

Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen
Eingereicht von Prof. Dr. med. K. Mursch

Ultraschallgestützte Bohrloch-Biopsien bei intraaxialen Hirnpathologien

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades

**der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen**

vorgelegt von
Hassan Allouch

aus
Nabatieh, Libanon

Göttingen 2017

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer
Referent/in	Prof. Dr. Kay Mursch
Ko-Referent/in:	Prof. Dr. Martin Sommer
Drittreferent/in:	PD Dr. Marios-Nikos Psychogios

Datum der mündlichen Prüfung: 16.08.2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Ultraschallgestützte Bohrloch-Biopsien bei intraaxialen Hirnpathologien" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 22.11.2017

.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis:	III
1 Einleitung	1
1. 1 Intrakranielle Raumforderungen und die Indikation zur Biopsie	1
1. 2 Die stereotaktische Biopsie	2
1. 3 Problematik der intraoperativen Änderung der Topografie	4
1. 4 Ultraschall in der Neurochirurgie - physikalische Grundlagen und Geschichte	4
1. 5 Ziel der Arbeit	8
2 Material und Methoden	9
2.1 Operationstechnik	9
3 Ergebnisse	11
3.1 Demografische Daten	11
3.2 Klinische Symptomatik	11
3. 3 Lokalisationen der Läsion	11
3. 4 Präoperative Bildgebung	12
3. 5 Indikationsstellung	13
3. 6 Operativ-technische Aspekte	13
3. 7 Histopathologische Ergebnisse	13
3. 8 Folgetherapie	14
3. 9 Nicht-pathognomonische Diagnosen	15
3. 10 Komplikationen	16
3. 11 Symptomatische Komplikationen des Eingriffs	18
4 Diskussion	20
4. 1 Indikation zur Biopsie	20
4. 2 Technik der ultraschallgesteuerten Biopsiegewinnung	22
4. 3 Vergleich der Methode mit anderen Techniken	24
4. 3. 1 Anteil an pathognomonischen Befunden	24
4. 3. 2 Rahmengestützte stereotaktische Eingriffe.....	27
4. 3. 3 Rahmenlose neuronavigierte Methoden.....	28
4. 3. 4 Biopsien im offenen Kernspintomografen	30
4. 4 Nicht-pathognomonische Biopsieergebnisse	31
4. 5 Komplikationen	32
4. 5. 1 Asymptomatische Blutungen	33
4. 5. 2 Morbiditäts- und Mortalitätsraten	34

4. 5. 3 Ursachen für eine Morbidität	35
4. 5. 4 Strategien zur Vermeidung von Komplikationen.....	37
4. 6 Dauer der Operation.....	38
4. 7 Schnellschnitt.....	39
5 Zusammenfassung:	41
6 Literaturverzeichnis.....	42

Abkürzungsverzeichnis:

AFP: α - Fetoprotein

CCT: Craniale Computertomografie

HCG: humanes Choriongonadotropin

HN: Hirnnerv

G: Geschlecht

GBM: Glioblastom

IOUS: Intraoperativer Ultraschall

KM: Kontrastmittel

M.: männlich

Min: Minute

MRT: Kernspintomografie

PET: Positronen-Emissions-Tomografie

Std: Stunde

US: Ultraschall

W.: weiblich

1 Einleitung

1. 1 Intrakranielle Raumforderungen und die Indikation zur Biopsie

Intrazerebral lokalisierte Tumoren sind im Vergleich mit vielen anderen Tumorerkrankungen des Menschen relativ selten. Primäre bösartige Hirntumoren wie Glioblastome und anaplastische Astrozytome treten in Deutschland mit einer Inzidenz von 8/100000 Einwohner auf (Robert Koch-Institut 2013). Sie bedingen laut World Wide Cancer Statistics circa 1,8 % aller Krebserkrankungen weltweit (Internetquelle 1). Bei Kindern hingegen sind etwa 23 % aller bösartigen Tumorerkrankungen Tumoren des zentralen Nervensystems (Robert Koch-Institut 2015).

Neben bösartigen hirneigenen Tumoren finden sich unter diagnostizierten intrazerebralen Raumforderungen in geringerer Häufigkeit niedriggradige Gliome, Abszesse und andere entzündliche Erkrankungen, Lymphome und Metastasen (Louis et al. 2016). Die Symptome sind mannigfaltig, nicht spezifisch für einen speziellen Tumor und eher durch die Lokalisation im Gehirn bedingt. Bei einem massiven Umgebungsödem, großen Tumoren oder Tumoren, die die Liquorabflusswege blockieren, kann eine Hirndrucksymptomatik im Vordergrund stehen (Moskopp und Wassmann 2005) und vor anderen Symptomen auftreten.

Besteht der Verdacht auf einen intrakraniellen Tumor, erfolgt in der Regel eine bildgebende Diagnostik. Bei Fehlen von Kontraindikationen ist dies die Kernspintomografie (MRT).

Weder durch die MRT noch durch zusätzlich mögliche Verfahren wie MR-Spektroskopie oder die Positronen-Emissionstomografie (PET) lassen sich insbesondere intrazerebrale Tumoren nicht sicher artdiagnostisch einordnen, so dass die Untersuchung einer Gewebeprobe als Grundlage einer Therapie notwendig ist.

Verzichtbar ist die Biopsie in der Regel nur, wenn aufgrund des Befundes in der Bildgebung Gutartigkeit vermutet werden kann und ein Abwarten daher ohne Diagnosesicherung vertretbar ist oder aus der Gesamtkonstellation (beispielsweise in speziellen Situationen eines metastasierenden Tumorleidens) eine histopathologische Sicherung nicht erforderlich ist. Eine weitere Ausnahme sind Keimzelltumoren, die sich durch ihre spezielle Lokalisation und den

Nachweis von AFP und HCG im Serum und/oder Liquor diagnostizieren lassen (Haase und Nielsen 1979).

Die weitgehende operative Resektion einer intrazerebralen Raumforderung wird prinzipiell favorisiert, ist aber nicht immer indiziert oder möglich.

Gegen das Operationsziel einer weitgehend kompletten Resektion spricht unter anderem:

- der hochgradige Verdacht auf eine Erkrankung, bei der eine operative Resektion keinen Vorteil bringt, wie ein Lymphom (Baraniskin et al. 2012) oder eine entzündliche Veränderung
- ein Tumor, der so lokalisiert ist, dass eine weitgehende Resektion wahrscheinlich eine erhebliche Morbidität bedingen würde
- disseminierte Läsionen oder transkallosal wachsende Tumoren ohne massiven raumfordernden Charakter
- Ein klinischer Zustand des Patienten, der eine länger andauernde Operation nicht erlaubt
- der Patientenwille

Unter diesen Bedingungen kann eine Biopsie die Methode der Wahl zur Gewinnung einer histopathologischen Diagnose sein.

Die Biopsie einer oberflächlichen intrazerebralen Raumforderung kann offen erfolgen, das heißt, nach Freilegung des Gehirns unter mikroskopischer oder makroskopischer Sicht.

Liegt das Ziel der Biopsie jedoch tiefer, wird vorzugsweise eine nach Bildgebung geplante Biopsie über ein Bohrloch variabler Größe durchgeführt. Die geometrische Planung des Zugangs und des Zielpunktes, die Stereotaxie und die Neuronavigation, werden im Folgenden weiter beschrieben.

1. 2 Die stereotaktische Biopsie

Prinzip einer stereotaktischen Operation ist die geplante, koordinatenbasierte und -kontrollierte Intervention.

Die Geschichte stereotaktischer Instrumente begann mit Dittmar, der 1873 eine Führungsschiene für in das Hirn der Ratte eingeführte Instrumente verwendete (Blomstedt et al. 2007, al-Rodhan und Kelly 1992). 1889 konstruierte der russische Anatom Zernoff ein "Encephalometer", das am menschlichen Hirn zur Darstellung der Oberflächenanatomie verwendet wurde (Zernoff 1890). Das erste gradlinig stereotaktische Instrument wurde von Clarke und Horsley 1906 beschrieben. Die Autoren führten mittels eines cartesianischen Apparates 1908 erste tierexperimentelle Studien durch (Horsley und Clarke 1908). Mussen entwarf 1918 einen mechanischen Apparat für Eingriffe am menschlichen Gehirn (Picard et al. 1983).

Spiegel und Wycis (1947) beschreiben den ersten stereotaktischen Apparat für Operationen am menschlichen Gehirn und verwendeten ihn anhand intrakranieller Markierungen (Spiegel et al. 1947). Sie nannten das Verfahren auch erstmalig „Stereotaxie“ (griech. *stereo*= fest, räumlich, körperlich; griech. *táxis* = festsetzen, fixieren) (Gildenberg 2001)

Leksell (1949) verwendete einen stereotaktischen Apparat mit bogenzentriertem Rahmen, der fest am Kopf fixiert wurde, um die Biopsienadel sicher nach intrakraniell vorschieben zu können. Es folgten zahlreiche weitere Modifikationen des Prinzips. Primäre Ziele waren nicht die Biopsie, sondern funktionelle Eingriffe, wie die Ausschaltung spezieller Hirnareale, beispielsweise beim Morbus Parkinson (Rahman et al. 2009). Ohne eine Bildgebung des Gehirnes mit zumindest indirekter Darstellung des Tumors war eine stereotaktisch geführte Biopsie nicht sinnvoll. Mit der Entwicklung der Computertomografie wurde es möglich, durch Kombination der Bildgebung und der Stereotaxie Tumoren im Gehirn gezielt zu biopsieren (Gildenberg et al. 1982, Maroon et al. 1977).

Durch die Entwicklung neuerer Schnittbildverfahren in der Radiologie wurden die Bild-Daten für die Stereotaxie nicht mehr nur durch invasive und mit Morbidität belastete Ventrikulografien oder Pneumenzephalografien, sondern durch Computertomografien und Kernspintomografien erhoben.

Die Neuronavigation greift Prinzipien der stereotaktischen Methodik durch Einbeziehung digitaler Bildgebung unter Zuhilfenahme eines dreidimensionalen Datensatzes (CT, MRT) und eines externen Referenzsystems auf (Ganslandt et al. 1998, Wirtz und Kunze 1998).

In der Neuronavigation wird ein System benutzt, das aus einem Navigationscomputer mit Patientendaten, Monitoren und Lokalisationsinstrumenten besteht. Intraoperativ wird die räumliche Lage des navigierten Instruments meist mittels einer Infrarotkamara erfasst und durch den Navigationscomputer auf Monitoren in den präoperativ erhobenen

Patientenbilderdatensatz abgebildet. Man kann zusätzlich präoperativ geplante Wege darstellen. In diese Neuronavigation kann die Position von Biopsienadeln integriert und diese ebenso wie an einem stereotaktischen Ring geführt über ein Bohrloch in das Gehirn eingebracht werden. Dies wird als *rahmenlose Stereotaxie* bezeichnet.

1. 3 Problematik der intraoperativen Änderung der Topografie

Die bislang genannten Techniken sind dadurch gekennzeichnet, dass sie die intraoperative Situation nicht in Echtzeit abbilden, so dass Änderungen der anatomischen Verhältnisse durch akut entstehende Ödeme, Einblutungen oder den selten vermeidbaren, aber im Ausmaß sehr unterschiedlichen Liquorverlust nicht in die Berechnungen eingehen.

Subsummiert werden diese intraoperativen Veränderungen unter dem Begriff *brain shift*. Das so genannte *brain shifting* bei stereotaktischen Biopsien kann nach Bernays et al. (2002) ebenfalls verursacht werden durch:

- Lageveränderung der Hirnoberfläche, entweder Einwärtsbewegung vor allem bei älteren Patienten mit Hirnatrophie oder Vorwölbung der Hirnoberfläche, teilweise bis in das Bohrloch, bei großen Läsionen oder perifokalen Ödemen
- Lageveränderung des Zielgebietes bei derben kapsulären Raumforderungen wie älteren Abszessen, die durch die Biopsienadel nicht punktiert werden können, sondern vorgeschoben werden oder zur Seite ausweichen
- Lageveränderung durch Entlastung von zystischen Strukturen

Eine kontinuierliche oder intermittierende Kontrolle des Biopsievorganges durch ein bildgebendes Verfahren ist sinnvoll, um intraoperative Komplikationen und Lageveränderungen zu erkennen (Allouch et al. 2007).

Eine derartige Bildgebung sollte als intraoperative Maßnahme rasch verfügbar und leicht interpretierbar sein, um die Operationszeit nicht zu verlängern. Hier bietet sich der Ultraschall als Verfahren an.

1. 4 Ultraschall in der Neurochirurgie - physikalische Grundlagen und Geschichte

Als Ultraschall werden Schallwellen im Frequenzbereich von >16 kHz bezeichnet, wobei zur medizinischen Diagnostik Frequenzen zwischen 1 MHz und 50 MHz verwendet werden. Die intraoperativ in der Neurochirurgie verwendeten Frequenzen liegen zwischen 5 und 15 MHz.

Der Ultraschall ist eine mechanische Schwingung, die sich in gasförmigen, flüssigen oder festen Medien ausbreitet und dabei Energie transportiert.

In der medizinischen Bildgebung werden zur Erzeugung der Wellen im Schallkopf (Transducer) angeordnete, polar aufgebaute Kristalle verwendet. Man nutzt hierzu den piezoelektrischen Effekt. Das Anlegen einer Wechselfspannung führt zur Verformung der Kristalloberfläche, die in Form einer Schallwelle an angrenzende Gewebe weitergeleitet wird. Die Schallwellen werden je nach Beschaffenheit des Gewebes an Grenzflächen reflektiert und treffen dann nach unterschiedlicher Zeit wieder am Transducer an.

Die rücklaufenden Wellen verändern hier ihrerseits wieder die Kristalloberfläche und führen zu Spannungsänderungen. Somit dient der Transducer gleichzeitig als Erzeuger des Ultraschallpulses und als Empfänger des Echos.

Üblich ist die Darstellung der einzelnen Echogenitäten in unterschiedlichen Grauabstufungen, im sogenannten B (Brightness)-Mode. Hierzu wird die ankommende Information ortsgebunden in die Matrix des Bildspeichers eingelesen. Zuerst ankommende Signale werden im oberen Teil der Matrix gespeichert, die später Eintreffenden im unteren Bereich. Jede Speicherzelle der Matrix hat eine bestimmte Speichertiefe, d. h. sie ist aus mehreren Schichten aufgebaut. So können die ankommenden Echos ortsgebunden entsprechend ihrer Intensität abgelegt werden (Dössel 2016).

Die Anwendung des Ultraschalls zur intraoperativen diagnostischen Bildgebung am Gehirn gilt als weitgehend unbedenklich. Nach den Sicherheitsrichtlinien des amerikanischen Instituts für Ultraschall in der Medizin wurden keine biologischen Nebeneffekte bei den üblicherweise verwendeten Schallenergien gefunden (Harris et al. 2016). Somit stellen die in der Medizin verwendeten Ultraschallgeräte bei regelrechtem Gebrauch keine Gefahr für das menschliche Gewebe dar. Schäden des Hirngewebes durch eine intraoperative Ultraschalluntersuchung sind bislang nicht beschrieben worden.

Bereits Tanaka und Mitarbeiter (1965) berichten über die intraoperative (transdurale) Lokalisation von Hirntumoren mit Hilfe eines eindimensionalen A-Mode-Ultraschalls.

Intraoperativer B-Mode-Ultraschall (IOUS) ist seit Jahrzehnten eine Option zur zweidimensionalen Bildgebung in der Neurochirurgie (Dohrmann und Rubin 2001), war aber aufgrund der in der Neurochirurgie vorliegenden Einschränkungen nicht so verbreitet wie in anderen chirurgischen Disziplinen. Der größte Teil des Hirns ist auch während der Operation von Knochen bedeckt, nur im Bereich der Kraniotomie lokalisierte Areale sind dem

Ultraschallstrahl zugänglich, was bei Bohrlocheingriffen noch mehr zum Tragen kommt (Suhm et al. 1998). Somit sind einige Vorteile des interventionellen Ultraschalls, wie Hand-Auge-Koordination während der linearen Bewegung der Sonde, nicht so verwendbar wie bei der Untersuchung anderer Organe (Mursch 2016). Darüber hinaus ist das Gehirn im Vergleich zu vielen anderen Organen druckempfindlicher.

Intraoperativer Ultraschall kann besser zwischen Ödem und der Ausweitung der sogenannten Low-Grade-Tumoren als die CT und MRT (Chandler et al. 1982, Woydt et al. 1996) unterscheiden. Neben der Nutzung der IOUS zur Ortung von Tumoren konnte der IOUS somit bei verschiedenen weiteren Verfahren der Neurochirurgie, z. B. Biopsien, Punktionen von Hohlräumen (Strowitzki et al. 2000), Operationen, die durch Eröffnung von Ventrikeln die topografische Anatomie signifikant verändern (Rezvani et al. 1984). Shunt-Operationen, Aspirationen von intrazerebralen Blutungen, spinaler Chirurgie (Rubin und Dohrmann 1985) sowie der Neurochirurgie an peripheren Nerven (Sutcliffe 1991, Allouch et al. 2007) eingesetzt werden.

Weiterhin führen Fortschritte in der Bilddatenverarbeitung zu einer Verbesserung der Bildqualität. IOUS kann subkortikal gelegene Hirnläsionen darstellen, das Ausmaß der Resektion zu definieren helfen und zu einem gewissen Grad auch Tumorreste vom umliegenden Gewebe abgrenzen (Cheon 2015, Tronnier et al. 2001, Woydt et al. 1996, Hammoud et al. 1996). Auch 3-D Ultraschall wurde verwendet (Rygh et al. 2008). Es wurde gezeigt, dass fast alle sogenannten soliden Tumoren eine Hyperechogenität aufweisen. Echoarme Areale innerhalb eines Tumors können eine Zyste, nekrotisches Gewebe oder eine frischere Hämorrhagie abbilden.

Abszesse und zystischen Tumoren zeigen mindestens einen Rand mit verstärkter Echogenität. Falx und Tentorium sind ebenso hyperechogen und dienen so als anatomische Landmarken zur Orientierung.

Metastasen, Kavernome und andere gut abgegrenzte Läsionen werden mit definierten Randstrukturen angezeigt.

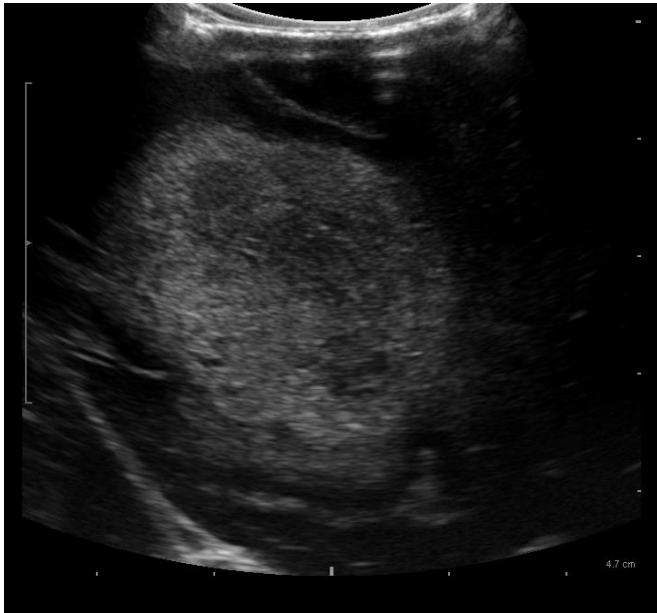


Abbildung 1: relativ gut abgegrenzte, tiefe, parafalzine Metastase eines Bronchialkarzinoms, 10 MHz

Im Falle eines infiltrierenden Glioms sind die Grenzen zum umgebenden Gewebe nicht klar definiert, der Tumor im Zentrum aber selbst in vorbestrahlten Gewebe reliabel dargestellt (Mursch 2016).

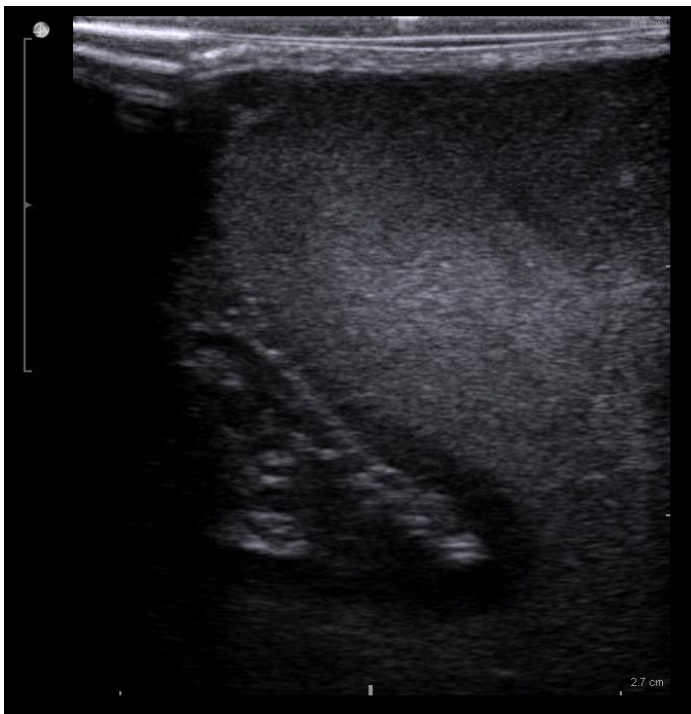


Abbildung 2: hyperechogener, diffuser Tumor subkortikal/kortikal (Glioblastom, 15 MHz)

Neben der intraoperativen Lokalisation von Hirnläsionen erlaubt diese Methode, den Weg einer externen Sonde oder Biopsienadel im Hirngewebe in Echtzeit darzustellen und auf diese Weise ultraschallgestützt Biopsien von erkranktem intrakraniellen Gewebe zu entnehmen. Die Echtzeitbildgebung ermöglicht es, die oben genannten Verformungen der präoperativ dargestellten Anatomie zu erkennen.

1. 5 Ziel der Arbeit

Die vorgelegte Arbeit demonstriert die Technik der ultraschallgestützten Bohrlochbiopsie und beschreibt die Ergebnisse von 100 Eingriffen an 100 konsekutiven Patienten, die an der Zentralklinik Bad Berka aufgrund einer unklaren intraaxialen Raumforderung behandelt wurden.

Die erhobenen Ergebnisse werden bezüglich der Rate an aussagekräftigen Biopsien, der Komplikationen und auch des zeitlichen Aufwandes mit anderen Methoden der bildgestützten Bohrlochbiopsie verglichen.

2 Material und Methoden

Im Zeitraum von Januar 2005 bis Juli 2009 wurden in der Klinik für Neurochirurgie der Zentralklinik Bad Berka 100 intrakranielle Biopsien ultraschallgestützt durchgeführt.

2.1 Operationstechnik

Nach Einleitung einer Intubationsnarkose wird der Kopf des Patienten in der Sugita-Kopfklammer (Mizuho, Japan) fixiert. Nach Anlage einer ca. 3-4 cm langen Hautinzision und Abschieben des Periosts erfolgt die Anlage eines ca. 11 mm großen Bohrloches. Die Position des Bohrlochs wurde in den meisten Fällen nicht durch eine Neuronavigation festgelegt, sondern nach anatomisch-topografischen Gesichtspunkten geplant. Die an der Kopfklammer mittels Spatelhalterung fixierte Ultraschallsonde mit einer Auflagefläche von 6 mm x 9 mm (B&K Ultrasound Herlev, Dänemark) wird auf der Dura positioniert und damit die Läsion dargestellt. Die Biopsienadel wird mit einer vom Hersteller gelieferten Klemme fest an der Sonde fixiert. Die Route der Biopsienadel kann in das Ultraschallbild eingeblendet werden. Die Nadel wird nicht im Zentrum des Bohrlochs eingeführt, sondern nach Planung an einer klastischen Erweiterung am Rand des Bohrlochs (Abb. 3).

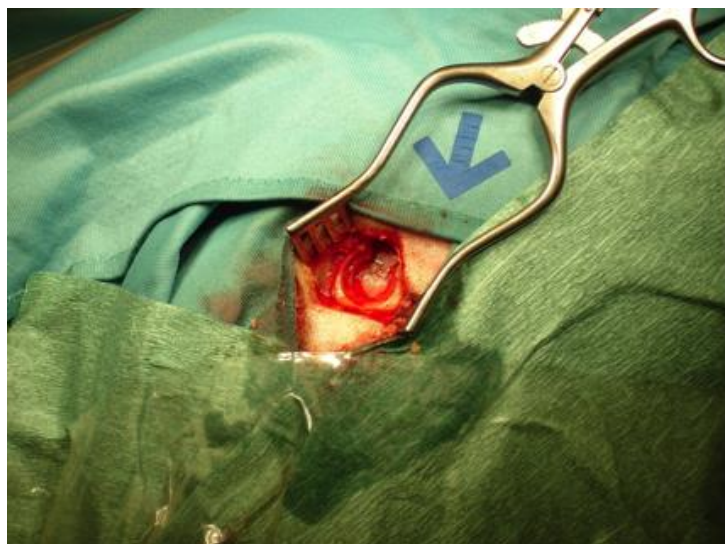


Abbildung 3: Erweiterung des Bohrlochs für die Punktionskanüle

Die maximale Eindringtiefe der Nadel wird nach Messung am Ultraschallbild durch eine entsprechend fixierte Stellschraube markiert, um ein zu tiefes Eindringen zu verhindern. Zur

Schonung größerer, insbesondere sulkaler Gefäßen erfolgt eine Darstellung im farbkodierten Modus. Nach Inzision der Dura und des Kortex wird die Nadel unter Echtzeit-Darstellung eingeführt. Es erfolgt die Serienbiopsie, wobei verschiedene Regionen des Tumors angezielt werden und sowohl die Tiefe der Kanüle als auch die Position der seitlichen Öffnung der Aspirationsnadel variiert wird.

Nach Abschluss der Biopsie folgt eine Bildgebung nach ca. 5-10 Minuten zum Ausschluss einer eingriffsbedingten Blutung.

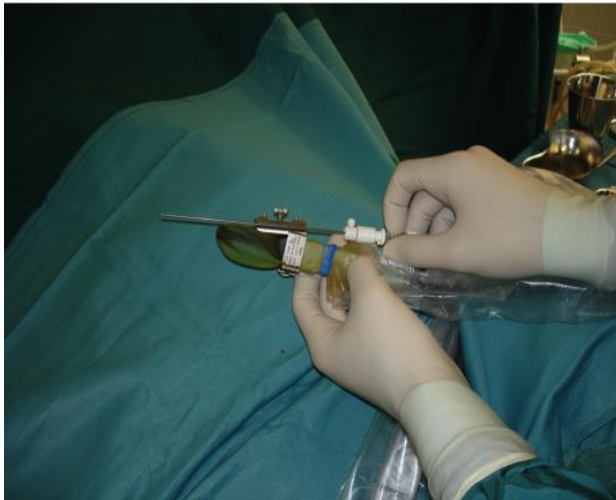


Abbildung 4: Fixierung der Kanüle an der Sonde

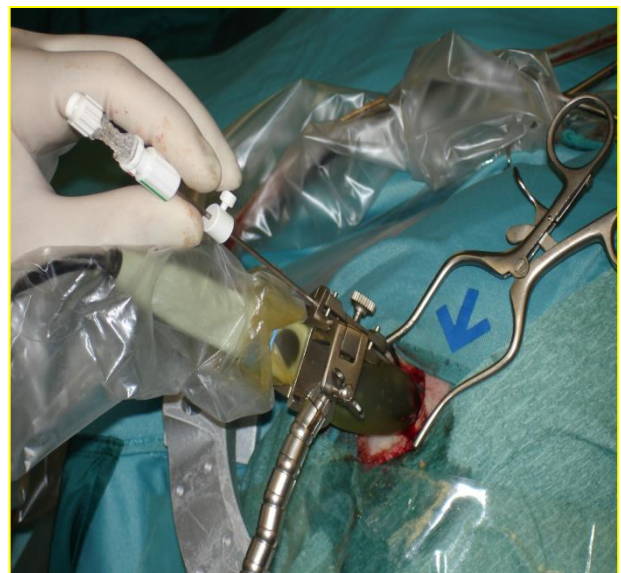


Abbildung 5: Einführen der Biopsienadel

3 Ergebnisse

3.1 Demografische Daten

52 Patienten waren männlichen, 48 weiblichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter lag bei 63 ± 14 Jahren. Der jüngste Patient war 15 und der älteste 82 Jahre alt.

3.2 Klinische Symptomatik

Abbildung 6 zeigt die präoperativen Symptome sowie die Häufigkeit ihres Auftretens. Am häufigsten fanden sich eine Hemiparese, eine Wesensveränderung sowie Kopfschmerzen. Über 20 % der Patienten fielen jeweils durch epileptische Anfälle, eine Aphasie oder eine Ataxie auf.

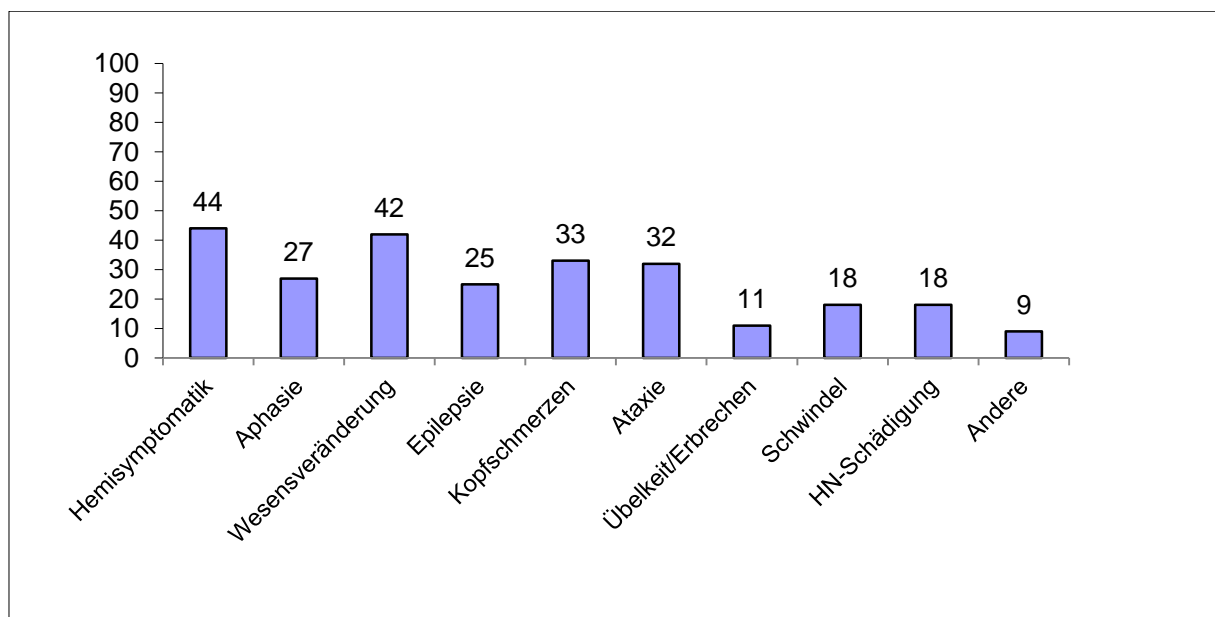


Abbildung 6: Darstellung der häufigsten präoperativen Symptome

3.3 Lokalisationen der Läsion

Bei 3 Patienten fand sich in der präoperativen MRT-Untersuchung eine ausschließlich infratentoriell lokalisierte Raumforderung. Die bildgebende Diagnostik zeigte bei 93 % der untersuchten Patienten ausschließlich supratentoriell lokalisierte Befunde. Supra- und infratentoriell ausgedehnt wachsende oder disseminierte Läsionen wurden in 4 Fällen festgestellt.

Bei fast der Hälfte der Patienten (49 %) waren die tiefen Strukturen des Gehirns (paraventrikulär, Corpus callosum und Thalamus) betroffen. Bei 47 % der Patienten beschränkte sich der intrazerebrale Befund in der präoperativen Bildgebung nicht auf eine Region, sondern war über mehrere anatomische Areale ausgedehnt. Bei über einem Drittel der Patienten (37 %) waren beide Hemisphären betroffen. In 63 % der Fälle zeigte sich die Läsion einseitig, wobei die linke Seite häufiger betroffen war (links: 40, rechts: 23 Patienten).

Hauptsächlich betroffen war bei 38 Patienten der Frontalbereich, bei 28 der Temporal-, 26 der Parietal- sowie bei 14 Patienten der Okzipitalbereich.

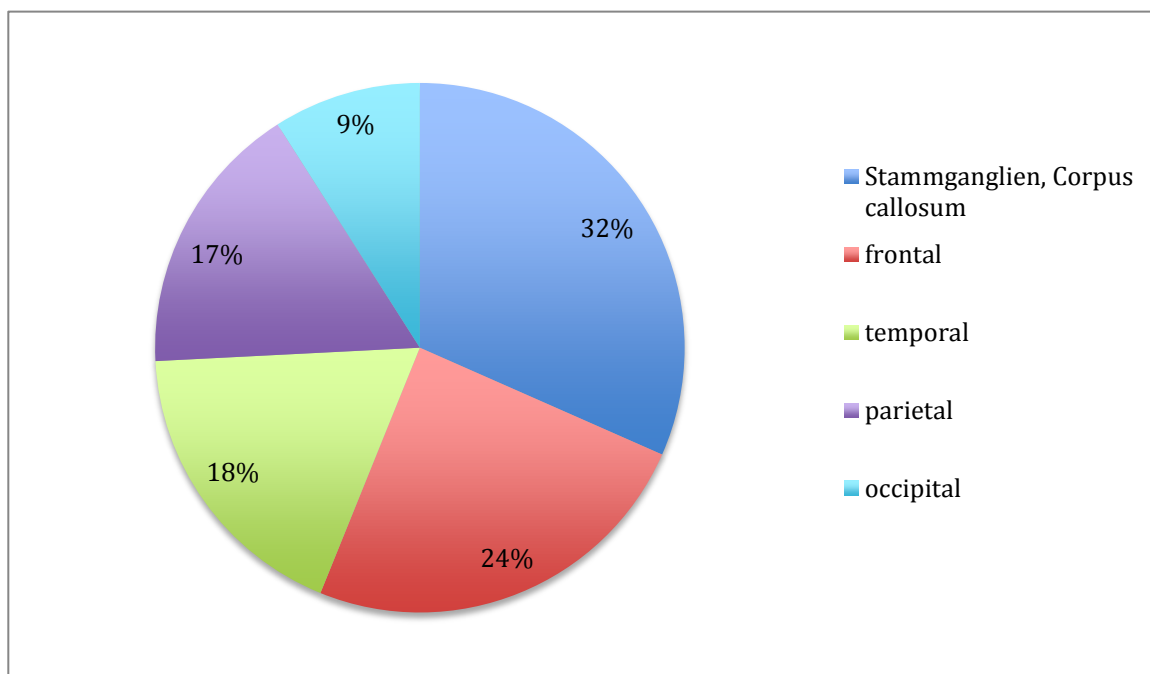


Abbildung 7: Hauptsächlich betroffene Regionen

3. 4 Präoperative Bildgebung

In der präoperativen MRT-Bildgebung mit und ohne Kontrastmittel (KM) konnten bei 90 % der Untersuchungen Läsionen mit Kontrastmittelaufnahme dargestellt werden. Bei den restlichen Fällen handelte es sich um nicht KM anreichernde Läsionen.

Es zeigte sich bei 82 % der untersuchten Patienten ein perifokales Ödem, wobei nur bei 27 % eine Mittellinienverlagerung nachgewiesen wurde. Über ein Drittel der Patienten (37 %) hatten

Tumoren mit zystischen Anteilen, dazu gehörten überwiegend Metastasen und Glioblastome sowie Hirnabszesse. Zehn Prozent der Pathologien überschritten die Größe von 15 mm nicht.

3. 5 Indikationsstellung

Die Indikation wurde in klinischen Konferenzen gestellt. Argumente für die Biopsie und gegen die Resektion waren eine zu erwartende Morbidität, ein typischer Lymphomaspekt im MRT (Coulon et al. 2002) und ein multifokaler Tumor.

3. 6 Operativ-technische Aspekte

Alle Patienten wurden in Intubationsnarkose operiert. Es wurden zwischen 1 bis zu 8 Proben entnommen (im Durchschnitt 3,8), die Entfernung der Probeentnahme von der Dura variierte zwischen 1 und 6,5 cm (Durchschnitt 4,1 cm). Es wurden zwischen 1 und 5 Tumorregionen biopsiert (im Mittel 2,6). Die Schnitt-Naht-Zeit betrug durchschnittlich 45 (minimal 20- maximal 115) min., wobei hier die intraoperative Beobachtungszeit nach Biopsie (5-10 min.) eingeschlossen ist. Alle Patienten wurden im Operationssaal extubiert.

Bei mehr als der Hälfte der operierten Patienten konnte die Biopsie über ein in der Frontalregion angesetztes Bohrloch durchgeführt werden. In 16 Fällen wurde der Zugang im Temporalbereich gewählt. Die drei infratentoriellen Raumforderungen erreichten wir über einen subokzipitalen, hemisphäriellen Zugang. 58 % der Biopsien erfolgten über die linke Seite. Tabelle 1 zeigt die einzelnen operativen Zugangswege.

Tabelle 1: Regionen der angesetzten Bohrlöcher

frontal	52	parietookzipital	10
temporal	16	temporookzipital	5
parietal	6	okzipital	8
subokzipital	3		

3. 7 Histopathologische Ergebnisse

Die histologische Aufarbeitung ergab bei 38 % der biopsierten Patienten ein Glioblastom. Die am zweithäufigsten gestellte Diagnose war mit 17 % ein B-Zell-Lymphom. Danach folgten in der Häufigkeit Metastasen (10 %). Anaplastische Astrozytome lagen in 7 % der Fälle vor. Bei

6 % der Patienten wurde ein Astrozytom Grad II WHO festgestellt, bei jeweils 2 % Oligodendrogliome oder Oligoastrozytome. Hirnabszesse fanden wir bei 6 Patienten. Eine reaktive Gliose als endgültiger Befund ergab sich in 4 Fällen. Nekrotisches Gewebe sowie entzündliche Läsionen waren in jeweils 2 % nachweisbar. Bei 2 Patienten konnte keine endgültige Diagnose (Mikroangiopathie, Mikroverkalkung) festgestellt werden, eine lymphozytäre Herpes-Enzephalitis sowie ein Neurozytom waren Einzelfälle.

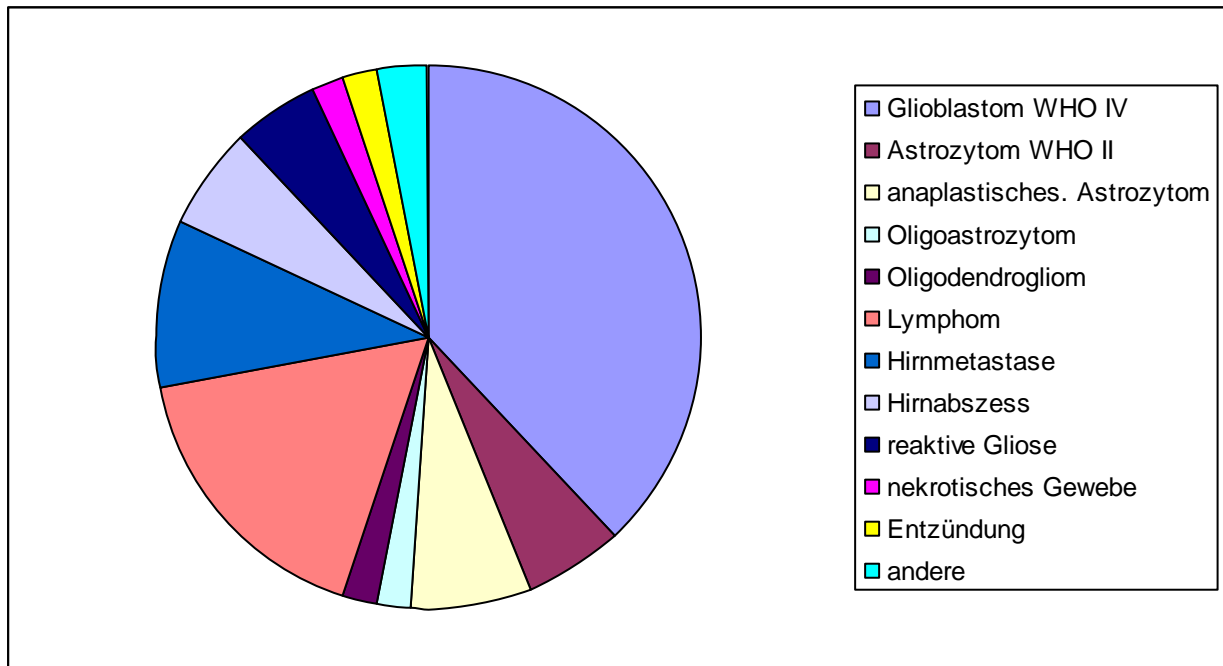


Abbildung 8: Histopathologische Ergebnisse der Proben

3. 8 Folgetherapie

In Abhängigkeit von den gestellten Diagnosen konnten die meisten unserer Patienten gezielt therapiert werden. Alle Patienten mit einer Lymphom-Diagnose wurden nach der Biopsie mit Dexamethason eingestellt und onkologisch behandelt. 35 von 45 Patienten mit Glioblastom oder anaplastischem Astrozytom erhielten eine Radiochemotherapie.

Die Hirnabszesse wurden antibiotisch behandelt, wobei bei 2 Patienten intraoperativ ultraschallgesteuert und –kontrolliert eine intrakavitäre Drainage gelegt wurde.

Sieben Patienten mit zystischer Tumorkomponente erhielten während der Operation ein Punktionsreservoir in die Zystenöhle, welches ebenfalls unter Ultraschallkontrolle eingelegt wurde.

Ein Patient mit lymphozytärer Enzephalitis wurde mit einer antiviralen Therapie behandelt. Eine Diagnostik bezüglich eines Primärtumors, eine Ganzhirnbestrahlung oder ggf. eine radiochirurgische Therapie erfolgten, sofern die Diagnose einer Hirnmetastase vorlag.

3. 9 Nicht-pathognomonische Diagnosen

Es konnte bei 92 % der Fälle eine spezifische histopathologische Diagnose gestellt werden. Bei 8 Patienten jedoch ergab die pathologische Aufarbeitung keine spezifische Diagnose, wobei aber bei 3 durch die Art der histopathologischen Veränderungen (Mikrokalzifikation oder Nekrose) eindeutig war, dass die Biopsie nicht aus Randbereichen entnommen wurde. Diese 8 Patienten wurden im Verlauf nachkontrolliert (siehe Tabelle 2).

Die durchschnittliche Tiefe dieser Läsionen betrug 3,9 cm, es wurden im Mittel 3,9 Proben entnommen.

Tabelle 2: Ergebnisse und Follow-up der acht Patienten ohne spezifische Histologie. G: Geschlecht, GBM: Glioblastom, M: männlich, W: weiblich

Alter	G	Lokalisation Intrazerebral	KM-Aufnahme in der präoperativen MRT-Untersuchung	Histo-pathologische Diagnose	Follow-up / Zusatzinformationen
44	W	frontal	nein	Mikroangiopathie	nach 3 Jahren im MRT unverändertes Bild
65	M	okzipital	nein	reaktive Gliose	zunehmende Ischämien in späteren MRT-Kontrollen
79	W	frontal	nein	reaktive Gliose	erneute Biopsie nach 7 Tagen, anaplastisches Astrozytm
49	W	frontal	nein	reaktive Gliose	später Encephalomyelitis disseminata in der Liquoruntersuchung
35	M	frontal	ja	Mikrokalzifikation	nach 1 Jahr im MRT keine Progression

48	M	frontal	nein	reaktive Gliose	nach 3 Jahren unverändert im MRT
70	M	okzipital	ja	Nekrose	Gabe von Dexamethason vor der Biopsie, in der Anamnese Non-Hodgkin-Lymphom
74	M	temporo-okzipital	ja	Nekrose	empirisch Radiotherapie bei bildgebend hochgradigem GBM-Verdacht; in der MRT-Kontrolle nach 6 Monaten typischer Glioblastomaspekt

3. 10 Komplikationen

Bei 42 Patienten wurde innerhalb von 24 Stunden postoperativ eine CT-Kontrolle durchgeführt. Bei 8 Patienten (19 % der Fälle) wurde eine asymptomatische Einblutung im Biopsie- Stichkanal festgestellt, wobei diese bei 6 Patienten bereits intraoperativ beobachtet werden konnte, ohne dass es innerhalb der Beobachtungszeit zu einer Zunahme der Blutung gekommen war (siehe Abbildungen 9-12).

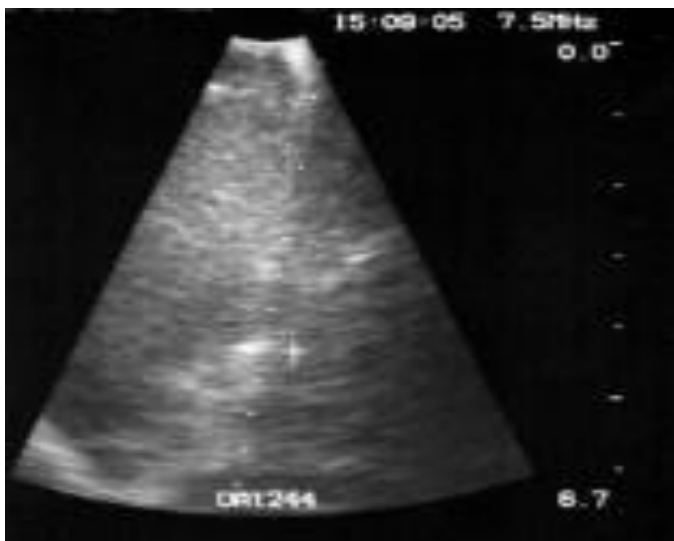


Abbildung 9: Ultraschallbild mit der Biopsiekaniile



Abbildung 10: Ultraschallbild 2 min. nach der Biopsie zeigt eine intrazerebrale Blutung (X)



Abbildung 11: Ultraschallbild 10 min nach der Biopsie zeigt die intrazerebrale Blutung ohne deutliche Größenzunahme mit Spiegelbildung (=)

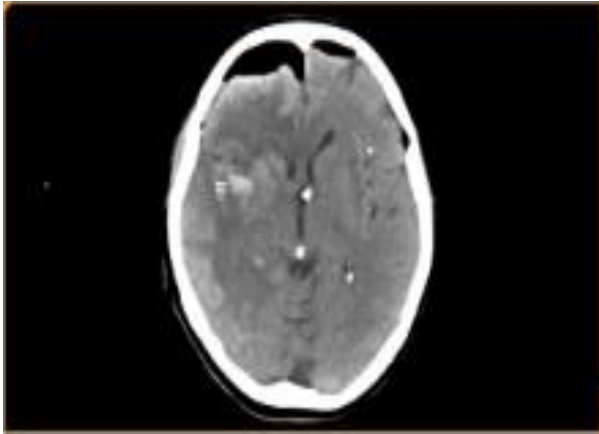


Abbildung 12: Das Schädel-CT 3 Stunden postoperativ zeigt die intrazerebrale Blutung weiterhin ohne Größenprogredienz (=)

3. 11 Symptomatische Komplikationen des Eingriffs

Bei 8 Patienten (Tabelle 3) wurden symptomatische Komplikationen des Eingriffs diagnostiziert. Ein neunter, notfallmäßig biopsierter Patient verstarb an einem massiven, allerdings bereits präoperativ dekompensierenden, bis zur Diagnosestellung nicht beherrschbarem Hirnödem. Dieses Ereignis wurde nicht als eingriffsbedingte Komplikation gewertet.

Tabelle 3: Postoperative Komplikationen

Alter	Lokalisation intrazerebral	Histo-pathologische Diagnose	Komplikationen neurologische Defizite	Postoperative Schädel-CT	Persistenz der Defizite
73	frontal	B-Zell-Lymphom	Hemiplegie	intrazerebrale Blutung	persistent
57	frontal	Hirnabszess	Verschlechterung der Hemiparese	lokales Ödem	transient
79	frontal	reaktive Gliose	Verschlechterung der Hemiparese	intrazerebrale Blutung	persistent, mit Verbesserung
63	occipital	Astrozytom Grad III	Wesensveränderung	keine Blutung/kein Ödem	transient

66	frontal	Glioblastom	epileptische Anfälle	regelrecht	transient
79	parietal	Glioblastom	Verschlechterung der Hemiparese	intrazerebrale Blutung	persistent
67	frontal	Glioblastom	neu aufgetretene Hemiparese	fokales Ödem	transient
73	frontal	Glioblastom	Verschlechterung der Hemiparese	intratumorale Blutung	transient

Tiefe Infektionen oder Wundheilungsstörungen traten bei unseren Patienten nicht auf.

4 Diskussion

4. 1 Indikation zur Biopsie

Im Allgemeinen besteht kein Zweifel an der Notwendigkeit einer histologischen Sicherung intraaxialer Hirngewebsläsion bei durch Bildgebung erhärtetem Verdacht auf einen Tumor. Beispielsweise heißt es in den wichtigsten Empfehlungen der AWMF Leitlinien von 2015 zur Behandlung von Gliomen (Internetquelle 2): „Nur in sehr seltenen Ausnahmen kann auf die histologische Diagnosesicherung verzichtet werden“. Ebenfalls wird dort ein Entscheidungskriterium zur Biopsie gegeben: „Die Vermeidung neuer permanenter neurologischer Defizite hat bei der Operationsplanung Vorrang gegenüber der operativen Radikalität“.

Die von uns angelegten Kriterien zur ultraschallgesteuerten Biopsie stimmen mit den allgemeinen zur stereotaktischen oder rahmenlosen Biopsie überein (Apuzzo et al. 1987).

Dass die Biopsie bezüglich ihrer Aussagekraft meist ausreicht, um eine adäquate Therapie einzuleiten, wurde mehrfach belegt. Chandrasoma et al. (1989) verglichen anhand von 30 stereotaktischen Biopsien den histopathologischen Befund von Biopsie und folgendem offenem Tumorsektat. Die Korrelation der histologischen Diagnose zwischen der stereotaktischen Biopsie und der Tumorsektion war in 19 Fällen exakt übereinstimmend. Bei 28 von 30 Patienten hätte die Diagnose der stereotaktischen Biopsie für die korrekte Behandlungsplanung ausgereicht.

McGirt et al. (2003) fanden ähnliche Ergebnisse beim Vergleich zwischen den Resultaten der MR-gesteuerten stereotaktischen Biopsie und einer späteren, via Kraniotomie erfolgten Tumorsektion, mit 79 % Übereinstimmung der Diagnose und 96 % korrekter Therapie trotz nicht vollständig kongruenter Pathologie. Ähnliche Zahlen finden sich auch in einer späteren Veröffentlichung der Arbeitsgruppe (Woodworth et al. 2005).

Eine genaue Übereinstimmung der histopathologischen Ergebnisse von Biopsie und operativ erhaltenem Präparat bestand bei 19 von Hakan und Aker (2016) beschriebenen Fällen nur in 63 %, wobei sich bei 3 der 7 Patienten eine Konsequenz bezüglich einer Therapieänderung ergab. Eine fehlende Übereinstimmung der histopathologischen Ergebnisse von Biopsie und mikrochirurgischem Resektat fand sich in der Untersuchung von Muragaki et al. (2008) vermehrt bei niedriggradigen Gliomen, wobei sowohl ein niedriggradiger als auch höhergradiger Malignitätsgrad in der Biopsie im Vergleich zum Resektat berichtet wurde.

Bei ultraschallgestützten Nadel-Biopsien wurde eine genaue Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der Biopsie und einem später resezierten Tumor beschrieben, allerdings handelte es sich nur um 5 Patienten (Sjölander et al. 1983).

Auch eine molekulare Diagnostik ist in der Regel mit der Menge an Tumor, die bei einer Biopsie entnommen wird, möglich (Grasbon-Frodl et al. 2007).

Nur wenige Autoren hinterfragten in den letzten Jahren noch die Notwendigkeit, bei unklaren intraaxialen Raumforderungen eine Biopsie durchzuführen. In diesen Fällen handelte es sich oft um spezielle Entitäten von Patienten. Vaquero und Mitarbeiter (2000) beziehen sich auf Ergebnisse von 212 Biopsien bei 200 Patienten, bei denen nur durch 4 % der Biopsien eine andere Diagnose als die präoperative Verdachtsdiagnose gesichert wurde. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass anhand der klinischen Symptomatik und der modernen Bildgebung die Diagnose in bis zu 95 % der Fälle hätte sichergestellt werden können. Dies sei fast vergleichbar mit der Diagnosesicherheit von stereotaktischen Biopsien. Rajshekhar et al. (1995) empfahlen die stereotaktische Biopsie zur Bestimmung des Malignitätsgrades des Glioms bei ihrer Meinung nach eindeutigem Erscheinungsbild bei Hirnstammgliomen nicht mehr. Albright et al. (1993) sahen bei diffusen Hirnstammgliomen in der MRT-Ära keine Indikation zur Biopsie mehr. Callovini (2008) würde bei Verdacht auf ein höhergradiges Gliom im Corpus callosum keine Indikation zur Biopsie mehr stellen, relativierte aber, dass Biopsien bei zunehmender Relevanz molekulargenetischer Marker in der Zukunft wieder indiziert sein könnten.

Rachinger und Mitarbeiter (2009) hingegen folgerten nach 46 stereotaktischen Biopsien an Hirnstammläsionen, dass die diagnostische Bedeutung des konventionellen MRTs in der Behandlungsplanung von Hirnstammgliomen bei Erwachsenen insuffizient und die Gewebebiopsie für die adäquate Behandlung notwendig ist. Für die Gradierung des Tumors war das radiologische Assessment für die niedriggradigen Gliome in nur 37 % und bei hochgradigen Gliomen in 27 % korrekt.

Kim und Mitarbeiter (2003) fanden eine Unstimmigkeit zwischen der präoperativen Verdachtsdiagnose und der histologischen Aufarbeitung in bis zu 27 % der Eingriffe.

In der Studie von Friedman et al. (1989) ergab sich bei 13 % der biopsierten Patienten eine andere histologische Diagnose als die Verdachtsdiagnose.

Lobato und Rivas (1987) berichteten, dass die histologische Aufarbeitung des biopsierten Gewebes mit der wahrscheinlichsten präoperativen Diagnose nur in 67 % übereinstimmend war. Perez-Creut und Mitarbeiter (1993) beschrieben bei 3 von 19 Patienten eine präoperativ nicht erwartete Diagnose. Auch Muacevic und Kreth (2003) zeigten, dass die Informationen

aus der bildgebenden Diagnostik für Therapieentscheidungen bei Patienten mit der Verdachtsdiagnose beispielsweise bei WHO-Grad-II-Gliomen nicht ausreichend sind. In einer Studie an 62 Patienten mit supratentoriellen nicht KM-aufnehmenden hypointensen und intraaxialen Raumforderungen in der MRT-Untersuchung, die zwischen 1998 und 2001 stereotaktisch biopsiert wurden, bestätigte sich nur bei 50 % der Patienten die initiale Verdachtsdiagnose des WHO-Grad-II-Glioms.

Diese Studien sind teilweise dadurch limitiert, dass die "Verdachtsdiagnose" ein weitgehend subjektiver Parameter ist.

Inwiefern die Weiterentwicklung von Techniken wie der MR-Spektroskopie (Brandão und Castillo 2016) oder der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) (Herholz 2017) die histologische Sicherung überflüssig machen kann, ist aktuell noch spekulativ.

4. 2 Technik der ultraschallgesteuerten Biopsiegewinnung

Bereits 1980 berichteten Rubin und Mitarbeiter über die Möglichkeit der Ultraschallnutzung bei stereotaktischen Biopsien. Rubin und Dohrmann (1982) beschrieben die Möglichkeit von Probenentnahmen aus tiefliegenden Hirnläsionen und die Drainage von Abszessen und Zysten unter Verwendung eines Ultraschallgerätes. Diese Autoren entwickelten auch markierte Punktionskanülen zur besseren Visualisierung der Spitze (Rubin und Dohrmann 1993).

Sjölander et al. (1983) berichteten ebenfalls über ultraschallgestützte Biopsien an 10 Patienten, von denen 9 ein aussagekräftiges Resultat zeigten.

Berger (1986) publizierte eine Serie ultraschallgesteuerter Bohrlocheingriffe an 19 Patienten, darunter auch Serienbiopsien. Er bezeichnete diese Methode als akzeptable Alternative zu CT-stereotaktischen Verfahren. Läsionen kleiner als 5 mm, sofern nicht weniger als 2 cm von der Oberfläche lokalisiert, waren nach seinen Ergebnissen nicht für ultraschallgeführte Verfahren geeignet. Ebenfalls ungeeignet waren ausschließlich im MRT und nicht im CT sichtbare Läsionen, sofern sie nicht periventrikulär lokalisiert waren. Der Autor benötigte 25-40 Minuten Schnitt-Naht-Zeit für dieses neu von ihm beschriebene Verfahren. Der Vorteil der Methode lag darin, die Entlastung von Zysten und Abszessen und die Notwendigkeit einer Fortführung der Drainage während der Operation zu beurteilen. Intraoperative Blutungen konnten mit Hilfe des Ultraschalls innerhalb von 5 Minuten entdeckt werden. Aus technischen Gründen hatte die Fläche der damals verwendeten Sonde einen Durchmesser von 16 mm, so

dass die Größe eines Bohrlochs als Zugang zu einer stereotaktischen Maßnahme deutlich übertroffen wurde. Über Komplikationen, die durch den größeren Zugang bedingt waren, wurde nicht berichtet.

Borgstein und Mitarbeiter (1991) gewannen mit dem von Berger beschriebenen Gerät bei ultraschallgestützten Biopsien bei 42 von 43 Untersuchungen eine aussagekräftige Probe, wobei Probleme bei Läsionen der hinteren Schädelgrube beschrieben wurden.

Tsutsumi et al. (1982) berichteten über 3 Biopsien an tiefliegenden Tumoren wie pinealen Germinomen sowie Hypophysenadenomen, wobei Kraniotomien von 40 mm Durchmesser benötigt wurden. Die gleiche Arbeitsgruppe (Tsutsumi et al. 1989) publizierte später ultraschallgesteuerte Biopsien von Hirnpathologien durch Bohrlochtrepanationen mit einem Sondendurchmesser vom 12 mm. Bei Di Lorenzo et al. (1991) betrug die Größe des Bohrlochs 22 mm.

Wir konnten Raumforderungen mit der gewählten Sondenfläche von 6 mm x 9 mm bis in eine Tiefe von 65 mm ultraschallgestützt darstellen und sicher biopsieren. 10 % der in der vorgelegten Arbeit untersuchten Raumforderungen überschritten eine Größe von 15 mm nicht. Im Allgemeinen hängt sowohl die laterale als auch die axiale Auflösung des Ultraschallbildes von der Frequenz ab, die bei großer Eindringtiefe reduziert werden muss. Ebenso hat die Menge der Kristalle im Transducer einen Einfluss auf die Bildqualität. Somit limitiert sowohl die Entfernung der Läsion von der Sonde als auch die Sondenfläche die Bildauflösung (Dössel 2016).

Strowitzki und Mitarbeiter (2000) beschrieben 100 ultraschallgestützte Bohrloch-Prozeduren, darunter allerdings nur 15 Tumorbiopsien, wobei sie empfahlen, diese Methode bei tiefer als 50 mm lokalisierten Läsionen nicht anzuwenden. Sie hoben besonders die Vorteile der Echtzeittechnik bei Interventionen wie Katheteranlagen oder Punktionen hervor.

Andererseits konnten durch Sutcliffe (1991) Biopsien in der Tiefe bis zu 70 mm erfolgreich durchgeführt werden. Nach Sichtung der Literatur ist eine bildgebende Darstellung von kleinen Raumforderungen (kleiner als 8 mm) in der Tiefe von bis 68 mm mit Hilfe eines Ultraschalles problemlos möglich, wobei es sich bei der Studie nicht um biopsische Sicherungen, sondern um Tumorexstirpationen handelte (Regelsberger et al. 2000).

Nach Deepali et al. (2006), die eine Vergleichsstudie zwischen rahmenlos navigierter, rahmengestützter und ultraschallgestützter Biopsie durchführten, hat der Ultraschall den Vorteil der Echtzeit-Information mit intraoperativer Darstellung von Komplikationen oder räumlicher Verlagerung. Die Methode sei allerdings für Läsionen unter einer Größe von weniger als 5 mm kaum tauglich, da die Bildauflösung im Vergleich mit der CT-Untersuchung

unterlegen sei. Höhergradige Gliome sind bei im Vorfeld radiotherapierten Patienten im Ultraschallbild sehr schlecht von radiogen verändertem Gewebe abgrenzbar (Mursch et al. 2016).

4. 3 Vergleich der Methode mit anderen Techniken

4. 3. 1 Anteil an pathognomonischen Befunden

Bei der Diskussion der Ergebnisse und dem Vergleich mit anderen Techniken ist zu beachten, dass in der Literatur verschiedene Begriffe zur Quantifizierung des Eingriffserfolges verwendet werden (Bernays et al. 2002, Bernstein et al. 1994). Unter anderem Woodworth et al. (2006) sprechen von *diagnostic yield* (Ausbeute) während beispielsweise Deepali (2006) *accuracy* (Genauigkeit) verwendet. Des Weiteren ist nicht immer aufgeschlüsselt, zu welchem Prozentsatz zwar verändertes Gewebe asserviert, aber keine definitive Diagnose gestellt werden konnte (z.B. Amin et al. 2011, Lefranc et al. 2015).

Ranjan et al. (1993) trennen unter den nicht diagnostischen Geweben negativ (kein Rückschluß auf die Läsion) und inkonklusiv (keine definitive Diagnose möglich bei eindeutig pathologischem Gewebe). Eine eindeutig histopathologisch abnorme Probe, die aber keine eindeutige Diagnose zulässt, wie „Nekrose“ oder „Mikrokalzifikation“ belegt vermutlich eine präzise Biopsie, „Gliose“ oder „Mikroangiopathie“ lassen eher keine Rückschluß auf eine präzise Punktion zu. Eine diagnostische Probe lag eindeutig bei 92 % unserer Fälle vor, präzise Punktionen lagen bei 95 % vor.

Eine Übersicht über die Ergebnisse einzelner Arbeiten gibt die Tabelle 4.

*Tabelle 4: Ergebnisse einzelner Arbeiten, *“conclusive diagnosis”, ** darunter aber 2x “hematoma, atypical glial cells, subacute stroke”, *** darunter aber 1 no Tumorphliferatio, 2x inflammatory and haemorrhagic*

Autoren	Patientenanzahl n =	Diagnostisches Ergebnis
Rahmengestützte Stereotaxie		
Ostertag et al. 1980	302	91,3 %
Kelly et al. 1984	86	97,7 %
Mundinger 1985	815	83 %
Apuzzo et al. 1987	500	95,6 %

Lobato und Rivas 1987	225	96 %
Niizuma et al. 1988	121	81 %
Thomas und Nouby 1989	300	92,8 %
Perez-Cruet et al. 1993	19	90 %
Ranjan et al. 1993	407	92,8 %
Wen et al. 1993	66	88 %
Bernstein et al. 1994	300	95,3 %
Grunert et al. 1994	200	92 %
Robbins et al. 1994	100	89 %
Soo et al. 1995	518	92 %
Sawin et al. 1998	225	95,6 %
Yu et al. 1998	310	96,4 %
Hall 1998	134	96 %
Yu et al. 2000	550	96,6 %
Fontaine et al. 2000	100	92 %
Field et al. 2001	500	94,4 %
Kreth et al. 2001	326	98 %
Kim et al. 2003	300	91,7 %
Yamada et al. 2004	91	92,3 %
Grossman et al. 2005	355	93,8 %
Heper et al. 2005	130	99,2 %
Ferreira et al. 2006	170	92 %
Rössler 2006	777	90 %
Owen et al. 2009	100	94 %

Shakal und Mokbel 2014	150	98 %*
Rahmenlose Stereotaxie		
Paleologos et al. 2001	125	97,6 %
Grunert et al. 2002	49	94 %
Seliem et al. 2003	130	75 %
Gralla et al. 2003	57	96,5 %
Ringel et al. 2009	27	93 %
Air et al. 2009	284	90 %
Amin et al. 2011	50	96 % (88 %?)**
Gempt et al. 2012	96	93,8 %
Lefranc et al. 2015	100	97 % (94 %?)***
Verploegh et al. 2015	247	94,6 %
Interventionelles MRT		
Hall et al. 1999	35	100 %
Hall et al. 2001	40	100 %
Bernays et al. 2002	114	97,4 %
Ultraschall		
Benediktsson et al. 1992	115	88,4 %
Lunardi et al. 1993	40	95 %
Eigene Arbeit	100	92 %

Nach Analyse der erwähnten Studien ist ersichtlich, dass die Spanne der Treffsicherheit von Nadel-Biopsien verschiedener Methoden zwischen 80 % und 100 % lag. Diese Zahlen bedürfen allerdings einer differenzierten Betrachtung, denn die Stichproben sind nicht immer

vergleichbar, sondern unterscheiden sich nach Tiefe der Läsion, Kontrastmittelaufnahme sowie technischen Aspekten.

4. 3. 2 Rahmengestützte stereotaktische Eingriffe

Bereits bei frühem Einsatz dieser ersten standardisierten Technik wurde über eine teilweise hohe Quote an diagnostischen Proben berichtet.

Ostertag et al. (1980) nutzten zusätzlich die intraoperative Ventrikulografie zur Verifizierung einer korrekten Lokalisation der im CCT nachgewiesenen tiefen Läsion mit einer Ausbeute von 91,3 %.

Niizuma und Mitarbeiter (1988) konnten eine genaue histologische Diagnose durch eine CT-gesteuerte stereotaktische Biopsie nur bei 81 % ihrer 121 Fälle erzielen. Bei Läsionen, die Blutkoagel beinhalten, zystischen Tumoren und Läsionen, die im Vorfeld bereits operiert wurden, war die histologische Aufarbeitung erschwert und manchmal nicht möglich.

In ca. 90 % von 777 biopsierten Patienten konnte einer Übersichtsarbeit von Rössler (2005) eine definitive pathologische Diagnose erfolgen.

In einer Analyse von 500 CT-gesteuerten stereotaktischen Biopsien beschrieben Apuzzo et al. 1987 eine unspezifische Diagnose bei 4,4 %.

Kelly und Mitarbeiter (1984) biopsierten 86 Patienten CT-basiert mit zusätzlicher intraprozeduraler arteriografischer Kontrolle. Mit dieser Methode konnte der Autor eine Treffsicherheit von 97,67 % erzielen. Thomas und Nouby (1989) geben eine Rate von 92 % aussagekräftigen Biopsien an, hatten aber auch (im Gegensatz zu beispielsweise Niizuma et al. (1988)) Hämatomaspirationen in ihre 300 Fälle eingeschlossen.

Fontaine et al. (2000) rieten eher zu einer MR-gestützten stereotaktischen Biopsie mit der Begründung fehlender Artefakte auf Grund des angepassten Rahmens, insbesondere in der hinteren Schädelgrube, sowie einer besseren Visualisierung der Hirngefäße im Vergleich zur CT-Untersuchung. Es wurden 92 % Diagnosesicherung sowie eine Morbidität von 5 % angegeben. Laut der Studie von Kondziolka et al. (1992) war das MR-gestützte Biopsieverfahren MRT der CT-gestützten Methode, vor allem bei kleineren Läsionen in sogenannten kritischen Lokalisationen überlegen.

Sowohl in den CT-gestützten als auch in den MRT-gestützten Biopsien konnten durch Kombinationen mit PET-Untersuchungen eine hohe Treffsicherheiten erzielt werden.

So fanden 1995 Levivier et al. anhand von 43 Patienten, dass Biopsien mit Integration eines FDG (F18-Fluorodeoxyglucose) PET bei KM-aufnehmenden Läsionen eine Treffsicherheit von 100 % hatten.

Pirotte et al. (1997) zeigten in einer Vergleichsstudie mit PET-definierten Biopsien mit FDG und MET (C11-Methionin)-PET, dass die histologische Aufarbeitung in allen 25 biopsierten Läsionen positiv war. Die Studie zeigte, dass MET-PET-gesteuerte Biopsien eine gute Alternative zu FDG-PET-gesteuerten Biopsien darstellen, wobei die Methode der FDG-PET bei Low-Grade-Tumoren in bestimmten Lokalisationen (z. B. Cortex) sogar überlegen ist. Die Überlegenheit dieser Methode galt allerdings nicht für tiefliegende Läsionen. Massager et al. (2000) führten MRT- und PET-gesteuert Probenentnahme bei Hirnstammläsionen mit 100%iger Treffsicherheit durch.

Angemerkt werden muss aber auch heute noch die nicht ubiquitäre Verfügbarkeit und der Preis der PET-Technik, insbesondere des Aminosäure-PET.

4. 3. 3 Rahmenlose neuronavigierte Methoden

Rahmenlose Methoden der Bohrlochbiopsie wurden im Laufe der Zeit unterschiedlich durchgeführt, historisch im Computertomografen, später dann mittels der oben bereits beschriebenen Neuronavigation durch eine geführte Nadel.

Die rahmenlose, navigationsgestützte Biopsieentnahme erfordert nicht mehr die Bildgebung mit einem am Kopf fixierten Rahmen (Ostertag et al. 1980). In einem Literaturreview geben Raabe et al. (2003) allerdings an, dass die Neuronavigation als Punktions- oder Biopsieverfahren potentielle Nachteile aufweist und nur bei Läsionen einer Mindestgröße eingesetzt werden sollte. Diese kritische Größe sei abhängig von der gewählten Bildqualität und der Art der Registrierung und sollte für die Standardregistrierung mittels aufklebbarer Hautmarkierungen (sogenannte Fiducials) bei einem Durchmesser von mindestens 10 mm liegen.

Gralla et al. (2003) untersuchten die Ergebnisse bei 57 Patienten mit supratentoriellen subkortikalen Läsionen in einer durchschnittlichen Tiefe von 32 mm (15-55 mm), die mittels Neuronavigationssystem rahmenlos biopsiert wurden. In 98 % der Fälle konnte eine histologische Diagnose gesichert werden.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben die Ergebnisse sowohl der rahmengeführten als auch der rahmenlosen Biopsie verglichen (Tab. 5)

Tabelle 5: Vergleich rahmengeführter stereotaktischer Biopsien mit rahmenlosen Methoden

Autoren	Patientenzahl (n=)	Anteilige Patientenzahl (n=)	Diagnostisches Ergebnis	Operationsdauer
rahmengeführt stereotaktisch vs. Freihand im CT				
Goldstein et al. 1987	77	64:13	92 %*	3,7/2,3 St. (222/138 min.)
Wen et al. 1993	167	87:80	82:91 %	n/a
rahmengeführt stereotaktisch vs. rahmenlos stereotaktisch				
Dorward et al. 2002	155	76:79	96,8 %	127,4/54,2 min.
Woodworth et al. 2006	270	160:110	90 %(91:89 %)	n/a
Dammers et al. 2008	391	227:164	89:89 %	149±32/127±33 min.

Deepali und Mitarbeiter (2006) verglichen die Treffsicherheit bei rahmengestützt-stereotaktisch (n=95/84 % aussagekräftige Biopsien) als auch navigiert (n=15/87 %) und ultraschallgestützt biopsierten (n= 20/80 %) Patienten. Ihre Ergebnisse sind im Vergleich mit der Literatur für alle Modalitäten ungünstiger und lassen aufgrund kleiner Zahlen keine belastbare Aussage zu.

Dammers et al. (2008) fanden unter 391 Biopsien (227 Stereotaxien und 164 rahmenlose Biopsien) eine gleiche Treffsicherheit („led to a diagnosis“) von 89 %. Laut dieser Studien beeinflusst die Zahl der entnommenen Proben während der Biopsie nicht die diagnostische Ausbeute.

Die gleiche Arbeitsgruppe (Verploegh et al. 2015) verglich später 2 unterschiedliche Navigationssysteme und fand insgesamt eine höhere Quote an diagnostischen Proben (94,6 %) bei vergleichbaren Ergebnissen beider Systeme (Medtronic Stealth Treon™ Vertek® frameless stereotactic brain biopsy system und BrainLAB® Varioguide) (Verploegh et al. 2015).

Nicht durchgesetzt hat sich die „Freihand-Biopsie“ im CCT. Wen und Mitarbeiter (1993) verglichen 167 CT-gesteuerte „Freihand“ und stereotaktische Biopsien an oberflächlich gelegenen Läsionen. Der Anteil nicht aussagekräftiger Biopsien betrug in der stereotaktischen

Gruppe 18 % und bei den rahmenlosen Biopsien 9 %. Bei Goldstein et al. (1987) war die Stereotaxie-Gruppe letztendlich für Vergleich zu klein.

4. 3. 4 Biopsien im offenen Kernspintomografen

Die Methode der intraoperativen Nutzung eines 1,5 Tesla MRT zur genauen Platzierung der Biopsie-Nadel wurde bereits 1999 von Hall und Mitarbeitern als alternative Technik beschrieben. Bei 35 Hirnbiopsien wurde eine 100 %ige Treffsicherheit ohne intra- und postoperativ bedeutende perioperative Blutungen beschrieben. Bei 6 Patienten war zusätzlich eine MRT-Spektroskopie benutzt worden. Diese Technik bietet intraprozedural eine Bildgebung. Mittels eines speziellen Navigations- und Führungsinstruments konnte die gleiche Arbeitsgruppe (Hall und Mitarbeiter, 2001) bei 40 Biopsien mit intraoperativem MRT-Guiding eine Treffsicherheit von 100 % beschreiben.

Eine weitere Arbeit der gleichen Arbeitsgruppe (Martin und Mitarbeiter, 2001) verwendete bei uneinheitlichen Läsionen oder bei Patienten, die bereits radiotherapiert wurden, eine *Turbospectroscopic Imaging* (TSI) kombiniert mit intraoperativem MRT-Guiding. Damit erzielte die Arbeitsgruppe eine 100 %ige Treffsicherheit bei 26 biopsierten Patienten.

Selbst die Autoren halten den Vergleich mit den stereotaktischen Biopsietechniken aufgrund der kleinen Zahl der untersuchten Patienten für problematisch. Eine derartig hohe Zahl an effektive Biopsien ist gegebenenfalls durch die Möglichkeit der intraoperativen visuellen Kontrollen zu erklären.

Bernays und Mitarbeiter (2002) führten 114 rahmenlose Biopsien mit Hilfe einer offenen intraoperativen Kernspintomografie durch. Bei 97,4 % des biopsierten Gewebes wurde eine spezifische neuropathologische Diagnose gewonnen. Diese Methode des *near-real-time-imaging* mit 2-3 sek. Verzögerung erkennt intraprozedural das sogenannte *Brain-Shift*. Diese intraoperative Deplatzierung des Ziels entsteht diesen Autoren zufolge unter anderem auf Grund der Verschiebung der Hirnoberfläche. Die Veränderung beträgt 2-5 mm und wurde bei 6 % der Operationen dokumentiert. Eine weitere Ursache ist die Verschiebung des biopsierten Herdes und wurde bei 17 % Patienten mit zystischen Läsionen, insbesondere Abszessen, bis 17 mm Abweichung, festgestellt. Ebenfalls beobachtet wurde eine Mittellinien-Verschiebung von 3-8 mm bei zystisch nekrotischen Pathologien bei bis zu 11 % der operierten Patienten.

Die Navigation im offenen MRT ist aufgrund der schnell verfügbaren Bilder komfortabel und erlaubt eine intraoperative Korrektur der Koordinaten (Mursch et al. 2005), bietet aber aufgrund von operativer Raumbeschränkung, Zeitdauer, hohen Personalaufwands und hoher

Kosten einige Nachteile und hat sich aufgrund der geringen Verbreitung der intraoperativen MRT aktuell nicht durchgesetzt.

Bei Tumoren der Pinealisregion gelingt eine Diagnosesicherung in etwa 95 % der Fälle (Moskop, 2014). Regis und Mitarbeiter (1996) bioptierten 370 Patienten mit Pinealislogentumoren mit ähnlichen Ergebnissen. Es wird über eine Treffsicherheit von 94 % berichtet.

4. 4 Nicht-pathognomonische Biopsieergebnisse

Die Rate an Biopsien, die keine klare Diagnose ergeben, liegt in der Literatur zwischen 2 % und 19 % (Air et al. 2012) oder bis zu 25 %, wenn man die Arbeit von Seliem et al. (2003) über nichtstereotaktische Tumoraspirationen im CT hinzuzählt.

Somit reihen sich die 8 % nicht-pathognomonischer Biopsien aus unserer Klinik in die berichteten Resultate anderer Techniken ein. Die Analyse möglicher Ursachen zeigt, dass bei der ultraschallgesteuerten Biopsie weitgehend ähnliche Risikofaktoren für eine nicht aussagekräftige Biopsie bestehen. Beispielsweise wird eine fehlende Kontrastmittelaufnahme im MRT oder CT als Risikofaktor für ein fehlendes Biopsiergebnis diskutiert (Air et al. 2016, Bernays et al. 2002, Ranjan et al. 1993).

Perez-Cruet und Mitarbeiter (1993) hingegen bioptierten 19 Patienten mit nicht kontrastmittelaufnehmenden Läsionen mittels CT-Guiding stereotaktisch und gaben an, dass diese Methode ein diagnostisches Ergebnis bei 17 Patienten, meist mit Gliomen, aber auch mit HIV-assoziierten Veränderungen, ermöglichte. McGirt et al. (2003) sahen ebenfalls bei im MRT nicht anreichernden Läsionen eine höhere diagnostische Ausbeute.

Soo et al. (1995) analysierten 42 von 518 Biopsien ohne klare Diagnose. Ein Ergebnis war, dass die im CT nicht KM-aufnehmenden Läsionen eine höhere Rate von sogenannten nicht diagnostischen Biopsie-Ergebnissen besaßen.

Wir haben in unserer Arbeit beobachtet, dass bei den 8 nicht aussagekräftigen Biopsien in 5 Fällen die Läsionen im MRT nicht Kontrastmittel aufnehmen. Es wurde also nur 50 % der nicht- KM aufnehmenden Läsionen aussagekräftig biopsiert. Ob dies eine spezielle Charakteristik des Ultraschalls gegenüber anderen Bildgebungsmodalitäten handelt, ist nach der Literatur nicht abschließend beurteilbar. Woydt et al. (1996) hoben im Gegensatz die Fähigkeit des intraoperativen Ultraschalls, im MRT nicht Kontrastmittel anreichernde Strukturen darzustellen, hervor.

Auch wird der primär bestehende Verdacht auf eine nicht neoplastische Erkrankung als Prädiktor einer nicht pathognomonischen Biopsie angesehen (Air et al. 2016, Bernays et al. 2002, Javedan und Tamargo 1997, Ranjan et al. 1993). Einige Autoren (Air et al. 2016, Hakan und Aker 2016, Jain et al. 2006) zählen auch Nekrosen als negative Prädiktoren hinzu.

Ob die Größe der Läsion die diagnostische Ausbeute beeinflusst, ist umstritten (Air et al. 2016, Hakan und Aker 2016), Waters et al. (2013) sahen eine signifikant erniedrigte Ausbeute bei Läsion unterhalb eines Volumens von 1 cm³. Woodworth et al. (2006) sehen ab einem maximalen Durchmesser von über 2 cm eine fünffach erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein aussagekräftiges Resultat.

Unsere Ergebnisse können dies nicht widerlegen, wir sahen aber an Einzelbeispielen, dass die sichtbare Position der Nadel bei kleinen Läsionen eine Echtzeit-Sichtkontrolle bietet und somit eine potentielle Gewebeverlagerung korrigierbar macht. Bezüglich anderer diskutierter Faktoren wie der Tiefe der Läsionen (Woodworth et al. 2006) und der Anzahl der Biopsien (Brainard et al. 1997, Hitchon et al. 1985) unterscheiden sich die nicht-pathognomonischen Biopsien nicht von den erfolgreichen.

Bei unseren Patienten wurden im Mittel 3,8 Proben aus der Läsion entnommen. Die nicht diagnostischen Proben (3,9) unterschieden sich von den diagnostischen bezüglich der Menge der entnommenen Proben pro Eingriff nicht signifikant.

Weitere diskutierte Faktoren, wie die Erfahrung des Operateurs, konnten nicht als Ursache bestätigt werden (Hakan und Aker 2016, Ranjan et al. 1993).

Das weitere Vorgehen nach nicht-diagnostischen Biopsien ist abhängig von der Symptomatik des Patienten und dem Ergebnis der Probe (Hakan und Aker 2014, Air et al. 2012, Soo et al. 1995): Konkordant zur Literatur wurden unsere Patienten empirisch behandelt, erneut (mit positivem Ergebnis) biopsiert oder einer engmaschigen Nachkontrolle unterzogen.

4. 5 Komplikationen

Unsere Ergebnisse weisen 4 symptomatische Blutungen und insgesamt 8 neurologische Verschlechterungen, davon 3 permanente, auf.

Ebenso wie in unserer Studie wird im Allgemeinen kaum über Infektionen oder Wundheilungsstörungen berichtet.

Komplikationen nach Bohrlochbiopsien bei intrakraniellen Läsionen sind selten, aber aufgrund der anatomischen Lage potentiell bedrohlich. Insbesondere eine Blutung beinhaltet das Risiko einer transienten oder permanenten Morbidität oder einer Mortalität.

Die am meiste aufgetretene Komplikation bei allen Biopsie-Verfahren ist die Nachblutung. Wenn diese ohne neurologische Ausfälle bleibt, wird sie als asymptomatisch beschrieben. Die Rate an Blutungen variiert in der Literatur nach einer Übersicht von Field et al. (2001) von 1 bis 60 Prozent.

4. 5. 1 Asymptomatische Blutungen

Wir sahen bei 19 % der von uns postoperativ im CT untersuchten Patienten eine asymptomatische Blutung, wobei auch nicht raumfordernde erkennbare Hämorrhagien im Stichkanal gezählt wurden.

Grossman et al. (2005) führten bei 355 Patienten innerhalb von 90-120 Minuten nach der Biopsie eine postoperative CT-Kontrolle durch. Bei 25 Patienten (7 %) wurde eine postoperative Einblutung gefunden. In knapp über der Hälfte (3,6 %) war diese Komplikation mit neurologischen Defiziten verbunden, die Mortalität lag bei 0,6 %. Es wurden auch spät aufgetretene Nachblutungen wenige Tage nach der Biopsie beschrieben. Diese niedrige Rate (7 %) ist dadurch erklärt, dass die punktuellen Blutungen im CT nicht als Nachblutungen bezeichnet wurden. Auch Woodworth et al. (2006) fanden nur 6 % asymptomatische Blutungen.

In einer Untersuchung von 500 Biopsien stellten Field und Mitarbeitern (2001) anhand einer CT-Kontrolle 15 Minuten nach der Biopsie 85 Einblutungen (17 %) fest, wobei neurologische Ausfälle nur bei 1,2 Prozent mit einer Mortalität lediglich von 0,2 % auftraten. Ähnlich liegen die Ergebnisse von Air und Mitarb. (2011) mit 12 % asymptomatischen Blutungen bei 284 rahmenlosen Biopsien.

In einer Studie von Kulkarni und Mitarbeitern (1989) war eine intrazerebrale Blutung bei 61 von 102 Patienten (59,8 %) im postoperativen CT sichtbar, wobei hier auch kleinste Blutungen mit einer Größe von weniger als 5 mm eingeschlossen wurden. Asymptomatische Blutungen lagen bei 53,9 % der biopsierten Patienten im direkten postoperativen CT vor. In der Arbeit von Yamada et al. (2004) wurde in der routinemäßig durchgeführten CT-Untersuchung bei knapp 10 % der Patienten eine asymptomatische Blutung im Bereich der Biopsie bzw. entlang des Biopsie-Kanals festgestellt.

Owen und Linskey (2009) sahen im postoperativen CT in 18 % der Fälle weniger als 5 mm große und bei 5 % mehr als 5 mm große Blutungen, wobei nur 3 % der Patienten vorübergehend neurologische Ausfälle und 1 % permanente Ausfälle erlitten.

Shakal und Mokbel (2014) fanden bei 150 stereotaktischen Eingriffen 3,3 % asymptomatische und 1,4 % symptomatische Blutungen.

Lefranc et al. (2015) beobachteten bei 100 mittels Roboter navigierter Biopsien im postinterventionellen CT 6 Blutungen, davon waren 2 symptomatisch.

Ein Konsens über die Konsequenzen aus einer nachgewiesenen asymptomatischen Blutung besteht nicht. Eine längere Nachbeobachtung wird jedoch empfohlen (Woodworth 2005).

Wir konnten nachweisen, dass der Ultraschall die Möglichkeit bietet, zumindest in der Kontrollphase nach Biopsie im OP die Dynamik einer Blutung zu erfassen (Allouch et al. 2007). Das Erscheinungsbild einer Blutung ist oft durch erkennbare Bewegungen in einer sich entwickelnden hypoechogenen Höhle gekennzeichnet (Mursch 2016).

4. 5. 2 Morbiditäts- und Mortalitätsraten

Eine Metaanalyse von ca. 5000 stereotaktischen rahmengeführten Biopsien zeigte eine Komplikationsrate von ca. 5 % (nach Bernstein 1994). Bernstein selber fand in seiner Serie von 300 Eingriffen eine Mortalität von 1,7 % und in 6,3 % Komplikationen. Stereotaxie-Serien mit mehr als 300 Patienten weisen ca. 5-6 % Morbidität auf (Sedan et al. 1984, Sawin et al. 1998, 5,3 %), wobei Ostertag et al. (1980) über eine Mortalität von 2,3 % berichteten.

In einer Analyse von 500 CT-gesteuerten stereotaktischen Biopsien beschrieben Apuzzo et al. (1987) eine Morbidität von 1 % (Mortalität 0,2 %) bei den untersuchten Patienten.

Auch MRT gestützte stereotaktische Biopsien unterscheiden sich nicht maßgeblich von diesem Ergebnis:

Fontaine et al. (2000) berichteten über eine Morbidität von 5 %.

Woodworth et al. (2006) beobachteten, dass sich die rahmenlose navigierte Biopsie und die stereotaktische rahmengeführte Biopsie bezüglich der Komplikationen nicht signifikant unterscheiden. Bei 270 untersuchten Patienten (110 neuronavigiert/160 stereotaktisch biopsiert) fand sich ein permanentes Defizit in 6 % bzw. 3 % der Fälle. Transiente Ausfälle fanden sich in dieser Untersuchung bei 10 % in beiden Gruppen. In der Arbeit wurde kein Zusammenhang zwischen der Zahl der Probeentnahmen während eines Eingriffes und der Morbidität gesehen.

Auch Dammers et al. (2008) fanden unter 391 Biopsien (227 Stereotaxien und 164 rahmenlose Biopsien), dass sich die Komplikationsrate sowie die Mortalität zwischen den beiden Verfahren nicht unterscheiden.

Eine Studie mit 49 Patienten, bei denen eine rahmenlose navigierte Biopsie erfolgte, wurde bei 3 Patienten (6 %) eine transiente Morbidität erfasst (Grunert et al. 2002).

Wen und Mitarbeiter (1993) untersuchten 167 subkortikale Biopsien und fanden keine signifikanten Unterschiede in der Komplikationsrate zwischen sog. frei Hand gesteuerten (5 %) und stereotaktischen Biopsien (6 %).

Air et al. (2009) fanden bei 284 rahmenlosen Biopsien eine neurologische Verschlechterung bei 6,7 %, wobei 3 Patienten aufgrund von Hämatomen operiert werden mussten.

In der Arbeit von Benediktsson et al. (1992) fand sich im IOUS übereinstimmend mit unseren Ergebnissen eine Komplikationsrate von 8 %.

Die Methode der intraoperativen Nutzung eines MRT mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla zur exakten Platzierung der Biopsie-Nadel wurde von Hall und Mitarbeitern (1999) als alternative Technik beschrieben. Bei 35 Hirnbiopsien wurde eine Treffsicherheit von 100 % ohne intra- und postoperativ bedeutende Blutungen beschrieben worden. Diese Ergebnisse wurden erneut von Hall und Mitarbeitern (2001) bestätigt. Anhand von 40 Biopsien mit intraoperativem MRT-Guiding wurde die Treffsicherheit mit 100 % angegeben. In der Studie wurden klinisch und radiologisch keine intraoperativen Blutungen festgestellt.

4. 5. 3 Ursachen für eine Morbidität

Dass die Anzahl der während eines Eingriffs entnommenen Proben mit der Rate der Blutungen korreliert, wird bestritten (Dammers et al. 2008, Woodworth et al. 2006).

Relativ übereinstimmend wird berichtet, dass höhergradige Gliome im Vergleich zu anderen Läsionen eher Nachblutungen aufweisen. (Sawin et al. 1998, Kondziolka 1997, Kreth et al. 2001, Field et al. 2001, Kim et al. 2003, Yamada et al. 2004). In der Arbeit von Bernstein und Parrent (1994) mit 300 stereotaktischen Biopsien betrug die Komplikationsrate bei Patienten mit Gliomen 12,4 %, mit Lymphomen 6,3 %, und mit Metastasen 2,8 %. Hier wurde zusätzlich als Risikofaktor der perioperativen Komplikationen ein erhöhter ICP-Wert angegeben.

Bei Kulkarni et al. (1998) zeigten bei höhergradigen Astrozytome mit 63 % vermehrt intra- und postoperative Blutungen. Bei niedriggradigen Astrozytomen, Metastasen sowie bei Lymphomen fand sich eine Blutung in 45 % der Patientenfälle. Auch wir sahen mehr als die Hälfte unserer Komplikationen bei Glioblastomen.

Nach Krieger et al. (1998) neigen Metastasen einiger Tumoren vermehrt zu Blutungskomplikationen. Es wurde in der Studie von Sawin (1998) festgestellt, dass Lymphome ein 7,5-fach erhöhtes Risiko symptomatischer Einblutungen besaßen.

Grossman et al. (2005) fanden keine Korrelation zwischen der Gradierung des Tumors bzw. der histologischen Art der Raumforderung.

Ein weiterer diskutierter Aspekt ist die Lokalisation der Tumoren. Dammers et al. (2008) fanden unter 391 Biopsien (227 Stereotaxien und 164 rahmenlose Biopsien), dass sich die Komplikationsrate sowie die Mortalität zwischen den beiden Verfahren nicht unterscheiden. Die in den Basalganglien oder dem Thalamus lokalisierten Läsionen hatten aber eine höhere Mortalität, ein Ergebnis, das auch von Sawin et al. (1998) bestätigt wurde. Auch Kim et al. (2003) sahen tiefe Tumoren als risikoreicher an.

Bei Tumoren der Pinealisregion ist nach Moskop (2005) die Komplikationsrate mit einer Letalität von bis zu 1,5 % und einer Morbidität von 7 % relativ hoch. Auch Field et al. (2001) sehen die Lokalisation ebendort als statistisch unabhängigen Risikofaktor.

Regis und Mitarbeiter (1996) biopsierten 370 Patienten mit Pinealislogentumoren mit einer Treffsicherheit von 94 % bei einer Mortalität von 1,3 %. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass die stereotaktische Biopsie die sicherste diagnostische Modalität für Tumoren dieser Region darstellt. Owen und Linskey (2009) bezeichneten Läsionen als risikoreich, wenn sie sich infratentoriell oder im Bereich der Pinealisloge, im Umkreis von 10 mm vom Circulus arteriosus Willisi oder der sylvischen Fissur oder im Umkreis von 10 mm zu einer tiefen zerebralen Vene befanden.

Für Grossman et al. (2005) ist die Lokalisation der Raumforderung im Hirnstamm ein Risikofaktor für eine intraoperative oder postoperative Nachblutung.

Grundsätzlich wird die Biopsie von Hirnstammprozessen als problematisch angesehen, wobei sowohl die Tiefe der Läsion als auch die Dichte relevanter Strukturen als Argument für eine Komplikationsrate von 24 % genannt werden (Frank et al. 1988). Dies wird jedoch in anderen Serien (Bernstein et al. 1991, Rajshekhar und Chandy 1995, Goncalves-Ferreira et al. 2003) nicht bestätigt. Nach einer Metaanalyse von 20 Studien gaben Samadani et al. (2006) an, dass Probenentnahmen von Hirnstammläsionen mit Hilfe der Stereotaxie genauso sicher und aussagekräftig wie bei stereotaktischen Biopsien supratentorieller Pathologien sind.

Wir haben bei unseren Patienten keine Biopsien an Hirnstamm- und Pinealistumoren durchgeführt. Dies ist durch die tiefe Lokalisation und die daraus folgenden physikalischen Limitationen (Dössel 2016) des Ultraschalls bedingt.

Woodworth et al. (2006), Kreth et al. (2001), Grossman et al. (2006) sowie Field et al. (2001) beobachteten keinen Zusammenhang zwischen der Zahl der Probeentnahmen während eines Eingriffes und der Morbidität. Zoller et al. (2009) sahen in der Entnahme von mehr Proben eine zusätzliche diagnostische Sicherheit. Jain et al. (2006) fanden hingegen einen klaren Zusammenhang und diskutierten die Entnahme von 5-6 Proben.

Die Art der stereotaktisch durchgeführten Prozedur (funktioneller Eingriff oder Biopsie) beeinflusst das Blutungsrisiko nicht (1,7 % vs. 1,6 %) (Favre et al. 2002).

4. 5. 4 Strategien zur Vermeidung von Komplikationen

Eine Übersicht über Strategien zur Vermeidung von Blutungskomplikationen bei Bohrlochbiopsien gibt Menovsky (2014). Dazu gehören das Erheben einer Gerinnungsanamnese und Korrektur von Gerinnungsanomalien (Sawin et al. 1998, Field et al. 2001). Auch wird eine Hypertonuseinstellung empfohlen (Field et al. 2001). Steroide als Dauermedikation können eine Blutungsneigung bedingen (Sawin et al. 1998).

Die Planung des Eingriffs sollte ein mehrfaches Überqueren von pialen Oberflächen vermeiden, ebenso wie Gefäße, Ventrikel und arachnoidale Spalten.

Vor diesem Hintergrund kann die Frage aufgeworfen werden, warum die Implementierung des MRT in die Planung der Stereotaxie keine Verbesserung der Blutungsinzidenz erbrachte.

Mit zusätzlicher intraprozeduraler arteriografischer Kontrolle konnte die Arbeitsgruppe von Kelly (1984) an 86 Patienten CT-basiert eine Treffsicherheit von 97,67 % ohne Mortalität und bis auf eine postoperative Infektion an der Biopsie-Stelle ohne Morbidität erzielen.

Bei der Untersuchung von 200 stereotaktischen Biopsien durch Grunert et al. (1994) fand sich eine 3 % Morbidität und 0 % Mortalität. Die Autoren versuchten, durch die Anwendung von Angiografien oder mikrovaskulärem Doppler die Inzidenz von Blutungen zu senken. Damit wurde in den letzten 60 Biopsien seiner Studie keine intrazerebrale Blutung festgestellt.

Ungersböck et al. (1992) nutzten eine Doppler-Untersuchung während der stereotaktischen Biopsie. Mit dieser Methode war ein Registrieren von kleinen Gefäßen bis zu einem Durchmesser von 0,15 mm möglich. In dieser Arbeit wurden bei 41 Eingriffen keine postoperativen blutungsbedingten Komplikationen nachgewiesen.

Zur Vermeidung von intrazerebralen Blutungen während der Biopsien bei Patienten mit hypervaskulären malignen Hirntumoren haben Yamasaki und Mitarbeiter (1994) intraoperativ einen Doppler-Ultraschall und Fiber-Endoskop (0,9 mm Durchmesser) verwendet. Sie beschreiben eine gute Darstellung des Blutflusses von sogar bis 50 µm Durchmesser kleinen Gefäßen. Ein klinischer Vorteil der Methode konnte bei einer Patientenzahl von n=25 nicht nachgewiesen werden.

Trotz der Nutzung des Duplex-Mode zur Darstellung der intrakraniellen Gefäße konnte bei der in der vorgelegten Arbeit beschriebenen Methode die perioperative Komplikationsrate nicht gesenkt werden. Wir sehen die Theorie gestärkt, dass die meisten perioperativ aufgetretenen Blutungen durch kleine intraläsionelle Gefäße, die mit Hilfe der Duplex-Untersuchung nicht dargestellt werden können, verursacht sind. Damit könnte erklärt werden, warum Patienten mit gefäßreichen Tumoren wie Glioblastomen durch perioperative Einblutungen gefährdet sind.

Bei bereits eingetretener, intraoperativ beobachteter Blutung rät Menovsky (2014) zum Belassen der Kanüle zur freien Drainage. Chimowitz et al. (1991) empfahlen, Thrombin lokal zu applizieren, um arterielle Blutungen während des Biopsieverfahrens zu stoppen.

4. 6 Dauer der Operation

Allgemein wird eine kurze Operationsdauer sowohl ökonomisch als auch bezüglich der Infektionsrate (Korinek 1997) als günstig angesehen. Unter diesem Aspekt ist die vergleichsweise kurze mittlere Operationsdauer in unserem Kollektiv ein positives Merkmal der Ultraschallbiopsie. Bei der von uns vorgelegten Arbeit betrug die Schnitt-Naht-Zeit, einschließlich postpunktioneller Beobachtungszeit zum Ausschluss eines Hämatoms (in der Regel 5-10 min.) durchschnittlich 45 min. Durchschnittlich dauerte das ultraschallgestützte Biopsie-Verfahren bei Sutcliffe (1991) ca. 40 min., bei Berger (1986) 25-40 Minuten.

Gralla et al. (2003) untersuchten die Ergebnisse bei 57 Patienten mit supratentoriellen subkortikalen Läsionen, die mittels Neuronavigationssystem rahmenlos biopsiert wurden. Die mittlere Operationsdauer betrug hier 92 Minuten.

Die Vergleichsstudie von Dorward et al. (2002) anhand von 76 rahmenlosen und 79 rahmengeführten Biopsien zeigte eine kürzere Operationsdauer der rahmenlos navigierten Serienbiopsien von durchschnittlich 54,2 min. sowie der Kosten des Eingriffes im Vergleich zur stereotaktisch-rahmenbasierten Probeentnahme mit einer durchschnittlichen Operationszeit von 127,4 Minuten.

Von Goldstein et al. (1987) wurde der Unterschied zwischen CT-gesteuerter Freihand- Biopsie und stereotaktischen Biopsien untersucht. Die Autoren fanden, dass die stereotaktische Technik im Vergleich doppelt so teuer ist. Auch die OP-Zeit war mit 3,7 Stunden länger in der Stereotaxie-Patientengruppe im Vergleich zur Freihand-Gruppe mit 2,3 Stunden.

In einer Arbeit von Grunert et al. (2002) wurde die Zeitdauer der rahmenlosen und rahmengeführten stereotaktischen Operationen erfasst. Die Schnitt-Naht-Zeit betrug bei beiden Gruppen 1 Std 11 min., wobei die rahmenbasierten CT-gestützten Biopsien 65 Minuten Vorbereitungszeit zusätzlich benötigten. Gempt et al. (2012) fanden bei der rahmenlosen Stereotaxie eine Schnitt-Naht-Zeit von 42 min., die Zeit im Operationssaal betrug 90 Minuten.

Dammers et al. (2008) verglichen 391 Biopsien (227 Stereotaxien und 164 rahmenlose navigierte Biopsien) und fanden, dass die Zeit inklusive der anästhesiologischen Vorbereitung in der stereotaktischen Gruppe länger war.

Bei der Interpretation der Zeiten muss hervorgehoben werden, dass die Ultraschallbiopsie letztendlich keine zusätzliche Zeit für die präoperative Akquise von Navigationsdaten benötigt. Dies zeigte auch die Arbeit von Di Lorenzo et al. (1991), die eine Zeit für die stereotaktische Biopsie inklusive Planungs-CT von 236 Minuten einer Operationszeit von 56 min. bei Ultraschall-biopsierten Patienten gegenüberstellten.

Eine Fernbedienung des Ultraschallgeräts, die dem Operateur die Bedienung des Geräts ermöglicht, vermindert die Operationsdauer überraschenderweise nicht signifikant (Mursch et al. 2008)

Ob die Einleitung einer Intubationsnarkose die gesamte Prozedur vergleichsweise verlängert, kann nicht klar gesagt werden. Unsere Patienten wurden nach Absprache mit der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin im Hause alle in ITN operiert. Eine Morbidität im Sinne von Komplikationen dieser Maßnahme wurde nicht beobachtet.

4. 7 Schnellschnitt

Unsere Klinik verwendete keine intraoperativen Schnellschnitte und erzielte bei Biopsien unter sonografischer Sicht eine diagnostische Ausbeute von mindestens 92 %. Laut Robbins et al. (1994) ist zur Vermeidung von diagnostischen Fehlern eine gute Korrelation zwischen dem klinischen und dem radiologischen Befund sowie Nutzung von intraoperativen *Smear/Frozen-Section* notwendig.

Obwohl nur bei 69 % der Ausstriche (intraoperative *smear*-Untersuchung) die perioperative Untersuchung mit den endgültigen Befunden übereinstimmend war, haben Kitchen und Mitarbeiter (1993) diese Methode als bewährt bezeichnet, um zu bestätigen, dass die Nadel-Biopsie sich in der korrekten Lage befindet.

Zur Frage der Notwendigkeit einer Schnellschnitt-Histologie bei stereotaktischen Biopsieverfahren verglichen O'Neill et al. (1992) anhand von 259 CT-gesteuerten stereotaktischen Biopsien 142 Patienten ohne Schnellschnitt mit 117 mit intraoperativer Schnellschnittdiagnostik. Sie berichteten über eine Verbesserung der diagnostischen Ausbeute von 86,5 % auf 94,2 %.

Auch andere Autoren (Brainard und Mitarbeiter (1997), Winkler et al. (2006), Zoeller et al. (2009)) sahen die Gefahr, nichtdiagnostische Proben zu erhalten, durch eine Schnellschnittuntersuchung reduziert.

Shooman et al. (2010) hingegen hatten ohne intraoperative Histologie eine diagnostische Ausbeute von 99 %. Die Forderung nach einer permanenten intraoperativen Absicherung sei somit nicht gerechtfertigt, zumal die Schnellschnittdiagnostik auch eine Zeitverzögerung mit sich brächte und Gewebe für die spätere Aufarbeitung verloren ginge, wenn nicht noch mehr Proben entnommen würden (Giannini und Meyer 2010).

5 Zusammenfassung:

Wir analysierten bei 100 Patienten, die an unklaren intraaxialen intrakraniellen Läsionen litten, die Rate an pathognomonischen Diagnosen, Indikationen, Zeitdauer und Komplikationen der ultraschallgestützten Bohrlochbiopsie.

Die Rate an pathognomonischen Befunden lag bei 92 % und ist somit vergleichbar hoch wie bei CCT- oder MRT-gesteuerten stereotaktischen oder rahmenlos navigierten Techniken.

42 asymptomatische Patienten erhielten innerhalb von 24 Stunden postoperativ ein CCT, bei 8 (19 %) wurde ein nicht evakuationspflichtiges Hämatom diagnostiziert. 6 davon waren intraoperativ bereits im Ultraschall gesehen worden.

Die transiente Morbidität lag bei 5 %, die permanente Morbidität bei 3 %. Keiner dieser Patienten bedurfte einer komplikationsbedingten Nachoperation.

Der Vorteil der ultraschallgestützten Biopsie ist die relativ unkomplizierte Technik der Operation. Im Vergleich zu anderen Methoden sind die US-gesteuerten Biopsien schnell durchzuführen.

Es besteht keine Notwendigkeit der Aktualisierung der Bildgebung, z. B. einer MRT-Untersuchung zu Zwecken der Fusion mit dem Navigations-/Stereotaxie-System oder eines CTs zur computerassistierten stereotaktischen Biopsie.

Die Domäne der ultraschallgesteuerten Biopsie sind unter anderem zystische Raumforderungen, wie z. B. Hirnabszesse oder zystische Metastasen, da eine intraoperative „Echtzeit“-Begutachtung möglich ist.

Attraktiv ist die Möglichkeit, bereits während der Operation auftretende Komplikationen früh zu erkennen und den Patienten gezielter überwachen zu können.

6 Literaturverzeichnis

Air EL, Leach JL, Warnick RE, McPherson CM (2009): Comparing the risks of frameless stereotactic biopsy in eloquent and noneloquent regions of the brain: a retrospective review of 284 cases. *J Neurosurg* 111, 820-824

Air EL, Warnick RE, McPherson CM (2012): Management strategies after nondiagnostic results with frameless stereotactic needle biopsy: Retrospective review of 28 patients. *Surg Neurol Int* 3, 315-319

Albright AL, Packer RJ, Zimmerman R, Rocke LB, Boyett J, Hammond GD (1993): Magnetic resonance scans should replace biopsies for the diagnosis of diffuse brain stem gliomas: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 33(6), 1026-1029

Allouch H, Behnke-Mursch J, Mursch K (2007): Intra-operative diagnosis and image-guided management of an intracerebral haemorrhage occurring during ultrasound-guided biopsy. *Acta Neurochir (Wien)* 149(1), 91-93

Allouch H, Behnke-Mursch J, Mursch K (2008): Retrieval of foreign bodies adjacent to the nervous system: aspects of intra-operative use of ultrasound. *Acta Neurochir (Wien)* 150(1), 63-65

Al-Rodhan NR, Kelly PJ (1992): Pioneers of stereotactic neurosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 58(1-4), 60-66

Amin VD, Lozanne K, Parry PV, Engh JA, Seelman K, Mintz A (2011): Image-guided frameless stereotactic needle biopsy in awake patients without the use of rigid head fixation. *J Neurosurg* 114(5), 1414-1420

Apuzzo MLJ, Chandrasoma PT, Cohen D, Zee CS, Zelman V (1987): Computed imaging stereotaxy: experience and perspective related to 500 procedures applied to brain masses. *Neurosurgery* 20(6), 930-937

Baraniskin A, Deckert M, Schulte-Altedorneburg G, Schlegel U, Schroers R (2012): Current strategies in the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Br J Haematol* 156(4), 421-432

Benediktsson H, Andersson T, Sjölander U, Hartman M (1992): Lindgren PG. Ultrasound guided needle biopsy of brain tumors using an automatic sampling instrument. *Acta Radiol* 33(6), 512-517

Berger MS (1986): Ultrasound-guided stereotaxic biopsy using a new apparatus. *J Neurosur* 65(4), 550-554

Bernays RL, Kollias SS, Khan N, Brandner S, Meier S, Yonekawa Y (2002): Histological yield, complications, and technological considerations in 114 consecutive frameless stereotactic biopsy procedures aided by open intraoperative magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 97(2), 354-362

Bernstein M, Parrent AG (1994): Complications of CT-guided stereotactic biopsy of intra-axial brain lesions. *J Neurosurg* 81(2), 165-168

Blomstedt P, Olivecrona M, Sailer A, Hariz MI (2007): Dittmar and the history of stereotaxy; or rats, rabbits, and references. *Neurosurgery* 60(1), 198-202

Borgstein RL, Moxon RA, Hately W, Hamlyn PJ, Arias J, Chumas P (1991): Preliminary experience with the Berger neurobiopsy device for ultrasound guided aspiration and biopsy of intracranial lesions. *Clin Radiol* 44(2), 98-103

Boviatsis EJ, Voumvourakis K, Goutas N, Kazdaglis K, Kittas C, Kelekis DA (2001): Stereotactic biopsy of brain stem lesions. *Minim Invasive. Neurosurg* 44(4), 226-229

Boviatsis EJ, Kouyialis AT, Stranjalis G, Korfias S, Sakas DE (2003): CT-guided stereotactic biopsies of brain stem lesions: personal experience and literature review. *Neurol Sci* 24(3), 97-102

Brainard JA, Prayson RA, Barnett GH (1997): Frozen section evaluation of stereotactic brain biopsies: diagnostic yield at the stereotactic target position in 188 cases. *Arch Pathol Lab Med* 121(5), 481-484

Brandão LA, Castillo M (2016): Adult Brain Tumors: Clinical Applications of Magnetic Resonance Spectroscopy. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 24(4), 781-809

Callovini GM (2008): Is it appropriate to redefine the Indication for stereotactic brain biopsy in the MRI era? Correlation with final histological diagnosis in supratentorial gliomas. *Minim Invasive Neurosurg* 51, 109-113

Chandler WF, Knake JE (1983): Intraoperative use of ultrasound in neurosurgery. *Clin Neurosurg* 31, 550-563

Chandrasoma PT, Smith MM, Apuzzo MLJ (1989): Stereotactic biopsy in the diagnosis of brain masses: comparison of results of biopsy and resected surgical specimen. *Neurosurgery* 24(2), 160-165

Cheon JE (2015): Intraoperative neurosonography revisited effective neuronavigation in pediatric neurosurgery. *Ultrasonography* 34, 79-87

Chimowitz MI, Barnett GH, Palmer J (1991): Treatment of intractable arterial hemorrhage during stereotactic brain biopsy with thrombin. Report of three patients. *J Neurosurg* 74(2), 301-303

Coulon A, Lafitte F, Hoang-Xuan K, Martin-Duverneuil N, Mokhtari K, Blustajn J, Chiras J (2002): Radiographic findings in 37 cases of primary CNS lymphoma in immunocompetent patient. *Eur Radiol.* 12, 329–340

Dammers R, Haitsma IK, Schouten JW, Kros JM, Avezaat CJ, Vincent AJ (2008): Safety and efficacy of frameless and frame-based intracranial biopsy techniques. *Acta Neurochir (Wien)* 150(1), 23-29

Deepali J, Sharma MC, Sarkar C, Gupta D, Singh M, Mahapatra AK (2006): Comparative analysis of diagnostic accuracy of different brain biopsy procedures. *Neurol India* 54(4), 394-398

Di Lorenzo N, Esposito V, Lunardi P, Delfini R, Fortuna A, Cantore G (1991): A comparison of computerized tomography-guided stereotactic and ultrasound-guided techniques for brain biopsy. *J Neurosurg.* 1991 75(5), 763-765

Dohrmann GJ, Rubin JM (1981): Use of ultrasound in neurosurgical operations: a preliminary report. *Surg Neurol* 16(5), 362-366

Dohrmann GJ, Rubin JM (2001): History of intraoperative ultrasound in neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am* 12, 155-166

Dorward NL, Paleologos TS, Alberti O, Thomas DGT (2002): The advantages of frameless stereotactic biopsy over frame-based biopsy. *Br J Neurosurg* 16(2), 110-118

Dössel O: Bildgebende Verfahren in der Medizin. Von der Technik zur medizinischen Anwendung. 2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin 2016

Favre J, Taha JM, Burchiel KJ (2002): An analysis of the respective risks of hematoma formation in 361 consecutive morphological and functional stereotactic procedures. *Neurosurgery* 50(1), 48-57

Ferreira MP, Ferreira NP, Pereira Filho Ade A, Pereira Filho Gde A, Franciscatto AC (2006): Stereotactic computed tomography-guided brain biopsy: diagnostic yield based on a series of 170 patients. *Surg Neurol* 65(Suppl 1), 27-32

Field M, Witham TF, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford D (2001): Comprehensive assessment of hemorrhage risks and outcomes after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg* 94(4), 545-551

Fontaine D, Dormont D, Hasboun D, Clemenceau S, Valery C, Oppenheim C, Sahel M, Marsault C, Philippon J, Cornu P (2000): Magnetic resonance-guided stereotactic biopsies: results in 100 consecutive cases. *Acta Neurochir (Wien)* 142(3), 249-256

Friedman WA, James Sceats D, Nestok BR, Ballinger WE (1989): The incidence of unexpected pathological findings in an image-guided biopsy series: a review of 100 consecutive cases. *Neurosurgery* 25(2), 180-184

Ganslandt O, Behari S, Gralla J, Fahlbusch R, Nimsky C. (1998): Neuronavigation: concept, techniques and applications. *Neurol India* 50, 244-255

Gempt J, Buchmann N, Ryang YM, Krieg S, Kreutzer J, Meyer B, Ringel F (2012): Frameless image-guided stereotaxy with real-time visual feedback for brain biopsy. *Acta Neurochir (Wien)* 154(9), 1663-1667

Giannini C, Meyer FB (2010): Biopsies and neuropathology. J Neurosurg 113, 167-169

Gildenberg PL (2001): Spiegel and Wycis - the early years. - Stereotact Funct Neurosurg 77(1-4), 11-16

Gildenberg PL, Kaufmann HH, Murthy KS (1982): Calculation of stereotactic coordinates from the computed tomographic scan. Neurosurgery 10(5), 580-586

Goldstein S, Gumerlock MK, Neuwelt EA (1987): Comparison of CT-guided and stereotaxic cranial diagnostic needle biopsies. J Neurosurg 67(3), 341-348

Gonçalves-Ferreira AJ, Herculano-Carvalho M, Pimentel J (2003): Stereotactic biopsies of focal brainstem lesions. Surg Neurol 60(4), 311-320

Gralla J, Nimsky C, Buchfelder M, Fahlbusch R, Ganslandt O (2003): Frameless stereotactic brain biopsy procedures using the Stealth Station: indications, accuracy and results. Zentralbl Neurochir 64(4), 166-170

Grasbon-Frodl EM, Kreth FW, Ruitter M, Schnell O, Bise K, Felsberg J, Reifenberger G, Tonn JC, Kretzschmar HA (2007): Intratumoral homogeneity of MGMT promoter hypermethylation as demonstrated in serial stereotactic specimens from anaplastic astrocytomas and glioblastomas. Int J Cancer 121, 2458-2464

Grossman R, Sadetzki S, Spiegelmann R, Ram Z (2005): Haemorrhagic complications and the incidence of asymptomatic bleeding associated with stereotactic brain biopsies. Acta Neurochir (Wien) 147(6), 627-631

Grunert P, Ungersböck K, Bohl J, Kitz K, Hopf N (1994): Results of 200 intracranial stereotactic biopsies. Neurosurg Rev 17(1), 59-66

Grunert P, Espinosa J, Busert C, Günthner M, Filippi R, Farag S, Hopf N (2002): Stereotactic biopsies guided by an optical navigation system: technique and clinical experience. Minim Invasive Neurosurg 45(1), 11-15

Haase J, Nielsen K (1979): Value of tumor markers in the treatment of endodermal sinus tumors and choriocarcinomas in the pineal region. Neurosurgery 5(4), 485-488

Hakan T, Aker FV (2016): Evaluation of 126 Consecutive Stereotactic Procedures: Brain Biopsy, Diagnostic Yield, Accuracy, Non-Diagnostic Results, Complications and Follow-up. *Turk Neurosurg* 26(6), 890-899

Hall WA (1998): The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions. *Cancer* 82(9),1749-1755

Hall WA, Martin AJ, Liu H, Nussbaum ES, Maxwell RE, Truwit CL (1999): Brain biopsy using high-field strength interventional magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 44(4), 807-814

Hall WA, Liu H, Martin AJ, Maxwell RE, Truwit CL (2001): Brain biopsy sampling by using prospective stereotaxis and a trajectory guide. *J Neurosurg* 94(1), 67-71

Hammoud MA, Ligon BL, el Souki R Shi WM, Schomer DF, Sawaya R (1996): Use of intraoperative ultrasound for localizing tumors and determining the extent of resection. A comparative study with magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 84, 737-741

Harris GR, Church CC, Dalecki D, Ziskin MC, Bagley JE (2016): Comparison of thermal safety practice guidelines for diagnostic ultrasound exposures. *Ultrasound Med Biol* 42, 345-357

Heper AO, Erden E, Savas A, Ceyhan K, Erden I, Akyar S, Kanpolat Y (2005): An analysis of stereotactic biopsy of brain tumors and nonneoplastic lesions: a prospective clinicopathologic study. *Surgical Neurology* 64 Suppl 2, 82-88

Herholz K (2017): Brain tumors: An update on clinical PET research in gliomas. *Semin Nucl Med* 47(1), 5-17

Hitchon PW, Schelper RL, Barloon T (1985): Accuracy of CT scans in identifying tumor tissue. *Appl Neurophysiol* 48(1-6), 463-466

Horsley V, Clarke RH (1908): The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. *Brain* 31, 45–124

Jain D, Sharma MC, Sarkar C, Deb P, Gupta D, Mahapatra AK (2006): Correlation of diagnostic yield of stereotactic brain biopsy with number of biopsy bits and site of the lesion. *Brain Tumor Pathol* 23, 71-75

Javedan SP, Tamargo RJ (1997): Diagnostic yield of brain biopsy in neurodegenerative disorders. *Neurosurgery* 41(4), 823-828

Kelly PJ, Alker GJ Jr, Kall BA, Goerss S (1984): Method of computed tomography-based stereotactic biopsy with arteriographic control. *Neurosurgery* 14(2), 172-177

Kelly PJ, Earnest F 4th, Kall BA, Goerss SJ, Scheithauer B (1985): Surgical options for patients with deep-seated brain tumors computer-assisted stereotactic biopsy. *Mayo Clin Proc* 60(4), 223-229

Kim JE, Kim DG, Paek SH, Jung HW (2003): Stereotactic biopsy for intracranial lesions: reliability and its impact on the planning of treatment. *Acta Neurochir (Wien)* 145(7), 547-555

Kitchen ND, Bradford R, McLaughlin JE (1993): The value of per-operative smear examination during stereotactic biopsy. *Acta Neurochir (Wien)* 121(3-4), 196-198

Kondziolka D, Dempsey PK, Lunsford LD, Kestle JR, Dolan EJ, Kanal E, Tasker RR (1992): A comparison between magnetic resonance imaging and computed tomography for stereotactic coordinate determination. *Neurosurgery* 30(3), 402-407

Korinek AM (1997): Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a prospective multicenter study of 2944 patients. The French Study Group of Neurosurgical Infections, the SEHP, and the C-CLIN Paris-Nord. *Service Epidémiologie Hygiène et Prévention. Neurosurgery* 41, 1073–1081

Kreth FW, Muacevic A, Medele R, Bise K, Meyer T, Reulen HJ (2001): The risk of Haemorrhage after Image Guided Stereotactic Biopsy of Intra-axial Brain Tumours - a Prospective Study. *Acta Neurochir (Wien)* 143(6), 539-546

Krieger MD, Chandrasoma PT, Zee CS, Apuzzo ML (1998): Role of stereotactic biopsy in the diagnosis and management of brain tumors. *Semin Surg Oncol* 14(1),13-25

Kulkarni AV, Guha A, Lozano A, Bernstein M (1998): Incidence of silent hemorrhage and delayed deterioration after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg* 89(1), 31-35

Lefranc M, Capel C, Pruvot-Occean AS, Fichten A, Desenclos C, Toussaint P, Le Gars D, Peltier J (2015): Frameless robotic stereotactic biopsies: a consecutive series of 100 cases. *J Neurosurg* 122(2), 342-352

Leksell L (1949): A stereotaxic apparatus for intracerebral surgery. *Acta Chir Scand* 99, 229–233

Levivier M, Goldman S, Pirotte B, Brucher JM, Balériaux D, Luxen A, Hildebrand J, Brotchi J (1995): Diagnostic yield of stereotactic brain biopsy guided by positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose. *J Neurosurg* 82(3), 445-452

Lobato RD, Rivas JJ (1987): Applications of CT-adapted stereotaxis for the diagnosis and treatment of intracranial lesions. *Acta Neurochir (Wien)* 87(1-2), 14-21

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW (2016): The 2016 World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131(6), 803-820

Lunardi P, Acqui M, Maleci A, Di Lorenzo N, Fortuna A (1993): Ultrasound-guided brain biopsy: a personal experience with emphasis on its indication. *Surg Neurol* 39(2), 148-151

Maroon JC, Bank WO, Drayer BP, Rosenbaum AE (1977): Intracranial biopsy assisted by computerized tomography. *J Neurosurg* 46(6), 740-744

Martin AJ, Liu H, Hall WA, Truwit CL (2001): Preliminary assessment of turbo spectroscopic imaging for targeting in brain biopsy. *Am J Neuroradiol* 22(5), 959-968

Massager N, David P, Goldman S, Pirotte B, Wikler D, Salmon I, Nagy N, Brotchi J, Levivier M (2000): Combined magnetic resonance imaging- and positron emission tomography-guided stereotactic biopsy in brainstem mass lesions: diagnostic yield in a series of 30 patients. *J Neurosurg* 93(6), 951-957

McGirt MJ, Villavicencio AT, Bulsara KR, Friedman AH (2003): MRI-guided stereotactic biopsy in the diagnosis of glioma: comparison of biopsy and surgical resection specimen. *Surg Neurol* 59(4), 277-282

Menovsky T (2014) Ultrasound guidance and monitoring during burr hole intracranial biopsy. A perspective from neurosurgical hemostasis. *World Neurosurgery* 82(1-2), 60-62

Muacevic A, Kreth FW (2003): Significance of stereotactic biopsy for the management of WHO grade II supratentorial glioma. *Nervenarzt* 74(4), 350-354

Munding F (1985): CT stereotactic biopsy for optimimzing the therapy of intracranial processes. *Acta Neurochir (Wien)* 35, 70-74

Muragaki Y, Chernov M, Maruyama T, Ochiai T, Kubo O, Nakamura R, Iseki H, Hori T, Takakura K (2008): Low-grade glioma on stereotactic biopsy: How often is the diagnostic accurate? *Minim Invasive Neurosurg* 51, 275-279

Mursch K, Gotthardt T, Kröger R, Bublat M, Behnke-Mursch J (2005): Minimally invasive neurosurgery within a 0.5 tesla intraoperative magnetic resonance scanner using an off-line neuro-navigation system. *Minim Invasive Neurosurg* 48(4), 213-217

Mursch K, Behnke-Mursch J, Allouch H, Schneider B, Scholz M (2008): A remote control for intraoperative ultrasound: is it really necessary? *Surg Neurol* 69(6), 617-619

Mursch K (2016): Ultrasound-guided endoskopik surgery. *J Neurosurg* 124(3), 877

Niizuma H, Otsuki T, Yonemitsu T, Kitahara M, Katakura R, Suzuki J (1988): Experiences with CT-guided stereotaxic biopsies in 121 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 42, 157-160

O'Neill KS, Dyer PV, Bell BA, Wilkins PR, Uttley D, Marsh HT (1992): Is peroperative smear cytology necessary for CT-guided stereotaxic biopsy? *Br J Neurosurg* 6(5), 421-427

Ostertag CB, Mennel HD, Kiessling M (1980): Stereotactic biopsy of brain tumors. *Surg Neurol* 14(4), 275-283

Owen CM, Linskey ME (2009): 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* 93(1), 139-149

Paleologos TS, Dorward NL, Wadley JP, Thomas DG (2001): Clinical validation of true frameless stereotactic biopsy: analysis of the first 125 consecutive cases. *Neurosurgery* 49(4), 830-837

Perez-Cruet MJ, Adelman L, Anderson M, Roth PA, Ritter AM, Saris SC (1993): CT-guided stereotactic biopsy of nonenhancing brain lesions. *Stereotactic Funct Neurosurg* 61(3), 105-117

Picard C, Olivier A, Bertrand G (1983): The first human stereotaxic apparatus: The contribution of Aubrey Mussen for field of stereotaxis. *J Neurosurg* 59, 673-676

Pincus DW, Richter EO, Yachnis AT, Bennett J, Bhatti MT, Smith A (2006): Brainstem stereotactic biopsy sampling in children. *J Neurosurg* 104, 108-114

Pirotte B, Goldman S, David P, Wikler D, Damhaut P, Vandesteene A, Salmon L, Brotchi J, Levivier M (1997): Stereotactic brain biopsy guided by positron emission tomography (PET) with [F-18] fluorodeoxyglucose and [C-11]methionine. *Acta Neurochir (Wien)* 68, 133-138

Raabe A, Krishnan R, Zimmermann M, Seifert V (2003): Neuronavigation oder Stereotaxie? Eine Standortbestimmung zur Wahl des Verfahrens. *Zentralbl Neurochir* 64(1), 1-5

Rachinger W, Grau S, Holtmannspötter M, Herms J, Tonn JC, Kreth FW (2009): Serial stereotactic biopsy of brainstem lesions in adults improves diagnostic accuracy compared with MRI only. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80(10), 1134-1139

Rahman M, Murad GJ, Mocco J (2009): Early history of the stereotactic apparatus in neurosurgery. *Neurosurg Focus* 27 (3), E12

Rajshekhar V, Mathew J (1995): Computerized tomography-guided stereotactic surgery for brainstem masses: a risk-benefit analysis in 71 patients. *J Neurosurg* 82(6), 976-981

Ranjan A, Rajshekhar V, Joseph T, Chandy MJ, Chandi SM (1993): Nondiagnostic CT-guided stereotactic biopsies in a series of 407 cases: influence of CT morphology and operator experience. *J Neurosurg* 79(6), 839-844

Regelsberger J, Lohmann F, Helmke K, Westphal M (2000): Ultrasound-guided surgery of deep seated brain lesions. *Eur J Ultrasound* 12(2), 115-121

Regis J, Bouillot P, Rouby-Volot F, Figarella-Branger D, Dufour H, Peragut JC (1996): Pineal region tumors and the role of stereotactic biopsy: review of the mortality, morbidity, and diagnostic rates in 370 cases. *Neurosurgery* 39(5), 907-914

Rezvani L, Rubin JM, Dohrmann GJ Colloid cysts with and without ventriculomegaly (1984): role of intraoperative real-time ultrasound. *Surg Neurol* 22(5), 515-518

Ringel F, Ingerl D, Ott S, Meyer B (2009): VarioGuide: a new frameless image-guided stereotactic system-accuracy study and clinical assessment. *Neurosurgery* 64, 365-371

Robbins PD, Yu LL, Lee M, Stokes BA, Thomas GW, Watson P, Wong G (1994): Stereotactic biopsy of 100 intracerebral lesions at Sir Charles Gairdner Hospital. *Pathology* 26(4), 410-413

Robert Koch-Institut / Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg): Krebs in Deutschland 2009/2010. Häufigkeiten und Trends. 9. Ausgabe. Berlin 2013

Robert Koch-Institut / Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg): Krebs in Deutschland 2011/2012. Häufigkeiten und Trends. 10. Ausgabe. Berlin 2015

Rössler K (2005): State of the Art-Hirnbiose. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 6(6), 11-15

Rubin JM, Dohrmann GJ (1982): Use of ultrasonically guided probes and catheters in neurosurgery. *Surg Neurol* 18(2), 143-148

Rubin JM, Dohrmann GJ (1983): A cannula for use in ultrasonically guided biopsies of the brain. Technical note. *J Neurosurg* 59(5), 905-907

Rubin JM, Dohrmann GJ (1985): The spine and spinal cord during neurosurgical operations: real-time ultrasonography. *Radiology* 155(1), 97-200

Rubin JM, Mirfakhraee M, Duda EE, Dohrmann GJ, Brown F (1980): Intraoperative ultrasound examination of the brain. *Radiology* 137(3), 831-832

Rygh OM, Selbekk T, Torp SH, Lydersen S, Hernes TA, Unsgaard G (2008): Comparison of navigated 3D ultrasound findings with histopathology in subsequent phases of glioblastoma resection. *Acta Neurochir (Wien)* 150,1033-1041

Samadani U, Stein S, Moonis G, Sonnad SS, Bonura P, Judy KD (2006): Stereotactic biopsy of brain stem masses: Decision analysis and literature review. *Surg Neurol* 66(5), 484-491

Sawin PD, Hitchon PW, Follett KA, Torner JC (1998): Computed imaging-assisted stereotactic brain biopsy: a risk analysis of 225 consecutive cases. *Surg Neurol* 49(6), 640-649

Sedan R, Peragut JC, Farnarier P, Hassoun J, Sethian M (1984): Intra-encephalic stereotactic Biopsies (309 patients/318 biopsies) *Acta Neurochir (Wien)* 33, 207-210

Seliem RM, Assaad MW, Gorombey SJ, Moral LA, Kirkwood JR, Otis CN (2003): Fine needle aspiration biopsy of the central nervous system performed freehand under computed tomography guidance without stereotactic instrumentation. *Cance* 99(5), 277-284

Shakal AA, Mokbel EA (2014): Hemorrhage after stereotactic biopsy from intra-axial brain lesions: incidence and avoidance. *J Neurol Surg A Cent Euro Neurosurg* 75(3), 177-182

Shooman D, Belli A, Grundy PL (2010): Image-guided frameless stereotactic biopsy without intraoperative neuropathological examination. *J Neurosurg* 113, 170-178

Sjölander U, Lindgren PG, Hugosson R (1983): Ultrasound sector scanning for the localization and biopsy of intracerebral lesions. *J Neurosurg* 58(1), 7-10

Soo TM, Bernstein M, Provias J, Tasker R, Lozano A, Guha A (1995): Failed stereotactic biopsy in a series of 518 cases. *Stereotact Funct Neurosurg* 64(4), 183-196

Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ (1947): Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science* 106(2754), 349–350

Spiegelberg A, Moskopp D: Monitoring des intrakraniellen Druckes. In: Moskopp D, Wassmann H (Hrsg.): *Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk*. Schattauer-Verlag, Stuttgart 2005, 62-68

Stowitzki M, Moringlane JR, Steudel W (2000): Ultrasound-based navigation during intracranial burr hole procedures: experience in a series of 100 cases. *Surg Neurol* 54(2),134-144

Sutcliffe JC, Battersby RD (1991): Intraoperative ultrasound-guided biopsy of intracranial lesions: comparison with freehand biopsy. *Br J Neurosurg* 5(2),163-168

Suhm N, Dams J, van Leyen K, Lorenz A, Bendl R (1998): Limitation for three-dimensional ultrasound imaging through a bore-hole trepanation. *Ultrasound Med Biol* 24(5), 663-671

Sutcliffe JC (1991): The value of intraoperative ultrasound in neurosurgery. *Br J Neurosurg* 5(2),169-178

Tanaka K, Ito K, Wagai T (1965): The localization of brain tumors by ultrasonic techniques. A clinical review of 111 cases. *J Neurosurg* 23(2), 135-147

Thomas DG, Nouby RM (1989): Experience in 300 cases of CT-directed stereotactic surgery for lesion biopsy and aspiration of haematoma. *Br J Neurosurg* 3(3), 321-325

Tronnier V, Bonsanto MM, Straubert A, Knauth M, Kunze S, Wirtz CT (2001): Comparison of intraoperative MR Imaging and 3-D navigated ultrasonography in the detection and resection-control of lesions. *Neurosurg Focus* 10(2), E3

Tsitlakidis A, Foroglou N, Venetis CA, Patsalas I, Hatzisotiriou A, Selviaridis P (2010): Biopsy versus resection in the management of malignant gliomas: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 112(5), 1020-1032

Tsutsumi Y, Andoh Y, Inoue N (1982): Ultrasound-guided biopsy for deep-seated brain tumors. *J Neurosurg* 57(2), 164-167

Tsutsumi Y, Andoh Y, Sakaguchi J (1989): A new ultrasound-guided brain biopsy technique through a burr hole. Technical note. *Acta Neurochir (Wien)* 96(1-2), 72-75

Ungersböck K, Grunert P, Bohl J, Müller-Forell W, Perneczky A (1992): CT-guided stereotactic biopsy aided by Doppler ultrasonic vascular monitoring. *Acta Neurochir (Wien)* 115(3-4), 152-155

Vaquero J, Martínez R, Manrique M (2000): Stereotactic biopsy for brain tumors: is it always necessary? *Surg Neurol* 53(5), 432-438

Verploegh ISC, Volovici V, Haitsma IK, Schouten JW, Dirven CM, Kros JM, Dammers R (2015): Contemporary frameless intracranial biopsy techniques: Might variation in safety and efficacy be expected? *Acta Neurochir (Wien)* 157, 2011-2016

Waters JD, Gonda DD, Reddy H, Kasper EM, Warnke PC, Chen CC (2013): Diagnostic yield of stereotactic needle-biopsies of sub-cubic centimeter intracranial lesions. *Surg Neurol Int* 4, 176-181

Wen DY, Hall WA, Miller DA, Seljeskog EL, Maxwell RE (1993): Targeted brain biopsy: a comparison of freehand computed tomography-guided and stereotactic techniques. *Neurosurgery* 32(3), 407-413

Winkler D, Lindner D, Richter A, Meixensberger J, Schober J (2006): The value of intraoperative smear examination of stereotaxic brain specimens. *Minim Invasive Neurosurg* 49, 353-356

Wirtz CR, Kunze S (1998): Neuronavigation: Computerassistierte Neurochirurgie. *Dtsch Arztebl* 95(39): A-2384-2390

Woodworth GF, McGirt MJ, Samdani A, Garonzik I, Olivi A, Weingart JD (2005): Accuracy of frameless and frame-based image-guided stereotactic brain biopsy in the diagnosis of glioma: Comparison of biopsy and open resection specimen. *Neurol Res* 27, 358-362

Woodworth GF, McGirt MJ, Samdani A, Garonzik I, Olivi A, Weingart JD (2006): Frameless image-guided stereotactic brain biopsy procedure: diagnostic yield, surgical morbidity, and comparison with the frame-based technique. *J Neurosurg* 104(2), 233-237

Woydt M, Krone A, Becker G, Schmidt K, Roggendorf W, Roosen K (1996): Correlation of intra-operative ultrasound with histopathologic findings after tumour resection in supratentorial gliomas. A method to improve gross total tumour resection. *Acta Neurochir (Wien)* 138(12), 1391-1398

Yamada K, Goto S, Kochi M, Ushio Y (2004): Stereotactic biopsy for multifocal, diffuse, and deep-seated brain tumors using Leksell's system. *J Clin Neurosci* 11(3), 263-267

Yamasaki T, Moritake K, Takaya M, Kagawa T, Nagai H, Akiyama Y, Kawahara M (1994): Intraoperative use of Doppler ultrasound and endoscopic monitoring in the stereotactic biopsy of malignant brain tumors. Technical note. *J Neurosurg* 80(3), 570-574

Yu X, Liu Z, Tian Z, Li S, Huang H, Zhao Q, Xu Y, Cui Y, Yu X (1998): CT-guided stereotactic biopsy of deep brain lesions: report of 310 cases. *Chin Med J Engl* 111(4), 361-363

Yu X, Liu Z, Tian Z, Li S, Huang H, Xiu B, Zhao Q, Liu L, Jing W (2000): Stereotactic biopsy for intracranial space-occupying lesions: clinical analysis of 550 cases. *Stereotact Funct Neurosurg* 75(2-3), 103-108

Zernoff DN (1890): L'encephalometre. *Rev Gen Clin Ther* 4, 302–305

Zoeller GK, Benveniste RJ, Landy H, Morcos JJ, Jagid J (2009): Outcomes and management strategies after nondiagnostic stereotactic biopsies of brain lesions. *Stereotact Funct Neurosurg* 87, 174-181

Internetquellen

1- <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer/incidence#heading-Zero>.

Zugriff am 14.11.2016

2- http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-099l_S2k_Gliome_2015-06.pdf.

Zugriff am 14.11.2016

Danksagung

Frau Professor Dr. med. Julianne Behnke-Mursch, Chefärztin der neurochirurgischen Klinik der Zentralklinik Bad Berka, danke ich sehr für die Möglichkeit, die Promotionsarbeit in ihrer Abteilung durchführen zu dürfen.

Bei Herrn Professor Dr. med. Kay Mursch möchte ich mich besonders herzlich für die Überlassung des Themas, für die sehr gute Betreuung und die stets hilfreiche und motivierende Zusammenarbeit bedanken.

Herrn Professor Dr. rer.nat. Reinhard Hilgers, Institut für Medizinische Statistik der Universität Göttingen, danke ich herzlich für die freundliche und konstruktive Beratung bei der Auswertung meiner Ergebnisse.