

Diplomarbeit

**Ist die stereotaktische Biopsie durch die alleinige MR-  
Diagnose obsolet?**

eingereicht von

**Lukas Lechner**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**Dr. med. univ.**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Neurochirurgie**

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Frank Unger und

Dr. med. univ. Etienne Holl

Graz, am 29.09.2014

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Lukas Lechner*

*Graz, am 29.09.2014*

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich in den letzten Jahren finanziell unterstützt und mir ein Studium unter besten Voraussetzungen ermöglicht haben. Danke für jeden Moment in dem ihr für mich da gewesen seid.

Bedanken möchte ich mich auch bei all denen, die mir im Laufe des Medizinstudiums in Graz besonders wertvoll geworden sind und ohne die ich nicht die Person wäre, die ich heute bin. Danke vor allem Vince und Georg für die unvergesslichen gemeinsamen Jahre.

An dieser Stelle möchte ich mich ebenfalls bei meinen Betreuern Ao. Univ.- Prof. Dr. med. Frank Unger und Dr. med. univ. Etienne Holl bedanken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Danke für die großartige Unterstützung, Zeit und Bemühungen. Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Diplomarbeitkollegen Henrik Bertram für die ausgezeichnete Zusammenarbeit bedanken.

# Inhaltsverzeichnis

<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>3</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>4</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>6</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>7</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>8</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>9</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>10</b>
<b>1. ALLGEMEINER TEIL.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1. Die Stereotaktische Biopsie:.....</b>	<b>11</b>
1.1.1. HISTORISCHE ENTWICKLUNG.....	11
1.1.2. DAS STEREOTAKTISCHE SYSTEM NACH LEKSELL.....	16
1.1.3. ALLGEMEINES ZUR STEREOTAKTISCHEN BIOPSIE.....	23
<b>1.2. MR- Charakteristika der Hauptpathologien nach Anne G. Osborn: .....</b>	<b>29</b>
1.2.1. LOW GRADE GLIOM .....	29
1.2.2. HIGH GRADE GLIOM.....	31
1.2.3. PRIMÄRES ZNS - LYMPHOM.....	34
1.2.4. PARENCHYMALE METASTASE .....	36
1.2.5. ABSZESS.....	39
1.2.6. VASKULITIS .....	42
1.2.7. CHRONISCH ZEREBRALER INFARKT .....	44
1.2.8. GLIOMATOSIS CEREBRI .....	46
1.2.9. STRAHLENNEKROSE .....	48
<b>2. KLINISCHER TEIL.....</b>	<b>52</b>
<b>2.1. Einleitung: .....</b>	<b>52</b>

<b>2.2. Material und Methoden:</b> .....	<b>57</b>
2.2.1. PATIENTENKOLLEKTIV .....	57
2.2.2. DATEN .....	58
2.2.3. AUSWERTUNG .....	64
<b>2.3. Ergebnisse:</b> .....	<b>66</b>
2.3.1. ALLGEMEINE ERGEBNISSE.....	66
2.3.2. HISTOPATHOLOGISCHE ERGEBNISSE .....	70
2.3.3. ÜBEREINSTIMMUNG DER MR-VERDACHTSDIAGNOSE MIT DER HISTOPATHOLOGISCHEN DIAGNOSE .....	87
2.3.4. KOMPLIKATIONEN, MORBIDITÄT UND MORTALITÄT .....	91
<b>2.4. Diskussion:</b> .....	<b>97</b>
2.4.1. ÜBEREINSTIMMUNG DER MR-VERDACHTSDIAGNOSE MIT DER HISTOPATHOLOGISCHEN DIAGNOSE .....	97
2.4.2. ALLGEMEINE & HISTOPATHOLOGISCHE ERGEBNISSE.....	106
2.4.3. SCHLUSSFOLGERUNG .....	113
<b>3. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>115</b>

## Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MRI	Magnetic Resonance Imaging
PET	Positronen - Emissions - Tomographie
LINAC	Linear Accelerator, Linearbeschleuniger
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
ZNS	Zentralnervensystem
Geschl.	Geschlecht
z. Bsp.	zum Beispiel
bzw.	beziehungsweise
zw.	zwischen
ev.	eventuell
et al.	et alii, et aliae, et alia; und andere
Abb.	Abbildung
Tab.	Tabelle
PRES	posterior reversibles Encephalopathiesyndrom

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Stereotaktisches System nach Lars Leksell, Model G.....	18
Abb. 2: Basisring des stereotaktischen Systems nach Lars Leksell, Model G .....	19
Abb. 3: Planungsbild aus dem Operationsplanungssystem SurgiPlan®, ELEKTA Instruments AB, Stockholm, Sweden .....	22
Abb. 4: Verteilung der durchgeführten stereotaktischen Biopsien nach Altersgruppen.....	67
Abb. 5: Anzahl der postoperativen Tage .....	70
Abb. 6: Histopathologische Ergebnisse gesamt .....	71
Abb. 7: Histopathologische Ergebnisse der männlichen Patienten.....	72
Abb. 8: Histopathologische Ergebnisse der weiblichen Patienten .....	72
Abb. 9: Verteilung der intrakraniellen Läsionen nach Lokalisation.....	73
Abb. 10: Anzahl und Verteilung der Läsionen die tiefsitzend lokalisiert waren .....	75
Abb. 11: Anzahl und Verteilung der Läsionen die balkenübergreifend lokalisiert waren ...	76
Abb. 12: Verteilung der High Grade Gliome nach Lokalisationen.....	77
Abb. 13: Verteilung der Lymphome nach Lokalisationen.....	77
Abb. 14: Pathologien die bei 50 - 59 jährigen PatientInnen auftraten .....	79
Abb. 15: Pathologien die bei 60 - 69 jährigen PatientInnen auftraten .....	80
Abb. 16: Pathologien die bei 30 - 39 jährigen PatientInnen auftraten .....	82
Abb. 17: Pathologien die bei männlichen Patienten balkenübergreifend lokalisiert waren	84
Abb. 18: Pathologien die bei weiblichen Patienten balkenübergreifend lokalisiert waren	.84
Abb. 19: Verteilung der Low Grade Gliome nach Lokalisationen bei männlichen Patienten .....	85
Abb. 20: Verteilung der Low Grade Gliome nach Lokalisationen bei weiblichen Patienten .....	86
Abb. 21: relative Übereinstimmung der MR - Verdachtsdiagnose mit der histopathologischen Diagnose .....	87
Abb. 22: Übereinstimmung der MR - Verdachtsdiagnose mit der histopathologischen Diagnose in Bezug auf die Geschlechter M - männlich und W - weiblich .....	90
Abb. 23: Verteilung der Komplikationen in Bezug auf die einzelnen Pathologien .....	93
Abb. 24: Verteilung der Komplikationen auf die einzelnen Altersgruppen.....	94

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Karnofsky - Index.....	63
Tab. 2: Anzahl und Verteilung der stereotaktischen Biopsien auf die einzelnen Jahre und nach Geschlecht.....	66
Tab. 3: Karnofsky - Index der PatientInnen vor und nach der stereotaktischen Biopsie ...	69
Tab. 4: Zusammenschau der einzelnen Läsionen und deren Lokalisationen .....	78
Tab. 5: Anzahl der Low Grade Gliome nach Altersgruppen.....	82
Tab. 6: Anzahl und Art der aufgetretenen Komplikationen .....	91
Tab. 7: Liste der PatientInnen, bei denen bleibenden Zustandsverschlechterungen und Symptomen verzeichnet wurden .....	95
Tab. 8: Studienvergleich im Hinblick auf Nichtübereinstimmung der radiologischen mit der histopathologischen Diagnose .....	98
Tab. 9: Review an vergleichbaren Studienvon Callovini et al. ....	100
Tab. 10: Studienvergleich im Hinblick auf Übereinstimmung der radiologischen mit der histopathologischen Diagnose .....	101
Tab. 11: gesamten histopathologische Ergebnisse verglichen mit Ergebnisse von Vaquero und Hagen et al. ....	106
Tab. 12: Verteilung der Lokalisationen der gesamten Läsionen im Vergleich mit den Ergebnissen von Kim et al. ....	107
Tab. 13: Verteilung und Vergleich der Lokalisationen für männliche und weibliche Patienten der aktuellen Studie .....	108

## Zusammenfassung

Einleitung: Der Goldstandard in der Diagnostik eines Hirntumors oder einer anderen suspekten intrakraniellen Läsionen, auf dem sich das therapeutische Prozedere stützt, ist das Erstellen einer histopathologischen Diagnose. Dabei konnte sich die stereotaktische Hirnbiopsie als wichtige und sichere diagnostische Methode etablieren. Verhaftet jedoch mit Komplikationen und einer kombinierten Morbiditäts - und Mortalitätsrate zwischen 0 - 6% (1-6), stellte sich die Frage ob dieser invasive Eingriff nicht durch eine alleinige MR - Diagnostik abgelöst werden könnte.

Methoden: In einer retrospektiven Datenanalyse wurden die radiologischen Verdachtsdiagnosen mit den histopathologischen Diagnosen verglichen und auf Übereinstimmung überprüft. In die Studie eingeschlossen wurden 168 PatientInnen, die sich an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz in den Jahren 2000 bis 2011 einer stereotaktischen Biopsie unterzogen. Dabei handelte es sich um 98 Männer und 70 Frauen im Alter von 15 bis 84 Jahren. Es wurden demographische Daten, Vorerkrankungen, medikamentöse Therapien und der Karnofsky - Index der PatientInnen, sowie Lokalisation und Entität der Läsionen und der Operationsverlauf analysiert.

Ergebnisse: Im gesamten Patientenkollektiv konnte eine Übereinstimmung der radiologischen mit der histologischen Diagnose in 82%, n=137, gefunden werden. In 18%, n=31, der Fälle zeigten die beiden Diagnosen keine Übereinstimmung. Es traten 19 Komplikationen auf. Die Morbiditätsrate lag bei 5% und Mortalitätsrate bei 3,5%.

Schlussfolgerung: Im Vergleich mit der vorhandenen Studienlage konnte zwar eine hohe Übereinstimmung erzielt werden (2, 5-8), jedoch würde für einen gewissen Anteil der PatientInnen auf Basis der radiologischen Diagnose ein falsches Therapiemanagement eingeleitet werden. Die histopathologische Diagnose bleibt der Goldstandard und die stereotaktische Hirnbiopsie eine zuverlässige und sichere Methode dafür.

## **Abstract**

**Introduction:** Diagnostic histopathology is gold-standard in the diagnosis of intracranial lesions and forms the basis for the therapeutic approach. Thereby the stereotactic brain biopsy is an important and reliable method. However, morbidity and mortality are reported between 0 and 6% (1-6). This leads to the question, whether imaging diagnosis such as MR can replace invasive diagnostic procedures.

**Methods:** In a retrospective analysis we compared the radiological MR - diagnosis with the histopathological diagnosis to determine their correlation. Between 2000 and 2011 a total of 168 patients underwent stereotactic brain biopsies at the Department of Neurosurgery of the University Hospital of Graz. There were 98 male and 70 female patients between the ages of 15 and 84. In addition, we recorded some general information, past medical history, medication and Karnofsky-Performance-Score, as well as location and type of the lesions and the outcome of the operation.

**Results:** There was a compliance of the preoperative radiological diagnosis and the histological diagnosis in 82%, n=137, of the cases. In 18%, n=31, of the cases the two diagnosis did not show any consistency. Perioperative complications occurred in 19 patients. The morbidity rate was 5% and the mortality rate 3,5%.

**Conclusions:** Compared to other studies with similar topics, this correlation rate presented a good result (2, 5-8). However, the histological diagnosis remains gold-standard as this histological confirmation is still necessary to choose the accurate treatment. Stereotactic brain biopsy is a reliable and safe procedure.

# 1. Allgemeiner Teil

## 1.1. Die Stereotaktische Biopsie:

### 1.1.1. HISTORISCHE ENTWICKLUNG

In den letzten Jahrzehnten hat sich im Bereich der Neurochirurgie die stereotaktische Hirnbiopsie als ein wichtiger Bestandteil der diagnostischen Methoden etabliert. Sie erweist sich nicht nur als präzise, sondern auch als eine sichere Technik, um minimalinvasiv Gewebe aus bestimmten Regionen des Gehirns zu entnehmen. Eine große Rolle spielt sie beispielsweise in der Diagnostik von Läsionen des Hirngewebes, bei denen die offene Biopsie, im Rahmen einer Kraniotomie und dem damit verbundenen Risiko, nicht gerechtfertigt erscheint. (1)

Die wohl erste Technik, in der das Festlegen einer genauen Lokalisation einer intrakranielle Struktur eine große Rolle spielte, geht auf Dittmar C. zurück. In seiner Arbeit aus dem Jahre 1873, *Ueber die Lage des sogenannten Gefässcentrums in der Medulla oblongata*, beschrieb er die Verwendung einer mechanisch geführten Sonde, mit der er eine Klinge in die Medulla oblongata einer Ratte einführte, um physiologische Studien mit der Probe dieser Struktur durchzuführen (9). Dittmar bezog sich dabei jedoch nicht auf ein Kartesisches Koordinatensystem, welches mit seinen drei Koordinaten anteroposterior, lateral und vertikal das Grundkonzept für die Beschreibung eines stereotaktischen Zieles bildet. Deshalb kann diese Methode nicht wirklich einer stereotaktischen Biopsie zugeteilt werden, wie wir sie heute kennen. Dennoch konnten in seiner Technik bereits die Ansätze der heutigen stereotaktischen Methodik gesehen werden und gilt somit als Startschuss für dieses Verfahren. (10)

Den Grundstein für die moderne Methode der stereotaktischen Biopsie legten Horsley und Clarke 1908. Der Neurophysiologe und ein Mathematiker erfanden

eine Vorrichtung, die Läsionen im Cerebellum von Affen erzeugen und dabei Gewebe entnehmen konnte. (11) Der Apparat bestand aus einem Rahmen, der an mehreren Punkten außen am Schädel befestigt wurde. Die Berechnung bezog sich auf Hochrechnungsdaten, ausgehend von der Morphologie des Schädels zu den intrakraniellen Punkten, die anhand eines vorliegenden, anatomischen Atlas' festgelegt wurden. (1) Sie verwendeten als Erste für ihre Berechnungen das dreidimensionale Kartesische Koordinatensystem.

Horsley und Clarke nannten ihre Technik damals *stereotaxic*, aus dem griechischen *stereo*, dreidimensional, und *taxic*, Gliederung oder Einteilung. Als diese Technik später auch bei Menschen angewandt wurde, wurde sie als *stereotactic* bezeichnet. Wobei *tactic* vom lateinischen Wort für berühren entnommen wurde. Dies wurde von der World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery in Tokio 1973, als offizielle Bezeichnung bestätigt. Bereits Clarke machte darauf aufmerksam, dass solch eine Technik unter Umständen auch für den Menschen nützlich wäre und patentierte diese Idee. (10) Um 1918 entwickelte der Techniker Museen, der bereits an dem *Horsley-Clarke stereotaxic apparatus* arbeitete, eine ähnliche Vorrichtung für den menschlichen Kopf (12).

Die nächste Weiterentwicklung war der Spiegel-Wycis-Apparatus. Ernest A. Spiegel und Henry T. Wycis publizierten diesen Apparat 1947. Mit diesem Apparat konnten intraoperativ Röntgenbilder gemacht werden, um so Orientierungshilfen anhand wichtiger Hirnstrukturen zu liefern und um den invasiven Eingriff dadurch zu minimieren. (13, 14) Dabei verwendeten sie die Pneumoencephalographie um Strukturen und Formationen des Gehirns besser darstellen zu können und nannten diese neue Technologie in weiterer Folge Stereoencephalotomie. Referenzpunkte wie die Epiphyse, im Besonderen ihre Kalzifikation, oder das Foramen monroi ordneten sie Punkten in ihrem Atlas, den sie selber entwarfen und später publizierten, zu, um so das festgelegte Ziel zu erreichen. Zusätzlich entwickelten sie einen Rahmen, der starr am Schädelknochen, mit Ohrstöpsel und einem Aufsatz an den Orbita fixiert werden konnte. Des Weiteren verwendeten sie eine Sonde mit Winkelgrad, die erlaubte, das Ziel von verschiedensten Zugangsrichtungen zu erreichen. Beweglich war die Sonde mit Hilfe einer

Drehschraube, die am Ring angebracht wurde und in den kleinsten Maßeinheiten verstellt werden konnte. Bewegungen konnten wie bereits oben genannt nach anterior - posterior, lateral und vertikal vollzogen werden. Angepasst wurde der Ring zusätzlich mit einer Gipskonstruktion um den Schädel. Erste Einsatzgebiete sollten verschiedenste Bewegungsstörungen und Morbus Parkinson darstellen, für den damals noch keine medikamentöse Therapie vorlag. Spiegel und Wycis erprobten in den folgenden zwei Jahrzehnten viele weitere Indikationen und Ziele und erforschten weitere Gebiete der stereotaktischen-funktionellen Neurochirurgie (15). Sie selber führten noch 1946 die erste funktionelle Operation durch und injizierten einem Patienten mit Chorea Huntington mit Hilfe des Apparates Alkohol in den Globus pallidus und medialen Thalamus. (10)

Auf Basis der Errungenschaften von Spiegel und Wycis entwickelten schon bald darauf Neurochirurgen der ganzen Welt ihre eigenen Systeme und Erneuerungen.

Lars Leksell entwarf bereits 1949 den ersten Bogen-zentrierten Apparat, von dem aus das genaue Ziel berechnet werden konnte (16). Dieses System wird in modifizierter und aktualisierter Form noch bis heute in weiten Teilen Europas verwendet. In Deutschland publizierten 1951 Riechert und Wolff ihren eigenen bogenförmigen Rahmen (17). Bei Bogen-zentrierten Systemen ist auf einem Halbkreis ein Träger mit einer Elektrode befestigt, die so in alle drei Achsen des Koordinatensystems bewegt werden kann. Die Elektrode zeigt immer in Richtung des Isozentrums. Da das Ziel im Zentrum des Bogens liegt, kann die Sonde von jedem gewünschten Winkel aus eingeführt werden. So kann der bestmögliche Zugangsweg für die Biopsie gewählt werden. Weitere Systeme sind das Brown - Roberts - Wells System, bei dem mehrere Bögen komplex ineinandergreifen, und Systeme, bei denen ein Bohrloch angelegt wird (18).

Zwei Jahrzehnte nach der Entwicklung erster stereotaktischer Systeme wurden stereotaktische Operationen weltweit durchgeführt. So wurden bis zum Jahre 1965 mehr als 25 000 stereotaktische Verfahren durchgeführt. (19, 20)

Als die *International Society of Research in Stereocencephalotomy*, die später zur *World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery* umbenannt wurde, 1966 in Philadelphia das erstmalig zusammentraf, wurden 40 verschiedene Geräte

präsentiert. Diese bauten im Grunde alle auf den drei genannten Grundsystemen auf. (10)

Mit Einführung der Computertomographie, CT, in den späten 1970er Jahren und deren Verwendung in der stereotaktischen Chirurgie konnte noch einmal ein bedeutender Schritt zur Verbesserung der Technik vollzogen werden. Die Möglichkeit, eine Läsion des Hirngewebes anhand einer Bildgebung zu sehen und genau zu lokalisieren, war ein bedeutender Fortschritt. Das neue Feld der Bildgebungs-basierenden stereotaktischen Chirurgie wurde geboren. (21)

Einige Zeit später konnten technische Hürden überwunden und diese Kombination verwendet werden. Erst als es softwaretechnisch möglich wurde die CT- Bilder umzurechnen und die Koordinaten dem stereotaktischen Bereich zuzuordnen, konnte die Computertomographie gewinnbringend eingesetzt werden.

Die Verfügbarkeit der Bildgebungs-basierenden stereotaktischen Technik erlaubte die Darstellung und Versorgung von Läsionen, die Jahre zuvor nur indirekt dargestellt werden konnten. Bereits in den darauffolgenden Jahren war der häufigste stereotaktische Eingriff die Biopsie des Hirngewebes (22).

Heutzutage wandelt sich die stereotaktische Chirurgie von einer Punkt-orientierenden Ausführungsart zu einer Volumen-orientierenden. Weitere Fortschritte ermöglichten die dreidimensionale Rekonstruktion der zweidimensionalen Schnitte aus der Bildgebung, die in weiterer Folge mit den Koordinaten des stereotaktischen Bereiches kombiniert werden können. (1) Auch die Technologie der Bildgebung entwickelte sich weiter. Magnetresonanztomographie, MRT bzw. MRI, wurde Mitte der 1980er eingeführt und fand in der stereotaktischen Neurochirurgie sogleich ihre Bedeutung. Durch die unterschiedliche Art der Bildgebung konnte sie im Vergleich zum CT neue Informationen über das Gewebe und allfällige Pathologien liefern. Ein Problem stellte jedoch noch die Inkompatibilität des stereotaktischen Rahmens mit dem MRT dar. Die bis dahin verwendeten Rahmen hatten ferromagnetische Eigenschaften und führten so zu Fehlern in der Berechnung.

Als sinnvoll wurde es erachtet, präoperativ das Ziel im CT und MRI darzustellen und zu lokalisieren, um so Lokalisationsfehler zu minimieren. Techniker entwarfen

1994 Programme, die MR- und CT- Bilder fusionierten und damit die Genauigkeit erhöhen konnten (23). Großteils wird es nun in den Zentren so gehandhabt, dass präoperativ MR - Bilder gemacht werden um verschiedenste Strukturen oder auch Gefäßstrukturen genauestens zu beschreiben. Intraoperativ wird die Biopsie unter computertomographischer Kontrolle durchgeführt. Die Verbesserung der Bildgebung brachte in weitere Folge auch die Entwicklung der sogenannten rahmenlosen stereotaktischen Systeme, die im Allgemeinen jedoch in Verbindung mit einer Kraniotomie verwendet werden.

Parallel zur stereotaktischen Chirurgie entwickelten sich sowohl die funktionelle stereotaktische Chirurgie, als auch die stereotaktische Radiochirurgie.

Als Pioniere sind hier wiederum Spiegel und Wycis zu nennen, die bereits im Jahre 1946 funktionelle Operationen vollzogen und wie bereits genannt, einem Patienten mit Chorea Huntington Alkohol in den Globus pallidus und den Thalamus injizierten, um Bewegungsstörungen zu minimieren (24). Etwas später wurde Morbus Parkinson, im Grunde bis zur Einführung der medikamentösen L - Dopa Therapie 1968, als Hauptindikation und Hauptforschungsfeld etabliert. Im Jahre 1964 wurden zum ersten Mal Mikroelektroden in der funktionellen Chirurgie vorgestellt und bald zu den Standardtechniken hinzugefügt (25). Backlund, Madrazo und Kollegen berichteten von ersten autologen Transplantationen der adrenalen Medulla in den Nucleus caudatus (26, 27). Einige Komplikationen, die als Folge der Operation mittels Kraniotomie beobachtet wurden, konnten unter Verwendung stereotaktischer Systemen reduziert werden (28, 29).

Neue und vielversprechende Felder der funktionellen Neurochirurgie kamen fast jährlich hinzu. Anzuführen wäre noch die Studie von Siegfried und Lippitz, die 1982 einem Patienten mit Morbus Parkinson eine Elektrode in den Thalamus implantierten und so eine tiefe Hirnstimulation erzeugten, durch die der Tremor verbessert werden konnte (30). Noch früher entwickelte Kirshner einen Apparat, mit dem eine Elektrode durch das Foramen ovale eingeführt werden konnte, um im Ganglion Gasseri zu koagulieren (31). Große Verwendung fand die funktionelle stereotaktische Neurochirurgie in der Versorgung von Schmerzen jeglicher Art, bis hin zu Tumorpatienten. Ebenfalls federführend waren Spiegel und Wycis, die 1947 einen chronischen Schmerzpatienten behandelten.

Als Vater der stereotaktischen Radiochirurgie wird Lars Leksell gesehen. Er prägte diesen Begriff und beschrieb 1951 die technischen Grundlagen und viele praktische Anwendungen. Leksell galt zudem als Verfechter und Fürsprecher dafür, jene Operationen zu tätigen, die so minimalinvasiv wie möglich gehalten werden können. Er betrachtete Strahlung als weniger invasiv, im Gegensatz zu Elektroden oder sonstigen Instrumenten, die stereotaktisch zu dieser Zeit eingeführt wurden. So entwickelte er einen Apparat, mit dem er sein bereits genanntes Bogen-zentriertes System mit einer Röntgenröhre kombinieren konnte. (32) Als erste PatientInnen wurden Personen mit Trigemiusneuralgie therapiert, bei denen das Ganglion Gasseri bestrahlt wurde. Dies zeigte relativ gute Langzeiterfolge (33).

Über Versuche Geräte zu erstellen, die Bestrahlung durch Zyklotrone erzeugten, entwickelte Leksell 1967 das Gamma-Knife. Dies war das erste Gerät, das speziell zur Radiotherapie in Bereichen der Neurochirurgie bestimmt war (34). Das originale System bestand aus 179 Cobalt-60-Quellen in einer Kuppel mit Kollimatoren, die Strahlen bündelten um Läsionen zu setzen. Der erste Patient, der damit behandelt wurde hatte ein Kraniopharyngeom. Schnell fanden sich andere Indikationen wie vaskuläre Malformationen oder Akustikusneurinome. Daneben wurde seit den 1950er Jahren noch an den Linearbeschleunigersystemen, LINAC, gearbeitet, die mittlerweile standardmäßig verwendet werden. (10)

### 1.1.2. DAS STEREOTAKTISCHE SYSTEM NACH LEKSELL

Lars Leksell war ein schwedischer Arzt, der sich unter der Leitung von Herbert Olivecrona am Karolinska Institut in Stockholm zu einem herausragenden Neurochirurgen entwickelte. Zu dieser Zeit, in den 1940er Jahren, lag die Mortalitätsrate einfacher Routineoperationen im Bereich von 40%. Schlechtes Outcome, anästhesiologische Probleme, schwere Blutverluste während der Operation, sowie Instrumente, die nicht wirklich geeignet waren um an feinsten

Strukturen des Hirngewebes zu arbeiten, brachten Leksell dazu, an weniger invasiven Methoden und Techniken zu arbeiten. (10)

Nach einem Aufenthalt in Philadelphia bei Spiegel und Wycis, entwickelte er 1949 seinen eigenen stereotaktischen Apparat, den er als *leicht zu bedienen und praktisch in der klinischen Routinearbeit* bezeichnete (16). Das Gerät wurde regelmäßig erneuert und verfeinert, sowie an Instrumente für tiefe Hirnstimulation, Radiochirurgie und funktionelle Neurochirurgie angepasst. Zusätzliche Erneuerungen betrafen die Kompatibilität mit bildgebenden, neurodiagnostischen Geräten wie Ultraschall, Angiographie, Computertomographie, Positronen-Emissions-Tomographie, Magnetresonanztomographie oder auch Magnetresonanztomographie.

Grundsätzlich besteht sein System aus einem Rahmen und einem halbkreisförmigen Bogen mit einem bewegbaren Sondenträger. Der Rahmen wird am Kopf des Patienten bzw. der Patientin so fixiert, dass das Zentrum mit der gewünschten Zielstruktur des Hirngewebes übereinstimmt. Die Sonde oder Elektrode zeigt so immer in Richtung Zentrum auf das Ziel hin. Rotationen des Bogens an einer fixen Transversalachse nach anterior und posterior, sowie Bewegungen der Sonde nach lateral, erlauben jeden gewünschten Eintritt der Sonde im Hinblick auf das zu erreichende Ziel. (33) Ein übergeordnetes Ziel sollte es sein, den atraumatischsten Zugangsweg zur Zielstruktur zu finden. Die Eindringbahn der Instrumente soll möglichst sicher sein und die Zahl der kritischen Strukturen, die zu durchqueren sind, minimal gehalten werden.



**Abb. 1: Stereotaktisches System nach Lars Leksell, Model G**

Mit dem Leksell-System sind Zugangswege zu Pathologien an der Konvexität, am Scheitel, lateral, suboccipital und transsphenoidal möglich. Um supraorbitale Zugänge zu setzen, kann der Bogen umgedreht werden. Im Rahmen von Biopsien in der Fossa cranii posterior, der hinteren Schädelgrube, wird der Patient bzw. die Patientin üblicherweise in eine Position mit erhöhtem Oberkörper bzw. in eine fast sitzenden Position gebracht. Für Läsionen auf Level des mittleren Kleinhirnstiels werden transzerebelläre Zugänge, und für Läsionen des mittleren Hirnstammes werden transkortikale Zugänge empfohlen. (35) Die Kraniotomie durch drehende und bohrende Instrumente, wird im Grunde nur für funktionelle, diagnostische und therapeutische stereotaktische Operationen verwendet und vertritt so die Grundkonzepte der minimal-invasiven Chirurgie.

Als erstes wird ein Basising am Kopf des Patienten bzw. der Patientin befestigt. Der Basising ist mit einem Koordinatensystem gekoppelt, das unter verschiedensten Methoden der Bildgebung eine genaue Lokalisation des Zieles ermöglicht. Nach Anpassung der Rahmen an die neuesten technischen Möglichkeiten ist mittlerweile das Model G in Verwendung. Dieses wurde am Instrumententräger und am Fixierungsapparat in Hinsicht auf das

Koordinatensystem verbessert. Außerdem hat es keine ferromagnetischen Eigenschaften, so dass dieses Model auch MR-kompatibel ist.

Der halbkreisförmige Bogen, der wie bereits beschrieben bewegt werden kann und entlang dem der Instrumentenhalter verschiebbar ist, wird dann am Basisrahmen bzw. Basisring befestigt. Der Radius des Bogens beträgt 190 mm. Der Basisrahmen ist kein wirklicher Kreis, sondern hat die Form eines Rechteckes mit den Maßen 190 x 210 mm. Für die frontale Seite kann auch ein Stück verwendet werden das die Nase ausspart.



**Abb. 2: Basisring des stereotaktischen Systems nach Lars Leksell, Model G**

Die X - Achse, links - rechts, wird mit dem halbkreisförmigen Bogen festgelegt, der anhand der gewählten Y -, anteroposterior, und Z -, superoinferior, Koordinaten befestigt wird. Über dem Basisring kann so ein imaginärer Würfel gesetzt werden. Die drei Achsen stimmen mit der Geometrie der MR-, CT- oder PET- Geräte überein. Während der neurodiagnostischen Bildgebung wird am Basisring ein Referenzsystem mit der Form eines Kubus befestigt. Dieser Bezugswürfel variiert je nach Bildgebung und besitzt teilweise sogar röntgendichte Eigenschaften, die

zum Beispiel bei angiographischen Methoden oder bei funktionellen neurochirurgischen Eingriffen zum Einsatz kommen.

Die chirurgischen Instrumente werden am halbkreisförmigen Bogen befestigt, an dem der Instrumententräger eingestellt werden kann.

Der Koordinaten - Basisring wird mit 4 sterilen Aluminiumschrauben, mit Stahlspitzen, am Kopf des Patienten bzw. der Patientin befestigt. Dazu sind keine Bohrungen notwendig. Die Lokalisationen der Schrauben am Kopf werden jedoch mit einem Lokalanästhetikum unterspritzt. Die Position der Schrauben am Basisring kann angepasst werden. Die Steckstifte werden dann so gesetzt, dass durch die unterstützenden Stifte keine Verletzungen entstehen. Der Ring wird zusätzlich stabilisiert, indem er mit Ohrstöpsel verbunden ist, die in den äußeren Gehörgang gelegt werden. Der Druck der Stöpsel im Gehörgang kann durch einen Schaum vermindert werden. Die Positionierung des Rahmens kann so symmetrisch an den Schädel angepasst werden und während der Operation das Zentrum so gut wie möglich eingestellt werden. Der korrekte Sitz des Rahmens kann sanft manuell getestet werden. Im Allgemeinen erfolgt die Anbringung bei liegenden PatientInnen mit etwas erhöhtem Oberkörper und leicht angewinkelten Beinen.

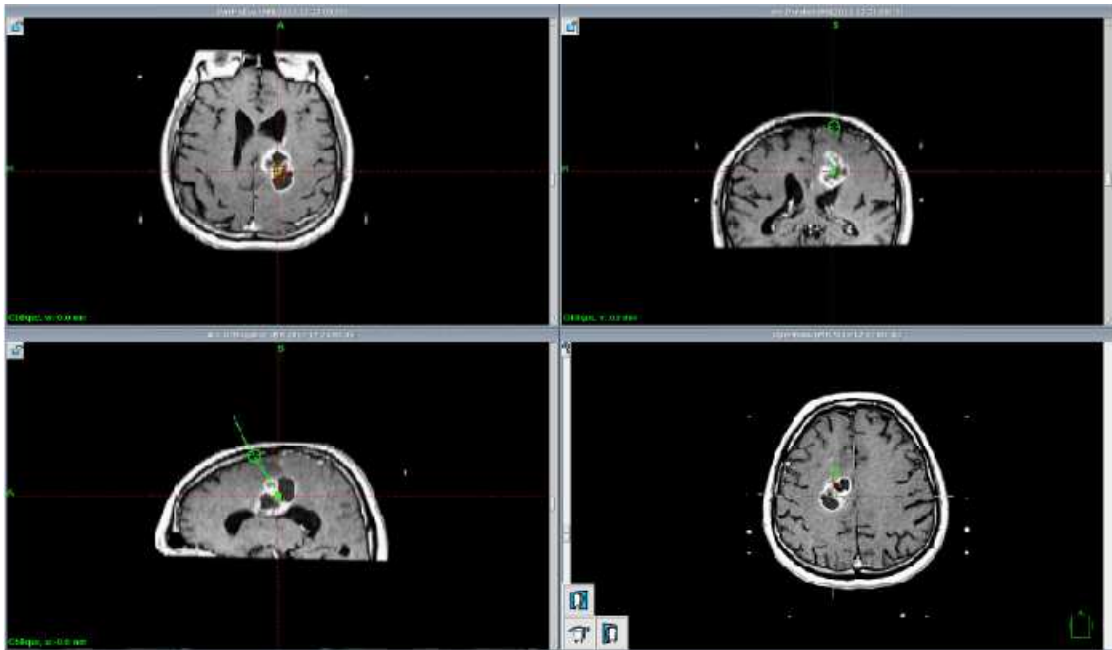
Bei einem Großteil der PatientInnen kann der stereotaktische Rahmen in weniger als 5 Minuten angebracht werden. Die meisten Fixierungen erfolgen nur unter lokaler Anästhesie. Ein geringer Teil der PatientInnen, vor allem jene die sich nicht beruhigen lassen oder sich ängstlich zeigen, werden mild sediert.

Das Leksell - System war das erste, das CT-kompatibel war, und dies bereits im Jahre 1977 (36). Dazu wurde der Metallanteil am Rahmen des Model B's verringert und die Stifte aus Plastik oder Karbon hergestellt. Das Model D war das erste, das dann auch MR-kompatibel war (37, 38). Im aktuellen Model G wird ein für CT und MR verwendbares Referenzsystem am Rahmen befestigt. Die Strahlen stehen dann entweder parallel oder senkrecht zum Basisring, wobei die CT-Schnittdicke variieren kann. Jodhaltige Kontrastmittel können zur verbesserten Darstellung der Zielstruktur verwendet werden. Ein Vorteil des Leksell-Apparates ist, dass das Referenzsystem zum Berechnen der Koordinaten nahe am Kopf des

Patienten bzw. der Patientin ist. Somit ist es auch nahe am Zentrum des Magnetfeldes, das zu einer Verminderung der Störeffekte und der Zerrung der Aufnahmen führt.

Für die präoperative Bildgebung kann, wie oben genannt, auch ein MRT gemacht werden. MR- Bilder können in einigen Indikationen eine bessere Auflösung der Pathologie und deren Lokalisation bringen. Bildartefakte können im Vergleich zum CT signifikant niedriger gehalten werden. Dies macht es zu einem geeigneten neurodiagnostischen Verfahren. Die Möglichkeit multiplaner Bildgebung um Zielkoordinaten in axialer und koronarer Lokalisation zu prüfen, sowie die Darstellung der Struktur in verschiedenen Gewichtungstechniken wie T1 oder T2, sowie in Kombination mit einem Kontrastmittel, machen es zu einem wichtigen Werkzeug der neurochirurgischen Technik. So erwies sich eine Kombination einer T1-nativ-Gewichtung und T2-axial-Gewichtung mit Kontrastmittel als eine gute Kombination. Wie beim CT wird der Rahmen mit einem stereotaktischen Adapter am verfügbaren MR - Gerät fixiert (39).

Die Bilder werden in das Operationsplanungssystem SurgiPlan®, ELEKTA Instruments AB, Stockholm, Sweden, importiert, die Ziellokalisation berechnet und ein OP-Planungsbild erstellt. Diese Programme erlauben eine präoperative Ansicht der Bilder in mehreren Ebenen. Dreidimensionale Rekonstruktionen der Schnitte ermöglichen zusätzlich eine Interpretation des Zieles von fast jedem gewünschten Winkel aus. Dazu können Strukturen transparent dargestellt werden um Risiken und bestmögliche Eintrittsbahnen abzuschätzen. So kann eine eventuelle Biopsie am Computer simultan durchgeführt werden, um schlussendlich Risiken und Komplikationen für die reale Operation zu minimieren.



**Abb. 3: Planungsbild aus dem Operationsplanungssystem SurgiPlan®, ELEKTA Instruments AB, Stockholm, Sweden**

Für diagnostische, therapeutische und funktionelle Operationen sind für das Leksell-System eine Reihe von Instrumenten vorhanden. Neben Dreh- und Bohrinstrumenten zur Kraniotomie existieren eine große Anzahl an Elektroden verschiedenster Größen und Formen, Mikroelektroden und Läsionen-setzende Geräte. Zusätzlich gibt es Nadeln verschiedenster Art und Schliff, die zu ganzen Sets zusammengefasst werden. Beispiele wären das Backlund - Biopsie - Set, das zur Entleerung intrazerebraler Hämatome verwendet werden kann, oder das Sedan -Typ - Nadelaspirations - Set. Dazu existiert eine Reihe an verschiedensten Aufhängesystemen.

Auch für das Leksell - stereotaktische - Mikrochirurgie - System ist eine Menge an Zubehör entwickelt worden. Verschiedenste Haken, Bohrer zur Kraniotomie, Elektroden zur Laserbehandlung, endoskopische Adapter oder Halterungen für Katheter zur Brachytherapie wurden integriert.

Weitere Entwicklungen in der Mikrochirurgie konnten mit der stereotaktischen Technik kombiniert werden und es konnten, zusätzlich zu der verbesserten diagnostischen Bildgebung, neue Indikationen und Operationstechniken erstellt werden. Beispiele wären mikrochirurgische Entleerungen von kolloiden Zysten,

Exzisionen von kavernösen Malformationen und Entfernungen verschiedenster Tumore. Auch technische Erneuerungen auf dem Softwaregebiet lassen ständige Weiterentwicklungen zu. Als stellvertretende Errungenschaft kann das halb-robotergesteuerte Leksell - SurgiScope® genannt werden.

### 1.1.3. ALLGEMEINES ZUR STEREOTAKTISCHEN BIOPSIE

Bis dato ist ein präziser histologischer Nachweis einer intrakraniellen Pathologie ausschlaggebend für die einzuleitende Therapie. So wird es immer noch als generelle Richtlinie gesehen, dass ohne histologische Bestätigung der Diagnose keine therapeutischen Konsequenzen gezogen werden sollten. Das Ziel der stereotaktischen Biopsie ist es, eine aussagekräftige Gewebeprobe der zu beurteilenden Struktur dem Neuropathologen zu liefern, um so eine Diagnose zu stellen. (1)

Es dauerte einige Zeit, seit Spiegel und Wycis bereits 1947 ihre stereotaktische Technik vorstellten, bis die stereotaktische Biopsie zu einer anerkannt Methode wurde. Erst 1973, nach eine Studie von Conway, bei der 31 tiefsitzende intrakranielle Tumore behandelt wurden, gelang der Durchbruch (40).

Obwohl in den letzten Jahren die Entwicklung der bildgebenden Technik im Bereich der klinischen Neurochirurgie, wie CT und MR, den Bedarf der invasiven Methoden in Frage stellte, sollte noch immer nicht darauf verzichtet werden. Studien zeigten, dass wirklich sensitiv mittels Bildgebung nur die Präsenz und Lokalisation einer Läsion bestätigt werden kann, jedoch nicht ihre Entität (1, 7, 41). Nur eine histologische Bestätigung mittels Biopsie kann für eine exakte Diagnose herangezogen werden.

Während große Tumore, die offensichtliche Symptome mit sich bringen, noch immer mittels offener Chirurgie unter Kraniotomie behandelt werden, werden Läsionen in frühen Stadien, verschiedenster Entitäten und Lokalisationen, mit Hilfe stereotaktischer Biopsie bestätigt. Die Bildgebungs-gesteuerte stereotaktische Biopsie ist die am wenigsten invasive, chirurgische Methode zur

Gewebebegewinnung. Fast jede Region des Gehirns, die anhand der Bildgebung sichtbar ist, kann mit minimalem Trauma der darüber liegenden Strukturen erreicht werden. Da die Biopsie Großteils unter Lokalanästhesie stattfindet, können auch PatientInnen in schlechtem kardiopulmonalen oder kritischen Allgemeinzustand dazu herangezogen werden.

Mehrere Studien lassen eine Verlässlichkeit bzw. Präzision von 95% zu und berichten von einer durchschnittlichen Morbidität von 3,5% und einer Mortalität zwischen 0 - 2,6%. Die am häufigsten berichtete Komplikation stellt mit 0,41 - 1,6% das postoperative Hämatom dar. (3, 4, 42, 43)

Eine der neuesten Studien von Ersahin et al. berichtet von einer Morbiditätsrate von 2,9% und einer Mortalitätsrate von 0,8% (44). Eine Studie, die aus allen häufig angeführten Studien heraussticht, ist jene von McGirt et al.. In ihrer Studie *Independent predictors of morbidity after image-guided stereotactic brain biopsy: a risk assessment of 270 cases* berichten sie von einer Morbiditätsrate von 13% und einer Mortalitätsrate von 1% (45).

Für einige spezifische Situationen ist eine offene Chirurgie nicht indiziert. Anhand dieser kristallisieren sich die Indikationen und Einsatzgebiete der stereotaktischen Biopsie heraus:

- Läsionen in funktionell kritischen Arealen, wie der sensomotorische Cortex oder die Basalganglien; dort wären durch offene Operationen inakzeptable, neurologische Defizite zu erwarten
- invasive neoplastische Läsionen, ohne Masseneffekt oder signifikante neurologische Zeichen, bei denen ein offener Eingriff den Zustand verschlimmern würde
- schlecht definierte Läsionen in CT- oder MR- Bildgebung
- kleine Läsionen oder Läsionen in tiefen Regionen, wie in Hirnstamm oder Mittellinienregion, für die keine andere Möglichkeit der Gewebsgewinnung besteht
- multiple, diffuse oder infiltrative Läsionen zur Differenzierung zwischen metastatischen oder nicht - neoplastischen Gewebe

- PatientInnen mit Läsionen, wie multiple Läsionen, für die eine medikamentöse Therapie über einen kurativ-operativen Eingriff zu setzen ist
- nicht - resezierbare Läsionen, die wesentlich in die Schädelbasis eingedrungen sind
- Läsionen zur Differentialdiagnose Tumorrezidiv oder Strahlennekrose
- Läsionen, die als radiosensitiv betrachtet werden, wie Lymphome und Keimzelltumore
- PatientInnen, die KandidatInnen für eine Brachytherapie oder Radiochirurgie sind, und Läsionen haben, die ein Wissen bezüglich topographischer Grenzen und histologischer Zusammensetzung erfordern
- Läsionen, die suspekt sind und auf einen nicht-neoplastischen Ursprung hinweisen, wie Infektionen, Infarkte, organisierte Hämatome und demyelinisierende Krankheiten
- zur Dekompression und histologischen Diagnose einer zystischen Läsion, wie Hirnabszess oder Zystizerkose
- PatientInnen mit Läsionen, die in einem medizinisch schlechten Zustand oder fortgeschrittenen Alter sind, für die eine Allgemeinnarkose die Lage verschlechtern würde. (5, 10, 46)

Obwohl die Durchführung einer stereotaktischen Biopsie zu den sicheren Methoden zu zählen ist, existieren relative Kontraindikationen:

- vaskuläre Läsionen oder Malformationen
- extrem vaskularisierte Tumore, wie ein metastasiertes Nierenzellkarzinom, Chorionkarzinom oder Melanom
- Läsionen, die nahe an gefäßreichen Lokalisationen liegen, wie z. Bsp. an der Sylvischen Fissur oder dem Sinus cavernosus. (1)

Die Biopsie führt schlussendlich zu einer definitiven histologischen Diagnose der intrakraniellen Läsion mit entsprechender Hilfe in der Entscheidungsfindung in Hinblick auf das therapeutische Management des Patienten bzw. der Patientin. Als Vorteil können gesehen werden (10):

- genaue Darstellung der Indikation oder Kontraindikation, falls eine Operation angezeigt ist, sowie zur Planung der Operationsstrategie
- Einleitung einer spezifischen medikamentösen Therapie, falls vorhanden, wie z. Bsp. verschiedenste Infektionen, Entzündungen oder Multiple Sklerose
- Einführung einer zusätzlichen Therapie, wie Chemotherapie oder Strahlentherapie
- Vermeidung unnötiger Strahlung oder Operation
- psychologischer Benefit für die Mehrzahl der PatientInnen, die eine nicht-neoplastische Läsion aufweisen, und durch die Biopsie die Malignität ausgeschlossen werden kann
- zur Überprüfung, dass keine verfügbaren Behandlungsstrategien übersehen werden
- zur Prognosefestlegung in Fällen, die spezielle Behandlungsmodalitäten mit sich bringen, die nicht gängig verfügbar sind
- für genetische Beratungen und Schutz vor Übertragungsmöglichkeiten

Grundsätzlich sind Tumore die am häufigsten zu biopsierenden, intrakraniellen Läsionen. Die Entnahme einer Gewebeprobe kann Informationen über die Natur einer Läsion, deren histologischen Typ, deren Ausmaß, Grad der Zelldifferenzierung, sowie Progression geben (47). Dies ist für das weitere Prozedere obligat. Ist der Tumor operabel, so kann die Biopsie Auskunft darüber geben, wie radikal die Entfernung stattfinden soll. Ist der Tumor inoperabel, so kann die spezifische Radio - und/oder Chemotherapie gewählt werden. Zusätzlich ist eine Abschätzung der Prognose möglich.

Mittels Biopsie kann eine Differenzierung zwischen kleinen einzelnen Tumoren, meist Gliomen, Infarkten oder anderen intrakraniellen Prozessen wie Entzündungen und Gliosen stattfinden. Bei PatientInnen mit extrakraniellen Tumoren können anhand der Gewebeprobe Rückschlüsse getätigt werden, ob es sich bei der Pathologie um eine Metastase, Abszess oder einen anderen koinzidenten Tumor handelt. Des Weiteren können multiple Läsionen untersucht werden, die durch zwei unabhängige Tumore hervorgerufen werden oder einen multizentrischen Tumor darstellen.

Eine wichtige Frage, die sich stellt, ist wie exakt die Diagnose ist bzw. wie präzise die Läsion biopsiert werden kann. Im weiteren Sinne wie repräsentativ ein so kleines Stück Gewebe der jeweiligen Läsion für die gesamte Pathologie stehen kann. Nach Zusammenlegung von Studien die bis 2011 publiziert wurden, kann die Zuverlässigkeit oder *Detection Yield* für neoplastische Läsionen zwischen 86% und 98% angegeben werden (3, 44).

Bezüglich nicht-neoplastischer Läsionen wurde lange nichts berichtet. Erst Whitings Studie über stereotaktische Biopsie, vorwiegend in nicht-neoplastischen Gewebe, präsentierte eine diagnostische Genauigkeit in 23 von 28 Fällen, und ist mit 82% niedriger einzustufen als für neoplastische Läsionen (48). Die Erklärung dafür liegt wahrscheinlich in der größeren Variabilität dieser pathologischen Prozesse wie Vaskulitiden, Encephalitis, Vaskulopathien, Hämatom, arteriovenöse Malformationen oder Strahlennekrosen. Die Vermeidung einer offenen, vielleicht sogar unnötigen Operation und deren Komplikationen, sowie der sofortigen Einleitung der vorhandenen medikamentösen Therapie, machten die stereotaktische Methode auch hier zu einer bevorzugten Technik.

Weitgehend eingesetzt wird die stereotaktische Biopsie auch bei Kindern. Nicht - neoplastische Läsionen sind relativ häufig im Kindesalter. Hierfür ist die Sensitivität des kindlichen, unausgereiften Hirngewebes auf externe Strahlung und zytostatische Therapie ebenfalls hoch und so eine definitive Diagnose von großer Wichtigkeit. Eine überflüssige Bestrahlung besitzt im Vergleich sogar eine höhere Risikorate für eine Komplikation als eine stereotaktische Biopsie.

Wenn die Klinik des Patienten bzw. der Patientin, zusätzlich zur Bildgebung, bereits mit hoher Sicherheit eine Diagnose zulässt, so ist eine stereotaktische Biopsie jedoch zu überdenken. Als Beispiele wären ein bekanntes Adenokarzinom der Lunge oder ein malignes Melanom zu nennen, die als Primärtumor eine hohe Wahrscheinlichkeitsrate für zerebrale Metastasen aufweisen. Also wenn neben dieser Diagnose in der Bildgebung multiple, runde, diskret sichtbare Herde des Gehirns sichtbar sind, so kann in solchen Fällen mit hoher Wahrscheinlichkeit von Metastasen gesprochen werden, besonders wenn schon andere Metastasen bekannt sind. Eine Biopsie erscheint hier nicht sinnvoll.

Da das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer stereotaktischen Biopsie günstiger ausfällt als bei einer Biopsie nach offener Kraniotomie, ist eine solche immer seltener indiziert. Ausnahmen sind noch immer Läsionen, die sich in Lokalisationen darstellen, die stereotaktisch nur unter hohem Risiko erreichbar sind, wie an der Hirnoberfläche oder in stark vaskularisierten Regionen. Zusätzlich ist die diagnostische Rate für tiefsitzende Läsionen unter stereotaktischen Eingriffen höher als unter offener Biopsie. (10) Ein weiterer Vorteil sind die kürzeren, stationären Aufenthalte und ein rascherer Erholungsprozess, die zu Kosteneinsparungen des Gesundheitswesens beitragen.

## 1.2. MR- Charakteristika der Hauptpathologien nach Anne G. Osborn:

In diesem Kapitel werden die Hauptpathologien der stereotaktischen Hirnbiopsie, die in dieser Studie zu finden sind, erläutert. Der Schwerpunkt dabei liegt jedoch nicht in deren Epidemiologie oder histopathologischen Darstellung, sondern in deren Erscheinungsbild bezüglich der Bildgebung. Hier werden besonders die Charakteristika der Magnetresonanztomographie, MRI, hervorgehoben.

Die Informationen halten sich vorwiegend an Richtlinien, die Anne G. Osborn in ihrem Werk *Diagnostic Imaging Brain*, beschreibt (49).

### 1.2.1. LOW GRADE GLIOM

Die Gruppe der Low Grade Gliome beinhaltet eine Reihe von verschiedensten histologischen Untergruppen und Pathologien, die nach WHO Einteilung unterschieden werden können. Stellvertretend wird hier das diffuse Astrozytom beschrieben, das synonym für Low Grade Astrozytom, fibrilläres Astrozytom und Grad II Astrozytom verwendet werden kann. Dieses stellt 25 - 50% aller Gliome im Erwachsenenalter dar.

#### *Definition:*

- primärer Hirntumor ausgehend von Astrozyten mit Tendenz zur lokalen malignen Progression, sowie Degeneration in ein anaplastisches Astrozytom
- gut - differenzierte aber infiltrativ wachsende Neoplasie, langsam wachsend

#### *Epidemiologie:*

- am häufigsten zw. 20 - 45 Jahre
- M > F
- durchschnittliche Überlebensdauer: 6 - 10 Jahre

#### *allgemeine Charakteristika:*

- besonderer diagnostischer Hinweis: fokale oder diffuse nicht - anreichernde Masse der weißen Substanz
- Lokalisation:
  - 2/3 supratentoriell, zerebrale Hemisphären, davon 1/3 temporal und 1/3 frontal, selten occipital
  - 1/3 infratentoriell, Hirnstamm, 50% der Hirnstammgliome sind Low Grade Astrozytome, Vorkommen auch in Pons und Medulla, sowohl im Kindes als auch Erwachsenenalter, selten im Cerebellum
  - Tumore der weißen Substanz können sich in den Cortex ausbreiten; 20% beinhalten tiefe Strukturen der grauen Substanz wie Thalamus und Basalganglien
  - seltenes Vorkommen ist das Rückenmark
- Größe: variabel
- Morphologie:
  - homogene Masse mit Ausbreitung und Veränderung der betroffenen Strukturen
  - können in der Bildgebung umschrieben erscheinen, obwohl Tumorzellen über die dargestellten Grenzen hinaus zu finden sind

*MR-Charakteristika:*

- T1-Gewichtung:
  - homogene hypointense Masse
  - ev. Ausdehnung der weißen Substanz auch in den angrenzenden Cortex
  - erscheint umschrieben, aber infiltrierte in das angrenzende Hirngewebe
  - Kalzifizierungen und Zysten unüblich
  - selten Einblutungen oder umgebendes Ödem
- T1-Gewichtung mit Kontrastmittel:
  - üblicherweise keine Kontrastmittelaufnahme
  - Kontrastmittelaufnahme deutet auf Progression zum High Grade Gliom hin

- T2-Gewichtung:
  - homogene hyperintense Masse
  - kann umschrieben erscheinen, aber häufig infiltrierend in das angrenzende Gewebe
  - Kalzifizierungen und Zysten weniger wahrscheinlich
  - selten Einblutungen oder umgebendes Ödem
  - kann sich in den Cortex ausdehnen
  
- Empfehlung für Bildgebung:
  - Diffusions- und Perfusions- MR ev. hilfreich
  - auf jeden Fall MR mit Kontrastmittel
  
- Differentialdiagnosen der Bildgebung:
  - anaplastisches Astrozytom
  - Oligodendrogliom
  - Ischämie
  - Cerebritis
  - Herpes-Enzephalitis

*Klinik: häufigste Zeichen & Symptome:*

- Hirndrucksymptomatik aufgrund Größenzunahme des Gewebes
- andere Symptome wie fokale neurologische Defizite und Wesensveränderungen je nach Lokalisation des Tumors

### 1.2.2. HIGH GRADE GLIOM

Auch im Rahmen der High Grade Gliome könnten mehrere Pathologien und deren Charakteristika beschrieben werden. Angeführt wird hier das Glioblastoma multiforme, das repräsentativ vor diese Gruppe gestellt werden kann. Als synonym

verwendet werden unter anderem auch Glioblastom, Grad IV Astrozytom sowie malignes Astrozytom. Es stellt 12% - 15% aller intrakraniellen Neoplasien dar.

*Definition:*

- schnell wachsender maligner Tumor astrozytischen Ursprungs, der charakteristisch Nekrosen und Neovaskularisation aufweist
- häufigste primäre, intrakranielle Neoplasie

*Epidemiologie:*

- Gipfel zw. 45 - 75 Jahren
- M : F = 1,3 : 1
- schlechte Prognose mit 9 - 12 Monate

*allgemeine Charakteristika:*

- besonderer diagnostischer Hinweis: dicke, irregulär anreichernde Rinde aus neoplastischen Gewebe um einen nekrotischen Kern
- Lokalisation:
  - am häufigsten in der weißen Masse supratentoriell, frontal, temporal, parietal > occipital
  - zerebrale Hemisphäre > Hirnstamm > Cerebellum
  - selten in Basalganglien und Thalamus
  - Hirnstamm und Cerebellum häufiger bei Kindern betroffen
- Morphologie:
  - schlecht begrenzte, diffus infiltrierende, nekrotische Struktur in den Hemisphären
  - der Tumor kreuzt typischerweise über die Bahnen der weißen Substanz zur kontralateralen Hemisphäre, über den Balken, Corpus callosum, als *butterfly glioma*, oder die Commissura anterior und posterior
  - selten eindringend in die Meningen
  - selten multifokal

### MR-Charakteristika:

- T1-Gewichtung:
  - irreguläre, isointense oder hypointense Masse der weißen Substanz
  - häufig Nekrosen, Zysten und dicke unregelmäßige Begrenzung
  - können subakute Blutungen aufweisen
  
- T1-Gewichtung mit Kontrastmittel:
  - eine typisch dicke, unregelmäßig erscheinende, kontrastmittelaufnehmende Rinde um eine zentrale Nekrose
  - die Kontrastmittelaufnahme kann solid, ringförmig, punktförmig, fleckig oder unregelmäßig sein
  
- T2-Gewichtung:
  - heterogene, hyperintense Masse mit Infiltration der angrenzenden Gewebe und vasogenem Ödem
  - können Nekrosen, Zysten, Blutungen, flüssige Bereiche, sowie Bereiche mit Ablagerungen und Neovaskularisationsgefäße aufweisen
  - der Tumor kann weit über die sichtbaren Signalveränderungen hinausgehen
  
- Empfehlung für Bildgebung:
  - sensitivste Methode ist das Kontrastmittel - MR
  - neue Techniken wie Magnetresonanztomographie, Diffusionsgewichtete und Perfusions- MR können hilfreich sein
  
- Differentialdiagnosen der Bildgebung:
  - Abszess
  - Metastasen
  - primäres ZNS - Lymphom
  - anaplastisches Astrozytom
  - anschwellende Demyelinisierung
  - subakute Ischämie

- Status Epilepticus
- arteriovenöse Malformation

*Klinik: häufigste Zeichen und Symptome:*

- je nach Lokalisation: Krampfanfälle, fokale neurologische Ausfälle häufig
- erhöhter intrakranieller Druck, Veränderung des mentalen Zustandes
- typisch ist eine kurze Dauer der Symptome, meistens < 3 Monate

### 1.2.3. PRIMÄRES ZNS - LYMPHOM

Das primäre ZNS - Lymphom gehört mit 6,6%, Inzidenz steigend, aller primären Hirntumore zu den häufigsten Tumoren des Hirngewebes. 98% dieser Lymphome stellen sich histologisch als diffuses großzelliges B - Zell, non - Hodgkin Lymphom dar.

*Definition:*

- extranodal auftretendes, malignes Lymphom des ZNS, in Abwesenheit eines systemischen Lymphoms

*Epidemiologie:*

- bei immunkompetenten Personen 60. - 70. Lebensjahr, bei immunsupprimierten Personen wesentlich früher, z. Bsp. bei AIDS - PatientInnen im Durchschnitt um das 39. Lebensjahr, bei organtransplantierten Menschen um das 37. Lebensjahr
- M > F
- schlechte Prognose, 50 Monate bei immunkompetenten Personen, 36 Monate bei AIDS - Erkrankten

*allgemeine Charakteristika:*

- besonderer diagnostischer Hinweis: anreichernde Läsionen in den Basalganglien und der periventrikulären weißen Substanz

- Lokalisation:
  - 60 - 80% supratentoriell, vorwiegend frontal, temporal und parietal
  - tiefen Kerngebiete der grauen Substanz in 10% betroffen
  - Häufung von Läsionen um die Ventrikel, an der Grenzzone zwischen weißer und grauer Substanz
  - in 5 - 10% Kreuzung auf kontralaterale Seite über Corpus callosum
  - regelmäßig angrenzend und auslaufend an den Oberflächen der Ependymzellen
  - Lokalisation in Fossa cranii posterior, Sella turcica oder pineal Region ungewöhnlich
  - Beteiligung des Rückenmarkes selten
  - kann Leptomeningen und Dura mater betreffen, ist aber häufiger bei sekundären Lymphomen
- Morphologie:
  - einzelne Anhäufung oder multiple Läsionen
  - kann umschrieben oder infiltrativ sein

#### *MR - Charakteristika:*

- T1 - Gewichtung:
  - bei Immunkompetenten: homogen, iso- oder hypointens zu Cortex
  - bei Immunsupprimierten: iso - oder hypointens, kann heterogen erscheinen aufgrund von Blutungen und Nekrosen
- T1 - Gewichtung mit Kontrastmittel:
  - bei Immunkompetenten: stark homogene Signalverstärkung
  - bei Immunsupprimierten: periphere Kontrastmittelanreicherung mit zentraler Nekrose oder homogene Signalverstärkung
  - extrem selten keine Kontrastmittelanreicherung
- T2 - Gewichtung:
  - bei Immunkompetenten: homogen, iso - oder hypointens zu Cortex  
Hypointensität wird auf erhöhte Kern - Zytoplasma - Ratio zurückgeführt

- bei Immunsupprimierten: iso - oder hypointens, eventuell heterogenes Erscheinungsbild aufgrund von Blutungen und Nekrosen, selten Kalzifikationen, für gewöhnlich erst nach Therapie
- leichtes, umgebendes Ödem ist typisch
- Empfehlung für Bildgebung:
  - Kontrastmittel - MR, sowie Diffusions- oder Perfusionsgewichtung sinnvoll
  - PET oder SPECT können hilfreich sein wenn Toxoplasmose in Betracht gezogen werden muss
- Differentialdiagnosen der Bildgebung:
  - Toxoplasmose in Frühphase
  - Glioblastoma multiforme
  - Abszess
  - progressive, multifokale Leukenzephalopathie
  - Demyelinisierung
  - Metastasen
  - Neurosarkoidose
  - sekundäres ZNS - Lymphom

*Klinik: häufigste Zeichen und Symptome:*

- veränderter mentaler Status, fokal neurologische Ausfälle
- kognitive, neuropsychiatrische Störungen
- Kopfschmerzen, erhöhter intrakranieller Druck, Krampfanfälle

#### 1.2.4. PARENCHYMALE METASTASE

Mit 50% aller Hirntumore stellen Metastasen die wohl größte Gruppe der neoplastischen Pathologien des Hirngewebes dar. In 10% dieser Fälle ist das

Hirngewebe die einzige Lokalisation der Metastasen. Die häufigsten primären Tumore, die sich auf hämatogenen Weg in Richtung Hirn ausbreiten, sind Lungenkarzinome, Mammakarzinome und maligne Melanome. 10% der Hirnmetastasen sind unbekanntes Ursprungs. Auch primäre ZNS - Tumore wie das Glioblastoma multiforme können lokal Metastasen absiedeln. Da über 95% der Metastasen parenchymal sind, und nur ein kleiner Anteil nicht den Schädel, die Meningen oder das Parenchym betreffen, sondern die Ventrikel oder die Hypophyse, wird hier nur diese größere Gruppe beschrieben.

*Definition:*

- sekundäre Hirntumore ausgehend von
  - Tumoren außerhalb des ZNS, die sich ins ZNS ausbreiten, üblicherweise über hämatogene Dissemination
  - primäre ZNS - Neoplasien, die sich von einer Seite zur anderen Seite ausbreiten, in der Regel über Bahnen der weißen Substanz

*Epidemiologie:*

- Inzidenz steigt mit höherem Alter, Prävalenzgipfel über 65 Jahre
- M > F
- mittleres Überleben nach Radiochemotherapie 3 - 6 Monate, je nach Größe und Anzahl der Metastasen

*allgemeine Charakteristika:*

- besonderer diagnostischer Hinweis: diskrete signalverstärkende Läsionen an Grenzfläche der grauen und weißen Substanz
- Lokalisation:
  - vorwiegend an arteriellen Grenzzonen, den Grenzen der weißen und grauen Substanz
    - 80% in Hemisphären
    - 15% im Cerebellum
    - 3% in Basalganglien
    - < 1% in Mittelhirn, Pons, Medulla oblongata

- selten diffus infiltrierender Tumor, als eine Art *karzinomatöse Enzephalitis*
  - perivaskulär, z. Bsp. intravaskuläres Lymphom
  - perineural, z. Bsp. adenozytisches Karzinom entlang des V. Hirnnerven zur Pons
- Größe:
  - variiert von mikroskopisch klein bis mehrere Zentimeter
- Morphologie:
  - die meisten Metastasen sind diskret umschrieben > infiltrierend, kugelförmig > linear angeordnet
  - 50% der Metastasen sind solitär
  - in 20% sind zwei Metastasen ausgebildet
  - in 30% drei oder mehrere

*MR - Charakteristika:*

- T1 - Gewichtung:
  - häufig iso - und hypointens
  - seltener hyperintens
    - einige nicht - hämorrhagische Metastasen, wie das maligne Melanom, sind eigentlich nur kurz im T1 sichtbar
    - hämorrhagische Metastasen
    - unregelmäßig bizarres Erscheinungsbild, ständige Veränderung
- T1-Gewichtung mit Kontrastmittel:
  - fast alle Metastasen sind signalverstärkend
  - variables Erscheinungsbild: solid, ringförmig, kugelförmig
- T2-Gewichtung:
  - Signal variiert in Abhängigkeit von
    - Anzahl der neoplastischen Zellen, Kern - Zytoplasma - Ratio
    - Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Blutungen

- multifokale hyperintense Metastasen können vaskuläre Erkrankungen imitieren
- Empfehlung für Bildgebung:
  - MR mit Diffusionsgewichtung, T2 und T1 mit Kontrastmittel
  - 3D - Rekonstruktionen erhöhen Nachweis
  - verzögerte Sequenzen über 20 - 30 min zeigen oftmals zusätzliche Läsionen
  - doppelte oder dreifache Kontrastmitteldosis erhöht die Sensitivität
- Differentialdiagnosen der Bildgebung:
  - Abszess
  - Glioblastoma multiforme
  - multiple, embolische, zerebrale Infarkte
  - Multiple Sklerose

*Klinik: häufigste Zeichen und Symptome:*

- Krampfanfälle, fokal neurologische Ausfälle
- meist bekanntes Karzinom im fortgeschrittenen Stadium mit neu aufgetretener neurologischer Symptome

### 1.2.5. ABSZESS

Unter Abszess wird ein lokaler, infektiöser Prozess unterschiedlicher Genese verstanden, der in verschiedensten Geweben auftreten kann und so auch im Hirngewebe zu finden ist. Im Unterschied zu den bereits oben genannten neoplastischen Pathologien tritt der Abszess zumeist bei jüngeren Personen auf. Stereotaktischen Wert besitzt er nicht nur bezüglich seiner Biopsie, sondern auch weil er stereotaktisch behandelt und entfernt werden kann.

*Definition:*

- fokale, pyogene Infektion des Hirnparenchyms

- typischerweise bakteriell, seltener mykotisch oder parasitär
- vier pathologische Stadien: frühe Cerebritis, späte Cerebritis, frühe Kapsel, späte Kapsel

#### *Epidemiologie:*

- im Allgemeinen zwischen 30. - 50. Lebensjahr, 25% treten bei PatientInnen < 15 Jahren auf
- M:F = 2:1
- potentiell fatal aber behandelbar, Mortalität 0 - 30%

#### *allgemeine Charakteristika:*

- besonderer diagnostischer Hinweis: Bildgebung variiert je nach Entwicklungsstadium des Abszesses; frühe Kapsel: klar abgrenzbarer, dünnwandiger, signalverstärkender Rand
- Lokalisation:
  - typischerweise supratentoriell, bis zu 14% infratentoriell
  - meist frontal und parietal
  - gewöhnlich an Grenzzone zwischen grauer und weißer Substanz
  - multiple Läsionen können septischer Ätiologie sein
- Größe:
  - 5 mm bis zu mehreren cm
- Morphologie:
  - dünnwandige, gut umschriebene, kreisförmige, zystisch erscheinende Anhäufung

#### *MR - Charakteristika:*

- T1-Gewichtung:
  - frühe Cerebritis: schlecht begrenzte, gemischt hypo - isointense Masse
  - späte Cerebritis: hypointenses Zentrum, iso - mild hyperintense Rinde

- frühe Kapsel: Rinde iso - hyperintens erscheinend zu weißer Substanz, Zentrum hyperintens erscheinend zu Liquor cerebrospinalis
  - späte Kapsel: schrumpfende Höhle, verdickte Kapsel
- T1-Gewichtung mit Kontrastmittel:
    - frühe Cerebritis: unregelmäßige Signalverstärkung
    - späte Cerebritis: stark Kontrastmittel anreichernde, irregulär erscheinende Rinde
    - frühe Kapsel: gut begrenzte, dünnwandige, signalverstärkende Rinde
    - späte Kapsel: Höhle erscheint geschrumpft, Kapsel verdickt, am dünnsten auf Seiten der Ventrikel
- T2-Gewichtung:
    - frühe Cerebritis: gut begrenzte, hyperintense Masse
    - späte Cerebritis: hyperintenses Zentrum, hypointense Rinde, hyperintenses Ödem
    - frühe Kapsel: hypointenser Rand aufgrund von Kollagen, Blutungen und paramagnetischen, freien Radikalen
    - späte Kapsel: Signal des Ödems und der Masse verschwinden
- Empfehlung für Bildgebung:
    - multiplanares MR +/- Kontrastmittel, Diffusions- und Perfusionsgewichtung, +/- NMR - Spektroskopie
- Differentialdiagnosen der Bildgebung:
    - Glioblastoma multiforme
    - parenchymale Metastasen
    - demyelinisierende Erkrankungen
    - auflösendes intrazerebrales Hämatom
    - subakuter zerebraler Infarkt

*Klinik: häufigste Zeichen und Symptome:*

- Kopfschmerzen bis zu 90% der PatientInnen
- können Krampfanfälle, abnehmenden mentalen Status und fokale Defizite verursachen

### 1.2.6. VASKULITIS

Unter Vaskulitis bzw. Vaskulitiden wird eine heterogene Gruppe von ZNS - Erkrankungen zusammengefasst, die eine Entzündung der Gefäßwände und häufig Nekrosen aufweisen. Dazugezählt und ausgelöst können sie von bakteriellen oder tuberkulösen Meningitiden, mykotischen, viralen, syphilitischen oder granulomatösen Arteriitiden, zellvermittelten oder kollagen-vaskulären Arteriitiden sowie Drogenabusus werden. Wobei nur eine Biopsie, die auf stereotaktischem Wege erreicht werden kann, und deshalb auch hier angeführt wird, eine definitive Diagnose erlaubt. Als synonym werden inflammatorische Vaskulopathie, Arteriitis und Angiitis verwendet.

*Definition:*

- heterogene Gruppe von ZNS - Erkrankungen
  - charakterisiert durch nicht - artheromatösen Entzündungen und Nekrosen von Blutgefäßwänden
  - sie betreffen sowohl das arterielle, als auch da venöse Gefäßsystem

*Epidemiologie:*

- das epidemiologische Vorkommen, sowie die Häufigkeit und das altersspezifische Auftreten gestalten sich je nach histologischer Diagnose

*allgemeine Charakteristika:*

- besonderer diagnostischer Hinweis:
  - Unregelmäßigkeiten, Stenosen und vaskuläre Okklusionen, die im Erscheinungsbild untypisch für arteriosklerotische Erkrankungen sind

- bildgebende Methoden können normal erscheinen, deshalb sollten klinische und labordiagnostische Hinweise immer mit einbezogen werden
- Lokalisation:
  - betrifft Arterien und Venen; kommt in intrakraniellen Gefäßen jeder Größe vor
- Größe:
  - Grad der Gefäßverengung kann von normal bis minimal stenosierend oder komplett verschlossen sein
- Morphologie:
  - klassische Erscheinung: multifokale Bereiche mit glatten oder leicht unregelmäßig geformten Stenosen im Wechsel mit erweiterten Segmenten
  - die Art der angiographischen Erscheinung ist abhängig von Ätiologie, einschließlich vaskulären Unregelmäßigkeiten, Stenosen, Aneurysmen und Verschlüssen

*MR - Charakteristika:*

- T1-Gewichtung:
  - kann in einem frühen Stadium normal sein
  - +/- multifokale, kortikale und subkortikale, hypointense Signale
- T1-Gewichtung mit Kontrastmittel:
  - ungleichmäßige Bereiche der Signalverstärkung können durch Kontrastmittel sichtbar sein
- T2-Gewichtung:
  - multifokale Hyperintensitäten
- Empfehlungen für Bildgebung:
  - die Digitale Subtraktionsangiographie ist ein Eckstein für das diagnostische Prozedere
  - CT und MR sind sinnvoll für Screening

- Differentialdiagnosen der Bildgebung:
  - intrakranielle arteriosklerotische Gefäßerkrankung
  - arterielle Vasospasmen

*Klinik: häufigste Zeichen und Symptome:*

- Insultsymptomatik als Folge der vaskulären Beteiligung: Stenosen, Verschlüsse, Aneurysmen

### 1.2.7. CHRONISCH ZEREBRALER INFARKT

Der chronisch zerebrale Infarkt wird deshalb hier angeführt, weil er in seinem Erscheinungsbild in der Bildgebung teilweise nicht eindeutig diagnostiziert werden kann.

*Definition:*

- Resultat einer prolongierten zerebralen Ischämie

*Epidemiologie:*

- Patienten zumeist > 55 Jahre
- Frauen sind im Verhältnis später betroffen als Männer

*allgemeine Charakteristika:*

- besonderer diagnostischer Hinweis:
  - Volumenverlust mit Gliose an den betroffenen Rändern
- Lokalisation:
  - zerebrale Hemisphären, Cerebellum, Hirnstamm
  - Territorialinfarkt betrifft Hirngewebe, das von den großen zerebralen Arterien versorgt wird

- übliche Gebiete: supratentoriell: Arteria cerebri media, anterior, posterior sowie infratentoriell: Arteria basilaris, Arteria inferior posterior cerebelli
  - Grenzzoneninfarkt betrifft Gewebe zwischen den Territorien der großen Gefäße
  - Lakunäre Infarkte sind kleine Infarkte in arteriellen Aufteilungen
    - typische Lokalisation in Basalganglien, Thalamus, weiße Substanz
- Größe:
  - extrem variabel von fokal, lakunär, bis lobär oder global hemisphärisch
- Morphologie:
  - ist variabel und abhängig von Lokalisation, Größe und Ätiologie des Insultes
  - klassisch: keilförmige Bereiche von Encephalomalazie

*MR - Charakteristika:*

- T1-Gewichtung:
  - in betroffenen Bereichen isointense Erscheinung zum Liquor cerebrospinalis
  - angrenzende Sulci heben sich prominent hervor, ipsilaterale Ventrikelvergrößerung
  - wallartige Degeneration kann vorhanden sein
- T1-Gewichtung mit Kontrastmittel:
  - keine Signalverstärkung
- T2-Gewichtung:
  - in betroffenen Bereichen isointense Erscheinung zum Liquor cerebrospinalis
  - Grenzen des Infarktes können erhöhte Signalverstärkung zu sekundärer Gliose/Spongiose zeigen

- prolongierte Relaxationszeit kann Unterscheidung zu subakuten Infarkt erschweren
- Empfehlung für Bildgebung:
  - CT oder MR, kein Kontrastmittel nötig
- Differentialdiagnosen der Bildgebung:
  - porenzephalische Zyste
  - Arachnoidalzyste
  - postoperative/posttraumatische Encephalomalazie
  - leicht gedämpfte Tumore

*Klinik: häufigste Zeichen und Symptome:*

- fokale neurologische Defizite als Folge eines akuten Insultes

#### 1.2.8. GLIOMATOSIS CEREBRI

Gliomatosis cerebri ist ein diffus und infiltrierend wachsender, primärer Hirntumor. Dieser gliale Tumor wächst häufig bilateral und betrifft zumindest 3 Loben. Das infiltrative Ausmaß ist in Zusammenhang zu Proportion, Histologie und klinischem Ausmaß zu sehen. Als synonym werden Gliomatosis oder diffus zerebrale Gliomatosis bezeichnet.

*Definition:*

- diffus infiltrierender, häufig bilateral und zumindest 3 Loben betreffender glialer Hirntumor

*Epidemiologie:*

- Vorkommen in allen Altersgruppen, nach Studien von neonatal bis 83 Jahren
- Gipfel zwischen 40. - 50. Lebensjahr

- M = W
- seltener Tumor, nur wenige hunderte Diagnosen beschrieben
- Überlebensrate zwischen Wochen und Jahren

*allgemeine Charakteristika:*

- besonderer diagnostischer Hinweis:
  - in T2-Gewichtung hyperintense, infiltrierende Masse mit Ausdehnung in betroffene Strukturen
- Lokalisation:
  - in 76% hemispherielle, weiße Substanz betroffen, in 19% Cortex betroffen
  - kann Corpus callosum oder Adhaesio interthalamica kreuzen
  - 3 Loben, diffus weiße Substanz plus
    - Basalganglien, Thalamus in 75%
    - Hirnstamm in 52%
    - Corpus callosum in 50%
    - Kleinhirn in 29%
    - Rückenmark in 9%
- Morphologie:
  - Infiltrate und Erweiterungen, aber darunterliegende, erhaltene Hirnstruktur

*MR - Charakteristika:*

- T1-Gewichtung:
  - isointense oder hypointense, infiltrierende Masse
  - typisches homogenes Erscheinungsbild
- T1-Gewichtung mit Kontrastmittel :
  - typisch ist keine bis minimale Signalverstärkung durch Kontrastmittel
  - unregelmäßige Erscheinung besteht selten
  - Signalverstärkung kann bezeichnend für eine maligne Progression oder Zentrum eines malignen Glioms sein

- T2-Gewichtung:
  - homogene, hyperintense, infiltrierende Masse
  - Masseneffekt mit einer milden, diffusen Auslöschung der Sulci und Ventrikel
  - kann selten Hydrocephalus verursachen
  
- Empfehlung für Bildgebung:
  - multiplanares Kontrastmittel - MR
  - NMR - Spektroskopie und Perfusions- MR kann hilfreich sein zur weiteren Charakterisierung
  
- Differentialdiagnosen der Bildgebung:
  - Arteriosklerose
  - Vaskulitis
  - anaplastisches Astrozytom
  - virale Enzephalitis
  - Demyelinisierung
  - progressive multifokale Leukencephalopathie
  - Lymphom
  - angeborene oder erworbene Stoffwechselerkrankung

*Klinik: häufigste Zeichen und Symptome:*

- veränderter mentaler Status, Demenz, Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Lethargie

### 1.2.9. STRAHLENNEKROSE

Bestrahlungen eines Hirntumors können Gewebsdefekte und Nekrosen hervorrufen, die in der Bildgebung oftmals schwer zu unterscheiden sind von anderen Pathologien. Als synonym verwendet werden strahlungsinduzierte Verletzungen und Bestrahlungsveränderungen.

### *Definition:*

- strahlungsinduzierte Verletzung, die in akute, früh - verzögerte und spät - verzögerte Verletzung eingeteilt werden kann
- beinhaltet Strahlungsverletzung wie Ödem und Arteriitis, Strahlennekrosen, Leukencephalopathie, mineralisierende Mikroangiopathie, nekrotisierende Leukencephalopathie, strahlungsinduzierte Tumore sowie posterior reversible Encephalopathiesyndrome, PRES,

### *Epidemiologie:*

- Gesamtinzidenz von Strahlennekrosen: 5% - 24%

### *allgemeine Charakteristika:*

- besonderer diagnostischer Hinweis:
  - Strahlungsverletzung: geringes vasogenes Ödem bis Nekrose
  - Strahlennekrosen: irregulär angeordnete Erscheinung der Läsionen
  - Leukencephalopathie: T2 - Hyperintensitäten der weißen Substanz
  - mineralisierende Mikroangiopathie: Kalzifizierungen in den Basalganglien und der subcortikalen weißen Substanz, Atrophie
  - nekrotisierende Leukencephalopathie: Nekrosen +/- Kalzifizierungen der weißen Substanz
- *Lokalisation:*
  - je nach Strahlungseingang

### *MR - Charakteristika:*

- T1-Gewichtung:
  - akut: hypointenses Ödem der periventrikulären weißen Substanz
  - verzögert: fokale oder multiple Hypointensitäten der weißen Substanz
  - Leukencephalopathie: diffuse, symmetrische Hypointensitäten der weißen Substanz
  - mineralisierende Mikroangiopathie: Hyperintensität und Atrophie des Putamen

- nekrotisierende Leukencephalopathie: ausgedehnte Bereiche von Nekrosen in der weißen Substanz
- T1-Gewichtung mit Kontrastmittel:
  - akut: keine Signalverstärkung durch Kontrastmittel
  - früh-verzögert: +/- unregelmäßige Signalverstärkung
  - spät-verzögert: Signalverstärkung ähnelt häufig einem Residual/Rezidivtumor und kann nodulär, linear, kurvenförmig, "seifenblasenartig" oder "schweizerkäseartig" signalverstärkend wirken
- T2-Gewichtung:
  - akut: periventrikulär, hyperintenses Ödem der weißen Substanz
  - früh verzögert: fokale oder multiple, hyperintense Läsionen der weißen Substanz mit Ödem und demyelinisierenden Läsionen
  - spät verzögert: diffuse Verletzungen und Nekrosen der weißen Substanz, hyperintense Läsionen +/- hypointenser Rand
  - Masseneffekt und Ödem
  - Leukencephalopathie: diffuse und symmetrische Miteinbeziehung der zentralen und periventrikulären weißen Substanz
  - mineralisierende Mikroangiopathie: signalabschwächend
  - nekrotisierende Leukencephalopathie: ausgedehnte Nekrosen der weißen Substanz
- Empfehlung für Bildgebung:
  - Kontrastmittel - MR, NMR - Spektroskopie und Perfusions- MR, bei fraglichem Rezidivtumor ein PET
- Differentialdiagnosen der Bildgebung:
  - rezidivierendes Glioblastoma multiforme
  - Metastasen
  - Abszess
  - Multiple Sklerose

- vaskuläre Demenz
- progressive multifokale Leukencephalopathie
- Vaskulitis

*Klinik: häufigste Zeichen und Symptome:*

- höchst variabel

## **2. Klinischer Teil**

### **2.1. Einleitung:**

Wie bereits im *Allgemeinen Teil* genannt, etablierte sich die stereotaktische Biopsie zu einem wichtigen Instrument der Neurochirurgie. Weiterentwicklungen und Modernisierungen des Systems machten die stereotaktische Biopsie zu einer relativ sicheren Methode, um eine Gewebeprobe eines pathologischen Areals, zielsicher und mit minimaler Schädigung des gesunden Gewebes, zu entnehmen. In manchen Fällen steht die Kraniotomie, mit einem hohen Risiko für mögliche Komplikationen, in keinem Verhältnis mit dem Nutzen oder Gewinn und erscheint nicht gerechtfertigt. In diesen Fällen ist die stereotaktische Technik, als Diagnoseinstrument, einer offenen Chirurgie vorzuziehen und indiziert.

Das Ziel einer stereotaktischen Biopsie ist eine Gewebeprobe eines pathologischen Prozesses zu liefern. Diese muss für einen Neuropathologen bzw. eine Neuropathologin aussagekräftig genug sein um eine histopathologische Diagnose zu stellen. Bis heute beschreiben Studien, dass es weiterhin notwendig ist eine definitive histologische Diagnose eines Hirntumors zu stellen, bevor therapeutische Entscheidungen getroffen werden können (41, 50). In der Studie von Kim et al. musste nach der stereotaktischen Biopsie in fast einem Viertel der Fälle die Therapie geändert werden. (5) Folglich beschrieben sie die Aufstellung von Behandlungsplänen ohne histologischer Bestätigung der Diagnose als gefährlich.

Gegenwärtig wird die stereotaktische Biopsie zur histologischen Diagnosestellung besonders für tiefsitzende Tumore verwendet. Dahinter verbirgt sich unter anderem eine Reduzierung der Morbidität im Vergleich zu nicht - stereotaktischen Techniken. Studien konnten zeigen, dass die stereotaktische Biopsie bei schwerzugänglichen intrakraniellen Läsionen mit hoher Sicherheit richtige Diagnosen liefert und berichten von einer Diagnosegenauigkeit über 95% (4, 5,

42). Jedoch sollte angeführt werden, dass in 10% der Fälle das histopathologische Resultat nicht mit dem Resultat, das im Rahmen einer Kraniotomie oder Autopsie gewonnen würde, übereinstimmt (51). Vaquero et al. beschrieben in ihrer Studie eine korrekte Diagnose eines Hirntumors, basierend auf einer stereotaktischen Biopsie, in nur 83%. Sie wollten damit zeigen, dass therapeutische Maßnahmen, gestützt auf Resultate der Biopsie, zu grundlegenden Fehlern im Hinblick auf therapeutische Entscheidungen mit sich bringen würden. (8)

Auf der anderen Seite wurde in Studien beobachtet, dass so kleine Gewebeproben, welche eine stereotaktische Biopsie in manchen Fällen nur liefert, nicht ausreichend sein könnten für eine korrekte Diagnose. (52, 53) So sollte jene Zone einer Läsion, in Bezug auf die histopathologische Diagnosestellung getroffen werden, die am repräsentativsten erscheint. Besonderen Wert erhält dies in der Unterscheidung von Low Grade und High Grade Gliomen. Gewebeproben aus den Randzonen könnten den Befund verfälschen und es müsste ein Upgrading oder Downgrading der Diagnose erfolgen.

Bereits im Vorhinein sollte eine genaue Abwägung und Einschätzung der einzelnen, individuellen Fälle von ärztlicher Seite her, fächerübergreifend diskutiert werden. Es sollte wirklich nur dann biopsiert werden, wenn das Ergebnis auch eine therapeutische Konsequenz mit sich bringt und die Prognose des Patienten bzw. der Patientin verbessert werden kann. Abgesehen davon sollte eine Biopsie nur dann durchgeführt werden, wenn sie wirklich indiziert ist.

Wie bereits genannt, konnten Komplikationen, die im Rahmen einer stereotaktischen Biopsie auftreten, zusehends vermindert werden. So wurden Morbiditäts - und Mortalitätsraten gesenkt. Walter A. Hall fasste in seiner Studie *The Safety and Efficacy of Stereotactic Biopsy for intracranial Lesions* bestehende Resultate zusammen. In 17 vergleichbaren Studien wurde bei einer Gesamtzahl von 7471 PatientInnen von einer Mortalität von 0% bis 2,6%, im Durchschnitt 0,7%, und einer Morbidität von 0% bis 13%, im Durchschnitt 3,5%, berichtet. (3). Auch McGirt et al. berichteten von einer ähnlich hohen Morbiditätsrate von 13% und einer Mortalitätsrate von 1% (45).

In Anbetracht dieser Zahlen kann der Entschluss gezogen werden, dass die stereotaktische Biopsie durchwegs eine sichere invasive Technik darstellt, sie jedoch keineswegs komplikationslos abläuft und gewisse Risiken bestehen.

Das bestehende Restrisiko für das Auftreten eines tödlichen Ereignisses und die zuvor berichtete Ungenauigkeit in der Diagnosestellung werfen die Frage auf, ob die stereotaktische Biopsie wirklich den aktuellen Goldstandard darstellt.

Bereits 1995 schrieben Hagen et al. in ihrer Studie *Zur Korrelation der präoperativen neuroradiologischen mit der postoperativen histologischen Diagnose bei pathologischen intrakraniellen Prozessen*, dass kraniozerebrale Erkrankungen, die mit morphologischen Veränderungen einhergehen, sich mit der Computer- und Kernspintomographie, ergänzt durch die Hirnangiographie, mit einer Sicherheit von nahezu 100% nachweisen und präzise lokalisieren ließen. Diagnostische Einschränkungen und Schwierigkeiten bestehen trotz aller Fortschritte der Neuroradiologie weiterhin. Besonders die artdiagnostische Zuordnung und Klassifikation pathologischer Prozesse sowie die Graduierung von Hirntumoren erweist sich in der Bildgebung als besonders schwierig. (7)

Auch andere Studien berichteten von einer schnellen Entwicklung der bildgebenden Verfahren. Läsionen konnten wesentlich besser, genauer und vor allem in einer früheren Phase ihres Wachstums dargestellt werden. Krieger et al. schrieben 1998, dass bis zu diesem Zeitpunkt jedoch mit Hilfe der neu entwickelten bildgebenden Methoden es dennoch nicht möglich war, mit hoher Verlässlichkeit eine Diagnose zu stellen, um eine Therapie festzulegen. (1)

Zweidimensionale CT- und MR- Bilder können mittlerweile durch Computertechnologien so konvertiert werden, dass eine dreidimensionale Präsentation der Strukturen möglich ist. Besonders MR- Bilder können detaillierte Aufnahmen liefern, und sind hochsensitiv für Läsionen oder kritische Strukturen wie Gefäßzeichnungen. Das ist auch der Grund, weshalb in vielen Zentren mittlerweile ein präoperatives MR dem CT zur Planung einer Biopsie vorgezogen wird. Bis heute gilt, dass CT- oder MR- Bilder jedoch keine exakten Prädiktoren der histologischen Diagnose sind. Das therapeutische Prozedere sollte demnach nicht darauf gestützt werden. (41)

Die Frage, die diese Arbeit kritisch zu betrachten versucht: Ist der *State of the Art* bzw. der Goldstandard noch immer, dass eine therapeutische Konsequenz und weitere Maßnahmen nur auf Basis eines histopathologischen Befundes erfolgen dürfen? Oder *Ist die stereotaktische Biopsie durch die alleinige MR- Diagnose obsolet?*

Bildgebende Techniken sind seit den hier angeführten Studien mit ähnlichen Fragestellungen höchstwahrscheinlich noch sensitiver und die Diagnosen vertrauenswürdiger geworden. Der Umgang mit diesen Methoden wurde zur Routine und dadurch wuchs auch die Erfahrung im Umgang.

Diagnosen und deren Konsequenzen würden dann auf rein radiologischen Befunden basieren und das würde eine Reihe an Vorteilen mit sich bringen.

So wäre zur Diagnosestellung intrakranieller Prozesse eine invasive Methode nicht mehr zwingend erforderlich. Obwohl die stereotaktische Biopsie zu den sicheren invasiven Techniken der Neurochirurgie zählt, würden die im Rahmen der Methode auftretenden Komplikationen wegfallen. Nebenwirkungen oder Komplikationen der MR- Diagnostik sind bis dato nicht bekannt. Wenn diese nicht durchführbar wäre, könnte ein CT unter bekannter Strahlungsbelastung dafür herangezogen werden.

Die Reduzierung der Diagnostik auf die alleinige Bildgebung mit anschließender therapeutischer Entscheidung würde nicht nur Komplikationen minimalisieren, sondern auch Zeitersparnis bedeuten. Es könnte bereits nach Vorstellung des Patienten bzw. der Patientin an der Klinik und Durchführung der Bildgebung ein Therapieplan aufgestellt und begonnen werden. Wartezeiten, in denen die indizierte Therapie des jeweiligen intrakraniellen Prozesses noch nicht begonnen werden kann, würden wegfallen. Dies könnte einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der klinischen Prognose des jeweiligen Patienten bzw. der Patientin darstellen.

Es würde nicht nur eine Zeitersparnis bedeuten, sondern auch eine Kostenersparnis. Kosten, die im Rahmen einer stereotaktischen Biopsie für Operationssaal, Planung, Material und Personal, anfallen würden, könnten eingespart werden. In Zeiten erheblicher finanzieller Belastungen, aufgrund

enormer Ausgaben im Gesundheitswesen, sollte eine nicht - hilfreiche Diagnostik, wenn möglich, gemieden werden (2).

Komplikationsvermeidung, Zeit- und Kostenersparnis sind nur drei Argumente, die sich im Schatten der Fragestellung, *Ist die stereotaktische Biopsie durch die alleinige MR- Diagnose obsolet?*, befinden.

Die Hauptfragestellung dieser Studie war somit, in wie weit eine Übereinstimmung der MR- Verdachtsdiagnose mit der histopathologischen Diagnose an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz vorlag.

Des Weiteren wurden mit dieser Studie Nebenfragen betrachtet wie: Konnten bessere Ergebnisse erzielt werden als bisherige Studien zeigten? Kann durch die alleinige MR- Diagnostik in Zukunft auf die stereotaktische Biopsie verzichtet werden? Haben wir mit der Magnetresonanz als Bildgebung eine valide Diagnostik, auf die das therapeutische Prozedere gestützt werden kann? Zeigen gewisse Läsionen im MR ähnliche Muster und werden häufig fehldiagnostiziert? Sind geschlechterspezifische Auffälligkeiten zu erkennen?

## 2.2. Material und Methoden:

Die Studie wurde als retrospektive Studie geplant, in der vorhandene Daten an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz analysiert und im Anschluss ausgewertet wurden.

Es handelte sich um eine retrospektive Studie, wobei keine Intervention oder ein PatientInnenkontakt erforderlich war. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren die Daten personenbezogen. In der Auswertung wurden sie anonymisiert. Somit war ein Votum der Ethikkommission in einem verkürzten Verfahren und mit verkürzten Protokoll erforderlich. Dieses wurde nach Begutachtung am 28. Juni 2013, EK 0000041744, mit keinem Einwand gegen die Durchführung der Studie in vorliegender Form ausgestellt.

Als Ziel der Studie wurde deklariert, zu untersuchen wie hoch die Übereinstimmung der präoperativen radiologischen MR- Verdachtsdiagnose mit der schlussendlichen histopathologischen Diagnose, in absoluter und relativer Hinsicht, liegt. Mit anderen Worten, die Korrelation zwischen der MR-Verdachtsdiagnose und der schlussendlich für die Arbeitsdiagnose beweisenden, histopathologischen Diagnose.

Zeitgleich wurde in einer zweiten Studie Morbidität und Mortalität der stereotaktischen Biopsie für dasselbe Patientenkollektiv untersucht. Deshalb wurde eine ganze Reihe an Informationen und Daten der einzelnen Fälle herausgefiltert und aufgelistet, die für diese jeweiligen Fragestellungen als sinnvoll und notwendig erachtet wurden. Die Daten wurden anschließend tabellarisch aufgelistet und ausgewertet.

### 2.2.1. PATIENTENKOLLEKTIV

In die Studie miteinbezogen wurden jene PatientInnen, die sich in den Jahren 2000 bis 2011, an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz einer stereotaktischen Hirnbiopsie unterzogen hatten. Die erste Biopsie dieser

Zeitspanne fand am 13.01.2000, die letzte am 29.08.2011 statt. Zu Beginn wurde so eine Liste von 178 PatientInnen erstellt, aus der 10 Patienten exkludiert werden mussten.

Das grundlegende Einschlusskriterium der Studie war der bereits angegebene Zeitraum einer stattgefundenen stereotaktischen Hirnbiopsie. Daneben musste ein präoperativer MR- Befund vorliegen und es wurde nur die erste Biopsie des Patienten bzw. der Patientin berücksichtigt. Wenn sich die PatientInnen einige Zeit bis Jahre später einer erneuten Biopsie unterziehen mussten, wurde diese nicht berücksichtigt.

Es fand kein Ausschlusskriterium im Hinblick auf das Alter statt, alle PatientInnen wurden aufgelistet. Auch wurden beide Geschlechter berücksichtigt.

Ausgeschlossen von der Studie wurden hingegen jene Fälle, in denen nur ein CT-Befund vorlag. An diesen 3 PatientInnen konnte aufgrund eines Herzschrittmachers keine MR- Untersuchung durchgeführt werden. Eine MR-Diagnostik ist in solchen Fällen kontraindiziert. Eine Patientin fand sich fälschlicherweise doppelt auf der Liste, aufgrund einer zweiten Biopsie unter derselben Fragestellung. Bei einem Patienten wurde eine stereotaktische Abszessabsaugung und keine Biopsie durchgeführt und der Patient wurde nicht in die Studie eingeschlossen. Von weiteren 5 PatientInnen waren unzureichende Befunde und Unterlagen vorhanden.

So ergab sich schlussendlich ein Patientenkollektiv von insgesamt 168 PatientInnen, die in die Studie eingeschlossen wurden.

## 2.2.2. DATEN

Von den 168 PatientInnen wurden die vorhandenen Unterlagen und Krankenakten an der Universitätsklinik für Neurochirurgie analysiert. Die Daten der einzelnen PatientInnen wurden in verschiedenen Punkten untersucht.

Die radiologischen und pathologischen Befunde, sowie Arztbriefe der PatientInnen, die sich einer stereotaktischen Biopsie im Zeitraum von 2006 bis 2011 unterzogen hatten, konnten im Krankenhausinformationssystem MeDocs® eingesehen werden. Daten der PatientInnen, an denen eine Biopsie zwischen 2000 bis 2005 durchgeführt wurde, waren in den Krankenakten, die sich im Archiv der Klinik befanden, zu finden. Auch fehlende Daten, die zuvor im Informationssystem nicht gefunden werden konnten, waren dort ersichtlich.

- Allgemeines:

Zuerst wurden allgemeine Daten der PatientInnen herausgefiltert. Die Fälle wurden pseudonymisiert, indem nur die Initialen der Personen in die Liste eingetragen wurden. Des Weiteren wurden das Geburtsdatum und das Datum, an dem die Biopsie stattfand, aufgezeichnet. Aus diesen Beiden wurde das Alter der PatientInnen an dem jeweiligen Operationstermin berechnet. Zusätzlich wurde noch das Geschlecht des Patienten in einer Spalte codiert.

- Vorerkrankungen:

Um bessere Kenntnis über den klinischen Zustand des Patienten bzw. der Patientin zu bekommen, sowie verschiedenste Risiken einschätzen zu können, wurde nach bekannten Vorerkrankungen gesucht. Es wurde aufgezeichnet, ob in den jeweiligen Fällen eine arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Aids, Autoimmunerkrankung, Tuberkulose oder eine neurologische Vorerkrankung wie zum Beispiel eine Epilepsie oder ein vergangener Insult vorlagen. Zusätzlich wurde gesucht, ob bereits in der Vorgeschichte des Patienten bzw. der Patientin ein extrakranieller, maligner Tumor aufgetreten war.

- Medikamentöse Therapie:

In Bezug auf die medikamentöse Therapie der einzelnen PatientInnen wurde die laufende Medikation des Patienten bzw. der Patientin zum Aufnahmedatum an der Klinik untersucht. Eingetragen in die Liste wurde, ob die Person unter Therapie mit Kortikosteroiden, anderen Immunsuppressiva oder nichtsteroidalen Antirheumatika stand. Im Hinblick

auf postoperative Komplikationen wurde besonderes Augenmerk darauf gelegt, ob der Patient bzw. die Patientin orale Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure, Thrombo-ASS, bis kurz vor der Operation oder noch bei Eintritt zum stationären Aufenthalt eingenommen hatte.

- Lokalisation:

Die Lokalisation der pathologischen intrakraniellen Läsion wurde grob in 4 Gruppen eingeteilt. Die Zuteilung stützte sich dabei auf vorliegende radiologische Befunde. Es wurde unterschieden zwischen lobär, tiefsitzend, kombiniert bzw. multilokal, sowie balkenübergreifend. Lobär aufgetretene Pathologien wurden nicht genauer zugeteilt. Es wurden hier alle Läsionen zusammengefasst, die sich im Bereich des Lobus frontalis, Lobus parietalis, Lobus temporalis oder Lobus occipitalis befanden. Als tiefsitzend wurden jene Pathologien bezeichnet, die im Bereich der Basalganglien, Hirnstamm und Kleinhirn zu finden waren. Zu kombiniert bzw. multilokal wurden jene Prozesse zugeteilt, die lobär und tiefsitzend zugleich lokalisiert auftraten. In die letzte Gruppe der balkenübergreifenden Läsionen wurden Pathologien eingeteilt, die in das Corpus callosum, den Balken, eingewachsen waren, oder sich darüberhinaus in beide Großhirnhemisphären ausgebreitet hatten.

- MR- Verdachtsdiagnose:

Die MR- Verdachtsdiagnose basierte auf radiologischen Befunden. Den RadiologInnen war die Klinik des Patienten bzw. der Patientin nicht bekannt, sondern nur die Fragestellung des Facharztes bzw. der Fachärztin für Neurologie oder Neurochirurgie, mit der dieser überwiesen wurde. Übernommen wurde in einzelnen Fällen auch die Diagnose eines niedergelassenen Institutes oder anderer Kliniken.

Unterschieden wurde in diesem Punkt zwischen Low Grade Gliom, High Grade Gliom, Metastasen, Lymphom, Abszess, Infarkt, Vaskulitis, Strahlennekrose und Sonstiges. Die Zuteilung zu Low Grade und High Grade Gliom erfolgte wie bereits im theoretischen Teil der Arbeit genannt.

Bei Abszessen wurden unterschiedliche Genesen zusammengefasst. Es wurde zwischen bakteriell, mykotisch oder parasitär nicht unterschieden. Unter Sonstiges wurden Prozesse zusammengefasst, die nicht den übrigen Diagnosen zugeteilt werden konnten, wie zum Beispiel nicht näher bezeichnete unspezifische Entzündungen oder eine Gliomatosis cerebri. In den meisten Fällen stellten die RadiologInnen nur eine Verdachtsdiagnose fest. Wenn zum Beispiel unter Klammer stehend noch eine Differentialdiagnose genannt wurde, wurde diese nicht berücksichtigt.

- Histopathologische Diagnose:

Die für diese Studie verwendete histopathologische Diagnose stützte sich auf vorliegende pathologische Befunde. Dabei erfolgte eine Zuteilung zu denselben 9 Diagnosen, die im letzten Punkt, MR- Verdachtsdiagnose, beschrieben wurden. Anschließend wurde überprüft, ob eine Übereinstimmung bestand, oder sich die Diagnosen unterschieden.

Alle stereotaktischen Biopsien wurden mit dem Planungsprogramm SurgiPlan®, ELEKTA Instruments AB, Stockholm, Sweden, geplant.

- Operateur:

Es wurde jedem Neurochirurg bzw. jeder Neurochirurgin, der bzw. die zwischen 2000 und 2011 eine stereotaktische Biopsie durchführte, ein Kürzel zugeteilt und in der Tabelle zu den einzelnen Fällen eingetragen.

- Operationsverlauf:

In diesem Punkt wurde verzeichnet, ob die Operation unauffällig und bland verlief, oder ob aufgrund von Komplikationen eine Kraniotomie und somit ein offener chirurgischer Eingriff durchgeführt werden musste. Dieser und auch die folgenden zwei Punkte hatten besonders im Hinblick auf die parallel laufende Studie über Morbidität und Mortalität ihre Wichtigkeit.

- **Komplikationen:**  
Hier wurde analysiert ob eine peri- oder postoperative Komplikation auftrat. Dabei wurde zwischen Blutung, Ödem, Abszess, Meningitis und Wundheilungsstörung unterschieden.
- **Symptome:**  
In diesem Punkt wurde vermerkt, falls postoperativ eine Hemiparese oder eine Aphasie klinisch zum Vorschein kam.
- **Postoperative Kortisontherapie:**  
Eine postoperative Kortisontherapie ist eine gängige medikamentöse Therapie, um den intrakraniellen Druck zu senken und ein zentrales Ödem zu therapieren. Es wurde beobachtet, ob eine Kortisongabe statt fand oder nicht.
- **Stationäre Tage postoperativ:**  
Hier wurde angegeben wie lange sich der Patient bzw. die Patientin postoperativ, stationär auf der Universitätsklinik für Neurochirurgie Graz aufhielt, bis er bzw. sie in eine andere Abteilung, Klinik oder nach Hause entlassen werden konnte.
- **Karnofsky - Index:**  
Der Karnofsky - Index, oder Karnofsky - Performance - Score ist eine Skala zur Einschätzung der Lebensqualität einer Person. Er wurde 1949 von David A. Karnofsky entwickelt und war ursprünglich für den Gebrauch in der Onkologie gedacht. Er kann jedoch auch in anderen Fachgebieten der Medizin angewendet werden. (54) In diesem Score wird auf körperliche Beschwerden, Aktivität, Selbstbestimmung, Selbstversorgung und Pflegebedürftigkeit Bezug genommen. So soll die Prognose des Patienten bzw. der Patientin eingeschätzt werden, um die nächsten therapeutischen Ziele setzen zu können. Je geringer dieser ausfällt, desto schlechter ist die Prognose.

100%	Normalzustand, keine Beschwerden oder manifeste Erkrankung
90%	Normale Aktivität und Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptomatik
80%	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, geringe Krankheitssymptomatik
70%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, Selbstversorgung gewährleistet
60%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfestellung
50%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, krankenschwacherischer und ärztlicher Betreuung wird oft in Anspruch genommen
40%	Bettlägerig, qualifizierte Hilfe erforderlich
30%	Schwerkrank, Krankenhauspflege erforderlich
20%	Schwerkrank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen wie intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10%	Moribund, rasch fortschreitende Krankheit mit unaufhaltsamen körperlichen Verfall
0%	Tod

**Tab. 1: Karnofsky - Index**

Der Karnofsky - Index wurde in dieser Studie prä- und postoperativ eingeschätzt. Anhand der Eintrittsberichte mit körperlicher Untersuchung, internistischen und neurologischen Befunden erfolgte eine Zuteilung. Unterschieden wurde grob zwischen einem Score < 40%, < 70% oder > 70%. Prä- und postoperativ deswegen, um eine Verbesserung oder Verschlechterung des klinischen Zustandes im Rahmen der durchgeführten

stereotaktischen Biopsie und des damit verbundenen stationären Aufenthaltes zu erkennen.

### 2.2.3. AUSWERTUNG

Die Daten der 168 PatientInnen wurden tabellarisch, mit Hilfe von MicrosoftExcel®, dargestellt. Nach Errichten einer Pivot - Tabelle konnten sie analysiert werden.

Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Hauptzielgröße der Studie war die Korrelation zwischen MR - Verdachtsdiagnose und histopathologischer Diagnose. Nebenzielgrößen sowie kategorische Daten wurden in relativer und absoluter Häufigkeit dargestellt.

Bezüglich der Korrelation bzw. Übereinstimmung wurde der Cohens - Kappa - Test durchgeführt und so der Kappa - Koeffizient festgestellt.

Zur Auswertung der Übereinstimmung zwischen unterschiedlichen Bewertern, oder zwischen wiederholten Beurteilungen eines Bewerbers bezüglich eines kategorialen Merkmals ist die Bestimmung des Cohens Kappa - Koeffizient, die meistverwendete statistische Methode. Da der Zuverlässigkeit von Beobachtungen und Bewertungen in der Medizin eine große Bedeutung zugesprochen wird, ist es wichtig, Aufschluss zu geben über Stabilität und Vertrauenswürdigkeit einer Diagnose oder eines Testverfahrens. Die Idee hinter diesem Koeffizienten ist es, die zufälligen Übereinstimmungen aus dem tatsächlich beobachteten Anteil an Übereinstimmungen herauszufiltern und zu subtrahieren. Mit Hilfe des Cohens Kappa kann so der zufallskorrigierte Anteil übereinstimmender Bewertungen bestimmt werden. Die beiden Bewertungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten waren in diesem Fall die Diagnosestellung des Radiologen bzw. der Radiologin und des Pathologen bzw. der Pathologin der intrakraniellen Läsion. (55)

Anhand aufgestellter tabellarischer Darstellung, ähnlich einer Vier-Felder-Tafel, können die Daten erfasst werden. Danach werden sie in die Formel  $\kappa = \frac{p_0 - p_e}{1 - p_e}$  eingesetzt. Wobei  $p_0$  den relativen Anteil der Übereinstimmung beschreibt und  $p_e$  den Gesamtanteil zufälliger Übereinstimmung darstellt.

## 2.3. Ergebnisse:

### 2.3.1. ALLGEMEINE ERGEBNISSE

In den Jahren 2000 bis 2011 wurde aufgrund eines intrakraniellen pathologischen Prozesses an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz an 168 PatientInnen eine stereotaktische Biopsie durchgeführt.

<b>Jahr</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
2000	16	8	8
2001	9	5	4
2002	8	5	3
2003	9	6	3
2004	22	17	5
2005	17	9	8
2006	20	11	9
2007	16	11	5
2008	13	4	9
2009	16	9	7
2010	10	7	3
2011	12	6	6
<b>Gesamt:</b>	<b>168</b>	<b>98</b>	<b>70</b>

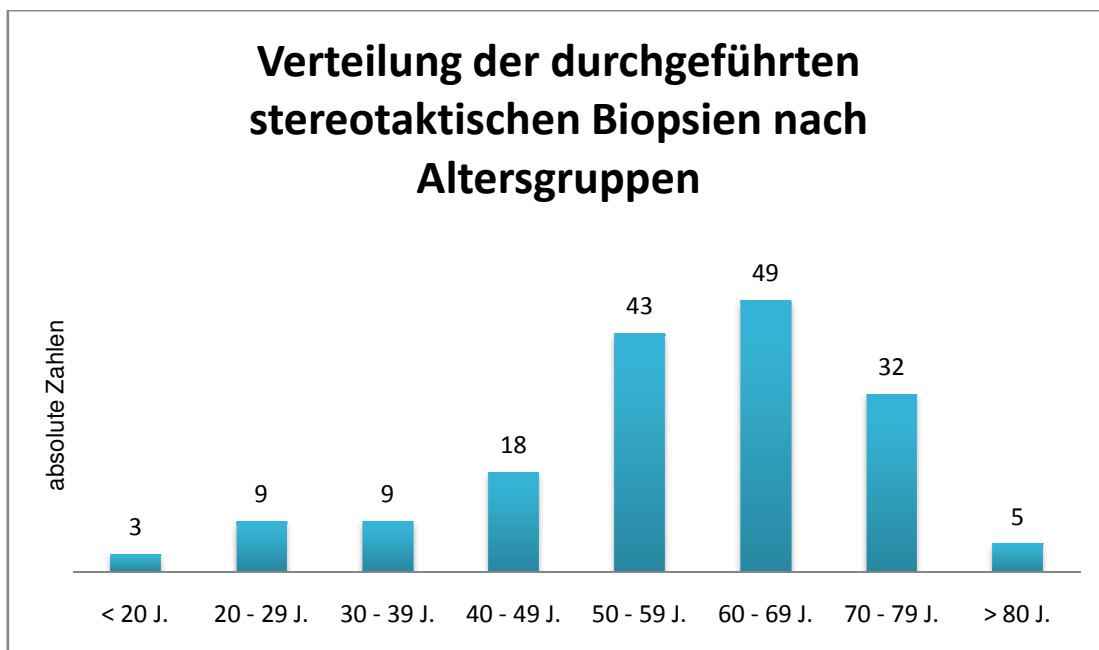
**Tab. 2: Anzahl und Verteilung der stereotaktischen Biopsien auf die einzelnen Jahre und nach Geschlecht**

Wie in *Tabelle 2* ersichtlich, lässt sich die Anzahl der Biopsien verteilt auf die einzelnen Jahre, auf 8 bis 22 beziffern. Dies ergibt einen Mittelwert von 14 Biopsien pro Jahr. Die meisten Biopsien wurden im Jahr 2004 durchgeführt.

Im Hinblick auf das Geschlechterverhältnis ergab sich mit 98 männlichen Patienten und 70 weiblichen Patienten ein Überhang für das männliche Geschlecht. Nach Aufstellung der einzelnen Jahre ist ersichtlich, dass es nur ein Jahr, 2008, gab in dem mehr Frauen als Männer zur stereotaktischen Biopsie

herangezogen wurden. In den Jahren 2000 und 2011 unterzog sich jeweils dieselbe Anzahl an Männern und Frauen einer stereotaktischen Biopsie.

Die Altersspanne der PatientInnen, zum Operationstermin erstreckte sich von 15 bis 84 Jahren, mit einem Durchschnittsalter und Mittelwert von 58 Jahren. Der Median ist mit 60 Jahren anzugeben. Mit 3 PatientInnen, die ein Alter unter 20 Jahren aufwiesen, die gleichzeitig auch unter 18 Jahren waren, kann der Anteil an pädiatrischen PatientInnen mit 1,8% angegeben werden. Insgesamt war der Anteil an jungen PatientInnen, besonders bis 30 Jahre, aber auch bis 40 Jahre, klein. Ein großer Sprung lag dann ab einem Alter von 50 Jahren. Der Gipfel an durchgeführten stereotaktischen Biopsien befand sich bei PatientInnen in einem Alter zwischen 60 und 70 Jahren. Mit einem Alter von über 80 Jahren wurden 5 PatientInnen biopsiert.



**Abb. 4: Verteilung der durchgeführten stereotaktischen Biopsien nach Altersgruppen**

Durchgeführt wurden die 168 stereotaktischen Hirnbiopsien an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Graz von 14 verschiedenen OperateurlInnen. Die Anzahl der Biopsien pro Operateur bzw. Operateurin erstreckte sich von 1 bis 67, was 40% aller Operationen darstellte. Von 4 verschiedenen OperateurlInnen

wurden insgesamt 127 Operationen, und somit 76% gemacht. Die anderen 41 Biopsien, und damit 24%, teilten sich auf 10 verschiedene Operateure bzw. Operateurinnen auf.

Vom Patientenkollektiv, das in die Studie aufgenommen wurde, wiesen 41%, n=69, eine arterielle Hypertonie auf. Bei rund 8%, n=13, der PatientInnen bestand ein Diabetes mellitus. Von 26%, n=44, der PatientInnen war eine neurologische Vorerkrankung oder ein vergangenes neurologisches Geschehen bekannt. Bei 5 PatientInnen, und damit fast 3% des gesamten Patientengutes, war eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus und zusätzlich eine neurologische Vorerkrankung bekannt.

In 24% der Fälle, n=41, waren aus der Vorgeschichte bereits extrakranielle Tumore bekannt. Zwei dieser PatientInnen berichteten anamnestisch unter anderem von einer durchgemachten Tuberkulose - Erkrankung in der Vergangenheit.

Rund 5% der PatientInnen, n=9, standen vor der geplanten Operation unter oraler Therapie mit Antikoagulantien. Weitere 21 Personen wurden vor der Biopsie mit Thrombo-ASS behandelt. Das ergab zusammen 18%, bei denen eine therapeutisch veränderte Blutgerinnung bestand. Bei diesen wurde jedoch im Vorhinein der stereotaktischen Biopsie die Therapie abgesetzt und wenn nötig durch ein niedermolekulares Heparin ersetzt.

Die Medikation betreffend wurden 47%, das sind 80 PatientInnen, präoperativ mit Kortikosteroiden therapiert. Des Weiteren standen 7%, n=11, unter Therapie mit Immunsuppressiva. Weitere 9 Personen, und damit ca. 5%, wurden mit nichtsteroidalen Antirheumatika vortherapiert.

68% der PatientInnen, n=115, wurde postoperativ ein Glucokortikoid wie Prednisolon oder Dexamethason verabreicht. Insgesamt 45% des gesamten Patientenkollektivs, n=76, bekamen präoperativ und postoperativ eine Therapie mit Kortikosteroiden.

Der Allgemeinzustand der PatientInnen wurde prä - und postoperativ eingeschätzt und mittels Karnofsky - Performance - Score angegeben.

Karnofsky - Index	Vorher	Nachher
< 40%	9	13
< 70%	73	72
> 70%	86	83

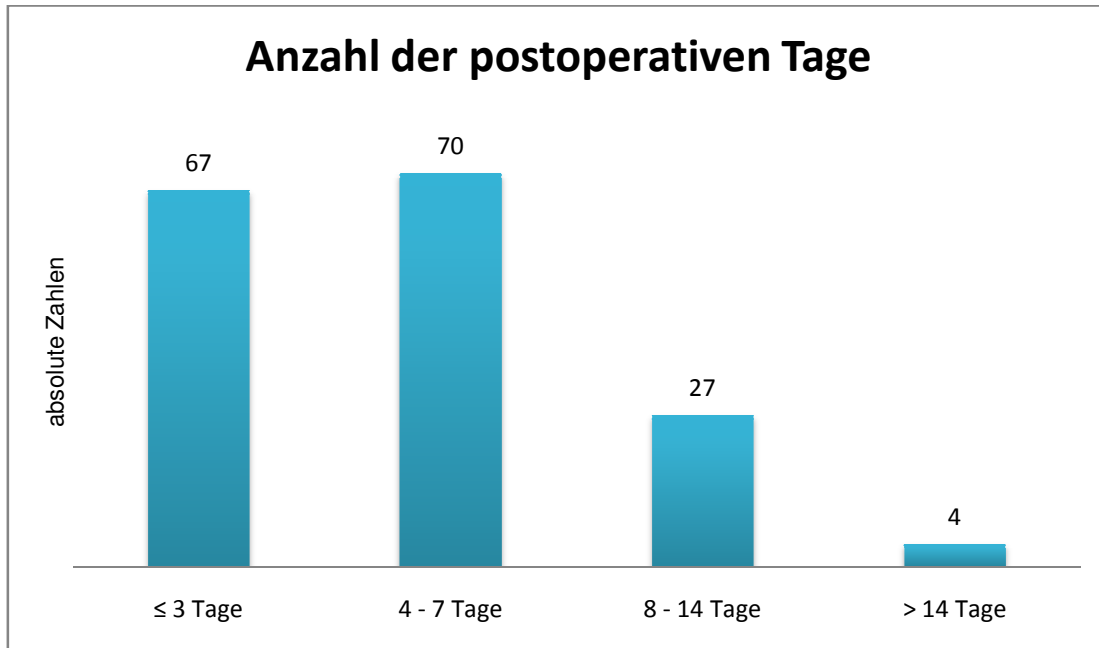
**Tab. 3: Karnofsky - Index der PatientInnen vor und nach der stereotaktischen Biopsie**

Bereits vor der stereotaktischen Biopsie zeigten sich 5% der PatientInnen mit starken körperlichen Beschwerden, großer Beeinträchtigung und Pflegebedürftigkeit. Diese 9 PatientInnen verwiesen in der postoperativen Phase keine Verbesserung und der Karnofsky - Index musste weiterhin mit < 40% angegeben werden. Etwa 43%, n=73, zeigten eine als mittelgradig einzustufende Einschränkung. Der Anteil an gesunden bzw. leicht eingeschränkten PatientInnen erwies sich mit 51%, n=86, als die größte Gruppe.

In der Patientengruppe, die präoperativ mit einem Karnofsky - Score von < 70% eingeschätzt wurde, verschlechterten sich postoperativ 4 PatientInnen auf < 40%. Auch in der Gruppe die mit > 70% angegeben wurde, verschlechterten sich 3 PatientInnen auf < 70%. Dementsprechend verschlechterte sich der Allgemeinzustand postoperativ insgesamt in 7 Fällen. Eine Verbesserung konnte in den ersten postoperativen Tagen nicht beobachtet werden.

Die Anzahl der postoperativen stationären Tage erwies sich in einer Zeitspanne von 1 bis 27 Tagen. Im Durchschnitt verbrachten PatientInnen postoperativ 5 Tage auf der neurochirurgischen Abteilung.

Zu erwähnen ist, dass nicht alle PatientInnen aus der Klinik entlassen wurden. Einige PatientInnen wurden auch klinikintern auf eine andere Abteilung, wie die Klinische Abteilung für Onkologie, überstellt und wurden nicht nach Hause entlassen.



**Abb. 5: Anzahl der postoperativen Tage**

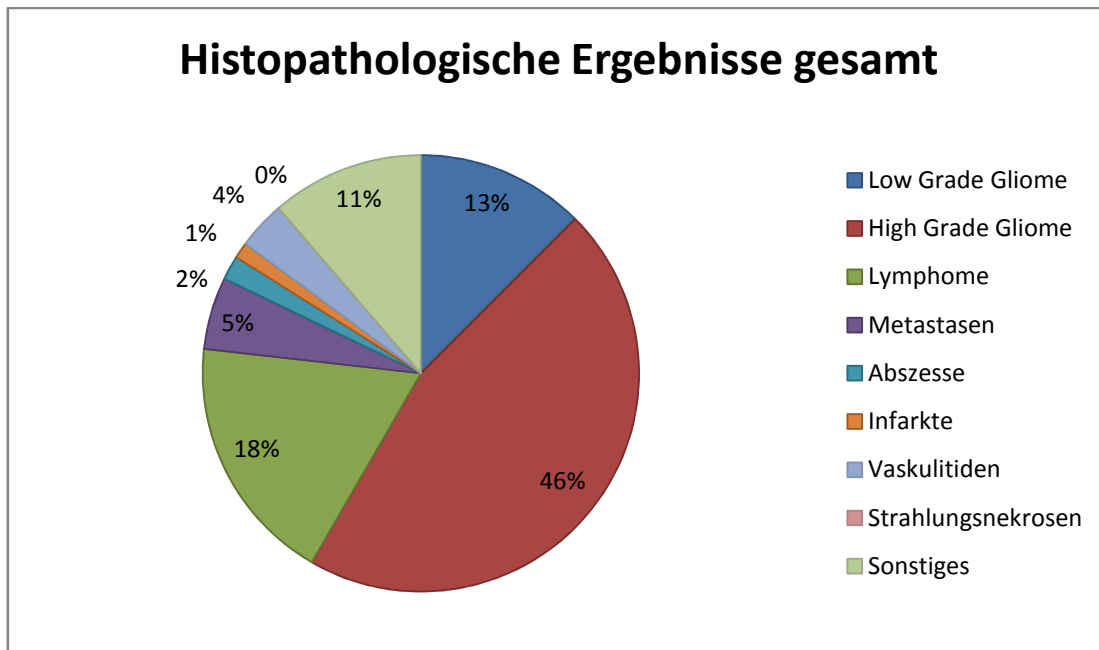
Aus *Abbildung 5* ersichtlich konnte ein Großteil der PatientInnen bereits im Laufe der ersten Woche entlassen werden. Von diesen 137 PatientInnen verließ nicht ganz die Hälfte schon in den ersten 3 postoperativen Tagen die Abteilung. Während der zweiten postoperativen Woche konnten 27 PatientInnen die Universitätsklinik für Neurochirurgie verlassen. Knapp 2% des Patientenkollektivs blieben länger als 14 Tage hospitalisiert. Zwei Patientinnen hielten sich länger als 20 Tage im stationären Bereich auf.

### 2.3.2. HISTOPATHOLOGISCHE ERGEBNISSE

In diesem Kapitel werden die histopathologischen Ergebnisse präsentiert. Zur histopathologischen Diagnosestellung herangezogen wurde ausschließlich jenes Gewebe, das mit Hilfe der stereotaktischen Biopsie gewonnen wurde.

Wie in *Abbildung 6* zu erkennen, erwies sich das High Grade Gliom als die am häufigsten festgestellte Diagnose. Mit 46%, n=77, standen sie für fast die Hälfte aller Diagnosen. An zweiter Stelle folgten Lymphome, die in 18% der Fälle und

damit 31mal vorlagen. Als drittgrößte Gruppe erwiesen sich Low Grade Gliome, die 21mal, 13% der Fälle, diagnostiziert wurden. Mit einer Anzahl von 9 Metastasen, 5%, lagen maligne Prozesse in insgesamt 82% der Fälle vor. Primäre und sekundäre maligne Tumore stellten so den größten Anteil der in dieser Studie vorkommenden intrakraniellen Läsionen dar.



**Abb. 6: Histopathologische Ergebnisse gesamt**

Mit einer Häufigkeit von 2% traten Abszesse, n=3, auf. Eine Vaskulitis wurde in 6 Fällen, 4%, diagnostiziert, Infarkte in 2 Fällen, 1%. Eine Strahlennekrose wurde in keinem der biopsierten Gewebe festgestellt. Mit 11%, n=19, traten sonstige Diagnosen auf. Es handelte sich hierbei keineswegs um eine einheitliche Diagnose, sondern umfasste unspezifisches Entzündungsgewebe, suspektes Präparate und die Diagnose einer Gliomatosis cerebri.

In der Betrachtung der Verteilung der histopathologischen Diagnosen beider Geschlechter ergab sich ein ähnliches Bild. Aufgrund der Tatsache, dass sich mehr Männer als Frauen einer stereotaktischen Biopsie unterzogen haben, traf dies nur in relativer Hinsicht zu. Nach absoluten Zahlen, traten die einzelnen Pathologien bei Frauen in diesem Sinn seltener auf.

Besonders die insgesamt häufigsten histopathologischen Diagnosen, wie High Grade Gliome mit einem Auftreten bei männlichen und weiblichen Patienten in 46% und Lymphome in 19% der Fälle, zeigten eine Übereinstimmung.

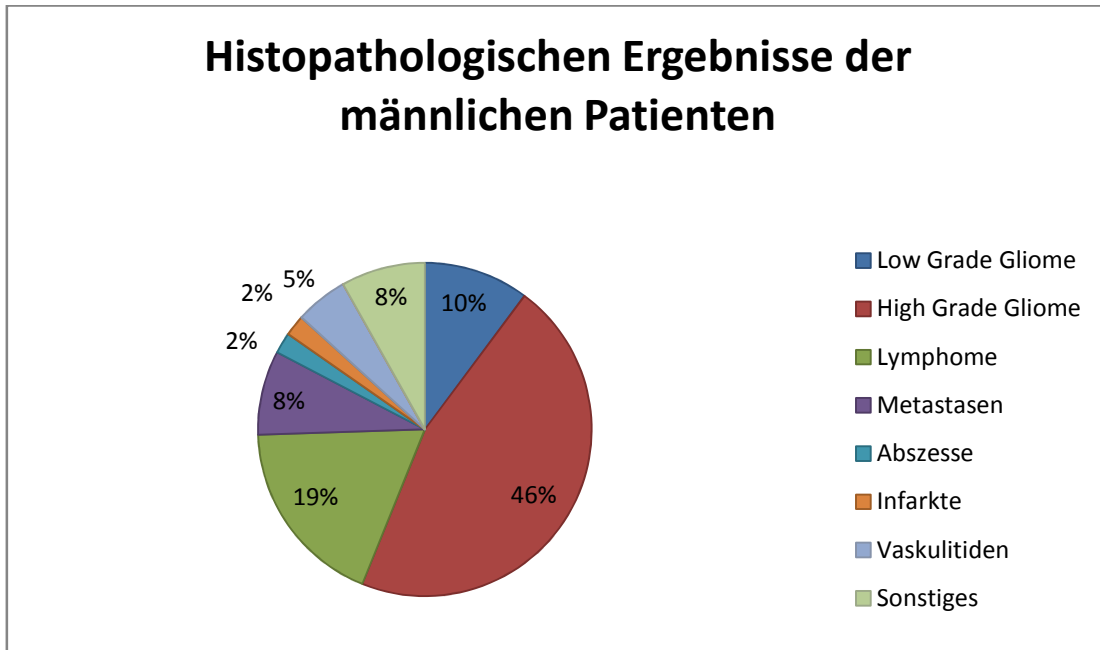


Abb. 7: Histopathologische Ergebnisse der männlichen Patienten

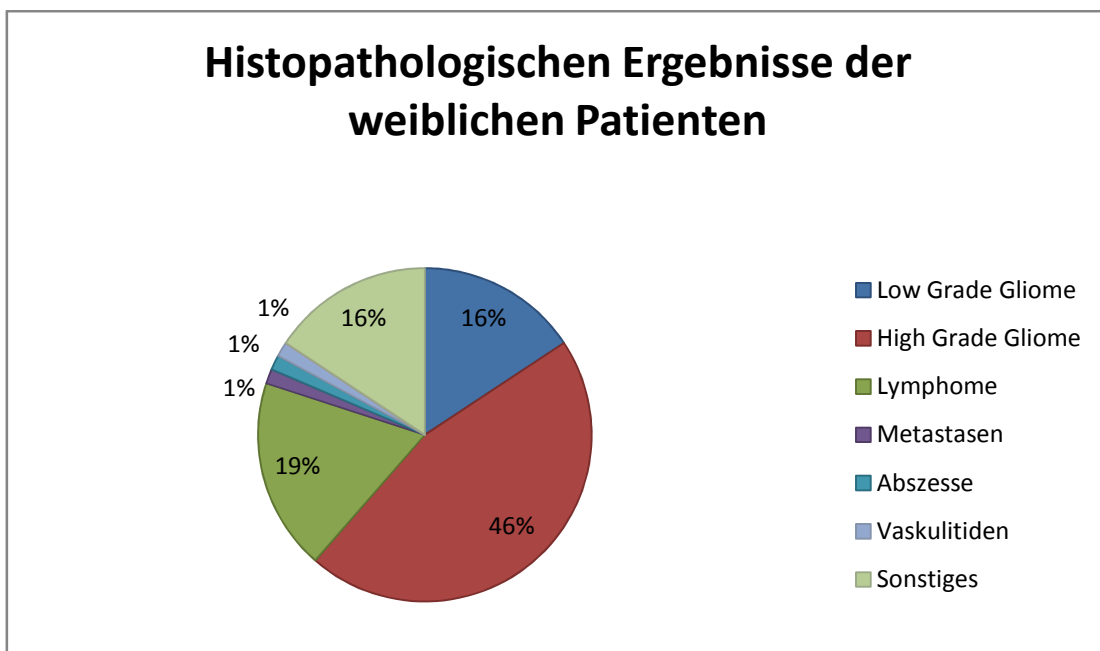
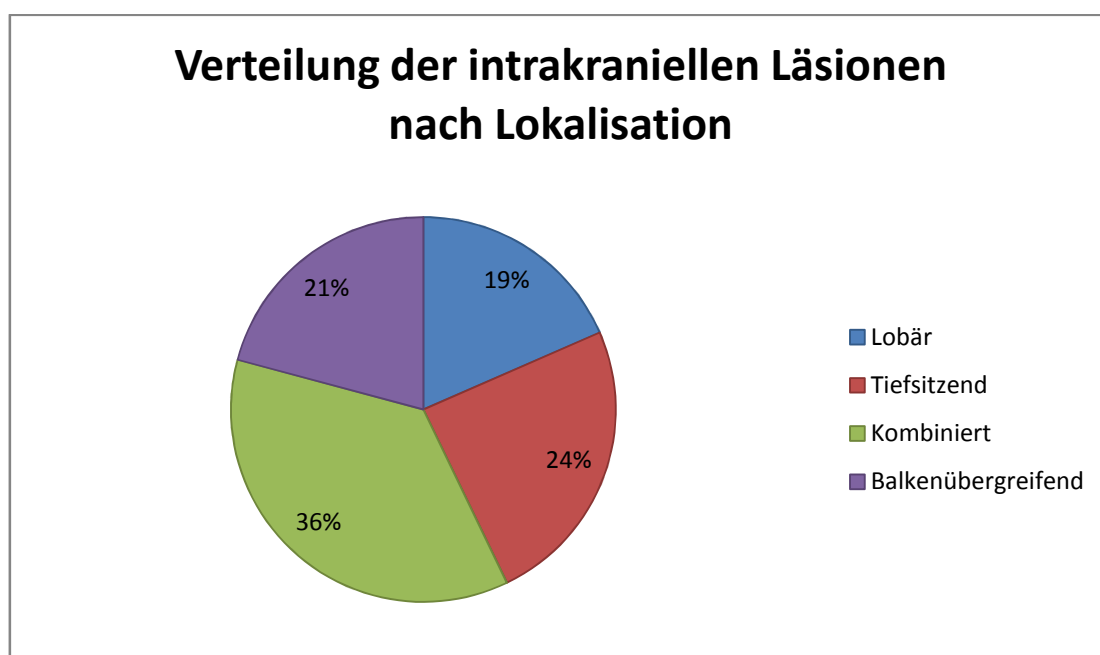


Abb. 8: Histopathologische Ergebnisse der weiblichen Patienten

Andere Diagnosen wie Low Grade Gliome, Vaskulitiden, Abszesse und Sonstiges divergierten, wie in den *Abbildungen 7 und 8* ersichtlich. Die aufgetretenen Infarkte waren beide bei männlichen Patienten zu finden.

In 8 Fällen traten Metastasen in der männlichen Patientengruppe auf. In der weiblichen Patientengruppe wurden Metastasen bei 1 Patientin diagnostiziert.

Die Lokalisation der 168 diagnostizierten Pathologien wurde im nächsten Schaubild dargestellt. Die Lokalisation wurde anhand radiologischer Befunde und vorliegender MR - Bilder festgestellt.



**Abb. 9: Verteilung der intrakraniellen Läsionen nach Lokalisation**

Die größte Gruppe mit 61 der 168 intrakraniellen Läsionen, 36%, zeigte ein ausgedehntes Erscheinungsbild. Die Läsionen waren bei diesen PatientInnen kombiniert lokalisiert. Das heißt Teile der pathologischen Prozesse erstreckten sich lobär und tiefsitzend zugleich. Insgesamt 41 Läsionen, 24%, waren tiefsitzend lokalisiert. Gefolgt von 21%, n= 35, die ein balkenübergreifendes Bild zeigten. Eine ausschließlich lobäre Lokalisation zeigten 31 Prozesse und damit 19%.

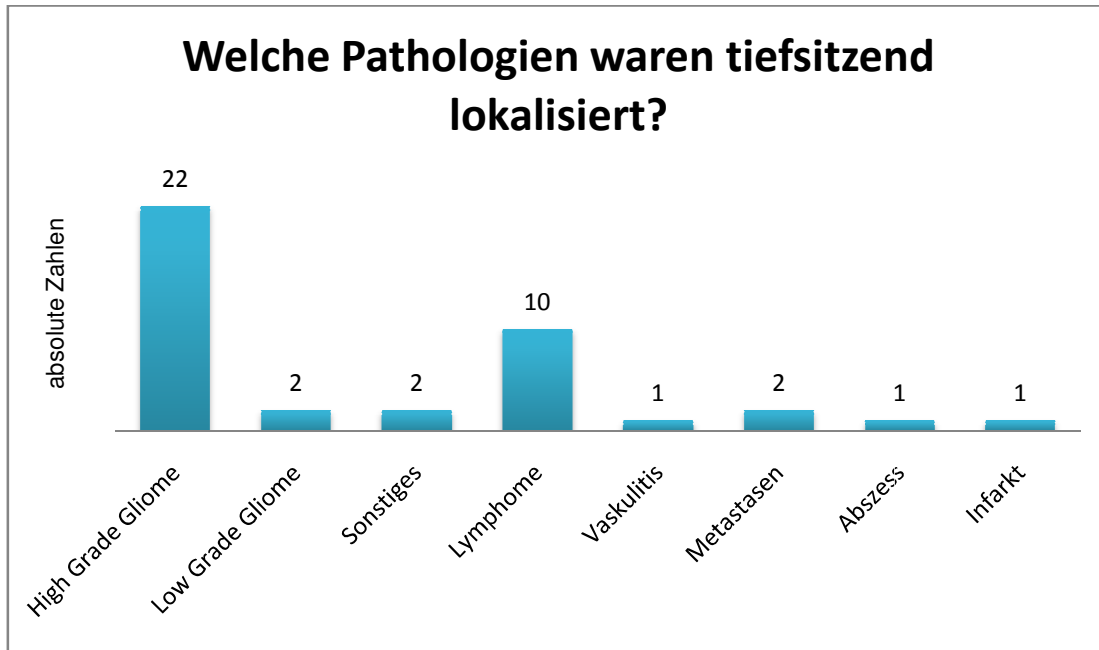
Die geschlechterspezifische Verteilung ergab ein ähnliches Ergebnis für beide Geschlechter. So traten tiefsitzende Läsionen bei Männern in 25% der Fälle auf und bei Frauen in 23%. Ein kombiniertes Muster zeigte sich bei Männern in 37% und bei Frauen ebenso in 37%.

Für die anderen Lokalisationen waren unterschiedliche Häufigkeiten zu finden. Balkenübergreifende Prozesse fanden sich relativ gesehen bei Männern in insgesamt 18%. Eine balkenübergreifende Läsion war bei Frauen in 24% zu finden. Lobär lokalisierte Prozesse kamen bei Männern in 20% aller Fälle und bei Frauen in 16% vor.

Zudem wurde analysiert, welche Läsionen lobär lokalisiert waren. Dabei zeigte sich, dass 29%, n=9, der lobär lokalisierten Pathologien High Grade Gliome waren. Zu jeweils 16%, n=5, wurden Low Grade Gliome und sonstige Diagnosen verzeichnet. Lymphome machten 13%, n=4, der lobär lokalisierten pathologischen Prozesse aus. Des Weiteren waren 10%, n=3, Vaskulitiden, 6,5%, n=2, Metastasen, 6,5%, n=2, Abszesse sowie 1 Infarkt, 3%.

Bei den kombiniert aufgetretenen Läsionen traten High Grade Gliome mit 38%, n=23, am häufigsten auf. Am zweithäufigsten zeigten sich in einem ausgedehnten Erscheinungsbild Lymphome mit 23%, n=14. Gefolgt wurden sie von Low Grade Gliomen in 16%, n=10, Sonstiges in 13%, n=8, Metastasen in 8%, n=5, und Vaskulitiden in 2%, n=1.

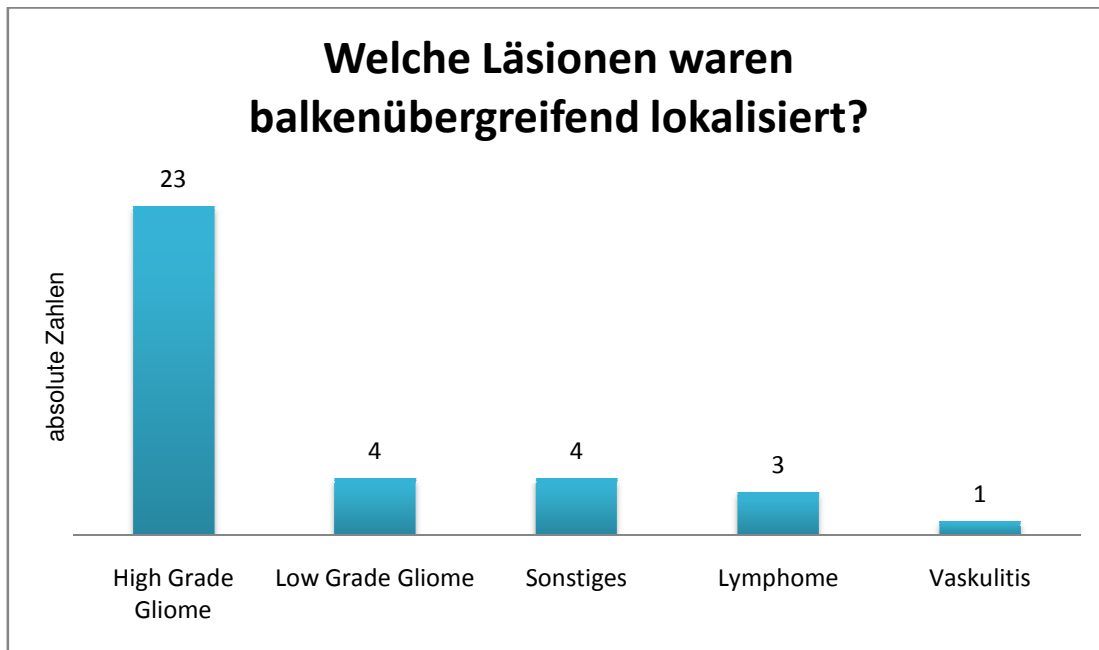
Besonders die Darstellungen, welche histologischen Pathologien sich in ihrem Wachstum tiefsitzend und balkenübergreifend ausbreiteten, zeigten eindruckliche Ergebnisse.



**Abb. 10: Anzahl und Verteilung der Läsionen die tiefsitzend lokalisiert waren**

Vor allem High Grade Gliome waren tiefsitzend lokalisiert. Mit 54%,  $n=22$ , stehen sie für mehr als die Hälfte der Läsionen in tiefsitzenden Arealen. Mit 24%,  $n=10$ , waren Lymphome in diesen schwer zugänglichen Bereichen des Hirngewebes zu finden, und stellten so die zweitgrößte Gruppe dar. Die weiteren histopathologischen Entitäten stellten zwischen 2 und 5% kleine Gruppen dar.

Mit 66%,  $n=23$ , erwiesen sich High Grade Gliome auch als die Hauptdiagnose der Läsionen die balkenübergreifend lokalisiert waren. Sie wuchsen in den Balken, das Corpus callosum, ein oder breiteten sich darüber hinaus als sogenannte *Schmetterlings-Gliome* in die beiden Großhirnhemisphären aus. Low Grade Gliome und Sonstiges folgten mit jeweils 11%,  $n=4$ . Lymphome mit 9%,  $n=3$ , und eine Vaskulitis, 3%, komplettierten die intrakraniellen Prozesse die balkenübergreifend zu finden waren. Metastasen oder Infarkte waren nicht balkenübergreifend lokalisiert.



**Abb. 11: Anzahl und Verteilung der Läsionen die balkenübergreifend lokalisiert waren**

Diese Ergebnisse aus den *Abbildungen 10 und 11* warfen die Frage auf, ob sich je nach histopathologischer Diagnose, eine Aussage treffen lässt, wo diese dann am wahrscheinlichsten lokalisiert sein wird. In diesem Diagramm werden zur besseren Veranschaulichung lediglich die Hauptpathologien angeführt.

High Grade Gliome waren in 30%, n=23, balkenübergreifend zu finden, zu 30%, n=23, kombiniert lokalisiert und zeigten sich mit 28%, n=22, tiefsitzend. Neun Fälle, und damit 12% der gesamten 77 High Grade Gliome breiteten sich lobär aus.

## Wo waren High Grade Gliome lokalisiert?

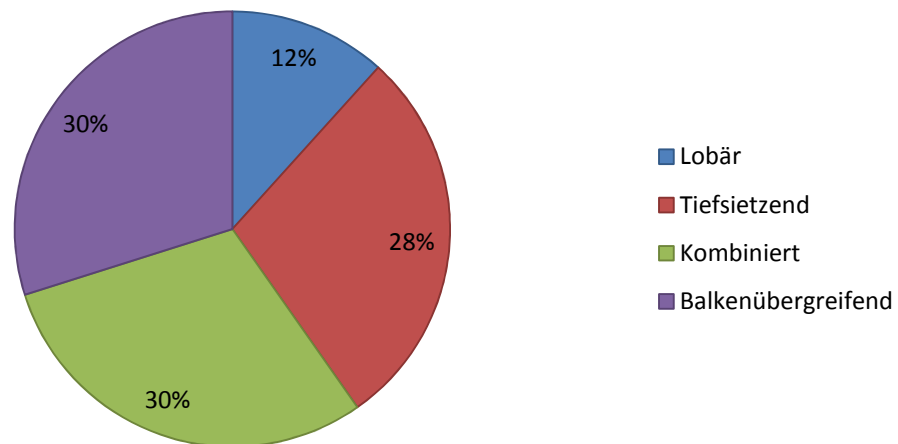


Abb. 12: Verteilung der High Grade Gliome nach Lokalisationen

Lymphome, die insgesamt zweithäufigste histopathologische Diagnose, waren mit 45%, n=14, kombiniert lobär und tiefsitzend lokalisiert und zeigten damit ein ausgedehntes Erscheinungsbild. Daneben waren sie in 10 Fällen, 32%, ausschließlich tiefsitzend lokalisiert. Des Weiteren waren sie in 4 Fällen, 13%, lobär und in 3 Fällen, 10%, balkenübergreifend zu finden.

## Wo waren Lymphome lokalisiert?

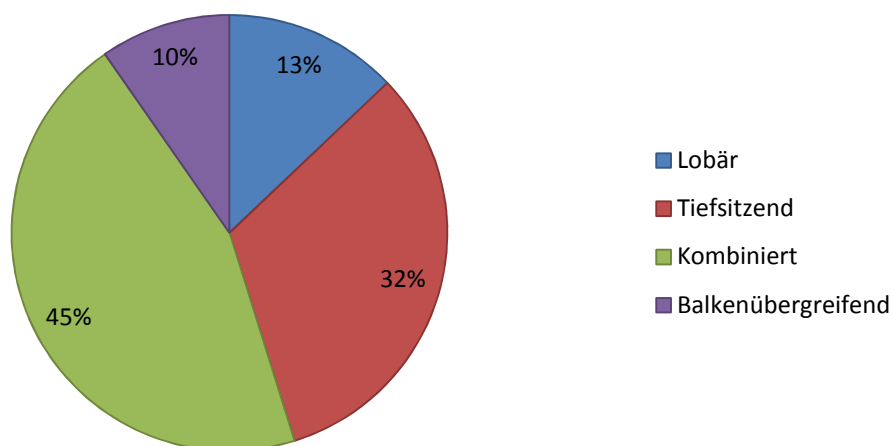


Abb. 13: Verteilung der Lymphome nach Lokalisationen

Die Analyse der Low Grade Gliome zeigte, dass mit 48%, n=10, diese Gliome zum Großteil ausgedehnt lokalisiert waren. Das heißt, sie zeigten sich in den MR-Bildern in fast der Hälfte der Fälle tiefsitzend und lobär zugleich. Des Weiteren waren Low Grade Gliome zu 24%, n=5, lobär, zu 19%, n=4, balkenübergreifend und zu 9%, n=2, tiefsitzend lokalisiert.

Sekundäre Metastasen extrakranieller Tumore waren mit 56% in über der Hälfte der Fälle, n=5, kombiniert lokalisiert. In diesen Fällen traten multiple Herde auf. In 2 Fällen waren sie in der Bildgebung lobär zu finden und in 2 Fällen tiefsitzend.

Abszesse und Vaskulitiden, die selten diagnostiziert wurden, waren eher lobär lokalisiert und nur in einzelnen Fällen ausgedehnt, tiefsitzend und balkenübergreifend. Wobei kein Abszess ein balkenübergreifendes oder kombiniertes Bild zeigte. Infarkte waren in tiefsitzenden, n=1, oder lobären, n=1, Arealen zu finden. Die heterogene Gruppe, in der sonstige Diagnosen zusammengefasst wurden, zeigten in 42%, n=8, ein kombiniertes Erscheinungsbild. In 26%, n=5, waren sie lobär lokalisiert. In 21%, n=4, balkenübergreifend und in 2 Fällen, 11%, tiefsitzend zu finden.

Hier werden die Lokalisationen der einzelnen Pathologien noch einmal dargestellt.

<b>histopathologische Diagnose</b>	<b>lobär</b>	<b>tiefsitzend</b>	<b>kombiniert</b>	<b>balkenübergreifend</b>
High Grade Gliome	9	22	23	23
Low Grade Gliome	5	2	10	4
Lymphome	4	10	14	3
Metastasen	2	2	5	0
Abszesse	2	1	0	0
Vaskulitiden	3	1	1	1
Infarkte	1	1	0	0
Sonstiges	5	2	8	4
<b>Gesamt:</b>	<b>31</b>	<b>41</b>	<b>61</b>	<b>35</b>

Tab. 4: Zusammenschau der einzelnen Läsionen und deren Lokalisationen

Untersucht wurden zudem, welche histopathologischen Diagnosen bei den 50 - 59 Jährigen und 60 - 69 Jährigen auftraten. An PatientInnen dieser Altersgruppen wurden, wie bereits in den Allgemeinen Ergebnissen beschrieben, die häufigsten stereotaktischen Biopsien durchgeführt. Mit 43 Biopsien bei den 50 - 59 Jährigen, und 49 bei den 60 - 69 Jährigen, sollten die Daten dieser Gruppen die höchste Signifikanz aufweisen.

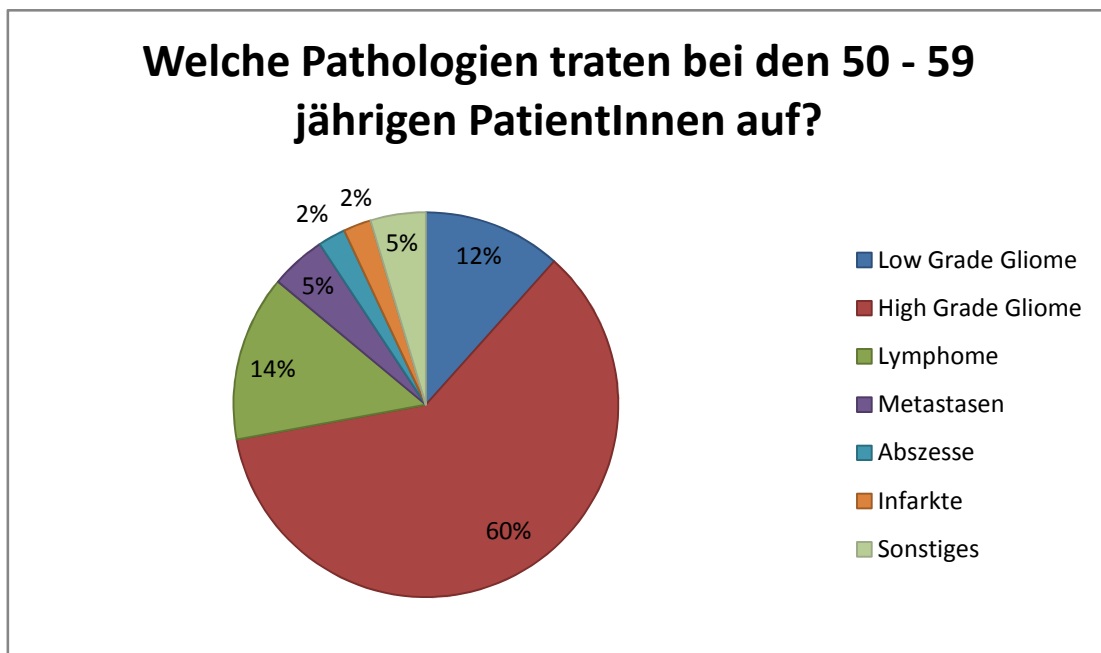


Abb. 14: Pathologien die bei 50 - 59 jährigen PatientInnen auftraten

## Welche Pathologien traten bei den 60 - 69 jährigen PatientInnen auf?

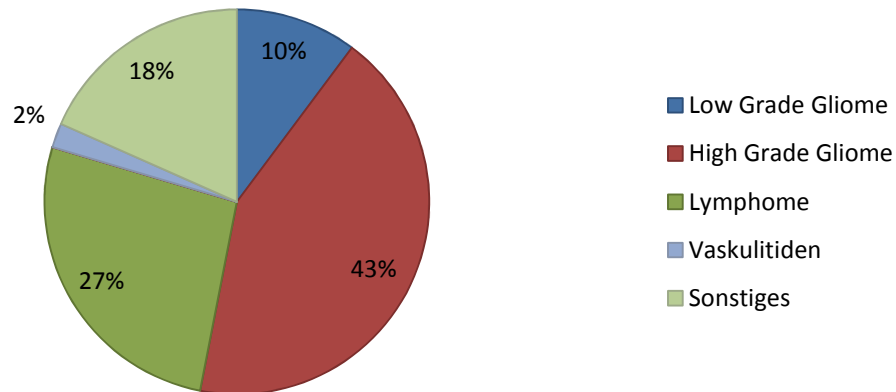


Abb. 15: Pathologien die bei 60 - 69 jährigen PatientInnen auftraten

Zu sehen ist, dass in der jüngeren der beiden Gruppen High Grade Gliome mit 60%, n=26, aller diagnostizierten Pathologien, diese häufiger diagnostiziert wurden, als bei den älteren PatientInnen. In der älteren Gruppe machten diese 43%, n=21, aus. Im Vergleich zum Gesamtergebnis der 168 Biopsien und der Häufigkeit der Diagnosen sind High Grade Gliome in dieser Altersgruppe verstärkt diagnostiziert worden.

Im Unterschied dazu traten in der Patientengruppe 60 - 69 Jahre mehr Lymphome auf. Absolut gesehen waren dort mit 13 Lymphomen, im Vergleich zu 6 in der Altersgruppe 50 - 59 Jahre, sogar mehr als doppelt so viele diagnostiziert worden. Im Verhältnis zu den 18% der gesamten 168 Fälle zeigten Lymphome in dieser Gruppe mit 27% ein gehäuftes Auftreten.

Bei PatientInnen im Alter von 50 - 59 Jahren zeigte sich neben Strahlennekrosen, die allgemein nie zu finden waren, auch keine Vaskulitiden. Bei den 60 - 69 Jahre alten PatientInnen hingegen wurden keine Metastasen, Abszesse, Infarkte und Strahlennekrosen festgestellt. Die Anzahl der Low Grade Gliome erwies sich auch im Vergleich mit dem Gesamtergebnis mit 10% bzw. 12% als nahezu übereinstimmend.

Die pädiatrischen PatientInnen wiesen mit einem Abszess, einem High Grade Gliom und einem Low Grade Gliom drei unterschiedliche histopathologische Diagnosen auf.

Bei den 5 PatientInnen, die zum Operationstermin über 80 Jahre waren, wurden hingegen zu 100% High Grade Gliome diagnostiziert.

Die Analyse der Lymphome verteilt auf das Alter brachte zum Vorschein, dass keine intrakraniellen Lymphome bei den PatientInnen in den Altersgruppen bis 39 Jahre diagnostiziert wurden. In der Gruppe 40 - 49 Jahre waren 2 von den insgesamt 31 festgestellten Lymphomen zu finden. Die jüngste Person mit einem diagnostizierten Lymphom war eine 47jährige weibliche Patientin. Wie bereits genannt, zeigten sich in dieser Studie die meisten Lymphome im Alter von 60 - 69 Jahren.

Die Aufstellung der High Grade Gliome gab zu erkennen, dass bei den PatientInnen bis zum 39. Lebensjahr 4 und bei den PatientInnen zwischen 40 - 49 Jahren 6 High Grade Gliome diagnostiziert wurden. Das heißt, dass bei den PatientInnen bis 49 Jahren, an denen eine stereotaktische Biopsie durchgeführt wurde, 10 der insgesamt 77 High Grade Gliome festgestellt wurden. Das bedeutet, dass 87% der diagnostizierten High Grade Gliome ab einem Alter über 50 Jahren auftraten. In der Altersgruppe 50 - 59 Jahre zeigten sich 26 dieser niedrigdifferenzierten Gliome. Bei den PatientInnen zwischen 60 und 69 Jahren fanden sich 21, bei den PatientInnen zwischen 70 und 79 Jahren 15 und wie zuletzt erwähnt bei den PatientInnen über 80 Jahren 5 High Grade Gliome.

	Anzahl der Low Grade Gliome
< 20 J.	1
20 - 29 J.	3
30 - 39 J.	4
40 - 49 J.	2
50 - 59 J.	5
60 - 69 J.	5
70 - 79 J.	1
< 80 J.	0
<b>Gesamt:</b>	<b>21</b>

Tab. 5: Anzahl der Low Grade Gliome nach Altersgruppen

Die Verteilung der Low Grade Gliome nach Altersgruppen wurde in *Tabelle 5* dargestellt. Mit 34% der Diagnosen bei PatientInnen zwischen 20 und 29 Jahren, und 40% bei PatientInnen zwischen 30 und 39 Jahren, stellten sie den Großteil der histopathologischen Diagnosen dieser Altersspannen dar.

Im Vergleich zu den *Abbildungen 6, 14 und 15* zeigte sich in dieser Altersgruppe ein unterschiedliches Bild.

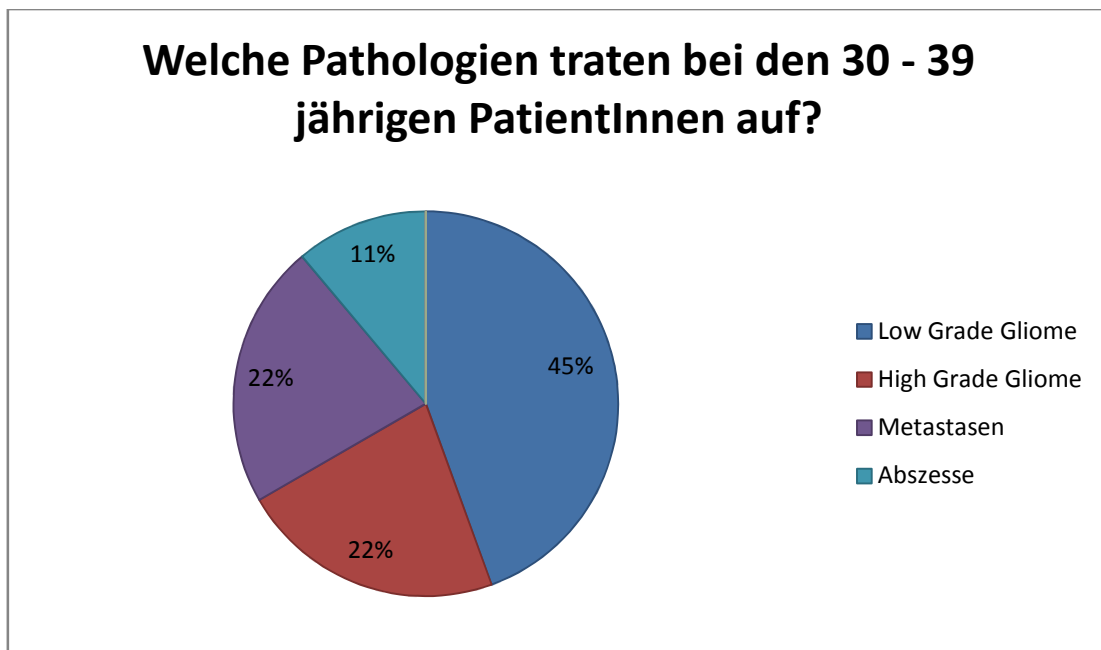


Abb. 16: Pathologien die bei 30 - 39 jährigen PatientInnen auftraten

Von den 9 Metastasen, die in der Studie aufscheinen, wurden 4 bei PatientInnen bis zu 49 Jahren diagnostiziert. Der jüngste Patient mit diagnostizierten multiplen Metastasen im Rahmen eines Fibrosarkoms war 20 Jahre alt.

Ein Abszess trat wie bereits genannt beim jüngsten Patienten mit 15 Jahren auf. Die Weiteren bei einem 33jährigen Patienten, sowie bei einer 51jährigen Patientin.

Eine Vaskulitis war bei einem 28 jährigen Patienten, 2 in der Gruppe der 40 - 49 Jährigen, 1 bei einem 61 jährigen Patienten und 2 in der Gruppe der 70 - 79 Jährigen zu finden.

Infarkte wurden bei Patienten männlichen Geschlechts im Alter von 43 und 54 Jahren diagnostiziert. In der heterogenen Gruppe der sonstigen Diagnosen traten 9 von 19 Fällen in der Patientengruppe 60 - 69 Jahre auf.

Des Weiteren wurden Daten geschlechterspezifisch analysiert.

Hier angeführt werden die Ergebnisse, welche Pathologien bei männlichen und weiblichen Patienten ein balkenübergreifendes Muster zeigten. Mit 18 balkenübergreifende Diagnosen bei Männern und 17 bei Frauen lassen sich die Ergebnisse gut vergleichen.

Bei den männlichen Patienten waren balkenübergreifend zu 78%, und damit 14 von 18 Diagnosen, High Grade Gliome lokalisiert. Des Weiteren 2 Low Grade Gliome, 11%, 1 Lymphom und 1 sonstige Diagnose.

### Welche Pathologien waren bei männlichen Patienten BALKENÜBERGREIFEND lokalisiert?

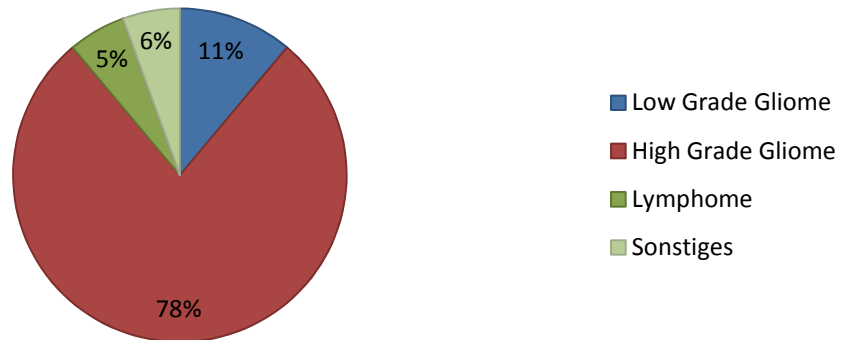


Abb. 17: Pathologien die bei männlichen Patienten balkenübergreifend lokalisiert waren

Bei weiblichen Patienten wurden balkenübergreifend 9 von 17 Läsionen, und damit 53%, als High Grade Gliome diagnostiziert. Unter anderem 3 sonstige Diagnosen, 17%, jeweils 2 Lymphome und Low Grade Gliome, 12%, und 1 Vaskulitis, 6%.

### Welche Pathologien waren bei weiblichen Patienten BALKENÜBERGREIFEND lokalisiert?

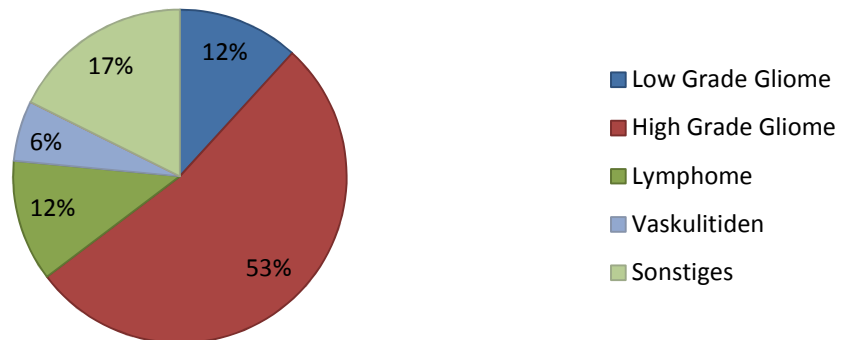


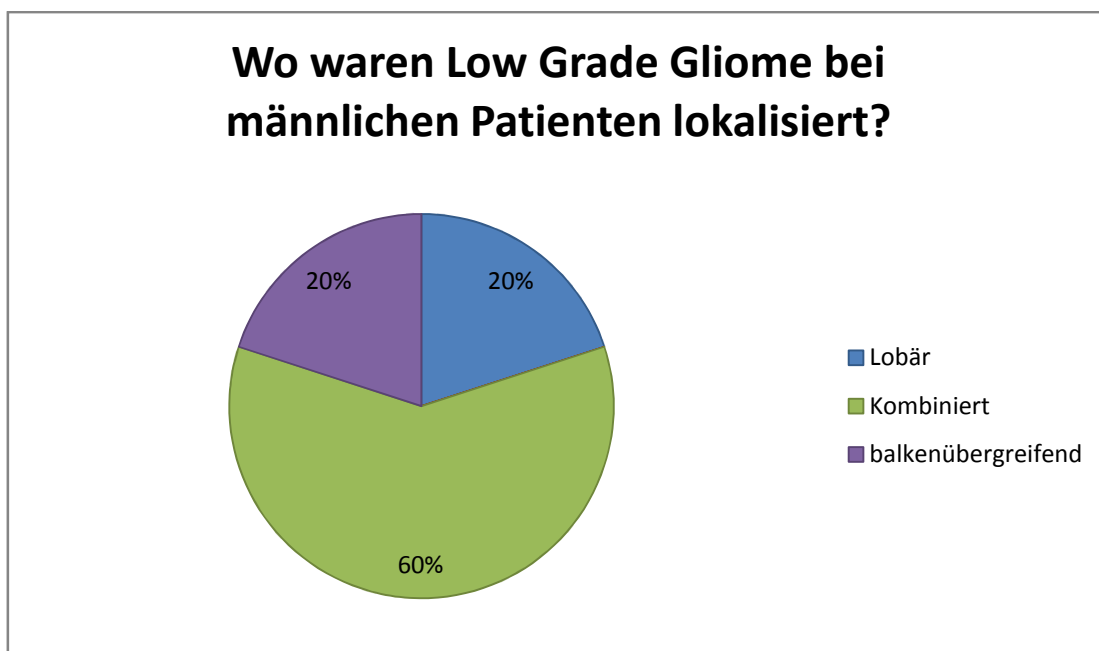
Abb. 18: Pathologien die bei weiblichen Patienten balkenübergreifend lokalisiert waren

Unter anderem wurden die drei häufigsten histopathologischen Diagnosen geschlechterspezifisch und im Hinblick auf ihre Lokalisation untersucht.

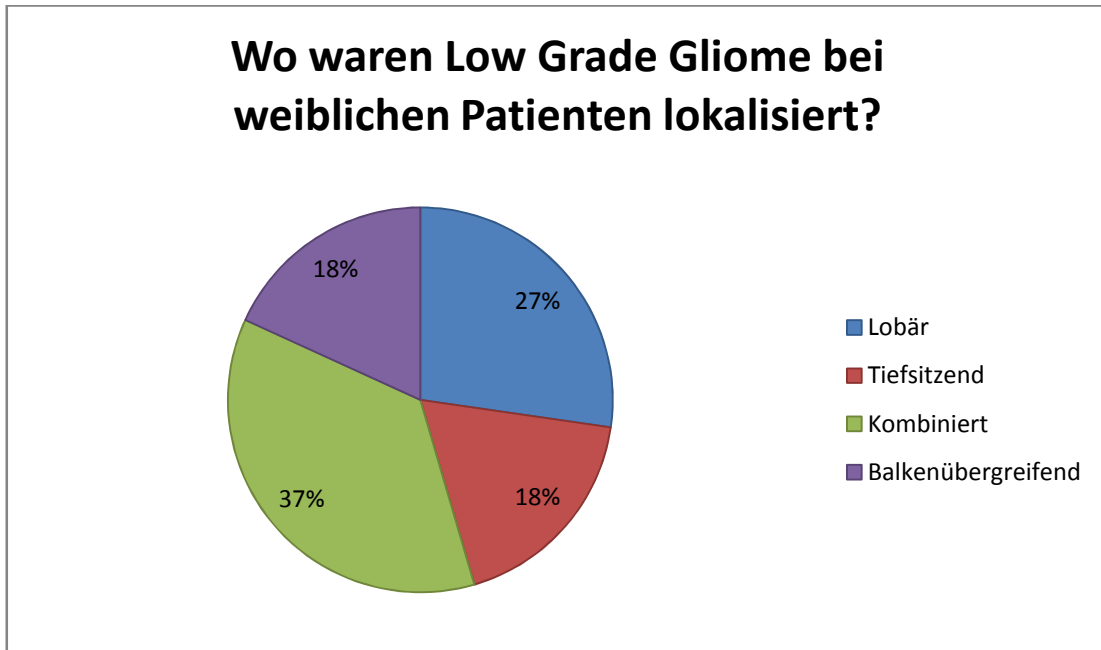
High Grade Gliome waren bei männlichen Patienten in 11% lobär, 29% tiefsitzend, 29% kombiniert und in 31% balkenübergreifend zu finden. Bei weiblichen Patienten wurden sie in 13% lobär, 28% tiefsitzend, 31% kombiniert und in den 28% balkenübergreifend diagnostiziert.

Lymphome wiederum waren bei männlichen Patienten in 17% lobär, 28% tiefsitzend, 50% kombiniert und in 5% balkenübergreifend zu finden. Bei Frauen wiederum traten sie in 8% lobär, 39% tiefsitzend, 38% kombiniert und in 15% balkenübergreifend auf.

Die Ergebnisse in Bezug auf die Lokalisation der Low Grade Gliome werden hier in Diagrammen gegenübergestellt.



**Abb. 19: Verteilung der Low Grade Gliome nach Lokalisationen bei männlichen Patienten**



**Abb. 20: Verteilung der Low Grade Gliome nach Lokalisationen bei weiblichen Patienten**

Wie in den *Abbildungen 19 und 20* ersichtlich wurde bei männlichen Patienten kein Low Grade Gliom alleinig tiefsitzend diagnostiziert. Zu 60% zeigten sie ein ausgedehntes Erscheinungsbild und waren somit kombiniert, also tiefsitzend und lobär zugleich lokalisiert. Bei weiblichen Patienten standen kombiniert - lokalisierte Low Grade Gliome für 37% der dortigen Läsionen.

### 2.3.3. ÜBEREINSTIMMUNG DER MR-VERDACHTSDIAGNOSE MIT DER HISTOPATHOLOGISCHEN DIAGNOSE

Eine Aufstellung der gesamten Ergebnisse zeigte dieses Bild:

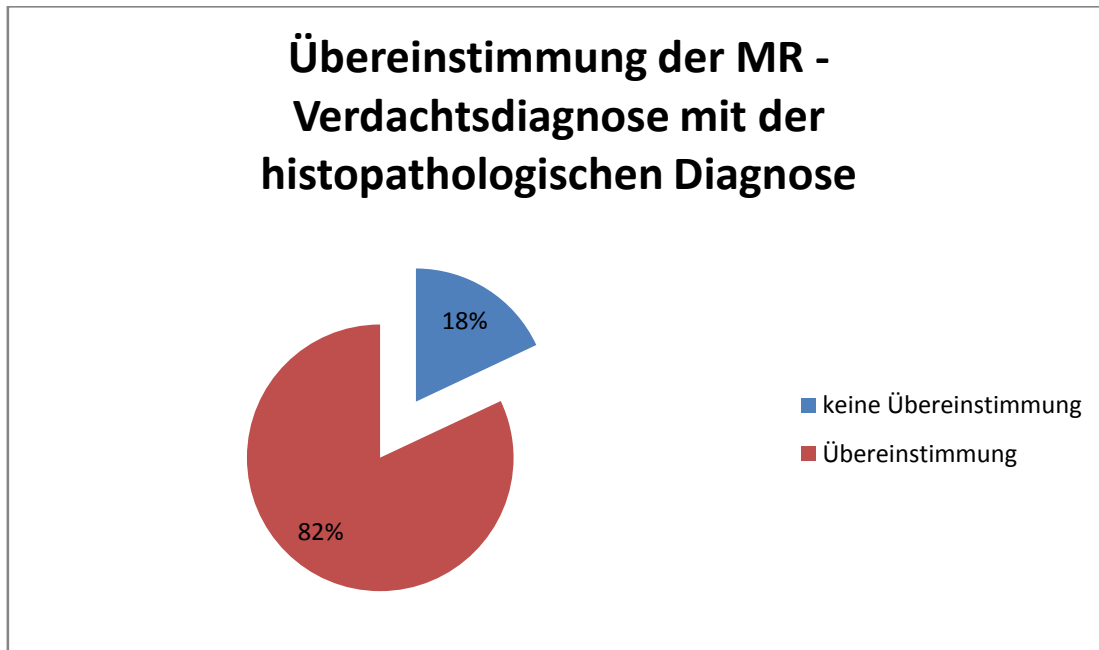


Abb. 21: relative Übereinstimmung der MR - Verdachtsdiagnose mit der histopathologischen Diagnose

Eine Übereinstimmung der präoperativen Diagnose des Radiologen bzw. der Radiologin mit der histopathologischen Diagnose, des mittels der stereotaktischen Biopsie gewonnenen Gewebes, zeigte sich in 82%, n=137, der Fälle. In 18%, n=31, der Fälle konnte keine Übereinstimmung der beiden Diagnosen erzielt werden.

Es wurden 11, und damit rund 14%, aller High Grade Gliome die zu finden waren radiologisch fehldiagnostiziert. Von einem anderen Blickpunkt aus gesehen, heißt das, dass High Grade Gliome in fast 7% der gesamten Fälle radiologisch nicht verifiziert werden konnten. Sie standen für 36% der Fehldiagnosen.

Jeweils dreimal wurden ein Lymphom, Metastasen und Sonstiges radiologisch diagnostiziert anstatt der niedrigdifferenzierten Gliome. Zweimal fand nach der Sicherung der histologischen Diagnose ein sogenanntes Upgrading eines Low Grade Glioms zu einem High Grade Gliom statt.

Ein Lymphom wurde radiologisch dreimal als Metastase und ebenso oft als High Grade Gliom radiologisch fehlinterpretiert. Damit wurden 6 der schlussendlich 31 diagnostizierten Lymphome, und damit 19%, mittels MR- Diagnostik nicht erfasst.

Jeweils einmal wurde ein Low Grade Gliom in der Bildgebung als Lymphom, sowie als Sonstiges diagnostiziert.

Des Weiteren wurde nach der MR- Verdachtsdiagnose eines High Grade Glioms, histopathologisch in einem Fall ein Low Grade Gliom festgestellt und in einem weiteren Fall Metastasen. Zweimal konnte ein radiologisch diagnostiziertes High Grade Gliom, histologisch nicht bestätigt werden und wurde in der heterogenen Gruppe der sonstigen Diagnosen eingeordnet.

Dreimal wurden im MR festgestellte Lymphome und zweimal Low Grade Gliome, nach Befundung durch den Pathologen ebenfalls nicht bestätigt und zu den sonstigen Diagnosen gezählt. Einmal wurde eine nach dem MR festgestellte Vaskulitis, im Nachhinein als Sonstiges diagnostiziert.

Eine Läsion, die in der Bildgebung radiologische Charakteristika eines Low Grade Glioms zeigte, wurde nach der stereotaktischen Biopsie als Vaskulitis diagnostiziert.

Zweimal wurde ein vergangener Infarkt diagnostiziert. In einem Fall wurde dabei im Rahmen der MR- Untersuchung eine nicht näher bezeichnete sonstige Diagnose als Verdachtsdiagnose angeführt. Der zweite Infarkt, der bereits in der Bildgebung als wahrscheinlichste Diagnose angeführt wurde, wurde aufgrund differentialdiagnostischer Abklärung biopsiert und histopathologisch bestätigt.

Von 73 High Grade Gliomen, die radiologisch vermutet wurden, konnten 66 als solche histologisch bestätigt werden. Somit stimmten 90% der präoperativ diagnostizierten High Grade Gliome mit dem histologischen Befund überein. Mit insgesamt 77 High Grade Gliomen unter 168 Diagnosen wurden demnach 66

bereits radiologisch richtig erkannt. 11 High Grade Gliome wären radiologisch nicht als solche erkannt worden.

Low Grade Gliome wurden in 23 Fällen radiologisch diagnostiziert und von diesen 18 histologisch bestätigt. Das entspricht einer Übereinstimmung von 78%. Von den insgesamt 21 diagnostizierten Low Grade Gliomen wurden 86% radiologisch bereits richtig diagnostiziert.

Lymphome wurden nach der Magnetresonanztomographie 32mal vermutet und konnten 25mal histologisch bestätigt werden. Somit stimmte die präoperative Diagnose mit der postoperativen Diagnose in 78% der Fälle überein. Insgesamt traten Lymphome 31mal auf und somit wurden 81% aller aufgetretenen Lymphome als solche präoperativ diagnostiziert.

Metastasen wurden 14mal in der Bildgebung vermutet. Von diesen wurden 8 als Metastasen histologisch bestätigt. Dies entsprach einer Übereinstimmung in 57% der Fälle. 89% der Metastasen, die insgesamt 9mal diagnostiziert wurden, wurden jedoch dadurch bereits radiologisch verifiziert.

Radiologisch wurde die heterogene Gruppe der sonstigen Diagnosen 16mal diagnostiziert. Von diesen wurden 69%, und damit 11, histologisch bestätigt. Insgesamt traten sonstige Diagnosen, wie bereits oben genannt, 19mal auf. 58% wurden davon präoperativ in der Bildgebung diagnostiziert.

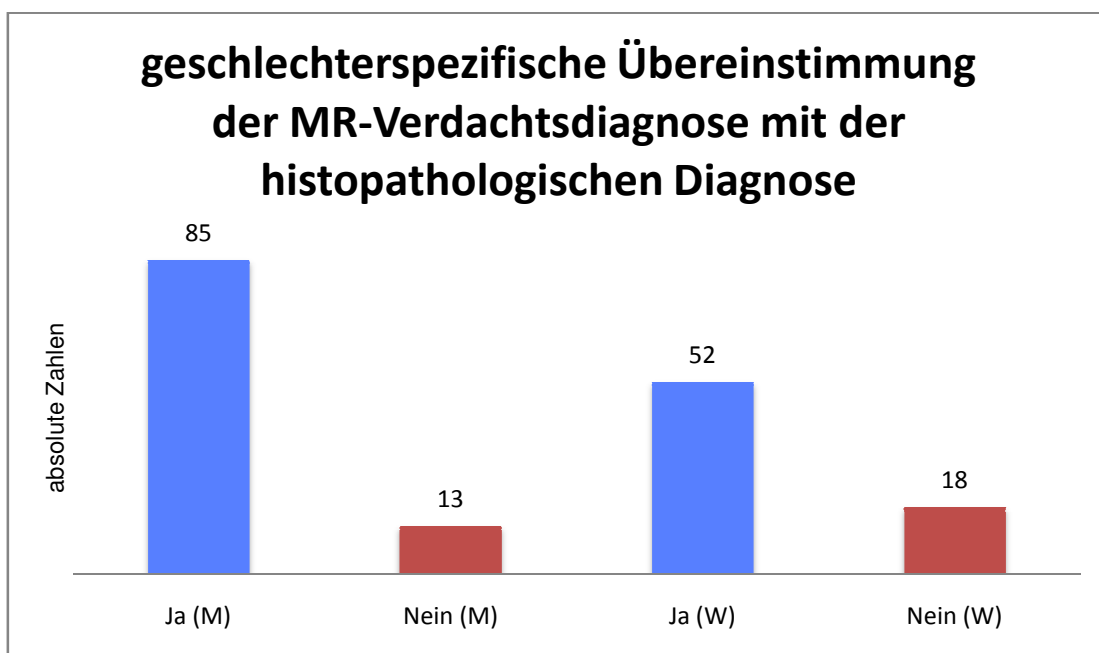
Eine Vaskulitis wurde in 6 Fällen radiologisch diagnostiziert. Von diesen wurden 84%, n=5, histologisch bestätigt. Insgesamt traten Vaskulitiden 6mal auf. Somit wurden wiederum 84% aller Vaskulitiden radiologisch richtig diagnostiziert.

Alle 3 Abszesse, die im Patientenkollektiv auftraten, wurden als solche bereits radiologisch diagnostiziert. Das entspricht einer Übereinstimmung der radiologischen Verdachtsdiagnose mit dem histologischen Befund von 100%.

Ein Infarkt wurde in einem Fall radiologisch vermutet und dann auch histologisch bestätigt. Das entspricht einer Übereinstimmung von 100% und 50% der insgesamt aufgetretenen Infarkte.

Den Lokalisationen entsprechend konnten 86% der balkenübergreifenden Läsionen bereits im MR richtig diagnostiziert werden. Des Weiteren 82% der Pathologien, die ein kombiniertes, 80%, die ein tiefsitzendes, und 77%, die ein lobäres Ausbreitungsmuster zeigten.

Von 21 balkenübergreifenden Läsionen, die im MR als High Grade Gliom diagnostiziert wurden, konnten 21 als solche bestätigt werden. Das entspricht einer Übereinstimmung von 100%. Des Weiteren wurden von 18 in der Bildgebung tiefsitzend diagnostizierten High Grade Gliomen, 18 und damit ebenfalls 100% histologisch bestätigt.



**Abb. 22: Übereinstimmung der MR - Verdachtsdiagnose mit der histopathologischen Diagnose in Bezug auf die Geschlechter M - männlich und W - weiblich**

Geschlechterspezifisch aufgeteilt zeigte sich bei Männern eine Übereinstimmung in 85 Fällen, 87%, und keine Übereinstimmung in 13 Fällen, 13%. Bei Frauen war eine Übereinstimmung der Verdachtsdiagnose mit der histologischen Diagnose in 52 Fällen, 74%, und keine Übereinstimmung in 18 Fällen, 26%, zu finden.

Mit 35%, n=11, der nicht übereinstimmenden Diagnosen, traten die häufigsten in der Altersgruppe 60 - 69 Jahre auf. Gefolgt wurden sie von 29%, n=9, in der

Gruppe der 50 - 59jährigen PatientInnen und 16%, n=5, in der Gruppe der 70 - 79jährigen PatientInnen. Im Verhältnis mit der Anzahl der durchgeführten Biopsien dieser Gruppen gesehen, bedeutete das keine Übereinstimmung in 22% der Fälle der 60 - 69jährigen, 21% der 50 - 59jährigen und 16% der 70 - 79jährigen.

Die 4 Fälle, in denen keine Übereinstimmung der prä- und postoperativen Diagnose in der Altersgruppe 40 - 49 Jahre auftrat, bedeuteten 22%. Der eine Fall in der Gruppe der 20 - 29 Jährigen stellte ebenso 11% dar, wie der eine Fall in der Gruppe 30 - 39 Jährigen. In den anderen Gruppen zeigten sich ausschließlich Übereinstimmungen.

Um die Stärke der Übereinstimmung in nur einem statistischen Maß anzugeben, wurde der Kappa - Koeffizient bestimmt. Nach Zusammenstellung der Daten ergab sich ein  $\kappa$  - Wert von 0,75.

#### 2.3.4. KOMPLIKATIONEN, MORBIDITÄT UND MORTALITÄT

Obwohl die stereotaktische Hirnbiopsie im Allgemeinen als komplikationsarme Methode angesehen werden kann, traten auch in dieser Studie Komplikationen in Folge der Eingriffe auf. Zusätzlich wurden bleibende postoperative Schäden beobachtet.

Im Rahmen der 168 durchgeführten Biopsien traten 19 Komplikationen, während und als Folge der Operation auf. Das ergab eine Komplikationsrate von 11%. In 89%, n=149, der stereotaktischen Biopsien zeigte sich ein komplikationsloser Verlauf.

<b>Komplikation</b>	<b>Anzahl</b>
Blutung	10
Ödem	3
Abszess	2
Wundheilungsstörung	4
<b>Gesamt:</b>	<b>19</b>

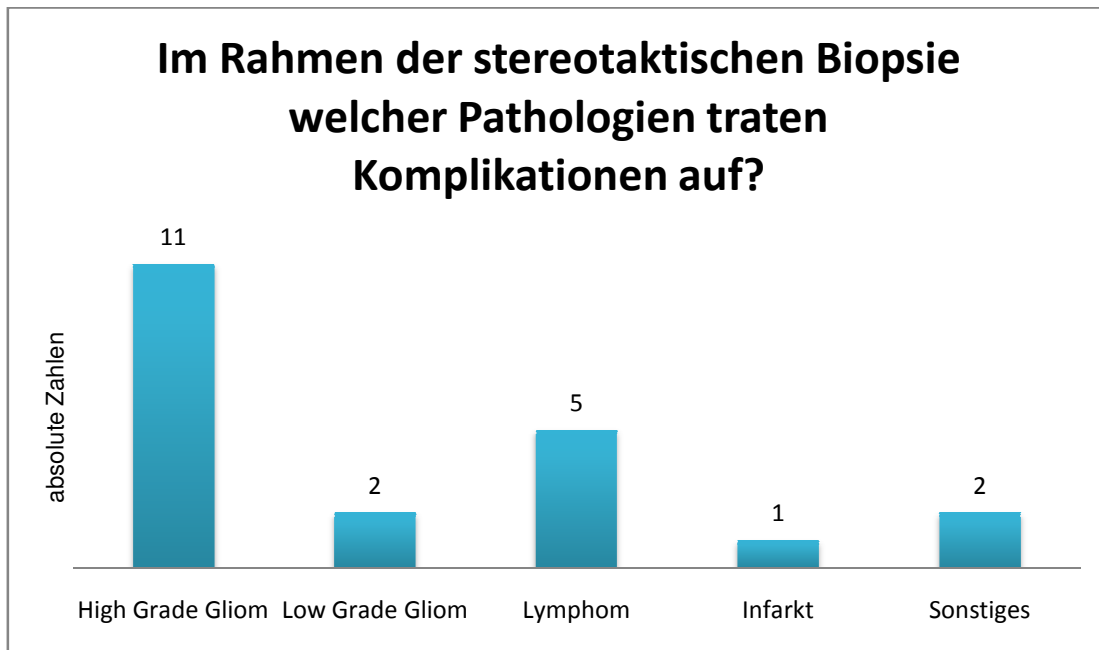
Tab. 6: Anzahl und Art der aufgetretenen Komplikationen

Mit 10 Blutungen während der Operation, oder im postoperativen Verlauf, standen diese für über 50% der unerwünschten Ereignisse. Sie traten damit bei 6% aller stereotaktischen Biopsien auf. In 7 der 10 Fälle, in denen es zu einer Blutung kam, war eine arterielle Hypertonie präoperativ diagnostiziert worden. Von diesen nahmen 3 PatientInnen zusätzlich Thrombo-ASS als Thrombozytenaggregationshemmer ein. Diese wurden jedoch präoperativ abgesetzt.

Bei 3 PatientInnen zeigte sich in Folge des Eingriffes ein zentrales Ödem und bei 2 Weiteren ein Abszess. In 4 Fällen wurde in der postoperativen Nachsorge eine Wundheilungsstörung beobachtet.

In einem besonderen Fall entwickelte sich nach der stereotaktischen Biopsie ein Hydrocephalus. Als direkte Komplikation der Biopsie wäre ein Hydrocephalus nur dann anzusehen, wenn es zuvor zu einer postoperativen Blutung kommt. Dies war jedoch bei diesem Patienten nicht der Fall. Der Hydrocephalus entwickelte sich mit großer Sicherheit als Folge des zentralen Lymphoms das diagnostiziert wurde.

Komplikationen während oder nach der Operation traten in 53%, n=10, im Rahmen der Biopsie eines High Grade Glioms auf. Darunter fanden sich 6 Blutungen, 3 Wundheilungsstörungen und 1 Ödem. 21% der Komplikationen, n=4, traten im Rahmen biopsierter Lymphome auf. Dabei handelte es sich um 2 Blutungen und 2 Ödeme. Nach Biopsie eines Low Grade Glioms wurde in einem Fall ein Abszess und in einem Fall eine Wundheilungsstörung beobachtet. Zwei Blutungen traten nach Eingriffen sonstiger Läsionen auf. Nach stereotaktischer Biopsie eines Infarktes entwickelte sich in einem Fall ein Abszess.



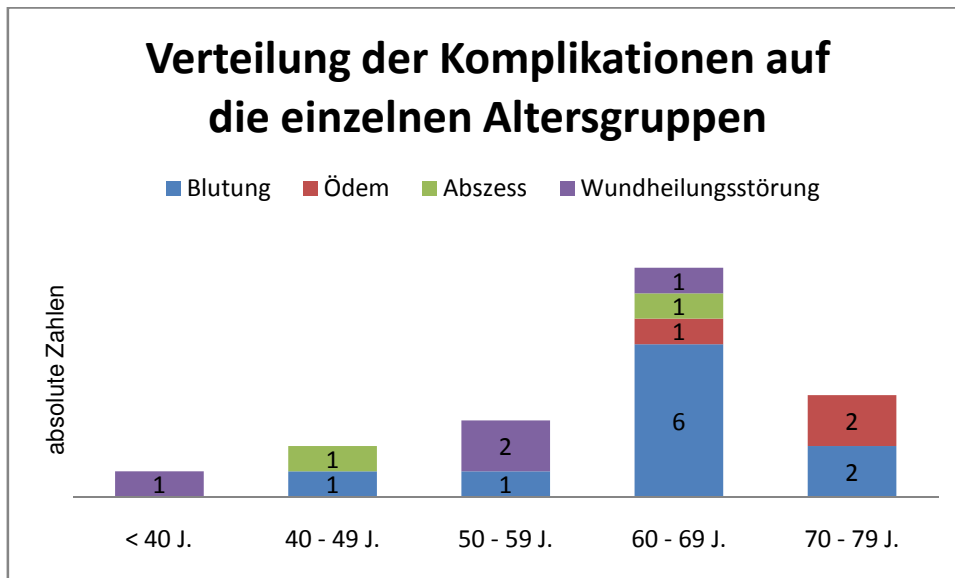
**Abb. 23: Verteilung der Komplikationen in Bezug auf die einzelnen Pathologien**

Nach Lokalisationen aufgeteilt, in denen biopsieassoziiert Komplikationen auftraten, zeigten sich in 6 Fällen Komplikationen im Rahmen der Biopsie balkenübergreifender Läsionen. Fünf Fälle zeigten sich unter Biopsie kombiniert lokalisierter Läsionen und jeweils 4 Fälle traten bei tiefsitzenden und lobär lokalisierten Pathologien auf.

Alleine 4 Blutungen ereigneten sich nach der Biopsie balkenübergreifender Prozesse. Jeweils 2 Blutungen nach Eingriffen an Läsionen der anderen drei Lokalisationen. Von den 3 Ödemen traten 2 bei Läsionen auf, die ein kombiniertes Ausbreitungsmuster zeigten.

14 der 19 Patienten und somit 74%, bei denen postoperativ Komplikationen auftraten, waren männliche Patienten. Fünf der Fälle waren Frauen. Bei den 14 Männern entwickelte sich in 9 Fällen, 64%, eine Blutung. Des Weiteren waren 2 Wundheilungsstörungen, 2 Abszesse und 1 Ödem zu finden. Im Rahmen der Biopsie der weiblichen Patienten traten 2 Wundheilungsstörungen, 2 Ödeme und 1 Blutung auf.

Insgesamt ergab sich eine Komplikationsrate für männliche Patienten, die sich einer stereotaktischen Biopsie unterzogen von 14% und für weibliche Patienten von 7%.



**Abb. 24: Verteilung der Komplikationen auf die einzelnen Altersgruppen**

Die häufigsten Komplikationen traten in einem Patientenalter zwischen 60 und 69 Jahren auf. In dieser Altersgruppe ereigneten sich 6 Blutungen, 1 Ödem, 1 Abszess und 1 Wundheilungsstörung. Der jüngste Patient mit einer Komplikation war eine 27 Jahre alte Frau, bei der eine Wundheilungsstörung beobachtet wurde. Die anderen Komplikationen traten in einem Patientenalter von 40 bis 79 Jahren auf.

Im Rahmen der 168 stereotaktischen Biopsien musste aufgrund einer intraoperativen Blutung in 4 Fällen eine Kraniotomie durchgeführt werden. Alle 4 Fälle waren männliche Patienten. In 3 dieser 4 Fälle wurde histopathologisch ein High Grade Gliom diagnostiziert. Der Eingriff endete für diese Patienten letal.

Die Gesamtmorbidität, also jene statistische Größe mit der angegeben wird für wie viele Fälle eine bleibende Zustandsverschlechterung mit eindeutigen Symptomen auftrat, belief sich auf 4,8%.

Dabei handelte es sich um 8 der 168 Fälle. Bei 5 PatientInnen trat unmittelbar nach der Operation oder in den ersten postoperativen Tagen eine Aphasie auf und bei 3 PatientInnen eine Hemiparese. Das heißt, dass bei 12 PatientInnen, bei denen im Rahmen der stereotaktischen Biopsie Komplikationen aufgetreten sind, keine langfristigen Symptome auftraten.

<b>Geschl.</b>	<b>Alter</b>	<b>histopathologische Diagnose</b>	<b>Lokalisation</b>	<b>Komplikation</b>	<b>Symptome</b>
W	27	Low Grade Gliom	Lobär	Wundheilungsstörung	Aphasie
M	60	Lymphom	Tiefsitzend	Ödem	Hemiparese
M	61	High Grade Gliom	Kombiniert	Blutung	Aphasie
M	67	High Grade Gliom	Balkenübergreifend	Blutung	Aphasie
M	67	Lymphom	Tiefsitzend	Nein	Hemiparese
M	71	Lymphom	Balkenübergreifend	Blutung	Aphasie
W	74	High Grade Gliom	Balkenübergreifend	Blutung	Aphasie
W	78	High Grade Gliom	Kombiniert	Ödem	Hemiparese

**Tab. 7: Liste der PatientInnen, bei denen bleibenden Zustandsverschlechterungen und Symptomen verzeichnet wurden**

In der tabellarischen Auflistung dieser 8 PatientInnen zeigte sich, dass es sich hauptsächlich um Personen im Alter zwischen 60 und 78 Jahren handelte. Vor allem die Biopsie von High Grade Gliomen, mit genau der Hälfte der Fälle, führte zu bleibenden Symptomen. 38% fielen auf biopsierte Lymphome zurück. Zu erkennen war, dass peri- und postoperative Blutungen in allen 4 Fällen zu Aphasien führten. Neu aufgetretene Hemiparesen waren in 2 von 3 Fällen mit Ödemen vergesellschaftet. Für einen Patienten blieb die Ursache der postoperativ aufgetretenen Hemiparese unklar, da keine biopsieassoziierte Komplikation zu beobachten war.

Insgesamt endeten 6 Fälle peri- bzw. postoperativ letal. Bei 5 dieser Patienten traten Blutungen auf, von denen in einem Fall auch von einer Aphasie berichtet wurde. Wie bereits genannt, musste in 3 dieser 6 Fälle eine Kraniotomie gemacht

werden, die den letalen Verlauf jedoch nicht aufhalten konnte. Insgesamt wurde bei 4 der 168 PatientInnen eine Kraniotomie durchgeführt.

In 4 der 6 Fälle, die letal endeten wurde ein High Grade Gliom diagnostiziert. In jeweils einem Fall handelte es sich um die Biopsie eines Lymphoms sowie von Metastasen.

Somit wurde eine Gesamtmortalität von 3,5% ermittelt.

## 2.4. Diskussion:

### 2.4.1. ÜBEREINSTIMMUNG DER MR-VERDACHTSDIAGNOSE MIT DER HISTOPATHOLOGISCHEN DIAGNOSE

Um eine Antwort auf die Fragestellung *Ist die stereotaktische Biopsie durch die alleinige MR- Diagnose obsolet?* zu bekommen, wurde die Übereinstimmung der MR - Verdachtsdiagnose mit der histopathologischen Diagnose untersucht.

Das Ergebnis dieser retrospektiv geplanten Studie der Universitätsklinik für Neurochirurgie Graz zeigte eine Übereinstimmung der radiologischen Verdachtsdiagnose mit der histologischen Diagnose in 82% der Fälle. In 18% der 168 Fälle konnte keine Übereinstimmung erzielt werden. Absolut gesehen heißt das, dass bereits nach der bildgebenden Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie für 137 PatientInnen die richtige Diagnose festgestanden wär. Wäre für das Festlegen der therapeutische Maßnahmen ausschließlich die radiologische Diagnose herangezogen worden, hätte die Diagnose für 31 PatientInnen revidiert und das therapeutische Prozedere angepasst werden müssen.

In *Tabelle 8* wurden vergleichbare Studien und deren Ergebnisse aus den Jahren 1995 - 2008 angeführt.

Studien	Anzahl an PatientInnen	Anzahl der Fälle ohne Übereinstimmung	%
Hagen, 1995 (7)	67	10	15
Vaquero, 2000 (8)	180	23	13
Stranjalis, 2003 (2)	69	9	13
Kim, 2003 (5)	300	148	49
Callovini, 2008 (6)	174	31	18
<b>Total</b>	<b>790</b>	<b>221</b>	<b>28</b>
Aktuelle Studie	168	31	18

**Tab. 8: Studienvergleich im Hinblick auf Nichtübereinstimmung der radiologischen mit der histopathologischen Diagnose**

Hagen et al. bestimmten in einer prospektiven Studie die Treffsicherheit der neuroradiologischen Diagnosen bei Hirntumoren und unklaren zerebralen Prozessen in Korrelation mit dem histologischen Befund. In dieser Studie wurden 173 PatientInnen einbezogen, wobei nur an 67 PatientInnen eine stereotaktische Biopsie zur Gewinnung einer Gewebeprobe durchgeführt wurde. Unter diesen zeigte sich in 10 Fällen, 15%, keine Übereinstimmung der radiologischen mit der neuropathologischen Diagnose. Im Unterschied zur aktuellen Studie war in gewissen Fällen eine alternative, gleichwertige Differentialdiagnose erlaubt. So zeigte sich in 66%, n=44, der Fälle eine eindeutige Übereinstimmung und in 19%, n=13, eine bedingte Übereinstimmung. Des Weiteren wurden für die neuroradiologische Diagnose nicht nur MR- Bilder herangezogen. Von den RadiologInnen wurden insgesamt 156 computertomographische, 139 kernspintomographische und 85 angiographische Untersuchungen zur Erstellung einer Verdachtsdiagnose herangezogen. (7)

Vaquero et al. zogen in ihrer Studie *Stereotactic biopsy for brain tumors: is it always necessary?* im Unterschied zur vorliegenden Studie zur präoperativen Verdachtsdiagnose Geschlecht, Alter, Symptomatik, Krankheitsverlauf, analytische Daten und Bildgebung heran. Alle 200 PatientInnen, 134 Männer und 66 Frauen, unterzogen sich einem CT- Scan und davon 71, 35%, zusätzlich ein

MRI zur Erstellung einer neuroradiologischen Verdachtsdiagnose. In 20 Fällen konnte keine eindeutige radiologische Diagnose gestellt werden und somit ergab sich ein Patientenkollektiv von 180 PatientInnen. Von diesen 180 PatientInnen wurde die Verdachtsdiagnose in 157 Fällen nach der stereotaktischen Biopsie histologisch bestätigt. Dies ergab eine Übereinstimmung in 87% der Fälle. Für die wichtigsten histologischen Läsionen ergab sich für High Grade Gliome eine Übereinstimmung in 85%, Low Grade Gliome in 94%, Lymphome in 80%, Metastasen in 86% und Abszesse in 100% der Fälle. Genannt wurde jedoch auch, dass die Verlässlichkeit der stereotaktischen Biopsie eine korrekte Diagnose von Hirntumoren zu stellen, in ihrer Studie nur bei 83% lag. (8)

Stranjalis et al. führten eine retrospektive Studie durch, in der Daten von 69 PatientInnen untersucht wurden. Dabei handelte es sich um 42 Männer und 27 Frauen. In 2 Fällen wurde eine Abszess/Zysten - Aspiration durchgeführt und in 67 Fällen eine stereotaktische Biopsie. Von allen PatientInnen lagen präoperativ CT- und MR- Ergebnisse vor, anhand welcher die präoperative Diagnose der tiefsitzenden Läsionen festgelegt wurde. Die histopathologische Diagnose stimmte in 60 Fällen, 87%, überein und in 9 Fällen, 13%, nicht. Zusätzlich wurde angegeben, dass eine definitive histologische Diagnose nur bei 53 von 67, 79%, der soliden Läsionen und bei den beiden Aspirationen erstellt werden konnte. (2)

Eine ähnliche Studie mit dem Titel *Stereotactic biopsy for intracranial lesions: reliability and its impact on the planning of treatment* führten Kim et al. 2003 durch. Von 300 PatientInnen, 180 Männer und 120 Frauen, wurde mittels Klinik, Labor und Bildgebung präoperativ eine Verdachtsdiagnose erstellt. Die radiologische Diagnose wurde von 2 Neuroradiologen auf Basis der CT, MR und Angiographie - Bilder aufgestellt. Die histologische Diagnose nach stereotaktischer Biopsie unterschied sich von der präoperativen Diagnose in 148 Fällen, das entsprach 49%. Wobei erwähnt wurde, dass eine definitive histologische Diagnose bei 275 PatientInnen, 92%, möglich war. Aufgrund der Nichtübereinstimmung der präoperativen klinischen Diagnose und der histologischen Diagnose, wurde in dieser Studie das therapeutische Prozedere für 81 PatientInnen, 27%, angepasst und verändert. (8)

Callovini et al. untersuchten in ihrer Studie die Übereinstimmung der MR-Verdachtsdiagnose mit der histologischen Diagnose für supratentorielle Gliome. Präoperativ wurde von 174 PatientInnen ein MRI gemacht und anschließend die PatientInnen in 2 Gruppen eingeteilt. Demnach wurden radiologisch 107 High Grade Gliome und 67 Low Grade Gliome diagnostiziert. Von den 107 High Grade Gliomen konnten 93, 87%, histologisch bestätigt werden, in 11 Fällen, 10%, fand sich keine Übereinstimmung und 3 Fälle, 3%, führten histologisch zu keiner eindeutigen Diagnose. Für die Low Grade Gliome fand sich eine Übereinstimmung in 42 Fällen, 63%, keine Übereinstimmung in 20 Fällen, 30%, und in 5 Fällen, 7%, keine endgültige Diagnose. Insgesamt konnte so eine Übereinstimmung in 78% der Fälle, n=135, erreicht werden. Eine histologische Diagnose auf Basis der stereotaktischen Biopsie war in 95% der Fälle möglich. (6)

Des Weiteren führte Callovini in seiner Studie eine Zusammenstellung sämtlicher Studien von 1983 bis 2005 an, die ähnliche Fragestellungen behandelten.

Definitions	No. cases	%	No. patients	Series
discordant	10	50	20	Kondziolka, 1983 [15]
no tumors at all	164	17	904	Mundinger, 1985 [19]
neoplastic lesions excluded	164	13.3	1236	Ostertag, 1988 [20]
diagnostically discordant	12	12	100	Friedman, 1989 [21]
leading to wrong diagnosis	19	19	100	Arbit, 1994 [22]
incorrect	10	15	67	Hagen, 1995 [23]
modified presumptive diagnosis	8	4	200	Vaquero, 2000 [4]
not coincident	9	13	67	Stranjals, 2003 [3]
changing strategies	81	27	300	Kim, 2003 [9]
not coincident	30	17	174	Present series, 2005
total	506	16	3166	

**Tab. 9: Review an vergleichbaren Studienvon Callovini et al.**

Diesem Review zufolge konnte in 506 von 3166 Fällen, 16%, keine Übereinstimmung der radiologischen Verdachtsdiagnose mit der histologischen Diagnose beobachtet werden (6). Wobei einige Zahlen bzw. Methoden diese Ergebnisse hier zu präsentieren kritisch zu hinterfragen sind. Die meisten dieser Studien lassen sich wie zuvor angeführt nur selten direkt vergleichen, da Unterschiede in der Methodik der Studien zu beobachten sind. So kann eine Divergenz dieser angeführten Tabelle mit der zuvor zusammengestellten Tabelle sowohl in der Anzahl der Fälle, als auch in der Anzahl der PatientInnen

beobachtet werden. Weitere Studien, die häufig erwähnt werden, sind die von Alesch et al., Friedman et al. und Lunsford und Martinez. Alesch et al. fanden bei 181 PatientInnen eine Übereinstimmung in 54% der Fälle, in 24% eine Übereinstimmung einer Differentialdiagnose und in 22% keine Übereinstimmung (56). Friedman et al. analysierten retrospektiv 100 Fälle und fanden die korrekte histologische Diagnose in 13% der Fälle nicht in den präoperativen Befunden (4, 7). Lunsford und Martinez berichteten in ihrer Studie von 26% in denen keine Übereinstimmung der Diagnosen gefunden werden konnte (57). Verglichen mit diesen Studien zeigt sich die aktuelle Studie mit einer Übereinstimmungsrate der beiden Diagnosen in 82% den angeführten Studien deutlich überlegen.

Wie aus den *Tabellen 8 und 10* ersichtlich ergab sich insgesamt für die 5 Studien eine Übereinstimmung in 69% der Fälle und keine Übereinstimmung in 28% der Fälle. Die restlichen 3% stehen für Fälle, in denen keine eindeutige histologische Diagnose erstellt werden konnte.

<b>Studien</b>	<b>Anzahl an PatientInnen</b>	<b>Anzahl der Fälle mit Übereinstimmung</b>	<b>%</b>
Hagen, 1995 (7)	67	44	66
Vaquero, 2000 (8)	180	157	87
Stranjalis, 2003 (2)	69	60	87
Kim, 2003 (5)	300	152	51
Callovini, 2008 (6)	174	135	78
<b>Total</b>	<b>790</b>	<b>548</b>	<b>69</b>
Aktuelle Studie	168	137	82

**Tab. 10: Studienvergleich im Hinblick auf Übereinstimmung der radiologischen mit der histopathologischen Diagnose**

Um die Stärke der Übereinstimmung in nur einem statistischen Maß anzugeben, wurde für diese Studie wie bereits in den Ergebnissen angeführt der Kappa - Koeffizient bestimmt. Dieser konnte mit einem  $\kappa$  - Wert von 0,75 angegeben werden. In Bezug auf Richtwerte der Interpretation des Kappa - Koeffizienten nach Altman, ließ sich diesem Wert eine gute Stärke der Übereinstimmung und somit die zweithöchste Kategorie zuordnen (58).

Im letzten Kapitel wurde angeführt, dass die häufigsten nicht übereinstimmenden Diagnosen mit 35%, n=11, in der Altersgruppe 60 - 69 Jahre auftraten. Gefolgt wurden sie von 29%, n=9, in der Gruppe der 50 - 59jährigen PatientInnen und 16%, n=5, in der Gruppe der 70 - 79jährigen PatientInnen. Diese drei Altersgruppen waren in derselben Reihenfolge jedoch auch jene Gruppen, in denen die meisten stereotaktischen Biopsien durchgeführt wurden.

Aufgeteilt auf beide Geschlechter ergab sich für Männer eine Übereinstimmungsrate der Diagnosen in 87% und für Frauen in 74% der Fälle. Absolut gesehen wurden in der Gruppe der Frauen mit 18 Fällen Läsionen radiologisch häufiger fehldiagnostiziert als bei den Männern. Dort wurden 13 Pathologien präoperativ falsch diagnostiziert.

Genauer betrachtet wurden bei Frauen 8 High Grade Gliome radiologisch als solche nicht erfasst. Diese machten 44% der Fehldiagnosen des weiblichen Patientenkollektivs aus. Des Weiteren 5 sonstige Diagnosen, 28%, 3 Low Grade Gliome, 17%, und 2 Lymphome, 11%.

Im Vergleich zum männlichen Patientenkollektiv erwiesen sich die radiologisch nicht erkannten High Grade Gliome als auffällig. Dort reihten sich High Grade Gliome mit 23% der radiologischen Fehldiagnosen sogar an zweiter Stelle hinter den Lymphomen ein, die 30% ausmachten. Sonstige Diagnosen, die radiologisch nicht erkannt wurden, standen ebenfalls für 23% der Fehldiagnosen. Dahinter wurden Infarkte, Vaskulitiden sowie Metastasen mit jeweils 8% präoperativ nicht erkannt. So verhielten sich die Läsionen, die radiologisch fehldiagnostiziert wurden, nicht nur in der relativen Häufigkeit bei Männer anders, sondern mit Metastasen, Vaskulitiden und Infarkte fanden sich demnach auch andere

Pathologien als bei Frauen. Absolut gesehen erwiesen sich besonders die Zahlen der männlichen Patienten mit 4 Lymphomen, 3 High Grade Gliomen, 3 sonstige Diagnosen, sowie einem Infarkt, Vaskulitis und Metastasen jedoch als zu gering um Rückschlüsse daraus zu ziehen.

Auf das gesamte Patientenkollektiv gesehen standen die 11 High Grade Gliome für 36% der 31 radiologisch falsch diagnostizierten Läsionen. Low Grade Gliome machten 10%, Lymphome 19%, Sonstiges 26%, Infarkte, Metastasen sowie Vaskulitiden 3% aus.

In einem Fall wurde radiologisch ein High Grade Gliom vermutet, postoperativ jedoch ein Low Grade Gliom histologisch diagnostiziert. Die Korrektheit dieser Diagnose ist davon abhängig, in wie weit im Rahmen der stereotaktischen Biopsie die aussagekräftigste Zone der Läsion getroffen wurde. Wobei Studien zufolge die Zielgenauigkeit der stereotaktischen Biopsie mit 90% bis über 95% anzugeben ist (4, 8, 42). In diesem besonderen Fall zeigte das Low Grade Gliom trotz gesicherter histopathologischer Diagnose in weiterer Folge eine Größenprogredienz, sodass mit einer Chemotherapie gestartet wurde. In 2 Fällen erfolgte postoperativ ein Änderung der Diagnose von Low Grade Gliom zu High Grade Gliom.

Wie bereits im Kapitel der Ergebnisse angeführt, konnte im Hinblick auf die Fragestellung ob sich ein Muster erkennen lässt, welche Läsionen häufig radiologisch verwechselt wurden, keine Auffälligkeiten beobachtet werden. Jeweils dreimal wurden High Grade Gliome in der Bildgebung als Metastasen, Lymphom oder Sonstiges diagnostiziert. Dreimal zeigten Lymphome im MRI ein Muster, das zur Verdachtsdiagnose High Grade Gliom bzw. Metastasen führte. Dreimal wurden zudem Lymphome radiologisch vermutet, die sich folglich als sonstige Diagnosen herausstellten. Alle anderen Kombinationen, in denen die MR-Verdachtsdiagnose mit der histologische Diagnose nicht übereinstimmte, kamen zweimal oder einmal vor und zeigten somit ebenfalls keine Signifikanz.

Für High Grade Gliome konnte die Übereinstimmung der radiologischen Verdachtsdiagnose mit der histologischen Diagnose mit 90% angegeben werden. 66 der 73 präoperativ vermuteten High Grade Gliome wurden richtig erkannt, was

für eine hohe diagnostische Sicherheit steht. Insgesamt wurden hingegen 11 High Grade Gliome nicht erkannt, die mit 35% für über ein Drittel der radiologischen Fehldiagnosen standen.

Wie bereits genannt, konnte im Vergleich dazu Callovini et al. in ihrer Studie für High Grade Gliome eine Übereinstimmung in 87% der Fälle erreichen und keine Übereinstimmung in 10% finden. Für Low Grade Gliome wurde eine Übereinstimmung in 63% der Fälle beobachtet und keine Übereinstimmung in 30%. (6)

Vaquero et al. berichteten, ebenfalls bereits genannt, von einer Übereinstimmung für High Grade Gliome in 85% und für Low Grade Gliome in 94% (8). Die Übereinstimmungswahrscheinlichkeit der Low Grade Gliome der aktuellen Studie stand mit 18 aus 23 bei 78%. Bei insgesamt 21 diagnostizierten Low Grade Gliomen wurden demnach bereits 86% vor der stereotaktischen Biopsie richtig erkannt.

Ebenfalls eine hohe Übereinstimmung mit 78% trat in der Diagnostik der Lymphome auf. Insgesamt wurden in der Bildgebung 81% der im gesamten Patientenkollektiv aufgetretenen Lymphome diagnostiziert. Die radiologische Verdachtsdiagnose Metastasen stimmte nur in 57% mit der Histologie überein. Jedoch wurden 89% der Metastasen bereits präoperativ als solche erkannt.

Im Vergleich dazu schrieben Vaquero et al. von einer vergleichbaren Übereinstimmung bei Lymphome von 80%. Für die Diagnostik von Metastasen konnte mit 86% eine bedeutend höhere Wahrscheinlichkeit erzielt werden. Im Unterschied zu dieser Studie mit 9 Fällen kamen Metastasen mit insgesamt 24 Fällen dort auch wesentlich häufiger vor. (8)

Die heterogene Gruppe Sonstiges in der verschiedenste Diagnosen zusammengefasst wurden, die nicht in die anderen einzureihen waren, wurden histologisch in 69% der Fälle bestätigt. Insgesamt wurden diese jedoch mit 58% nur in knapp über der Hälfte der Fälle bereits radiologisch richtig diagnostiziert.

Von den 6 radiologisch diagnostizierten Vaskulitiden wurden schlussendlich 5 und damit 84% histologisch bestätigt. Noch höher erwies sich die Übereinstimmung für

Abszesse. Alle 3 Abszesse, die unter den 168 Patienten auftraten, wurden bereits radiologisch richtig diagnostiziert. Dies führte ähnlich wie bei Vaquero et al., wo 6 von 6 erkannt wurden, zu einer 100% Übereinstimmung dieser Läsionen (8). Ein Infarkt wurde in einem Fall präoperativ vermutet und dann auch histologisch bestätigt. Insgesamt traten Infarkte zweimal auf und somit wurden 50% bereits radiologisch richtig diagnostiziert.

Den Lokalisationen entsprechend konnten 86% der balkenübergreifenden Läsionen bereits im MR richtig diagnostiziert werden. Auch die anderen Lokalisationen divergierten nicht weit von dieser Übereinstimmungsrate der radiologischen mit der histologischen Diagnose. Für Läsionen, die ein kombiniertes Ausbreitungsmuster zeigten, stimmte die radiologische Verdachtsdiagnose mit der histologischen Diagnose in 82% überein. Für tiefsitzende Pathologien stimmten diese in 80% und für lobär lokalisierte in 77% überein.

Hervorzuheben ist, dass von 21 balkenübergreifenden Läsionen die im MR als High Grade Gliom diagnostiziert wurden, 21 als solche bestätigt werden konnten. Das entsprach einer relativen Übereinstimmung von 100%. Ebenfalls eine 100%ige Übereinstimmung war für High Grade Gliome, die tiefsitzenden lokalisiert waren, zu finden. Dort konnten alle 18 High Grade Gliome, die in der Bildgebung diagnostiziert wurden, histologisch bestätigt werden. Auch die radiologische Verdachtsdiagnose lobär lokalisierter High Grade Gliome konnte in 88% der Fälle, 7 von 8, bestätigt werden.

Ähnliche Zahlen lieferte die Betrachtung der Lymphome, die ein kombiniertes Muster zeigten. Dort wurden von 11 in der Bildgebung vermuteten Lymphomen, 10 und damit 91% histologisch bestätigt.

Alle anderen Pathologien traten in den einzelnen Lokalisationen zu selten auf um darüber Aussagen zu treffen.

## 2.4.2. ALLGEMEINE & HISTOPATHOLOGISCHE ERGEBNISSE

In diesem Kapitel werden allgemeine und histopathologische Ergebnisse aus vorherigen Kapiteln aufgegriffen und diskutiert.

Die Altersspanne der 168 PatientInnen von 15 bis 84 Jahren zeigte sich umfangreicher als in anderen Studien berichtet. Wie bereits erwähnt, befand sich der Gipfel an durchgeführten stereotaktischen Biopsien in einem Patientenalter zwischen 60 und 70 Jahren. Dies entspricht in gleicher Weise dem epidemiologischen Gipfel für High Grade Gliome und primäre ZNS - Lymphome. Ab einem Alter von 80 Jahren wurden nur noch wenige PatientInnen biopsiert.

Die pädiatrischen PatientInnen wiesen mit einem Abszess, einem High Grade Gliom und einem Low Grade Gliom, drei unterschiedliche histopathologische Diagnosen auf. Wobei besonders das High Grade Gliom als untypisch für dieses Alter zu erachten ist. Bei den 5 PatientInnen, die zum Operationstermin über 80 Jahre waren, wurden hingegen zu 100% High Grade Gliome diagnostiziert.

Verglichen mit anderen Studien zeigten sich Unterschiede in der Verteilung der histopathologischen Diagnosen.

<b>histopathologische Diagnose</b>	<b>Vaquero n = 180 (8)</b>	<b>Hagen n = 67 (7)</b>	<b>Aktuell n = 168</b>
High Grade Gliom	50% / 90	52% / 35	46% / 77
Low Grade Gliom	20% / 36	13% / 9	13% / 21
Lymphom	5% / 8	4% / 3	18% / 31
Metastasen	13% / 24	11% / 7	5% / 9
Abszess	3% / 6	/	2% / 3
Vaskulitis	/	2% / 1	4% / 6
Infarkt	/	/	1% / 2
Sonstiges	9% / 16	18% / 12	11% / 19

**Tab. 11: gesamten histopathologische Ergebnisse verglichen mit Ergebnisse von Vaquero und Hagen et al.**

Die Zahl der diagnostizierten High Grade Gliome im gesamten Patientenkollektiv zeigte relativ gesehen ähnliche Verhältnisse für alle 3 Studien. Ein größerer Unterschied wurde im Vorkommen der Low Grade Gliome ersichtlich. Besonders Vaquero et al. mit 20% unterscheidet sich von Hagen et al. und der aktuellen Studie die beide 13% Low Grade Gliome präsentierten.

Die größte Divergenz bestand hingegen in der Anzahl der histologisch diagnostizierten Lymphome. Mit 4% bzw. 5% beschrieben Vaquero und Hagen ähnliche Zahlen. Diese stehen jedoch ganz im Gegensatz zu der vorliegenden Studie, in der Lymphome mit 18% Vorkommen die zweitgrößte Gruppe bildeten. Kim et al. berichteten von 37 zentralen Lymphomen unter den 300 Patienten und somit 12% (5). In der Studie von Stranjalis et al. schien in der Auflistung aller 69 Patienten kein diagnostiziertes Lymphom auf (2).

Die Frage, weshalb gerade an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz besonders viele ZNS - Lymphome diagnostiziert wurden, bleibt weiterhin zu hinterfragen.

Als verschieden erwies sich auch die Anzahl der diagnostizierten Metastasen, die in den Studien von Vaquero und Hagen mit 13% bzw. 11% größere Gruppen bildeten als die 5% in der aktuellen Studie. In der Gruppe der sonstigen Diagnosen war kein wesentlicher Unterschied zu erkennen. Alle anderen Läsionen wurden selten bis gar nicht diagnostiziert.

<b>Lokalisation</b>	<b>Kim n = 300 (5)</b>	<b>Aktuell n = 169</b>
Lobär	38% - 114	19% - 31
Tiefsitzend	30% - 91	24% - 41
Kombiniert	29% - 87	36% - 61
Balkenübergreifend	3% - 8	21% - 35

**Tab. 12: Verteilung der Lokalisationen der gesamten Läsionen im Vergleich mit den Ergebnissen von Kim et al.**

In diesen Tabellen wurden die gesamten Läsionen aufgeteilt auf ihre Lokalisationen, mit der Studie von Kim et al. verglichen. Besonders deutlich erwies sich der Unterschied in den Ergebnissen für intrakranielle Prozesse, die ein balkenübergreifendes Ausbreitungsmuster zeigten. Kim et al. berichteten von nur 3% an Läsionen, die balkenübergreifend zu finden waren. Im Unterschied dazu wurden in der aktuellen Studie 21% der Läsionen in dieser Lokalisation diagnostiziert. Eine lobäre Lokalisation zeigten in der in der Studie von Kim 38% der Pathologien. In der vorliegenden Studie hingegen nur 18%. (5)

In der Analyse der geschlechterspezifischen Ergebnisse der aktuellen Studie ließen sich zwischen den beiden Geschlechtern keine großen Unterschiede feststellen. Für Läsionen, die kombiniert und demnach lobär und tiefsitzend zugleich zu finden waren, stimmte die relative Häufigkeiten mit 36% bzw. 37% fast überein.

<b>Lokalisation</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
Lobär	20%	16%
Tiefsitzend	26%	23%
Kombiniert	36%	37%
Balkenübergreifend	18%	24%

**Tab. 13: Verteilung und Vergleich der Lokalisationen für männliche und weibliche Patienten der aktuellen Studie**

Ähnliche Ergebnisse lieferte unter anderem der Vergleich mit den Ergebnissen von Kim et al. über die Frage *Wie viele Läsionen neoplastischer und nicht-neoplastischer Ätiologie waren?* Der relative Anteil der neoplastischen Läsionen in der Studie von Kim et al. lag bei 88%, n=243, und somit 12%, n=32, nicht-neoplastischer Pathologien (5). Die Ergebnisse der aktuellen Studie lieferten 82%, n=138, neoplastische und 18%, n=30, nicht-neoplastische Läsionen.

In der Analyse der einzelnen Pathologien war zu erkennen, dass 87% der diagnostizierten High Grade Gliome ab einem Alter über 50 Jahren auftraten. Mit 47 von insgesamt 77 diagnostizierten High Grade Gliomen lag der Gipfel zwischen 50 und 69 Jahren. In der Literatur wird ein epidemiologischer Gipfel von 45 - 75

Jahren angeführt, der anhand dieser Studie bestätigt werden kann (49, 59). Vergleichbare Ergebnisse wurden in den bereits diskutierten Studien nicht präsentiert, so dass hier, wie auch für folgende Ergebnisse, eine Gegenüberstellung mit allgemein vorhandenen Daten von Anne G. Osborn, die bereits im *Kapitel 1.2.* angeführt wurden, erfolgte.

Als auffällig erwies sich, dass in der Gruppe 50 - 59 Jährigen High Grade Gliome mit 60%, n=26, aller diagnostizierten Pathologien, diese nicht nur relativ gesehen häufiger diagnostiziert wurden als in der Gruppe der 60 - 69 Jährigen. In der Gruppe 60 - 69 Jährigen standen High Grade Gliome für 43%, n=21, der Diagnosen. Auch im Hinblick auf alle 168 PatientInnen, wo High Grade Gliome zu 46% zu finden waren, zeigt sich, dass besonders in dieser Altersspanne diese Läsionen häufig diagnostiziert wurden. Der Anteil der High Grade Gliome im gesamten Ergebnis beider Geschlechter liegt sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten ebenfalls bei 46%.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis ist die Zusammenstellung der Lokalisationen. Mit 66% und damit 23 von 35 balkenübergreifenden Läsionen erwiesen sich High Grade Gliome als die Hauptdiagnose dieser Lokalisation. So zeigte sich äußerst eindrücklich, dass vor allem bei männlichen Patienten High Grade Gliome mit 78%, und damit 14 von 18 Diagnosen, balkenübergreifend lokalisiert waren. Aber auch im weiblichen Patientenkollektiv wurden High Grade Gliome mit 53%, und somit 9 von insgesamt 17 Pathologien, balkenübergreifend diagnostiziert. Mit 54% stehen High Grade Gliome jedoch auch für mehr als die Hälfte der Pathologien, die tiefsitzend lokalisiert waren.

Insgesamt waren diese niedrigdifferenzierten Gliome bei männlichen und weiblichen Patienten mit ähnlicher Häufigkeit in den einzelnen Lokalisationen zu finden.

Die Untersuchung der Daten über Low Grade Gliome zeigte eine andere Verteilung. Die Häufigkeit der Diagnosestellung erwies sich bis zum mittleren Alter mit leicht steigender Tendenz und einer anschließenden Abnahme im hohen Alter, wie *Tabelle 5* zeigt. Relativ gesehen war dieser maligne Tumor eine Diagnose des jüngeren Alters. Mit 33% aller diagnostizierten Läsionen bei PatientInnen zwischen

20 und 29 Jahren, und 44% bei PatientInnen zwischen 30 und 39 Jahren, stellten Low Grade Gliome den Großteil der Diagnosen dieser Altersspannen dar. Auch epidemiologisch Daten zu Folge treten Low Grade Gliome am häufigsten zwischen 20 und 45 Jahren auf (49).

Als auffällig zeigte sich zudem die geschlechterspezifische Verteilung, wo Low Grade Gliome lokalisiert waren. Bei männlichen Patienten zeigten sie zu 60% ein ausgedehntes Erscheinungsbild und waren somit kombiniert, also tiefsitzend und lobär zugleich, lokalisiert. Bei Frauen waren Low Grade Gliome nur zu 36% kombiniert zu finden. Des Weiteren wurde kein Low Grade Gliom bei Männern tiefsitzend diagnostiziert, bei Frauen hingegen zu 18%. Insgesamt waren diese Gliome mit 48%, n=10, hauptsächlich kombiniert lokalisiert.

Aufgrund einer geringer Anzahl von 21 diagnostizierter Low Grade Gliomen, insgesamt 10 bei Männer und 11 bei Frauen, sind diese Ergebnisse jedoch mit Vorsicht zu interpretieren. Bei männlichen Patienten wurden Low Grade Gliome mit 10% relativ und absolut gesehen seltener diagnostiziert als bei weiblichen mit 16%. Wie im allgemeinen Kapitel der MR- Charakteristika genannt, präsentieren sich Studien zufolge Low Grade Gliome in 2/3 der Fälle lobär und in 1/3 der Fälle tiefsitzend lokalisiert (49). Die Häufigkeit eines kombinierten Erscheinungsbildes ließ sich nicht erörtern.

Wie bereits in den Ergebnissen genannt, traten die 31 Lymphome nur bei PatientInnen in einem Alter zwischen 47 und 79 Jahren auf. Wobei besonders zwischen den 50 - 59 Jährigen mit 6 Lymphomen und 60 - 69 Jährigen mit 13 Lymphomen ein großer Sprung bestand. Somit traten alleine 42% der Lymphome in dieser Altersgruppe auf. Die restlichen 10 Lymphome wiesen PatientInnen zwischen 70 und 79 Jahren auf. Auch in diesem Fall wurden die epidemiologischen Daten, dass ZNS - Lymphome bei immunkompetenten Personen gehäuft im Alter von 60 bis 70 Jahren auftreten, bestätigt (49). Bei immunsupprimierten Personen können sie bereits wesentlich früher auftreten, was in dieser Studie nicht der Fall war.

Eine weitere Auffälligkeit wies die Untersuchung der Lokalisation auf. Mit 45 % und damit fast der Hälfte aller Lymphome zeigten sie ein ausgedehntes

Erscheinungsbild und waren lobär und tiefsitzend zugleich lokalisiert. Ein weiteres Drittel mit 32% war alleine tiefsitzend zu finden. Mit 24%, n=10, bildeten sie dort hinter den High Grade Gliomen die zweitgrößte Gruppe. Nur in 13% der Fälle war ein Lymphom lobär lokalisiert und in 10% der Fälle balkenübergreifend. In diesen Resultaten zeigten sich doch Unterschiede zu den allgemeinen MR-Charakteristika. Diesen zufolge sollten Lymphome in 60% - 80% der Fälle lobär lokalisiert sein und nur in 10% der Fälle tiefsitzend. Bestätigt wurden hingegen die Daten, dass ein Lymphom in 5% - 10% der Fälle das Corpus Callosum kreuzt und balkenübergreifend zu finden ist. (49)

Zudem bildeten Lymphome mit einem relativen Vorkommen von 19% bei Männern und Frauen gleiche relative Anteile.

Besonders hervorzuheben ist die geschlechtsspezifische Verteilung der Metastasen. Von insgesamt 9 histologisch diagnostizierten Metastasen traten 8 bei männlichen Patienten auf. Nur in einem Fall war eine Frau betroffen. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass bereits 4 Metastasen bei Patienten vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wurden. Der jüngste Patient mit diagnostizierten multiplen Metastasen war erst 20 Jahre alt. Dort traten die Metastasen im Rahmen eines Fibrosarkoms auf. Die anderen PatientInnen waren 37, 38, 47 und zwei weitere 55 Jahre alt. Nur 3 PatientInnen waren mit 70, 73 und 78 Jahren aus einer älteren Patientengruppe. Somit waren 2/3 der diagnostizierten Metastasen bei PatientInnen in einem Alter zu finden, das noch vor dem im allgemeinen Teil genannten Prävalenzgipfel von 65 Jahren lag. Hingegen bestätigt wurde die Tatsache, dass mehr Männer als Frauen betroffen sind. (49)

Mit 5 von insgesamt 9 Metastasen, 56%, zeigten sie vorwiegend ein kombiniertes Ausbreitungsmuster. Zwei waren lobär zu finden und 2 weitere tiefsitzend. Den allgemeinen MR-Charakteristika entsprechend sollten sie zu 80% in den beiden Großhirnhemisphären und damit lobär lokalisiert sein (49).

Abszesse treten typischerweise in einem Alter zwischen 30 - 50 Jahren auf, wobei bis zu 25% auch bei PatientInnen unter 15 Jahren auftreten können (49). Beweisend dafür traten die 3 diagnostizierten Abszesse dieser Studie ebenfalls bei jungen PatientInnen auf. Ein Abszess trat wie in den Ergebnissen genannt

beim jüngsten Patienten der Studie mit 15 Jahren auf. Die 2 anderen PatientInnen waren 33 und 51 Jahre alt und bestätigen so die vorhandenen epidemiologischen Daten. Ebenfalls im allgemeinen Teil genannt sind mit 2:1 doppelt so viele Männer wie Frauen betroffen (49). Unter den 3 PatientInnen dieser Studie wurde nur eine Frau mit einem Abszess diagnostiziert, die gleichzeitig auch den ältesten Patienten mit dieser Läsion darstellt.

Unter diesen 3 PatientInnen konnte ebenfalls beobachtet werden, dass Abszesse zumeist supratentoriell lokalisiert sind und nur zu 14% infratentoriell auftreten. Zwei dieser Abszesse waren lobär und 1 tiefsitzend lokalisiert.

Aus der Analyse der Daten für Vaskulitiden ist anzuführen, dass von den 6 histologisch diagnostizierten Fällen, 5 und damit 83% bei Männern auftraten. Zu finden waren Vaskulitiden bei PatientInnen im Alter von 28, 41, 46, 61, 70 und 76 Jahren. Somit traten sie in allen Altersgruppen auf, wobei der älteste Patient weiblich war. Mit einer Anzahl von 3 war die Hälfte der Vaskulitiden lobär lokalisiert, 1 tiefsitzend, 1 kombiniert und 1 balkenübergreifend.

Epidemiologisch gibt es keine bevorzugte Lokalisation, auf die Vaskulitiden begrenzt sind. Sie können alle intrakraniellen Gefäße betreffen.

Auffällig in der Diagnose der Infarkte war, dass beide Infarkte die in der Studie vorkamen bei Männern auftraten. Diese Patienten waren 43 und 54 Jahre alt. Ein Infarkt war lobär und einer tiefsitzend.

Aus der heterogene Gruppe der sonstigen Diagnosen hervorzuheben ist, dass 9 von 19 Fällen, und damit fast die Hälfte, in der Patientengruppe 60 - 69 Jahre auftraten. Insgesamt waren sonstige Diagnosen wie eine Gliomatosis cerebri, eine unspezifische Entzündung, eine unspezifische Gliose oder andere suspektes Gewebe, die keinen eindeutigen histopathologischen Diagnosen zuzuordnen sind, mit 11% häufiger zu finden als erwartet. Bei Männern standen sie für 8% aller Diagnosen und bei Frauen für 16%.

### 2.4.3. SCHLUSSFOLGERUNG

An der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz konnte eine Übereinstimmung der radiologischen Verdachtsdiagnose mit der histopathologischen Diagnose in 82% der Fälle gefunden werden. Mit 18%, in denen keine Übereinstimmung der präoperativen mit der postoperativen Diagnose vorlag, repräsentierte dieser Anteil noch immer eine große Gruppe.

Obwohl die aktuelle Studie eine Verbesserung der Resultate im Vergleich zu vorhandenen und hier angeführten Studien zeigen konnte, wie in den *Tabellen 8 und 10* ersichtlich ist, sollte davon kein neuer Goldstandard abgeleitet und etabliert werden. Weiterhin erweist sich eine Therapieplanung ohne eindeutige histopathologische Diagnose als nicht adäquat. Das Festlegen eines therapeutischen Prozedere ausschließlich auf Basis radiologischer Befunde mittels MRI scheint nicht ausreichend um eine vertretbare Entscheidung zu treffen.

Das Erstellen einer histopathologischen Diagnose bleibt ausschlaggebend für die einzuleitende Therapie.

Unter genauerer Betrachtung der Methoden könnte das vorliegende Ergebnis dieser Studie die Übereinstimmungsrate unterpräsentierten. So wurden in der retrospektiven Analyse der Daten auch radiologische Verdachtsdiagnosen übernommen, die von niedergelassenen Instituten oder Kliniken übernommen wurden, in denen kein Neuroradiologe für die Diagnosestellung zur Verfügung stand.

Eine multizentrische Studie sollte nur durchgeführt werden, wenn an den Kliniken einheitliche und standardisierte Sequenzen verwendet werden. Grundsätzlich wäre eine prospektiv geplante Studie einer retrospektiven Datenanalyse vorzuziehen, um Ungenauigkeiten zu vermindern und um bestmöglich repräsentative Daten zu liefern.

Zudem könnten weitere technische Veränderungen und Erneuerungen bereits bestehende diagnostische Techniken der Bildgebung verbessern und invasive Eingriffe wie die stereotaktische Biopsie ablösen. Dies wäre ein weiterer

Meilenstein um auf Lars Leksells eingeschlagenem Weg, jene Operationen zu tätigen, die so minimalinvasiv wie möglich gehalten werden können, den nächsten Schritt zu setzen.

Bis dahin sollten vor allem in Zeiten extremer finanzieller Belastungen des Gesundheitswesens mögliche nicht hilfreiche sowie teure diagnostische und therapeutische Methoden weiterhin hinterfragt werden.

### **3. Literaturverzeichnis**

1. Krieger MD, Chandrasoma PT, Zee CS, Apuzzo ML. Role of stereotactic biopsy in the diagnosis and management of brain tumors. *Seminars in surgical oncology*. 1998;14(1):13-25.
2. 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? *Minimally invasive neurosurgery : MIN*. 2003;46(2):90-3.
3. Hall WA. The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions. *Cancer*. 1998;82(9):1749-55.
4. Friedman WA, Sceats DJ, Jr., Nestok BR, Ballinger WE, Jr. The incidence of unexpected pathological findings in an image-guided biopsy series: a review of 100 consecutive cases. *Neurosurgery*. 1989;25(2):180-4.
5. Kim JE, Kim DG, Paek SH, Jung HW. Stereotactic biopsy for intracranial lesions: reliability and its impact on the planning of treatment. *Acta neurochirurgica*. 2003;145(7):547-54; discussion 54-5.
6. 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. *Minimally invasive neurosurgery : MIN*. 2008;51(2):109-13.
7. Hagen T, Nieder C, Moringlane JR, Feiden W, König J. [Correlation of preoperative neuroradiologic with postoperative histologic diagnosis in pathological intracranial processes]. *Der Radiologe*. 1995;35(11):808-15.
8. Vaquero J, Martinez R, Manrique M. Stereotactic biopsy for brain tumors: is it always necessary? *Surgical neurology*. 2000;53(5):432-7; discussion 7-8.
9. Blomstedt P, Olivecrona M, Sailer A, Hariz MI. Dittmar and the history of stereotaxy; or rats, rabbits, and references. *Neurosurgery*. 2007;60(1):198-201; discussion -2.
10. Gildenberg PL, Tasker RR. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*: McGraw-Hill, Health Professions Division; 1998.
11. Compston A. The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. By Sir Victor Horsley, FRS, FRCS and R.H. Clarke, MA, MB. *Brain* 1908: 31; 45–124. *Brain*. 2007;130(6):1449-52.
12. Picard C, Olivier A, Bertrand G. The first human stereotaxic apparatus. The contribution of Aubrey Mussen to the field of stereotaxis. *Journal of neurosurgery*. 1983;59(4):673-6.

13. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. *Science (New York, NY)*. 1947;106(2754):349-50.
14. Gildenberg PL. Spiegel and Wycis - the early years. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2001;77(1-4):11-6.
15. Spiegel EA, Wycis HT. *Stereoencephalotomy: Clinical and physiological applications*: Grune & Stratton; 1962.
16. Leksell L. A stereotaxic apparatus for intracerebral surgery. *Acta Chir Scand*. 1949;99(229):33.
17. Riechert T, Wolff M. Über ein neues Zielgerät zur intrakraniellen elektrischen Ableitung und Ausschaltung. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 1951;186(2):225-30.
18. Brown RA, Roberts TS, Osborn AG. Stereotaxic frame and computer software for CT-directed neurosurgical localization. *Investigative radiology*. 1980;15(4):308-12.
19. Bullard DE, Nashold BS, Jr. Evolution of principles of stereotactic neurosurgery. *Neurosurgery clinics of North America*. 1995;6(1):27-41.
20. Spiegel EA. Methodological problems in stereoencephalotomy. *Confinia neurologica*. 1965;26(3):125-32.
21. Gildenberg PL. Whatever happened to stereotactic surgery? *Neurosurgery*. 1987;20(6):983-7.
22. Gildenberg PL, Franklin P. Survey of CT-guided stereotactic surgery. *Applied neurophysiology*. 1985;48(1-6):477-80.
23. Kooy HM, van Herk M, Barnes PD, Alexander E, 3rd, Dunbar SF, Tarbell NJ, et al. Image fusion for stereotactic radiotherapy and radiosurgery treatment planning. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1994;28(5):1229-34.
24. Spiegel EA, Wycis HT. Thalamotomy and pallidotomy for treatment of choreic movements. *Acta neurochirurgica*. 1952;2(3-4):417-22.
25. Narabayashi H. Proceedings of the meeting on the use of microphysiological recordings during stereotactic neurosurgery-évian-les-bains, France, September 4-6, 1987-opening remarks. Karger Allschwilerstrasse 10, CH-4009 Basel, Switzerland; 1989.
26. Backlund EO, Granberg PO, Hamberger B, Knutsson E, Martensson A, Sedvall G, et al. Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. First clinical trials. *Journal of neurosurgery*. 1985;62(2):169-73.
27. Madrazo I, Drucker-Colin R, Diaz V, Martinez-Mata J, Torres C, Becerril JJ. Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 1987;316(14):831-4.

28. Jankovic J, Grossman R, Goodman C, Pirozzolo F, Schneider L, Zhu Z, et al. Clinical, biochemical, and neuropathologic findings following transplantation of adrenal medulla to the caudate nucleus for treatment of Parkinson's disease. *Neurology*. 1989;39(9):1227-34.
29. Gildenberg PL, Pettigrew LC, Merrell R, Butler I, Conklin R, Katz J, et al. Transplantation of adrenal medullary tissue to caudate nucleus using stereotactic techniques. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 1990;54-55:268-71.
30. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery*. 1994;35(6):1126-9; discussion 9-30.
31. Kirschner M. Die Punktionstechnik und die elektrokoagulation des Ganglion Gasseri. *Arch Klin Chir*. 1933;176:581-620.
32. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand*. 1951;102(4):316-9.
33. Leksell L. Stereotaxis and radiosurgery: an operative system: Thomas Springfield; 1971.
34. Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1983;46(9):797-803.
35. Kondziolka D, Lunsford LD. Stereotactic biopsy for intrinsic lesions of the medulla through the long-axis of the brainstem: technical considerations. *Acta neurochirurgica*. 1994;129(1-2):89-91.
36. Leksell L, Jernberg B. Stereotaxis and tomography. A technical note. *Acta neurochirurgica*. 1980;52(1-2):1-7.
37. Leksell L, Leksell D, Schwebel J. Stereotaxis and nuclear magnetic resonance. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1985;48(1):14-8.
38. Leksell L, Lindquist C, Adler JR, Leksell D, Jernberg B, Steiner L. A new fixation device for the Leksell stereotaxic system. Technical note. *Journal of neurosurgery*. 1987;66(4):626-9.
39. Latchaw RE, Lunsford LD, Kennedy WH. Reformatted imaging to define the intercommissural line for CT-guided stereotaxic functional neurosurgery. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1985;6(3):429-33.
40. Conway LW. Stereotaxic diagnosis and treatment of intracranial tumors including an initial experience with cryosurgery for pinealomas. *Journal of neurosurgery*. 1973;38(4):453-60.

41. Grant R. Overview: Brain tumour diagnosis and management/Royal College of Physicians guidelines. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75 Suppl 2:ii18-23.
42. Apuzzo ML, Chandrasoma PT, Cohen D, Zee CS, Zelman V. Computed imaging stereotaxy: experience and perspective related to 500 procedures applied to brain masses. *Neurosurgery*. 1987;20(6):930-7.
43. Lunsford LD, Coffey RJ, Cojocar T, Leksell D. Image-guided stereotactic surgery: a 10-year evolutionary experience. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 1990;54-55:375-87.
44. Ersahin M, Karaaslan N, Gurbuz MS, Hakan T, Berkman MZ, Ekinci O, et al. The safety and diagnostic value of frame-based and CT-guided stereotactic brain biopsy technique. *Turkish neurosurgery*. 2011;21(4):582-90.
45. McGirt MJ, Woodworth GF, Coon AL, Frazier JM, Amundson E, Garonzik I, et al. Independent predictors of morbidity after image-guided stereotactic brain biopsy: a risk assessment of 270 cases. *Journal of neurosurgery*. 2005;102(5):897-901.
46. Meshkini A, Shahzadi S, Alikhah H, Naghavi-Behzad M. Role of stereotactic biopsy in histological diagnosis of multiple brain lesions. *Asian journal of neurosurgery*. 2013;8(2):69-73.
47. Scerrati M, Roselli R, Rossi GF. Indications of stereotactic biopsy. *Journal of neurosurgical sciences*. 1989;33(1):11-4.
48. Whiting DM, Barnett GH, Estes ML, Sila CA, Rudick RA, Hassenbusch SJ, et al. Stereotactic biopsy of non-neoplastic lesions in adults. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 1992;59(1):48-55.
49. Osborn AG, Salzman KL, Barkovich AJ. *Diagnostic Imaging: Brain*: Amirsys; 2010.
50. Practice parameters in adults with suspected or known supratentorial nonoptic pathway low-grade glioma. *Neurosurgical focus*. 1998;4(6):e10.
51. Neal J, Apuzzo M. History, instrumentation, and utility of stereotactic surgery. *Stereotactic Brain Biopsy* New York: Igaku-Shoin. 1989;21.
52. Mittler MA, Walters BC, Stopa EG. Observer reliability in histological grading of astrocytoma stereotactic biopsies. *Journal of neurosurgery*. 1996;85(6):1091-4.
53. Kepes JJ. Pitfalls and problems in the histopathologic evaluation of stereotactic needle biopsy specimens. *Neurosurgery clinics of North America*. 1994;5(1):19-33.
54. Karnofsky DA. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. 1949.
55. Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S. [The kappa coefficient]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2007;132 Suppl 1:e65-8.

56. Alesch F, Ostertag C, Dietrich B, Piepgras U. Korrelation computertomographischer Befunde mit histologischen Diagnosen. Aktuelle Neurologie. 1991;18(03):95-9.
57. Dade Lunsford L, Julio Martinez A. Stereotactic exploration of the brain in the era of computed tomography. Surgical neurology. 1984;22(3):222-30.
58. Altman DG. Practical statistics for medical research: CRC Press; 1990.
59. Greenberg MS. Handbook of neurosurgery: Thieme; 2006.