktrittes von der Studie) die Probandeneinwilligung sowie die Datenschutzerklärung. Es erfolgt nun die erste ausführliche neurologische Untersuchung und die Dokumentation der Ergebnisse der Untersuchungen durch den Prüfarzt.
- (2.) Im Verlaufe von 24 Stunden vor der Operation wird eine zusätzliche spezielle bildgebende Untersuchung (Kernspintomographie des Kopfes oder bei Kontraindikationen gegen die Kernspintomographie (Metallimplantate, Platzangst o.ä.) eine Computertomographie des Kopfes) erfolgen. Für diese Untersuchung wird es notwendig sein, Ihnen an sieben Stellen des Kopfes sogenannte Registrierungsmarker aufzukleben. Dies geschieht mit Hilfe von Klebeelektroden, wie Sie sie z.B. von EKG-Untersuchungen auf der Brustwand kennen. Ca. vier dieser Klebeelektroden, welche einen Durchmesser von ca. 3 cm haben, müssen im Bereich des behaarten Kopfes angebracht werden. Hierzu wird es notwendig werden, ein kleines Areal von ca. 3 cm Durchmesser zu rasieren. Die Klebeelektroden verbleiben nach Beendigung der bildgebenden Untersuchung bis zum Zeitpunkt der Operation auf dem Kopf und dürfen nicht entfernt werden.
- (3.) Am Tage der Operation werden uns diese Markierungen helfen, die zuvor durch den Computer berechneten Bilddaten und 3D-Modelle mit der Situation im Operationssaal (die Lage Ihres Kopfes auf dem Operationstisch) vergleichen zu können. Noch vor Beginn der eigentlichen Operation werden die Klebeelektroden von der Haut entfernt.
- (4.) Die neurologischen Nachuntersuchungen werden am ersten und siebten Tag nach der Operation durchgeführt werden. Diese erfolgen im Rahmen der üblichen Routineuntersuchungen noch während Ihres stationären Aufenthaltes und bedeuten keinen zusätzlichen Zeitaufwand oder eine zusätzliche erneute Vorstellung in unserer Klinik.
- (5.) Zusätzlich werden Sie an allen genannten Untersuchungsterminen neben der Beurteilung des Befundergebnisses nach beobachteten Nebenwirkungen durch den Arzt befragt.

Nebenwirkungen durch das verwandte elektromagnetische Feld sind bis dato nicht bekannt und nicht zu erwarten, da es sich bei der ausgestrahlten Feldstärke annähernd um die Stärke des Erdmagnetfeldes (600 milligauss) handelt. Hautreaktionen auf die Klebeelektroden sind im Rahmen einer allergischen Kontaktreaktion möglich. Sollten unter der Behandlung mit dem elektromagnetischen Navigationssystem unerwünschte Nebenwirkungen auftreten oder ein Verdacht auf eine Beeinträchtigung Ihrer Gesundheit bestehen, ist einer der folgenden Prüfarzte sofort zu benachrichtigen:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Brock
Dr. med. O. Süß

unter der Telefonnummer: 030/8445-2531
unter der Telefonnummer: 030/8445-2610,

damit eine evtl. erforderliche ärztliche Behandlung eingeleitet werden kann.

Unmittelbar nach der Erstellung der 3D-Kernspintomographien oder 3D-Computertomographien dürfen Arzneimittel nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt eingenommen werden. Sollte der Patient auf die Einnahme von Medikamenten angewiesen sein, hat er dies mit dem behandelnden Arzt abzusprechen. Dieser entscheidet dann, ob das Medikament mit dem Prüfprotokoll vereinbar ist. Das behandelnde Pflegepersonal wird durch den Prüfarzt angewiesen, mit darauf zu achten, daß möglichst keine der auf dem Kopf befestigten Klebeelektroden bis zum Zeitpunkt der Operation verrutscht oder versehentlich entfernt wird.

Da mögliche Belastungen oder Risiken für eine Schwangerschaft und für das ungeborene Kind zum jetzigen Zeitpunkt nicht völlig auszuschließen sind, dürfen Frauen ohne sichere Schwangerschaftsverhütung bzw. sich in der Schwangerschaft befindliche Frauen nicht an dieser Studie teilnehmen.

Aufzeichnungen der im Rahmen der klinischen Prüfung erhobenen Daten erfolgen zunächst in den Originalunterlagen, also in Ihrer Krankenakte, in der Ihr Arzt auch bisher alle Befunde eingetragen hat. Die für die Prüfung wichtigen klinischen Daten werden zusätzlich anonymisiert und in einem gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen.

Die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung kann von Ihnen zu jeder beliebigen Zeit abgelehnt und die Einwilligung zur weiteren Teilnahme während der klinischen Prüfung jederzeit widerrufen werden, ohne daß das Vertrauensverhältnis zu Ihrem behandelnden Arzt in irgendeiner Weise leidet oder diese Entscheidung nachteilige Folgen für Ihre weitere ärztliche Behandlung hat.

Sollten während der klinischen Prüfung weitere, für Sie bedeutende Ergebnisse über dieses elektromagnetische Navigationssystem gewonnen werden, wird der Arzt Sie hierüber informieren.

Die klinische Prüfung kann auch von Ihrem Prüfarzt jederzeit unter Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses unterbrochen oder beendet werden. Aus Sicherheitsgründen sollte jedoch auch bei einer vorzeitigen Studienbeendigung eine abschließende Untersuchung stattfinden.

8.4 Patienteneinverständniserklärung**FREIE UNIVERSITÄT BERLIN**
Universitätsklinikum Benjamin FranklinNeurochirurgische Klinik und Poliklinik
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Mario Brock**BERLIN**

Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin

Telefon/Durchwahl:

Sekretariat: (030) 8445 2531

Poliklinik: (030) 8445 2255

Station 014: (030) 8445 2610

Telefax: (030) 8445 3569

e-mail: neurochirurgie@medizin.fu-berlin.de

Internet: http://www.medicin.fu-berlin.de/neurochi

„Entwicklung eines elektromagnetischen Navigationsverfahrens zum daten- und bildgesteuerten intraoperativen neurophysiologischen Mapping (Ortung) und Monitoring (Überwachung von Funktionszentren) bei Operationen in eloquenten Hirnarealen, bei der Deep Brain Stimulation (Tiefe Hirnstimulation) und bei minimal-invasiven Eingriffen.“

Patienteneinverständniserklärung

Name: _____ No.: _____

Geburtsdatum: _____

Datum des Aufklärungsgesprächs: _____

Ärztliche Vermerke zum Aufklärungsgespräch (Fragen seitens des Patienten zu dieser klinischen Prüfung und deren Beantwortung durch den aufklärenden Arzt):

Schriftliche Einwilligung:

Alle Fragen zu der vorgesehenen klinischen Prüfung des elektromagnetischen Navigationssystems wurden von meinem behandelnden Arzt, Name: zu meiner Zufriedenheit beantwortet.
(bitte eintragen)

- Ich bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite dieser klinischen Prüfung aufgeklärt worden, habe die Patienteninformation vollständig gelesen und verstanden, hatte genügend Zeit für meine Entscheidung.
- Ich bin damit einverstanden, daß meine Krankheits- und Behandlungsdaten in anonymisierter Form aufgezeichnet und zur wissenschaftlichen Auswertung verwandt werden und bin mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten und der Weitergabe der anonymisierten Daten zur Überprüfung an die Sponsoren einverstanden.
- Ich bin darauf hingewiesen worden, daß alle Daten der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen und die wissenschaftliche Auswertung anonym erfolgt.

Hiermit gebe ich mein Einverständnis für die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung unter dem Vorbehalt, jederzeit von der Prüfung – auch ohne Angabe von Gründen – zurücktreten zu können.

Eine Kopie der Patienteninformation und –Einverständniserklärung ist mit ausgehändigt worden.

.....
(Ort, Datum, Unterschrift
des behandelnden Arztes)

.....
(Ort, Datum und Unterschrift des
Patienten)

8.5 Erklärung zum Datenschutz

FREIE UNIVERSITÄT BERLIN Universitätsklinikum Benjamin Franklin Neurochirurgische Klinik und Poliklinik Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Mario Brock	BERLIN
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------

Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin

Telefon/Durchwahl:	
Sekretariat:	(030) 8445 2531
Poliklinik:	(030) 8445 2255
Station 014:	(030) 8445 2610
Telefax:	(030) 8445 3569
e-mail:	neurochirurgie@medizin.fu-berlin.de
Internet:	http://www.medicin.fu-berlin.de/neurochi

„Entwicklung eines elektromagnetischen Navigationsverfahrens zum daten- und bildgesteuerten intraoperativen neurophysiologischen Mapping (Ortung) und Monitoring (Überwachung von Funktionszentren) bei Operationen in eloquenten Hirnarealen, bei der Deep Brain Stimulation (Tiefe Hirnstimulation) und bei minimal-invasiven Eingriffen.“

Erklärung zum Datenschutz

Name: _____ No.: _____
Geburtsdatum: _____
Datum des Aufklärungsgespräches: _____

Ich wurde darüber informiert, daß im Rahmen der Studie, an der ich teilnehmen werde, die Dokumentation des Krankheitsverlaufes in meiner vom Arzt geführten Krankenakte festgehalten wird und daß diese Akte als Grundlage für die Erhebung von wissenschaftlichen Daten in der Studiendokumentation dient.

Die Ergebnisse der Untersuchung einschließlich der persönlichen Daten über den Verlauf meiner Erkrankung werden in anonymisierter Form gespeichert. D.h., weder Name noch sonstige zur Identifizierung meiner Person verwendbare Informationen werden dokumentiert.

Auch Veröffentlichungen, die auf den Daten dieser Untersuchung basieren, werden keine Informationen enthalten, die eine Identifizierung eines einzelnen Patienten ermöglichen.

.....
Ort / Datum / Unterschrift des Patienten

9. Danksagung

Es ist mir hier an dieser Stelle ein besonderes Anliegen, einigen Personen meinen Dank auszusprechen.

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Privatdozent Dr. med. Olaf Süss, für das Überlassen des Themas bedanken. Durch seine Inspiration, fachliche Unterstützung und kritische Korrektur ermöglichte er es mir, diese Arbeit zu entwickeln.

Ebenso gilt mein besonderer Dank meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Sven Mularski. Er bot mir Unterstützung bei meinen zahlreichen Fragen, gab mir geduldige Motivation und zahlreiche Hinweise sowie Anregungen, welche maßgeblich für die Entstehung dieser Arbeit waren.

Im Weiteren gilt mein Dank all jenen, die hier zwar nicht namentlich genannt jedoch an dieser Stelle nicht vergessen sind und auch all jenen, die mir in der Zeit der Entstehung dieser Arbeit menschlich sehr nahe standen.

Mein aufrichtiger Dank gilt nicht zuletzt an dieser Stelle meinen Eltern, welche die Launen und „emotionalen Auswüchse“ des Doktoranden stets geduldig ertragen haben und mir liebevoll zur Seite standen. Sie hielten mir über die ganzen Jahre den Rücken frei und stärkten ihn, wenn dieser sich zu krümmen drohte.

Ihnen widme ich aus diesen und vielen anderen Gründen diese Arbeit.

Für ihren weiteren Lebensabend wünsche ich meinen Eltern viel Gesundheit und alles Gute.

10. Lebenslauf

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

11. Erklärung

„Ich, Nicolas Michael Haupt, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Hirnbiopsien mit einem gleichstromgepulsten Neuronavigationssystem - eine Alternative zum Goldstandard?* 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.“

Königs Wusterhausen, den 23.05.2011

.....