

Diplomarbeit

**Morbidität und Mortalität bei stereotaktischen Biopsien in
den letzten 12 Jahren**

eingereicht von

Henrik Bertram

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, den 14.01.2015

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.

Graz, den 14.01.2015

Henrik Bertram eh.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich in den letzten sechs Jahren finanziell unterstützt hat und mir mein Studium in Graz unter den besten Voraussetzungen ermöglicht hat.

Bedanken möchte ich mich auch bei all jenen, die mir im Laufe des Studiums in Graz wertvoll geworden sind und mit denen mich nach sechs gemeinsamen Jahren eine tiefe Freundschaft verbindet.

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 Diplomarbeitskollegen und Freund Lukas Lechner für die exzellente Zusammenarbeit bedanken.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	8
Zusammenfassung	9
Abstract	11
1. Einleitung	12
1.1 Die stereotaktische Biopsie	12
1.1.1 Grundprinzipien stereotaktischer Verfahren.....	12
1.1.2 Geschichtliche Entwicklung: Die Anfänge der Stereotaxie	13
1.1.3 Die Entwicklung stereotaktischer Rahmen.....	18
1.1.4 Das stereotaktische System nach Lars Leksell.....	19
1.1.5 Das Verfahren einer stereotaktischen Biopsie.....	22
1.1.6 Vorteile und Indikationen der stereotaktischen Biopsie.....	25
1.1.7 Nachteile und Kontraindikationen der stereotaktischen Biopsien.....	27
1.2 Hauptpathologien bei stereotaktischen Biopsien	29
1.2.1 Lowgrade Gliom.....	29
1.2.2 Highgrade Gliome.....	32
1.2.3 Primäres ZNS-Lymphom.....	34
1.2.4 Parenchymale Metastasen.....	37
1.2.5 Zerebraler Abszess	39
1.2.6 Vaskulitis	41
1.2.7 Hirninfarkt.....	43
1.3 Thematik und Fragestellung	45
2. Material und Methoden	50
2.1 Patientenkollektiv	50
2.2 Daten	51
2.3 Auswertung	56

3. Ergebnisse	57
3.1 Allgemeine Ergebnisse	57
3.2 Histologische Ergebnisse allgemein	61
3.3 Morbidität und Komplikationen allgemein	67
3.4 Komplikationen in Bezug auf die Histopathologien und deren Ausbreitungsmuster	70
3.5 Morbidität und Mortalität in Bezug auf das Geschlecht	72
3.6 Komplikationen in Bezug zum Alter der Patienten	74
3.7 Morbidität in Bezug auf Medikamentöser Therapie (vorher/nachher)	76
3.8 Morbidität in Bezug auf Vorerkrankungen.....	78
3.9 Kraniotomien.....	79
4. Diskussion	81
4.1 Allgemeine und Histopathologische Ergebnisse.....	81
4.2 Morbidität, Mortalität, Komplikationen	84
4.3 Risikofaktoren assoziiert mit operativer Morbidität und Mortalität	87
4.4 Morbidität und Mortalität in Bezug auf Histopathologien und Lokalisation	89
5. Schlussfolgerung.....	91
6. Literaturverzeichnis.....	92

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
et al.	et alii, et aliae, et alia, und andere
MR	Magnetresonanz
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
Pat.	Patient/Patientin
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Tab.	Tabelle
WHS	Wundheilungsstörung
ZNS	Zentralnervensystem

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Quellen zerebraler Metastasen(45)	37
Tab. 2: Karnofsky-Index (75)	56
Tab. 3: Anzahl und Verteilung stereotaktischer Biopsien auf einzelne Jahre und nach Geschlecht separiert.....	57
Tab. 4: Einteilung der Patienten mittels Karnofsky-Score.....	60
Tab. 5: Übersicht Histopathologien und deren Lokalisation	64
Tab. 6: Übersicht Histopathologien in Altersklassen.....	67
Tab. 7: Morbidität gesamt.....	67
Tab. 8: Übersicht Komplikationsarten gesamt.....	69
Tab. 9: Übersicht Komplikationen und Schädigungen	69
Tab. 10: Gegenüberstellung Histopathologien - Komplikationsarten.....	70
Tab. 11: Mortalität in Bezug auf Histopathologien.....	72
Tab. 12: Übersicht Komplikationen - Lokalisation	72
Tab. 13: Übersicht Komplikationen - Geschlecht	72
Tab. 14: Männer - Komplikationen – Morbidität.....	73
Tab. 15: Frauen - Komplikationen - Morbidität.....	74
Tab. 16: Exitus geschlechtsspezifisch	74
Tab. 17: Komplikationen in Bezug auf das Alter.....	75
Tab. 18: Morbidität in Bezug auf das Alter	75
Tab. 19: Mortalität in Bezug auf das Alter	75
Tab. 20: Komplikationen in Bezug auf gerinnungshemmende Medikamente	77
Tab. 21: Übersicht Komplikationen bei Kortikosteroiden präoperativ.....	78
Tab. 22: Übersicht Komplikationen bei Hypertonie.....	79
Tab. 23: Übersicht Folgen der Kraniotomien.....	79
Tab. 24: Übersicht über Morbidität, Mortalität und Detection Yield vorheriger Studien	84

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Altersverteilung der stereotaktischen Biopsien.....	58
Abb. 2: Vorerkrankungen der Patienten.....	59
Abb. 3: Anzahl der postoperativen Tage.....	61
Abb. 4: Histopathologische Ergebnisse gesamt (in%).....	61
Abb. 5: Übersicht Histopathologien Männer	62
Abb. 6: Übersicht Histopathologien Frauen	62
Abb. 7: Lokalisation der biopsierten Läsionen (Angaben in %).....	63
Abb. 8: tiefsitzende Pathologien.....	65
Abb. 9: balkenübergreifende Histopathologien.....	66
Abb. 10: Lokalisation der Lymphome	66
Abb. 11: Verteilung der Komplikationsarten (in%)	69
Abb. 12: Komplikationen bei welchen Histopathologien (in%).....	70
Abb. 13: Highgrade Gliome und mögliche Komplikationen	71
Abb. 14: Highgrade Gliome und deren Komplikationen (absolut)	71
Abb. 15: Komplikationen Männer gesamt.....	73
Abb. 16: Komplikationen Frauen gesamt.....	74
Abb. 17: Altersverteilung der Komplikationen	76
Abb. 18: Komplikationsrate bei Immunsuppressiva	77

Zusammenfassung

Einleitung: In der Diagnostik von intrakraniellen Tumoren und anderen suspekten Läsionen ist das Erlangen eines validen histopathologischen Ergebnisses, auf dem auch das weitere therapeutische Vorgehen basiert, der absolute Goldstandard. Die stereotaktische Hirnbiopsie hat sich im Laufe der Zeit zu einem wichtigen Bestandteil in der Diagnostik der Neurochirurgie entwickelt. Trotz bestmöglicher Vor- und Nachsorge der Patienten und Patientinnen handelt es sich bei der stereotaktischen Biopsie um einen invasiven Eingriff, wodurch sich unweigerlich Komplikationen ergeben können. In dieser Arbeit wurden sowohl die Raten von Morbidität und Mortalität erhoben als auch die Komplikationen genauer analysiert, ob diese mit patienten-, entitäts- oder verfahrensbezogenen Aspekten in Verbindung stehen, um mögliche Risikofaktoren aufzudecken.

Methoden: In dieser Arbeit wurden retrospektiv 168 Patienten und Patientinnen analysiert, die sich im Zeitraum zwischen dem 01.01.2000 bis 31.12.2011 an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Graz einer stereotaktischen Biopsie unterzogen haben. Bei insgesamt 98 Männern und 70 Frauen im Alter von 15 bis 84 Jahren wurden neben demographischen Daten, Vorerkrankungen, medikamentöser Therapie und Karnofsky-Index des jeweiligen Patienten auch die Lokalisation und Entität der Läsionen sowie der Operationsverlauf und mögliche Komplikationen analysiert. Weiter erfolgte ein Vergleich mit der internationalen Fachliteratur.

Ergebnisse: Bezüglich der 168 stereotaktisch biopsierten Pat. zeigte sich eine Gesamtmorbidität von 4,8% und eine Mortalitätsrate von 3,6%. Unerwünschte Folgen des Eingriffs zeigten sich bei 11,3%, wobei sich in 6,5% der Fälle keine weiteren gesundheitlichen Konsequenzen oder Schädigungen für den Pat. ergaben. Blutungen konnten als Hauptkomplikation ermittelt werden und waren maßgeblich für die erhobenen Mortalitäts- und Morbiditätsraten.

Ein erhöhtes Komplikationsrisiko zeigte sich insbesondere bei Highgrade-Gliomen, bekannter Hypertonie, sowie die präoperative Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern bzw Kortikosteroiden.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse der Datenanalyse deckten sich weitestgehend mit denen der internationalen anerkannten Fachliteratur und zeigen auf, dass die rahmengestützte stereotaktische Biopsie ein sicheres Instrument ist, welches dem Neurochirurgen ermöglicht, Proben zur Gewinnung einer histopathologischen Diagnose von intrakraniellen Prozessen zu entnehmen. Dennoch sollten einige risikoassoziierte Faktoren berücksichtigt werden.

Abstract

A histopathological diagnosis is essential for an effective treatment plan in intracranial lesions. Over the years stereotactic brain biopsy became an important tool for neurosurgical diagnostics.

Due to invasiveness of stereotactic brain biopsy there are some well-known complications a neurosurgeon has to be aware of. This study was undertaken to quote the rates of morbidity and mortality and to identify risk factors.

Methods: One hundred sixty-eight patients who underwent a stereotactic biopsy between 2000 and 2011 were included in this retrospective study. We used demographical, clinical and histopathological data to examine the influence on operating procedures and therefore on morbidity and mortality. Patient age averaged 58 years (range, 15-84 years); gender ratio was 59%:41% (male: female). Finally we compared our results to other studies.

Results: Postoperative mortality rate was 3,6%. Morbidity rate was 4,8%; Complications occurred in 19 patients (11,3%). The most frequent complication was haemorrhage. An increased risk of complications and morbidity was associated with the preoperative use of antiplatelet agents and corticosteroids, high-grade gliomas and pre-existing hypertension.

Conclusions: Our results are quite similar to other studies and support that frame-based stereotactic biopsy is a safe and valuable neurosurgical technique. The neurosurgeon must be aware of the few well-known risk factors associated with this procedure.

1. Einleitung

1.1 Die stereotaktische Biopsie

1.1.1 Grundprinzipien stereotaktischer Verfahren

Die Diagnostik und Therapie raumfordernder Prozesse im Gehirn ist eine zentrale Säule der Neurochirurgie und nicht nur aufgrund der Vulnerabilität der Strukturen immer eine Herausforderung.

Die stereotaktische Biopsie ist ein in der Neurochirurgie etabliertes und anerkanntes Verfahren zur Probengewinnung, welches aufgrund minimalinvasiver Technik und somit geringem Schädigungsrisiko für den Pat. ermöglicht, genaue Aussagen über Art des raumfordernden Prozesses zu treffen. Diese Kenntnis ist entscheidend für die weitere Therapie der jeweiligen Person.

Schon seit den Anfängen der Hirnchirurgie, in denen es Sir Rickman John Godlee als einem der ersten Chirurgen gelang, einen Hirntumor zu entfernen, wurden stereotaktische Verfahren, vor allem wegen der Fixierung und der sich daraus ergebenden Sicherheit während der Operation geschätzt und weiterentwickelt. Heute gibt es zahlreiche Systeme, und es ist möglich, diese mit modernsten bildgebenden Verfahren zu kombinieren, um eine optimale Behandlung sicherzustellen.

Trotz sehr kleinem Zugangsweg und modernster Techniken handelt es sich hier dennoch um ein invasives Verfahren, welches sich von anderen Biopsiemethoden allein schon durch die anatomische Lage innerhalb des Neurocraniums erheblich unterscheidet. Natürlich kann es hier zu Komplikationen und somit gesundheitlichen Schäden für den betroffenen Pat. kommen.

Seit Mitte des letzten Jahrhunderts und somit seit mehr als 60 Jahren ist die stereotaktische Hirnbiopsie ein wichtiger Bestandteil der Neurochirurgie und hat sich

als wichtiges diagnostisches Werkzeug im klinischen Alltag etabliert. Im Laufe ihrer Geschichte machte sie zahlreiche Entwicklungen und Neuerungen durch und gehört heutzutage aufgrund ihrer minimalinvasiven Technik, Gewebeproben aus bestimmten Arealen des Gehirns zu gewinnen, zu einer der sichersten Methoden, pathologische Geschehen im Gehirn aufzudecken.

Diese von Neurochirurgen schon immer geschätzte Sicherheit ist nicht zuletzt auch darauf zurückzuführen, dass die stereotaktische Biopsie mittlerweile mit modernsten Verfahren wie etwa der hochauflösenden Magnetresonanztomographie kombiniert werden kann.

Darüberhinaus lassen sich auch einige Vorteile gegenüber der offenen Biopsie im Rahmen einer Kraniotomie aufzeigen.(1)

Im Folgenden sollen die historische Entwicklung und die theoretischen Grundlagen stereotaktischer Verfahren erläutert werden, um dann die heutzutage an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Graz gebräuchliche Methode vorzustellen.

1.1.2 Geschichtliche Entwicklung: Die Anfänge der Stereotaxie

Die ersten Techniken zur räumlichen Lokalisation von intrakraniellen Strukturen gehen auf das Jahr 1873 zurück. In seinem Werk und den damit verbundenen Physiologiestudien *„Über die Lage des sogenannten Gefäßzentrums in der Medulla oblongata“* beschreibt Dr. C. Dittmar eine Technik, mit der es ihm möglich war, gezielt Sonden, mit einer Klinge bestückt, in das verlängerte Rückenmark von Ratten einzubringen.(2)

Dittmar ermittelte seine Zielareale jedoch nicht mittels eines Verfahrens, welches auf ein dreidimensionales, kartesisches Koordinatensystem zurückzuführen ist, und erfüllt daher aus heutiger Sicht noch nicht den Begriff der Stereotaxie. Es kann aber als Grundstein in der weiteren Entwicklung moderner Methoden gesehen werden.(3)

Ein Jahrzehnt später entwarf der Russe Zernov ein sog. „Encephalometer“, welches bei der Lokalisation bestimmter Stellen an der Hirnoberfläche half. Obwohl dieses

System auch noch nichts mit einem modernen stereotaktischen Eingriff gemein hatte, wurde es weiterentwickelt und durch seinen Kollegen Altukhov ein klinischer Nutzen demonstriert.(4)

Basierend auf dem vorher erwähnten kartesischen Koordinatensystem, welches vom Prinzip her die Grundlage jedes heutzutage gebräuchlichen GPS-Systems ist, wurde durch den Neurophysiologen Horsley und den Mathematiker Clarke ein erster Apparat erbaut, der Ähnlichkeiten mit modernen stereotaktischen Systemen aufweist.

Diese Vorrichtung bestand aus einem Rahmen, welcher an mehreren Punkten entlang des Kopfes befestigt werden konnte. Mittels eines vorher durch Horsley/Clarke angefertigten Atlanten des Kopfes konnten ausgehend von äußeren Landmarken die exakten intrakraniellen Zielareale anvisiert werden.(1) Diese Technik wurde jedoch nur am Kleinhirn von Affen angewandt.(5)

Obwohl Clarke auch den Nutzen in der Humanmedizin entdeckte und versuchte, seinen Kollegen Horsley auch von den Vorzügen ihres entwickelten Systems zu überzeugen, wurde die Arbeit aber aufgrund von Unstimmigkeiten zwischen den beiden nicht weiter fortgesetzt. Auch die Patentierung eines stereotaktischen Apparates für den menschlichen Schädel durch Clarke änderte nichts an dieser Tatsache.(3)

Auch der eigentliche Begriff der Stereotaxie, welcher sich aus den griechischen Worten „stereo“ für dreidimensional und „taxis“ für Ausrichtung zusammensetzt, wurde durch diese beiden Personen begründet, jedoch nannten sie ihr Verfahren „stereotaxic“. Erst mit der Einführung in die Humanmedizin wurde der Begriff „stereotactic“ gebräuchlich. Dieser wurde Jahrzehnte später auf dem Treffen der World Society for stereotactic and functional Neurosurgery 1973 in Tokio offiziell als Bezeichnung eingeführt.(3)

Wenn auch schon patentiert und geplant wurde erst im Jahre 1918 durch Mussen, einem Ingenieur der mit Clarke/Horsley zuvor zusammenarbeitete, ein erster stereotaktischer Rahmen zur Anwendung am menschlichen Schädel konstruiert. Er konnte aber seine neurochirurgischen Kollegen nicht vom Nutzen dieses Instruments

überzeugen, und so verstrichen wieder etliche Jahre, bis ein weiterer Schritt in der Entwicklung der Stereotaxie vollzogen wurde(6):

Erst Ernst. A. Spiegel und sein Mitarbeiter Henry T. Wycis schafften es, die Stereotaxie in der Humanmedizin zu etablieren.

Im Jahre 1947 gelang es ihnen, einen stereotaktischen Apparat zu konstruieren, der es ihnen ermöglichte, in Kombination mit Röntgentechnik bestimmte Areale im Gehirn aufzuzeigen. Mithilfe prominenter Hirnstrukturen, welche als Orientierungshilfe herangezogen wurden, konnte ein möglichst sicheres Erreichen des Zielareals gewährleistet werden.(7,8)

In Kombination mit dem Verfahren der „Pneumoencephalographie“ konnten unter Darstellung von Strukturen, wie etwa dem Foramen Monroi, als Referenzpunkte bestimmte Areale auf dem eben erwähnten Atlas nachvollzogen werden. Sie nannten dieses neue Verfahren „Stereoencephalotomy“.(9,10) Es handelte sich auch hier wieder um ein rahmengestütztes System, welches am Schädelknochen fixiert wurde. Zusätzlich war, neben Ohrenstöpseln und einer Halterung für die Orbita, eine Gipsanpassung zur weiteren Befestigung vorgesehen. Über eine Justierschraube, einen Winkel und den Schlitten, auf dem sich die Sonde befand, erfolgte die Feinjustierung und genaue Lokalisation.

Gerade in dieser Zeit, in der auf dem Gebiet der Neurologie und Psychiatrie immer mehr Indikationen zu abenteuerlich anmutenden Operationsverfahren wie etwa der Lobotomie - ein probates Mittel in der Behandlung psychisch Kranker- gestellt wurden, erhoffte sich Spiegel durch sein Verfahren, die häufigen Risiken und Komplikationen, welche mit solchen Eingriffen assoziiert waren, zu minimieren. Die ersten Einsatzgebiete dieses Verfahrens waren vor allem der Morbus Parkinson und weitere bis dato nicht behandelbare Bewegungsstörungen.

Rückblickend lässt sich feststellen, dass Spiegels „Encephalotom“ und der Apparat Clarks deutliche Ähnlichkeiten in Bezug auf Konstruktion und Funktionsprinzip aufwiesen.

Im Jahre 1946 führten Spiegel und Wycis die erste funktionelle Operation durch, in welcher sie Alkohol in den Thalamus und den Globus pallidus eines an Chorea-Huntington erkrankten Pat. injizierten.(3)

Spiegel und Wycis erforschten in den ersten zwanzig Jahren der stereotaktischen Chirurgie nahezu alle Anwendungsbereiche. Sie stellten Indikationen und Kontraindikationen sowie Vorzüge dieses Verfahrens auf, und ebneten so den Weg der stereotaktischen funktionellen Neurochirurgie.(10)

Nur knapp 20 Jahre nach Entwicklung erster stereotaktischer Verfahren wurden diese Operationsmethode bis zum Jahr 1965 bereits 25.000mal durchgeführt.(11,12) Das erste Treffen der „International Society for Research in Stereoccephalotomy“ fand im Jahre 1966 in Philadelphia statt, und bereits 1969 wurden weltweit mehr als 37.000 Pati. durch stereotaktische Verfahren behandelt.(10)

Im Laufe der folgenden Jahre entwickelten sich mehrere Disziplinen, aufgrund der Erkenntnis, dass stereotaktische Verfahren vielfach anwendbar waren. So wurden bis zur Einführung der medikamentösen Dopamin-Therapie Parkinson Pat. mittels stereotaktisch eingebrachter Elektroden behandelt(13,14).

Als besondere Disziplin ist hier vor allem noch die Radiochirurgie zu nennen, welche in manchen Behandlungsformen auf dem stereotaktischen Prinzip basierend ist. So konnten bei der Behandlung der Trigeminalneuralgie Erfolge verzeichnet werden, indem das Ganglion Gasseri bestrahlt wurde.(15) Auch das 1967 durch Lars Leksell entwickelte Gamma-Knife zeigte vielseitige Einsatzgebiete, wie etwa die Behandlung von Tumoren oder vaskulärer Malformationen(16).

Mit der Etablierung der Computertomographie und deren Kombination mit stereotaktischen Verfahren wurde in den 1970er-Jahren ein weiterer Meilenstein in der Weiterentwicklung dieser Technik erreicht. Vor allem die Möglichkeit, raumfordernde oder andere pathologische Prozesse zu erkennen, genau lokalisieren und im dreidimensionalen Kontext sehen zu können, brachte eine enorme Verbesserung mit sich und begründete den neuen Bereich einer bildgebungsassistierten Stereotaktischen Biopsie(17).

Eine weitere bahnbrechende Errungenschaft war in den 1980er-Jahren die Einführung der Magnetresonanztomographie in den klinischen Alltag. Auch hier konnten deutliche Fortschritte im Bereich der Diagnostik verzeichnet werden. Hinsichtlich der stereotaktischen Biopsie war es nun möglich, andere Arten von Informationen und deutlich genauere Aussagen über intrakranielle Läsionen zu erlangen. Die komplette Kombination der stereotaktischen Biopsie und des MRT innerhalb der Operation erfolgte jedoch nicht, da aufgrund der Konstruktionsmaterialien der Rahmen eine gleichzeitige Nutzung nicht möglich war(3).

Hinzuzufügen ist an dieser Stelle, dass ohne die Entwicklung spezieller Software eine erfolgreiche Kombination moderner bildgebender Verfahren mit der stereotaktischen Biopsie nicht möglich gewesen wäre.

Im Jahre 1994 gelang es spezielle Computerprogramme zu entwickeln, welche die vorhandenen CT- und MRT-Bilder zusammenfügten, um so eine noch größere Genauigkeit zu erzielen(18).

Seit vielen Jahren hat sich nunmehr der Algorithmus etabliert, präoperativ MR-Bilder anzufertigen um alle Strukturen, insbesondere auch die Gefäßstrukturen, darzustellen. Anschließend wird dann unter CT-Kontrolle die stereotaktische Biopsie durchgeführt. Auch aufgrund Verbesserungen der bildgebenden Verfahren konnte sich in weiterer Folge die Entwicklung der sogenannten rahmenlosen stereotaktischen Systeme vollziehen, die jedoch im Allgemeinen in Verbindung mit einer Kraniotomie verwendet wird.

Neben der stereotaktischen Chirurgie und der funktionellen stereotaktischen Chirurgie, deren Entwicklungen und Neuerungen, wie bereits beschrieben, über die Jahre Hand in Hand gingen, entwickelte sich auch noch der Zweig der stereotaktischen Radiochirurgie.

Als Begründer dieser Disziplin wird Lars Leksell gesehen, der diesen Begriff prägte, sowie technische Grundlagen und diverse klinisch-praktische Anwendungen

beschrieb. Er entwickelte zuerst ein bogenzentriertes System, welches mit einer Röntgenröhre kombinierbar war. (19)

Zuerst eingesetzt wurde dieses dann bei Pat. mit einer Trigemini-Neuralgie. Hierbei wurde das Ganglion Gasseri der Betroffenen bestrahlt und Leksell dokumentierte gute Langzeiterfolge.(15)

1.1.3 Die Entwicklung stereotaktischer Rahmen

Durch das Duo Spiegel/Wycis inspiriert, welches Pionierarbeit auf dem Gebiet der stereotaktischen Chirurgie leistete, machte sich eine Vielzahl an Neurochirurgen weltweit daran, ihre eigenen stereotaktischen Rahmen zu entwerfen, zu bauen und eventuelle Neuerungen und Verbesserungen in diesen zu integrieren.

An dieser Stelle soll noch einmal eine kurze Erläuterung der verschiedenen Funktionsweisen der einzelnen Konstruktionen erfolgen und im Weiteren der Bogen zu den heute modernen und gebräuchlichen Rahmen gespannt werden.

Die o.g. Rahmen (Horsley/Clarke und Mussen) besitzen eine translatorische Konstruktionsart, bei der jeder der 3 Koordinaten, zuerst die anterior-posteriore und dann die laterale Ausrichtung auf einem Schlitten, durchgeführt wird und anschließend die Feinjustierung im vertikalen Verlauf erfolgt.

Als bahnbrechende Neuerungen dürften daher die Rahmen des Schweden Lars Leksell und des Deutschen Traugott Riechert aus den Jahren 1949 und 1951 angesehen werden, welchen ein vollkommen neues Konstruktionsprinzip zugrunde liegt.

Beide Rahmen, und später auch die Konstruktion von Todd und Wells, basieren auf einem bogenzentrierten System. Hierbei sitzt ein Schlitten mit Sonde auf einem halbkreisförmigen Bogen, in deren Mitte das Zielgebiet lokalisiert ist. Die Spitze der Sonde zeigt dabei immer in Richtung des Isozentrums. Dadurch ist es möglich, die Sonde in jedem beliebigen Winkel entlang des Bogens einzubringen, um so einen optimalen Zugangsweg zum Zielareal zu wählen.(20)

Ein weiteres modifiziertes System ist der stereotaktische Rahmen nach Brown-Robert-Wells, welcher genau genommen kein einzelner Rahmen, sondern Konstrukt einer Vielzahl komplex ineinandergreifender Rahmen darstellt.

Während der 1960er- und 1970er-Jahre etablierten sich das Todd-Wells-System in den Vereinigten Staaten und das Leksell- und das Riechert-Mundiger-System in Europa und wurden in den jeweiligen Regionen zu den beliebtesten.(3) Im Laufe der Jahre setzte sich das Leksell-System im klinischen Alltag in Europa durch. (17,21)

Dies lag vor allem daran, dass seine Rahmen immer wieder Neuerungen und Überarbeitungen unterzogen wurden, um auf dem neuesten Stand der Technik zu sein. So wurde in den 1970ern ein Rahmensystem entwickelt, welches CT-tauglich war, indem weniger Metall als vielmehr Plastik und Carbon verbaut wurden. (22) Des Weiteren wurde später auch ein Modell entwickelt, welches auch eine MRT-Tauglichkeit aufwies. (23,24)

1.1.4 Das stereotaktische System nach Lars Leksell

Der schwedische Neurochirurg Lars Leksell machte sich nach einem Aufenthalt in Philadelphia bei Spiegel und Wycis daran, ein stereotaktisches System zu entwickeln, welches seinen Vorstellungen von Bedienbarkeit und Integration in den klinischen Alltag entsprach. Gleichzeitig sollte es die Vorzüge einer möglichst minimal-invasiven Technik beinhalten.(3,25)

In den Grundzügen besteht sein stereotaktischer Apparat aus einem Rahmen und einem halbkreisförmigen Bogen, welcher einen bewegbaren und justierbaren Sondenträger aufweist.

Der gesamte Rahmen wird vor dem Eingriff am Kopf des Pat. fixiert. Dabei soll das bereits erwähnte Isozentrum mit der Zielstruktur innerhalb des Hirngewebes übereinstimmen.

Durch die Rotation des Bogens an der starren Transversalachse nach anterior und posterior und Veränderungen der Sonde nach lateral lassen sich hinsichtlich des Zielareals jeder gewünschte Eintrittsort der Sonde einstellen.(15)

Mit dem stereotaktischen System nach Leksell ist es möglich, suspekte Läsionen an Scheitel und Konvexität sowie lateral, suboccipital und transsphenoidal zu erreichen. Durch Umdrehen des Bogens ist es auch möglich, supraorbitale Zugangswege durchzuführen. Die intraoperative Lagerung des Pat. spielt eine wichtige Rolle. Für Biopsien in der hinteren Schädelgrube beispielsweise wird der Patient meist in eine Position mit erhöhtem Oberkörper, fast sitzend gebracht. Für Pathologien im Gebiet des mittleren Kleinhirnstiels werden transcerebelläre Zugangswege, für Pathologien im Bereich des mittleren Hirnstammes transkortikale Zugangswege verwendet.(26) Grundsätzlich sollte Ziel der Wahl des Zugangsweges sein, mit geringstmöglichem Schaden das Zielgebiet zu erreichen und dabei möglichst wenige kritische intrazerebrale Strukturen zu durchqueren.

Der Basisring ist maßgeblich für die Lokalisation von Läsionen. Dieser wird als erstes am Kopf des Pat. befestigt und ist mit einem Koordinatensystem gekoppelt, welches auf verschiedene Arten der Bildgebung die genaue Lokalisation des Zielareals ermöglicht.

Der momentan gebräuchliche ist das Modell G, welches hinsichtlich der Kopplung an das Koordinatensystem sowie der Kompatibilität mit MRT-Geräten verbessert wurde. Der bewegliche Bogen mit einem Radius von 19cm wird am Basisrahmen in Form eines Rechtecks und den Maßen 19cm x 21cm fixiert.

Der halbkreisförmige Bogen legt die X-Achse, also rechts – links, anhand der Koordinaten der gewählten Y-, anteroposterior, und Z-Achse, superoinferior, fest. Im Rahmen der diagnostischen Bildgebung werden am Basisring würfelförmige Referenzsysteme befestigt.

Der Basisring wird mit vier Schrauben, welche eine Stahlspitze besitzen, befestigt. Die Fixierung erfolgt unter Unterspritzung mit Lokalanästhetikum und macht keine Bohrungen notwendig. Die einzelnen Positionen der Fixationsschrauben am Basisring können individuell angepasst werden.

Durch Verwendung von Ohrstöpseln am Ring, liegend im äußeren Gehörgang und mit Schaumstoff gepolstert, kann eine zusätzliche Stabilisierung erreicht werden. Das Anbringen des stereotaktischen Rahmens sowie die individuelle und optimale

Anpassung erfolgt meist in liegender Position des Pat. mit leicht erhöhtem Oberkörper und leicht angewinkelten Beinen. Die gesamte Prozedur der Rahmenfixation benötigt im Regelfall meist nie länger als fünf Minuten.

Neben der Unterspritzung mit Lokalanästhetikum kann gegebenenfalls auch eine leichte Sedierung, bei besonders ängstlichen oder agitierten Pat., erfolgen.

Im Rahmen der präoperativen Bildgebung werden CT- oder MRT-Aufnahmen angefertigt. Neben der besseren Darstellung der Pathologie sowie deren Lokalisation bringen MR-Aufnahmen auch den Vorteil einer geringeren Entwicklung von Bildartefakten mit sich.

Weiter ist es durch die multiplane Bildgebung möglich, das Zielareal in verschiedenen Schnittebenen zu prüfen. Die Kombination von T1-gewichteten nativen Aufnahmen und T2-gewichteten axialen Aufnahmen mit Kontrastmittel hat sich etabliert. Sowohl bei CT- als auch bei MRT-Geräten erfolgt eine Fixierung des Rahmens mittels stereotaktischem Adapter.(27)

Wesentlich im weiteren Prozedere sind Operationsplanungssysteme wie das SurgiPlan® von ELEKTA Instruments AB, Stockholm, Schweden. Die angefertigten Bilder werden in dieses importiert, woraufhin die Ziellokalisierung errechnet und ein OP-Planungsbild erstellt wird.

Darüberhinaus ist es möglich, eine dreidimensionale Rekonstruktion zu erstellen. Hiermit kann das Zielareal aus jedem gewünschten Blickwinkel betrachtet werden, um Risiken und einen optimalen Zugangsweg planen zu können.

Eine Biopsie kann so, auch unter transparenter Darstellung bestimmter Strukturen, probeweise am Computer simuliert werden, um eine reale Probenentnahme zu optimieren.

Chirurgische Werkzeuge können an einem speziellen Instrumententräger am halbkreisförmigen Bogen befestigt werden.

Dazu zählen neben Dreh- und Bohrinstrumenten für eine Kraniotomie diverse Elektroden verschiedenster Größen und Formen und Läsionen-setzende Geräte. Die für die Biopsie wichtigen Nadeln sind ebenfalls in diversen Arten und verschiedenen

Schliffen erhältlich. Alle für eine Biopsie benötigten Utensilien werden in speziellen Instrumentensätzen zusammengefügt. Beispielhaft zu erwähnen wären hier das Sedan-Typ-Nadelaspirations-Set oder das Backlund-Biopsie-Set zur Entleerung intrazerebraler Hämatoome.

Neben diversen Errungenschaften hinsichtlich der chirurgischen Instrumente gibt es auch wichtige technische Neuerungen auf dem Gebiet der Informatik. Softwareweiterentwicklungen und Aktualisierungen führen zu Verfahrensverbesserungen.

Auch vor dem Hintergrund des momentan aktuellen Themas der Medizin-Robotik zeigt sich mit dem Leksell-SurgiScope® ein neurochirurgisches Instrument auf dem neuesten Stand der Technik.

1.1.5 Das Verfahren einer stereotaktischen Biopsie

Die genaue Kenntnis über die Histologie bei intrakraniellen Raumforderungen ist wesentlich für eine adäquate Behandlung. Im klinischen Alltag gilt die Grundregel, wonach erst nach histologischer Bestätigung eine gezielte Therapie eingeleitet werden sollte.

Eine Lieferung dieser genauen und aussagekräftigen histologischen Informationen ist das Ziel einer jeden stereotaktischen Biopsie.(1)

Wie bereits im historischen Teil dieser Arbeit beschrieben, wurde die Technik der stereotaktischen Neurochirurgie bereits 1947 eingeführt. Das Verfahren der stereotaktischen Biopsie wurde jedoch erst 1973 weltweit als Disziplin der Neurochirurgie anerkannt, nachdem Conway in einer seiner Publikationen berichtete, 31 tiefsitzende intrakranielle Tumore diagnostiziert zu haben.(28)

Die Bildgebung mit modernen, hochentwickelten Verfahren wie der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie nimmt eine besondere Stellung bei stereotaktischen Verfahren zur Aufdeckung und Typisierung von intrakraniellen Raumforderungen ein.

Durch die Kombination dieser radiologischen Verfahren und der stereotaktischen Probenentnahme ist eine Technik zur histologischen Materialgewinnung entstanden, welche, zum einen auch aufgrund der bewiesenen Sicherheit und Exaktheit, die am wenigsten invasive diagnostisch-chirurgische Methode in der Neurochirurgie ist. Darüberhinaus ist es möglich, die gewünschte Stelle zur Probenentnahme mit einer Genauigkeit von 1 Millimeter oder weniger zu erreichen.(3)

Während große Tumore mit ausgeprägten raumfordernden Eigenschaften und eventueller Ausbildung einer Verdrängungssymptomatik eher durch eine offene Chirurgie mittels Kraniotomie behandelt und gegebenenfalls entlastet werden, zeigen sich bei kleineren Läsionen oder Raumforderungen in Frühstadien, insbesondere in schwer zugänglichen Arealen, doch deutliche Vorteile der stereotaktischen Methoden. Eine bildgebungsgesteuerte stereotaktische Probenentnahme ist hier die am wenigsten invasive neurochirurgische Methode einer Biopsie.

Bei dieser Technik können durch optimale Planung und Durchführung alle Regionen des Gehirns erreicht werden, wobei dies unter maximaler Schonung der darüber liegenden Strukturen erfolgt.

Ein weiterer maßgeblicher Vorteil besteht darin, dass eine stereotaktische Probenentnahme in Lokalanästhesie durchgeführt werden kann und somit Patienten biopsiert werden können, die in schlechter körperlicher Verfassung aufgrund von Multimorbidität oder kardiopulmonaler Vorschädigung sind.

Nicht außer Acht zu lassen ist aber, dass aufgrund der Weiterentwicklung von CT- und MRT- Geräten und der damit verbundenen Möglichkeit, solche Läsionen nur anhand der Bildgebung zu diagnostizieren, die Anzahl der weltweit durchgeführten stereotaktischen Biopsien abgenommen hat.(3)

Gleichwohl wird durch diese radiologischen Verfahren nur das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein eines Prozesses sowie dessen Lokalisation aufgezeigt. Natürlich ist es möglich, in manchen Fällen aufgrund bestimmter Ausbreitungsmuster, Formen oder Eigenschaften auf die Art bzw. die Histologie eines Prozesses zu schließen. Jedoch besteht hier immer eine diagnostische Fehlerquelle, sodass für die

Diagnosesicherung noch nicht auf invasive Verfahren wie die Stereotaktische Biopsie verzichtet werden kann.(1,29,30)

Mehrere Autoren haben bereits in ihren Publikationen beschrieben, dass sie ihre gewählte Therapie aufgrund des histologischen Ergebnisses aus einer stereotaktischen Biopsie ändern mussten, obwohl von Seiten der Radiologie ein sicherer Verdacht geäußert wurde. (31–33)

Es scheint offensichtlich, dass der durch eine Biopsie hervorgebrachte histologische Beweis unbedingt erforderlich ist, um eine definitive Diagnose zu stellen, vor allem bei Läsionen, welche klinisch und radiologisch nur unsicher zu bewerten sind.

In diversen Studien zeigt die stereotaktische Biopsie eine diagnostische Präzision, also das Erreichen einer definitiven histopathologischen Diagnose, von rund 95%.(32,34–36) Somit kann die stereotaktische Biopsie durchaus als verlässliches Werkzeug der Neurochirurgie zur Diagnosefindung und weitere Therapieplanung gesehen werden.

1.1.6 Vorteile und Indikationen der stereotaktischen Biopsie

Um ein histologisches Ergebnis zur weiteren Planung der optimalen Therapie für einen Pat. zu erlangen, ist nicht immer eine offene Hirnchirurgie angezeigt, und so gibt es spezielle Situationen, in denen ein Patient einer stereotaktischen Biopsie unterzogen werden sollte. Diese lassen sich wie folgt auflisten:

- Raumforderungen in gefährlichen und funktionell kritischen Arealen im Hirn, wie etwa den Basalganglien oder dem Sensomotorischem Kortex; eine offene Operation wäre hier aufgrund hoher Wahrscheinlichkeiten neurologischer Defizite als Folge nicht indiziert
- Invasive Neoplasie ohne Masseneffekte und ohne neurologische Defizite, bei denen ein offener chirurgischer Eingriff den Zustand des Pat. nur noch verschlimmern würde
- Nicht ausreichend durch bildgebende Verfahren, wie MRT und CT, diagnostizierbare Läsionen
- Kleine oder tiefliegende Läsionen im Hirnstamm oder entlang der Mittellinie, wodurch keine andere Möglichkeit einer Biopsiegewinnung besteht
- Multiple, diffuse oder infiltrative Läsionen, in denen eine Unterscheidung zwischen Metastasen, nicht-neoplastischen Geschehen und anderen Prozessen zu treffen ist
- Nicht rezidierbare Läsionen, die tief in die Schädelbasis infiltriert haben
- Raumforderungen, insbesondere multiple Läsionen, für die ein medikamentöser Therapieansatz über einen kurativ-chirurgischen Eingriff zu setzen ist
- Läsionen, in denen eine Differentialdiagnose zwischen Tumorrezidiv und Radionekrose gebraucht wird
- Läsionen, welche sensibel auf eine Strahlentherapie sind, wie etwa Keimzelltumoren oder Lymphome
- Pat., welche einer Brachytherapie oder Radiochirurgie unterzogen werden sollen, um neben der Histologie auch die maximale Strahlendosis berechnen zu können

- Läsionen, bei denen höchstwahrscheinlich ein nichtneoplastisches Geschehen zugrunde liegt, Infektionen, Infarzierungen und Hämatoome
- Zur Entlastung und histopathologischen Diagnosefindung einer zystischen Raumforderung, wie einem Hirnabszess oder einer Zystizerkose
- Pat. mit niedrigem Allgemeinzustand und hohem Alter, bei denen eine Narkose den Gesundheitsstatus weiter verschlechtern würde(3,37-39)

Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass Tumore die am häufigsten biopsierten Entitäten darstellen.

Neben der reinen Histologie gewinnt man auch wichtige Informationen über die Ausdehnung, den Grad der Entdifferenzierung und das Stadium, sowie in besonderen Fällen auch den Ursprung der Neoplasie.(40,41) So ist es möglich, alle verfügbaren Behandlungsmethoden auszuloten und auf das Bedürfnis des Pat. anzupassen.

Falls eine Raumforderung sich als operabel darstellt, ist durch die Biopsie eine genaue Operationsplanung möglich, und es lässt sich entscheiden, wie radikal eine Operation durchgeführt wird.

Auch wenn ein Tumor inoperabel ist, lassen sich daraus Entscheidungen in Bezug auf Radio- und Chemotherapie ableiten und darüberhinaus Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf ableiten.

Die stereotaktische Biopsie hat vor allem bei kleinen Raumforderungen ihre Vorteile gegenüber bildgebenden Verfahren, die hier an den Rand ihrer diagnostischen Möglichkeiten stoßen. Bei kleinen, solitären Läsionen können Gliome im Frühstadium von Infarktarealen oder andere Tumore, wie Gliosen, von Entzündungen abgegrenzt werden.

Liegen extrakranielle Tumore vor, lassen sich mithilfe des Biopsates Rückschlüsse ziehen, ob es sich um ein metastatisches Geschehen, einen koinzidenten Tumor oder gar nur einen Abszess handelt. Bei multifokalen Prozessen ist es möglich, durch Probengewinnung unterschiedliche voneinander unabhängige Primärtumore zu entdecken.(42) Aber auch bei nichtneoplastischen Geschehen zeigen sich Vorzüge: So

können spezifische medikamentöse Therapien eingeleitet und eventuelle Operationen oder Bestrahlungen umgangen werden.

Eine stereotaktische Biopsie sollte im Idealfall zu einer definitiven histopathologischen Diagnose führen, die dem Neurochirurgen maßgeblich in der weiteren Therapieplanung von Bedeutung ist. Somit ergeben sich nach Gildenberg einige Vorteile und Vorzüge dieses Verfahrens (3):

- Stellen von Indikationen und Kontraindikationen für operative Eingriffe sowie deren Planung
- Einleiten eines spezifischen medikamentösen Therapieansatzes
- Einleiten einer zusätzlichen Therapie, wie Chemotherapie oder Strahlentherapie
- Überprüfung, dass die verfügbaren Behandlungsstrategien, vollständig ausgeschöpft werden können
- Stellen von Prognosen
- Vermeidung einer unnötigen Operation oder Strahlenbelastung
- Für Beratungen um Übertragungsmöglichkeiten offen zu legen oder bei genetischen Hintergründen
- Kurze Regenerations-/Erholungsphase des Patienten nach dem Eingriff
- Meist kürzere stationäre Aufenthalte

1.1.7 Nachteile und Kontraindikationen der stereotaktischen Biopsien

Grundsätzlich gibt es zwei Arten von Gegenanzeigen eine solche Biopsie durchzuführen. Zum einen Läsionen, die auf ein vaskuläres Geschehen hindeuten.

- vaskuläre Läsionen oder Malformationen
- hypervaskularisierte Tumore, wie ein gestreutes Nierenzellkarzinom, Melanom oder Chorionkarzinom

- Raumforderungen, welche innerhalb oder in unmittelbarer Nähe zu gefäßreichen Strukturen liegen, wie zum Beispiel entlang der Sylvischen Fissur oder dem Sinus cavernosus

Zum anderen sind es sehr große Läsionen, bei denen es unter Umständen schon zu einer Verdrängungssymptomatik gekommen ist und hier eine Dekompression die Therapie der Wahl wäre.(3)

1.2 Hauptpathologien bei stereotaktischen Biopsien

In diesem Kapitel sollen die häufigsten bei stereotaktischen Biopsien zu findenden Pathologien vorgestellt werden.

Hierbei soll eine grobe Übersicht bezüglich der wichtigsten und typischsten Charakteristika der einzelnen Entitäten erfolgen. Diese umfassen neben allgemeinen Informationen vor allem Angaben zu Morphologie, Diagnostik und klinisch relevanter Daten. Da bei jeder stereotaktischen Biopsie im Vorlauf zur Unterstützung bildgebende Verfahren wie CT oder MRT sowohl im Rahmen diagnostischer Maßnahmen als auch zur Planung der Probenentnahme angewendet werden, sollen hier auch einige typische radiologische Merkmale der einzelnen Pathologien aufgezeigt werden.

Diese Zusammentragung der relevantesten Informationen erfolgt größtenteils in Anlehnung an die Beschreibungen und Informationen aus den Werken von Anne G. Osborn *Diagnostic Imaging Brain* (43) und W. Böcker/H. Denk *Pathologie* (44).

1.2.1 Lowgrade Gliom

In die Gruppe der Lowgrade Gliome lassen sich eine Vielzahl von Pathologien einordnen, welche nach WHO-Einteilung unterschieden werden können.

Im klinischen Alltag versteht man hier vor allem die als Grad II, „semi-benigne“, eingestuftes differenzierten Astrozytome, Oligoastrozytome und Oligodendrogliome. Stellvertretend soll im Folgenden aber nur das diffus-infiltrierende Astrozytom exemplarisch für die heterogene Gruppe der Low-Grade Gliome vorgestellt und beschrieben werden.

Definition:

Der häufigste primäre Hirntumor und ausgehend von einer pathologischen Vermehrung entarteter Astrozyten mit Tendenz zur lokalen malignen Progression,

sowie Degeneration in ein anaplastisches Astrozytom. Sie können in allen Abschnitten des Zentralnervensystems auftreten, präsentieren sich jedoch gehäuft in den Großhirnhemisphären. Häufig liegt eine Inaktivierung des p53-Tumorsuppressorgens zugrunde; eine Progression der Entartung ist meist von einer Akkumulation genetischer Veränderungen begleitet. Der Verlauf stellt sich typischerweise rezidivierend dar mit histologisch zunehmender Zellteilungsaktivität und Anaplasie.

Allgemeine Informationen

- Häufigkeitsgipfel um das 30. Lebensjahr
- Männer häufiger betroffen
- Mediane Überlebensdauer: 6 Jahre
- 5-Jahres-Überlebensrate: bei Totalresektion und Radiatio 70%, bei subtotaler Resektion 38%
- in 50% der Fälle maligne Entartung in höheren Malignitätsgrad

Charakteristika:

- besonderer diagnostischer Hinweis: fokale oder diffuse nicht-anreichernde Masse der weißen Substanz, vor allem im Frontallappen
- 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
 - Größe: variabel

Morphologie:

- gut differenzierte Neoplasie von niedrigem Malignitätsgrad mit überwiegend fibrillärer und vereinzelt zystischer Komponente
- Homogene und gräuliche Masse mit Ausbreitung und Veränderung der betroffenen Strukturen und unscharfer Begrenzung zur Weißen Substanz

- Häufig glattwandige Zysten mit wasserheller Flüssigkeit
- können in der Bildgebung umschrieben erscheinen, obwohl Tumorzellen über die dargestellten Grenzen hinaus zu finden sind

Diagnostische und radiologische Merkmale

CT-Diagnostik

- hypodense Raumforderung ohne Kontrastmittelaufnahme, da Bluthirnschranke noch intakt
- evtl. Asymmetrie der Ventrikel oder Zystenbildung als Zeichen eines Astrozytoms

MR-Diagnostik

- homogene hyperintense (T2-Wichtung) oder hypointense (T1-Wichtung) Masse
- kann umschrieben erscheinen, aber häufig infiltrierend in das angrenzende Gewebe
- Kalzifizierungen und Zysten weniger wahrscheinlich
- selten Einblutungen und umgebendes Ödem
- kann sich in Cortex ausdehnen
- Kontrastmittelaufnahme deutet auf Progression zu Highgrade Gliom hin

Klinik: häufigste Zeichen und Symptome

- Symptome abhängig von Lokalisation
- Meistens fokale Krampfanfälle, da typisch für langsam wachsende Tumore
- Häufig Kopfschmerz darüber hinaus Lähmungen oder Verwirrtheit
- Die intrakraniale Druckerhöhung durch Tumorwachstum und perifokales Ödem stellt die entscheidende lebensbedrohliche Komplikation dar

1.2.2 Highgrade Gliome

Auch die durch die WHO eingeteilte Gruppe der Highgrade Gliome beinhaltet mehrere Pathologien. Das Glioblastoma multiforme soll im Weiteren dargestellt und erläutert werden, sodass es als Repräsentant dieser Gruppe zu sehen ist. Als synonyme Begriffe können unter anderem auch Glioblastom, Grad IV Astrozytom sowie malignes Astrozytom verwendet werden. Das Glioblastom kann sich aus einem niedriggradigen Astrozytom entwickeln oder, mit sehr kurzer klinischer Anamnese, de novo entstehen.

Definition:

Hochmaligner, glialer, schnell wachsender Tumor astrozytischen Ursprunges, der charakteristisch Nekrosen und Neovaskularisation aufweist. Mit etwa 15-20% aller intrakraniellen Tumoren handelt es sich damit um die häufigste primäre intrakranielle Neoplasie. Darüberhinaus ist das Glioblastom der häufigste astrozytäre Tumor. Insgesamt zeigt sich eine sehr schlechte Prognose mit einer mittleren Überlebenszeit von oft nur 8- 18 Monaten trotz eingeleiteter Therapie.

Allgemeine Informationen

- Bevorzugt im höheren Alter (50.- 60. Lebensjahr)
- Vermehrt Männer betroffen
- genetisch zeigen sich Mutationen der Tumorsuppressorgene p53 und p16, sowie PTEN-Mutation auf Chromosom 10, darüberhinaus eine EGF-Amplifikation

Charakteristika:

- besonderer diagnostischer Hinweis: dicke, irregulär anreichernde Rinde aus neoplastischen Gewebe um einen nekrotischen Kern
- Lokalisation:
 - vor allem in den Großhirnhemisphären
 - am häufigsten in der weißen Masse supratentoriell
 - gehäuft frontotemporal
 - bei Erwachsenen seltener in Hirnstamm und Cerebellum, jedoch bei Kindern häufig betroffen

- selten in Basalganglien und Thalamus

Morphologie:

- schlecht begrenzte, diffus infiltrierende, nekrotische Struktur meist in den Hemisphären
- „bunte“ Schnittfläche mit gelblichen Nekrosen, Blutungen und grauweißem Tumorgewebe
- entscheidend für die histopathologische Diagnose ist das Vorkommen flächenhafter oder strichförmiger Nekroseareale, um die sich die Tumorzellkerne radiär anordnen
- typischerweise ausgeprägte Gefäßproliferation, durch sezerniertes VEGF, insbesondere in der Infiltrationszone des Tumors
- Butterfly-Gliom: Tumor kreuzt über die Bahnen der weißen Substanz zur kontralateralen Hemisphäre über das Corpus callosum oder die Commissura anterior und posterior
- selten eindringend in die Meningen
- selten multifokal

Diagnostische und radiologische Merkmale

CT-Diagnostik

- hypodense Raumforderung mit zentraler Nekrose
- aufgrund defekter Blut-Hirn-Schranke ring- oder girlandenförmige Kontrastmittelanreicherung
- perifokales Ödem als hypodenser Randsaum

MR-Diagnostik

- das sensitivste bildgebende Verfahren ist das Kontrastmittel-MR
- der Tumor kann bereits weit über die sichtbaren Grenzen hin ausgedehnt sein

- hyperintense (T2-Wichtung) oder isointense (T1-Wichtung), heterogene Masse mit Infiltration der angrenzenden Gewebe und vasogenem Ödem

- können Nekrosen, Zysten, Blutungen, flüssige Bereiche sowie Bereiche mit Ablagerungen und Neovaskularisationsgefäße aufweisen

Klinik: häufigste Zeichen und Symptome:

- je nach Lokalisation zeigen sich typische Symptome, jedoch sind Krampfanfälle sowie fokale neurologische Ausfälle häufig
- häufig erhöhter intrakranieller Druck
- eventuell Veränderung des mentalen Zustandes
- typisch ist eine relativ kurze Dauer der Symptome von meist weniger als 3 Monaten

1.2.3 Primäres ZNS-Lymphom

Definition

Das primäre ZNS -Lymphom ist eine extranodal auftretende maligne Raumforderung in Abwesenheit eines systemischen Lymphoms und macht etwa 7% aller primären intrakraniellen Tumore aus.

Allgemeine Informationen

Die Inzidenz dieser Raumforderung stieg stetig seit den 1980er-Jahren, da Immunsuppression im Rahmen von AIDS oder Organtransplantationen das Risiko für Lymphome stark erhöht. Dieser Zuwachs ist nicht nur bei Pat., die an AIDS erkrankt sind, zu beobachten, sondern zunehmend auch bei Immunkompetenten. 98% dieser Lymphome stellen sich histologisch als diffuses, monoklonales B-Zell, non-Hodgkin Lymphom dar und werden wie extrazerebrale Lymphome klassifiziert.

Primäre T-Zell-Lymphome sind extrem selten.

- Risikofaktoren: Immunsuppression, EBV-Infektionen, Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises
- Häufigkeitsgipfel:
 - bei immunkompetenten Personen 60.- 70. Lebensjahr,
 - bei immunsupprimierten Personen wesentlich früher
- bei AIDS - Erkrankten im Durchschnitt 39. Lebensjahr,
- bei Organtransplantierten Menschen ca. um das 37. Lebensjahr

- relativ schlechte Prognose:
 - 50 Monate bei immunkompetenten Personen
 - 36 Monate bei AIDS - Erkrankten

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 häufig betroffen, 10%
 - Häufung von Läsionen um die Ventrikel, an der Grenzzone zwischen weißer und grauer Substanz
 - oftmals Kreuzung auf kontralaterale Seite über Corpus callosum, 5 - 10%
 - regelmäßig angrenzend und auslaufend an den Oberflächen der Ependymzellen
 - Lokalisation in Fossa cranii posterior, Sella turcica, pineal Region ungewöhnlich
 - Beteiligung des Rückenmarkes selten
 - kann Leptomeningen und Dura mater betreffen, ist aber bei sekundären Lymphomen häufiger

Morphologie:

- einzelne Anhäufung oder multiple Läsionen
- kann umschrieben oder infiltrativ sein

Diagnostische und radiologische Merkmal

CT-Diagnostik

- hypodense Läsion mit gleichförmig kontrastmittelaufnehmendem relativ geringem perifokalem Ödem

MR-Diagnostik:

- Kontrastmittel-MR sowie Diffusions- oder Perfusionsgewichtung sind in der Diagnostik sinnvoll
- bei Immunsupprimierten: iso- oder hypointens zu Cortex (T1- und T2-Wichtung)
- eventuell heterogenes Erscheinungsbild aufgrund von Blutungen und Nekrosen, selten Kalzifikationen
- leichtes perifokales Ödem ist typisch

Klinik: häufigste Zeichen und Symptome

- erhöhter intrakranieller Druck, häufig durch begleitendes Ödem, führt zu Krampfanfällen, fokalen neurologischen Ausfällen, Persönlichkeitsstörung, psychomotorischer Verlangsamung, Desorientiertheit
- Kopfschmerzen häufig begleitend
- selten auch Meningitis, durch lymphomatöse Infiltrationen der Hirnhäute

1.2.4 Parenchymale Metastasen

Definition:

Sekundäre Hirntumore, welche solitär oder multipel aufgrund der Absiedlung von Krebszellen eines malignen Primus außerhalb oder innerhalb des ZNS entstehen.

Allgemeine Informationen

Mit 50% aller Hirntumore sind Metastasen die größte Gruppe intrazerebraler raumfordernder Pathologien.

Bei etwa 15% der Pat. zeigt sich die Hirnmetastase als erste Manifestation eines Karzinoms.

In 10% dieser Fälle ist das Hirngewebe die einzige Lokalisation der Metastasen.

Von diesen zeigen etwa die Hälfte einen abnormen Röntgen-Thorax-Befund.

Die häufigsten primären Tumore, die hämatogenen in Richtung Hirn streuen, sind Lungenkarzinome, Mammakarzinome und maligne Melanome. Vor allem bei Melanomen gestaltet sich die Suche nach dem Primus schwierig. 10% der Hirnmetastasen sind unbekanntes Ursprunges. (45) Auch primäre ZNS-Tumore wie das Glioblastoma multiforme können lokal Metastasen absiedeln.

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die Ursprünge zerebraler Metastasen.

Primärtumor	Häufigkeit zerebraler Metastasen (%)
Bronchialkarzinom	45
Mammakarzinom	10
Nierenzellkarzinom	7
Karzinom des Gastrointestinaltrakts	6
Malignes Melanom	5

Tab. 1: Quellen zerebraler Metastasen(45)

- Inzidenz liegt bei ca. 10 und steigt mit höherem Alter
- Häufigkeitsgipfel ab dem 65. Lebensjahr

- Männer häufiger betroffen
- mittleres Überleben nach Radiochemotherapie 3 - 6 Monate
- 50% der Patienten leben noch länger als 10 Monate
- meist ist die Grunderkrankung der limitierende Faktor

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
 - vor allem in den Hemisphären (80%) und dem Kleinhirn (15%)

Morphologie:

- der Großteil der Metastasen ist diskret umschrieben und hat ein kugelförmiges Erscheinungsbild
- 50% der Metastasen sind solitär
- in 20% sind zwei Metastasen ausgebildet
- in 30% drei oder mehrere

Diagnostische und radiologische Merkmale

CT-Diagnostik:

- charakteristisch ist das deutlich ausgeprägte Ödem
- weiterer Hinweis kann das Vorhandensein multipler Läsionen sein

MR-Diagnostik:

- in T1-Wichtung mit Kontrastmittel: ringförmig anreichernde, solide oder kugelartige Raumforderung

- das Signal variiert in Abhängigkeit von der Anzahl neoplastischer Zellen
- eventuell zeigen sich Blutungen
- FLAIR-Sequenz: besonders geeignet zur Aufdeckung weiterer kleiner Metastasen

Klinik: häufigste Zeichen und Symptome

- häufig Kopfschmerzen mit oder ohne Übelkeit/ Erbrechen durch Hirndruck
- fokale neurologische Defizite
- Krampfanfälle: häufig die Erstmanifestation einer Metastase
- meist zeigt sich anamnestisch ein Karzinom im fortgeschrittenen Stadium mit neu aufgetretenen neurologischen Ausfällen

1.2.5 Zerebraler Abszess

Definition:

Unter Abszess wird ein lokaler infektiöser Prozess unterschiedlicher Genese verstanden, der in verschiedensten Geweben auftreten kann in diesem Fall im Hirngewebe zu finden ist. Es handelt sich dabei genauer um eine abgekapselte Entzündung, die zum Untergang von Hirngewebe mit anschließender Gewebseinschmelzung führt. Er ist typischerweise bakterieller, seltener auch mykotischer oder parasitärer Ursache.

Allgemeine Informationen:

Der zerebrale Abszess tritt, im Gegensatz zu den anderen in diesem Kapitel genannten Pathologien, meist bei jungen Pat. auf. Die stereotaktische Biopsie spielt

im Rahmen dieser infektiösen Prozesse eine wesentliche Rolle, da es möglich ist, ein solches Geschehen auf diese Weise zu behandeln oder sogar zu entfernen.

Grundsätzlich unterscheidet man bezüglich Ätiologie und Lokalisation:

- fortgeleitete Hirnabszesse
- traumatisch bedingte Hirnabszesse
- hämatogene Hirnabszesse

4 pathologische Stadien werden unterschieden:

1. frühe Cerebritis
2. späte Cerebritis
3. frühe Kapsel
4. späte Kapsel

- Häufigkeitsgipfel zwischen dem 30. – 50. Lebensjahr
- Ein Viertel der Pat. sind minderjährig
- Männer doppelt so häufig betroffen
- In seltenen Fällen letaler Ausgang

Charakteristika:

- die radiologischen Charakteristika variieren nach Entwicklungsstadium des Abszesses
- Lokalisation:
 - typischerweise supratentoriell
 - am häufigsten frontal und parietal
 - meist am Übergang von grauer und zur weißen Substanz

Morphologie

- dünnwandige, gut umschriebene, kreisförmige, zystisch erscheinende Anhäufung

Diagnostische und radiologische Merkmale

CT-Diagnostik:

- zystische Raumforderung mit ringförmiger Kontrastmittelaufnahme

MR-Diagnostik:

- klassische „ring enhancing lesion“

Klinik: häufigste Zeichen und Symptome

- meist unspezifische Symptome
- aufgrund des erhöhten Hirndrucks durch das Ödem kann es zu Kopfschmerz, Krampfanfällen, Übelkeit und Erbrechen sowie Bewusstseinsstörungen kommen

1.2.6 Vaskulitis

Unter Vaskulitiden wird eine breitgefächerte Gruppe von Erkrankungen des Zentralnervensystems zusammengefasst, bei der es zu entzündlichen Veränderungen der Gefäßwände von Venen und Arterien kommt.

Man unterscheidet die primären Vaskulitiden, die den Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises zugeordnet werden können, und sekundäre Vaskulitiden, die durch Infektionen oder Medikamente ausgelöst werden oder in Begleitung bzw. Folge anderer Erkrankungen auftreten.

Grundsätzlich können diese von bakteriellen oder tuberkulösen Meningitiden sowie einer Vielzahl verschiedenartiger Arteriitiden ausgelöst werden. Es zeigt sich auch ein Zusammenhang mit Drogenabusus. Häufig weisen die durch sie ausgelösten Veränderungen Nekrosen auf. Als Synonym werden inflammatorische Vaskulopathie, Arteriitis und Angiitis verwendet.

Charakteristika:

- Gefäßokklusionen und -verengungen sowie Unregelmäßigkeiten, die nicht vereinbar mit einer arteriosklerotischen Veränderung sind
- die Bildgebung kann häufig unzureichend sein, daher sollten, neben klinischen, vor allem auch labordiagnostische Hinweise mit in die Diagnosefindung einbezogen werden
- häufig nekrotische Areale
- Lokalisation:
 - intrakranielle Venen und Arterien jeder Größe

Morphologie:

- Bereiche mit glatten oder leicht unregelmäßig geformten Verengungen wechseln sich mit erweiterten Abschnitten ab

Diagnostische und radiologische Merkmale

- Digitale Subtraktionsangiographie ist grundlegend in der Diagnostik
- CT- und MRT vor allem zu Screeningzwecken zu verwenden

1.2.7 Hirninfarkt

Der akute Hirninfarkt ist ein im klinischen Alltag sehr häufig anzutreffendes Geschehen. Die Diagnostik mittels CT und MRT ist sehr zuverlässig, daher spielt er für die stereotaktische Biopsie als Untersuchungsgrund eine untergeordnete Rolle.

Im Rahmen dieser Arbeit soll der chronisch zerebrale Infarkt vorgestellt werden, da er in seinem Erscheinungsbild durch radiologische Maßnahmen häufig nicht eindeutig identifiziert werden kann und eine Probenentnahme zur Diagnosesicherung eingesetzt wird.

Im klassischen Sinne handelt es sich bei einem Infarkt um den Untergang von Gewebeabschnitten des Gehirns als Folge einer andauernden Ischämie.

Allgemeine Informationen

Einem Hirninfarkt können Verschlüsse präzerebraler oder zerebraler Arterien zugrunde liegen und somit an allen Stellen der Strombahn vom Abgang der Aorta aus dem linken Ventrikel bis zu den Verzweigungen der Hirnarterien und ihrer Äste anzutreffen sein. Am häufigsten betroffen sind die A. carotis interna- Siphonabschnitt, die A. cerebri media, A. cerebri anterior- Verlauf um das Balkenknie und A. basilaris. Darüberhinaus kann auch eine nichteitrigte Hirnvenenthrombose ursächlich sein.

Charakteristika:

- Volumensverlust mit Gliose an den betroffenen Rändern
- Lokalisation:
 - Vor allem in den Hemisphären und dem Kleinhirn
 - Territorialinfarkte betreffen Hirngewebe, die im Versorgungsgebiet der großen Arterien liegen
 - Grenzzoneninfarkte betreffen die Areale des Hirns, welche zwischen des Hauptterritorien zweier oder mehrerer Gefäße liegen
 - Lakunäre Infarkte sind kleine Infarkte in arteriellen Aufteilungen

Morphologie:

- Sehr variabel und abhängig vom Versorgungsgebiet des Gefäßes nach dem Verschluss
- keilförmige Bereiche von Enzephalomalazie

1.3 Thematik und Fragestellung

Der einleitende Teil dieser Arbeit hat schon die Grundprinzipien einer stereotaktischen Biopsie behandelt. Durch zahlreiche Neuerungen und Modernisierungen in den vergangenen Jahren hat sich diese Technik zu einem wichtigen diagnostischen Instrument der Neurochirurgie entwickelt.

Im heutigen klinischen Alltag wird die stereotaktische Biopsie vor allem dann eingesetzt, wenn der Nutzen einer offenen Chirurgie, die aufgrund ihrer Invasivität mit einem hohen Risiko für mögliche Komplikationen vergesellschaftet ist, in keinem Verhältnis mehr zu ihrem Nutzen stehen würde.

Dies gilt vor allem für schwer erreichbare intrakranielle Läsionen, insbesondere für tiefsitzende Raumforderungen. In diesen Fällen zeigen einige Studien, dass die stereotaktische Biopsie mit einem hohen Maß an Sicherheit eine definitive Diagnose liefern kann.(32,34,37)

Das Stellen einer verlässlichen und validen Diagnose ist somit Aufgabe der stereotaktischen Biopsie.

Es steht jede Genauigkeit und Verlässlichkeit eines Verfahrens hinten an, wenn es darum geht wie sicher dieses in Bezug auf die Gesundheit eines Patienten oder einer Patientin ist.

Trotz minimalinvasiver Methode und bestmöglicher Planung sowie Vor- und Nachsorge handelt es sich bei der stereotaktischen Biopsie dennoch um einen operativen Eingriff, wodurch sich unweigerlich Risiken ergeben.

Neben der reinen Offenlegung der Morbiditäts- und Mortalitätsraten, der im Zeitraum von 2000 bis 2011 in Graz durchgeführten stereotaktischen Biopsien und deren Vergleich mit weltweit veröffentlichten Studienergebnissen, soll in dieser Arbeit auch der Frage nachgegangen werden, ob es eventuelle Kriterien gibt, die sich auf den Verlauf dieses Eingriffs auswirken und somit als Risikofaktoren einer stereotaktischen Biopsie zu sehen sind.

Es ergibt sich somit die Kernfrage dieser Arbeit, ob Morbidität und Mortalität zu vergleichbaren Studien, in denen Morbiditätsraten von 0,8%-17%(46,47) und Mortalitätsraten von 0% bis 3,7%(48,49) angegeben werden, abweichen oder übereinstimmen.

Doch was viel wichtiger erscheint und die Nebenfragen dieser Arbeit behandelt:

Lassen sich durch die Analyse patientenbezogener Eigenschaften und Charakteristika der einzelnen Läsionen, Risikofaktoren bzw. Risikokonstellationen ausmachen, wodurch sich unweigerlich Konsequenzen bezüglich des Eingriffes ergeben würden.

Um die Morbidität, Mortalität sowie Komplikationen im Rahmen stereotaktischer Biopsien im Kontext bereits erschienener Studien und Arbeiten einordnen zu können, sollen an dieser Stelle zunächst einleitend einige Charakteristika und Vorzüge sowie aber auch die Grenzen der stereotaktischen Hirnbiopsie aufgezeigt und diskutiert werden.

Trotz modernster Methoden bildgebender Verfahren und ständiger Neuerungen und Verbesserungen auf dem Gebiet der Radiologie und der interdisziplinären Zusammenarbeit von Neurochirurgie und Radiologie ist bei der Diagnostik und Behandlung intrakranieller Prozesse, vor allem der Gliome, das Erlangen eines validen histopathologischen Ergebnisses für die weitere Behandlungsstrategie immer noch der Goldstandard.(31,50–54)

Diverse Fortschritte innerhalb der stereotaktischen Systeme, sowie deren Kombination mit Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Positronen-Emissions-Tomographie und technischen Neuerungen bei der verwendeten Software haben zu einer wesentlichen Reduktion der Morbidität und Mortalität geführt.(3)

Die Indikationen einer stereotaktischen Biopsie reichen von Läsionen in tiefliegenden oder funktionell kritisch liegenden Arealen über die Probengewinnung bei Pat., die in einem derart schlechtem Gesundheitszustand sind, dass eine Allgemeinnarkose ein hohes Gefahrenpotential birgt, bis hin zu Fällen, in denen radiologisch ein zweifelhaftes Ergebnis erlangt wurde(51). Darüberhinaus sind stereotaktische

Probenentnahmen auch indiziert, wenn eine chirurgische Resektion medizinisch oder ethisch unzumutbar wäre.

Wenn eine offene mikrochirurgische Resektion als medizinisch nicht sinnvoll erachtet wird, ist die stereotaktische Hirnbiopsie ein sichere, akkurate und sinnvolle Methode um Proben für ein histopathologisches Ergebnis zu erlangen(53,55–57).

Die Möglichkeit, mehrere Proben aus verschiedenen Arealen einer Läsion zu erlangen, bringt den Vorteil mit sich, brauchbare Informationen der histologischen Proben und somit der inneren Struktur der Läsion zu bekommen(50,51,53).

In der veröffentlichten Studie von Kim et al zeigte sich, dass in etwa einem Viertel aller beschriebenen Fälle die Therapie aufgrund des histopathologischen Ergebnisses geändert werden musste und somit die Einleitung einer definitiven Therapie ohne Probenentnahme als durchaus gefährlich einzustufen ist.(37)

Eine Vielzahl an Autoren berichtet über eine „Detection Yield“, also die Aufdeckung der korrekten Diagnose, von weit mehr als 90%, wodurch sich dieses Verfahren als ein geeignetes Mittel zur histopathologischen Diagnosefindung bei intrakraniellen Raumforderungen herauskristallisiert.(34,47,49,51,55,58–60)

Jedoch sollte hier der Vollständigkeit halber erwähnt werden, dass es auch Arbeiten gibt, welche stereotaktische Biopsien durchaus kritisch betrachten und eine weit schlechtere Quoten ermittelten.

So zeigte sich zum einen dass in 10% der Fälle das histopathologische Ergebnis der Biopsie nicht mit dem Resultat aus einer Kraniotomie bzw. einer Autopsie übereinstimmt. In einer weiteren Studie von Vaquero et al wurde von einer korrekten Diagnosefindung von lediglich 83% berichtet.(61,62)

Als Hauptursachen für eine nicht korrekte Diagnosefindung bei stereotaktischen Biopsien werden vor allem die Heterogenität der Gliome sowie Fehler bei der Wahl und Lokalisation des Zielareals angegeben(63). Neben der Schwierigkeit einer Einteilung in Highgrade und Lowgrade Gliome, zeigte sich, dass bei der Probenentnahme in Randbereichen des Tumors die Ergebnisse verfälscht werden.

Darüberhinaus wurde berichtet, dass die entnommenen Gewebeproben zu klein und somit nicht ausreichend waren, um eine korrekte Diagnose stellen zu können.(64,65)

Somit kann in Einzelfällen die diagnostische Präzision, je nach Autor vorhergehender Forschungsarbeiten, ein limitierender Faktor dieses Verfahrens sein.

In vorangegangenen Studien wurde aufgezeigt, dass die CT/MRT-assistierte stereotaktische Hirnbiopsie eine korrekte histopathologische Diagnose in 80% bis 98,1% der Fälle lieferte(1,31,37,52,66–73).

Mehrere Autoren berichteten, dass in den meisten Fällen die stereotaktische Biopsie eine definitive Diagnose mit niedrigem Risiko für den Pat., auch für tiefsitzende Raumforderungen im Bereich der Basalganglien und dem Hirnstamm, liefern kann(36,54,55,58,74). Es sollte festgehalten werden, dass eine Vielzahl, vor allem in der Patientenzahl aussagekräftiger Arbeiten, korrekte Diagnosestellungen in weit über 90% der Fälle getroffen wurden, wie in Tabelle 24 veranschaulicht.

Es zeigt sich somit, dass die stereotaktische Biopsie ein sehr aussagekräftiges Instrument in der Detektion von pathologischen Raumforderungen innerhalb des Gehirns ist, jedoch auch einige Fehlerquellen und Risiken aufweist.

Ziel dieser Arbeit und der damit verbundenen retrospektiven Analyse war es, folgende Fragen zu beantworten:

1. Wie hoch sind die Werte für Morbidität und Mortalität im Rahmen einer stereotaktischen Biopsie?
2. Wie verhalten sich Komplikationen statistisch in Bezug auf die folgenden Parameter: a.Alter b.Geschlecht c.Lokalisation d.Histologie e.Vorerkrankungen f.Medikamentöser Therapie?
3. Lassen sich daraus Rückschlüsse über mögliche Risikofaktoren ableiten, die den Ausgang einer stereotaktischen Biopsie verschlechtern?
4. Ist das Risiko dieser Eingriffe mit dem Nutzen, auch in Hinblick auf eine rein bildgebend gestellte Diagnose für die weitere Therapie vertretbar?
5. Sind diese Ergebnisse mit der internationalen Literatur vergleichbar oder bestehen Unterschiede?

Die vorliegende Diplomarbeit soll die Sicherheit dieses Verfahrens erfassen und analysieren. Es sollten mögliche Gefahren erkannt werden, um entsprechend schon präoperative Maßnahmen setzen zu können und somit ein zufriedenstellendes Ergebnis für Patient/Patientin und Arzt/Ärztin zu gewährleisten.

2. Material und Methoden

Diese Arbeit wurde als retrospektive Studie geplant und ausgeführt, in der bereits vorhandene Daten an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Graz erhoben, analysiert und ausgewertet wurden.

Da es sich hierbei um eine retrospektive Arbeit handelt, war weder ein Patientenkontakt noch jedwede Intervention erforderlich. Zum Zeitpunkt der Datenerfassung waren die Informationen noch personenbezogen und wurden für die Auswertung pseudonymisiert.

Ein Votum der Ethikkommission in einem verkürzten Verfahren und mit verkürztem Protokoll war erforderlich. Dieses wurde nach Begutachtung unter der EK-Nummer 25-349 ex 12/13 ohne Einwand zur Durchführung der Studie in der vorgelegten Form ausgestellt.

Das Ziel dieser Arbeit war die genaue Analyse der Morbidität und Mortalität und deren Vergleich mit der internationalen Fachliteratur und ähnlich angelegten Studien. Darüberhinaus sollte eine Analyse möglicher Risikofaktoren anhand patientenbezogener Eigenschaften und Charakteristika der biopsierten Raumforderungen erfolgen. Weiter sollte der Frage nachgegangen werden, ob sich daraus eventuelle Konsequenzen für Vor- und Nachsorge der Pat. oder des Verfahrens im Allgemeinen ergeben.

2.1 Patientenkollektiv

In diese Studie miteinbezogen wurden alle Pati., die sich in den Jahren zwischen 2000 und 2011 einer stereotaktischen Biopsie an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Graz unterzogen haben.

Die erste, in dieser Arbeit betrachtete Biopsie fand am 13. Januar 2000 statt. Die letzte in diese Arbeit eingeschlossene Probenentnahme datiert vom 29.08.2011. Es wurden 178 Pat. konsekutiv in dem oben genannten Zeitraum operiert. Auf Grund der

unten angeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurden schlussendlich zehn Pat. aus der Liste entfernt.

Es wurden nur Pat. miteinbezogen, die sich im besagten Zeitraum einer stereotaktischen Biopsie unterzogen haben. Weiters musste präoperativ ein MR-Befund vorliegen. Darüberhinaus wurde nur die erste Biopsie des Pat. berücksichtigt wenn dieser mehrfach einer Operation unterzogen werden musste.

Es gab keinerlei Ausschlusskriterien bezüglich des Alters oder des Geschlechts des Patienten oder der Patientin.

Ausgeschlossen wurden drei Pat. aufgrund eines Herzschrittmachers und entsprechend fehlender Möglichkeit einer MR-Diagnostik. Des Weiteren fand sich fälschlicherweise ein Pat. doppelt auf der Liste. Bei einer Person wurde statt einer Biopsie eine stereotaktische Abszessabsaugung durchgeführt.

Bei fünf Pat. waren nur unzureichende Befunde und Unterlagen vorhanden, sodass nicht alle Daten dieser Studie erhoben werden konnten.

Zusammengefasst ergab dies ein zu betrachtendes Patientenkollektiv von 168 Personen, die in diese Studie eingeschlossen wurden.

2.2 Daten

Die Erhebung und Analyse der Daten aus Unterlagen und Krankenakten der 168 erfolgte an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Graz.

Dabei wurden die einzelnen Daten der zu betrachtenden Pat. hinsichtlich verschiedener Informationen untersucht.

Arztbriefe, OP-Berichte sowie alle nötigen radiologischen, pathologischen und sonstigen Befunde konnten für die biopsierten Personen der Jahre 2006 bis 2011 über das krankenhausinterne Informationssystem MeDocs® eingesehen werden. Die Daten jener Personen, die sich in den Jahren davor, also zwischen 2000 und 2005,

einer stereotaktischen Biopsie unterzogen haben, wurden aus den Patientenakten im Archiv der Universitätsklinik für Neurochirurgie entnommen.

Allgemeine Datenerfassung

Im ersten Schritt dieser Arbeit wurden die einzelnen Patientenfälle pseudonymisiert, indem nur die Initialen eines jeden Pat. in die Tabelle eingetragen wurden. Im nächsten Schritt wurden Geburtsdatum und OP-Datum in Zusammenhang gebracht, um so das Alter eines jeden Pat. zum Zeitpunkt der Biopsie zu erlangen. In einer weiteren Spalte wurde danach das Geschlecht jedes biopsierten Pat. codiert.

- Vorerkrankungen:

Jeder Pat. wurde hinsichtlich in der Anamnese bereits bestehender Erkrankungen untersucht. Dies erfolgte insbesondere vor dem Hintergrund, mögliche Risiken und Komplikationen genau analysieren zu können.

Es wurde daher in den Aufzeichnungen jeder Pat. auf eine mögliche bereits bestehende Hypertonie, einen Diabetes mellitus, AIDS, Autoimmunerkrankung und Tuberkulose hin untersucht. Weiter wurde aufgezeichnet, ob eine neurologische Vorerkrankung oder ein extrakranieller, maligner Tumor besteht.

- Medikamentöse Therapie

Hinsichtlich der medikamentösen Therapie wurde die zum Aufnahmedatum bestehende Medikation aufgezeichnet und in der erstellten Tabelle vermerkt. Auch dies erfolgte zum Zwecke, ein genaueres Bild des klinischen Zustandes des Pat. zu erlangen und um mögliche intra- und postoperative Komplikationen genauer interpretieren zu können.

Neben einer bestehenden Einnahme von Kortikosteroiden wurden eingeleitete Therapien mit sonstigen Immunsuppressiva und nichtsteroidalen Antirheumatika aufgezeichnet.

Wesentlich war auch die Analyse in die Blutgerinnung eingreifender Medikamente. Hier wurden Daten bezüglich Thrombozytenaggregationshemmer und oraler Antikoagulation erfasst.

- Lokalisation

Jede biopsierte Raumforderung wurde in Bezug auf die Lokalisation hin untersucht. Dies erfolgte durch eine Einteilung in vier Gruppen. Die Zuordnung basierte auf den radiologischen Befunden.

Es erfolgte eine Unterteilung in lobär, tiefsitzend, kombiniert bzw. ausgedehnt und balkenübergreifend.

In die Gruppe der lobären Raumforderungen wurden alle Pathologien zusammengefasst, die im Bereich Lobus frontalis, parietalis, temporalis und occipitalis auftraten.

Als tiefsitzende Läsionen wurden jene bezeichnet, welche in den Basalganglien, dem Hirnstamm und dem Kleinhirn zu finden waren.

Ausgedehnte bzw. kombinierte Raumforderungen waren jene Läsionen, die sich lobär und tiefsitzend zugleich präsentierten. In die Gruppe der balkenübergreifenden Pathologien wurden alle Raumforderungen zugeteilt, welche in das Corpus callosum, eingewachsen waren oder sich darüberhinaus in beide Hemisphären ausgebreitet haben.

- Histopathologische Diagnose

Die Angabe der histopathologischen Diagnosen basierte auf den pathologischen Befunden aus den Krankenakten der Pat.

Es erfolgte hier eine Zuteilung in die Hauptpathologien Lowgrade Gliom, Highgrade Gliom, Lymphom, Metastase, Abszess, Infarkt, Vaskulitis. In diese Gruppen nicht zuzuordnenden Pathologien wurden in einer Gruppe Sonstiges erfasst.

In der Gruppe der Abszesse erfolgte keine weitere Unterscheidung bezüglich der Genese. Die Unterteilung in Lowgrade- und Highgrade Gliome erfolgte nach den in den Grundzügen im Allgemeinen Teil schon beschriebenen Kriterien basierend auf den WHO-Richtlinien.

- Operateur

Der Operateur einer jeden stereotaktischen Biopsie wurde erfasst und mit einem Kürzel versehen. So konnte summiert werden, wie viele Probenentnahmen jeder

Chirurg/jede Chirurgin in den Jahren 2000 bis 2011 durchgeführt hat und ob es dadurch zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Auftreten von Komplikationen gekommen ist.

- Operationsverlauf

Es wurden die Operationsberichte durchgesehen, ob die OP einen unauffälligen Verlauf nahm oder ob aufgrund einer Komplikationen eine Kraniotomie und somit ein offener chirurgischer Eingriff als Folge dessen nötig wurde.

- Komplikationen

Hinsichtlich dieser Daten wurden alle Patientenakten auf jede mögliche intraoperative und postoperative Komplikation untersucht. Es wurden dabei Blutungen, Ödeme, Abszesse, Meningitiden und Wundheilungsstörungen erfasst.

- Symptome

Um einen genauen Überblick darüber zu erlangen, welche möglichen Folgen eine stereotaktische Biopsie haben kann, wurden die Patientenakten genauestens nach möglichen postoperativen Schädigungen in Form der Symptome untersucht. Dies diente auch der Analyse, welche Komplikationen eine gesundheitliche Schädigung beim Pat. bewirken.

Es wurden hier im Besonderen Hemiparesen und Aphasien vermerkt.

- Postoperative Kortisongabe

Die Gabe von kortisonhaltigen Arzneien im Anschluss an eine intrakranielle Operation ist eine übliche Methode und dient vor allem den Hirndruck zu senken und einem intrakraniellen Ödem vorzubeugen.

Es wurde hier erfasst, ob diese medikamentöse Therapie durchgeführt wurde oder nicht und welche Auswirkungen dies eventuell haben könnte.

- Stationäre Tage postoperativ

Hier wurde aufgeführt wie viele Tage sich der Pat. postoperativ in der Universitätsklinik für Neurochirurgie stationär befand. Es wurde hier lediglich

erfasst, an welchem postoperativen Tag der Pat. die Station verlassen hat. Somit erfolgte hier keine Einteilung, ob die Person in eine andere Klinik oder nach Hause entlassen werden konnte.

- Karnofsky-Index

Um sich ein Bild des gesundheitlichen Zustandes eines Pat. zu verschaffen, wurde präoperativ und postoperativ der Karnofsky-Index erhoben. Die zweifache Erhebung diente dabei der Abschätzung, ob sich der Gesundheitszustand durch die Durchgeführte Operation verbessert oder verschlechtert hat.

Der Karnofsky-Index bzw. Karnofsky-Performance-Score dient der Einschätzung der Lebensqualität einer Person.

Diese Skala wurde 1949 von David A. Karnofsky entworfen und wurde ursprünglich zur Beurteilung der Lebenseinschränkung onkologischer Pat. verwendet. Jedoch ist er, Stand heute, auch in den meisten anderen medizinischen Fachbereichen gebräuchlich.(75) Hierbei werden körperliche Beschwerden bzw. symptomassoziierte Einschränkungen von Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bewertet.

Dadurch soll die individuelle Prognose abgeschätzt sowie Therapieziele definiert und Therapiepläne erstellt werden. Der Index reicht von 100 Prozent, gleichbedeutend mit keinerlei Einschränkungen, bis 0%, was den Tod bedeutet.

100%	Normalzustand, keine Beschwerden oder manifeste Erkrankungen
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, krankenpflegerische und ärztliche 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. 2: Karnofsky-Index (75)

2.3 Auswertung

Die gesamten Daten aller 168 stereotaktisch biopsierten Pat. wurden zunächst mit Hilfe von MicrosoftExcel® in einer gewöhnlichen Tabelle zusammengetragen. Zur weiteren Auswertung wurde aus dieser eine Pivot-Tabelle erstellt. Hiermit erfolgte dann die Analyse der Daten.

Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Die Hauptzielgrößen dieser Arbeit waren dabei die Morbiditäts- und Mortalitätsraten stereotaktischer Biopsien in den Jahren 2000 bis 2011.

Die Nebenzielgrößen betrafen patienten- und entitätsbezogene Daten. Diese wurden teilweise kategorisiert und sowohl in relativer als auch absoluter Häufigkeit dargestellt. Um daraus Rückschlüsse auf mögliche Gefahren zu schließen wurde vor allem die Odds-Ratio verwendet, die mögliche Risikofaktoren aufdecken kann.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Ergebnisse

An der Universitätsklinik für Neurochirurgie Graz wurden in den Jahren 2000 bis 2011 insgesamt 178 Patienten und Patientinnen aufgrund einer intrakraniellen pathologischen Raumforderung einer stereotaktischen Biopsie unterzogen. Zehn Pat. wurden – wie in den Methoden detailliert beschrieben - durch Ausschlusskriterien aus der statistischen Berechnung entfernt. Für die weiteren Berechnungen wurden 168 Patienten eingeschlossen. Hierbei zeigten sich, wie in Tabelle 3 zu erkennen, hinsichtlich der jährlich durchgeführten Biopsien Anzahlen zwischen 8 und 22, was im Mittelwert 14 Biopsien pro Jahr bedeutet.

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

Tab. 3: Anzahl und Verteilung stereotaktischer Biopsien auf einzelne Jahre und nach Geschlecht separiert

Hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses zeigt sich mit 98 männlichen und 70 weiblichen Patienten ein Überhang zugunsten der Männer.

Dieser spiegelt sich auch in den einzelnen Jahren wieder, in denen, außer in den Jahren 2000, 2008 und 2011, immer ein jährlicher Überhang an männlichen Patienten biopsiert wurde.

Das Durchschnittsalter und der Mittelwert in dieser Patientengruppe zum Eingriffsdatum betragen 58 Jahre, und die Altersspanne lag bei 15-84 Jahren. Der Anteil pädiatrischer Pat. (<18Jahren) betrug 1,8% (n=3).

Wie aus Tabelle 2.1 ersichtlich war der Anteil junger Pat. unter 40 Jahren gering. Im Alter zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr wurden die betroffenen Personen hingegen häufig einer stereotaktischen Biopsie unterzogen. Weiters zeigte sich, dass ab dem 80. Lebensjahr nur noch geringe Anzahlen an stereotaktischen Eingriffen unternommen werden.

Insgesamt 14 Operateure/Operateurinnen haben diese Eingriffe durchgeführt, wobei die Spanne der durchgeführten Operationen pro Neurochirurg/Neurochirurgin zwischen 1 bis 67 lag. Die routiniertesten Operateure kamen auf insgesamt 127 Operationen - über dreiviertel aller stereotaktischen Probenentnahmen - wobei allein 40% aller Biopsien durch einen Operateur durchgeführt wurden.

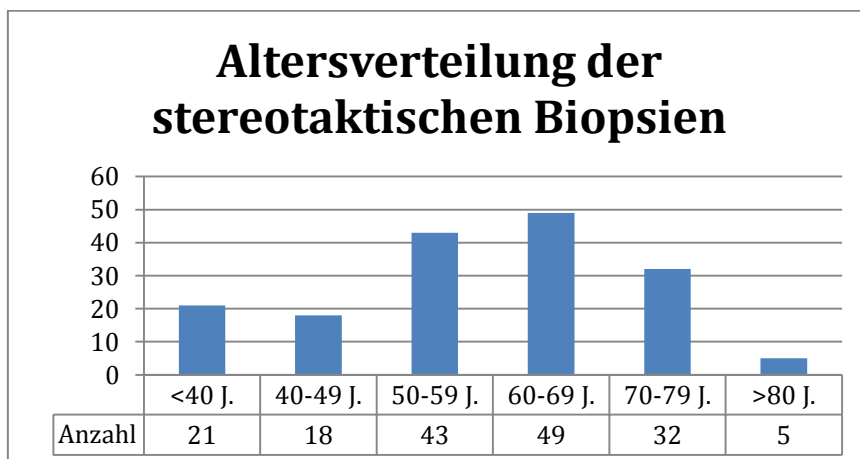


Abb. 1: Altersverteilung der stereotaktischen Biopsien

In Bezug auf die Vorerkrankungen des in der Studie eingeschlossenen Patientengutes zeigten 41% der Personen eine Hypertonie (n=69) und 26% neurologische

Vorerkrankungen (n=44) bzw. ein durchgemachtes neurologisches Geschehen. Darüberhinaus wurden bei 24% der Pat. extrakranielle Tumoren (n=41) in der Vorgeschichte beschrieben und bei knapp 8% war ein Diabetes Mellitus (n=13) bekannt. Bei zwei Pat. war anamnestisch eine Tuberkulose bekannt. Insgesamt konnten fünf Pat. ausgemacht werden, bei denen neben einer Hypertonie, zusätzlich noch ein Diabetes mellitus und ein neurologisches Geschehen beschrieben wurden.

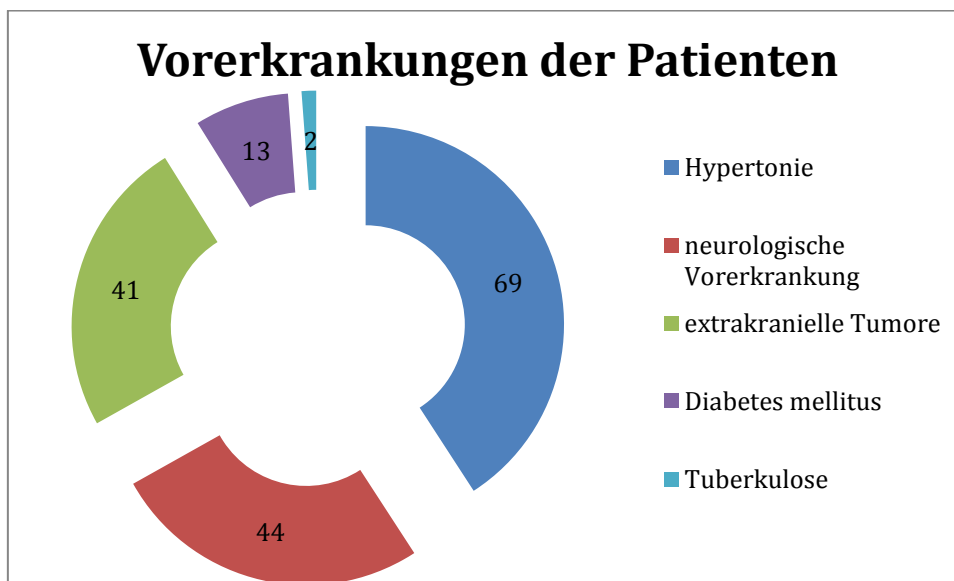


Abb. 2: Vorerkrankungen der Patienten

Hinsichtlich der Medikamentenanamnese wurden fast 47% der Pat. mit Kortikosteroiden (n=80) vorthesapiert. Bei 68% der Pat. (n=115) wurde postoperativ ein Glukokortikoid in Form von Prednisolon oder Dexamethason angeordnet.

Zusammengefasst waren es 76 Pat. (45%), die mit einer prä- und postoperativen Kortisongabe medikamentös therapiert wurden.

Bei 18% der Pat. wurde vor der stereotaktischen Biopsie mit oraler Antikoagulation (n=9) oder Thrombo-ASS (n=21) in das Blutgerinnungssystem eingegriffen. Es wurden diese jedoch auf Anordnung der verantwortlichen Chirurgen eine Woche vor dem Eingriff abgesetzt und durch niedermolekulares Heparin ersetzt.

Zusätzlich wurde ermittelt, dass 9 Pat. präoperativ nicht-steroidale Antirheumatika und 11 Personen Immunsuppressiva eingenommen hatten.

Das aktuelle Zustandsbild der Pat. wurde präoperativ und postoperativ mittels Karnofsky-Score bestimmt, wobei vor dem Eingriff 5,9% der Pat. (n=9) stark eingeschränkt waren und eine Pflegebedürftigkeit mit schweren körperlichen Beschwerden zeigten.

Knapp 43% waren mittelgradig eingeschränkt (n=73), und der Anteil gesunder beziehungsweise leicht eingeschränkter Pat. (n=86) lag bei etwa 51%. Postoperativ ist, wie aus Tabelle 4 zu ersehen, eine tendenziell leichte Zustandsverschlechterung sichtbar.

Weiter wurde bei insgesamt 7 Pat. eine Reduzierung des Allgemeinzustandes in Form einer deutlichen Reduktion des Karnofsky-Scores festgestellt.

Zum einen verschlechterte sich der Zustand von 4 Pat. der Gruppe mit einem Score unter 70 auf unter 40. Zum anderen kam es bei 3 Pat. mit einem Ausgangs-Score von über 70 zu einer Reduktion des Allgemeinzustandes, sodass sie postoperativ nur noch einen Score unter 70 aufwiesen. Eine Zustandsbesserung konnte in den Tagen nach einer stereotaktischen Biopsie nicht ausgemacht werden.

Karnofsky-Score	vorher	nachher
<40	9	13
<70	73	72
>70	86	83

Tab. 4: Einteilung der Patienten mittels Karnofsky-Score

Die durchschnittliche postoperative stationäre Hospitalisierungsdauer betrug 5 Tage. Hierbei erstreckte sich der Zeitraum bis zur Entlassung von einem Tag bis zu maximal 27 Tagen.

Etwa 40% der Pat. wurde in den ersten drei postoperativen Tagen aus der stationären Behandlung entlassen. Weitere knapp 42% verließen innerhalb des vierten bis siebten postoperativen Tages die neurochirurgische Abteilung, wodurch innerhalb der ersten Woche nach Biopsie der Großteil nicht mehr neurochirurgisch betreut werden musste. Nur bei einem geringen Anteil der Pat. wurde eine protrahierte Behandlung von mehr als zwei Wochen festgestellt.

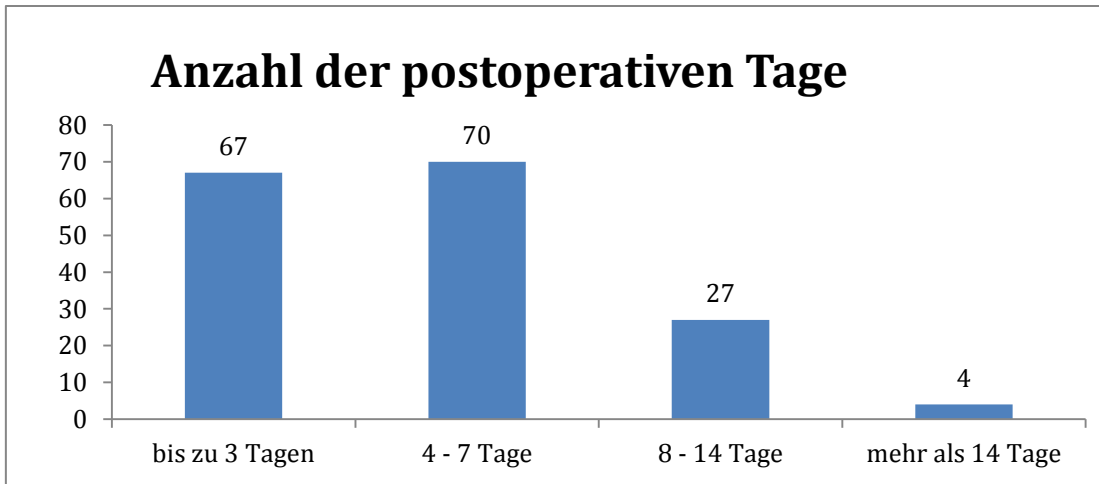


Abb. 3: Anzahl der postoperativen Tage

3.2 Histologische Ergebnisse allgemein

In Abbildung 4 zeigt sich die Gesamtverteilung aller histopathologischen Ergebnisse nach einer stereotaktischen Biopsie bei 168 Personen. Hierbei wurden nur die Resultate der Probenentnahme und deren pathologische Befundung herangezogen.

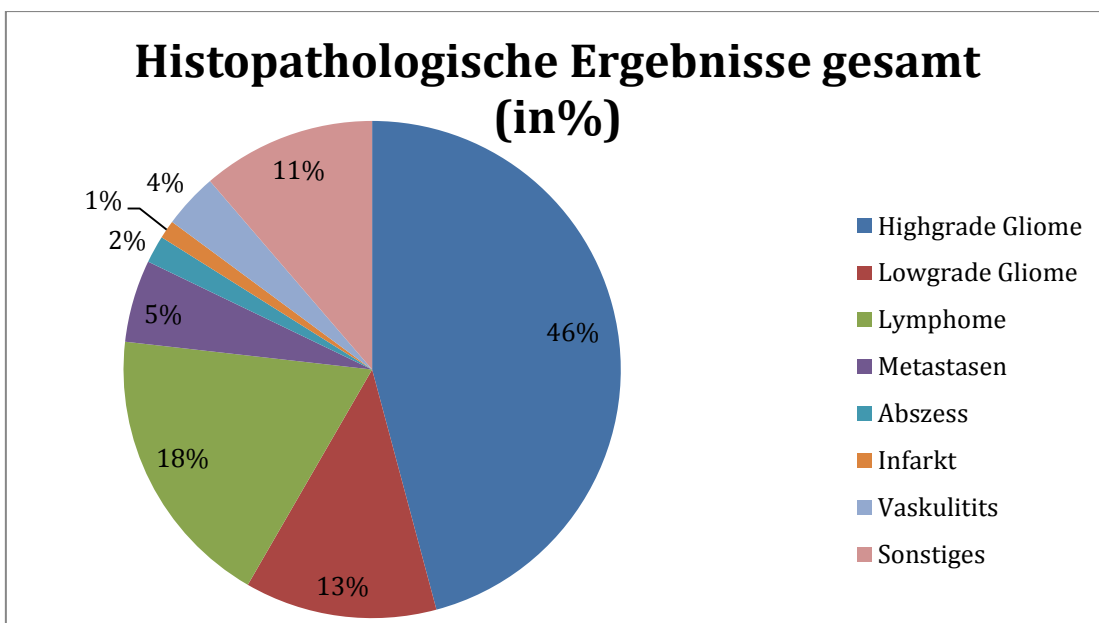


Abb. 4: Histopathologische Ergebnisse gesamt (in%)

Die Histopathologische Beurteilung der Paraffin-gebetteten Präparate zeigte, dass in 82% der Fälle eine maligne, tumoröse Läsion zugrunde lag.

Highgrade-Gliome machen die mit Abstand am häufigsten diagnostizierte maligne Entität (n=77) im Rahmen dieser Arbeit aus. Gefolgt von Lymphomen (n=31) und Low-Grade Gliomen (n=21). Metastasen (n=9), Vaskulitiden (n=6), Abszesse (n=3) und Infarkte (n=2) machen einen eher geringen Anteil aus. Darüberhinaus sind sonstige Histologien (n=19), in denen unspezifische Entzündungen sowie nicht klar definierbare Histologien zusammengefasst sind, mit elf Prozent in dieser Arbeit vertreten. Somit waren primäre und sekundäre maligne Raumforderungen die mit weitem Abstand am häufigsten biopsierte intrakranielle Läsionen.

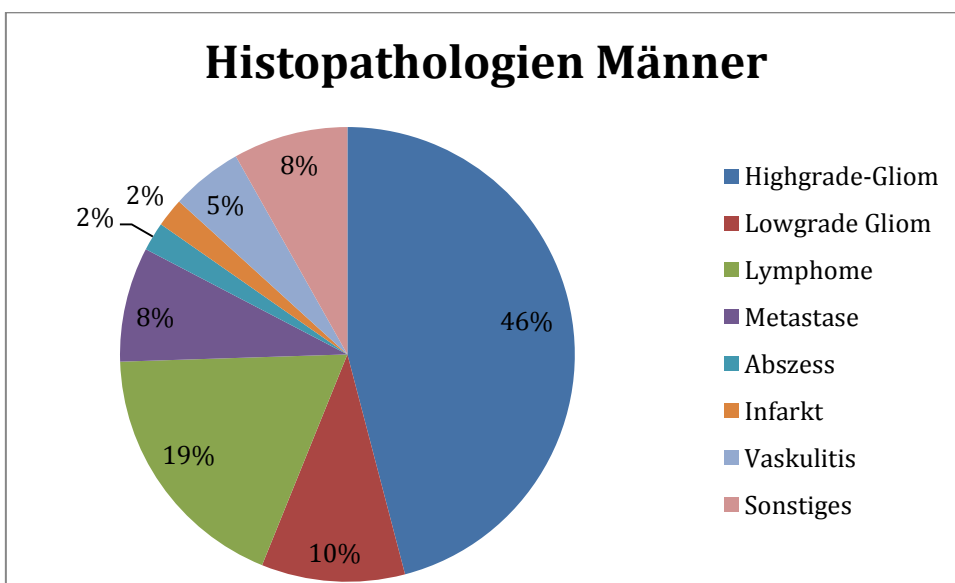


Abb. 5: Übersicht Histopathologien Männer

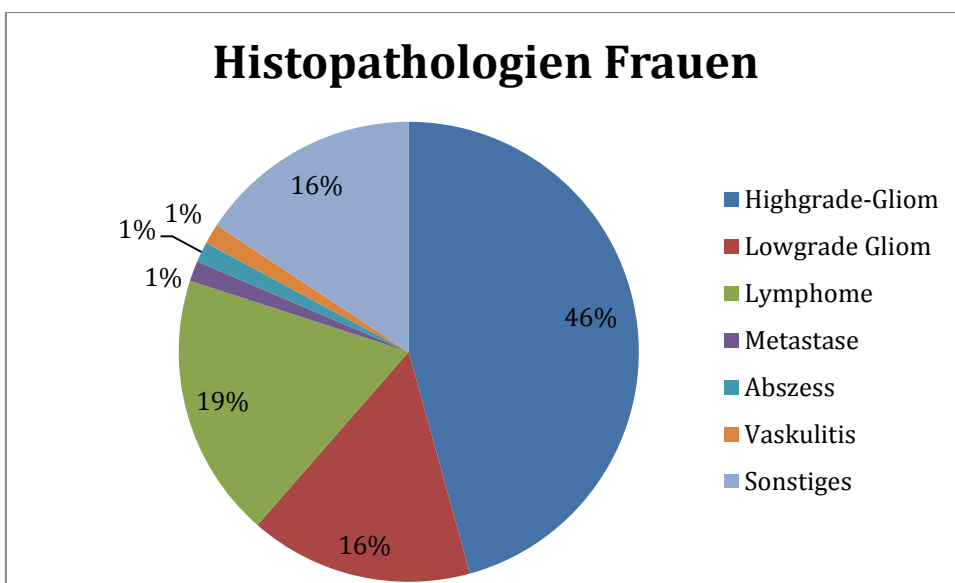


Abb. 6: Übersicht Histopathologien Frauen

Bei Betrachtung der auf die Geschlechter aufgeteilten Diagnosen zeigten sich prozentuale Unterschiede in der Häufigkeit bei den Metastasen und Vaskulitiden, hier gab es einen Überhang bei den männlichen Patienten. Vor allem bei Betrachtung der Absiedlungen zeigte sich, dass lediglich eine Metastase bei weiblichen Patienten biopsiert wurde. Dem gegenüber standen insgesamt 8 Metastasen in der männlichen Patientengruppe.

Lowgrade Gliome und die Gruppe sonstiger Pathologien überwog hingegen prozentual bei den weiblichen Patienten.

Highgrade Gliome und Lymphome, die beiden am häufigsten diagnostizierten Läsionen, unterscheiden sich jedoch in der geschlechterspezifischen Unterteilung in ihrer prozentualen Häufigkeit nicht.

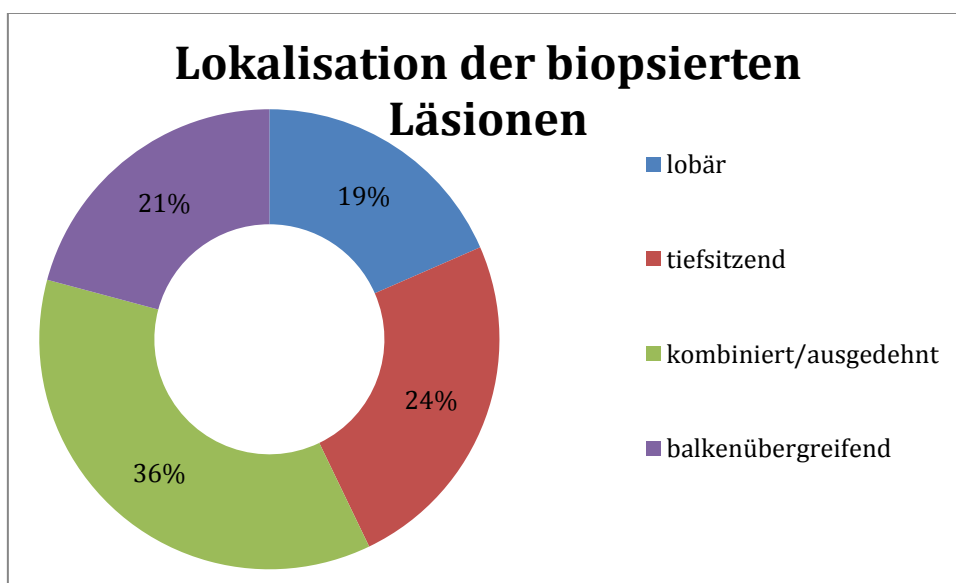


Abb. 7: Lokalisation der biopsierten Läsionen (Angaben in %)

Hinsichtlich der Lokalisation der biopsierten Raumforderungen zeigte sich, dass mit 61 Fällen, vor allem bei ausgedehnten Läsionen (36,3%), eine stereotaktische Biopsie nötig war.

Darüberhinaus zeigten sich insgesamt 35 suspekt Läsionen balkenübergreifend (20,8%) und 31 eine lobäre Lokalisation (ca.19%).

Die schwer zugänglichen und für stereotaktische Verfahren prädestinierten tiefsitzenden Raumforderungen waren mit 41 Biopsien die zweithäufigste Lokalisation (24,4%).

Histopathologien	lobär	ausgedehnt	tiefsitzend	balkenübergreifend
Highgrade Gliome	9	23	22	23
Lowgrade Gliome	5	10	2	4
Lymphome	4	14	10	3
Metastasen	2	5	2	
Abszess	2		1	
Infarkt	1		2	
Vaskulitis	3	1	1	1
Sonstiges	5	8	1	4
Gesamt	31	61	41	35

Tab. 5: Übersicht Histopathologien und deren Lokalisation

Wie aus Tabelle 5 zu entnehmen haben Highgrade Gliome vor allem ein ausgedehntes oder tiefsitzendes Ausbreitungsmuster. Insgesamt 23 der Highgrade Gliome präsentierten sich balkenübergreifend und wurden somit als Butterfly-Gliome eingestuft.

Die etwas differenzierteren Lowgrade Gliome zeigten sich vor allem ausgedehnt, wurden jedoch auch balkenübergreifend und lobär durch radiologische Verfahren ermittelt.

Lymphome, welche die zweithäufigsten histopathologische Entität bilden, präsentierten sich meist tiefsitzend und ausgedehnt, wurden jedoch auch balkenübergreifend und lobär nachgewiesen.

Metastasen anderer extrakranieller Tumore wurden vor allem lokalisiert, wenn sie ein sehr ausgedehntes und über das gesamte Gehirn ausbreitendes Muster hatten. Jeweils zwei metastatische Läsionen zeigten sich tiefsitzend und lobär.

Die seltener diagnostizierten Vaskulitiden und Abszesse waren am ehesten lobär zu finden.

Die eher heterogene Gruppe sonstiger Läsionen wurde vor allem ausgedehnt gefunden, zeigte jedoch auch einige suspektere Areale balkenübergreifend und lobär.

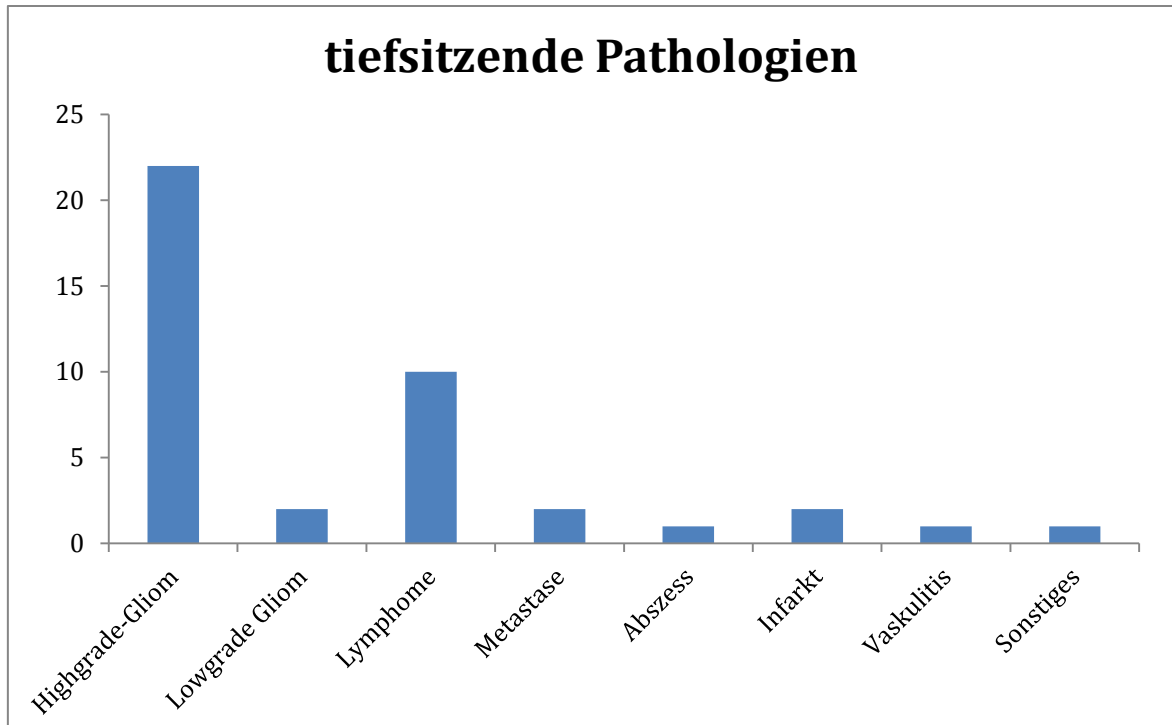


Abb. 8: tiefsitzende Pathologien

Da sich, wie bereits beschrieben, stereotaktische Verfahren sehr gut dazu eignen tiefsitzende Läsionen zu biopsieren, wurde explizit analysiert, welche Arten von Pathologien sich in diesen Bereichen befanden.

Es zeigte sich, dass vor allem Highgrade Gliome und Lymphome dort lagen.

Bei der Analyse der meist bereits weit fortgeschrittenen Ausbreitung balkenübergreifender Läsionen zeigte sich, dass es sich dabei zu zweidritteln vor allem auch um Highgrade Gliome handelte. Weiter zeigten sich bei diesem Ausbreitungsmuster noch einige Lowgrade Gliome und Lymphome, sowie eine Vaskulitis und vier sonstige Läsionen.

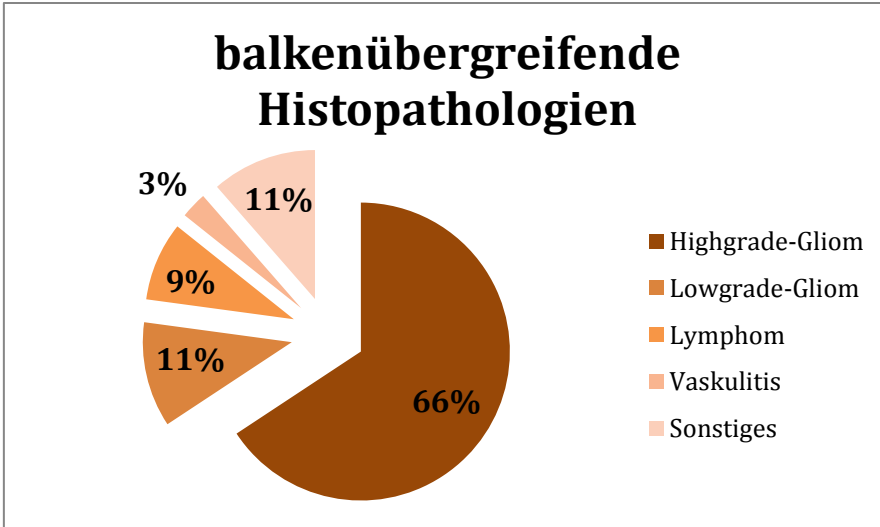


Abb. 9: balkenübergreifende Histopathologien

In der zweitgrößten Gruppe der Pathologien, zeigten die Lymphome, wie aus Tabelle 5 und Abbildung 10 ersichtlich, vor allem eine kombinierte/ausgedehnte Lokalisation.

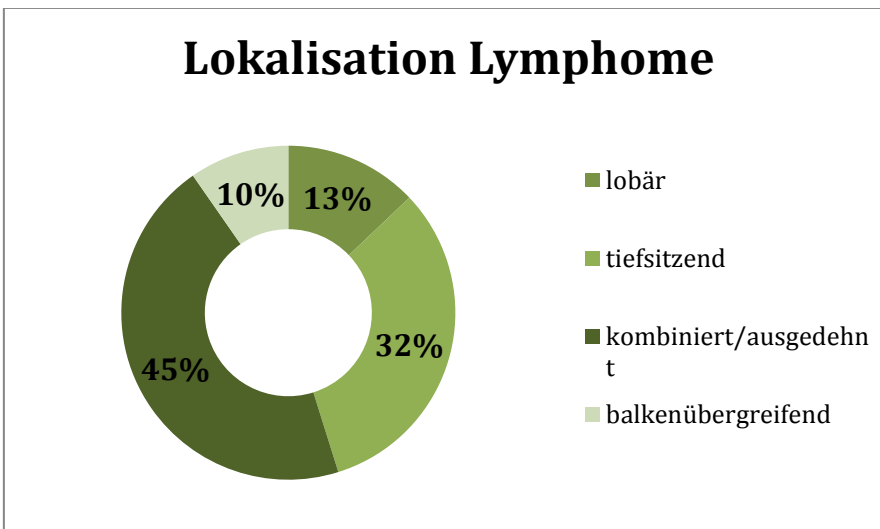


Abb. 10: Lokalisation der Lymphome

Die Tabelle 6 zeigt eine Übersicht der einzelnen diagnostizierten pathologischen Befunde eingeteilt in Altersklassen. Es zeigte sich, dass Lowgrade Gliome vor allem in den jüngeren Lebensabschnitten diagnostiziert werden. Des Weiteren präsentierten sich Lymphome hauptsächlich in den älteren Lebensabschnitten. Ähnlich verhielt es sich mit der großen Gruppe der Highgrade Gliome.

Highgrade Gliome wurden in ihrem Großteil im Alter zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr biopsiert; insbesondere in der Altersgruppe von 50 bis 59.

In der ältesten Patientengruppe, in denen über 80-jährige zusammengefasst wurden, zeigten sich ausschließlich die malignen Highgrade Gliome.

Histopathologie	<40 J.	40-49 J.	50-59 J.	60-69 J.	70-79 J.	>80 J.
Highgrade Gliom	4	6	26	21	15	5
Lowgrade Gliom	8	2	5	5	1	
Lymphom		2	6	13	10	
Metastase	3	1	2		3	
Abszess	2		1			
Infarkt		1	1			
Vaskulitis	1	2		1	2	
Sonstiges	3	4	2	9	1	

Tab. 6: Übersicht Histopathologien in Altersklassen

3.3 Morbidität und Komplikationen allgemein

Die Gesamtmorbidität, die bei 168 durchgeführten stereotaktischen Biopsien über einen Zeitraum von 12 Jahren ermittelt wurde, lag bei 4,8% und entspricht insgesamt 8 Fällen, in denen eine bleibende Zustandsverschlechterung der Pat. mit eindeutigen Symptomen auftrat.

Unmittelbar nach dem Eingriff oder im weiteren klinischen Verlauf zeigte sich bei 5 Pat. eine Aphasie und bei 3 Pat. eine Hemiparese.

normaler post-OP-Verlauf	160 (95,2%)
Aphasie	5 (3%)
Hemiparese	3 (1,8%)
Morbidität gesamt	8 (4,8%)

Tab. 7: Morbidität gesamt

Es wurde eine Gesamtmortalität von 3,6% ermittelt, was in jenem Zeitraum 6 Pat. entspricht, die direkt durch den Eingriff oder im postoperativen stationären Verlauf in kausalem Zusammenhang mit der Biopsie verstarben.

Die ermittelte Komplikationsrate lag bei 11,3% und spiegelt 19 Fälle wider, in denen sich unerwünschte Folgen des Eingriffs zeigten.

Häufigste dieser Komplikationen war eine Blutung, welche insgesamt 10mal, entweder noch während der Operation oder in der postoperativen Bildgebung nachgewiesen wurde. Somit machten hämorrhagische Geschehen über 50% aller Komplikationen aus und traten insgesamt gesehen bei 5,9% aller stereotaktischen Biopsien als unerwünschte Komplikation auf.

Im postoperativen Verlauf wurde bei insgesamt 4 (2,4%) Pat. eine Wundheilungsstörung diagnostiziert. Darüberhinaus zeigte die nach der stereotaktischen Biopsie angefertigte Bildgebung, dass sich bei 3 Pat. (1,8%) ein Ödem und bei 2 Pat. (1,2%) ein Abszess als Folge des Eingriffs ausgebildet hatte.

Eine zusätzliche Person, die an dieser Stelle hervorgehoben werden soll, zeigte intraoperativ und postoperativ keine der bereits aufgezeigten nachweisbaren Komplikationen, jedoch eine neu aufgetretene, ausgeprägte Hemiparese. Somit wurde dieser Fall in die Morbiditätsrate miteinbezogen, obwohl radiologisch keine Blutung, Ödem, etc. nachzuweisen war.

Zusammenfassend konnte somit bei 88,7% der Biopsien (n=149) ein komplikationsloser Verlauf beobachtet werden.

In einem Fall kam es nach der stereotaktischen Biopsie zur Ausbildung eines Hydrocephalus. Dies wäre jedoch nur dann als direkte Komplikation zu sehen, wenn es zuvor zu einer Blutung gekommen wäre. In diesem Fall traf dies jedoch nicht zu, daher ist davon auszugehen, dass sich dieser mit hoher Wahrscheinlichkeit als Folge eines zentralen Lymphoms entwickelte.

Wie aus den folgenden Tabellen und Abbildungen zu entnehmen, führten 8 der beschriebenen Komplikationen zu einer Verschlechterung des neurologischen Zustandes des Pat. (Hemiparese/Aphasie). Bei 11 weiteren Pat. wurden Komplikationen nachgewiesen, jedoch führten diese zu keinen bleibenden Schäden.

Komplikationsart	Anzahl
Blutung	10
Wundheilungsstörung	4
Ödem	3
Abszess	2
Komplikationen gesamt	19

Tab. 8: Übersicht Komplikationsarten gesamt

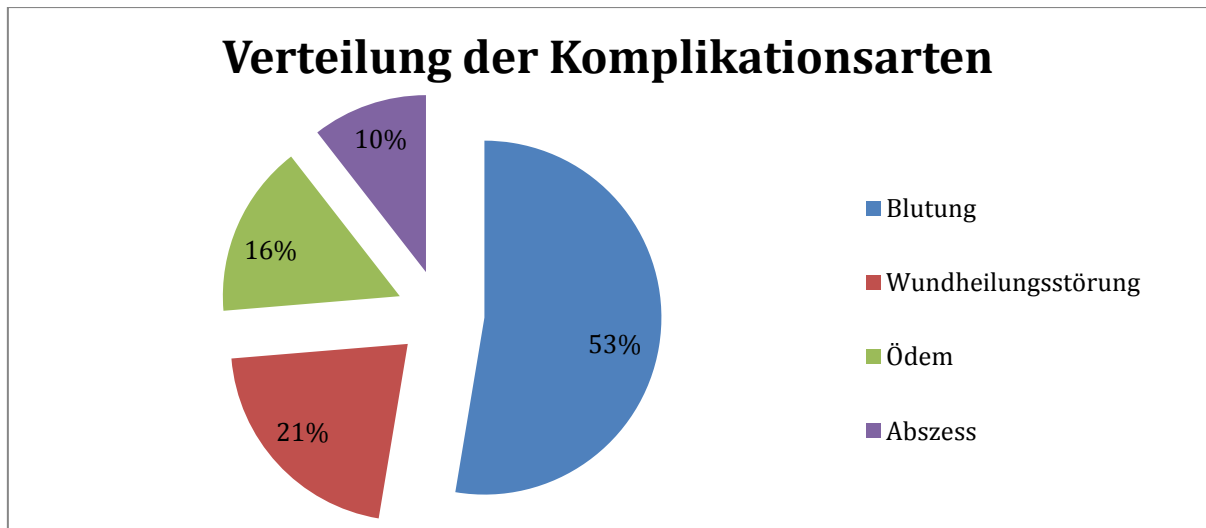


Abb. 11: Verteilung der Komplikationsarten (in%)

Tabelle 2.7 zeigt eine Übersicht über die 8 Pat., bei denen eine neu aufgetretene und im weiteren postoperativen Verlauf anhaltende Schädigung nachgewiesen wurde. Es zeigte sich, dass vor allem Highgrade Gliome (n=4) und Lymphome (n=3) für eine Zustandsverschlechterung nach einer stereotaktischen Biopsie verantwortlich sind. Es zeigt sich auch, dass aufgrund von Blutungen vor allem Aphasien bei den Betroffenen ausgelöst werden und Ödeme ausschließlich zu Hemiparesen als Symptom der Geschädigten führen.

Histopathologie	Komplikationsart	Art der Schädigung
Highgrade Gliom	Ödem	Hemiparese
Highgrade Gliom	Blutung	Aphasie
Highgrade Gliom	Blutung	Aphasie
Highgrade Gliom	Blutung	Aphasie
Lowgrade Gliom	Wundheilungsstörung	Aphasie
Lymphom	Blutung	Aphasie
Lymphom	Ödem	Hemiparese
Lymphom	-	Hemiparese

Tab. 9: Übersicht Komplikationen und Schädigungen

3.4 Komplikationen in Bezug auf die Histopathologien und deren

Ausbreitungsmuster

Komplikationen im Rahmen von stereotaktischen Biopsien traten hauptsächlich bei hochmalignen Highgrade Gliome auf (53%). Bei zwei der differenzierteren Lowgrade Gliome kam es aufgrund der Biopsie zu unerwünschten neurologischen Verschlechterungen. Mehr als 20% der Komplikationen wurden bei Pat. mit Lymphom festgestellt.

Histopathologie	Blutung	Abszess	WHS	Ödem	Gesamtergebnis
Highgrade Gliom	6		3	1	10
Lowgrade Gliom		1	1		2
Lymphom	2			2	4
Infarkt		1			1
Sonstiges	2				2
Gesamtergebnis	10	2	4	3	19

Tab. 10: Gegenüberstellung Histopathologien - Komplikationsarten

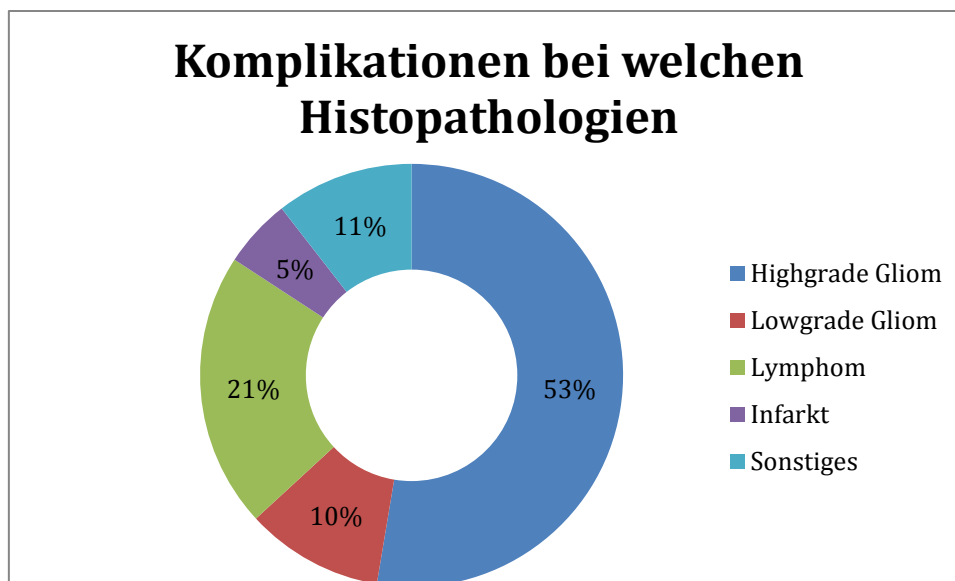


Abb. 12: Komplikationen bei welchen Histopathologien (in%)

Highgrade Gliome zeigen sich in mehr als der Hälfte aller stereotaktischer-Biopsie-assoziierten Komplikationen. Es wurden im Rahmen der 168 Biopsien 77 dieser prognostisch extrem schlechten Tumorarten histopathologisch diagnostiziert. Bei 67 Probenentnahmen (87,0%) kam es zu keinerlei Komplikationen. Jedoch kam es in 10

Fällen (13,0%) zu Blutungen (n=6), Wundheilungsstörungen (n=3) und Ödembildung (n=1).

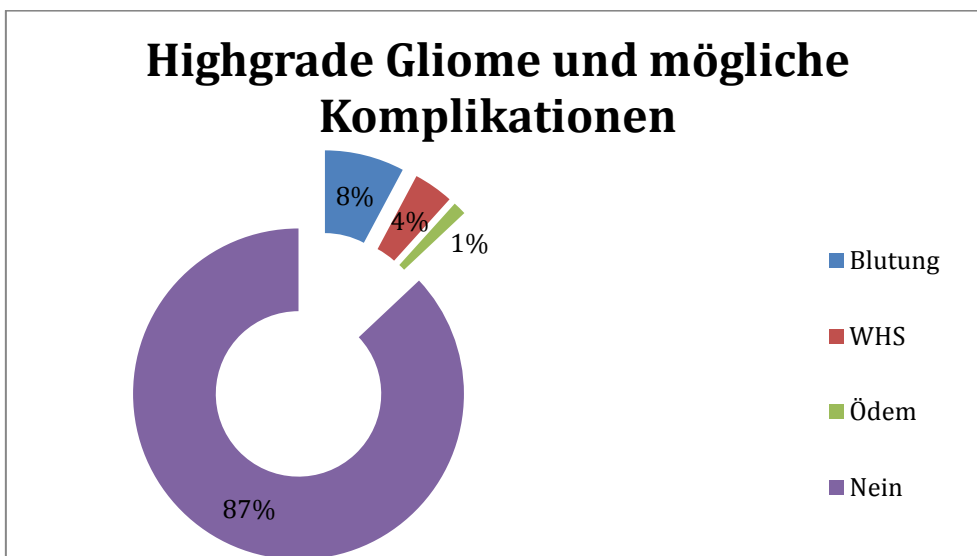


Abb. 13: Highgrade Gliome und mögliche Komplikationen

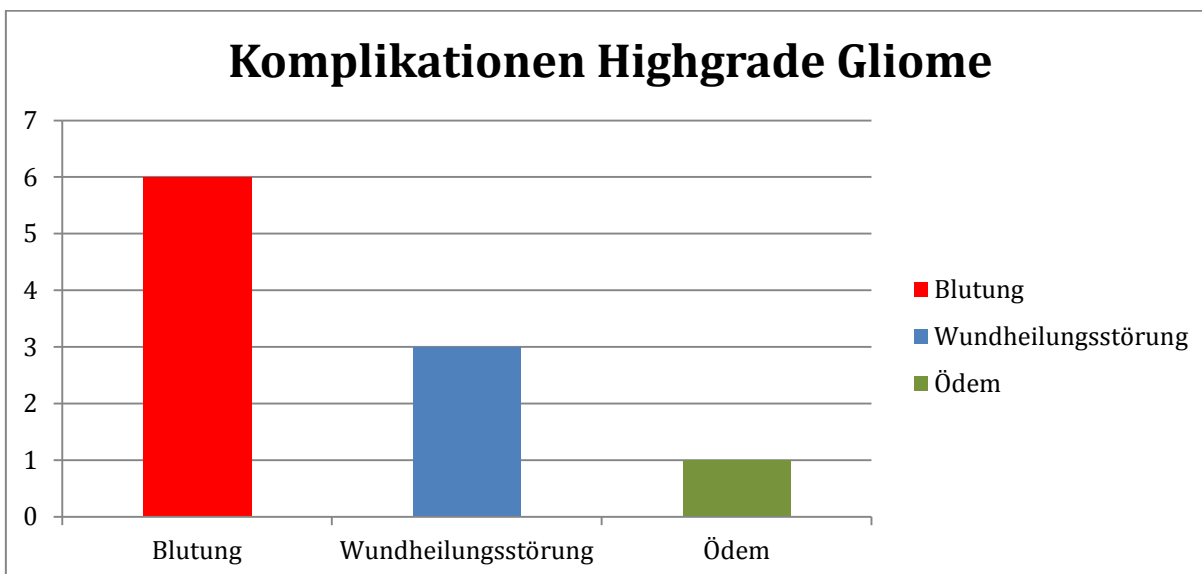


Abb. 14: Highgrade Gliome und deren Komplikationen (absolut)

Wie aus Tabelle 11 ersichtlich zeigten sich in 4 Fällen eines letalen Ausgangs einer stereotaktischen Biopsie Highgrade Gliome in der histopathologischen Untersuchung. Darüberhinaus konnte bei Berechnung der Odds-Ratio ein 1,4fach erhöhtes Risiko eines komplikationsbehafteten Verlaufes nach oder während einer stereotaktischen Biopsie ermittelt werden, wenn es sich um ein Highgrade Gliom handelt.

Histopathologie	Anzahl Exitus
Highgrade Gliom	4
Lymphom	1
Metastase	1
gesamt	6

Tab. 11: Mortalität in Bezug auf Histopathologien

Bei Betrachtung der Lokalisationen der Biopsien mit Komplikationen im weiteren Verlauf zeigte sich, dass vor allem bei balkenübergreifenden Raumforderungen eine Assoziation mit Komplikationen besteht. Zwar kam es auch bei der Probenentnahme der anderen Lokalisationstypen zu unerwünschten Folgen, jedoch überwiegen balkenübergreifende mit einer doppelt so hohen Anzahl wie etwa lobär gelegene oder tiefsitzende Läsionen.

Lokalisation/Ausbreitung	Anzahl Komplikationen
lobär	4
tiefsitzend	4
kombiniert	5
balkenübergreifend	8

Tab. 12: Übersicht Komplikationen - Lokalisation

3.5 Morbidität und Mortalität in Bezug auf das Geschlecht

Geschlecht	Blutung	Abszess	WHS	Ödem	Nein	gesamt
männlich	9	2	2	1	84	98
weiblich	1		2	2	65	70
gesamt	10	2	4	3	149	168

Tab. 13: Übersicht Komplikationen - Geschlecht

Bei Begutachtung der Zusammenhänge zwischen Geschlecht und Komplikationen zeigte sich, dass von 98 insgesamt behandelten Männern 14 eine Komplikation erlitten (Komplikationsrate 14,3%)

Bei 5 männlichen Patienten kam es zu einer Schädigung im Sinne von Aphasien und Hemiparesen, was einer Morbidität von 5,1% entspricht.

Bei Männern zeigten sich mit einer Anzahl von 9 Fällen vor allem Blutungen, welche in 3 Fällen nachweislich zu Aphasien führten.

Komplikationsart	Art der Schädigung
Blutung	Aphasie
Blutung	Aphasie
Blutung	Aphasie
Ödem	Hemiparese
Abszess	keine
Abszess	keine
Blutung	keine
Blutung	keine
Blutung	keine
Blutung	keine
Blutung	keine
Blutung	keine
Wundheilungsstörung	keine
Wundheilungsstörung	Keine
Keine	Hemiparese

Tab. 14: Männer - Komplikationen - Morbidität



Abb. 15: Komplikationen Männer gesamt

Bei Frauen lag die Komplikationsrate bei 7,1%, wobei sich hier hingegen nur eine Blutung ausbildete und sich zwei Ödeme und zwei Wundheilungsstörungen nach der Probenentnahme zeigten. Lediglich zwei dieser Fälle führten zu keinerlei Schädigung der Patientin (Morbidität 4,3%).

Komplikationsart	Art der Schädigung
Blutung	Aphasie
Ödem	Hemiparese
Ödem	keine
Wundheilungsstörung	Aphasie
Wundheilungsstörung	keine

Tab. 15: Frauen - Komplikationen - Morbidität

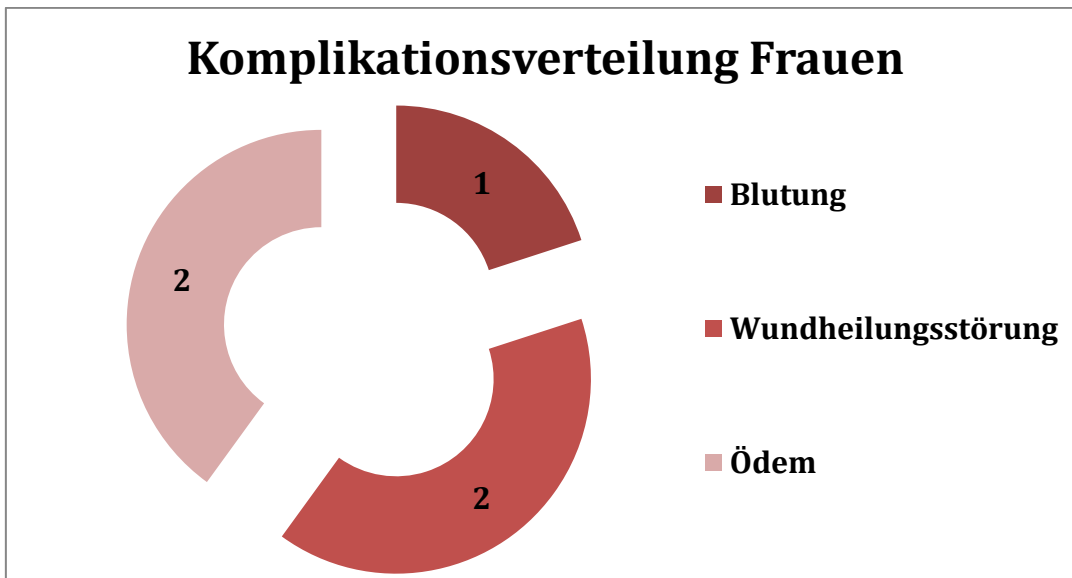


Abb. 16: Komplikationen Frauen gesamt

Auch die Mortalität wurde geschlechtsspezifisch aufgeteilt. So zeigte sich, dass von insgesamt sechs letal verlaufenden Biopsien, fünf männliche Patienten betroffen waren.

Lediglich eine weibliche Patientin verstarb im Rahmen stereotaktischer Probenentnahmen.

Daraus ergibt sich, wie in Tabelle 16 zu sehen, eine geschlechtsspezifische Mortalität von 5,1% für Männer und nur 1,4% für Frauen.

Exitus	männlich	weiblich
Anzahl	5 (5,1%)	1 (1,4%)

Tab. 16: Exitus geschlechtsspezifisch

3.6 Komplikationen in Bezug zum Alter der Patienten

Tabelle 17 zeigt, dass sich der Großteil der Komplikationen (n=9) in der Spanne zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr ereigneten.

Pat. jüngeren Alters vor dem 50. Lebensjahr sind hier nur mit einer bedrohlichen Blutung und einer Wundheilungsstörung vertreten.

Alter	Blutung	WHS	Ödem	Abszess
<50 J.	1	1	0	1
50-59 J.	1	2	0	0
60-69 J.	6	1	1	1
>70 J.	2	0	2	0

Tab. 17: Komplikationen in Bezug auf das Alter

Bezüglich neurologischer Defizite, wie Aphasie und Hemiparese, zeigten sich 7 der insgesamt 8 aufgetretenen Fälle erst ab einem fortgeschrittenen Alter ab 60 Jahren. Lediglich ein Fall einer postoperativ neu aufgetretenen Aphasie zeigte sich bei einer 27-jährigen Patientin.

Alter	Aphasie	Hemiparese
<50 J.	1	0
50-59 J.	0	0
60-69 J.	3	1
>70 J.	2	1

Tab. 18: Morbidität in Bezug auf das Alter

Die sechs letalen Ausgänge stereotaktischer Biopsien verteilen sich ebenfalls auf die Pat. fortgeschrittenen Alters, wobei hier der jüngste Patient 58 Jahre alt war.

Alter	Exitus
<50 J.	0
50-59 J.	1
60-69 J.	3
>70 J.	2

Tab. 19: Mortalität in Bezug auf das Alter

Wie in Abbildung 17 veranschaulicht kam es vor allem in den älteren Lebensabschnitten zur Häufung von Komplikationen.

Besonders hervorzuheben sind die insgesamt sechsmal aufgetretenen Blutungen im Alter von 60 bis 69.

Auch traten Ödeme lediglich in den beiden höchsten Altersklassen auf.

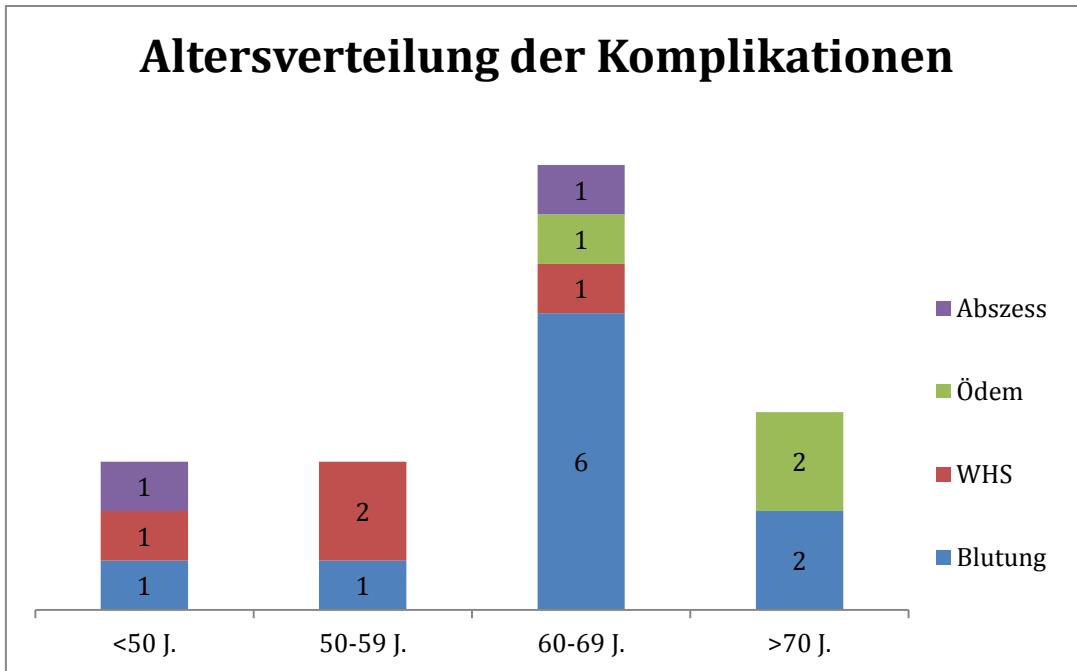


Abb. 17: Altersverteilung der Komplikationen

3.7 Morbidität in Bezug auf Medikamentöser Therapie (vorher/nachher)

Bei der statistischen Auswertung der Patientendaten wurde in Hinsicht der Medikamentenanamnese der Patienten ein besonderes Augenmerk auf Medikamente gelegt welche zum einen in das Blutgerinnungssystem oder das Immunsystem eingreifen.

Orale Antikoagulation und T-ASS-Einnahme wurden laut vorgegebener Richtlinien eine Woche vor dem Eingriff pausiert und durch Heparin subkutan ersetzt.

Wie aus der folgenden Tabelle zu sehen haben von 21 Pat., welche bis eine Woche vor der Biopsie noch Thrombozytenaggregationshemmer einnahmen, insgesamt drei Personen eine Blutung und eine Person ein Ödem im Rahmen der Intervention entwickelt.

Lediglich der Patient mit der ödematösen Veränderung zeigte ein Defizit in Form einer Hemiparese nach dem Eingriff.

Hinsichtlich präoperativer „Thrombo-ASS“- Einnahme konnte mittels Odd-Ratio ein zweifach erhöhtes Komplikationsrisiko im Rahmen stereotaktischer Biopsien ermittelt werden

Eine orale Antikoagulation zeigte keinerlei Auswirkungen hinsichtlich eines erhöhten Blutungsrisikos während und nach einer stereotaktischen Biopsie.

Medikation	Blutung	Ödem	Abszess	keine Komplikationen	gesamt
T-ASS	3	1	0	17	21
OAK	0	0	1	8	9

Tab. 20: Komplikationen in Bezug auf gerinnungshemmende Medikamente

In der Studie eingeschlossen waren auch 11 immunsupprimierte Pat., welche im überwiegenden Teil aufgrund eines extrakraniellen Tumors vorher in Behandlung waren.

Bei zwei dieser Pat. wurde die Hospitalisierung durch eine Blutung und bei einer Person durch einen Abszess verkompliziert. Im Rahmen der einen Blutung verschlechterte sich der Zustand unter Ausbildung einer Aphasie und führte letztlich zum Tod.

Die andere o.g. Blutung trat schon intraoperativ auf und konnte nicht zufriedenstellend gestillt werden, sodass eine Kraniotomie vollzogen werden musste.

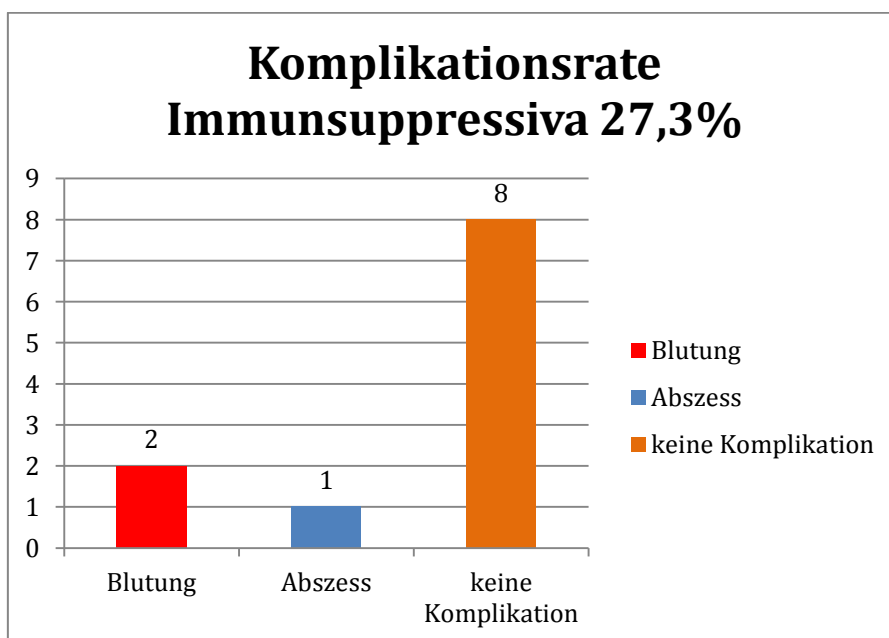


Abb. 18: Komplikationsrate bei Immunsuppressiva

Im Weiteren wurde in dieser Arbeit auf die Auswirkungen nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR) geachtet. Hierbei konnten elf Personen anamnestisch eruiert werden, welche diese vor dem Eingriff eingenommen hatten.

Es zeigten sich allerdings keinerlei Zusammenhänge zwischen einer präoperativen Einnahme von NSAR und einem erhöhtem Risiko.

Kortikosteroide, welche neben ihrer immunsupprimierenden auch eine positive Wirkung für Patienten mit Hirnschwellungen besitzen, wurden insgesamt 80 mal innerhalb des Patientenkollektivs der Studie im direkten Vorlauf der Biopsie verabreicht.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde mittels Odds-Ratio ein 3,5fach erhöhtes Komplikationsrisiko bei präoperativer Gabe von Kortikostreoiden ermittelt. Anders ausgedrückt zeigten sich bei 17,5% der stereotaktischen Biopsien, in denen präoperativ ein kortisonhaltiges Präparat eingenommen wurde, unerwünschte Folgen.

	Blutung	Ödem	WHS	Abszess	Keine Komplikationen	Komplikationsrate
Kortikosteroid präoperativ	9	2	2	1	66	17,50%
kein Kortikosteroid	1	1	2	1	83	

Tab. 21: Übersicht Komplikationen bei Kortikosteroiden präoperativ

Die 14 Komplikationen, welche mit der präoperativen Einnahme von kortisonhaltigen Arzneien assoziiert sind, teilten sich auf Blutungen (n=9), Ödem (n=2), Wundheilungsstörung (n=2), sowie einen Abszess (n=1) auf. (Tabelle 21)

Insgesamt 66 Probenentnahmen, in denen vorher auch ein Kortikosteroid gegeben wurde, verliefen komplikationslos. Lediglich fünf Komplikationen entwickelten sich ohne Kortisongabe.

3.8 Morbidität in Bezug auf Vorerkrankungen

Im Folgenden wurde analysiert, ob Vorerkrankungen der Pat. einen negativen Einfluss auf das Outcome nach einer stereotaktischen Biopsie haben. Es wurde untersucht, ob Hypertension, Diabetes mellitus, neurologische Vorerkrankungen und vorbestehende extrakranielle Tumoren ein erhöhtes Risiko bergen.

Von insgesamt 69 Bluthochdruckpatienten/-patientinnen kam es bei 10 Hypertonikern im Rahmen einer stereotaktischen Biopsie zu einer Komplikation. Der Anteil an Blutungen (n=7) war hierbei besonders hoch, gefolgt von zwei Ödembildungen und einem Abszess der postoperativ bei Personen mit Bluthochdruck festgestellt werden konnten.

Alle an den Folgen der Biopsie verstorbenen Pat. zeigten in ihrer Anamnese einen Hypertonus. Zusammengefasst ergab dies ein 1,7fach erhöhtes Komplikationsrisiko, welches durch die Odds-Ratio ermittelt wurde.

Hypertonie gesamt	komplika- tions- los	Blutung	Ödem	Abszess	Komplikationsrate	Exitus
69	59	7	2	1	14,50%	6

Tab. 22: Übersicht Komplikationen bei Hypertonie

Bei sechs, der an extrakraniellen Tumoren leidenden 41 Pat. zeigten sich Schädigungen im Sinne von Blutungen (n=4), Ödem (n=1) und Wundheilungsstörung (n=1).

Ein Diabetes mellitus konnte insgesamt 13mal in der Anamnese gefunden werden, wobei sich in dieser Patientengruppe ein Ödem und ein Abszess als Folge des Eingriffs ereignete.

Zwei Blutungen, zwei Wundheilungsstörungen und ein Abszess zeigten sich bei den insgesamt 44 Patienten, welche sich mit einer neurologischen Vorerkrankung der stereotaktischen Biopsie unterzogen.

3.9 Kraniotomien

Kraniotomie	Komplikation	Exitus	Histologie
No.1	Blutung	Ja	Highgrade Gliom
No.2	Blutung	Ja	Highgrade Gliom
No.3	Blutung	Ja	Highgrade Gliom
No.4	Blutung	Nein	Exitus

Tab. 23: Übersicht Folgen der Kraniotomien

Im Rahmen der 168 durchgeführten stereotaktischen Biopsien mussten vier Kraniotomien (2,3%) vollzogen werden, da aufgrund einer intraoperativ aufgetretenen Blutung eine akute Gefährdung der betroffenen Person bestand und

mittels Bohrloch eine Entlastung sowie die Lokalisation und Stillung der Blutungsquelle ermöglicht werden sollte.

In 3 Fällen lag histopathologisch ein Highgrade Gliom zugrunde, und jeder dieser 3 führte im weiteren Verlauf zum Tod der Person.

4. Diskussion

4.1 Allgemeine und Histopathologische Ergebnisse

In diesem Abschnitt sollen zunächst die allgemeinen Ergebnisse bezüglich der patientenbezogenen und histopathologischen Daten aufgegriffen und diskutiert werden.

Die Altersspanne der Pat, in dieser Arbeit reichte von 15 bis 84 Jahren und entspricht damit sowohl einigen Arbeiten, in denen ähnliche Werte geliefert wurden (51,76), als auch den epidemiologischen Gipfeln der Highgrade Gliome und der Lymphome.

Diese machen, wie bereits erwähnt, die zwei größten histologischen Gruppen im Rahmen dieser Arbeit aus.

Insgesamt gab es drei pädiatrische Pat., jedoch wird in anderen Arbeiten von durchaus höheren Werten (6,3%) berichtet. (50)

In dieser Arbeit zeigte sich ein deutlicher Überhang an männlichen Patienten. Dies stimmt mit mehreren Arbeiten überein, in denen teilweise von weit mehr als 60% männlicher Patienten berichtet wurde.(51,77–79)

Hinsichtlich der Histologien zeigte sich in dieser Arbeit, dass vor allem Highgrade Gliome (46%) diagnostiziert wurden. Dies deckt sich mit sehr vielen Arbeiten, in denen der Anteil von Highgrade Gliomen zumindest über 30%, teilweise sogar bei 50% liegt (29,61,73,80).

Auch die Altersverteilung der Highgrade Gliome zeigte sich in dieser Arbeit durchaus typisch. In der Literatur wurde ein Altersgipfel zwischen dem 45. und 75. Lebensjahr, vor allem im Alter zwischen 50 und 60, angegeben (43,44,81), was sich damit deckt, dass in dieser Arbeit der überwiegende Teil im Alter von 50 bis 69 aufgedeckt wurden. Besonders in der Altersgruppe der 50-59-jährigen wurden mit 60% aller Diagnosen auffallend häufig Highgrade Gliome biopsiert.

Auffälligkeiten zeigten sich in der Diagnosestellung der Lymphome, die etwa 18% der Histopathologien ausmachte. Diesem Wert gegenüber stehen Anteile von 4-5% (29,61) bzw. 10-13% (37,73,79) in anderen bisher erschienenen Studien. Auch zeigte sich, dass teilweise gar kein Lymphom diagnostiziert werden konnte. (82)

Ob diese Häufung diagnostizierter Lymphome, wie im allgemeinen Teil schon beschrieben, auf den momentanen allgemeinen Anstieg von Lymphomen bzw. deren Häufung im Rahmen von HIV-Infektionen zurückzuführen ist, lässt sich nicht genau klären und bleibt weiter zu hinterfragen.

Hinsichtlich des Alters, in denen Lymphome detektiert werden, zeigte sich jedoch eine Übereinstimmung mit der Literatur, da der Großteil aller Lymphome in der Altersgruppe der 60-69jährigen diagnostiziert wurde. Epidemiologische Daten zeigen, dass primäre ZNS-Lymphome bei Immunkompetenten vor allem im Alter von 60 bis 70 Jahren auftreten.(43)

Sowohl bei den primären ZNS-Lymphomen als auch bei Highgrade Gliomen zeigten sich idente Verteilungen bei Männern und Frauen.

Hinsichtlich biopsierter Metastasen präsentierten einige Studien mit Werten von 11% bis 13% (29,51,61,73) einen weit höheren Anteil als in dieser Studie mit gerade einmal 5%. Field et al zeigten jedoch - ähnlich der Beobachtung der aktuellen Studie - ein metastatisches Geschehen bei mehr als 6% der stereotaktischen Biopsien. (77)

Eine weitere Auffälligkeit in Bezug auf Metastasen zeigte sich in der Geschlechterverteilung. So wurden 8 von insgesamt 9 metastatischen Geschehen bei Männern vorgefunden.

Weiter zeigte sich, dass 4 Fälle bereits schon bei relativ jungen Pat. unter dem 50.Lebensjahr auftraten, wobei eine dieser Personen erst 20 Jahre alt war und die Hirnmetastase im Rahmen eines Fibrosarkoms auftrat. Damit wurde der Großteil der Metastasen vor dem eigentlichen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr diagnostiziert.

Bezugnehmend auf biopsierte Abszesse zeigte sich, jedoch nur mit sehr geringen Patientenzahlen, dass diese vor allem die jüngeren Patientengruppen betrifft. Neben

einem 15-jährigen Patienten traten Abszesse noch bei einem 33-jährigen und einem 51-jährigen Patienten auf.

Die insgesamt 6 diagnostizierten Vaskulitiden präsentierten sich, bis auf eine Ausnahme, fast ausschließlich bei Männern und traten in einer weiten Altersspanne zwischen 28 und 76 Jahren auf.

In der Aufarbeitung der histopathologischen Ergebnisse zeigte sich, dass die Gruppe der sonstigen Läsionen bei Frauen einen doppelt so hohen Anteil haben (16%) als bei Männern (8%), jedoch ist es aufgrund der Heterogenität dieser Gruppe schwierig daraus Rückschlüsse zu ziehen.

Zusammengefasst zeigte sich in dieser Arbeit ein relativer Anteil neoplastischer Läsionen von 82%. Chen et al. (79) und Ersahin et al. (51) lieferten identische Werte.

4.2 Morbidität, Mortalität, Komplikationen

	Patienten	Detection Yield	Morbidität/ Komplikationen	Mortalität
Ersahin 2011 (51)	290	95,5%	2,9%	0,8%
Chen 2009 (79)	299	90,6%	4,35%	1,34%
Teixeira 2009 (60)	176	94,8%	1,2%	0,6%
Linskey 2009 (80)	106	94%	4%	0%
Kongkham 2008 (83)	622	-	6,9%	1,3%
Ferreira 2006 (84)	170	92%	2,9%	1,2%
Kim 2003 (54)	300	91,7%	3,9%	0,6%
Nicolato 1997 (46)	200	92,9-94,8%	17,2%	2,4%
Apuzzo 1987 (31)	500	95,6%	1%	0,2%
Lunsford 1984 (85)	102	96,5%	3%	0%

Tab. 24: Übersicht über Morbidität, Mortalität und Detection Yield vorheriger Studien

In der retrospektiv angelegten Studie an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz wurden 168 Pat. analysiert, bei denen eine stereotaktische Biopsie durchgeführt wurde, um Informationen bezüglich der Sicherheit dieses Verfahrens zu erlangen und mögliche Risikofaktoren aufzudecken.

Die Mortalitätsrate aller 168 durchgeführten stereotaktischen Probenentnahmen lag bei 3,6 %.

Die Gesamtmorbidität lag bei 4,8% und die Gesamtkomplikationsrate bei 11,3%.

Im Gegensatz zu der Mehrzahl der bisher erschienenen Arbeiten und Studien, welche die Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei stereotaktischen Eingriffen behandelten, wurden in dieser Arbeit die Komplikationsentitäten, wie z.B. Blutungen, Wundheilungsstörungen oder Hydrocephalus aufgelistet und analysiert, ob diese, in Bezug auf die Morbidität, eine wirkliche Konsequenz für die betroffene Person in Form von neurologischen Defiziten, längerer Hospitalisierungsdauer oder einem reduziertem Karnofsky-Score postoperativ ergaben.

Zieht man als Beispiel einige größere Studien von Lunsford, Kongkham und Tilgner heran, so ergibt sich eine durchaus repräsentative Morbiditätsrate, welche sich von 0,4% bis 17,2% erstreckt. (83,86,87)

Viele weitere Forschungsarbeiten, welche sich mit Komplikationen bei stereotaktischen Biopsien auseinandersetzen, liefern ähnliche Werte, wie Tab. 24 veranschaulicht.

Die in dieser retrospektiven Analyse erhobenen Ergebnisse liefern durchaus ähnliche Ergebnisse bezüglich Morbidität und Mortalität wie die bereits aufgelisteten Studien. Jedoch zeigte sich in dieser Arbeit eine recht hohe Komplikationsrate, was zum Einen daran liegt, dass auch in der Bildgebung festgestellte kleinere Blutungen als Komplikation gewertet wurden, jedoch bei keinerlei Symptomen oder Konsequenzen für den Pat., nicht in die Morbiditätsrate miteinfließen.

Zudem wurde, wie in wenigen anderen Arbeiten, die Komplikation einer Wundheilungsstörung mit eingeschlossen. Infektiöse Komplikationen waren bisher eher selten Bestandteil von Forschungsarbeiten.

So gibt es aus insgesamt drei Studien Daten bezüglich Wundheilungsstörungen und Meningitiden, in denen die Werte zwischen 0,1% und 1,4% liegen.(59,79,83) Des Weiteren berichteten Apuzzo et al. über einen Fall innerhalb ihrer Studie, in welcher eine Infektion im postoperativen Verlauf einer stereotaktischen Biopsie auftrat(31). Die meisten Infektionen, die im Rahmen von stereotaktischen Biopsien auftreten, sind auf die Kopfhaut und/oder subgaleale Regionen beschränkt.(51) Obwohl eher eine

seltene und ungewöhnliche Komplikation, so Chen, können Infektionen nach stereotaktischen Biopsien definitiv auftreten und in weiterer Folge durchaus schwerwiegende Folgen und Schädigungen verursachen.(79)

Dies lässt sich auch durch eine Patientin in den hier vorgestellten Daten belegen, welche ausgehend von einer Wundheilungsstörung im weiteren postoperativen Verlauf eine Aphasie entwickelte.

Im postoperativen Setting wurden routinemäßig CT-Bilder angefertigt, in welchen sich in 10 Fällen radiologischerseits erwähnenswerte Blutungen fanden. Zwei dieser Blutungen (20%) blieben bei den betroffenen Personen jedoch asymptomatisch.

Dies deckt sich mit der Arbeit Kulkarni et al, in welcher zahlreiche klinisch stumme Blutungen beschrieben werden, welche jedoch keinerlei manifesten Symptome und negative Folgen für den Pat. haben(88).

Werden Blutungen jeglicher Größe zusammengezogen, konnten diese in einigen Publikationen teilweise mit einer Häufigkeit von über 50% festgestellt werden, sofern postoperativ routinemäßig ein CT angefertigt wurde.(59,88,89)

Ähnliches zeigt sich auch in den Arbeiten von Kim, Lunsford und Kondziolka, welche alle ein postoperatives CT routinemäßig angefertigt haben, um asymptomatische Blutung darzustellen.(35,54,90)

Die Inzidenz von symptomatischen Blutungen lag in dieser Studie bei knapp 3%, was nahezu übereinstimmend mit den Werten anderer Arbeiten ist, bei denen Resultate zwischen 0-9% geliefert wurden.(59,79,83)

Bei Betrachtung der Mortalitätsraten bei stereotaktischen Biopsien zeigt sich bei Heranziehung der gleichen o.g. Autoren eine Spanne von 0%-3,3%.(83,86,87)

Mit einer Mortalitätsrate von 3,6% liegen die in dieser Arbeit veröffentlichten Werte zwar im oberen Bereich, jedoch scheint dies vor allem dadurch erklärbar zu sein, dass mit 46% sehr viel mehr Highgrade Gliome biopsiert wurden als in anderen Studien (31% Nishihara, 33% Sawin, 38% Ersahin). (51,73,78)

Betrachtet man allein nur die Ergebnisse der Arbeiten von Sawin und Kim, so stellen beide die Highgrade Gliome als signifikant assoziiert mit einem erhöhten Komplikationsrisiko.(54,73)

Auch im Rahmen dieser Arbeit konnte eine solche Risikoassoziation bestätigt werden, wobei im Folgenden noch genauer darauf eingegangen wird.

4.3 Risikofaktoren assoziiert mit operativer Morbidität und Mortalität

In einigen vorhergehenden Publikationen wurden bestimmte Eigenschaften dahingehend untersucht, ob sich diese als Risikofaktoren einer stereotaktischen Biopsie darstellen ließen. Hierbei wurden patientenbezogene Aspekte wie Alter, Geschlecht, Karnofsky-Score, Vorerkrankungen (hier sind vor allem Hypertension, Diabetes mellitus und extrakranielle Tumorleiden zu nennen), untersucht.(54,59,77,91,92)

Verfahrensbezogene Risikofaktoren wurden ebenso untersucht. Hierbei wurde betrachtet, ob sich die entnommene Probenanzahl oder aber die verwendeten Biopsie-Instrumente als Risikofaktoren darstellen lassen.(54,59,73,77,91,92)

Besonderes Augenmerk wurde auf bestimmte Histopathologien und Lokalisationen sowie die Größe und eventuelle Ödeme als mögliche Risikofaktoren gelegt.(54,59,73,77,91,92)

Es konnten jedoch für einige Faktoren kein signifikantes Risiko erhoben werden. Hierzu zählten unter anderem das Geschlecht, der Karnofsky-Score, sowie einige Vorerkrankungen wie Bluthochdruck und extrakranielle Tumore.(54,59,73,77,91,92)

Hinsichtlich des Diabetes mellitus als Vorerkrankung zeigen sich kontroverse Untersuchungsergebnisse. Sawin zeigt in seiner Publikation auf, dass es keinerlei Signifikanz zwischen eines vorbestehenden Diabetes mellitus und einem erhöhten Operationsrisikos bei stereotaktischen Biopsien gibt.(73) Auch in dieser Arbeit zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Diabetes und einem erhöhten Komplikationsrisiko. McGirt hingegen berichtet von einem erhöhten Risiko bei einem Diabetes mellitus als Komorbidität.(92)

Bezüglich der Hypertonie konnte in dieser Arbeit ein leicht erhöhtes Komplikationsrisiko bei vorbestehendem Hypertonus ausgemacht werden, jedoch sind diese Werte aufgrund geringer Patientenzahlen nur bedingt aussagekräftig. Sawin et al.(73) und Grossman et al.(59) konnten keine Zusammenhänge hinsichtlich eines bestehenden Hypertonus und einem erhöhten Risiko ausmachen.

Sawin et al. zeigten in ihrer Arbeit auf, dass die präoperative Einnahme von Kortikosteroiden ein signifikant erhöhtes Komplikationsrisiko bei stereotaktischen Biopsien verursachte(73). Mit einer 3,5-fach erhöhten Risikoassoziation in dieser Arbeit kann dies bestätigt werden. Wobei hier anzumerken ist, dass in dieser Arbeit kein Unterschied gemacht wurde, in welchem Zeitraum Kortikosteroide eingenommen wurden. Sawin et al. gibt die chronische Kortisongabe als signifikanten Risikofaktor an.

Speziell im Rahmen operativer Eingriffe ist es besonders wichtig, den Einfluss gerinnungshemmender Medikamente bezüglich erhöhter Risiken für Blutungen etc. aufzudecken. In der Analyse gerinnungshemmender Medikamente zeigte sich keine Assoziation mit einem erhöhten Risiko bei oraler Antikoagulation. Hingegen konnte ein 2fach erhöhtes Komplikationsrisiko bei der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern nachgewiesen werden. Auch hier zeigte sich in der Arbeit von Sawin et al.(73) ein deutlich erhöhtes Komplikationsrisiko bei der präoperativen Einnahme.

Als ein weiterer häufig genannter Risikofaktor, welcher auch mit der Blutgerinnung in Zusammenhang steht, ist die Thrombozytopenie zu nennen.

Sowohl Field et al.(77) als auch Sawin et al.(73) konnten Thrombozytenzahlen von unter $150.000/\text{mm}^3$ als signifikanten Risikofaktor im Rahmen stereotaktischer Biopsien ausmachen. Im Rahmen dieser Arbeit diese Daten jedoch nicht erhoben.

4.4 Morbidität und Mortalität in Bezug auf Histopathologien und Lokalisation

Sowohl die Lokalisation eines intrakraniellen Prozesses, als auch die Histologie korrelieren signifikant mit der operativen Morbidität einer stereotaktischen Biopsie(37,73).

Bouvier et al. zeigten auf, dass durch eine stereotaktische Biopsie im Gebiet der Rolando-Fissur mit einer Inzidenz von 26% ein neurologisches Defizit ausgelöst wurde(93).

Weiter berichten Frank et al. und Hood et al. von einer erhöhten Komplikationsrate bei Biopsien im Bereich des Hirnstammes(94,95).

Grundsätzlich gibt es zahlreiche Autoren, die angegeben haben, dass tiefsitzende Läsionen durchaus ein nicht zu vernachlässigendes Risikopotential darstellen, da rein anatomisch schon durch den Zugangsweg einige Strukturen geschädigt werden können (73,76,96,97).

Sawin berichtet in seiner Publikation von einem erhöhten Komplikationsrisiko, welches assoziiert ist mit Biopsien von tiefsitzenden Läsionen, wie den Basalganglien oder im Bereich des Thalamus.(73) Kim und Grossman gaben gesteigerte Komplikationsraten für stereotaktische Probenentnahmen in tiefsitzenden Arealen, insbesondere dem Hirnstamm an.(54,59) Ähnliche Ergebnisse liefert auch die Untersuchung von McGirt et al., in welcher er Probenentnahmen im Gebiet der Basalganglien und des Thalamus als Risikobereich für Komplikationen auflistet.(92) In den Ergebnissen von Kongkham et al. ist die Rede von einer geringfügigen Erhöhung des Risikos bei Biopsien von tiefsitzenden Läsionen.(83)

Bei den in Graz erhobenen Daten konnte keine Risikoerhöhung für tiefsitzende Raumforderungen ausgemacht werden.

Es zeigte sich lediglich eine Anhäufung von Komplikationen bei balkenübergreifenden Läsionen (n=8).

Dieser Zusammenhang lässt sich jedoch dadurch erklären, dass Highgrade Gliome vor allem balkenübergreifend lokalisiert und diese Entitäten vor allem auch mit Komplikationen vergesellschaftet waren.

Bezüglich der histologischen Entitäten, insbesondere der tumorösen Veränderungen, zeigten mehrere Autoren in ihren Veröffentlichungen ein signifikantes Korrelat zwischen bestimmten Pathologien und einem erhöhten Komplikationsrisiko. Identifiziert wurden hier von Sawin und Kim die Highgrade Gliome, anaplastisches Astrocytom und Glioblastoma multiforme, welche signifikant mit einer erhöhten Morbidität, vorzugsweise einer Blutung, in Verbindung stehen.(54,73) Diese Resultate decken sich in mit den in Graz erhobenen Daten, in welchen Highgrade Gliome mit mehr als der Hälfte aller Komplikationen in Verbindung standen und mittels Odds-Ratio ein leicht erhöhtes Komplikationsrisiko ermittelt werden konnte. Zwei weitere Studien von McGirt et al. und Kreth et al. seien hier genannt, welche bei Highgrade Gliomen ein signifikant erhöhtes Risiko für asymptomatische Blutungen, aufzeigen konnten, jedoch nicht für symptomatische.(91,92)

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen die Resultate von Grossman et al. und Kongkham et al., welche beide keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Tumorpathologien und Risiken herausfinden konnten.(59,83)

Gleichzeitig jedoch stellen Kongkham et al. einen Zusammenhang zwischen Highgrade Gliomen und der Mortalität in seiner Studie auf. Diesen begründet er mit der Eigenschaft von Gliomen für Neovaskularisation und gibt weiter an, dass er und andere Autoren eine erhöhte Tendenz, asymptomatische Blutungen bei Biopsien von Highgrade Gliomen zu setzen, aufgezeigt haben.(83)

Die Daten bezüglich der Mortalität im Ergebnisteil dieser Arbeit zeigen auch, dass Highgrade Gliome durchaus mit der Mortalitätsrate in Assoziation zu stehen scheinen. Insgesamt 4 der 6 letalen Ausgänge stereotaktischer Biopsien konnten in Zusammenhang mit diesen eruiert werden.

Diese teilweise widersprüchlichen Ergebnisse können laut Kongkham der Tatsache geschuldet sein, dass die Komplikationsraten einer rahmenassistierten stereotaktischen Biopsie eher gering sind.(83)

5. Schlussfolgerung

Die an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Graz erhobenen Morbiditäts- und Mortalitätsraten waren größtenteils übereinstimmend mit den Ergebnissen aus international bereits veröffentlichten Arbeiten und Studien.

Es konnte bestätigt werden, dass die stereotaktische Biopsie ein sicheres und aussagekräftiges diagnostisches Instrument der Neurochirurgie ist. Jedoch konnten im Rahmen dieser Arbeit einige Risikofaktoren ausgemacht werden.

Neben Highgrade Gliomen als histologische Entität, waren dies ein bestehender Hypertonus sowie als Medikation die Thrombozytenaggregationshemmer und Kortikosteroide präoperativ. Außer der Hypertonie konnten diese Risikofaktoren mittels bereits durchgeführter Studien belegt werden.

Jedoch sollte festgehalten werden, dass es sich bei dieser Arbeit lediglich um eine retrospektive Analyse handelt, wodurch sich unweigerlich Auswirkungen bezüglich der Aussagekräftigkeit ergeben.

Da auch in naher Zukunft das Erlangen eines histopathologischen Ergebnisses zur Therapieplanung und -einleitung der Goldstandard bleiben wird, sollten diese Risikofaktoren in weiteren Studien prospektiv analysiert werden um bei bestimmten Risikokonstellationen eine stereotaktische Biopsie unter Umständen verhindern zu können und die Therapie mit Hilfe einer Diagnosestellung durch Bildgebung zu beginnen. Dies sollte zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität der Patienten und Patientinnen führen.

6. Literaturverzeichnis

1. Krieger MD, Chandrasoma PT, Zee CS, Apuzzo ML. Role of stereotactic biopsy in the diagnosis and management of brain tumors. *Semin Surg Oncol* [Internet]. 1998;14:13–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9407627>
2. Blomstedt P, Olivecrona M, Sailer A, Hariz MI. Dittmar and the history of stereotaxy; or rats, rabbits, and references. *Neurosurgery*. 2007. p. 198–201.
3. Gildenberg PL, Tasker R. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. McGraw-Hill HPD, editor. Neurosurgery; 1998.
4. Kandel' \.E.I., Walker AE. *Functional and stereotactic neurosurgery* [Internet]. Plenum Medical Book Co.; 1989. Available from: <http://books.google.de/books?id=34RsAAAAMAAJ>
5. 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* [Internet]. 2007;130:1449–52. Available from: <http://www.brain.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/brain/awm115>
[rs2://publication/doi/10.1093/brain/awm115](http://publication/doi/10.1093/brain/awm115)
6. Picard C, Olivier A, Bertrand G. The first human stereotaxic apparatus. The contribution of Aubrey Mussen to the field of stereotaxis. *J Neurosurg*. 1983;59:673–6.
7. Gildenberg PL. Spiegel and Wycis - The early years. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2002. p. 11–6.
8. Spiegel E, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science* (80-). American Association for the Advancement of Science; 1947;106(2754):349–50.
9. Spiegel EA, Wycis HT. *Stereoencephalotomy: Methods and stereotaxic atlas of the human brain* [Internet]. Grune & Stratton; 1952. Available from: <http://books.google.de/books?id=LacTAQAAMAAJ>
10. Spiegel EA, Wycis HT. *Stereoencephalotomy: Clinical and physiological applications* [Internet]. Grune & Stratton; 1962. Available from: <http://books.google.de/books?id=WMkTAQAAMAAJ>
11. Bullard DE, Nashold Jr BS. Evolution of principles of stereotactic neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am*. 1995;6(1):27–41.

12. Spiegel EA. Methodological problems in stereoencephalotomy. *Stereotact Funct Neurosurg*. Karger Publishers; 1965;26(3-5):125-32.
13. Narabayashi H. Stereotaxic instrument for operation on the human basal ganglia. *Psychiatr Neurol Jpn*. 1952;54:669-71.
14. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery*. LWW; 1994;35(6):1126-30.
15. Leksell L. *Stereotaxis and radiosurgery: an operative system*. Thomas Springfield, Ill; 1971.
16. Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. BMJ Publishing Group Ltd; 1983;46(9):797-803.
17. Gildenberg PL. Whatever happened to stereotactic surgery? *Neurosurgery*. 1987;20:983-7.
18. Kooy HM, Van Herk M, Barnes PD, Alexander III E, Dunbar SF, Tarbell NJ, et al. Image fusion for stereotactic radiotherapy and radiosurgery treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 1994;28(5):1229-34.
19. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta chir scand*. 1951;102:316-9.
20. Lunsford LD. *Modern stereotactic neurosurgery* [Internet]. Nijhoff; 1988. Available from: <http://books.google.de/books?id=W7ZsAAAAMAAJ>
21. Gildenberg PL. Survey of stereotactic and functional neurosurgery in the United States and Canada. *Appl Neurophysiol*. 1975;38:31-7.
22. Leksell L, Jernberg B. Stereotaxis and tomography a technical note. *Acta Neurochir (Wien)*. Springer; 1980;52(1-2):1-7.
23. Leksell L, Lindquist C, Adler JR, Leksell D, Jernberg B, Steiner L. A new fixation device for the Leksell stereotaxic system: technical note. *J Neurosurg*. Journal of Neurosurgery Publishing Group; 1987;66(4):626-9.
24. Leksell L, Leksell D, Schwebel J. Stereotaxis and nuclear magnetic resonance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. BMJ Publishing Group Ltd; 1985;48(1):14-8.
25. Leksell L. A stereotaxic apparatus for intracerebral surgery. *Acta Chir Scand*. SCANDINAVIAN UNIVERSITY PRESS PO BOX 2959 TOYEN, JOURNAL DIVISION CUSTOMER SERVICE, N-0608 OSLO, NORWAY; 1950;99(3):229-33.

26. Kondziolka D, Lunsford LD. Stereotactic biopsy for intrinsic lesions of the medulla through the long-axis of the brainstem: technical considerations. *Acta Neurochir (Wien)*. Springer; 1994;129(1-2):89–91.
27. Latchaw RE, Lunsford LD, Kennedy WH. Reformatted imaging to define the intercommissural line for CT-guided stereotaxic functional neurosurgery. *Am J Neuroradiol*. Am Soc Neuroradiology; 1985;6(3):429–33.
28. Conway LW. Stereotaxic diagnosis and treatment of intracranial tumors including an initial experience with cryosurgery for pinealomas. *J Neurosurg* [Internet]. 1973;38(4):453–60. Available from: <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/jns.1973.38.4.0453>
29. Hagen T, Nieder C, Moringlane JR, Feiden W, König J. [Correlation of preoperative neuroradiologic with postoperative histologic diagnosis in pathological intracranial processes]. *Radiologe*. 1995;35(11):808–15.
30. Grant R. Overview: brain tumour diagnosis and management/Royal College of Physicians guidelines. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. BMJ Publishing Group Ltd; 2004;75(suppl 2):ii18–ii23.
31. 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;20:930–7.
32. Friedman WA, Sceats DJ, Nestok BR, Ballinger WE. The incidence of unexpected pathological findings in an image-guided biopsy series: a review of 100 consecutive cases. *Neurosurgery*. 1989. p. 180–4.
33. Pecker J, Scarabin JM, Vallee B, Brucher JM. Treatment in tumours of the pineal region: value of stereotaxic biopsy. *Surg Neurol*. 1979;12:341–8.
34. Apuzzo MLJ, Chandrasoma PT, Cohen D, Zee CS, Zelman V. Computed imaging stereotaxy: Experience and perspective related to 500 procedures applied to brain masses. *Neurosurgery*. 1987;20:930–7.
35. Lunsford LD, Coffey RJ, Cojocaru T, Leksell D. Image-guided stereotactic surgery: a 10-year evolutionary experience. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1990;54-55:375–87.
36. Hall WA. The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions. *Cancer*. 1998 p. 1749–55.
37. Kim JE, Kim DG, Paek SH, Jung HW, Lobato RD, Ostertag C. Stereotactic biopsy for intracranial lesions: Reliability and its impact on the planning of treatment. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003;145:547–55.

38. Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR. Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. Springer; 2009.
39. Meshkini A, Shahzadi S, Alikhah H, Naghavi-Behzad M. Role of stereotactic biopsy in histological diagnosis of multiple brain lesions. *Asian J Neurosurg* [Internet]. 2013;8:69–73. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3775184&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
40. M S, Roselli R, GF R. Indications of Stereotactic Biopsy. *J Neurosurgery Sci* 33:11-14; 1984.
41. Bosch DA. Indications for stereotactic biopsy in brain tumours. *Acta Neurochir (Wien)*. 1980;54:167–79.
42. Schiffer D. *Brain Tumors: Pathology and Its Biological Correlates* [Internet]. Springer London, Limited; 1993. Available from: <http://books.google.at/books?id=vhC5QgAACAAJ>
43. Osborn AG. *Diagnostic imaging: brain*: published by Amirsys. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore; 2009.
44. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. *Pathologie*. Elsevier, Urban und Fischer; 2008.
45. Dützmänn S, für Neurologie Ü. *BASICS–Neurochirurgie*. 2008;
46. Nicolato A, Gerosa M, Piovan E, Ghimenton C, Luzzati R, Ferrari S, et al. Computerized tomography and magnetic resonance guided stereotactic brain biopsy in nonimmunocompromised and AIDS patients. *Surg Neurol*. 1997;48:267–276; discussion 276–277.
47. Regis J, Bouillot P, Rouby-Volot F, Figarella-Branger D, Dufour H, Peragut JC. Pineal region tumors and the role of stereotactic biopsy: review of the mortality, morbidity, and diagnostic rates in 370 cases. *Neurosurgery*. 1996;39:907–912; discussion 912–914.
48. Yu X, Liu Z, Tian Z, Li S, Huang H, Xiu B, et al. Stereotactic biopsy for intracranial space-occupying lesions: clinical analysis of 550 cases. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2000;75:103–8.
49. Dammers R, Schouten JW, Haitsma IK, Vincent AJPE, Kros JM, Dirven CMF. Towards improving the safety and diagnostic yield of stereotactic biopsy in a single centre. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2010 Nov [cited 2013 Nov 13];152(11):1915–21. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2956059&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

50. Ersahin M, Hakan T, Ayan E, Berkman Z, Ekinçi O, Ceran N, et al. Diagnostic and therapeutic role of CT-guided stereotactic surgery in the management of intracranial tuberculomas. *Turk Neurosurg.* 2010;20:295–302.
51. Ersahin M, Karaaslan N, Gurbuz MS, Hakan T, Berkman MZ, Ekinçi O, et al. The safety and diagnostic value of frame-based and CT-guided stereotactic brain biopsy technique. *Turk Neurosurg.* 2011;21:582–90.
52. Çalışaneller T, Özdemir O, Özger O, Ozen O, Kiyici H, Caner H, et al. The accuracy and diagnostic yield of computerized tomography guided stereotactic biopsy in brain lesions. *Turkish neurosurgery.* 2008 p. 17–22.
53. Heper AO, Erden E, Savas A, Ceyhan K, Erden I, Akyar S, et al. An analysis of stereotactic biopsy of brain tumors and nonneoplastic lesions: A prospective clinicopathologic study. *Surg Neurol.* 2005;64.
54. Kim JE, Kim DG, Paek SH, Jung H-W. Stereotactic biopsy for intracranial lesions: reliability and its impact on the planning of treatment. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2003 Jul [cited 2013 Nov 13];145(7):547–54; discussion 554–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12910397>
55. Apuzzo ML, Sabshin JK. Computed tomographic guidance stereotaxis in the management of intracranial mass lesions. *Neurosurgery.* 1983;12:277–85.
56. Barlas O, Sencer A, Erkan K, Eraksoy H, Sencer S, Bayindir C. Stereotactic surgery in the management of brain abscess. *Surg Neurol.* 1999;52:404–410; discussion 411.
57. Grunert P, Espinosa J, Busert C, Günthner M, Filippi R, Farag S, et al. Stereotactic biopsies guided by an optical navigation system: Technique and clinical experience. *Minim Invasive Neurosurg.* 2002;45:11–5.
58. Grunert P, Ungersböck K, Bohl J, Kitz K, Hopf N. Results of 200 intracranial stereotactic biopsies. *Neurosurg Rev.* 1994;17:59–66.
59. Grossman R, Sadetzki S, Spiegelmann R, Ram Z. Haemorrhagic complications and the incidence of asymptomatic bleeding associated with stereotactic brain biopsies. *Acta Neurochir (Wien).* 2005;147:627–31.
60. Teixeira MJ, Fonoff ET, Mandel M, Alves HL, Rosemberg S. Stereotactic biopsies of brain lesions. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2009 Mar;67(1):74–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330216>
61. Vaquero J, Martínez R, Manrique M. Stereotactic biopsy for brain tumors: is it always necessary? *Surg Neurol. Elsevier;* 2000;53(5):432–8.
62. Neal JH, Apuzzo MLJ. History, instrumentation, and utility of stereotactic surgery. *Stereotact Brain Biopsy New York Igaku-Shoin.* 1989;21.

63. Soo TM, Bernstein M, Provias J, Tasker R, Lozano A, Guha A. Failed stereotactic biopsy in a series of 518 cases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1995;64:183–96.
64. Kepes JJ. Pitfalls and problems in the histopathologic evaluation of stereotactic needle biopsy specimens. *Neurosurg Clin N Am.* 1994;5(1):19–33.
65. Mittler MA, Walters BC, Stopa EG. Observer reliability in histological grading of astrocytoma stereotactic biopsies. *J Neurosurg. Journal of Neurosurgery Publishing Group;* 1996;85(6):1091–4.
66. Chandrasoma PT, Smith MM, Apuzzo MLJ. Stereotactic biopsy in the diagnosis of brain masses: Comparison of results of biopsy and resected surgical specimen. *Neurosurgery.* 1989;24:160–5.
67. Feiden W, Steude U, Bise K, Gündisch O. Accuracy of stereotactic brain tumor biopsy: Comparison of the histologic findings in biopsy cylinders and resected tumor tissue. *Neurosurg Rev [Internet]. Springer-Verlag;* 1991;14(1):51–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00338192>
68. Kelly PJ, Earnest F, Kall BA, Goerss SJ, Scheithauer B. Surgical options for patients with deep-seated brain tumors: computer-assisted stereotactic biopsy. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic.* 1985. p. 223–9.
69. Kelly PJ. Computer-assisted stereotaxis: new approaches for the management of intracranial intra-axial tumors. *Neurology.* 1986;36:535–41.
70. Ranjan A, Rajshekhar V, Joseph T, Chandy MJ, Chandi SM. Nondiagnostic CT-guided stereotactic biopsies in a series of 407 cases: influence of CT morphology and operator experience. *J Neurosurg.* 1993;79:839–44.
71. Wild AM, Xuereb JH, Marks P V, Gleave JR. Computerized tomographic stereotaxy in the management of 200 consecutive intracranial mass lesions. Analysis of indications, benefits and outcome. *Br J Neurosurg.* 1990;4:407–15.
72. Thomas DG, Nouby RM. Experience in 300 cases of CT-directed stereotactic surgery for lesion biopsy and aspiration of haematoma. *Br J Neurosurg.* 1989;3:321–5.
73. Sawin PD, Hitchon PW, Follett KA, Torner JC. Computed imaging-assisted stereotactic brain biopsy: a risk analysis of 225 consecutive cases. *Surg Neurol.* 1998;49:640–9.
74. Takahashi H, Sugai T, Uzuka T, Kano M, Honma J, Grinev I, et al. [Complications and diagnostic yield of stereotactic biopsy for the patients with malignant brain tumors]. *No Shinkei Geka.* 2004;32:135–40.
75. Karnofsky DA. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *Eval Chemother agents.* Columbia University Press; 1949;

76. Bernstein M, Parrent AG. Complications of CT-guided stereotactic biopsy of intra-axial brain lesions. *J Neurosurg*. 1994;81:165–8.
77. Field M, Witham TF, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Comprehensive assessment of hemorrhage risks and outcomes after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg* [Internet]. 2001 Apr;94(4):545–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11302651>
78. Nishihara M, Sasayama T, Kudo H, Kohmura E. Morbidity of stereotactic biopsy for intracranial lesions. *Kobe J Med Sci* [Internet]. 2011 Jan;56(4):E148–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21937861>
79. Chen C-C, Hsu P-W, Erich Wu T-W, Lee S-T, Chang C-N, Wei K, et al. Stereotactic brain biopsy: Single center retrospective analysis of complications. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2009 Dec [cited 2013 Nov 13];111(10):835–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19765887>
80. Owen CM, Linskey ME. Frame-based stereotaxy in a frameless era: current capabilities, relative role, and the positive- and negative predictive values of blood through the needle. *J Neurooncol* [Internet]. 2009 May [cited 2013 Nov 13];93(1):139–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19430891>
81. Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery* [Internet]. Greenberg Graphics; 2010. Available from: <http://books.google.at/books?id=0TC9Cns4Qz8C>
82. 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? *min-Minimally Invasive Neurosurg*. © Georg Thieme Verlag Stuttgart· New York; 2003;46(02):90–3.
83. Kongkham PN, Knifed E, Tamber MS, Bernstein M. Complications in 622 cases of frame-based stereotactic biopsy, a decreasing procedure. *Can J Neurol Sci*. 2008;35:79–84.
84. Ferreira MP, Ferreira NP, Pereira Filho ADA, Pereira Filho GDA, Franciscatto AC. Stereotactic computed tomography-guided brain biopsy: diagnostic yield based on a series of 170 patients. *Surg Neurol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2013 Nov 14];65 Suppl 1:S1:27–1:32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16427444>
85. Dade Lunsford L, Julio Martinez A. Stereotactic exploration of the brain in the era of computed tomography. *Surg Neurol*. Elsevier; 1984;22(3):222–30.
86. Lunsford LD, Niranjana A, Khan AA, Kondziolka D. Establishing a benchmark for complications using frame-based stereotactic surgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2008;86:278–87.

87. Tilgner J, Herr M, Ostertag C, Volk B. Validation of intraoperative diagnoses using smear preparations from stereotactic brain biopsies: Intraoperative versus final diagnosis - Influence of clinical factors. *Neurosurgery*. 2005;56:257–63.
88. Kulkarni A V, Guha A, Lozano A, Bernstein M. Incidence of silent hemorrhage and delayed deterioration after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg* [Internet]. 1998 Jul [cited 2014 Sep 26];89(1):31–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9647169>
89. Warnick RE, Longmore LM, Paul CA, Bode LA. Postoperative management of patients after stereotactic biopsy: Results of a survey of the AANS/CNS Section on Tumors and a single institution study. *J Neurooncol*. 2003;62:289–96.
90. Kondziolka D, Firlik AD, Lunsford LD. Complications of stereotactic brain surgery. *Neurologic Clinics*. 1998. p. 35–54.
91. Kreth FW, Muacevic A, Medele R, Bise K, Meyer T, Reulen HJ. The risk of haemorrhage after image guided stereotactic biopsy of intra-axial brain tumours--a prospective study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143:539–545; discussion 545–546.
92. 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. *J Neurosurg* [Internet]. 2005 May [cited 2014 Sep 26];102(5):897–901. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15926716>
93. Bouvier G, Couillard P, Leger SL, Lesage J, Rotent F, Beique RA. Stereotactic Biopsy of Cerebral Space-Occupying Lesions. *Stereotact Funct Neurosurg* [Internet]. 1983;46(1-4):227–30. Available from: <http://www.karger.com/DOI/10.1159/000101266>
94. Frank F, Fabrizi AP, Frank-Ricci R, Gaist G, Sédan R, Peragut JC. Stereotactic biopsy and treatment of brain stem lesions: combined study of 33 cases (Bologna-Marseille). *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1988;42:177–81.
95. Hood TW, Gebarski SS, McKeever PE, Venes JL. Stereotaxic biopsy of intrinsic lesions of the brain stem. *J Neurosurg*. 1986;65:172–6.
96. Abernathey CD, Camacho A, Kelly PJ. Stereotaxic suboccipital transcerebellar biopsy of pontine mass lesions. *J Neurosurg*. 1989;70:195–200.
97. Coffey RJ, Lunsford LD. Stereotactic surgery for mass lesions of the midbrain and pons. *Neurosurgery*. 1985;17:12–8.