

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie  
Klinik für Neurochirurgie  
Direktor: Prof. Dr. med. Volker Seifert

**Analyse der Genauigkeit des neurochirurgischen  
Operationsroboters Robotic Surgery Assistant (ROSA)**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Tirza Ruth Wöbbbecke

aus Essen

Frankfurt am Main, 2020

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Thomas M. Freiman
Korreferent/in:	Prof. Dr. Elke Hattingen
Tag der mündlichen Prüfung:	16.11.2020

Inhaltsverzeichnis	
1	Abkürzungsverzeichnis 5
2	Einleitung 6
2.1	Stereotaktische Operationen – konventionell und ROSA-assistiert 7
2.2	Aktueller Stand der Forschung 8
2.3	Zielsetzung 9
3	Material & Methoden 11
3.1	Experimentelle Phantomstudie 11
3.1.1	Das Phantom 12
3.1.2	Der Leksell-Rahmen 12
3.1.3	Der Roboter 13
3.1.4	Bildgebung 13
3.1.5	Planung der Vektoren 14
3.1.6	Versuchsablauf 16
3.1.7	Auswertung und Erfassung der Rohdaten 17
3.1.8	Zielgrößen 18
3.1.9	Statistische Auswertung 19
3.1.10	Graphische Darstellung der Ergebnisse 20
3.2	Auswertung von operativen Ergebnissen des ROSA-Roboters 20
3.2.1	Patienten 21
3.2.2	Präoperative Vorbereitungen 22
3.2.3	Referenzierungsprozess 23
3.2.4	Elektrodenimplantation 26
3.2.5	Lagekontrolle mittels Computertomographie 26
3.2.6	Auswertung 27
4	Ergebnisse 28
4.1	Experimentelle Phantomstudie 28

4.1.1	Roboter-Genauigkeit	28
4.1.2	Euklidischer Abstand	29
4.1.3	Tiefenabweichung und seitliche Abweichung	32
4.1.4	Seitliche Abweichung	33
4.1.5	Abweichung nach Ebene	34
4.1.6	Röntgen-Genauigkeit	35
4.1.7	Trajektorienkonfiguration	36
4.1.8	Strahlenbelastung	36
4.2	Auswertung von operativen Ergebnissen des ROSA-Roboters	37
4.2.1	<i>Entry-Point-Error</i> (EPE)	37
4.2.2	<i>Target-Point-Error</i> (TPE)	39
4.2.3	Bildqualität	41
4.2.4	Abweichung in Abhängigkeit von der anatomischen Lokalisation	42
4.2.5	Elektrodenlänge und <i>target point error</i>	43
4.2.6	Komplikationen	44
4.2.7	Zeitaufwand	44
5	Diskussion	45
5.1	Experimentelle Phantomstudie	45
5.1.1	Präzision des Roboters in der Phantomstudie	45
5.1.2	Absolutgenauigkeit des Roboters in der Phantomstudie	45
5.1.3	Röntgengenauigkeit	45
5.1.4	Strahlensparnis	46
5.1.5	Zusammenhänge zwischen Roboter- und Röntgengenauigkeit	47
5.1.6	Fehlerhafter Durchgang	48
5.1.7	Trajektorienkonfiguration	48
5.1.8	Stärken und Schwächen der Phantomstudie	49
5.1.9	Vergleich mit anderen Arbeiten	51

5.2	Auswertung von operativen Ergebnissen der ROSA	52
5.2.1	<i>Entry point error</i>	52
5.2.2	<i>target point error</i>	54
5.2.3	Lokalisation und Elektrodenlänge als Einflussfaktor auf den TPE	57
5.2.4	Komplikationen	57
5.2.5	Genauigkeit und Komplikationsrate in Konflikt zur Strahlensparnis	58
5.2.6	Effizienz des Referenzierungsprozesses	60
5.2.7	Einschränkungen der Studie	61
5.2.8	Fazit und Ausblick	61
6	Zusammenfassung	63
7	Abstract	64
8	Referenzen	66
9	Schriftliche Erklärung	71

## 1 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abb.	Abbildung
AP	anterior-posterior
CT	Computertomografie
CTDI	computed tomography dose index
EEG	Elektroenzephalografie
EPE	entry point error
Eukl.	euklidisch
KI	Konfidenzintervall
KGU-LD	Messreihe am Klinikum der Goethe-Universität in low dose
KGU-ND	Messreihe am Klinikum der Goethe-Universität in normal dose
KSL-Test	Kolmogoroff-Smirnoff-Lilliefors-Test
Lat	lateral
MRT	Magnetresonanztomografie
ROSA	RObotic Surgical Assistant
S.	Seite
s.	siehe
s.a.	siehe auch
s.u.	siehe unten
SD	standard deviation
SEEG	Stereoelektroenzephalografie
T	Tesla
Tab.	Tabelle
TPE	target point error
UKK-ND	Messreihe am Universitätsklinikum Köln in normal dose
Vgl.	Vergleich

## 2 Einleitung

In der vorliegenden Arbeit soll die Genauigkeit des Robotiksystems ROSA (RObotic Surgical Assistant) untersucht werden. Die ROSA ist ein Assistenzsystem, welches dem Operateur als Plattform zur Durchführung stereotaktischer Operationen dient und damit eine Alternative zur konventionellen, rahmenbasierten Stereotaxie bietet, die sich in der minimalinvasiven Neurochirurgie in vielen Bereichen als Goldstandard etabliert hat. Stereotaktische Operationen wurden 1947 entwickelt<sup>1</sup> und stellen nun einen nicht unerheblichen Teil der neurochirurgischen Operationen. Die Stereotaxie ist ein Verfahren, bei dem eine Trajektorie mit - via Computer- oder Kernspintomographie errechneten - Eintritts- und Zielpunkt im Schädel erreicht werden soll. Hierzu wird der Kopf des Patienten in einen mechanischen Rahmen eingespannt und mittels röntgenologisch erfasster Referenzierungspunkte an dem Rahmen Zielkoordinaten errechnet, welche dann händisch in das Zielgestell des Rahmens eingegeben werden. Um die in diesem Bereich erforderliche hohe Genauigkeit zu erreichen, wird derzeit ein größerer Zeitaufwand in Kauf genommen. Dieser ist zum einem dadurch bedingt, dass der Patient nach Einspannen in den Stereotaxierahmen eine Computertomographie erhält, was zumeist einen Transport des in der Regel bereits unter Narkose stehenden Patienten außerhalb des Operationssaals erfordert. Zum anderen erfolgt die Positionierung der chirurgischen Instrumente über die manuelle Einstellung der Koordinaten am Stereotaxierahmen, was neben dem Zeitaufwand die Gefahr der Einführung menschlicher Fehler birgt. Der Einsatz von Robotiksystemen soll die gesamte Prozedur, bei gleicher oder überlegener Akuratesse, beschleunigen. Dies soll einerseits durch die Automatisierung des Einstellungsprozesses der Instrumente erreicht werden, andererseits durch die Implementation neuer Referenzierungstechniken, welche den Gebrauch eines Stereotaxierahmens erübrigen. Es stellt sich jedoch die Frage, ob ein Roboterarm eine ähnliche Genauigkeit wie das dem Schädel enganliegende Stereotaxiesystem hat. Um dies zu beantworten, werden in einer experimentellen Studie wiederholte Trajektorien an einem stereotaktischen Phantom robotergesteuert durchgeführt und mittels Röntgen kontrolliert. Es wird sowohl die Roboter Genauigkeit (Abweichung des Robotersystems),

als auch die Röntgen Genauigkeit (Abweichung der Röntgenkontrollen) erfasst. Im zweiten Teil erfolgt eine retrospektive Analyse von mit der ROSA durchgeführten Operationen mit einem Vergleich unterschiedlicher Referenzierungsmethoden.

## 2.1 Stereotaktische Operationen – konventionell und ROSA-assistiert

Zum besseren Verständnis wird zunächst der Ablauf einer konventionellen und einer roboterassistierten stereotaktischen Operation im Detail dargestellt. Im Zuge dessen soll ebenso der Begriff Referenzierung erläutert werden.

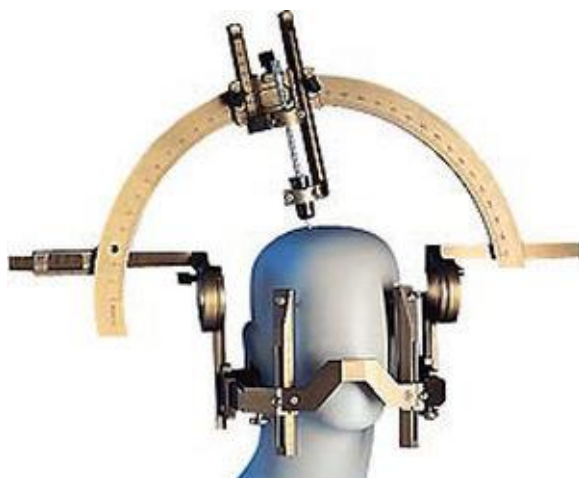


Abb. 1: Der Leksell-Rahmen (Bildnachweis: Elekta, Stockholm, Schweden)

Bei einer konventionellen rahmenbasierten Stereotaxie wird der Zielpunkt, also bspw. eine zu biopsierende Raumforderung, in einer kranialen Bildgebung (MRT oder CT) bestimmt. Es wird ein gewebeschonender und risikoarmer Zugangsweg festgelegt, der sich im Koordinatensystem der Bildgebung als Vektor darstellt. Der Stereotaxierahmen (bspw. der in Abbildung 1 abgebildete Leksell-Rahmen) dient nun einerseits zur Fixation des OP-Gebietes, andererseits als Koordinatensystem, an dem die chirurgischen Instrumente eingestellt werden. Es wird nun eine Koordinatentransformation vom Koordinatensystem der Bildgebung auf das Koordinatensystem des Stereotaxierahmens durchgeführt. Dazu erhält der Patient eine Computertomographie, eingespannt in diesem Rahmen. Die initiale, zur Planung verwendete Bildgebung und die CT werden zu einem Bild fusioniert. Anhand der Bestimmung bestimmter Fixpunkte des Rahmens auf der Bildgebung erhalten Rahmenkoordinaten ein Korrelat im Bildkoordinatensystem. Die



Erfassung der Rahmen-Koordinaten in Bild-Koordinaten wird Referenzierung genannt. Der Operateur erhält so für den Vektor Rahmenkoordinaten, die der Einstellung der Instrumente dienen. Bei einer von der ROSA assistierten Stereotaxie entfällt die Einstellung der Instrumente am Stereotaxierahmen, sie werden durch den Arm der ROSA in die richtige Position geführt und gehalten. Die Transformation der Bildkoordinaten des Vektors in die kinematische Kette des Roboterarms erfordert jedoch ebenfalls eine Referenzierung. Diese Referenzierung kann mittels verschiedener Methoden erfolgen. Auch hier kann ein stereotaktischer Rahmen als Orientierungsgrundlage für den Roboter referenziert werden. Anschließend registriert der Roboter den Rahmen, indem die robotische Registrierungsnaedel vom Operateur an den Rahmen herangeführt wird und diesen abtastet. Eine rahmenlose Referenzierung kann mittels Laserscan erreicht werden. Hierbei wird unmittelbar vor der Operation das Gesicht des Patienten mit einem Laser gescannt. Äußere und innere Augenwinkel, Nasenspitze sowie Mundwinkel werden dabei als Fixpunkte, die mit der Bildgebung referenziert werden, genutzt. Bei dieser Referenzierungsmethode entfällt damit der Transport des narkotisierten Patienten zum Computertomographen. Referenzierung und Registrierung werden bei der Laser-Referenzierung also in einem Schritt durchgeführt.

## 2.2 Aktueller Stand der Forschung

Die Neuartigkeit dieser Technologie erfordert die Erbringung wissenschaftlicher Evidenz für die Überlegenheit oder Gleichwertigkeit gegenüber dem Goldstandard. Ein zufriedenstellendes Outcome konnte für konventionelle rahmenbasierte Verfahren in verschiedenen Teilbereichen der stereotaktischen Neurochirurgie nachgewiesen werden, wie beispielsweise bei der Gewinnung von Biopsien,<sup>2,3</sup> in der funktionellen Neurochirurgie bei der Implantation von Elektroden zur Deep Brain Stimulation<sup>4-6</sup> sowie auch bei der Stereoelektroenzephalographie.<sup>7-9</sup> Die Erfolgsraten in Bezug auf das diagnostische, bzw. therapeutische Outcome liegen dabei wie bei Hall et al. bei über 90%,<sup>2</sup> gleichzeitig liegen die Morbiditätsraten im niedrigen einstelligen Bereich.<sup>2,4,5</sup> Die Genauigkeit liegt für rahmenbasierte Verfahren bei der Elektrodenimplantation beispielsweise bei 2,69 mm (Cardinale et al.<sup>9</sup>) oder 2,93 mm (van der Loo et al.<sup>8</sup>). Es wurden verschiedene Arbeiten über die

Anwendungsgenauigkeit der ROSA publiziert. Teils erhielten die Patienten in diesen Studien präoperativ eine MRT, welche mit einer CT des Stereotaxierahmens referenziert wurde, mit Genauigkeiten zwischen 1,77 mm und 2,3 mm.<sup>9,10</sup> In jüngerer Vergangenheit wurden ebenfalls rahmenlose Verfahren erprobt, so beispielsweise die Referenzierung anhand von so genannten bone fiducials<sup>11,12</sup> oder mittels Oberflächenerkennung.<sup>10,13-16</sup> Dabei werden Abweichungen zum Zielpunkt von 0,88 mm (Liu et al.<sup>16</sup>) bis 4 mm (Brandmeir et al.<sup>12</sup>) berichtet. Am Rande einer retrospektiven klinischen Studie von LeFranc et al. konnte die Leistung der ROSA ebenfalls kurz am Phantom skizziert werden, bei Genauigkeiten im Submillimeterbereich.<sup>17</sup>

### 2.3 Zielsetzung

Diese Arbeit strebt eine umfassende Genauigkeitsanalyse an, welche mechanische Genauigkeit und Anwendungsgenauigkeit jeweils unter Variation der dem System durch den Chirurgen verfügbar gemachten Informationen erfassen soll. Dies soll durch einen dualen Ansatz erreicht werden, der die jeweiligen Vorteile einer experimentellen Herangehensweise und denen einer klinischen Studie vereint. Durch die Beobachtung unter den kontrollierten Bedingungen eines Experiments soll eine möglichst verlässliche Aussage über die mechanische Genauigkeit und den Einfluss der zur Planung verwendeten Bildgebung getroffen werden können. Dabei wurden durch den Roboter Vektoren mit Zielpunkten in einem stereotaxierahmenfixierten Phantom genutzt. Der Abstand der dabei verwendeten Nadel zum Zielpunkt wurde über Röntgenbilder erfasst (stereotaktische Röntgenanlage oder C-Bogen). Der Roboter nutzt eine Computertomographie des Phantoms im Stereotaxierahmen, um die Durchführung seiner Bewegungen zu berechnen. Um den Einfluss verschiedener Schichtdicken und CT-Protokolle auf die Genauigkeit zu beobachten, wurde der Versuch nach dem jeweiligen Standard der Neuroradiologen der Universitätsklinik Köln und der Universitätsklinik Frankfurt durchgeführt: Zum einem an der Uniklinik Köln mit einer Schichtdicke von 0,67 mm und zum anderen an der Uniklinik Frankfurt mit einer Schichtdicke von 0,8 mm. Zusätzlich wurde an der Uniklinik Frankfurt eine Versuchsreihe mit einer Schichtdicke von 0,8 mm im *low-dose*-Protokoll durchgeführt. Die retrospektive

Analyse klinischer Daten soll wiederum eine Auskunft über die Anwendungsgenauigkeit des Systems im Allgemeinen und unter Variation dreier verfügbarer Referenzierungstechniken geben. Es wurden die Daten von 19 Patienten mit insgesamt 171 implantierten SEEG-Elektroden auf Genauigkeit und Komplikationen untersucht. Es werden drei Gruppen nach ihrem Referenzierungsverfahren unterschieden: die CT-gestützte Rahmen-Referenzierung, die CT-gestützte Laser-Referenzierung und die MRT-gestützte Laser-Referenzierung. Die dazu verwendeten Stereoelektroenzephalographien eignen sich aufgrund der Tatsache, dass - in der postoperativen Bildgebung gut referenzierbare und in der Lokalisation hochvariable - Elektroden implantiert werden, besonders gut zur Beantwortung dieser Fragestellung. Da die Genauigkeit, insbesondere im klinischen Kontext, viele verschiedene Störgrößen hat, soll zum besseren Verständnis der Messwerte auch im entsprechenden Rahmen auf weitere Einflussvariablen eingegangen werden. So kann abschließend eine Einschätzung über die Anwendbarkeit und die Einschränkungen des ROSA-Systems für den Chirurgen getroffen werden.

### 3 Material & Methoden

#### 3.1 Experimentelle Phantomstudie

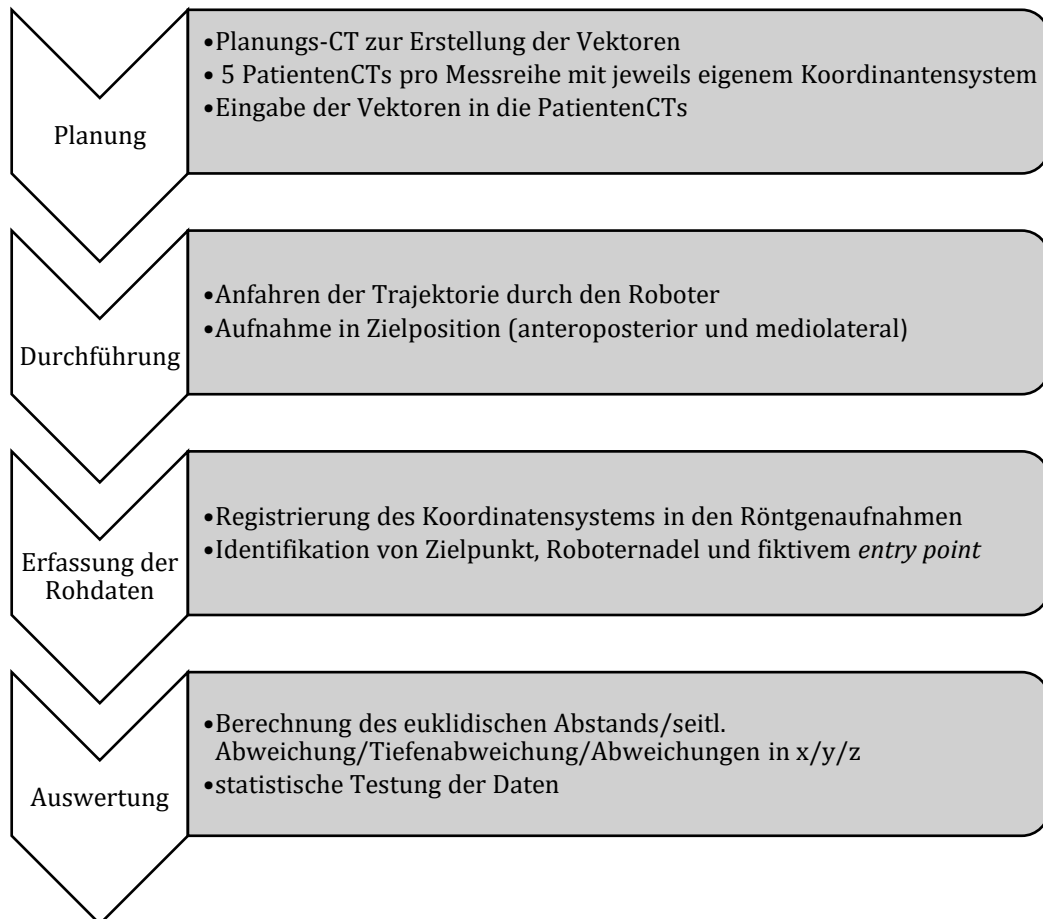


Abb. 2: Überblick über den Ablauf des experimentellen Teils.

### 3.1.1 Das Phantom

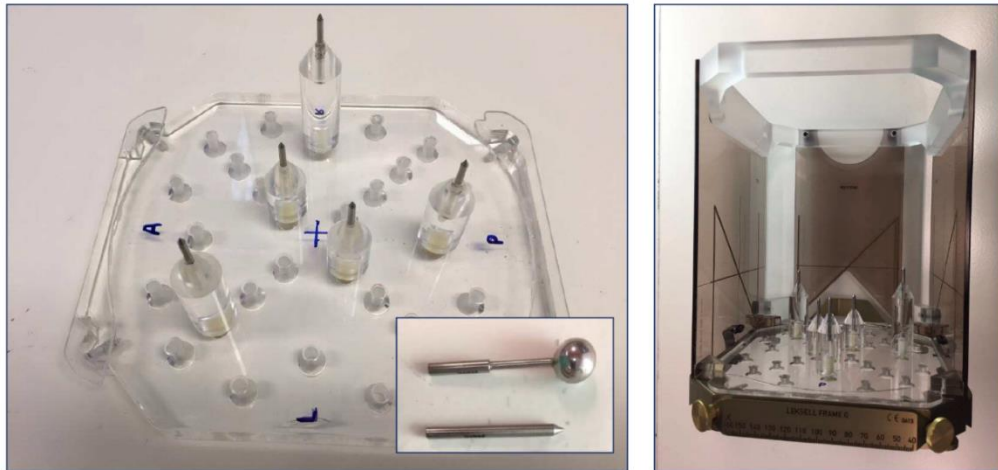


Abb. 3: links: Phantom mit inserierten Metallspitzen (kleines Bild: Vergleich Metallkugeln/-spitzen), rechts: Phantom im Leksell-Rahmen mit Lokalisationsplatten

Das verwendete Phantom (Abb. 3) ist ein speziell angefertigtes Kunststoffmodell aus Acrylglas, das sich in einen neurochirurgischen Stereotaxierahmen einspannen lässt und über die Möglichkeit der Anbringung von Metallstäben an verschiedenen Punkten in der Transversalebene verfügt. Über unterschiedlich hohe Kunststoffhalterungen wird die Position der Metallstäbe in der Z-Achse variiert. Es können sowohl Metallstäbe mit Kugeln als auch mit Spitzen in die Kunststoffhalterung eingebracht werden, wobei die Kugeln zur Identifikation der Zielpunkte in der Computertomographie genutzt werden, während die Spitzen zur möglichst präzisen Abstandsmessung herangezogen werden. So werden fünf Punkte im Modell festgelegt, die in den folgenden Experimenten immer wiederkehrend als Zielpunkte jeweils zweier Vektoren verwendet werden (s.a. Abb. 4, S. 13 und „Planung der Vektoren“).

### 3.1.2 Der Leksell-Rahmen

Die Lokalisation der Zielpunkte und der Roboternadel erfolgt über ein kartesisches Koordinatensystem, das mithilfe eines Stereotaxierahmens der Firma Leksell (Abb. 1 (rechts), Modell, Elekta, Stockholm, Schweden) erstellt wird. Das Koordinatensystem wird in der Planungs-Software des ROSA-Systems über an dem Rahmen befestigten Lokalisationsplatten (Abb. 1, rechts) auf den Computertomographien oder den konventionellen Röntgenaufnahmen referenziert.

### 3.1.3 Der Roboter



Abb. 4: ROSA-Roboter mit Steuerungseinheit und hydraulischem Arm  
(Bildnachweis: Zimmer Biomet Robotics, Montpellier, Frankreich)

Der ROSA-Roboter der Firma Zimmer Biomet (Montpellier, Frankreich, Abb. 4) besteht aus einer Steuerungseinheit und einem hydraulischen Arm mit sechs Freiheitsgraden, dessen *tool center point* der Anbringung und Positionierung der chirurgischen Instrumente dient. Im Rahmen des Experiments wird neben dem Kalibrierungsinstrument eine 214 mm lange Nadel zur Abstandsmessung genutzt. Die Planung der Vektoren erfolgt in der separaten Software, deren Daten in die Steuerungseinheit eingespeist werden können. Über die Steuerungseinheit werden die Bewegungen initiiert, bei Hindernissen oder Ausschöpfung einer der Achsen kann der Arm über den Endeffektor manuell in eine andere Position gebracht werden, um anschließend die Bewegung entlang der Trajektorie zu Ende zu führen. Über eine Halterung kann ein stereotaktischer Rahmen befestigt werden.

### 3.1.4 Bildgebung

	UKK-ND	KGU-ND	KGU-LD
Planung	0,67 mm Schichtdicke	0,8 mm Schichtdicke	0,8 mm Schichtdicke, <i>low dose</i> Protokoll
Auswertung	Stereotaktische Röntgenanlage	C-Arm-Fluoroskopie	C-Arm-Fluoroskopie

Tab. 1: Kenndaten der zur Planung und Auswertung genutzten Bildgebungsverfahren in den jeweiligen Messreihen

In der Messreihe UKK-ND (am Uniklinik Köln, in *normal dose*) wird die Planung der Vektoren (s.u.) in einer Computertomographie (Philips iCT 256, Philips, Best,

Niederlande) nach dem Patienten-Protokoll der Neurochirurgie des Uniklinikums Köln durchgeführt, die Schichtdicke beträgt dabei 0,67 mm (Pixelgröße: 0,63 mm, Matrix: 512x512). Bei den Messreihen KGU-ND (am Klinikum der Goethe Universität, in *normal dose*) und KGU-LD (am Klinikum der Goethe Universität, in *low dose*) wird zur Planung der Vektoren ein Computertomograph (Philips CT Ingenuity, Philips, Best, Niederlande) genutzt, welcher in der Messreihe KGU-ND auf 0,8 mm Schichtdicke und das hauseigene Stereotaxie-Protokoll eingestellt wird. Um die Strahlenbelastung weiter zu reduzieren, wird in der Messreihe KGU-LD bei einer Schichtdicke von 0,8 mm das *low-dose*-Programm angewendet. Zur Auswertung wird bei Lage der Roboternadel in Endposition der Trajektorie jeweils ein Bild in der anteroposterioren und in der seitlichen Ebene gemacht; anhand dieses Bildpaares wird das Koordinatensystem des Leksell-Rahmens registriert, um eine dreidimensionale Abbildung des Versuchsaufbaus zu rekonstruieren und die Abstände berechnen zu können. Während in UKK-ND auf eine stereotaktische Röntgenanlage (Brandis Medizintechnik GmbH, Weinheim, Deutschland) zurückgegriffen wird, findet in den Messreihen KGU-ND und KGU LD ein C-Bogen-Fluoroskop (xModell, Ziehm imaging, Nürnberg, Deutschland) Anwendung.

### 3.1.5 Planung der Vektoren

Es wird zunächst eine Computertomographie des in den Leksell-Rahmen eingespannten Phantoms erstellt und das Koordinatensystem des Leksell-Rahmens auf die Computertomographie appliziert. Es werden die Koordinaten der fünf Zielpunkte bestimmt. Dies erfolgte manuell durch die Identifizierung der Mitte der im Phantom angebrachten Kugeln. Da die Referenzobjekte mit den Nadelspitzen 0,5 mm länger sind als die Zentren der kugelförmigen Lokalisationsobjekte, wird in der Z-Koordinate entsprechend 0,5mm addiert. Anschließend werden Vektoren erstellt, indem pro Zielpunkt zwei Ursprungspunkte festgelegt werden, sodass insgesamt 10 verschiedene Trajektorien (s.a. Abb. 4) definiert werden. Um die Aberrationen zu simulieren, die beim Einspannen eines realen Patienten in den Leksell-Rahmen entstehen können, werden die Messreihen in jeweils fünf fiktive Patienten unterteilt, die jeweils eine Wiederholung des Versuchsdurchlaufs

darstellen. Für jeden dieser Patienten wird eine CT erstellt, dazwischen wird das Phantom aus- und eingespannt, sodass die Zielpunkte in jedem CT-eigenem

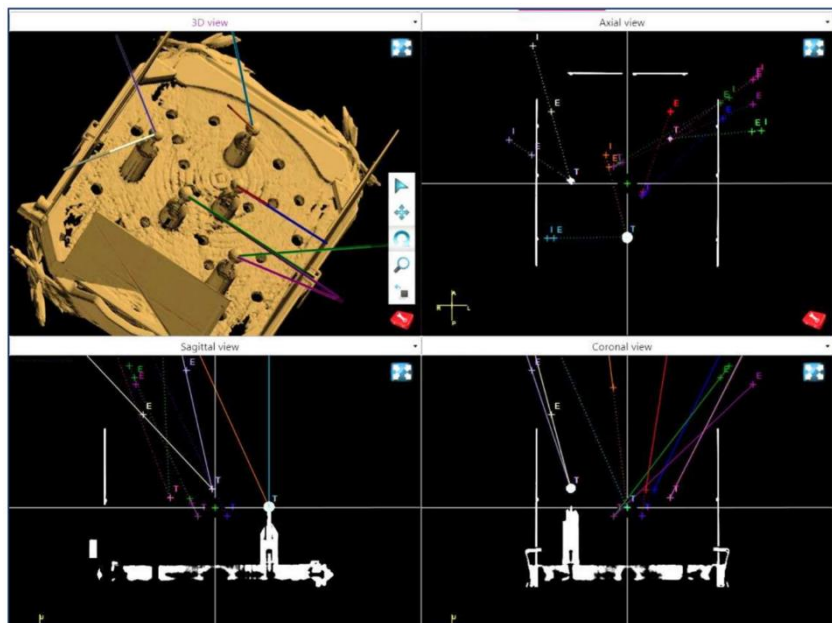


Abb. 5: Ausschnitt aus der Planungssoftware (Darstellung des Phantoms im CT, mit den Trajektorien farbig hineinprojiziert). E ist der jeweilige Ursprung der Trajektorie, T der Zielpunkt Anmerkung: Das Bild oben links ist sich als gespiegelt vorzustellen.

Koordinatensystem an dieses durch erneute visuelle Bestimmung adjustiert werden muss, während die *entry points* aus der ersten CT übernommen werden können, da die durch das Ein- und Ausspannen entstandenen minimalen Abweichungen den Verlauf der Trajektorie nicht merklich ändern. Bei Erstellung der Koordinatensysteme ermittelt die Software die Abweichung zum Standardkoordinatensystem des Leksell-Rahmens. Nur wenn das Koordinatensystem ausreichend genau appliziert ist, wird es verwendet. Die Planung und Anlage der Vektoren erfolgt über die Planungssoftware der ROSA, Abbildung 5 stellt einen Ausschnitt aus dieser dar.



### 3.1.6 Versuchsablauf

Zu Beginn des Versuchs wird der Leksell-Rahmen an der vorgesehenen Halterung am Roboter befestigt und das Phantom eingespannt. Zur Orientierung des Roboters im Raum werden durch den Roboter Punkte registriert und mit dem Koordinatensystem des Leksell-Rahmens abgeglichen. Dazu werden an den Leksell-Rahmen drei Metallplatten angebracht, die jeweils drei Registrierungspunkte aufweisen. Das an den *tool center point* angebrachte Kalibrierungsinstrument wird nun semimanuell an jeden dieser Registrierungspunkte herangeführt (vgl. auch Abb 10, Bild E und F, S. 24, Material und Methoden klinisch). Die Abweichung beim Abgleichen der registrierten Koordinaten zum Koordinatensystem wird als Registrierungsfehler angegeben und muss von der Software stets als ausreichend evaluiert werden. Nach Austausch der Registrierungsplatten mit den Röntgenlokalisationsplatten werden die zehn Trajektorien durch den Roboter angefahren. Dazu wird die Bewegung über die Steuereinheit initiiert und anschließend die Nadel in den Instrumentenhalter eingeführt. Nach Erreichen der Endposition wird jeweils ein Röntgenbild in AP-Richtung und von lateral gemacht. Bevor der Roboter eine neue Trajektorie anfährt, wird der hydraulische Arm in die Ausgangsposition zurückgeführt. Bei jedem der Patienten 1 bis 5 wird der gesamte obig beschriebene Vorgang wiederholt. Zwischen den Patienten wird der Rahmen einmal aus der Halterung genommen. Bei Akquisition der Auswertungsbilder in den Messreihen 2 und 3 muss der C-Bogen zwischen jedem Bild um  $90^\circ$  rotiert werden.

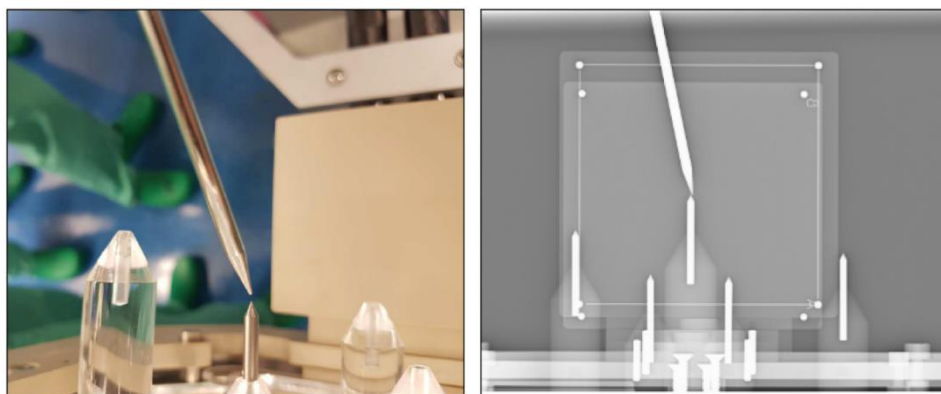


Abb. 6: Fotografie (links) und Röntgenaufnahme (rechts) der Nadel in Endposition. Es sind ebenfalls die Punkte der Lokalisationsplatten zu sehen, anhand derer das Koordinatensystem registriert wird

### 3.1.7 Auswertung und Erfassung der Rohdaten

Die im Verlauf der Versuchsvorgänge gewonnenen Röntgenbilder werden mit einem Koordinatensystem versehen, dass analog zum Koordinatensystem der

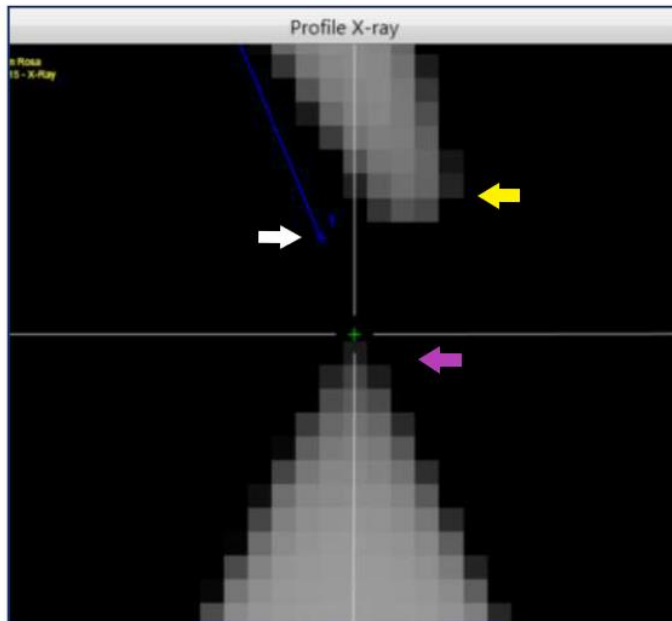


Abb. 7: Ausschnitt aus einer Röntgenaufnahme zur Bestimmung der Zielpunkte. Der weiße Pfeil weist auf den in das Röntgenbild projizierten, geplanten Zielpunkt. Der gelbe Pfeil weist auf die Roboternadel. Der Pfeil in Magenta weist auf die Spitze der Phantomnadel („tatsächlicher Zielpunkt“). Das grüne Kreuz ist der Cursor in der ROSA-Software.

Computertomographien anhand der Lokalisationsplatten des Leksell-Rahmens erstellt wird. Die dabei erfassten Ungenauigkeiten werden ebenfalls von der Software stets als *ausreichend* evaluiert. Da es sich bei der UKK-ND um eine stereotaktische Röntgenanlage handelt, kann das für das erste Bildpaar ermittelte Koordinatensystem auf die Bildpaare der übrigen Trajektorien des selben Patienten übertragen werden, während in Frankfurt durch die Umstellung des C-Bogens von der AP- in die Lat-Position ein gleicher Einfallswinkel der Röntgenstrahlen nicht immer gewährleistet werden kann und das Koordinatensystem daher für jedes Bildpaar gesondert angelegt wird. Nun wird in der Planungssoftware unter Ausblendung der geplanten Trajektorie die Koordinaten der Endpunkte visuell bestimmt. Zur Auswertung werden verschiedene Punkte im Röntgenbild bestimmt. Die Berechnung des euklidischen Abstands erfolgt über die Koordinaten der Phantomnadelspitze und der Roboternadelspitze (s. Abb. 7, gelber und magentafarbener Pfeil). Um die Art der Abweichung, z.B. deren Richtung, tiefer zu

analysieren, wird der Vektor der Nadel bestimmt. Dazu wird ein Punkt auf der konzentrischen Mitte der Nadel, in deren hinterem Drittel, als Vektorursprung definiert. Wegen der Bildgröße kann der geplante Eintrittspunkt nicht abgebildet und daher auch kein euklidischer Abstand der Eintrittspunkte berechnet werden. Neben dem euklidischen Abstand wurden weiterhin die seitliche Abweichung, die Tiefenabweichung sowie die jeweiligen Abweichungen in den drei Ebenen des Raums getrennt berechnet. Da jeder Bildgebungsmethode ein gewisser Abbildungsfehler inhärent ist und bei der Erstellung jedes Koordinatensystems Abweichungen entstehen, sind die Koordinaten des Zielpunktes in der Computertomographie und im Auswertungsrontgenbild nicht kongruent, wie sich in Abb. 7, bei der Projektion der Planungskordinaten (weißer Pfeil) in das Röntgenbild, erkennen lässt. Der euklidische Abstand dieser Koordinaten wird ebenfalls ausgewertet, um nähere Informationen über diese methodische Ungenauigkeit zu erhalten. Sie wird in dieser Arbeit als Röntgengenauigkeit bezeichnet. Die durch die Computertomographien entstandenen Strahlungsbelastungen werden von den Tomographen als Dosis-Längenprodukt und CTDI (*computed tomography dose index*) ausgegeben.  $CTDI_{vol}$ : Der *computed tomography dose index* ist eine Maßzahl für die Strahlungsintensität bezogen auf ein Volumen. Sie wird in der Regel vom Hersteller anhand eines Phantoms bestimmt. Bei kleineren strahlenexponierten Volumina resultiert eine höhere Organdosis als in größeren Volumina, da die Röntgenstrahlen weniger abgeschwächt werden.

### 3.1.8 Zielgrößen

Zur Interpretation der Ergebnisse ist es notwendig, die Begriffe, welche im Zusammenhang mit der Beschreibung der Genauigkeit verwendet werden, voneinander abzugrenzen. Es kann hierbei insbesondere zwischen Absolutgenauigkeit und Präzision unterschieden werden. Die Absolutgenauigkeit oder Richtigkeit beschreibt die Differenz zwischen tatsächlicher und geplanter Position bzw. Bahn. Die Präzision, oft fälschlicherweise synonym für die Absolutgenauigkeit verwendet, beschreibt dagegen die Streuung dieser Genauigkeit und kann daher auch als Wiederholgenauigkeit bezeichnet werden.

### 3.1.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte unter enger Rücksprache und mit freundlicher Unterstützung von Frau Prof. Dr. Eva Herrmann, Direktorin des Instituts für Biostatistik und mathematische Modellierung am Fachbereich 16 der Goethe-Universität. Es wurde das BiAS-Programm des Fachbereichs verwendet<sup>18</sup>. Es sollen nun die jeweiligen Tests erläutert werden. Die Genauigkeit des Roboters, genauer der ermittelte euklidische Abstand der Roboternadel von der Phantomnadel, wird mittels Kolmogoroff-Smirnoff-Lilliefors-Tests (KSL-Test) auf eine Normalverteilung überprüft. Die Nullhypothese ist dabei, dass die getestete Stichprobe einer Normalverteilung folgt. Es wird ein Prüfwert, das Kolmogoroff-Smirnoff-Lilliefors Delta, ermittelt. Es wurden Grenzwerte berechnet, innerhalb derer, unter entsprechender Irrtumswahrscheinlichkeit (hier immer bei einem alpha-Signifikanzniveau von 0,05) eine Normalverteilung nicht abgelehnt werden darf. Das BiAS-Programm bezieht diese Grenzwerte aus einer Publikation von Lilliefors<sup>19</sup>. Der KSL-Test wurde ausgewählt, da er sich gut für kleinere Stichproben eignet. Die Testung auf Normalverteilung wird vorgenommen, um die Struktur der Daten zu veranschaulichen. Der Kruskal-Wallis-Test ist ein nicht-parametrischer Test, der dem Vergleich mehrerer Stichproben dient, indem Rangsummen gebildet werden. Die Nullhypothese lautet dabei, dass sich die Stichproben nicht unterscheiden. Auch hier ergibt sich eine Prüfgröße, die Prüfgröße H. Es sind für das entsprechende Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  Grenzwerte bekannt, unter denen eine Gleichheit der Stichproben zueinander nicht abgelehnt werden kann. Der Kruskal-Wallis-Test kann als Ausgangspunkt für weitere, speziellere vergleichende Tests genutzt werden. Post-hoc wird ein paarweiser Vergleich der Stichproben nach Dunn genutzt<sup>20</sup>, um die Robotergenauigkeit in den verschiedenen Messreihen zu vergleichen; der Test nutzt Rangsummen. Die Fehlerakkumulation, die beim multiplen Testen entstehen kann, wird nach Bonferroni-Holm korrigiert<sup>21</sup>. Die Röntgengenauigkeit wurde analog zur Robotergenauigkeit auf eine Normalverteilung geprüft und anschließend ebenfalls mittels Kruskal-Wallis-Tests auf Gleichheit getestet. Ein anschaulicher und klinisch relevanter möglicher Einflussfaktor auf die Genauigkeit des ROSA-Roboters könnte die Konfiguration der Trajektorie sein. Da sich die Konfigurationsqualitäten der Trajektorie in diesem Experiment hauptsächlich auf deren Ausrichtung im

dreidimensionalen Raum beschränken, soll beispielhaft ein möglicherweise unterschiedliches Abschneiden zweier Trajektorienrichtungen überprüft werden. Die Trajektorien wurden in die Gruppen von links kommend und von rechts kommend unterteilt. Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test ist ein nicht-parametrischer Test, welcher über die Bildung von Rangsummen zeigen kann, ob zwei Verteilungen (von rechts/von links) übereinstimmen. Auch hier existiert eine Prüfgröße mit entsprechenden Grenzwerten an bestimmten  $\alpha$ -Signifikanzniveaus. Durch Stratifikation der Gesamtheit der Daten kann der van-Elteren-Test eine Aussage über diese Fragestellung auch über alle Messreihen hinweg treffen. So kann eine Aussage darüber getroffen werden, ob die Richtung der Trajektorie über alle Messreihen hinweg einen Einfluss auf die Genauigkeit hat.

### 3.1.10 Graphische Darstellung der Ergebnisse

Für die Darstellung der Ergebnisse wurden Boxplotgrafiken gewählt, die mithilfe der Free Statistics Software erstellt wurden<sup>22</sup>. Die folgende Definition gilt für alle in dieser Arbeit verwendeten Boxplotgrafiken. Es werden die Boxes durch das zweite und dritte Quartil definiert. Der Median wird durch den Querbalken wiedergegeben, die 95%-Konfidenzintervalle desselben werden durch die Einkerbungen (*notches*) markiert. Die Länge der Whisker wird durch den maximalen, bzw. minimalen Wert innerhalb des 1,5-Fachen des Interquartilsabstands bestimmt. Bei Maximal- und Minimalwerten außerhalb des 1,5-Fachen des Interquartilsabstands werden diese als einzelne Punkte dargestellt.

## 3.2 Auswertung von operativen Ergebnissen des ROSA-Roboters

In der vorliegenden Studie sollte die Genauigkeit des ROSA-Roboters bei der Implantation von sEEG-Elektroden ermittelt sowie im Hinblick auf die verwendete Referenzierungsmethode verglichen werden. Patienten, für die eine Stereoelektroenzephalographie infrage kommt, haben eine therapierefraktäre Epilepsie, bei der die Aussicht auf Reserzierbarkeit eines als Anfallsursprung verdächtigen Hirnareals gegeben ist, um eine Anfallsreduktion zu erreichen. Dabei werden dem Patienten mehrere intrazerebrale Elektroden implantiert, um in einer

anschließenden Monitoringphase ein EEG mit besonderer räumlicher Auflösung aufzuzeichnen. Es wurden die Daten von 19 Patienten, denen insgesamt 171 Elektroden implantiert wurden, analysiert. Dabei können drei verschiedene Gruppen zusammengefasst werden, die sich insbesondere in der verwendeten Referenzierungsmethode unterscheiden. So wurde bei 9 Patienten mit insgesamt 62 implantierten Elektroden eine MRT-basierte Laser-Referenzierung (MRT-Laser), bei 7 Patienten mit insgesamt 60 implantierten Elektroden eine CT-basierte Laser-Referenzierung (CT-Laser) und bei 4 Patienten mit insgesamt 49 Elektroden eine CT-basierte Stereotaxierahmen-Referenzierung (CT-Leksell) durchgeführt. Weitere Kriterien, die analysiert werden sollten, waren der Einfluss der Elektrodenlänge und -lokalisierung auf die Genauigkeit, die Komplikationsrate sowie der Zeitaufwand für Planung und Implantation.

### 3.2.1 Patienten

	CT-Leksell	CT-Laser	MRT- Laser	Gesamt
n(Elektroden)	49	60	62	171
Ø-Alter (Jahre)	13,25 Jahre (8-20)	32 (21-43)	32,4 (24-46)	28,2 (8-46)
Geschlechterverhältnis (m:w)	1:1	0,75:1	1:1	0,9:1
Ø-Erkrankungsdauer (Jahre)	12,25 Jahre (7-18)	16 Jahre (8-25)	15,9 Jahre (7-28)	15,1 (7-28)
Ø-Anzahl Medikamente	11,5 (5-17)	5 (3-8)	6 (2-11)	6,8 (2-11)

Tab. 2: Merkmale der Patientengruppen. In Klammern sind die jeweiligen Minima, bzw. Maxima deklariert.

Die vorliegende Studie basiert auf der retrospektiven Analyse der Daten von 19 Patienten, die in den Jahren 2012 bis 2018 in den Epilepsiezentren der Universitätsklinik Frankfurt und der Schön Klinik Vogtareuth behandelt wurden. Bei den hier eingeschlossenen Patienten bestand eine nach ILAE<sup>23-25</sup> (International League against Epilepsy) definierte, therapierefraktäre Epilepsie mit Resistenz auf durchschnittlich 6 Medikamente und einer mittleren Erkrankungsdauer von 15,1 Jahren. Bei allen Patienten konnte eine pathomorphologische Anomalität im MRT ausgemacht werden. Keiner der Patienten erhielt zuvor einen operativen Therapieversuch, eine Indikation zur Implantation einer Kortikoenzephalographie

bestand ebenfalls bei keinem Patienten. Die Patientengruppen glichen sich in den genannten Merkmalen, lediglich in CT-Leksell befanden sich hauptsächlich Kinder und Jugendliche (Alter zwischen 8 und 20 Jahren). Das Behandlungsschema nach Gruppe ist in Abbildung 8 zu finden. Der Entschluss zur Analyse dieser Daten wurde nach Durchführung der Operationen gefasst, sodass die Auswahl des Behandlungsverfahrens unabhängig von dieser Studie erfolgte. Das Geschlechterverhältnis war in allen Gruppen weitgehend ausgeglichen (s. Tabelle 2).

### 3.2.2 Präoperative Vorbereitungen

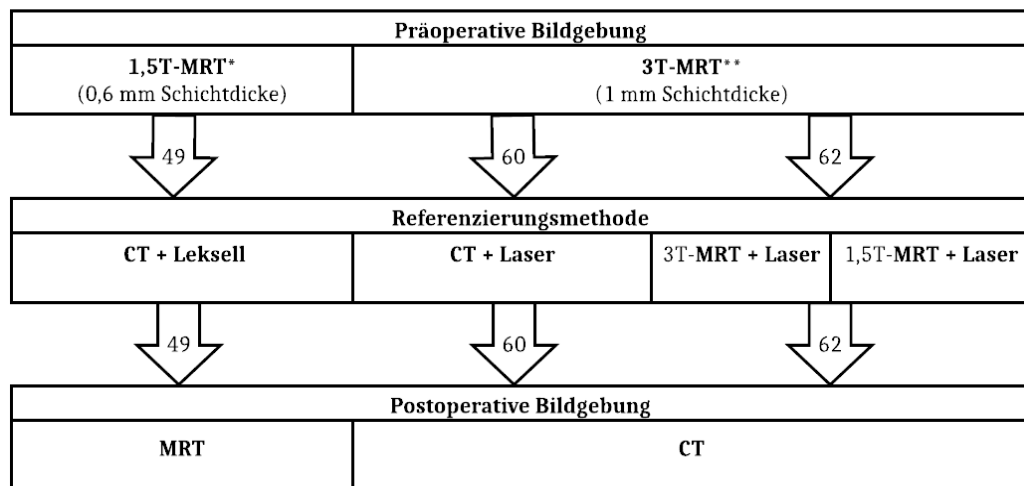


Abb. 2: Schematische Darstellung der Patientengruppen

\*am Schön-Klinikum Vogtareuth: 1,5 Tesla, 0,6 mm Schichtdicke, Siemens Magnetom Symphony, Erlangen, Deutschland, in T1-Gewichtung mit Kontrastmittel (Qxx oder xx Kontrastmittel) und T2-Gewichtung (Qxspace image)

\*\*am Universitätsklinikum Frankfurt: 3 Tesla, 1 mm Schichtdicke, Siemens Magnetom Skyra, Erlangen, Deutschland; in T1-Gewichtung mit Kontrastmittel (Gadolinium) und T2-Gewichtung (Frankfurt: Qxxx)

Im Rahmen der präoperativen Evaluation wurde bei allen Patienten ein konventionelles Video-EEG-Monitoring durchgeführt<sup>26,27</sup>. Nach Indikationsstellung durch die Epilepsiekonferenz wurden die weitere präoperativen Vorbereitungen des Patienten eingeleitet. Dazu gehörte eine Magnetresonanztomographie in T1-Wichtung mit Kontrastmittel und in T2-Wichtung. Eine zusätzliche Angiographie wurde nicht durchgeführt. Die Spezifikationen der Magnetresonanztomographen sind unter der Abbildung 8 aufgeführt. Nach Import in die Robotic surgery assistant

software wurde anhand dieser Bildgebung die Trajektorienplanung vorgenommen. Dies erfolgte in Zusammenarbeit eines Facharztes für Neurochirurgie mit einem Neurologie-, bzw. Pädiatriefacharzt mit Weiterbildung in der Epilepsieversorgung. Zwischen der präoperativen Bildgebung und der Implantation vergingen im Schnitt 3,5 Tage mit Ausnahme eines Patienten (1 Jahr).

### 3.2.3 Referenzierungsprozess

In der vorliegenden Studie wurden verschiedene Referenzierungsmethoden verglichen, deren technischer Ablauf im Folgenden beschrieben werden soll. Die Orientierung des Roboters kann einerseits auf Basis eines rahmenbasierten Koordinatensystems erfolgen, andererseits über die Registrierung der Hautoberfläche mittels Laser. Zur rahmengestützten Referenzierung wird ein Koordinatensystem, welches sich auf das des Rahmens bezieht, auf eine Computertomographie appliziert. Hierbei wird der Patient in Allgemeinnarkose in den Leksell-Rahmen (Elekta, Stockholm, Schweden) eingespannt und anschließend eine Computertomographie erstellt, auf der röntgendichte Registrierungspunkte in an den Rahmen befestigten Lokalisatorplatten identifiziert werden. Die Computertomographie wird mit dem präoperativ erstelltem MR-Bild fusioniert, sodass für den Operateur alle Gewebearten in optimaler Qualität abgebildet werden bei gleichzeitiger Implementation eines Koordinatensystems. Der Roboter wird nun mit dem Leksell-Rahmen konnektiert und registriert Punkte auf den am Rahmen angebrachten Registrierungsplatten (Abb. 10, Bilder E und F, S. 24). Bei der lasergestützten Methode erfolgt die Referenzierung über einen Scan der Patientenhautoberfläche. Unter Berechnung der Entfernung der Lichtquelle zum Patienten wird die Oberfläche mit der aus der präoperativen Bildgebung rekonstruierten Hautoberfläche abgeglichen. Bei Patienten, bei denen dies auf Basis der präoperativ erstellten Computertomographie (1,25 mm Schichtdicke, Philips CT Ingenuity, Best, Niederlande) durchgeführt wurde, wurde der Patient hierbei in eine Mayfieldhalterung (DORO, Pro Med, Freiburg, Deutschland) eingespannt.



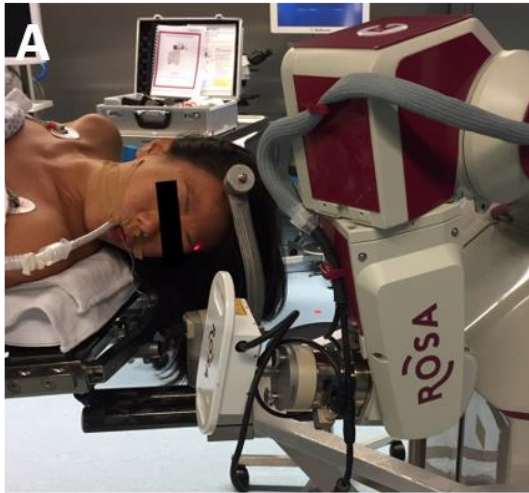


Abb. 3: Lasergestützte Referenzierung.

A: Laserscan der Gesichtsoberfläche. Der Laser ist als roter Punkt sichtbar.

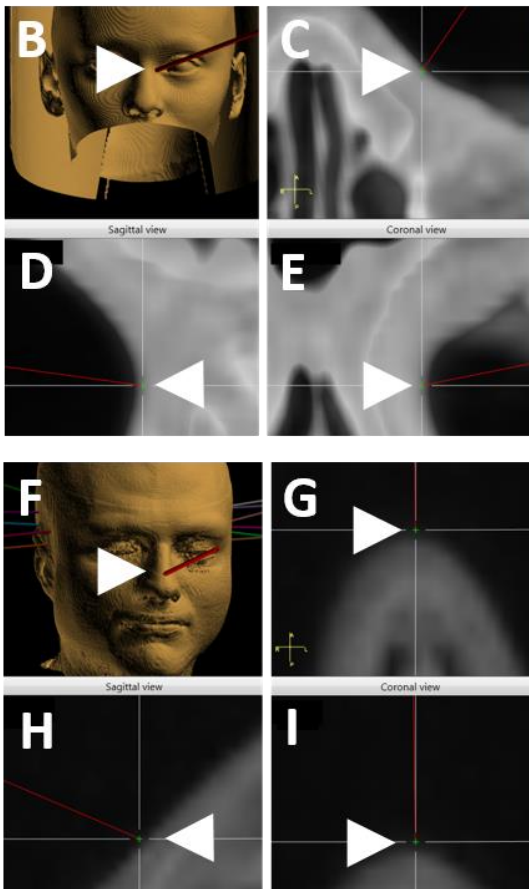
B: Position des Laserstrahls während der Oberflächenregistrierung auf der 3D-Rekonstruktion des Planungs-CTs (CT-Laser-Referenzierung)

C, D, E: Position des Lasers bei CT-Laser-Referenzierung im CT in axialer (C), sagittaler (D) und coronarer (E) Ebene (Vergleich auch G, H, I)

F: Position des Laserstrahls während der Oberflächenregistrierung auf der 3D-Rekonstruktion des Planungs-MRTs (3T-MRT-Laser-Referenzierung).

G, H, I: Position des Lasers bei MRT-Laser-Referenzierung im MRT in axialer (G), sagittaler (H) und coronarer (I) Ebene

Bildnachweis: Gallenmueller A, Cattani A, Wobbecke T, et al. Electrode placement accuracy in robot assisted epilepsy surgery: A comparison of different referencing techniques including frame based CT versus facial laser scan based on CT or MR imaging<sup>10</sup>



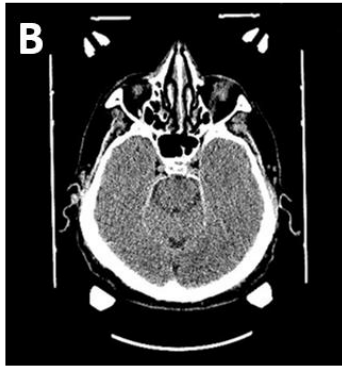
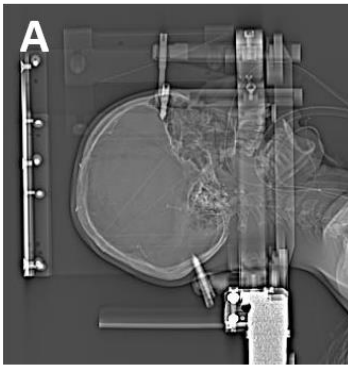
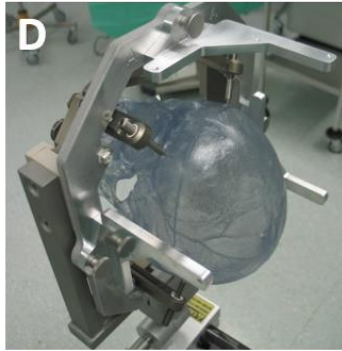
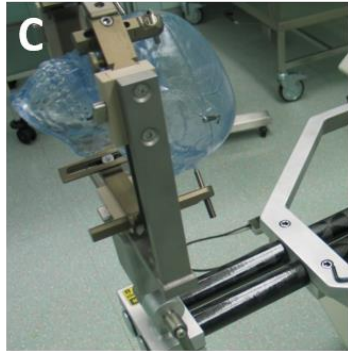


Abb. 4: Rahmengestützte Computertomographie-Referenzierung.

A: Übersichtsbild der Dünnschicht-CT eines im Leksell-Rahmen fixierten Patienten

B: Einzelne axiale Schicht aus der CT aus Bild A

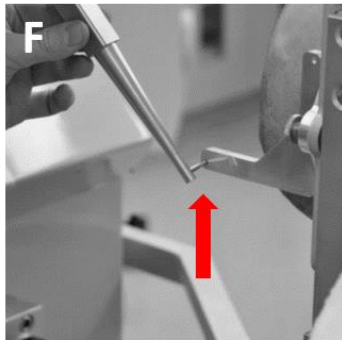
C, D: Demonstration der Kopffixierung im Leksell-Rahmen anhand eines Phantoms



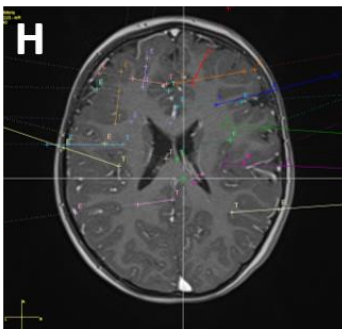
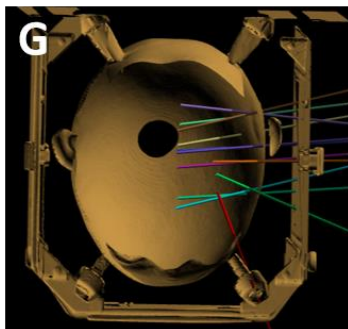
E,F: Registrierung der Registrierungspunkte (rote Pfeile, E) durch das Kalibrierungsinstrument (F) des Roboters

G: 3D-Rekonstruktion der CT

H: Fusion der Planungsbilder (CT+1,5T-MRT)



Bildnachweis: Gallenmueller A, Cattani A, Woebbecke T, et al. Electrode placement accuracy in robot assisted epilepsy surgery: A comparison of different referencing techniques including frame based CT versus facial laser scan based on CT or MR imaging<sup>10</sup>



### 3.2.4 Elektrodenimplantation

Nach Abschluss des Referenzierungsprozesses wurden die *entry points* mithilfe des Laserpointers identifiziert und markiert und die Haare in der näheren Umgebung rasiert. Die entsprechenden Stellen wurden desinfiziert und das Operationsgebiet steril abgedeckt. Anschließend wurden die jeweiligen *entry points* durch den ROSA-Roboter angefahren. Die Stichinzision der Haut wurde über den Instrumentenhalter des ROSA-Systems geführt. Es folgte die Bohrlochtrepanation mittels motorisiertem 2,1 mm Spiral-Bohrer (Salcman, Elekta, Stockholm, Schweden). Die Durchtrennung der Hirnhäute sowie der Kortexoberfläche wurde über monopolare Thermokoagulation (Force FX Electrosurgical Generator, Valleylab, Colorado, USA) erreicht. In das Trepanationsloch wurde ein Ankerbolzen (Ad-Tech Medical, Wisconsin, USA) eingeführt. Der Stichkanal der Elektrode wurde zunächst über das Einführen eines stumpfen Stiletts (0,85 mm Durchmesser) präpariert, um anschließend die Elektrode (1,1 mm Durchmesser, Spencer Probe Depth Electrodes, Ad-Tech Medical, Wisconsin, USA) zu platzieren. Die Elektrode wurde schließlich durch die zugehörige Schraube am Ankerbolzen fixiert.

### 3.2.5 Lagekontrolle mittels Computertomographie

Zum Ausschluss von Komplikationen erhielten die Patienten, deren Referenzierung lasergestützt gewesen war, nach Implantation eine CT. Jene Patienten, bei denen bei der Referenzierung auf einen Rahmen zurückgegriffen wurde, erhielten zur Vermeidung weiterer Strahlenbelastung eine 1,5T-MRT, welche mit der präoperativen Bildgebung fusioniert wurde. Es schloss sich die diagnostische Phase von 5-11 Tagen an. Die Dauer dieser Phase hing von der Anzahl der im Video-sEEG aufgezeichneten Anfälle und der damit verbundenen Komplettierung des Stimulationsprozesses ab. Auf Basis dessen wurde die Identifikation der epileptogenen Zone und die Bewertung der Resektabilität selbiger in einer interdisziplinären Fallkonferenz vorgenommen. Nach Abschluss der diagnostischen Phase wurden die Elektroden entfernt und der Patient entlassen.

### 3.2.6 Auswertung

Zu Beginn der Auswertung wurde die postoperative mit der präoperativen Bildgebung fusioniert, sodass in CT-Leksell ein 1,5T-MRT (0,6 mm Schichtdicke) mit einem 1,5T-MRT (0,6 mm Schichtdicke) fusioniert und in den anderen beiden Gruppen eine CT mit einem MRT. Auf die so fusionierten Bilder wurde ein Koordinatensystem gelegt, indem die Commissura anterior, die Commissura posterior sowie ein Punkt im Interhemisphärenspalt als Bezugspunkte gesetzt wurden. Die betreffenden Punkte zur Ermittlung der Genauigkeit wurden in der *robotic surgery planning Software* des ROSA-Systems (Zimmer Biomet Robotics, Montpellier, Frankreich) visuell bestimmt und die Koordinaten abgelesen. Um ein mögliches Bias der auswertenden Person so weit wie möglich zu minimieren, wurde die in das Bild projizierte geplante Trajektorie bei Bestimmung der jeweiligen Koordinaten ausgeblendet. Die im Folgenden erläuterten Begriffe beziehen sich auf Abstände, die bereits in anderen Studien<sup>9,12</sup> in diesem Bereich zur Auswertung herangezogen wurden und auch in der vorliegenden Studie als Vorbild dienen sollten. Der sogenannte *entry point error* (EPE) bezeichnet den euklidischen Abstand zwischen dem Eintrittspunkt der Elektrode in den Schädel und dem geplanten *entry point* und wird in der postoperativen Kontrollbildgebung identifiziert. Es wurde der innere Rand der Schädeldecke im Zentrum der Schraube als *entry point* der Elektrode festgelegt. Der geplante *entry point* wurde als der Schnittpunkt der in das Bild projizierten Trajektorie mit dem inneren Rand der Schädeldecke definiert. Der *target point error* (TPE) beschreibt dagegen den euklidischen Abstand zwischen dem Zielpunkt der geplanten Trajektorie und der Spitze der Elektrode. Da in dieser Studie der Fokus auf die Genauigkeit und Sicherheit des betrachteten Verfahrens liegt und nicht auf der Evaluation der Stereoelektroenzephalographie und ihres therapeutischen Erfolgs im Allgemeinen, limitiert sich der Zeitraum der Datenerhebung bis zur Erfassung operativer Komplikationen und nicht bis hin zur Bewertung des therapeutischen oder diagnostischen Outcomes der durchgeführten Prozedur. Die Dateneingabe und -analyse erfolgte über Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA). In der Datenanalyse wurden die ermittelten Abstände, ihre Lageparameter und das Konfidenzintervall des Mittelwerts/Medians zwischen den unterschiedlichen Referenzierungsmethoden verglichen. Des Weiteren wurden Zusammenhänge zwischen der Lokalisation der Elektrode in den jeweiligen

Hirnklappen und dem TPE und eine Korrelation des TPEs mit der Elektrodenlänge untersucht. Komplikationen wurden über Durchsicht der Patientenakte erfasst. Die statistische Analyse erfolgte mittels BiAS. Es wurden die Wertepopulationen der EPE und TPE aller Gruppen auf Normalverteilung mittels Kolmogoroff-Smirnoff-Lilliefors-Tests (KSL-Test) überprüft. Eine Testung mittels Kruskal-Wallis-Test sollte zeigen, ob sich die Ergebnisse unterscheiden. Der TPE wurde nach Spearman auf eine mögliche Korrelation mit der Elektrodenlänge getestet, der p-Wert wurde dabei über eine zweiseitige Edgeworth-Approximation ermittelt. Ein Zusammenhang der Verteilung der Lokalisationen in den jeweiligen Gruppen wurde mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test überprüft, die Ergebnisse wurden nach van-Elteren nach den einzelnen Gruppen stratifiziert.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Experimentelle Phantomstudie

#### 4.1.1 Roboter-Genauigkeit

Im folgenden Teil sollen die Parameter euklidischer Abstand, Tiefenabweichung, seitliche Abweichung sowie die Abweichungen in den einzelnen Ebenen in direkter Gegenüberstellung der drei Messreihen betrachtet werden. Abbildung 11 gibt einen schematischen Überblick der Übersetzung des Versuchsaufbaus in geometrische Variablen im Rahmen der Auswertung.

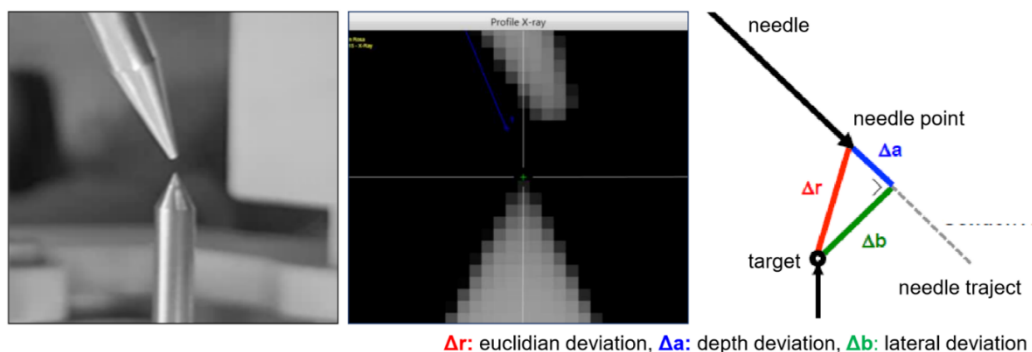


Abb. 5: Fotografie, Röntgenbild in der ROSA-Software und Schemazeichnung des Zielpunkts und der Referenzierungsnadel in Endposition

### 4.1.2 Euklidischer Abstand

Der euklidische Abstand  $\Delta r$  wird als ein Maß für die absolute Genauigkeit herangezogen. Er bezeichnet den Abstand zwischen den im Bildmaterial definierten Instrumenten- und Nadelspitzen:

$$\Delta r = \sqrt{(\Delta x^2 + \Delta y^2 + \Delta z^2)}$$

und wird üblicherweise als *target point error* (TPE) bezeichnet.

	UKK-ND	KGU-ND-0,8	KGU-LD
Stichprobengröße	50	50	50
Arithmetisches Mittel (mm)	0,53 ± 0,27	0,76 ± 0,23	0,76 ± 0,25
Median (mm)	0,48	0,74	0,72
95%-KI <sub>[Median]</sub> (mm)	0,41-0,55	0,66-0,82	0,66-0,78
Minimum (mm)	0,11	0,22	0,34
Maximum (mm)	1,34	1,29	1,69
n > 1 mm	n=4	n=5	n=4

Tab. 3: Ergebnisse des euklidischen Abstands des Roboters. (KI: Konfidenzintervall)

Während in der Messreihe UKK-ND ein arithmetischer Mittelwert von 0,53 mm ermittelt wurde, so zeigten sich in beiden Frankfurter Messreihen KGU-ND und KGU-LD ein Mittelwert von 0,76 mm. Der Interquartilsabstand war mit 0,32 mm (UKK-ND), 0,34 mm (KGU-ND) und 0,28 mm (KGU-LD) ähnlich gering. Auch die übrigen Streuungsparameter unterschieden sich nur geringfügig.

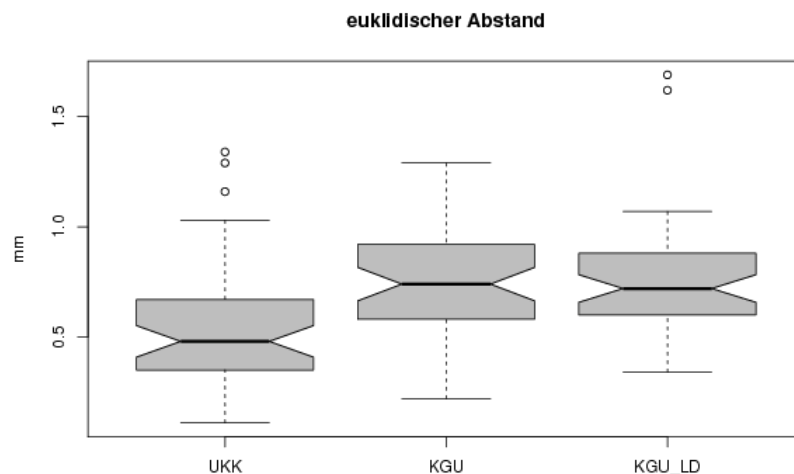


Abb. 6: euklidischer Abstand des Roboters im Boxplot [erstellt mit Free Statistics Software<sup>21</sup>]. Zum Aufbau der Boxplots siehe Material und Methoden, Seite 20

Die Daten wurden mittels des Kolmogoroff-Smirnoff-Lilliefors-Tests auf eine Normalverteilung getestet. Da sich nicht in allen Messreihen eine Normalverteilung ergab, wurde im Folgenden nur auf nicht-parametrische Tests zurückgegriffen. Im Kruskal-Wallis-Test zeigte sich, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Messreihen bestanden haben konnte. Ein signifikanter Kruskal-Wallis-Test erlaubt es, die Datensätze post-hoc untereinander direkt zu vergleichen, hier Vergleiche nach Dunn). Hier zeigte sich, dass ein signifikanter Unterschied zwischen der Messreihe UKK-ND zu den anderen beiden Messreihen besteht.

	Prüfgröße H	p-Wert
Kruskal-Wallis-Test	27,865	0,000001

Tab. 4: Kruskal-Wallis-Test des euklidischen Abstands der Robotergenauigkeit.

Stichprobenvergleiche	Prüfgröße Z	p-Wert*
UKK-ND zu KGU-ND	4,915	0,000003
UKK-ND zu KGU-LD	4,083	0,000089
KGU-ND zu KGU-LD	0,729	0,466137

Tab. 5: multiple Vergleiche der Robotergenauigkeit nach Dunn, post-hoc zum Kruskal-Wallis-Test.  
\*Die p-Werte sind nach Bonferroni-Holm korrigiert.

In einem ersten Durchgang der Messreihe KGU-ND entstand durch das im Leksell-Rahmen fixierte Phantom eine Lücke zwischen dem CT-Lokalisator und dem Leksell-Rahmen, was zu einer deutlich verminderten Präzision führte. Die KGU-ND wurde daraufhin mit korrekt eingespanntem Phantom wiederholt. Der direkte Vergleich zwischen den beiden Messreihen zeigte weniger einen erhöhten Mittelwert (KGU-ND<sub>alt</sub>: 0,8 mm, KGU-ND: 0,76 mm) als eine breiteren Streuung mit mehr Ausreißern ( $n[>1 \text{ mm}] = 10$  statt  $n[>1 \text{ mm}] = 5$ ) und einem höheren maximalen Fehler (1,52 mm statt 1,29 mm) beim fehlerhaften Durchgang.

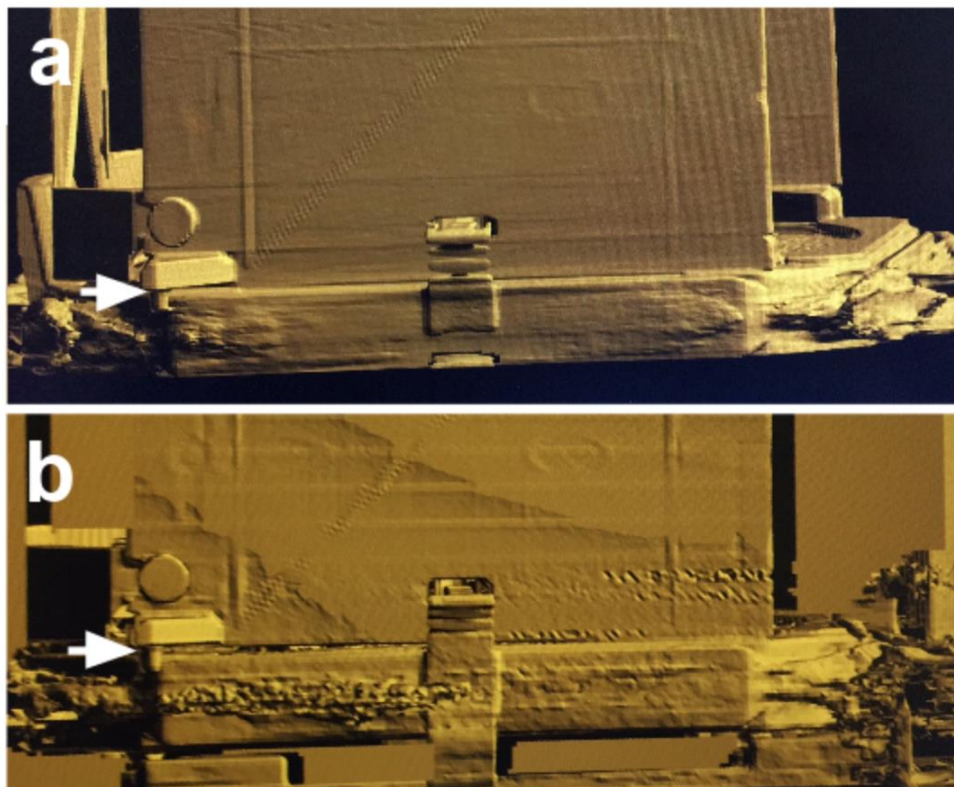


Abb. 7: Vergleich der CT-Aufnahmen mit korrekt eingespanntem Phantom (a) und Position des Lokalisationsrahmens beim fehlerhaften Durchgang (b). Es ist deutlich die Lücke zwischen Lokalisationsplatte und Leksell-Rahmen zu erkennen (weißer Pfeil).



### 4.1.3 Tiefenabweichung und seitliche Abweichung

Die Tiefenabweichung  $\Delta a$  wird aus dem Skalarprodukt des euklidischen Abstands  $\overrightarrow{\Delta r}$  und dem Nadelvektor  $\vec{n}$  geteilt durch den Betrag des Nadelvektors errechnet:

$$\Delta a = \frac{\overrightarrow{\Delta r} * \vec{n}}{|\vec{n}|}$$

Demnach sind negative Werte als ein Stopp des Roboters vor Erreichen des Zielpunkts und positive Werte als ein Überschreiten des Zielpunkts zu interpretieren.

	UKK-ND	KGU-ND	KGU-LD
Stichprobengröße	50	50	50
Arithmetisches Mittel (mm)	-0,22 ±0,24	-0,54 ±0,3	-0,57 ±0,27
Median (mm)	-0,2	-0,53	-0,50
95%-KI [Median] (mm)	-0,25 bis -0,14	-0,61 bis -0,44	-0,59 bis -0,41

Tab. 6: Tiefenabweichung des Roboters.

Wie in Tab. 5 erkenntlich, lagen in allen Messreihen nur einzelne Werte im positiven Bereich; das ROSA-System fährt also selten tiefer als der Zielpunkt. Auch hier wurde bei der Kölner Messreihe mit der 0,67-mm-Planungs-CT im Mittel eine höhere Genauigkeit gemessen (-0,22 mm), als in den beiden ähnlich abschneidenden Frankfurter Messreihen (KGU-ND: -0,54 mm, KGU-LD: -0,57 mm).

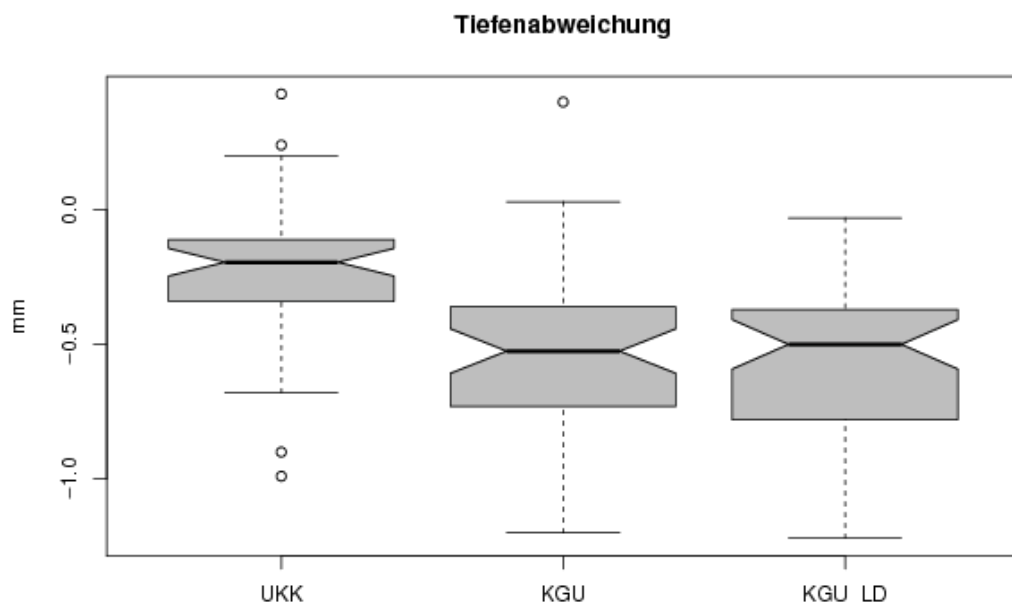


Abb. 8: Tiefenabweichung in der Boxplot-Darstellung [Erstellt mit Free Statistics Software<sup>21</sup>].

#### 4.1.4 Seitliche Abweichung

Die seitliche Abweichung  $\Delta b$  lässt sich mithilfe der zuvor errechneten Tiefenabweichung berechnen:

$$\Delta b = \sqrt{\Delta r^2 - \Delta a^2}$$

Da dementsprechend nur positive Abweichungen errechnet werden, fiel die Streuung der Wertepopulation geringer aus als in den übrigen betrachteten Abweichungskategorien.

	UKK-ND	KGU-ND	KGU-LD
Stichprobengröße	50	50	50
Arithmetisches Mittel (mm)	0,43 ± 0,26	0,45 ± 0,21	0,43 ± 0,23
Median (mm)	0,41	0,44	0,42
95%-KI [Median] (mm)	0,32-0,49	0,37-0,5	0,37-0,47

Tab. 7: Seitliche Abweichung des Roboters

Auffällig ist, dass sich alle Messreihen in der seitlichen Abweichung nur sehr geringfügig unterscheiden, so waren die jeweiligen Mittel- (0,43 mm in UKK-ND und KGU-LD; 0,45 mm in KGU-ND) und Minimalwerte (0,05 mm in UKK-ND und KGU-ND; 0,04 mm in KGU-LD) fast gleich, auch die Maximalwerte lagen in einem ähnlichen Bereich.

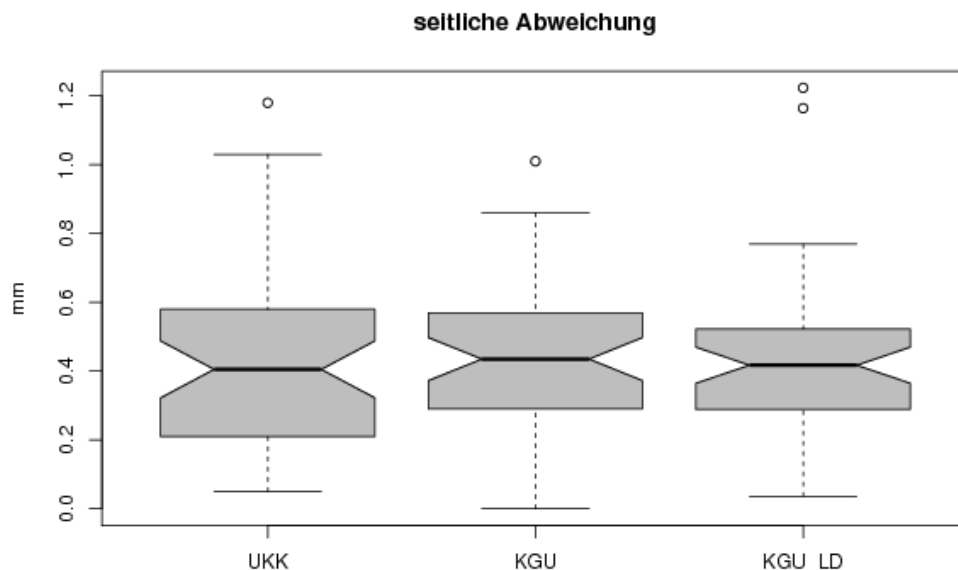


Abb. 9: Seitliche Abweichung des Roboters

#### 4.1.5 Abweichung nach Ebene

	UKK-ND	KGU-ND	KGU-LD
Stichprobengröße	50	50	50
Mediane Abweichung lateral	-0,04	0,075	0,08
Mediane Abweichung a.-p.	0,23	-0,015	0,06
Mediane Abweichung vertikal	0,16	0,655	0,64

Tab. 8: Abstand des Roboters nach Ebene getrennt.

Getrennt nach Raumebenen zeigt sich die deutlichste Differenz zwischen den drei Messreihen in der vertikalen Ebene. Die Messreihe UKK-ND schneidet mit 0,16 mm um ca. einen halben Millimeter besser ab als die Messreihen KGU-ND mit 0,655 mm und KGU-LD mit 0,64 mm medianer Abweichung.

#### 4.1.6 Röntgen-Genauigkeit

Der Unterschied der Röntgen Genauigkeit zur Robotergenauigkeit besteht darin, dass es sich nicht um eine mechanische Ungenauigkeit handelt, sondern um die Ungenauigkeit der Auswertung, die mittels Röntgenbildes erfolgte.

	UKK-ND	KGU-ND	KGU-LD
Stichprobengröße	50	50	50
Arithmetisches Mittel (mm)	0,70 ±0,18	0,68 ±0,18	0,76 ±0,35
Median (mm)	0,72	0,66	0,69
95%- KI [Median] (mm)	0,66 - 0,78	0,61 - 0,71	0,62 - 0,76

Tab. 9: Euklidischer Abstand der Röntgen Genauigkeit

Im Gegensatz zur Robotergenauigkeit unterscheidet sich die Röntgen Genauigkeit in den drei Gruppen nicht, der Kruskal-Wallis-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Röntgen Genauigkeiten in den drei Messreihen. Die Konfidenzintervalle der jeweiligen Mediane überschneiden sich in allen drei Messreihen. In der Messreihe KGU-LD waren vier Ausreißer zu beobachten.

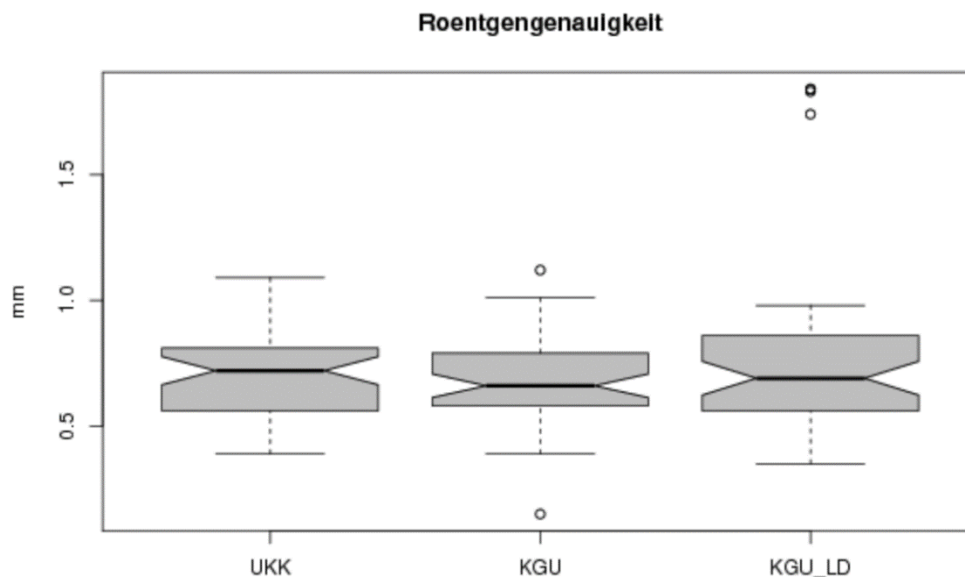


Abb. 10: Röntgen Genauigkeit (s.a. Tabelle X)

	Prüfgröße H	p-Wert
Kruskal-Wallis-Test	0,391	0,82

Tab. 10: Die Überprüfung auf Unterschiede mittels Kruskal-Wallis Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Werten in den drei Messreihen.

#### 4.1.7 Trajektorienkonfiguration

Zur Identifikation derjenigen Trajektorien, die mit einer größeren Ungenauigkeit als andere behaftet sind, wurde die Konfiguration der Trajektorien analysiert. Es wurde ein Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, der einen Unterschied zwischen solchen Trajektorien, die von links kommen und solchen, die von rechts kommen, zeigen soll. Dass sich diese Beobachtung signifikant über alle Messreihen hinweg zeigt, konnte die Stratifizierung des U-Tests nach van-Elteren zeigen.

Messreihe	n(von links)	n(von rechts)	Prüfgröße Z	p-Wert
UKK-ND	30	20	4,675	0,000003
KGU-ND	30	20	4,182	0,000029
KGU-LD	30	20	4,110	0,000039
Gesamt*	90	60	7,487	<0,000001

Tab. 11: Überprüfung der Korrelation von Vektorrichtung und Genauigkeit des Roboters.  
\*Gesamt: Stratifizierung des U-Testes nach van-Elteren.

#### 4.1.8 Strahlenbelastung

	UKK-ND	KGU-ND	KGU-LD
CTDI <sub>vol</sub>	51,5 mGy	54,8 mGy	6,0 mGy
Dosis-Längen-Produkt	1053 mGy*cm	889 mGy*cm	247 mGy*cm

Tab. 12: Strahlenbelastung bei Erstellung der Planungs-Computertomographie in den jeweiligen Messreihen. CTDI<sub>vol</sub>: *computed tomography dose index*

In den beiden Computertomographien, welche nach dem jeweiligen Standard der Neuroradiologien der Unikliniken Köln (UKK-ND) und Frankfurt (KGU-ND) durchgeführt wurden, wurde ein ähnlicher CTDI appliziert. Dementsprechend ist das Dosis-Längen-Produkt ebenfalls im ähnlichen Bereich. Entsprechend der verwendeten *low-dose*-Einstellung in der Messreihe KGU-LD war der CTDI mit nur 6 mGy sehr viel geringer. Das Dosis-Längen-Produkt betrug hier ungefähr ein Viertel der *normal-dose*-Computertomographien. Das höhere Dosis-Längen-Produkt der Messreihe UKK-ND beruht auf dem höheren Bestrahlungsvolumen.

## 4.2 Auswertung von operativen Ergebnissen des ROSA-Roboters

Insgesamt wurden die Daten 19 Patienten mit insgesamt 171 Elektroden ausgewertet. Da bei einem Patienten (6 Elektroden) in der Gruppe mit MRT-basierter Laser-Referenzierung eine 1,5T-MRT durchgeführt wurde, wird dieser gesondert aufgeführt. Die Auswahl des Bildgebungsverfahrens wurde mit dem Herzschrittmacher des Patienten begründet.

### 4.2.1 *Entry-Point-Error* (EPE)

	CT -Rahmen	CT-Laser	3T-MRT-Laser
Stichprobengröße n = 165	n = 49	n=60	n=56
Arithmetisches Mittel (mm)	0,86 ( $\pm 0,51$ )	1,85 ( $\pm 0,84$ )	3,02 ( $\pm 1,32$ )
Median (mm)	0,87	1,64	2,93
95%-KI <sub>[Median]</sub> (mm)	0,75-0,99	1,43-1,84	2,46-3,41
Minimum (mm)	0	0,52	0,48
Maximum (mm)	2,65	3,91	6,48
n >5 mm	0	0	3

Tab. 13: EPE und seine Lageparameter in mm. Bei dem Patienten mit 1,5T-MRT wurde ein EPE von 0,97 mm (0,31-2,33 mm) gemessen.

In der Patientengruppe, bei der die Referenzierung mittels CT und Leksell-Rahmen durchgeführt wurde, wurde ein EPE von 0,86 mm ermittelt (Definition EPE s. S. 26, Kapitel 3.2.6). Wurde auf Basis der CT eine Laser-Referenzierung vorgenommen, so lag der EPE bei 1,85 mm. Wurde ein 3T-MRT als Grundlage für eine Laser-Referenzierung genutzt, so lag der EPE bei 3,02 mm. Die bei einem Patienten mit 6 Elektroden genutzte, auf einem 1,5T-MRT basierende Laser-Referenzierung resultierte in einem EPE von 0,97 mm (Spannweite 0,48-6,48 mm).

Während in der Gruppe CT-Leksell nur eine geringe Streuung der Werte auftritt (s. Abb. 17), so zeigt sich in den Gruppen mit Laser-Referenzierung eine größere Streuung, insbesondere in der Gruppe MRT-Laser. In der Gruppe MRT-Laser treten drei *entry points* mit einer Abweichung von über 5 mm auf, während in den beiden anderen Gruppen nur Maximalwerte von 3,91 mm (CT-Laser) und 2,65 mm (CT-Leksell) erreicht wurden.

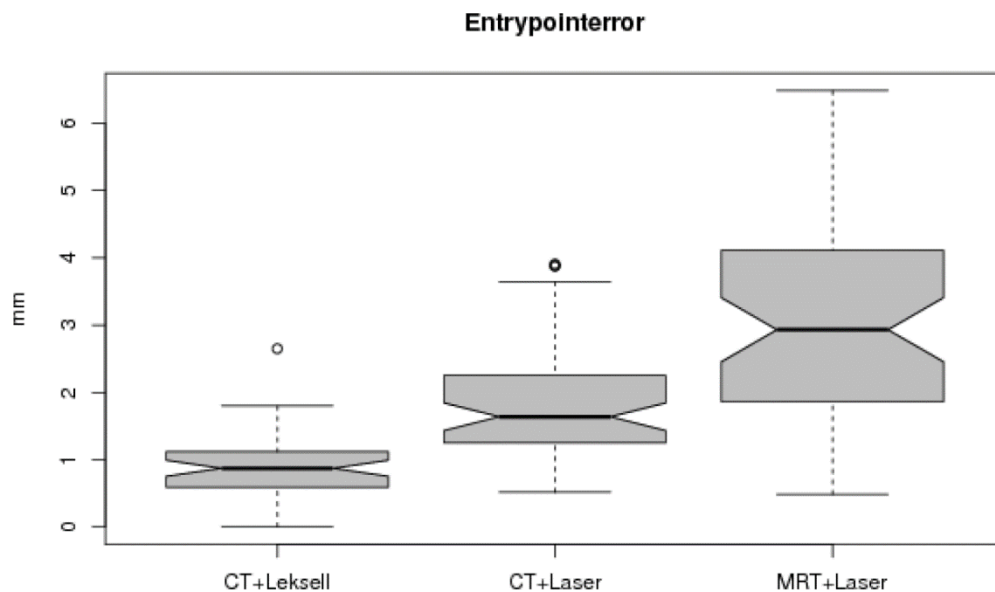


Abb. 11: Boxplotgraphik des *entry point errors* in den drei Gruppen. Eine Erläuterung zu der gewählten Darstellungsmethode findet sich auf S.X, "Ergebnisse Phantomstudie".

Im Kruskal-Wallis-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Prüfgröße  $H = 84,352$ ,  $\chi^2$ -verteilt,  $p < 0,000001$ ). Eine Spezifizierung, welche Gruppen sich voneinander unterscheiden, wurde anhand multipler Dunn-Vergleiche überprüft, deren Ergebnisse in Tabelle 14 aufgelistet sind. Demnach unterscheiden sich die EPE aller Gruppen signifikant voneinander, was Abb. 17 noch untermauert.

Vergleich der EPE	Z	p-Wert*
CT-Leksell versus CT-Laser	5,451	<0,000001
CT-Leksell versus MRT-Laser	9,166	<0,000001
CT-Laser versus MRT-Laser	4,002	0,000063

Tab. 14: Post-hoc durchgeführte multiple Dunn-Vergleiche der *entry point error*. \*Der p-Wert wurde nach Bonferroni-Holm korrigiert.

#### 4.2.2 Target-Point-Error (TPE)

n=171	CT -Rahmen (n=49)	CT -Laser (n=60)	3T-MRT -Laser (n=56)
Mittelwert (mm)	2,37 ( $\pm 1,43$ )	2,42 ( $\pm 1,32$ )	3,51 ( $\pm 1,48$ )
95%-KI(Mittelwert) (mm)	1,88- 2,68	2,07- 2,75	3,12 - 3,89
Median (mm)	2,05	2,28	3,29
95%-KI (Median) (mm)	1,59 - 2,51	1,96 - 2,6	2,88 - 3,7
Spannweite (mm)	0,51 - 5,68	0,21 - 9,39	1,05 - 7,66
n > 5 mm	3	1	6

Tab. 15: Ergebnisse des *target point errors* in den jeweiligen Gruppen. Die Auswertung des Patienten, bei dem eine Laser-Referenzierung auf Basis eines 1,5T-MRT durchgeführt wurde (n=6), ergab einen TPE von 1,72 mm (1,23-2,97 mm, n>5 mm=0).

Zur Definition des *target point errors* sei auf S. 26, Kapitel 3.2.6 hingewiesen. Der *target point error* betrug in der mit Leksell-Rahmen und Computertomographie referenzierten Gruppe durchschnittlich 2,37 mm ( $\pm 1,43$  mm), ähnlich wie in der mit Computertomographie und Laser referenzierten Gruppe mit einem durchschnittlichen euklidischen Abstand von 2,42 mm ( $\pm 1,32$  mm). Bei jenen Patienten, die auf Basis eines 3T-MRTs (insgesamt 56 Elektroden) eine Laser-Referenzierung erhielten, wurde eine durchschnittliche Abweichung der Elektrode von 3,51 mm ( $\pm 1,48$  mm) vom geplanten Zielpunkt gemessen. Beim Patienten, welcher ein 1,5T-MRT erhielt, wurden besonders geringe Abweichungen von durchschnittlich 1,72 mm (1,05-7,66 mm) ermittelt.

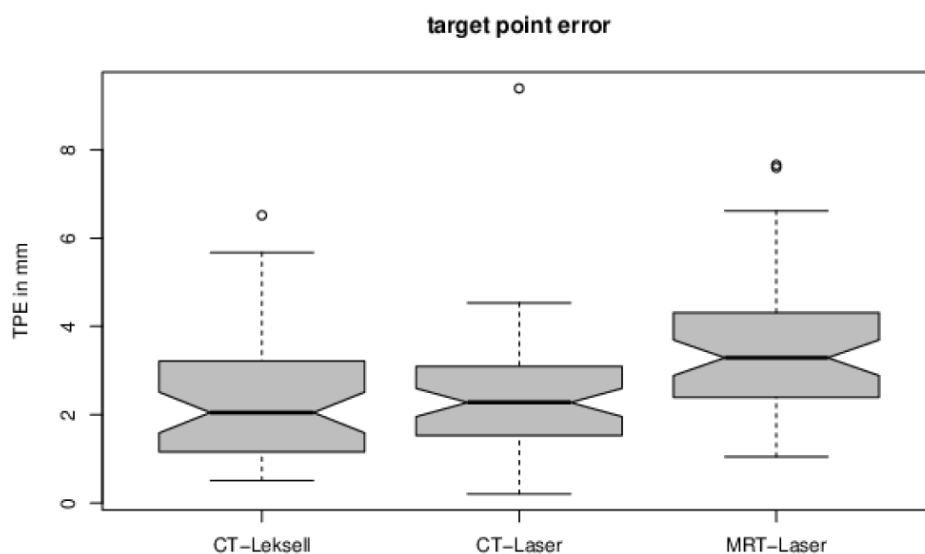


Abb. 12: *target point error* in Millimeter in den drei Gruppen. In MRT-Laser wurden die Elektroden des Patienten, der mit 1,5T-MRT referenziert wurde, nicht eingeschlossen.



Die drei Gruppen erreichen zum Teil hohe Maximalwerte. In der CT-Laser-Gruppe wurde eine maximale Abweichung von 9,39 mm gemessen (Minimum 0,21 mm), welche jedoch gleichzeitig die einzige Elektrode mit einer Abweichung von >5 mm ist. Dem gegenüber steht eine maximale Abweichung von 7,66 mm (Minimum 0,21 mm) in der MRT-Laser-Gruppe, in welcher 6 Elektroden eine Abweichung von >5 mm aufwiesen. In der CT-Leksell-Gruppe wurde eine Spannweite von 0,51 mm bis 6,52 mm bei 3 Elektroden >5 mm gemessen.

Auch hier wurde mittels Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt (Prüfgröße  $H=23,286$ ,  $\chi^2$ -verteilt,  $p=0,000009$ ), sodass post-hoc multiple Dunn-Vergleiche aufgestellt wurden. Demnach unterscheidet sich die MRT-Laser-Gruppe jeweils signifikant von den anderen beiden Gruppen. Zwischen den beiden CT-gestützten Verfahren ist kein signifikanter Unterschied festzustellen.

Vergleich der TPE	Prüfgröße Z	p-Wert*
CT-Leksell versus CT-Laser	0,327	0,74803
CT-Leksell versus MRT-Laser	4,224	0,00072
CT-Laser versus MRT-Laser	4,108	0,000040

Tab. 16: Multiple Dunn-Vergleiche der TPE. \*nach Korrektur nach der Bonferroni-Holm-Methode

### 4.2.3 Bildqualität

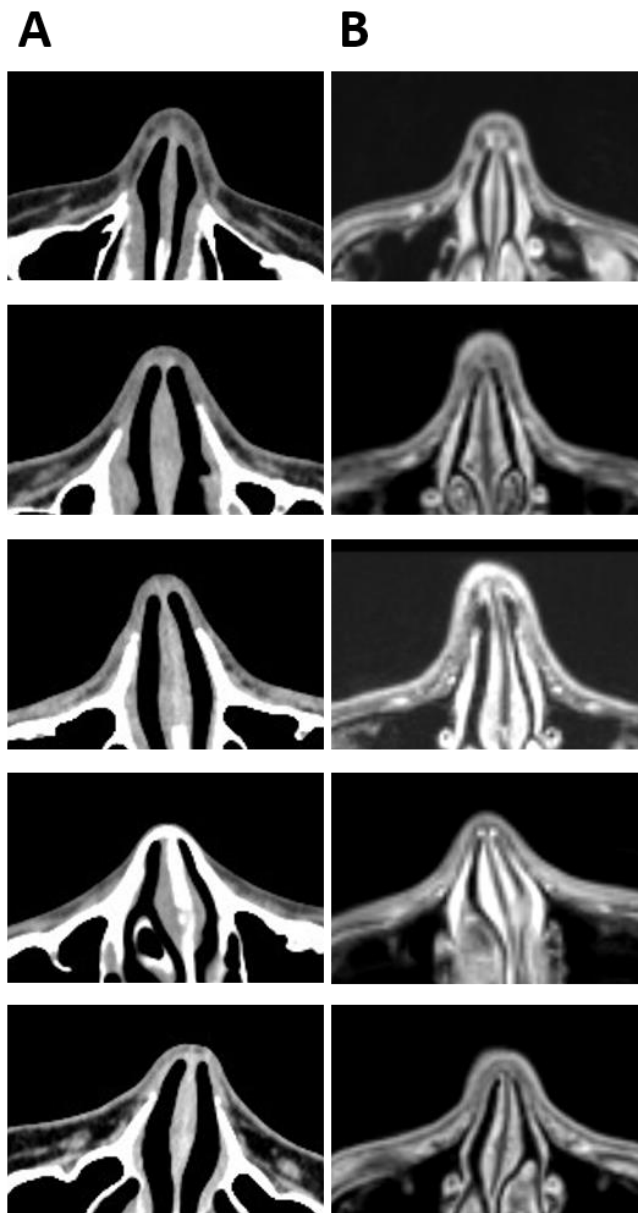


Abb. 13: Vergleich der Oberflächendarstellung von CT (A, linke Reihe) und 3T-MRT (B, rechte Reihe). Die unebenere Darstellung im MRT, verglichen zum CT, wird deutlich. Oberflächliche Gefäße der Arachnoidea, Gefäße in den Sulci und kleine subkortikale Gefäße konnten ohne Zusatzuntersuchungen in allen Darstellungsmodalitäten gut identifiziert werden.

Bildnachweis: Gallenmueller A, Cattani A, Woebbecke T, et al. Electrode placement accuracy in robot assisted epilepsy surgery: A comparison of different referencing techniques including frame based CT versus facial laser scan based on CT or MR imaging<sup>10</sup>

#### 4.2.4 Abweichung in Abhängigkeit von der anatomischen Lokalisation

Es wurden die Trajektorien nach ihrer Lokalisation klassifiziert und diese auf eine Korrelation mit dem *target point error* hin untersucht. Die Analyse dieser Aufgliederung soll einerseits Aussagen über risikoreiche Trajektorien ermöglichen und andererseits, ob solche Trajektorien durch vermehrten Einsatz in einer Gruppe die Ergebnisse unabhängig von der Referenzierungsmethode verzerrt haben, sodass in Tabelle 17 zur verbesserten Übersicht zunächst die Anzahl der jeweiligen Lokalisationen in den einzelnen Gruppen aufgelistet ist.

	CT-Leksell	CT-Laser	MRT-Laser	Gesamt
Frontal	26	32	8	66
Parietal	7	4	-	11
Temporal	15	23	42	80
Insulär	0	1	6	7
okzipital	1	-	-	1

Tab. 17: Anzahl der Elektroden mit Lokalisation in den jeweiligen Hirnregionen

In der Epilepsiechirurgie werden aufgrund der hier oftmals lokalisierten epileptogenen Zonen die Elektroden häufig in den Temporallappen positioniert. Der Knochen an dieser Stelle ist verhältnismäßig dünn, sodass der eingedrehte Bolzen wenig Grifffläche hat und somit potentiell leichter Lockerungsbewegungen beim Verschieben der Elektrode zeigt. Der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test erlaubt den Vergleich zweier Zahlenpopulationen. Auch hier wird mittels Rangsummen gearbeitet. Es wurde der TPE einer bestimmten Lokalisation mit der Gesamtheit der TPE aller anderen Lokalisationen verglichen. Um dem unterschiedlichen Abschneiden der jeweiligen Verfahren in der Testung Rechnung zu tragen, erfolgte eine Stratifizierung nach van-Elteren.

Dabei zeigte sich, dass keine der Lokalisationen signifikant anders abschnitt als der Rest. Bei Beurteilung der Aussagekraft dieser Ergebnisse ist jedoch zu bemerken, dass es sich teils um kleine Stichprobengrößen handelt.

Getestete Lokalisation (TPE)	Z	p-Wert
Frontal	-1,502	0,133192
Temporal	1,095	0,273700
Insulär	-1,528	0,126483

Tab. 18: Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test, stratifiziert nach van-Elteren. Es wurde jeweils der TPE einer Lokalisation gegen die TPE in den übrigen Lokalisationen getestet (fragliche Lokalisation vs. Rest).

#### 4.2.5 Elektrodenlänge und *target point error*

	CT-Leksell	CT-Laser	MRT-Laser
Spearman's $\rho$	0,26 (p=0,075)	0,21 (p=0,112729)	0,027 (p=0,84)

Tab. 19: Spearmans rho für die Korrelation zwischen Elektrodenlänge und *target point error*. Die p-Werte wurden über einen zweiseitigen Test mit Edgeworth-Approximation ermittelt.

Die verwendeten Elektroden bestehen aus einem flexiblen Material, sodass es durch Verbiegung der Elektrode trotz eines geringen EPE zu größeren Abweichungen kommen kann. Da der TPE bei einem von der Planung abweichendem Eintrittswinkel mit einer längeren Trajektorie größer wird, wurde der TPE auf eine Korrelation mit der intrazerebralen Elektrodenlänge (ab Durchtritt durch die Dura mater) überprüft. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Elektrodenlänge und TPE, wie in Tabelle 5 ersichtlich.

#### 4.2.6 Komplikationen

Bei keinem der Patienten trat eine schwere Komplikation auf. Es wurden vier sehr kleine intrazerebrale Blutungen mit einem durchschnittlichen Volumen von 2,3 mL erfasst. Alle Blutungen blieben klinisch stumm. Diese zeigte sich jedoch nicht in der unmittelbar postoperativ erstellten CT, sondern in der nach Explantation durchgeführten Kontroll-CT. Bei einem Patienten wurde eine klinisch stumme, sehr begrenzte Subarachnoidalblutung entdeckt, die nach weiterer Diagnostik mit einem bis dahin unbekanntem Faktor-VII-Mangel/-Fehlfunktion in Zusammenhang zu stehen scheint. Im Verlauf der diagnostischen Phase brachen insgesamt drei Schrauben, davon zwei während eines tonisch-klinischen Anfalls eines Patienten, eine weitere, okzipitale, bei einem anderen Patienten, vermutlich durch Druckbelastung im Schlaf. Im Verlauf der diagnostischen Phase kam es bei einem Patienten wegen ausgeprägter Unbehagen zur Entfernung der Elektroden bereits nach fünf Tagen. Dennoch wurden zur Identifikation der epileptogenen Zone ausreichend Anfälle aufgenommen. Somit wurde unmittelbar postoperativ eine Komplikationsrate von 0% ermittelt, bei Inklusion der Komplikationen nach Explantation 4 klinisch stumme Blutungen.

#### 4.2.7 Zeitaufwand

Tabelle 20 gibt einen Überblick über den ungefähren Zeitaufwand in den einzelnen Gruppen und insgesamt. Da sich die Prozedur nach Abschluss des Referenzierungsprozesses nicht mehr unterscheidet, wurde die Implantationszeit aus dem Durchschnitt aller implantierten Elektroden errechnet. Wird auf eine rahmenbasierte Referenzierung zurückgegriffen, so muss der Patient nach Einspannen in den Stereotaxierahmen unter Vollnarkose zum Computertomographen gebracht werden, was einen zeitlichen Mehraufwand von 30 Minuten im Vergleich zu den anderen beiden Methoden bedeutet.

	CT-Leksell	CT-Laser	MRT-Laser
Intraoperative Bildgebung	30 Minuten	-	-
Referenzierung	20 Minuten	20-30 Minuten	20-30 Minuten
Implantationszeit/Elektrode	5-10 Minuten		

Tab. 20: Zeitaufwand in Minuten für die jeweiligen Teilschritte der Operationen

## 5 Diskussion

### 5.1 Experimentelle Phantomstudie

#### 5.1.1 Präzision des Roboters in der Phantomstudie

Die Präzision des Roboters ist in allen Messreihen, bei Standardabweichungen von ca. 0.25 mm, gleichbleibend hoch. Die sich gleichenden Streuungsparameter sowie die Normalverteilung der Werte deuten auf eine hohe Reproduzierbarkeit der Genauigkeit hin, sodass die Präzision als ein von den Modifikationen im Versuchsaufbau unabhängiges Merkmal interpretiert werden kann.

#### 5.1.2 Absolutgenauigkeit des Roboters in der Phantomstudie

In allen Messungen erreichte der Roboter eine durchschnittliche Absolutgenauigkeit von weniger als 0.8 mm. Hierbei schnitt die Messreihe UKK-ND mit einer Absolutgenauigkeit von 0,53 mm signifikant besser ab als die Messreihen KGU-ND und KGU-LD mit einer Absolutgenauigkeit von 0,76 mm. Analysiert man die Abweichung getrennt nach Ebene, so zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen der Messreihe UKK-ND zu den Messreihen KGU-ND und KGU-LD in der vertikalen Ebene bei ähnlichen Abweichungen in der lateralen und anteroposterioren Ebene. Diese Differenz könnte sich durch die Schichtung der Computertomographie in eben dieser Ebene erklären, gerade auch weil in den seitlichen Ebenen diese Beobachtung nicht gemacht wurde. Daher könnte der unterschiedlichen Schichtdicke der CTs auch der entscheidende Einfluss auf den euklidischen Abstand bzw. die Absolutgenauigkeit zugeschrieben werden. Dementsprechend wird auch in allen Messreihen eine nahezu gleiche seitliche Abweichung erzielt und nur in der Tiefenabweichung schneidet die Messreihe UKK-ND besser ab als die anderen beiden Messreihen.

#### 5.1.3 Röntgengenauigkeit

Bei der Interpretation der vorliegenden Daten sind die Unterschiede im Versuchsaufbau zwischen den Messreihen zu beachten. Es wurden unterschiedliche Protokolle bei Erstellung der Computertomographien genutzt, welche dem Roboter

als Informationsgrundlage für die Identifikation des Zielpunktes sowie der Definition der Trajektorie dienen. Weiterhin wurde die bei der Auswertung verwendete Bildgebungsmethode variiert. Um nun Überlegungen über einen etwaigen Einfluss der ersteren Variable zu treffen, muss zunächst sichergestellt werden, dass die Auswertungsmethodik einen Vergleich zwischen den Messreihen zulässt. Die zuvor beschriebene Röntgengenauigkeit dient daher der Kontrolle der Äquivalenz der zur Auswertung verwendeten Röntgenanlagen. Die Testung mittels Kruskal-Wallis-Test ergab keinen signifikanten Unterschied der Röntgengenauigkeit in allen drei Messreihen, auch gibt es keinen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Medianen.<sup>28</sup> Da hier auch Standardabweichungen, Spannbreiten sowie Mittelwerte in allen Messreihen nur sehr geringe Differenzen aufweisen, wird die Annahme getroffen, dass die Auswertungsmethoden, nämlich die verwendete C-Bogen-Fluoroskopie und die stereotaktische Röntgenanlage, in Präzision und Richtigkeit bei der Ermittlung des Abstandes zwischen Roboternadel und Phantomspitze äquivalent sind. Auf Grundlage dieser Annahme kann nun ein Vergleich zwischen den drei Messreihen gezogen werden. In der Messreihe KGU-LD traten 4 außergewöhnlich hohe Werte auf, die sich mehrere Standardabweichungen über dem Mittelwert befinden. Da die Abweichungen nur in einer der drei räumlichen Ebenen auftauchen, könnte es sich dabei um einen Eingabefehler handeln.

#### 5.1.4 Strahlensparnis

Die Information, welche Genauigkeitseinbußen bei der Wahl einer bestimmten CT-Konfiguration in Kauf genommen werden müssen, kann mit der dabei applizierten Strahlungsdosis aufgewogen werden. Generell gilt in der Medizin das ALARA-Prinzip (*as low as reasonably achievable*), das auf dem Zusammenhang von Strahlenexposition und dem Auftreten von Neoplasien beruht und daher eine weitmögliche Strahlenreduktion anstrebt.<sup>29</sup> Um im vorliegenden Kontext einen Bezugspunkt zu geben, sei auf Pearce et al.<sup>30</sup> verwiesen: demnach kann bereits die Applikation eines Milligray im Kindesalter das Risiko für beispielsweise Leukämien und Hirntumore signifikant erhöhen. Ein sinnvoller Einsatz von Strahlen ist also angebracht, insbesondere bei pädiatrischen Patienten und gerade auch weil die

diesen Operationen entsprechende Patientenklientel im Verlauf ihrer Krankheitsgeschichte ohnehin mehreren Computertomographien ausgesetzt ist.<sup>31</sup> *Low-dose*-Verfahren sind ein Kompromiss aus Strahlenreduktion und Einschränkungen in der Darstellungsqualität. Letztere werden insbesondere durch sogenannte *photon starvation* hervorgerufen, ein Artefakt, dass sich an Materialien mit einer hohen Strahlungsabschwächung (*attenuation*) zeigt,<sup>32</sup> wie beispielsweise Metall oder Knochen. Demnach würde im klinischen Kontext ein *low-dose*-Verfahren insbesondere zu Genauigkeitseinbußen am Knochen führen, also am Eintrittspunkt der Trajektorie. Der angegebene CTDI und das Dosis-Längen-Produkt wurden jeweils während der Computertomographie durch den Computertomographen errechnet. Die *exposure time* ist in Frankfurt mit 350 mAs um 50 mAs länger als in Köln, dies fließt wiederum in den CTDI ein. Das Dosis-Längen-Produkt ist in der Messreihe KGU-ND dennoch geringer, weil in der Messreihe UKK-ND ein größeres Volumen bestrahlt wurde. Obwohl die Strahlenbelastung in der *low-dose*-Computertomographie dramatisch reduziert war, war die Oberflächendarstellung gleich und dementsprechend die Röntgen- und Robotergenauigkeit nicht signifikant unterschiedlich. Zu beachten ist, dass sich biologische Materialien in der Computertomographie bezüglich ihrer Darstellungsqualität insgesamt anders verhalten als Metalle, sodass die getroffenen Schlussfolgerungen gewissen Einschränkungen unterliegen.

### 5.1.5 Zusammenhänge zwischen Roboter- und Röntngengenauigkeit

Analysiert man die Zusammenhänge zwischen der Röntngengenauigkeit und der Robotergenauigkeit näher, so ergeben sich weitere Erkenntnisse, die der Interpretation und Einordnung der Ergebnisse dienen können.

Zum besseren Verständnis soll zunächst der Hintergrund des Begriffes Röntngengenauigkeit beleuchtet werden. Diese bezeichnet letztlich die Summe verschiedener Abweichungen, die sich bei der Bestimmung der zur Berechnung verwendeten Koordinaten ergeben und ist nicht ausschließlich als Abbildungsfehler der Realität zu verstehen. Faktoren, die die Röntngengenauigkeit beeinflussen, sind demnach die Genauigkeit der in der CT und der im Röntgen bestimmten Phantomspitze, sowie die Fehler, die sich durch Anlage des



Leksell-Koordinatensystems auf die Computertomographie und auf die Röntgenbilder ergeben. Hinzu kommt die Auflösung des Röntgenbildes selbst. Die Fehler bei Anlage der Koordinatensysteme werden von der Software angegeben und evaluiert und lediglich für das System akzeptable Fehler angenommen, sodass deren Einfluss auf die Röntgengenauigkeit beschränkt ist. Die Qualität der Bestimmung der Phantomspitze in der CT ist ein Einflussfaktor sowohl auf die Röntgen- als auch auf die Robotergenauigkeit. Je genauer diese bestimmt ist, desto genauer kann der Roboter arbeiten und desto geringer wird der Abstand zu der im Röntgenbild abgebildeten Phantomspitze, wobei bei letzterer immer noch der Abbildungsfehler sowie die Summe der den Koordinatensystemen inhärenten Fehlern miteinfließt, sodass schließlich die Röntgengenauigkeit unter anderem durch die Auflösung des Röntgenbildes begrenzt ist. Dementsprechend sind allerdings auch besonders geringe Messwerte in der Robotergenauigkeit, welche an die maximale Auflösung des Röntgenbildes heranreichen, unter Vorbehalt zu betrachten. Bei einer absoluten Genauigkeit im Submillimeterbereich ist die Relevanz dieser relativen Unsicherheit jedoch nur gering.

### 5.1.6 Fehlerhafter Durchgang

In einem ersten Versuchsdurchlauf war der CT-Lokalisator falsch in den Leksell-Rahmen eingespannt, was vor allem zu einer verminderten Präzision führte. Bei einem falsch eingespannten Lokalisator werden die Koordinaten für die Zielpunkte falsch bestimmt. Die verminderte Präzision ist vermutlich auf ein Wackeln des Phantoms im Rahmen zurückzuführen.

### 5.1.7 Trajektorienkonfiguration

Es wurden die Ergebnisse in Bezug auf die Trajektorie selbst betrachtet. Dabei ergab sich in der Aufschlüsselung nach Richtung in der Sagittalebene ein Zusammenhang mit dem Abschneiden im euklidischen Abstand. Der Vergleich von Trajektorien, die von links kamen und solchen, die von rechts kamen zeigte im stratifizierten van-Elteren-Test ein signifikant schlechteres Abschneiden bei den von rechts kommenden Trajektorien. Ob das Merkmal *von links/rechts* dabei entscheidend ist,

kann nicht endgültig entschieden werden, unter anderem, weil jene 4 Trajektorien, die von rechts kommen, sich auf nur zwei Zielpunkte beziehen, sodass auch die beiden Zielpunkte selbst einen Einfluss auf die Genauigkeit des Roboters haben könnten. Eine Variation der Richtung innerhalb eines gemeinsamen Zielpunktes wurde bei der Planung des Experiments nicht bedacht, da eine solche Richtungsdivergenz nicht erwartet wurde. Dennoch erscheint die Richtung als valide Erklärung für ein schlechteres Abschneiden der betreffenden vier Trajektorien, auch da die von diesen Trajektorien genutzten Zielpunkte sich weder in einer zueinander ähnlichen noch extremen Lage befinden. Eine mögliche Erklärung für ein schlechteres Abschneiden könnte im Arm des Roboters liegen, der nicht symmetrisch konstruiert ist. Eine Ausschöpfung der Achsen könnte zu geringgradigen Abweichungen führen.

#### 5.1.8 Stärken und Schwächen der Phantomstudie

Zur Einordnung der Ergebnisse und zur Beurteilung ihrer Aussagekraft sollten zunächst die Einschränkungen selbiger betrachtet werden. Diese Einschränkungen ergeben sich durch den methodischen Aufbau des Experiments. Neben der Reproduzierbarkeit sollte ein medizinisches Experiment eine gute Übertragbarkeit auf die Anwendung im klinischen Alltag gewährleisten. Hierbei ist zu bemängeln, dass das verwendete Phantom Variablen wie die Schädeldecke und andere durchdringende Gewebestrukturen nicht mit einbezieht. Diese können beispielsweise durch Auslenkung der Elektrode oder Abrutschen des Bohrers am Schädelknochen, aber auch durch Ungenauigkeiten, die bei der Fusion von Planungsbildern mit unterschiedlicher Auflösung verschiedener Gewebestrukturen entstehen, wie es bei CT und MRT der Fall ist, zu Abweichungen führen.<sup>33,34</sup> Weitere Differenzen, die sich zur klinischen Anwendung ergeben, sind die Störungen, die durch Bewegungen des OP-Gebietes bei jeglicher Interaktion mit diesem auftreten können, beispielsweise durch Wackeln am Operationstisch. Um diese minimalen Abweichungen möglichst in den Versuchsaufbau zu integrieren, wurde für jeden der fünf Durchläufe eine eigene Computertomographie erstellt und das Phantom ein- und ausgespannt.

Darüber hinaus ergeben sich durch den Aufbau des Phantoms Schwächen, die nicht im Kontext der klinischen Anwendung stehen. Die Zielpunkte im Phantom werden durch Metallspitzen repräsentiert, welche im Röntgenbild und in der Computertomographie insbesondere durch Aufhärungsartefakte zu Ungenauigkeiten bei ihrer Identifikation führen können.<sup>35</sup> Die Metallstäbe liegen beweglich in den Kunststoffhalterungen, sodass die richtige Positionierung nur manuell kontrolliert werden konnte und damit nicht absolut ist. Da sich in der Tiefenabweichung allerdings nur sehr selten ein Überschreiten des Zielpunkts zeigte, wäre ein derartig entstandener Fehler, bei dem ein in der Planungs-CT oder im Experiment unterschiedlich weit eingeschobener Metallstab eine Abweichung verursacht, also nur in eine Richtung denkbar und damit eher unwahrscheinlich.

Maciunas et al.,<sup>36</sup> die eine Genauigkeitsanalyse der konventionellen Methode am Phantom durchführten (s.u.), beobachteten, dass sich ab einem bestimmten Gewicht, welches an das Phantom gehängt wird, eine zunehmende Verschlechterung der Genauigkeit einstellte. Dieser Effekt trat bereits ab 6,25 kg auf und ist angesichts der Gewichtsspanne eines Patientenkopfes ein nicht zu vernachlässigender Faktor, der im vorliegenden Experiment nicht berücksichtigt wird. Berücksichtigt werden müssen immer Anwendungs- und Messfehler durch die auswertende Person. Da bis dato keine Möglichkeit der automatisierten Identifikation der gefragten Punkte zur Verfügung steht, müssen diese visuell bestimmt werden. Anders als bei einer klinischen Studie kann dabei der Zielpunkt nicht ausgeblendet werden, sodass eine Voreingenommenheit bei Bestimmung der Koordinaten nicht ausgeschlossen werden kann. Der Vorteil einer Phantomstudie ist die Testung der mechanischen Genauigkeit des Roboters und des Einflusses der Röntgen Genauigkeit auf diese. In der Auswertung der operativen Ergebnisse konnte jedoch gezeigt werden, dass der größte Einflussfaktor auf die Gesamtgenauigkeit die Referenzierungstechnik ist.

### 5.1.9 Vergleich mit anderen Arbeiten

Autoren	Planungsbildgebung (Schichtdicke in mm)	Methodik	Eukl. Abweichung (mm)
LeFranc et al. <sup>16</sup>	CT (0,625)	ROSA (Leksell-Rahmen)	<0,3 ±0
Maciunas et al. <sup>36</sup>	CT (1)	Leksell-Rahmen	1,7 ±1
Cardinale et al. <sup>37</sup>	O-Arm (0,833)	Neuromate ( <i>neurolocate device</i> )	0,67 ±0,29
		Neuromate (Talairach-Rahmen)	0,76 ±0,34

Tab. 21: Vergleich anderer Phantomstudien verschiedener Operationssysteme. Neurolocate device: Metallgestell, welches in der CT zur Registrierung erfasst wird (Renishaw-mayfield SA, Nyon, Schweiz). Neuromate: Robotiksystem für stereotaktische Operationen (Renishaw-mayfield SA, Nyon, Schweiz).

Für verschiedene stereotaktische Operationssysteme liegen Genauigkeitsanalysen an Phantomen vor, Tabelle 21, S. 50 gibt einen Überblick. Das vorliegende Experiment lässt sich gut mit einer Phantomstudie von Maciunas et al.<sup>36</sup> vergleichen, bei der die Genauigkeit vier verschiedener Stereotaxierahmen, unter anderem auch des Leksell-Rahmens, mit der konventionellen Vorgehensweise bei stereotaktischen Operationen ermittelt wurde. Das verwendete Phantom ist nahezu gleich konzipiert, mit zwölf Zielpunkten aus Kohlefaser, ebenfalls auf unterschiedlichen Höhen positioniert und als konisch zulaufende Spitze geformt. Die Genauigkeitsmessung erfolgte mittels elektronischem Abstandsmesser. Zur Zielpunktdefinition wurde eine Computertomographie mit einer Schichtdicke von 1 mm durchgeführt, deren Schichtgrenzen manuell auf die Höhe der Phantomspitzen angepasst wurden. Die Phantomspitzen wurden von 3 verschiedenen Trajektorien als Zielpunkt genutzt, insgesamt wurden so 900 Messwerte für den Leksell-Rahmen erhoben. Der Mittelwert betrug in dieser Studie 1,7 mm (SD ±1 mm, Min: 0,2 mm, Max: 4,9 mm) und liegt damit in Präzision und Genauigkeit deutlich unter dem der ROSA, sowohl bei 0,625 mm Schichtdicke, als auch bei 0,8 mm Schichtdicke.

Einen Vergleich zu einem anderen Robotersystem, dem Neuromate (Renishaw-mayfield SA, Nyon, Schweiz), einem bei DBS, SEEG und Biopsien verwendeten Roboter, erlaubt eine Phantomstudie von Cardinale et al.<sup>37</sup> Hier wurden nur 20 Trajektorien durch den Roboter angefahren, in einem rahmenbasierten Verfahren und mittels einer Registrierungshilfe (*neurolocate device*). Bei einer Schichtdicke von 0,833 mm der verwendeten Bildgebung (O-Arm) wurden ähnliche Ergebnisse (0,67 mm mit Registrierungshilfe, 0,76 mm mit Talairach-Rahmen) wie in den Messreihen mit gleicher Schichtdicke aus der vorliegenden Arbeit erzielt. Auch mit der ROSA wurde bereits eine Genauigkeitsanalyse am Phantom durchgeführt.<sup>17</sup> Dabei wurden verschiedene Referenzierungsmethoden verglichen (CT-Leksell, CT-Laser, MRT-Laser), indem unter anderem ein Plastikgesicht zur Laser-Referenzierung genutzt wurde. Die CT-gestützten Verfahren (0,625 mm und 0,8 mm Schichtdicke) erreichten dabei systematisch eine Genauigkeit von unter 0,3 mm. Die Autoren LeFranc et al. benennen dabei allerdings nicht, wie die Abstände ermittelt wurden. Die Zielpunkte schienen zylindrisch aufgebaut zu sein. Weiterhin wurden nur 20 Messwerte pro Messreihe ermittelt. Aufgrund dieser methodischen Unterschiede ist ein direkter Vergleich schwierig, die Arbeit kann jedoch einen Ausblick darauf geben, dass unter Idealbedingungen eventuell noch genauere Ergebnisse mit der ROSA möglich wären.

## 5.2 Auswertung von operativen Ergebnissen der ROSA

### 5.2.1 *Entry point error*

Aufgrund der semantischen Nähe zu den Begriffen Genauigkeit und Präzision erscheint es naheliegender, den *target point error* als primären Endpunkt einer solchen Studie zu definieren, da der Eintrittspunkt lediglich den Vorläufer des Zielpunkts darzustellen scheint. Aufgrund der guten Durchblutung und der Gefahr des direkten Kontakts zum Bohrer kommt der dem Eintrittspunkt anliegenden Dura jedoch eine entscheidende Rolle bei der Entstehung hämorrhagischer Komplikationen zu,<sup>9</sup> sodass der Eintrittspunkt auch unabhängig von der Genauigkeit des zugehörigen Zielpunkts betrachtet werden kann und sollte.

Zusammenfassend zeigte die Analyse der Daten, dass die CT-Leksell-Referenzierung, bei *entry point errors* von unter einem Millimeter, die präziseste Methode zur Ansteuerung des Eintrittspunktes ist, gefolgt von der CT-Laser-Referenzierung mit *entry point errors* unter 2 Millimetern und zuletzt die MRT-Laser-Referenzierung mit *entry point errors* von etwa 3 Millimetern.

Autoren	Planungsbildgebung	Roboter (Registrierung)	Medianer EPE (mm)
Benedictis et al. <sup>11</sup>	MRT+CT	ROSA (MRT-Laser)	1,5
Brandmeir et al. <sup>12</sup>	MRT+CT	ROSA (CT-Laser)	3,1
Cardinale et al. <sup>9</sup>	MRT(+CT)	Neuromate ( <i>bone fiducials</i> )	0,78
González et al. <sup>14</sup>	MRT	ROSA (MRT-Laser)	1,2
Ollivier et al. <sup>15</sup>	MRT	ROSA (MRT-Laser)	1,1

Tab. 22: Genauigkeit am Eintrittspunkt mit Roboter-assistierter Chirurgie (ROSA, Neuromate) und verschiedenen Registrierungsmethoden/-hilfen. Es ist jeweils der Median des EPE (*entry point error*) angegeben

Betrachtet man die *entry point errors* anderer klinischer Studien in diesem Bereich (siehe Tabellen 22 und 23), so zeigt sich ein relativ homogenes Bild. In der Regel erfolgt die operative Planung an einer präoperativ erstellten MRT, ergänzt durch eine CT. Die mit der ROSA in rahmenlosen Verfahren erreichten EPEs liegen meist im Bereich zwischen 1-1,5 mm (s. Tab. 22). Diese Ergebnisse gleichen denen der CT-Laser-Gruppe; die CT-Leksell-Gruppe schneidet sogar besser ab. Diese Beobachtung deckt sich mit solchen aus anderen Arbeiten, die bezüglich der Genauigkeit eine Überlegenheit rahmenbasierter Verfahren andeuten<sup>38</sup>. Dem gegenüber steht die MRT-basierte Laserregistrierung in der vorliegenden Studie, welche deutlich außerhalb dieses Bereichs liegt, aber auch hier machten Brandmeir et al. ähnliche Erfahrungen.<sup>12</sup> Bemerkenswert ist, dass bei jenem Patienten in der vorliegenden Studie, der ein 1,5-Tesla-MRT erhielt, eine hohe Genauigkeit von 0,97 mm erreicht wurde.

Autoren	Bildgebung	Methodik	Medianer EPE (mm)
Cardinale et al. <sup>9</sup>	MRT(+CT)	Talairach-Rahmen	1,43
Van der Loo et al. <sup>8</sup>	MRT+CT/MRT	Leksell-Rahmen	1,54
Roessler et al. <sup>39</sup>	MRT+CT	<i>frameless</i> + tracking device/Neuronavigation	1,4 (Mittelwert)

Tab. 23: *entry point error* (EPE) ausgewählter Arbeiten bei nach konventioneller Methodik durchgeführter Stereoelektroenzephalographie. Roessler et al. verwendeten ein Rahmenloses Verfahren.

Ebenso können zumindest die mit der ROSA und präoperativer CT erreichten Ergebnisse mit der konventionellen Methode mittels Stereotaxierahmen (Vgl. Van der Loo et al. mit 1,54 mm mit Leksell-Rahmen und Cardinale et al. mit 1,43 mm mit Talairach-Rahmen) mithalten, bzw. unterbieten diese im Falle der CT-Leksell-Gruppe mit 0,86 mm sogar noch.

### 5.2.2 *target point error*

Der EPE wird am ehesten von der Implantationstechnik, dem Referenzierungsprozess oder anderen externalen Faktoren beeinflusst. Der TPE hängt zusätzlich von der Auslenkung der Elektrode ab und wird am ehesten von der Elektrodenlänge und der räumlichen Nähe zu bestimmten anatomischen Strukturen beeinflusst; auch wenn hier keine signifikante Korrelation zwischen *target point error* und Elektrodenlänge gezeigt werden konnte. Aufgrund dieser zusätzlichen Einflussfaktoren ist der TPE für gewöhnlich höher als der EPE. Der *target point error* betrug in der CT-Leksell-Referenzierung 2,3 mm, gefolgt von der CT-Laser-Referenzierung mit 2,4 mm und der MRT-Laser-Referenzierung mit 3,5 mm. Scheinbar vermindern die extern abhängigen Faktoren wie benachbarte anatomische Strukturen den Unterschied zwischen der CT-Leksell-Referenzierung und der CT-Laser-Referenzierung. Die 3.0-Tesla-MRT-Referenzierung zeigt mit einem etwa 1 mm höheren TPE den höchsten TPE aller verglichenen Methoden. Ein Vergleich nach Dunn<sup>20</sup> bestätigte die Differenz der Gruppe MRT-Laser zu den anderen beiden Gruppen (p jeweils <0,001). Ob die gemessene mittlere Abweichung von 3,51 mm das Verfahren gänzlich unbrauchbar macht, ist vor allem vom erforderlichen Sicherheitsabstand im individuellen Fall abhängig. Die höheren Abweichungen könnten durch den *chemical shift* entstanden sein, welcher die Bildverzerrung an Grenzflächen im MRT bezeichnet.<sup>40</sup> Dem MRT ist generell eine

geometrische Distorsion inhärent,<sup>40,34</sup> die auch trotz verbesserter Korrekturtechniken bisher nicht komplett eradiziert werden konnte,<sup>41</sup> sodass MRT-basierte Referenzierungen ungenauer sein könnten. Der Unterschied zwischen den beiden CT-basierten Verfahren könnte in der feineren Schichtung der Computertomographie begründet sein: Zur Laser-Referenzierung wurde eine CT mit einer Schichtdicke von 1,25 mm verwendet, während in der CT-Leksell-Gruppe eine CT mit einer Schichtdicke von 0,625 mm zum Einsatz kam. Der Einfluss verschiedener CT-Schichtdicken zeigte sich bereits im experimentellen Teil dieser Arbeit.

Autoren	Planungsbildgebung	Methodik	Medianer TPE (mm)
Benedictis et al. <sup>11</sup>	MRT+CT	ROSA (MRT-Laser)	1,96
Brandmeir et al. <sup>12</sup>	MRT+CT	ROSA (CT-Laser)	4,0
Cardinale et al. <sup>9</sup>	MRT(+CT)	Neuromate ( <i>bone fiducials</i> )	1,77
González et al. <sup>14</sup>	MRT	ROSA (MRT-Laser)	1,7
Ollivier et al. <sup>15</sup>	MRT	ROSA (MRT-Laser)	2,0

Tab. 24: Genauigkeit am Zielpunkt mit Roboter-assistierter Chirurgie (ROSA, Neuromate) und verschiedenen Registrierungsmethoden/-hilfen. Es ist jeweils der Median des *target point errors* (TPE) angegeben.

Vergleicht man die TPE der drei Gruppen mit anderen Arbeiten (s. Tabelle 24, so zeigt sich auch hier ein ähnliches Muster wie bei Vergleich der EPE: Während sich die beiden CT-gestützten Verfahren im Bereich der meisten Arbeiten einreihen, schneidet auch hier die MRT-Laser-Gruppe im externen Vergleich schlechter ab. Auffällig ist hier jedoch, dass mehrere Autoren von ähnlich hohen Abweichungen berichten, wie in der MRT-Laser-Gruppe (Vergleich Roessler et al.: 3,2 mm, Brandmeir et al.: 4,0 mm).



Auch beim TPE wird in dem CT-gestützten ROSA-Operationen eine höhere Genauigkeit als in den traditionellen rahmenbasierten Stereotaxien erreicht. Hier ist mit einer Differenz von nur 0,36 mm zum Leksell-Rahmen (Vgl. Van der Loo et al. mit einem medianen TPE von 2,93 mm) sogar das 3T-MRT-Laser-Verfahren der ROSA konkurrenzfähig. Die sechs Elektroden des mittels 1,5-Tesla-MRT referenzierten Patienten wichen im Mittel nur um 1,71 mm ab.

Autoren	Bildgebung	Methodik	TPE
Cardinale et al. <sup>9</sup>	MRT(+CT)	Talairach-Rahmen	2,69 mm (Median)
Van der Loo et al. <sup>8</sup>	MRT+CT/MRT	Leksell-Rahmen	2,93 (Median)
Roessler et al. <sup>39</sup>	MRT+CT	<i>frameless</i> + tracking device/Neuronavigation	3,2 mm (Mittelwert)

Tab. 25: Genauigkeit am *target point* bei rahmenbasierten Verfahren (Cardinale, Van der Loo) und rahmenfreier Methode (Roessler). Roessler et al. nutzten ein Neuronavigationsverfahren zur Identifikation der Eintrittspunkte und ihrer Eintrittswinkel.

Zu beachten ist, dass Begriffe wie *entry* und *target point error* zwar einheitlich, aber unscharf definiert sind. Auch wurde bei einigen Studien, wie beispielsweise bei Roessler et al.,<sup>39</sup> intraoperativ eine Adjustierung der Elektroden vorgenommen. Damit kann zwar eine höhere Genauigkeit erreicht werden, der Effekt eines solchen Vorgehens in Bezug auf andere Variablen wie OP-Dauer, Komplikationen und zusätzlicher Strahlenbelastung bzw. Aufwand durch intraoperative Bildgebung bleibt aber uneindeutig. Cardinale verweist darauf, dass zumindest für das diagnostische Ergebnis dem TPE keine absolute Aussagekraft zugesprochen werden kann, der gesamte Verlauf der Elektrode sei, bedingt durch die an der Aufnahme der elektrischen Potentialschwankungen beteiligten, über die gesamte Elektrode hinweg platzierten Leiter, entscheidend.<sup>42</sup> Besonders der hohe Prozentsatz von 10,7% Elektroden mit einer Abweichung von >5 mm kann jedoch eine Einschränkung der Anwendbarkeit des Verfahrens in Hinblick auf den zu wählenden Sicherheitsabstand bedeuten und stellt damit eine klare Schwäche dar, dennoch erspart es dem Patienten auch Strahlenbelastung.

### 5.2.3 Lokalisation und Elektrodenlänge als Einflussfaktor auf den TPE

Der stratifizierte van-Elteren-Test zur Analyse einer etwaigen Korrelation einer bestimmten Lokalisation mit einem hohen TPE zeigte kein signifikant besseres oder schlechteres Abschneiden für die Lokalisationen frontal und insulär ( $p$  jeweils  $>0,12$ ), bzw. temporal ( $p>0,27$ ). Obwohl aufgrund der nicht signifikanten Ergebnisse keine Erkenntnis bezüglich einer lokalisationspezifisch höheren Abweichung gewonnen wurde, lässt diese Analyse zumindest den Schluss zu, dass durch die ungleiche Häufigkeit verschiedener Lokalisationen in den Gruppen keine Verzerrung zustande gekommen ist. Bezüglich der Länge der implantierten Elektrode und dem *target point error* wurde keine signifikante Korrelation beobachtet, sodass auch hier eine asymmetrische Verteilung der Elektrodenlängen in den drei Gruppen nicht als Erklärung für ein schlechteres Abschneiden der MRT-Laser-Gruppe herangezogen werden kann.

### 5.2.4 Komplikationen

Bei Vergleich der Komplikationsraten sind formal die unterschiedlichen Definitionen der Komplikationen und der Zeitpunkt des Kontrollbildes zu beachten, aber auch, dass die Komplikationsrate nicht allein von der Genauigkeit, sondern wesentlich von der Planung der Trajektorie (bspw. Eintrittswinkel, Schraubenlänge, Lokalisation, Passage riskanter Regionen) abhängig ist.<sup>8</sup> In der vorliegenden Studie wurden keine Komplikationen nach Implantation beobachtet. Bei Inklusion der nach Explantation erfassten Komplikationen, ein Zeitpunkt, der in anderen Studien in der Regel nicht mehr erfasst wird, werden 4 klinisch nicht relevante Blutungen gezählt. Auch andere Autoren berichten von einer ähnlich hohen Sicherheit der ROSA-assistierten Verfahren (s. Benedictis et al. mit keinen erfassten Komplikationen,<sup>11</sup> González et al. mit einer schweren Komplikation bei 101 SEEG-Verfahren<sup>14</sup>). Auch die konventionelle Stereotaxie ist ein sehr sicheres Verfahren. Van der Loo et al. geben bspw. die Rate schwerer Komplikationen bei SEEG-Implantation mit 2,6% an.<sup>8</sup> Cardinale et al. beobachteten 1,2% mit der Implantation assoziierte schwere Komplikationen bei insgesamt 419 Prozeduren.<sup>9</sup> Somit ist eine ROSA-assistierte Prozedur auch im Vergleich zur konventionellen Stereotaxie ein sicheres Verfahren.

## 5.2.5 Genauigkeit und Komplikationsrate in Konflikt zur Strahlensparnis

Die schwerwiegendste Komplikation bei der sEEG-Elektrodenimplantation ist die intrazerebrale Blutung. Metaanalysen zeigten epidurale, subdurale, subarachnoidale und intrazerebrale Blutungen als Komplikationen von sEEG-Implantationen.<sup>43,44</sup> Präoperativ durchgeführte Angiographien können der Darstellung selbst kleinster Gefäße dienen und damit Ursachen für hämorrhagische Komplikationen vermindern. Wie die Ergebnisse dieser Studie nahelegen, kann eine 3D-Computertomographie die Genauigkeit verbessern und damit das Risiko für intrazerebrale Hämorrhagien vermindern. Strahlenbelastung sollte, insbesondere bei Kindern, sorgsam erwogen werden, da zahlreiche Studien eine Erhöhung des Langzeitrisikos für Neoplasien mit steigender Zahl von in der Kindheit durchgeführten CTs zeigten.<sup>30,45</sup> Die Ergebnisse dieser Studie könnten den Einsatz einer zusätzlichen Computertomographie zur Referenzierung rechtfertigen, Blutungen können jedoch auch durch die Berücksichtigung verschiedener Risikofaktoren vermieden werden. Mögliche Gründe für epidurale Blutungen sind Blutungen der Diploevenen des Schädels während der Schädelbohrung oder der stumpfen Dissektion der Dura mater und die Schaffung eines künstlichen Epiduralraums aufgrund fehlerhafter Durapenetration. Epidurale Blutungen können durch die schnelle Implantation des Ankerbolzens in Diploeblutungen und eine sichere Penetration der Dura mater vermieden werden. Dabei sollte 1-2 mm tiefer als die Knochendicke gebohrt werden, da die Dura semifest an der Tabula interna des Schädels befestigt ist. Anschließend sollten eine monopolare Koagulation und die Perforation der Dura erfolgen. Dabei sollte besonders die Schonung kortikaler Gefäße beachtet werden, deren Verletzung in subduralen Hämorrhagien resultiert. Daher sollte, unter Beachtung des geschätzten *entry point errors* (EPE), ein ausreichender Sicherheitsabstand des Eintrittspunkts zu den kortikalen Gefäßen eingehalten werden. Bei der Durchdringung des Subarachnoidalraums sollten Zisternen und Sulci vermieden werden, indem über die Gyri in das Cerebrum eingetreten wird, da Sulci häufig kleine Gefäße enthalten, die im MRT oder CT eventuell nicht gesehen wurden und Subarachnoidalblutungen verursachen können. Außerdem sollte die Passage der Ventrikel vermieden werden,

da das Ependym hochvaskularisiert ist. Dennoch ist es bei einigen hippocampalen sEEG-Elektroden nahezu unvermeidbar das Cornu temporale der Seitenventrikel zu passieren. Schließlich sollten auch die Arterien und Venen des Marklagers besonders beachtet werden, die Meisten sind in kontrastverstärkten T1-Sequenzen sichtbar.<sup>46</sup> Der Temporallappen ist für Epilepsien anfällig und wird zusammen mit dem anliegenden Inselkortex häufig bei sEEG-Elektrodenimplantationen angesteuert. Wegen des Verlaufs der Arteria cerebri media in der frontotemporalen Fissur kann die Erstellung gefäßfreier Trajektorien insulärer Elektroden eine Herausforderung darstellen. Alternative Trajektorien, die den insulären Kortex über den Frontallappen, bzw. von parasagittal erreichen, können weniger gefäßreiche Areale passieren, erfordern jedoch meist längere Elektroden. Abhängig vom TPE der verschiedenen Referenzierungstechniken, müssen größere Sicherheitsabstände gewählt werden (s.a. Abb. 20). Bei einigen temporalen Elektroden zeigte sich für schräge Trajektorien, die den temporobasalen Kortex zum Ziel hatten, höhere TPEs, unabhängig von der verwendeten Referenzierungsmethode. Diese Implantationen stellten sich aufgrund des Winkels als komplexer dar und sollten ebenfalls die Berücksichtigung eines größeren Sicherheitsabstandes nach sich ziehen.

Sorgfältige Planung und größere Sicherheitsabstände können vielleicht Komplikationen wie Blutungen minimieren, inakurate Elektrodenplatzierung kann jedoch immer noch den diagnostischen Wert der EEG-Aufzeichnungen reduzieren. Die Region, welche für die Lokalisierung des Anfallsursprungs kann sehr eng begrenzt sein, eine Abweichung von 3,5 mm könnte daher in einer den Kortex verpassenden, unzulänglichen Elektrodenplatzierung resultieren, sodass die Aufzeichnungen unschlüssig blieben. Es stehen Strahlenschutz, Registrierungs- und Darstellungsqualität in Konflikt miteinander. Dieser Konflikt kann teils durch eine gewissenhafte und erfahrene Planung aufgebrochen werden.

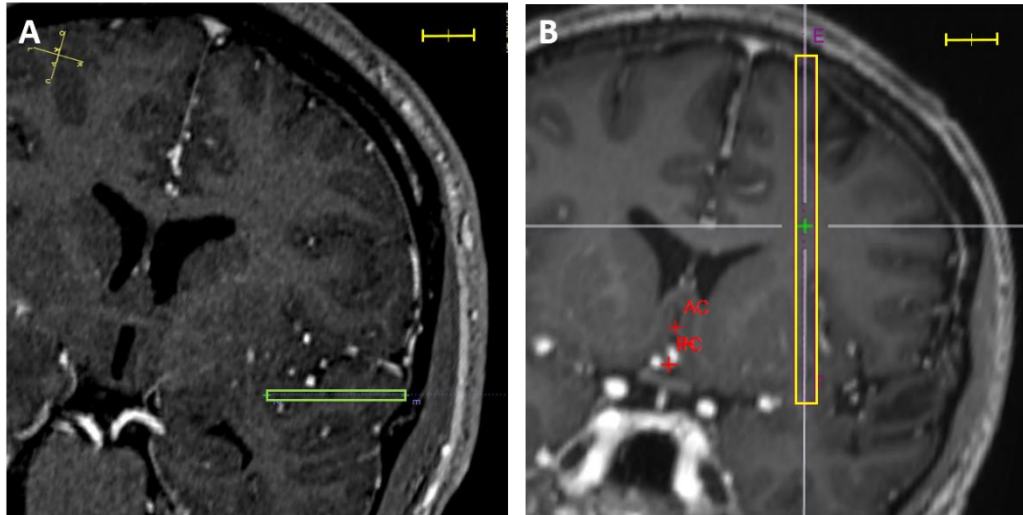


Abb. 14: Beispiel für eine an die unterschiedliche Genauigkeit angepasste Trajektorienplanung anhand eines Zielpunkts in der Insula (Skalierungsleiste: 10 mm). A: Bei einer mittleren Abweichung von  $<2,5$  mm in der CT-Leksell-Referenzierung würde der notwendige Sicherheitsabstand (grünes Rechteck) eine Trajektorie durch die Sylvische Fissur mit ihren Gefäßen der Arteria cerebri media erlauben. B: In der 3T-MRT-Laser-Referenzierung sollte bei einer mittleren Abweichung von  $<3,5$  mm ein ausreichender Sicherheitsabstand gewählt werden (hier 4 mm, gelbes Rechteck), der einen anderen Zugangsweg verlangt, wie hier beispielsweise transkortikal.

Bildnachweis: Gallenmueller A, Cattani A, Woebbecke T, et al. Electrode placement accuracy in robot assisted epilepsy surgery: A comparison of different referencing techniques including frame based CT versus facial laser scan based on CT or MR imaging<sup>10</sup>

## 5.2.6 Effizienz des Referenzierungsprozesses

Verglichen mit der klassischen rahmenbasierten stereotaktischen Implantationstechnik, berichteten beispielsweise Abel et al.<sup>47</sup> eine kürzere Operationszeit mit der roboterassistierten rahmenlosen Implantation. Beide in dieser Studie involvierten Zentren haben eine ähnliche Expertise mit stereotaktischen und roboterassistierten Operationen. Zuvor benötigte eine einzelne, mittels Leksell-Rahmen implantierte sEEG-Elektrode zwischen 20 und 30 Minuten, während eine einzelne, mittels ROSA implantierte sEEG-Elektrode zwischen fünf und zehn Minuten brauchte. Dementsprechend nimmt die Implantation von zehn sEEG-Elektroden eine Operationszeit von sechs bis acht Stunden ein, verglichen mit einer Operationszeit von zwei bis drei Stunden mit der ROSA, jeweils einschließlich präoperativer Bildgebung und Laserscan.

### 5.2.7 Einschränkungen der Studie

Eine Einschränkung dieser Studie ist, dass unterschiedliche Referenzierungsprozesse und unterschiedliche postoperative Bildgebungstechniken in zwei verschiedenen Zentren durchgeführt wurden. Alle CT-Leksell-Registrierungen wurden in Vogtareuth durchgeführt, während alle CT-Laser- und MRT-Laser-Registrierungen in Frankfurt durchgeführt wurden. Einfluss nehmende Faktoren wie die Erfahrung des Teams konnten nicht evaluiert werden. Die Trajektorienplanung der Patienten in Vogtareuth basierte auf 1,5T-MRTs, während die Trajektorienplanung in Frankfurt anhand von 3T-MRTs durchgeführt wurde (mit Ausnahme des einen Patienten mit Herzschrittmacher). Weiterhin war die Schichtdicke der bei der CT-Leksell-Referenzierung verwendeten Computertomographien geringer als in der CT-Laser-Referenzierung. Außerdem unterschied sich die Altersspanne der Patienten zwischen den zwei Zentren: In Vogtareuth wurden Kinder und junge Erwachsene behandelt, während es in Frankfurt Erwachsene oder junge Erwachsene waren. Der Altersunterschied beeinflusste ebenfalls die postoperative Bildgebung, in Vogtareuth wurden dazu 1,5T-MRTs erstellt, in Frankfurt Dünnschicht-CTs. Der euklidische Abstand wurde auf Basis der Fusion von präoperativem MRT mit der postoperativen CT beziehungsweise MRT errechnet. Die Fusion unterschiedlicher Bildgebungsmodalitäten kann Abbildungsfehler verursachen.<sup>48</sup> Dies könnte einen Einfluss auf die Genauigkeit der bestimmten Koordinaten haben, sodass die hier kalkulierten Abstände schlechter vergleichbar sind.

### 5.2.8 Fazit und Ausblick

Computertomographie-gestützte Referenzierungen sind sehr genau und können auch für die Platzierung von Elektroden verwendet werden, die eine besonders hohe Präzision erfordern. Gerade in Bezug auf die günstigen Ergebnisse der CT-Laser-Gruppe kann ein rahmenloses Vorgehen als eine valide Alternative zu der bereits etablierten rahmenbasierten Variante in Erwägung gezogen werden. Ein rahmenloses Vorgehen bietet neben einer Zeitersparnis den Vorteil, dass s.g. *double oblique trajectories* implantiert werden können.<sup>15</sup> Trotz des teilweise nur indirekt möglichen Vergleichs kann die Schlussfolgerung getroffen werden, dass eine auf

einer 3-Tesla-Magnetresonanztomographie basierende Laserregistrierung die Gefahr einer zum Teil intolerablen Ungenauigkeit birgt, auch wenn die Komplikationsrate in der vorliegenden Studie nicht über der in anderen Arbeiten beschriebenen liegt. Für die neurochirurgische Abteilung des Universitätsklinikums Frankfurt wurde dennoch die Konsequenz gezogen, dieses Verfahren nicht mehr anzuwenden.

Insgesamt lässt sich die Aussage treffen, dass mit dem ROSA-System sowohl in der experimentellen Erprobung als auch im klinischen Einsatz eine hohe Genauigkeit und Präzision erreicht wird, die auch den hohen Anforderungen von sEEG-Elektroden-Implantationen gerecht werden. Der Roboter stellt damit eine valide Alternative zur konventionellen Stereotaxie dar. Im Hinblick auf die wählbaren Bildgebungs- und Referenzierungsverfahren ergibt sich ein differenziertes Bild. Die verbesserte Genauigkeit, die durch den Einsatz von hochauflösenden Computertomographien erreicht wird, muss gegen die erhöhte Strahlenbelastung aufgewogen werden. Dem Chirurgen obliegt eine sorgfältige Evaluation des individuellen Risikos für Komplikationen insbesondere in Abhängigkeit von der Notwendigkeit risikoreicher Trajektorien. Auf Basis dessen sollte die Auswahl der jeweiligen Modalität mit dem bestmöglichen Strahlenbelastungsprofil erfolgen. Die Erprobung weiterer Referenzierungsmethoden und -utensilien verspricht die Auflösung des bisherigen Konflikts aus Praktikabilität, Genauigkeit und Strahlenschutz. Auch die Korrektur der den jeweiligen Bildgebungsverfahren inhärenten Abbildungsfehlern durch die Implementation neuer Software könnte die Genauigkeit der Stereotaxie im Allgemeinen verbessern. Es werden Algorithmen erprobt, welche besonders sichere und gleichzeitig diagnostisch wertvolle Trajektorien konfigurieren (Vgl. Sparks et al.<sup>49</sup>), bzw. eine zielgerichtete Stimulation durch die Einstellung direktonaler Stimulationselektroden erlauben (Vgl. Sitz et al.<sup>50</sup>). Die Verbesserung digitaler Technologie, insbesondere auch die Automatisierung bestimmter Abläufe wie der Bilderkennung, potenziert ihren Nutzen für die Medizin in Verbindung mit den Vorteilen der Robotik.

Damit stellt der ROSA-Roboter einen weiteren Teilschritt in der Geschichte der erfolgreichen Implementation von Robotiksystemen in der Medizin dar.

## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob der Roboter ROSA bei der Durchführung von intrakraniellen Biopsien oder Elektrodenimplantationen eine Alternative zur klassischen, rahmenbasierten Stereotaxie darstellt. Dazu sollte die mechanische und die Anwendungsgenauigkeit des Systems ermittelt werden. Zur Bestimmung der mechanischen Genauigkeit wurde eine experimentelle Phantomstudie durchgeführt. Hier wurden durch den Roboter wiederholt zehn Trajektorien an einem Stereotaxiephantom angefahren. Der Abstand der robotischen Nadel zum Zielpunkt im Phantom wurde anhand von Röntgenbildern bestimmt. Die Wiederholung des Versuchsaufbaus unter Variation der Planungsbildgebung erlaubte den Vergleich verschiedener Schichtdicken sowie zwischen *low-dose* und *normal-dose* Verfahren. Die Anwendungsgenauigkeit sollte durch die Analyse operativer Ergebnisse der ROSA erfasst werden. Dazu wurde anhand von postoperativen Bildern die Genauigkeit anhand des Abstands zwischen geplanter und tatsächlicher Lage von Stereoelektroenzephalographie-Elektroden ermittelt. Es wurden verschiedene Referenzierungstechniken, die der Orientierung des Roboters dienen und bei denen eine präoperative Planungsbildgebung (CT oder MRT) mit einem Abbild des OP-Gebietes (durch Oberflächenerkennung oder durch einen Stereotaxierahmen) referenziert wird, verglichen, nämlich CT-Laser; CT-Leksell-Rahmen und MRT-Laser. Die Ergebnisse wurden einer statistischen Analyse unterzogen. Dabei zeigte sich, dass der ROSA-Roboter eine sehr hohe mechanische Genauigkeit im Submillimeterbereich erreicht. Genauigkeitseinbußen bei einer größeren Schichtdicke der zur Planung verwendeten Computertomographie sind messbar, aber gering. Ein signifikanter Einfluss bei der Verwendung eines *low-dose*-Protokolls konnte nicht festgestellt werden. Dennoch zeigte sich, dass der entscheidende Teil der Ungenauigkeiten in der klinischen Anwendung entsteht und dabei insbesondere durch die Referenzierungstechnik bestimmt wird. Referenzierungen, die auf einer Computertomographie basierten, erwiesen sich als zufriedenstellend genau und als konkurrenzfähig zur konventionellen Methode. Der Unterschied zwischen dem rahmenbasierten und dem auf Oberflächenerkennung basierenden Verfahren war dabei so gering, dass letzteres sich angesichts seiner Vorteile in der Anwendung als besonders günstiges Verfahren hervortut. Im Gegensatz dazu stand das MRT-Laser-Verfahren, welches



bei relativ hohen Abweichungen nur eingeschränkt anwendbar scheint und sich damit eher für Anwendungsbereiche mit geringeren Genauigkeitsanforderungen eignet, wie bspw. Biopsien. Weiterhin kann der Verlauf der Trajektorie an den höheren Sicherheitsabstand angepasst werden. Bei der Einordnung der ermittelten Genauigkeiten ist zu beachten, dass es viele weitere, von der Referenzierungs- und Bildgebungsmethode unabhängige Einflussfaktoren gibt. In dieser Arbeit war der Einfluss der erfassten externen Parameter zwar limitiert, bei anderen Autoren zeigte sich jedoch ein signifikanter Effekt. Dennoch deckt sich die Gesamtgenauigkeit mit den Ergebnissen anderer Arbeiten.

In Zusammenschau der Ergebnisse weist die vom ROSA-Assistenzsystem assistierte Stereotaxie eine verbesserte Prozessqualität auf, unter anderem durch die erhebliche Zeitersparnis, ggf. der Wegfall des Transports des narkotisierten Patienten, die Adaptionsmöglichkeiten der Prozessschritte an den Patienten, sowie eine hohe Nutzerfreundlichkeit. Entscheidend ist jedoch, dass es sich um ein sehr sicheres Verfahren handelt: Durch die hohe Genauigkeit wird das Operationsrisiko minimiert, gleichzeitig erlauben Laser-gestützte Registrierungsverfahren eine Reduktion der Strahlenexposition. Zur Konsolidierung der in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse sind weitere klinische Daten notwendig.

## 7 Abstract

In the present work it should be investigated whether the robot ROSA is an alternative to classic frame-based stereotaxy when performing intracranial biopsies or electrode implantations. For this purpose, the mechanical and application accuracy of the system should be determined. An experimental phantom study was carried out to determine the mechanical accuracy. Here, the robot repeatedly approached ten trajectories on a stereotaxy phantom. The distance of the robotic needle to the target point in the phantom was determined using X-ray images. The repetition of the experimental setup with variation of the planning imaging allowed the comparison of different layer thicknesses as well as comparison of low-dose and normal-dose methods. The application accuracy was to be determined by analyzing clinical results of the ROSA. For this purpose, postoperative images were used to

determine the accuracy based on the distance between the planned and actual position of stereoelectroencephalography electrodes. Different referencing techniques, which serve to orientate the robot by referencing the preoperative planning imaging with an image of the surgical area (by surface recognition or by a stereotactic frame), were compared, namely CT-Laser; CT-Leksell frame and MRI-Laser. The results were subjected to statistical analysis. It was shown that the ROSA robot achieves a very high mechanical accuracy in the sub-millimeter range. Losses in Accuracy due to a larger slice thickness of the computed tomography used for planning are measurable, but small. A significant influence when using a low-dose protocol could not be determined. Nevertheless, it was shown that the decisive part of the inaccuracies arises in clinical application and is determined in particular by the referencing technique. Referencing based on computed tomography proved to be satisfactorily accurate and competitive with the conventional method. The difference between the frame-based and the surface recognition-based method was so small that the latter proved to be a particularly favourable method in view of its advantages in application. This was in contrast to the MRI laser method, which seems to be of limited applicability as a result of relatively high deviations and is therefore more suitable for surgeries with lower accuracy requirements, such as biopsies. Furthermore, the course of the trajectory can be adapted to the higher safety distance. When classifying the determined accuracies, it should be noted that there are many other influencing factors that are independent of the referencing and imaging method. In this thesis the influence of the recorded external parameters was limited, but other authors showed a significant effect. Nevertheless, the overall accuracy is consistent with the results of other papers. In summary a stereotaxy assisted by the ROSA system shows an improved process quality, among other things due to the considerable time savings; if applicable, no transport of anesthetized patients; the possibility to adapt the single process steps to the individual patient and a high degree of user friendliness. It is crucial, however, that it is a very safe procedure: the high level of accuracy minimizes the risk of surgery, while laser-assisted registration procedures allow a reduction in radiation exposure. Further clinical data are necessary to consolidate the findings gained in this work.

## 8 Referenzen

1. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. *Science*. 1947;106(2754):349-350. doi:10.1126/science.106.2754.349.
2. Hall WA. The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions. *Cancer*;1998. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19980501)82:9<1756:aid-cncr23>3.0.co;2-2.
3. Dammers R, Haitsma IK, Schouten JW, Kros JM, Avezaat CJJ, Vincent, A. J. P. E. Safety and efficacy of frameless and frame-based intracranial biopsy techniques. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008;150(1):23. doi:10.1007/s00701-007-1473-x.
4. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(7):610-622. doi:10.1056/NEJMoa1205158.
5. Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009;301(1):63-73. doi:10.1001/jama.2008.929.
6. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Agid Y. Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(21):2037-2038. doi:10.1056/NEJMc1303485.
7. Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, et al. Neurophysiological Monitoring for Epilepsy Surgery: The Talairach SEEG Method. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2001;77(1-4):29-32. doi:10.1159/000064595.
8. van der Loo LE, Schijns OEMG, Hoogland G, et al. Methodology, outcome, safety and in vivo accuracy in traditional frame-based stereoelectroencephalography. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(9):1733-1746. doi:10.1007/s00701-017-3242-9.
9. Cardinale F, Cossu M, Castana L, et al. Stereoelectroencephalography: surgical methodology, safety, and stereotactic application accuracy in 500 procedures. *Neurosurgery*. 2013;72(3):353-66; discussion 366. doi:10.1227/NEU.0b013e31827d1161.
10. Gallenmueller A, Cattani A, Woebbecke T, et al. Electrode placement accuracy in robot assisted epilepsy surgery: A comparison of different referencing

- techniques including frame based CT versus facial laser scan based on CT or MR imaging. *Epilepsy & Behavior*; (91):38-47. doi:10.1016/j.yebeh.2018.11.002.
11. Benedictis A de, Trezza A, Carai A, et al. Robot-assisted procedures in pediatric neurosurgery. *Neurosurg Focus*. 2017;42(5):E7. doi:10.3171/2017.2.FOCUS16579.
  12. Brandmeir NJ, Savaliya S, Rohatgi P, Sather M. The comparative accuracy of the ROSA stereotactic robot across a wide range of clinical applications and registration techniques. *J Robot Surg*. 2018;12(1):157-163. doi:10.1007/s11701-017-0712-2.
  13. Litrico MS, Langsdorf Dv, Fontaine D, Paquis P. Clinical Outcomes of the New Robot-Based Navigation System ROSA Using an Automatic Registration Technique. In: *Congress of Neurological Surgeons 2009 annual meeting, Louisiana, New Orleans*. Vol. 2009.
  14. González-Martínez J, Bulacio J, Thompson S, et al. Technique, Results, and Complications Related to Robot-Assisted Stereoelectroencephalography. *Neurosurgery*. 2016;78(2):169-180. doi:10.1227/NEU.0000000000001034.
  15. Ollivier I, Behr C, Cebula H, et al. Efficacy and safety in frameless robot-assisted stereo-electroencephalography (SEEG) for drug-resistant epilepsy. *Neurochirurgie*. 2017;63(4):286-290. doi:10.1016/j.neuchi.2017.03.002.
  16. Liu L, Mariani SG, Schlichting E de, et al. Frameless ROSA® Robot-Assisted Lead Implantation for Deep Brain Stimulation: Technique and Accuracy. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2019. doi:10.1093/ons/opz320.
  17. Lefranc M, Capel C, Pruvot AS, et al. The impact of the reference imaging modality, registration method and intraoperative flat-panel computed tomography on the accuracy of the ROSA® stereotactic robot. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2014;92(4):242-250. doi:10.1159/000362936.
  18. *BiAS - Biometrische Analyse von Stichproben*. Hochheim Darmstadt: epsilon-Verlag; 2019.
  19. Lilliefors HW. On the Kolmogorov-Smirnov Test for Normality with Mean and Variance Unknown. *Journal of the American Statistical Association*. 1967;62(318):399-402. doi:10.1080/01621459.1967.10482916.
  20. Dunn OJ. Multiple Comparisons Using Rank Sums. *Technometrics*. 1964:241-252. doi:10.1080/00401706.1964.10490181.

21. Sture Holm. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*. 1979;(Vol. 6, No. 2):pp. 65-70.
22. *Free Statistics Software*: Office for Research Development and Education; 2018.
23. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530. doi:10.1111/epi.13670.
24. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-1077. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
25. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. doi:10.1111/epi.13709.
26. Rosenow F, Lüders H. *Presurgical evaluation of epilepsy*; 2001; 124.
27. Rosenow F, Bast T, Czech T, et al. Revised version of quality guidelines for presurgical epilepsy evaluation and surgical epilepsy therapy issued by the Austrian, German, and Swiss working group on presurgical epilepsy diagnosis and operative epilepsy treatment. *Epilepsia*. 2016;57(8):1215-1220. doi:10.1111/epi.13449.
28. Goldstein H, Healy MJR. The Graphical Presentation of a Collection of Means. *Journal of the Royal Statistical Society*. 1995;(158):175-177. <https://www.jstor.org/stable/2983411>. Accessed August 22, 2018.
29. ICRP. *ICRP Publication 103 - The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. <http://www.icrp.org/page.asp?id=111>. Accessed September 15, 2018.
30. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2012;380(9840):499-505. doi:10.1016/S0140-6736(12)60815-0.
31. Raj S, Bieszczyk J, Khubchandani J, et al. Cumulative Radiation Exposure in Epilepsy Patients: A Retrospective Analysis of Computerized Axial Tomography. *Neurology*. 2011;76.

32. Barrett JF, Keat N, eds. *Artifacts in CT: recognition and avoidance*; 2004; 24.
33. Duffner F, Schiffbauer H, Breit S, Friese S, Freudenstein D. Relevance of image fusion for target point determination in functional neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002;144(5):445-451. doi:10.1007/s007010200065.
34. Langlois S, Desvignes M, Constans JM, Revenu M. MRI geometric distortion: A simple approach to correcting the effects of non-linear gradient fields. *J. Magn. Reson. Imaging*. 1999;9(6):821-831. doi:10.1002/(SICI)1522-2586(199906)9:6<821:AID-JMRI9>3.3.CO;2-U.
35. Hsieh J, Molthen RC, Dawson CA, Johnson RH. An iterative approach to the beam hardening correction in cone beam CT. *Med Phys*. 2000;27(1):23-29. doi:10.1118/1.598853.
36. Maciunas RJMD, Galloway, Robert L. Jr. Ph.D., Latimer JWMD. The Application Accuracy of Stereotactic Frames\_. 1994;(Volume 35(4)):p 682–695.
37. Cardinale F, Rizzi M, d'Orio P, et al. A new tool for touch-free patient registration for robot-assisted intracranial surgery: application accuracy from a phantom study and a retrospective surgical series. *Neurosurg Focus*. 2017;42(5):E8. doi:10.3171/2017.2.FOCUS16539.
38. Raabe A, Krishnan R, Zimmermann M, Seifert V. Neuronavigation oder Stereotaxie? Eine Standortbestimmung zur Wahl des Verfahrens. *Zentralbl Neurochir*. 2003;64(1):1-5. doi:10.1055/s-2003-37150.
39. Roessler K, Sommer B, Merkel A, et al. A Frameless Stereotactic Implantation Technique for Depth Electrodes in Refractory Epilepsy Using Intraoperative Magnetic Resonance Imaging. *World Neurosurg*. 2016;94:206-210. doi:10.1016/j.wneu.2016.06.114.
40. Michiels J, Bosmans H, Pelgrims P, et al. On the problem of geometric distortion in magnetic resonance images for stereotactic neurosurgery. *Magnetic Resonance Imaging*. 1994;12(5):749-765. doi:10.1016/0730-725X(94)92200-4.
41. Tadic T, Jaffray DA, Stanescu T. Harmonic analysis for the characterization and correction of geometric distortion in MRI. *Med Phys*. 2014;41(11):112303. doi:10.1118/1.4898582.
42. Cardinale F. Stereoelectroencephalography: Application Accuracy, Efficacy, and Safety. Vol. 94:570-571.

43. S. A. Willems LM, Reif PS, Spyranis A, Cattani A, Freiman TM, Seifert V, Wagner M, You SJ, Schubert-Bast S, Bauer S, Klein KM, Rosenow F. "Invasive EEG-electrodes in presurgical evaluation of epilepsies: Systematic analysis of implantation-, video-EEG-monitoring- and explantation-related complications, and review of literature. *Epilepsy & Behavior*. 2018;(vol. 13). doi:10.1016/j.yebeh.2018.05.012.
44. Mullin JP, Shriver M, Alomar S, et al. Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography-related complications. *Epilepsia*. 2016;57(3):386-401. doi:10.1111/epi.13298.
45. Miglioretti DL, Johnson E, Williams A, et al. The use of computed tomography in pediatrics and the associated radiation exposure and estimated cancer risk. *JAMA Pediatr*. 2013;167(8):700-707. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.311.
46. Quick-Weller J, Lescher S, Kashefiolasl S, Weise LM, Seifert V, Marquardt G. Benefit of Stereotactic Procedures in a Series of 43 Children. *J Child Neurol*. 2016;31(7):907-912. doi:10.1177/0883073815627883.
47. Abel TJ, Varela Osorio R, Amorim-Leite R, et al. Frameless robot-assisted stereoelectroencephalography in children: technical aspects and comparison with Talairach frame technique. *J Neurosurg Pediatr*. 2018;22(1):37-46. doi:10.3171/2018.1.PEDS17435.
48. O'Gorman RL, Jarosz JM, Samuel M, Clough C, Selway RP, Ashkan K. CT/MR image fusion in the postoperative assessment of electrodes implanted for deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2009;87(4):205-210. doi:10.1159/000225973.
49. Sparks R, Zombori G, Rodionov R, et al. Automated multiple trajectory planning algorithm for the placement of stereo-electroencephalography (SEEG) electrodes in epilepsy treatment. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2017;12(1):123-136. doi:10.1007/s11548-016-1452-x.
50. Sitz A, Hoevels M, Hellerbach A, et al. Determining the orientation angle of directional leads for deep brain stimulation using computed tomography and digital x-ray imaging: A phantom study. *Med Phys*. 2017;44(9):4463-4473. doi:10.1002/mp.12424.

## 9 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Analyse der Genauigkeit des neurochirurgischen Operationsroboters Robotic Surgery Assistant (ROSA)

in der Klinik für Neurochirurgie der Goethe Universität Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Herr Prof. Dr. med. Dr. med. Thomas M. Freiman mit Unterstützung durch Frau Dr. med. Andrea Spyranis ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Gallenmueller, Andrea; Cattani, Adriano, Woebbecke, Tirza; Konczalla, Juergen; Strzelczyk, Adam; Rosenow, Felix; Wagner, Marlies; Seifert, Volker; Kudernatsch, Manfred; Freiman, Thomas, Electrode placement accuracy in robot assisted epilepsy surgery: A comparison of different referencing techniques including frame based CT versus facial laser scan based on CT or MR imaging, Epilepsy & Behavior, Band 91, Seite 38-47, 2019.

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)