

Aus dem
Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie
Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

**Vergleich von linearen Ventrikelparametern,
Optikusnervenscheidendurchmesser, Liquor- und
Gehirnvolumen beim kindlichen Hydrocephalus.**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Kaltenborn, Maximilian Vitus**

2026

Dekan: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Schuhmann

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Rosewich

Tag der Disputation: 03.09.2026

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. Hydrocephalus Überblick	1
1.1.1. Physiologie des Liquorsystems	2
1.1.2. Pathophysiologie des Hydrocephalus.....	4
1.1.3. Physiologie und Pathophysiologie des intrakraniellen Drucks.....	9
1.2. Verfahren zur Beurteilung der CSF und des intrakraniellen Drucks	11
1.2.1. Beurteilung des Ventrikelsystems mittels MRT und CT	11
1.2.2. Ultraschall zur Beurteilung des ZNS und der Ventrikelweite.....	12
1.2.3. Herkömmliche Verfahren zur Beurteilung einer intrakraniellen Druckerhöhung.....	14
1.3. Therapie und therapieassoziierte Komplikationen des Hydrocephalus	16
1.3.1. Therapieverfahren	16
1.3.2. Komplikationen der Hydrocephalus-Therapie.....	19
1.3.3. Klinische Langzeitergebnisse der Hydrocephalus-Therapie	21
1.4. Klinisches Management bei Kindern mit Hydrocephalus.....	22
1.4.1. Routinekontrollen bei Patienten mit kindlichem Hydrocephalus	22
1.4.2. Beurteilung des intrakraniellen Drucks durch Sonographie des Optikusnervenscheidendurchmessers.....	24
1.4.3. Beurteilung des Liquorraums durch die Schnittbildgebung – Bedeutung und Grenzen der Volumetrie bei Hydrocephalus.....	26
1.4.4. Beurteilung der Ventrikelweite durch sonographische Bestimmung des TVD	27
1.5. Zielsetzung dieser Studie	29

2. MATERIAL UND METHODEN.....	30
2.1. Studiendesign.....	30
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien	31
2.3. Charakteristika der Studienpopulation.....	31
2.4. Messungen.....	34
2.4.1. Ultraschall.....	34
2.4.2. MRT-Messungen	36
2.4.3. Volumetrie mittels FMRIB Software Library	37
2.5. Statistische Analyse	41
3. ERGEBNISSE	42
3.1. Deskriptive Statistik – Analyse der Gesamtkohorte 1.....	42
3.1.1. Vergleich der Ventrikelindices sowie der einzelnen intrakraniellen Kompartimente zwischen aktuell therapiebedürftigen und symptomatischen bereits behandelten Patienten der Kohorte 1	44
3.2. Korrelationen des TVD und der herkömmlichen Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen.....	46
3.2.1. Korrelation zwischen TVD, dem inneren Liquorvolumen sowie der einzelnen Ventrikelvolumen in der Gesamtkohorte 1	47
3.2.2. Korrelation der herkömmlichen Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen in Kohorte 1.....	48
3.2.3. Geschlechtsspezifische Korrelation des TVD und der Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen	49
3.2.4. Altersspezifische Korrelation des TVD und Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen in Kohorte 1.....	50
3.2.5. Ätiologiespezifische Korrelation des TVD und der Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen in Kohorte 1.....	52

3.2.6.	Korrelation des TVD und der Ventrikelindices mit dem inneren Ventrikelvolumen in Abhängigkeit von der Ventrikelsymmetrie	54
3.3.	Korrelationen von TVD und Ventrikelindices mit dem äußeren Liquorvolumen in Kohorte 1.....	55
3.3.1.	Einfluss des Alters und der Ätiologie auf die Korrelation zwischen Ventrikelindices und äußerem Liquorvolumen.....	56
3.3.2.	Therapiebedingte Volumenänderung des inneren und äußeren Liquorraums bei Patienten mit einem tumorbedingten Hydrocephalus Kohorte 2	58
3.3.3.	Therapiebedingte Volumenänderung der einzelnen Ventrikel des inneren Liquorraums von Kohorte 2	61
3.3.4.	Posttherapeutische Veränderungen der Ventrikelindices	62
3.3.5.	Vergleich der postoperativen Abnahme des TVD und der linearen Ventrikelindices mit der Abnahme des inneren Liquorvolumen	64
3.3.6.	Einfluss einer Hydrocephalus-Operation auf die Änderung des ONSD sowie dessen Beziehung zum inneren Liquorvolumen.....	64
4.	DISKUSSION	67
4.1.	Die Weite des dritten Ventrikels (TVD) korreliert zuverlässig zum Volumen der Seitenventrikel, des dritten Ventrikels und des gesamten inneren Liquorraums	69
4.1.1.	Die Ätiologie des Hydrocephalus hat einen relevanten Einfluss auf die Korrelation des TVD und der linearen Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen.....	71
4.1.2.	Das Patientenalter hat einen relevanten Einfluss auf die Korrelation des TVD und der herkömmlichen Indices mit dem inneren Liquorvolumen....	72
4.1.3.	Einfluss der Ventrikelsymmetrie und des Geschlechts auf die Korrelation des TVD mit dem inneren Liquorvolumen	73

4.2. Prä- und postoperative Veränderungen des inneren und äußeren Liquorraums nach Tumorresektion bei Patienten mit tumorbedingtem Hydrocephalus occlusus.....	74
4.2.1. Der TVD reagiert prozentual stärker auf Volumenänderungen des inneren Liquorraums als die Standard-Indices.	76
4.2.2. Eine Tumorresektion bei Patienten mit Hydrocephalus occlusus bewirkt keine Änderung des Hirnparenchymvolumens im kurzfristigen postoperativen Verlauf.....	78
4.2.3. Wie gut spiegeln der TVD und die herkömmlichen Ventrikelindices das Volumen des äußeren Liquorraums wider?	80
4.2.4. Wie gut können Änderungen der Ventrikelindices Änderungen des äußeren Liquorvolumens anzeigen?	82
4.2.5. Eine Tumoroperation bewirkte eine signifikante Reduktion des ONSD, das Ausmaß der ONSD-Änderung korreliert jedoch nicht mit Änderungen des Liquorvolumens.....	83
4.3. Limitationen	85
4.4. Klinischer Nutzen der Ultraschalluntersuchungen	86
4.5. Ausblick.....	88
 5. ZUSAMMENFASSUNG.....	 90
 6. LITERATURVERZEICHNIS.....	 92
 7. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	 103
 8. DANKSAGUNG	 104

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten von Kohorte 1.....	32
Tabelle 2: Demographische Daten von Kohorte 2.....	34
Tabelle 3: Messergebnisse von Kohorte 1.....	43
Tabelle 4: Vergleich der Messwerte der Untergruppen Therapiebedürftig und Routinekontrolle von Kohorte 1.	46
Tabelle 5: Korrelation des TVD und Ventrikelindices mit den Volumina des inneren Liquorraums, des Linken und Rechten Seitenventrikels, des Dritten und Vierten Ventrikels von Kohorte 1.....	49
Tabelle 6: Geschlechterspezifische Korrelation des TVD und Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen von Kohorte 1.....	49
Tabelle 7: Altersspezifische Korrelation des TVD und Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen in Kohorte 1.....	50
Tabelle 8: Ätiologie spezifische Korrelation des TVD und Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen in Kohorte 1.....	52
Tabelle 9: Korrelationskoeffizienten der Ventrikelindices und dem inneren Liquorvolumen in Abhängigkeit von der Ventrikelsymmetrie. Korrelationskoeffizienten der Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen (*p<0,05, **p<0,01).....	54
Tabelle 10: Altersspezifische Korrelation zwischen den Ventrikelindices und dem äußeren Liquorvolumen. Korrelationskoeffizienten der Ventrikelindices mit dem äußeren Liquorvolumen (*p<0,05, **p<0,01).	56
Tabelle 11: Ätiologie spezifische Korrelation der Ventrikelindices mit dem äußeren Liquorvolumen. Korrelationskoeffizienten der Ventrikelindices mit dem äußeren Liquorvolumen (*p<0,05, **p<0,01).	57
Tabelle 12: Mittelwerte der prä- und postoperativ gemessenen Parameter von Kohorte 2 nach Hydrocephalus-Operation.	60
Tabelle 13: Korrelation der absoluten Änderung des TVD und der CMI mit der absoluten Änderung des äußeren Liquorvolumens.	64
Tabelle 14: Korrelation der Änderung des ONSD mit der Änderung des inneren und äußeren Liquorvolumens sowie der einzelnen Ventrikelvolumina.	65
Tabelle 15: Korrelation der prozentualen Änderung des ONSD mit der prozentualen Änderung des inneren und äußeren Liquorvolumen sowie der einzelnen Ventrikel..	66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des physiologischen Liquorflusses.....	3
Abbildung 2: Beispiel eines externen Hydrocephalus occlusus aufgrund einer traumatischen Subarachnoidalblutung.....	8
Abbildung 3: Beispiel einer transkraniellen Ultraschalluntersuchung über die vordere Fontanelle.	13
Abbildung 4: Hygrombildung im postoperativen Verlauf nach Shuntimplantation.	20
Abbildung 5: Beispiel einer transtemporalen Ultraschalluntersuchung.....	28
Abbildung 6: Sonographische Darstellung und Messung des ONSD.....	35
Abbildung 7: Messungen der linearen Ventrikelindices sowie des TVD.....	36
Abbildung 8: BET-Funktion von FSL.....	38
Abbildung 9: FAST-Funktion von FSL.....	38
Abbildung 10: Editier-Funktion von FSL.....	39
Abbildung 11: 3-dimensionale Darstellung des Ventrikelsystem in FSL.....	40
Abbildung 12: Korrelationsgraphen des TVD mit dem inneren Liquorvolumen, sowie den einzelnen Ventrikeln von Kohorte 1.....	47
Abbildung 13: Streudiagramm der Ventrikelindices und dem inneren Liquorvolumen von Kohorte 1.	48
Abbildung 14: Boxplot mit Mittelwerten der Volumenveränderungen des inneren und äußeren Liquorraums prä- und postoperativ.	59
Abbildung 15: Boxplot mit Mittelwerten der einzelnen Ventrikel des inneren Liquorraums prä- und postoperativ.	62
Abbildung 16: Boxplots des TVD und der gängigen Ventrikelindices prä- und postoperativ.....	63
Abbildung 17: Boxplot des ONSD prä- und postoperativ.....	65

Abkürzungsverzeichnis

BET	Brain Extraction Tool
CMI	Cella Media Index
cCT	Craniale Computertomographie
cMRT	Craniale Magnetresonanztomographie
CPP	Cerebral Perfusion Pressure (dt.: Zerebraler Perfusionsdruck)
CSF	Cerebrospinal Fluid (lat.: Liquor cerebrospinalis)
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EI	Evans Index
ETV	Endoscopic Third Ventriculostomy (dt.: Endoskopische Drittventrikulostomie)
FAST	FMRIB's Automated Segmentation Tool
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FOHR	Frontooccipital Horn Ratio
FSL	FMRIB Software Library
ICP	Intracranial Pressure (dt.: intrakranieller Druck)
ICV	Intrakranielles Volumen
MAP	Mean Arterial Pressure (dt.: Mittlerer arterieller Druck)
ONS	Optikusnervenscheide
ONSD	Optikusnervenscheidendurchmesser
PCFM	Posterior-Cranial-Fossa-Malformations
PACS	Picture Archiving and Communication Systems
TVD	Third Ventricle Diameter (dt.: Drittventrikeldiameter)
VP-Shunt	Ventrikulo-Peritonealer Shunt

1. EINLEITUNG

1.1. Hydrocephalus Überblick

Der Hydrocephalus ist eine der am häufigsten behandelten Diagnosen in der Kinderneurochirurgie. Bei diesem Krankheitsbild liegt eine Störung der Liquorzirkulation vor. Der Begriff Hydrocephalus bezeichnet im weitesten Sinne eine erhöhte Menge von Liquor (CSF, eng.: Cerebrospinal fluid). Häufig kommt es zu einer Erweiterung der Ventrikel und mit wenigen Ausnahmen gleichzeitig zu einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks (ICP, eng: Intracranial pressure) (Friede 1975). Bisher existiert keine einheitliche Definition des Hydrocephalus. Einordnungen erfolgen zum Beispiel nach zeitlichem Auftreten (kongenital oder erworben), nach zu Grunde liegender Pathologie (idiopathisch, hämorrhagisch, infektiös, tumorassoziiert, usw.) oder nach Pathophysiologie. Die pathophysiologischen Vorgänge sind laut aktuellem Forschungsstand nicht vollumfänglich verstanden. Es existieren verschiedene Theorien, die in den folgenden Kapiteln erläutert werden. Die Ermittlung der Inzidenz des Hydrocephalus für einzelne Länder und Kontinente gestaltet sich aufgrund der uneinheitlichen Definition, spärlicher bevölkerungsbezogener Datelage, Nicht- und Unterdiagnose, sowie eingeschränkter radiologischer Ressourcen schwierig. In einer europäischen Kohorte beträgt die Inzidenz des kindlichen Hydrocephalus 110 auf 100.000 Geburten (Munch, Rostgaard et al. 2012). Die Inzidenz ist in Ländern mit niedrigem Einkommen am höchsten. Gepoolt beträgt die Inzidenz in Afrika 146 und in Lateinamerika 316 auf 100.000 Geburten. Dewan et al. schätzen in ihrem Modell ein jährliches Neuauftreten von fast 400.000 Fällen weltweit und bewerten dies sogar als Unterschätzung. Die größte Krankheitslast fällt dabei auf die Regionen Afrika, Lateinamerika und Südostasien, welche drei Viertel der weltweiten Neuerkrankungen ausmachen (Dewan, Rattani et al. 2018). Häufig sind Operationen unumgänglich, da potenziell lebensbedrohliche intrakranielle Druckerhöhungen auftreten können. Im Rahmen der Therapie sind bildgebende Verlaufskontrollen auch ungeachtet von akuten Komplikationen notwendig. Diese erfolgen bei Kleinkindern mit offener Fontanelle mittels transkranieller Sonographie. Zur weiteren Abklärung oder nach Verschluss der Fontanelle wird die craniale Magnet-Resonanz-Tomographie (cMRT) eingesetzt. Seltener wird die craniale Com-

putertomographie (cCT) durchgeführt. Verschiedene Forschungsgruppen befassten sich in den letzten Jahren mit dem Potential, Screening- und Verlaufsbildgebungen durch Ultraschallmethoden zu erweitern, gegebenenfalls Schnittbildgebungen zu ersetzen (Padayachy, Padayachy et al. 2016, Kerscher, Schöni et al. 2020b, Kerscher, Schweizer et al. 2020c). Die Vorteile der Ultraschalldiagnostik sind vielfältig. Zu ihnen zählen unter anderem reduzierte Kosten, kurze Untersuchungszeiten, eine breite Verfügbarkeit und die geringen Nebenwirkungen. Die vorliegende Studie soll den Wissenstand über diese Ultraschallmethoden erweitern.

1.1.1. Physiologie des Liquorsystems

Hauptfunktion des CSF ist der Schutz des Gehirns vor Erschütterung. Zusätzlich reduziert der das Hirn umgebende CSF das Eigengewicht um 97% (Greitz 2004). Nebenfunktion des CSF ist die Aufrechterhaltung der physiologischen Funktion der Barriere bildenden Zellen der Blut-Hirn-Schranke und der Blut-Liquor-Schranke. Dies geschieht durch Sekretion von Ionen und Nährstoffen über die Blut-Liquor-Schranke und durch Entfernung von toxischen Substanzen über direkte Transporter. Durch diesen Mechanismus kann eine Homöostase der Endothel- und Epithelzellen, der Astrozyten und Perizyten hergestellt werden (Engelhardt and Sorokin 2009). Der CSF wird zum Teil im Plexus choroideus produziert, welcher in den paarigen Seitenventrikeln lokalisiert ist. Ein weiterer Teil der CSF kommt aus der interstitiellen Flüssigkeit des Gehirns. Die Produktionsrate beträgt mutmaßlich (bei unpräzisen) Messmethoden 0,3 ml pro Minute und damit würden pro Tag ca. 450 ml Liquor produziert. Die Variabilität zwischen Individuen und im gleichen Individuum ist groß. Die Liquorproduktion sinkt ggf., wenn die Durchblutung des Plexus choroideus abfällt. Mutmaßlich existiert ein Nettofluß von den Seitenventrikeln über das paarige Foramen Monroi in den dritten Ventrikel. Von dort weiter über den Aqueductus mesencephali in den vierten Ventrikel und letztlich über die paarigen Foraminae Luschkae und das unpaarige Foramen magendii in die kaudal des vierten Ventrikels gelegene Cisterna magna. Von dort kommuniziert der intraventrikuläre Liquor mit dem im Subarachnoidalraum entlang der Schädelbasis, spinal und über der Hirnkonvexität. Die Ventrikel zusammengefasst entsprechen dem Inneren

Liquorraum. Der Subarachnoidalraum entspricht dem äußeren Liquorraum (Sitzer and Steinmetz 2018).

Die Gesamtmenge des CSF bei Erwachsenen beträgt 150 ml, wovon sich im Normalfall ca. 25 ml in den Ventrikeln und 125 ml im Subarachnoidalraum befinden (Sakka, Coll et al. 2011).

Innerhalb des Ventrikelsystems befindet sich der größte Volumenanteil in den Seitenventrikeln (Blatter, Bigler et al. 1995).

Resorbiert wird die CSF über ggf. über die Pacchionischen Granulationen (Syn.: Granulationes arachnoidales), welche fingerartige, mit Endothel ausgekleidete Vorwölbungen der Arachnoidea durch die Dura mater in das Lumen der venösen Sinus sind (Sakka, Coll et al. 2011). Diese sind aber bei Geburt noch nicht angelegt, sondern entwickeln sich erst mit zunehmenden vertikaler Körperhaltung und es existieren eine Vielzahl weiterer Optionen der Liquorresorption.

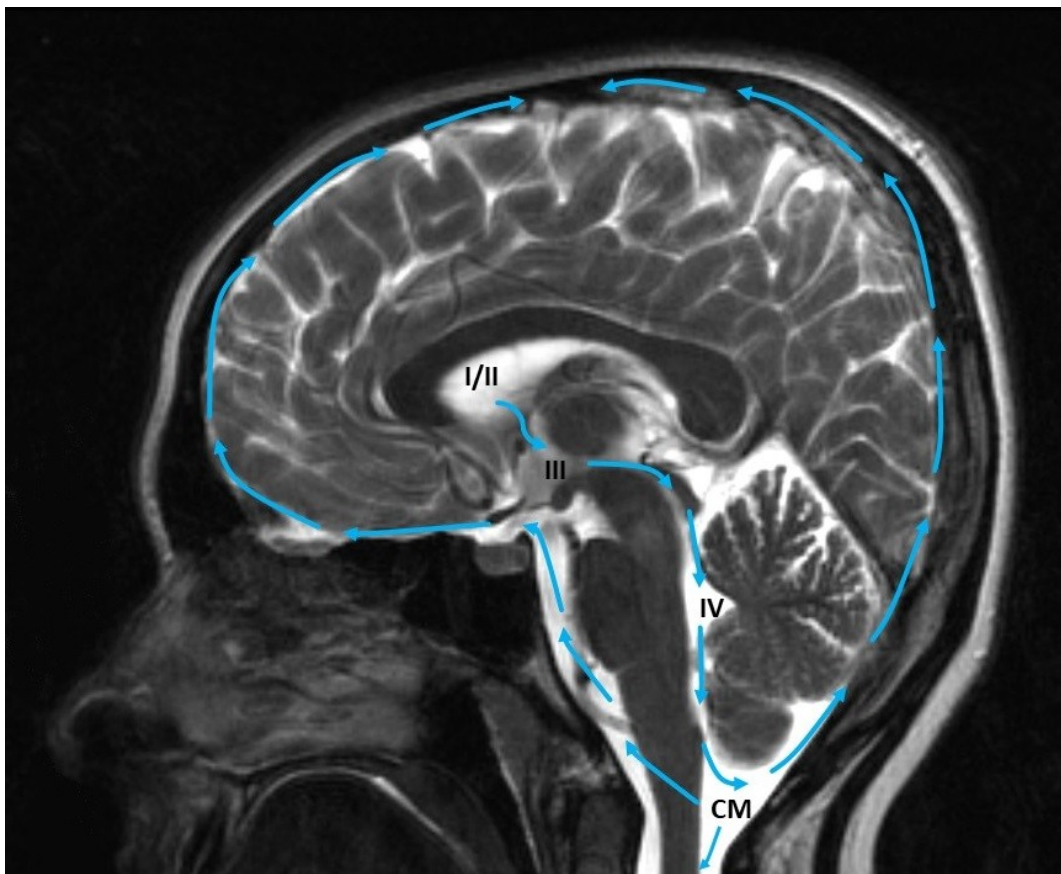


Abbildung 1: Schematische Darstellung des physiologischen Liquorflusses. Unauffällige T2-gewichtete MRT-Sequenz in Sagittalebene. In römischen Ziffern beschriftet sind die einzelnen Ventrikel (I/II = Seitenventrikel, III = dritter Ventrikel, IV = vierter Ventrikel, CM = Cisterna magna). Der Liquorfluss wird schematisch durch die blauen Pfeile angezeigt.

1.1.2. Pathophysiologie des Hydrocephalus

Das Verständnis über die Physiologie und Pathophysiologie des Liquorsystems bezüglich der Liquorproduktion- und Resorption ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Lange war die ‚bulk-flow‘ – Theorie das hauptsächlich anerkannte Modell für die Entstehung und die daraus abgeleitete Therapie eines Hydrocephalus. Die Entwicklung dieses Modells begründet sich in den 1914 veröffentlichten experimentellen Studien von Dandy und Blackfan (Dandy and Blackfan 1914). In diesem Modell resultiert ein Hydrocephalus entweder aus einer Obstruktion des Liquorflusses innerhalb des Ventrikelsystems (Hydrocephalus occlusus), oder aus einer Störung der Absorption aus dem Subarachnoidalraum oder interstitiellen Raum zurück ins venöse System (Hydrocephalus malresorptivus) (Kahle, Kulkarni et al. 2016). Beim Hydrocephalus occlusus bewirkt eine Verlegung der Liquorwege vorgeschaltet erweiterte Ventrikel und nachgeschaltet enggestellte Ventrikel (Sitzer and Steinmetz 2018). Ursachen für solche Abflussbehinderungen können angeboren oder erworben sein. Zu den wichtigsten angeborenen strukturellen Ursachen zählen die Aquäduktusstenose und die Foramen Monroi Stenose (Kahle, Kulkarni et al. 2016, Shahjouei, Habibi et al. 2018). Weitere angeborene Ursachen können eine Ausflußobstruktion aus dem 4. Ventrikel oder ZNS-Malformationen sein. Diese können im Rahmen eines Syndroms oder isoliert auftreten. Hier zu nennen ist die offene Spina bifida aperta (Myelomeningocele), bzw. die damit verbundene Chiari-II-Malformation, der Dandy-Walker-Komplex oder die Encephalocèle (Kahle, Kulkarni et al. 2016). Zu den erworbenen Ursachen eines Hydrocephalus occlusus zählen Zysten und Tumore. Hirnstammgliome oder andere Tumore, die im hinteren Teil des dritten Ventrikels lokalisiert sind, können eine Obstruktion des Aquäduktes bedingen. Die häufigsten kindlichen Tumore der hinteren Schädelgrube, das Pilozytische Astrozytom, das Medulloblastom und das Ependymom, verursachen häufig eine Obstruktion des Ausflusstraktes des vierten Ventrikels. Beim Hydrocephalus malresorptivus kommt es zu einer gestörten Absorption des CSF ins venöse System. Eine verminderte venöse Compliance kann eine der Hauptursachen sein (Kahle, Kulkarni et al. 2016). Erkrankungen mit idiopathischer Erhöhung des venösen Abflusswiderstandes (Bateman, Smith et al. 2007) wie zum Beispiel einem venösem Sinuskollaps (Bateman 2014), Venenthrombosen (Ibrahim, Rahme et al. 2008) und venöse Ausflusstenosen an der Schädelbasis, die mit kraniofaziale Dysostosen

assoziiert sind (Collmann, Sörensen et al. 2005), werden dem Hydrocephalus malresorptivus zugeordnet (Kahle, Kulkarni et al. 2016). Hämorrhagisch oder infektiös bedingte entzündliche Prozesse der Meningen oder der Ventrikel oder eine Meningeosis carcinomatosa mit erhöhtem Liquorproteingehalt, können durch Verklebungen entweder einen Hydrocephalus occlusus, oder durch den verringerten osmotischen Rückresorptionsgradienten einen Hydrocephalus malresorptivus oder ein gemischtes Bild verursachen (Kahle, Kulkarni et al. 2016). Die ‚bulk-flow‘-Theorie war Grundlage der neurochirurgischen Therapie im 20. Jahrhundert und bestimmt leider bis heute zu oft die Praxis der Hydrocephalus-Therapie. Jedoch zeigte das Modell Schwächen bei Erkrankungen, die mit einer Ventrikulomegalie ohne klinisch relevante intrakranielle Druckerhöhung einhergehen, wie es zum Beispiel beim Normaldruckhydrocephalus, oder der kindlichen chronischen Ventriculomegalie ohne erkennbare Obstruktion der Fall ist.

Parallel zur ‚bulk-flow‘-Theorie entwickelte sich im 20. Jahrhundert die Hydrodynamische Theorie. Diese Theorie begründet sich in der Aussage von Dandy, dass der Hauptort der CSF-Absorption nicht die Pacchionischen Granulationen, sondern die Hirnkapillaren sind (Dandy and Blackfan 1914). O’Connel (O’CONNELL 1943) und Bering (Bering 1962) postulierten, dass ein erhöhter Pulsdruck in den Ventrikeln die Ursache eines Hydrocephalus malresorptivus ist. 1993 reevaluierte Greitz die Theorie der Liquorzirkulation und die Ätiopathogenese des Hydrocephalus durch flusssensitive MRT-Sequenzen, sowie einer Radionuklid-Zysternographie (Greitz 1993). Neben der Liquorabsorption über die Hirnkapillaren ist eine weitere Kernaussage Greitz’, dass sich die Pulsation des arteriellen Blutes über das Hirnparenchym auf den Liquor und anschließend auf das venöse Blut überträgt. Dabei kommt es durch die Pulsationen zu einer Art Pendelbewegung des Liquors und weniger zu einem Nettofluss im Subarachnoidalraum. Ein gerichteter Fluss des Liquors von den Ventrikeln zum Subarachnoidalraum entsteht jedoch durch die verhältnismäßige Mehrproduktion des Plexus choroideus in den kleinvolumigen Ventrikeln gegenüber dem großvolumigen Subarachnoidalraum. Die Wände der großen Hirnarterien speichern in ihrer Ausdehnung einen Teil der hydraulischen Energie und geben diese in Form von Bewegungsenergie an den Liquor und verzögert an das Blut ab. So erzeugen sie einen Windkessелеffekt und generieren einen kontinuierlicheren endarteriellen Blutfluss und eine vom arteriellen System

ausgehende Liquorpulsation im subarachnoidalen Raum. Die physikalische Grundlage für das Maß der Ausdehnung der arteriellen Gefäße, sowie die Übertragung des arteriellen Pulsvolumens, des Pulsdruckes und der Liquorpulsationen wird durch die intrakranielle Compliance (Druck-Volumen-Beziehung) bestimmt. Ist die intrakranielle Compliance herabgesetzt, ist die Pulsatilität gesteigert und es resultiert unter anderem eine Ventriculomegalie die dann deskriptiv als Hydrocephalus bezeichnet wird. Greitz unterscheidet dabei den Hydrocephalus in zwei Hauptgruppen, den Akuten Hydrocephalus und den Chronischen Hydrocephalus. Der Chronische Hydrocephalus wird dabei in zwei Gruppen unterteilt, den Chronisch-obstruktiven Hydrocephalus und den Chronisch-kommunizierenden Hydrocephalus (Greitz 2004). Der Akute Hydrocephalus und der Chronisch-obstruktive Hydrocephalus wird im Einklang mit der konventionellen Theorie durch eine intraventrikuläre oder auch extraventrikuläre Obstruktion der Liquorwege verursacht. Der chronisch-kommunizierende Hydrocephalus wird durch eine verminderte intrakranielle Gesamt-Compliance oder durch eine herabgesetzte Compliance nur in den basalen Zisternen verursacht (Greitz 2007).

Rekate et al. postulierten 2008, dass die Rolle des äußeren Liquorraums im Rahmen von pathophysiologischen Veränderungen des Liquorsystems weitgehend unverstanden ist. Seine Rolle zu verstehen, sei jedoch essenziell für das Grundverständnis bestimmter Hydrocephalus-Formen und für die exakte Wahl, der jeweiligen Behandlungsstrategie. Zum aktuellen Stand der Forschung existieren nur wenige Studien, die sich mit der quantitativen Bestimmung des äußeren Liquorraums bei Hydrocephalus-Patienten beschäftigen. Dies liegt einerseits an der lange unterschätzten Relevanz dieses Kompartiments, andererseits an der komplexen Struktur des äußeren Subarachnoidalraumes, welche eine exakte quantitative Bestimmung schwierig gestaltet (Rekate, Nadkarni et al. 2008). Weitere Studien unterstützen die Wichtigkeit des Subarachnoidalraums im Rahmen von physiologischen und pathophysiologischen Veränderungen. Brinker et al. postulierten, dass der Hauptort der CSF-Absorption die Gefäße im Virchow-Robin-Raum sind (Brinker, Stopa et al. 2014). Sainz et al. untersuchte die Rolle des kortikalen Subarachnoidalraumes und des venösen Systems bei pädiatrischen Patienten mit sogenanntem externen Hydrocephalus. Dieser Subtyp definiert sich durch einen großen, beziehungsweise schnell wachsenden Kopf und eine Erweiterung des Subarachnoidalraumes. Gleichzeitig fehlt eine Ventriculomegalie, sowie klinische oder

radiologische Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks. Sainz et al. konnten nachweisen, dass ein erhöhtes Volumen des kortikalen Subarachnoidalraumes positiv, proportional und hoch signifikant mit einer Störung des intrakraniellen venösen Systems korreliert (Sainz, Zipfel et al. 2019). Dieses Ergebnis unterstützt die Hypothese, dass eine Störung des venösen Abflusses ein Hauptfaktor für den externen Hydrocephalus ist und mit dessen Schweregrad in Verbindung steht. Weitere Studien, die sich mit der volumetrischen Bestimmung des inneren und äußeren Liquorraums, sowie deren Dynamik nach erfolgter Therapie befassen, fehlen zum aktuellen Forschungsstand. Bisher wurden nur unspezifische radiologische Kriterien in der Literatur beschrieben, welche bei einem Hydrocephalus auftreten können. Zu diesen zählen neben der Erweiterung des Ventrikelsystems unter anderem die Ausdünnung und Anhebung des Corpus callosum, normale oder verengte kortikale Sulci, eine T2-signalanhebung periventrikulär sowie eine Verschmälerung der kortikalen Sulci (Kartal and Algin 2014). Eine systematische Untersuchung des inneren und äußeren Liquorraums, sowie dessen Dynamik nach erfolgter Therapie wäre ein entscheidender Schritt, die Pathophysiologie besser zu verstehen und weitere Schlüsse für die Therapie und Verlaufsdagnostik zu ziehen.

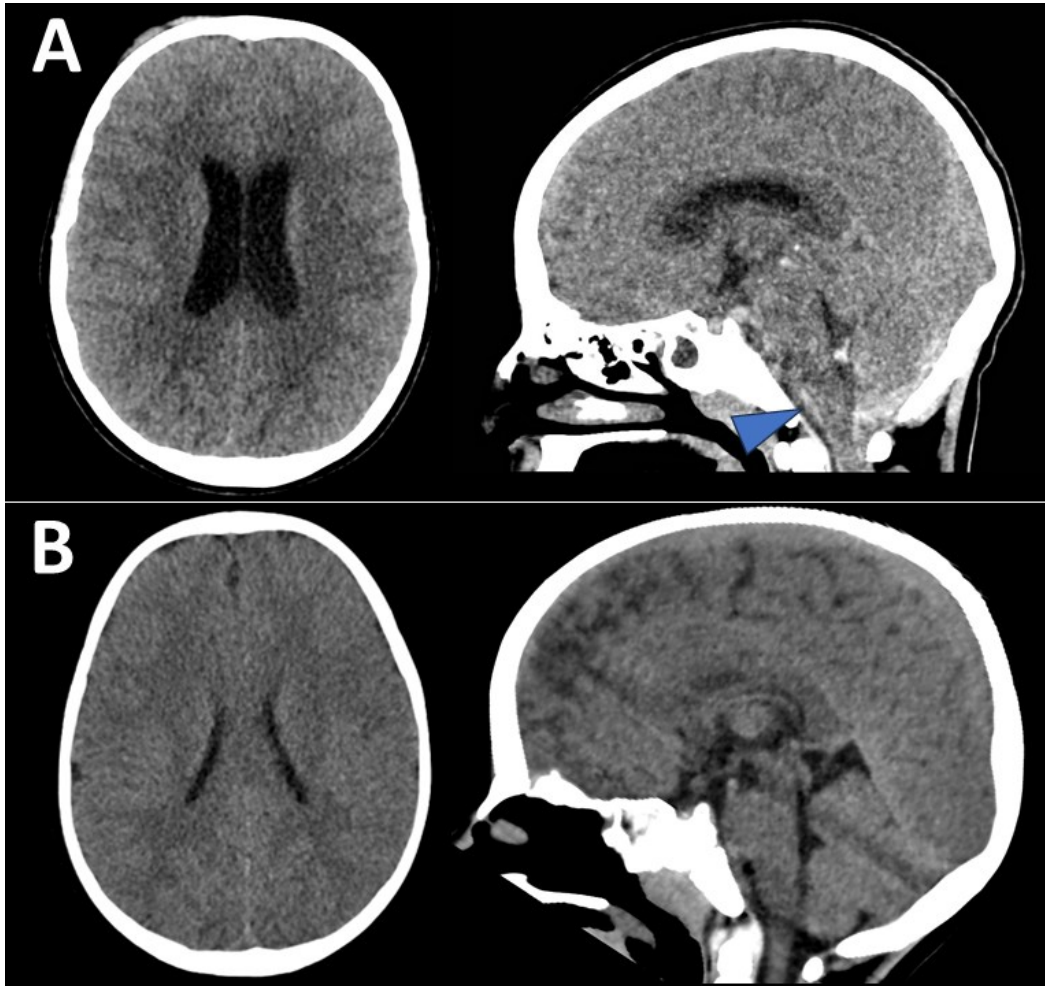


Abbildung 2: Beispiel eines externen Hydrocephalus occlusus aufgrund einer traumatischen Subarachnoidalblutung. (A) cCT in axialer und sagittaler Rekonstruktion einer 8-jährigen Patientin nach Unfall. Bild eines Hydrocephalus occlusus bedingt durch eine traumatische Subarachnoidalblutung. Blutkoagel in der Zisterna Magna und präponiert (blaues Dreieck) verlegen den Ausfluss aus dem vierten Ventrikel und behindern den Liquorfluss aus dem Ventrikelsystem in den Subarachnoidalraum. Konsekutive Erweiterung der vorgeschalteten Ventrikel. (B) cCT in axialer und sagittaler Rekonstruktion eines 4-jährigen Kindes im Rahmen einer CT-Traumaspirale ohne Nachweis einer intrakraniellen Pathologie. Man beachte im Vergleich zu (A) die physiologische Weite der Seitenventrikel im Kindesalter.

1.1.3. Physiologie und Pathophysiologie des intrakraniellen Drucks

Der ICP wird von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in ihrer aktuellen Leitlinie definiert als: *„Der (...) Druck, der im Schädelinneren herrscht, d.h. den der Schädelinhalt auf die Durahülle ausübt. Er ist definiert als derjenige Druck, der aufgewendet werden muss, um das Heraustreten von Liquor cerebrospinalis über eine Punktionskanüle aus dem Liquorraum in horizontaler Körperlage zu verhindern. Der normale ICP bei Erwachsenen liegt < 10mmHg“* (Huttner 2018). Es ist allerdings schwierig, einen allgemeingültigen Normalwert für den ICP festzulegen, da er von Alter, Körperhaltung und klinischen Bedingungen abhängt. Die Definition eines erhöhten ICP hängt von der spezifischen Pathologie ab. Bei Hydrocephalus Patienten kann ein Druck von über 15 mmHg als erhöht angesehen werden. Nach einer traumatischen Gehirnverletzung gelten bei Erwachsenen alle Werte über 20 mmHg als behandlungswürdig und eine aggressive Behandlung sollte bei einem ICP > 20 begonnen werden (American College of Surgeons: The Management of Traumatic Brain Injury: Best Practices Guidelines, Chicago 2024 Online verfügbar unter: <https://www.facs.org/quality-programs/trauma/quality/best-practices-guidelines/> (zuletzt abgerufen am 01.08.2025)). Das derzeitige Verständnis über die physiologischen und pathophysiologischen Veränderungen der intrakraniellen Druckverhältnisse begründen sich in der sogenannten Monroe-Kellie-Hypothese. Diese besagt, dass das Volumen im Schädelinneren konstant ist und sich aus drei Kompartimenten zusammensetzt. Zu diesen Kompartimenten zählen das Hirngewebe, der Liquorraum und das Gefäßkompartiment. Nimmt ein Kompartiment an Volumen zu, kommt es kompensatorisch zu einer Volumenabnahme eines anderen Kompartiments. Da alle Kompartimente im Wesentlichen aus Wasser bestehen, sind sie nicht komprimierbar und eine Kompensation kann nur durch eine erhöhte Verlagerung von venösem Blut aus Venen (rasche Kompensation) oder durch eine langsame Abnahme des Liquorvolumens erreicht werden. Ist dieser Kompensationsmechanismus erschöpft, kommt es zu einer intrakraniellen Druckerhöhung. Der Schädel wird in diesem Modell nach Fontanellenschluss als rigide Struktur definiert (Mokri 2001). Im Rahmen wissenschaftlicher Studien der 1970er Jahre wurde bewiesen, dass eine Änderung des ICP, bei konstantem mittlerem arteriellem Blutdruck (MAP), eine Reduktion des zerebralen Perfusionsdrucks bewirkt (CPP). Dieser Zusammenhang wird in der Formel $CPP = MAP - ICP$ zusammengefasst (Miller, Stanek et al. 1971, Miller, Stanek et al. 1972). Steigt der intrakranielle Druck

über den möglichen Kompensationsmechanismus hinaus, birgt dies somit die Gefahr einer lebensbedrohlichen zerebralen Ischämie. Chronische ICP-Erhöhungen können zu milden kognitiven Defiziten in den Bereichen Lernen, Exekutivfunktion, visuelles und räumliches Vorstellungsvermögen führen (Zur, Naftaliev et al. 2015). Kesler et al. stellte ein hohes Maß an Angst und Stress bei Patienten mit Pseudotumor cerebri fest, welche sich negativ auf die Lebensqualität auswirken (Kesler, Kliper et al. 2009).

ICP-Erhöhungen können sich auch ophthalmologisch manifestieren. Das Papillenödem und unspezifische Sehstörungen, wie eine transiente Obskuration, eine Photopsie, retrobulbäre Schmerzen, Gesichtsfeldausfälle bis hin zum kompletten Visusverlust sind die wichtigsten Symptome (Wall 2010). Die zugrunde liegenden Mechanismen der visuellen Symptome, sind zum aktuellen Forschungsstand nicht vollständig geklärt (Wall, Kupersmith et al. 2014). Mögliche Erklärungsversuche des Papillenödems und der Sehstörungen begründen sich auf dem Fakt, dass der Sehnerv von einer Ausstülpung der Dura mater umgeben ist, welche Optikusnervenscheide (ONS) genannt wird. Der subarachnoidale Raum zwischen Sehnerv und Dura mater steht in Kommunikation zum restlichen intrakraniellen Subarachnoidalraum. Bei einer ICP-Erhöhung wird CSF in diesen Zwischenraum gedrückt (Hayreh 2016). Dies bewirkt eine Zunahme des Optikusnervenscheidendurchmessers (ONSD). Für einen langen Zeitraum nahm man an, dass der erhöhte ICP zu einer Kompression der zentralen Netzhautvene an ihrem Austritt aus dem Optikusnerv in die perioptische Sehnervenscheide mit nachfolgender Entwicklung eines Papillenödems führt (Deyl 1898). Experimente mit Rhesusaffen stellten diese Theorie jedoch in Frage (Hayreh 1965). Neuere Theorien gehen davon aus, dass ein erhöhter ICP zu einem erhöhtem perineuralen Druck führt, der wiederum eine Stase des axoplasmatischen Transports verursacht. Es entwickelt sich ein perineurales Ödem mit Anschwellen des gesamten Sehnervs, in dessen Folge die zentralen Gefäße komprimiert werden. Auch die Tatsache, dass bei einer ICP-Erhöhung bei bereits bestehender Optikusatrophy kein Papillenödem mehr auftritt, deutet darauf hin, dass ein intakter axoplasmatischer Fluss in Nervenfasern eine Voraussetzung für die Entwicklung des Papillenödems ist (Weiss and Hiscoe 1948, Tso and Hayreh 1977, Wirtschafter, Slagel et al. 1977).

1.2. Verfahren zur Beurteilung der CSF und des intrakraniellen Drucks

1.2.1. Beurteilung des Ventrikelsystems mittels MRT und CT

Bei Kleinkindern und Jugendlichen mit Hydrocephalus oder Verdacht auf das Vorliegen einer ICP-Erhöhung ist die cMRT nach Fontanellenschluss die Methode der ersten Wahl zur Evaluation des Hirnparenchyms und des Ventrikelsystems. Die Vorteile im Vergleich zur cCT sind eine Untersuchung ohne Strahlenexposition sowie eine hohe örtliche Auflösung zur genauen anatomischen Darstellung der Hirnstrukturen. Kleinkinder benötigen eine Narkose, um eine Untersuchung frei von Bewegungsartefakten zu ermöglichen. Neugeborene und Säuglinge können mit der ‚feed and sleep‘ Methode ohne Sedierung untersucht werden (Windram, Grosse-Wortmann et al. 2011). Bei Kindern, die aufgrund von Körperimplantaten nicht MRT-tauglich sind, wird auf die cCT in Niedrig-Dosis (low-dose) Technik ausgewichen. Zur Beurteilung des Ventrikelsystems und deren Weite wurden im Laufe des 20. Jahrhunderts verschiedene Indices entwickelt. Diese Indices sind meist Quotienten, die aus Abständen der Seitenventrikel zu dem maximalen inneren Schädel-durchmessers gebildet werden. Der älteste Index stammt aus dem Jahr 1942, als W. A. Evans versuchte durch eine einfache Messmethode das Ventrikelsystem zu beurteilen. Er beschrieb den „Evans Index“ (EI) als Quotient aus dem Durchmesser der Vorderhörner der Seitenventrikel und dem maximalen inneren Schädel-durchmesser. Die Ventrikel wurden damals durch die Pneumoencephalographie untersucht. Bei dieser inzwischen obsoleten Untersuchung wurde Luft in die Seitenventrikel injiziert und ein Röntgenbild im anterior-posterior Strahlengang bei gesenktem Hinterkopf aufgenommen (Evans 1942, EVANS 1942). Mit dem EI wurde erstmalig das Ausmaß einer Ventrikeldilatation beurteilt. In der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts folgten weitere Parameter, wie z.B. die „Huckmann-Zahl“ (Huckman, Fox et al. 1975), der „Cella-media-index“ (CMI) (Gyldensted 1977, Pedersen, Gyldensted et al. 1979) und die „Ventricle-Brain-Ratio“ (Synek and Reuben 1976). 1998 stellten O’Hayon et al. die „Frontal and Occipital Horn Ratio“ (FOHR) vor. Im Vergleich zu den bisherigen Indices korrelierte die FOHR stärker mit dem Ventrikelvolumen der Seitenventrikel als die bisherigen Quotienten, da dieser Index neben den Vorderhörnern die Erweiterung der Hinterhörner mit in das Verhältnis zum maximalen inneren Schädel-durchmesser setzt. Somit können insbesondere unproportional erweiterte Seitenventrikel besser beurteilt und verglichen werden

(O'hayon, Drake et al. 1998). Jedoch wurde bisher kein absoluter Schwellenwert für ein erhöhtes Ventrikelvolumen festgelegt. 2003 beschrieben Jamous et al., dass die „Frontal Occipital Horn Width Ratio“ (FOHWR) eine bessere Korrelation zum Ventrikelvolumen der Seitenventrikel besitzt als EI und FOHR (Jamous, Sood et al. 2003). Antes et al. beschrieben 2012 die „Frontal and Temporal Horn Ratio“ (FTHR). Dieser Index erreichte im Vergleich zur FOHR eine ähnlich starke Korrelation zum Ventrikelvolumen (Antes, Kiefer et al. 2012). Bourne et al. bewiesen in ihrer Studie 2013, dass der maximale Diameter des dritten Ventrikels in erwachsenen Patienten ähnlich stark mit dem Ventrikelvolumen korreliert wie der CMI oder die FOHR (Bourne, Conrad et al. 2013)

1.2.2. Ultraschall zur Beurteilung des ZNS und der Ventrikelweite

Seit der Einführung des kranialen Ultraschalls in den 1970er Jahren wurde dieser flächendeckend zu Diagnostik und Diagnosestellung für angeborene Anomalien oder erworbene Hirnläsionen genutzt. Traditionell wird dabei die vordere Fontanelle als akustisches Fenster benutzt. Meist werden Curved Array Schallköpfe ggf. auch lineare Schallköpfe mit einer Frequenz von 7.5 bis 10 MHz verwendet. Durch die vordere Fontanelle lassen sich dabei sowohl der Cortex und das Marklager, als auch tiefer liegende Strukturen wie der Corpus callosum oder die Basalganglien evaluieren (Ecury-Goossen, Camfferman et al. 2015). Ebenfalls kann die Weite der Seitenventrikel, des dritten Ventrikels und des Foramen Monroi bestimmt werden (Marchie and Ayara 2013).

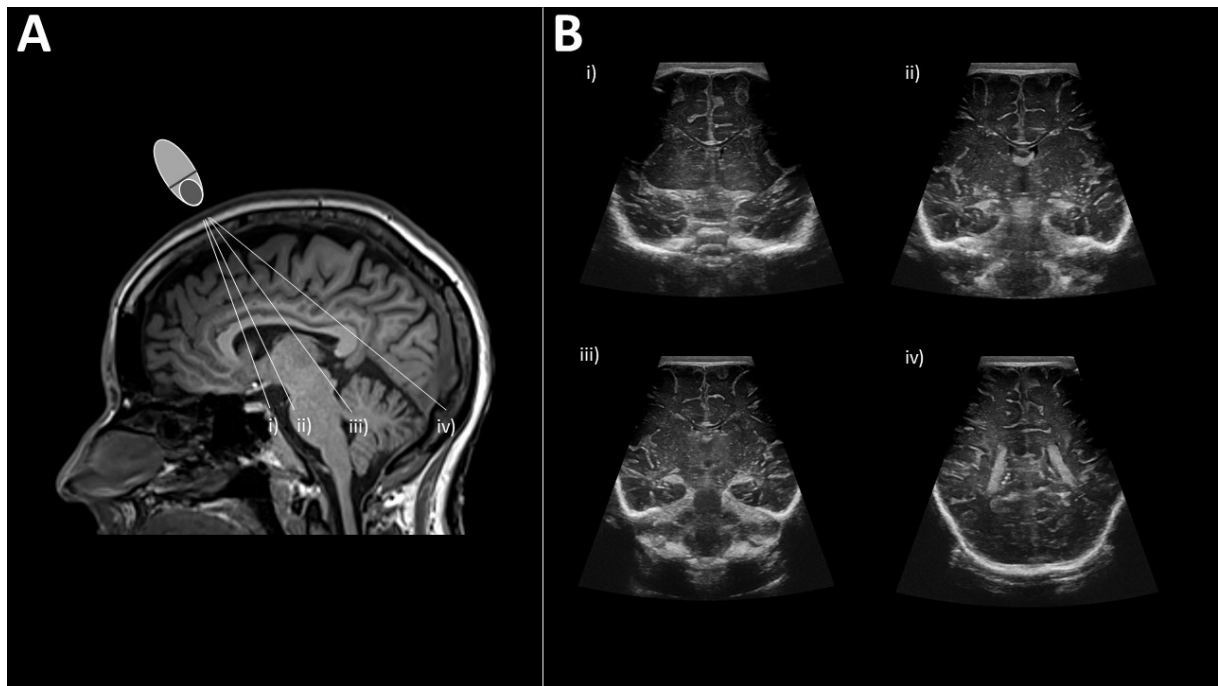


Abbildung 3: Beispiel einer transkraniellen Ultraschalluntersuchung über die vordere Fontanelle. (A) Schematische Darstellung der Positionierung des Schallkopfes bei einem transkraniellen Schall über die vordere Fontanelle. Durch Abkippen des Schallkopfes erzeugte Schnittebenen (i-iv). (B) Korrespondierendes B-Bild der coronaren Schnittebenen i-iv.

Durch Optimierung der Geräteeinstellung und niedrigfrequente Phase Array Schallköpfe können weitere akustische Fenster genutzt werden. Zu diesen zählen die hintere Fontanelle sowie geweitete Suturen, bzw. der dünne temporale Knochen ohne Markraum. Über die hintere Fontanelle kann der Boden der Seitenventrikel und das Hinterhorn dargestellt werden. Über das seitliche temporale Fenster kann der Aquaeductus mesencephali und der Hirnstamm eingesehen werden. Die zerebralen Arterien können dargestellt werden und mittels der Doppler-Technik und der Bestimmung der Flussgeschwindigkeit auf deren Durchgängigkeit bewertet werden. Neuere Ultraschallgeräte mit hoher Auflösung ermöglichen die Darstellung kleinerer Gefäße, wie z.B. Markstammarterien, subependymale Venen oder Perforansarterien (Ecury-Goossen, Camfferman et al. 2015). Eines dieser bildgebenden Verfahren zur Beurteilung des Ventrikelsystems, insbesondere des dritten Ventrikels und seines Durchmessers, ist die niedrigfrequente US-Untersuchung über das Schläfenbein Fenster. Bereits Mitte der 1990er Jahre wurde diese Methode als zuverlässige Alternative zur Messung des Durchmessers des dritten Ventrikels

bei erwachsenen Patienten beschrieben (Seidel, Gerriets et al. 1995). Diese Technik ist grundsätzlich durch die Dicke des Schläfenbeins und der damit verbundenen Durchlässigkeit für den Ultraschall begrenzt. Bei Erwachsenen hatten 80 bis 90 % der Patienten zumindest auf einer Seite ein ausreichendes Schläfenbein-Fenster (Postert, Federlein et al. 1997, Krejza, Swiat et al. 2007). Berg et al. nutzten das präaurikuläre temporale Schallfenster zur Bestimmung der Weite der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels (TVD) bei erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose und zeigten eine starke Korrelation mit MRT-Messungen (Berg, Mäurer et al. 2000). In einer großen Kohorte mit 1693 gesunden Kindern konnten Iova et al. Normwerte für den TVD festlegen. Die Zugänglichkeitsrate über das transtemporale Schallfenster lag aufgrund der altersbedingten geringeren Knochendicke bei über 90% (Iova, Garmashov et al. 2004). Weitere Studien, welche die Anwendung dieser Untersuchungsmethode in einer Kohorte von Kindern mit pathologisch verändertem Ventrikelsystem untersuchten, fehlten für lange Zeit. 2019 publizierte Kerscher et al. erstmals die Anwendung der transtemporalen TVD-Messung bei Patienten mit kindlichem Hydrocephalus und deren klinische Bedeutung (Kerscher, Schweizer et al. 2019). Die Methodik und die Aussagekraft der transtemporalen Messung des TVD wird dezidiert in Kapitel 1.4.3 Beurteilung der Ventrikelweite durch sonographische Messung des TVD beschrieben.

1.2.3. Herkömmliche Verfahren zur Beurteilung einer intrakraniellen Druckerhöhung

Zum heutigen Stand der Wissenschaft besteht keine Möglichkeit den intrakraniellen Druck mit einer nicht invasiven Methode adäquat zu messen. Der bisherige Goldstandard ist die ICP-Messung durch eine direkte Manometrie im Seitenventrikel (Huttner 2018). Dabei wird über ein Bohrloch ein Drainagekatheter mit internem Druckaufnehmer via Seldingertechnik in den Seitenventrikel eingebracht. Dieses Verfahren bietet den Vorteil einer gleichzeitigen symptomatischen Therapie durch eine ICP-senkende Liquordrainage. Die Druckmessung über den Drainagekatheter ist jedoch problematisch, da die Druckwerte während der Drainage dem eines offenen Systems entsprechen. Im Klinikalltag wird versucht, durch Abklemmen der Drainage für 10 – 30 Minuten ein geschlossenes System zu erzeugen. Es liegt

bisher jedoch keine ausreichende Evidenz vor, wie lange ein vormals offenes Drainagesystem geschlossen werden sollte, bis die angezeigten ICP-Werte dem intrakraniellen Druck entsprechen. Somit müssen die Messwerte kritisch als Annäherungsmesswerte gewertet werden. Eine mögliche Alternative ist die direkte intraparenchymatöse Messung die ebenfalls als Goldstandard anzusehen ist. Dabei wird ebenfalls über ein kleines Bohrloch eine Drucksonde in circa 20-30 mm Eindringtiefe im Gehirnparenchym fixiert. Vielerorts werden inzwischen beide Messmethoden als gleichwertig angesehen (Zacchetti, Magnoni et al. 2015), allerdings kann es bei einzelnen Patienten durch raumfordernde Pathologien zu relevanten Messunterschieden kommen (Childs and Shen 2015). Konsekutiv müssen Messwerte im Einzelfall auf ihre Plausibilität geprüft werden. Eine Anlage von epiduralen, subduralen oder subarachnoidalen Drucksonden ist nicht empfohlen (Huttner 2018). Nicht-invasive Methoden die den Fundus des Auges als diagnostisches Fenster nutzen, lassen lediglich in 50% der Fälle auf das Vorliegen, nicht jedoch auf das Ausmaß eines erhöhten ICP schließen. Zu diesen Methoden zählt die Fundoskopie und die optische Kohärenztomographie (OCT). Die Fundoskopie kann bei einer ICP-Erhöhung ein Papillenödem nachweisen und graduieren. Die Graduierung erfolgt nach der Frisén-Skala in fünf Schweregrade (Frisén 1982). Ergänzend kann bei unklaren Fundoskopiebefunden die OCT angewendet werden. Diese besitzt insbesondere bei einem geringgradigen Papillenödem eine höhere Sensitivität (Scott, Kardon et al. 2010). Zusätzlich kann die OCT zwischen dem Vorliegen eines Papillenödems und eines Pseudopapillenödems unterscheiden. Letzteres kann als Folge einer anderen Ursache wie zum Beispiel im Rahmen einer Drusenbildung oder bei Einblutungen auftreten (Rebolleda, Kawasaki et al. 2017). Die Schwäche beider Methoden in der Diagnostik auf das Vorliegen eines erhöhten ICP liegt in einer niedrigen Sensitivität von ca. 50% und der zeitlich variablen Entwicklung des Papillenödems.

Das Auftreten eines Papillenödems ist abhängig von der zu Grunde liegenden Ursache (Rigi, Almarzouqi et al. 2015) und dem Offenheitszustand der Fontanelle (Nazir, O'Brien et al. 2009). Je nach Ursache, Alter und weiteren unklaren Faktoren beträgt die Prävalenz des Papillenödems bei erhöhtem ICP zwischen 2,5% bei Meningitis und 50-80% bei Patienten mit Hirntumoren (Rigi, Almarzouqi et al. 2015). Die zeitliche Entwicklung ist dabei sehr variabel. Trobe et al. bewiesen, dass nur

bei 20% der Patienten mit einem akuten Schädel-Hirn-Trauma oder eines rupturierten Aneurysmas innerhalb von mehreren Tagen ein Papillenödem vorliegt (Trobe 2011). In einer Gruppe von Patienten mit kindlichem Hydrocephalus bei denen im Mittel über 3,4 Monate eine Symptomatik der intrakraniellen Druckerhöhung vorlag, konnte bei 59% der Patienten ein Papillenödem nachgewiesen werden. Im Umkehrschluss entwickelte sich bei 41% der Patienten kein Papillenödem, trotz Vorliegen von erhöhten ICP-Werten (Lee, Phi et al. 2017). Kerschers et al fanden bei über 50 % der Kinder mit behandlungswürdiger ICP-Erhöhung kein Papillenödem (Kersch, Zipfel et al. 2024), Somit kann die Fundoskopie und die OCT bei negativem Befund eine ICP-Erhöhung bestenfalls zu 50% (= Zufallswahrscheinlichkeit) ausschließen. Das Ausmaß des Papillenödems gibt außerdem keine Rückschlüsse über absolute Hirndruckwerte, da die Schwellung bestenfalls schwach mit dem Ausmaß der ICP korreliert (Passi, Degnan et al. 2013). Dennoch ist das Vorhandensein eines mittels Fundoskopie diagnostizierten Papillenödems einer der nützlichsten Indikatoren für die nichtinvasive Diagnostik bei dem Verdacht auf einen erhöhten ICP. Besteht bei Kindern ein Papillenödem in Kombination mit Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen oder Kopfschmerzen, sollten die Patienten umgehend zur weiteren neurologischen Untersuchung und neuroradiologischen Abklärung überwiesen werden (Windram, Grosse-Wortmann et al. 2011).

1.3. Therapie und therapieassoziierte Komplikationen des Hydrocephalus

1.3.1. Therapieverfahren

Die operative Therapie des Hydrocephalus richtet sich nach der zugrunde liegenden Pathologie und zielt bei umschriebener Blockade der Liquorzirkulation auf die Wiederherstellung der Liquorpassage ab. Häufig angewendete Operationstechniken sind die Tumorsektion, die endoskopische Drittventrikulostomie (ETV, eng.: Endoscopic Third Ventriculostomy) oder die Zystenfensterung. Bei multifokaler Obstruktion, congenitalem Hydrocephalus oder nicht erkennbarer Ursache ist die Anlage eines ventrikuloperitonealen Shunts (VP-Shunt) die Methode der Wahl. Je nach zugrunde liegender Ursache können die operativen Verfahren einzeln, in Kombination oder sequenziell angewendet werden. Obstruierende Tumore, Raum-

forderungen in der hinteren Schädelgrube oder Koagel, die den Liquorfluss innerhalb des Ventrikelsystems oder den Ausfluss in den Subarachnoidalraum verhindern, werden nach Möglichkeit im Ganzen reseziert. Bei Tumoren in der hinteren Schädelgrube muss in 25% der Fälle neben der Resektion eine ETV oder ein Shunt eingesetzt werden, da es im postoperativen Verlauf zu erneuten Liquorzirkulationsstörungen kommen kann. Beim Shunt wird eine künstliche Verbindung vom Liquorraum per Schlauchsystem zu einem extrakraniellen Körperkompartiment geschaffen, vorzugsweise zur Bauchhöhle. Seit der Entwicklung flexibler Silikonschläuche in den 1960er Jahren ist die Implantation eines VP-Shunt seither die meistgenutzte Operation zur Behandlung eines Hydrocephalus (Kahle, Kulkarni et al. 2016). Operativ wird dabei zunächst die Schädeldecke trepaniert und anschließend ein Katheter meist in den rechten Seitenventrikel eingebracht. Dieser wird mit einem subkutan am Kopf einliegendem Ventilsystem verbunden. Von diesem Ventil abgehend wird ein zweiter Katheter subkutan über den Hals und die Brustwand bis in die Bauchhöhle geführt. Überschüssiger Liquor des Ventrikelsystems wird druckadaptiert in die Bauchhöhle abgeleitet. In der Bauchhöhle wird dieser vom Peritoneum resorbiert. Das Ventil regelt dabei, in welchem Druckbereich der Liquor abfließen soll, um die Komplikation der Über- oder Unterdrainage zu verhindern. Neben der Ableitung aus dem Seitenventrikel kann ebenfalls über einen lumboperitonealen Shunt Liquor aus dem lumbalen Subarachnoidalraum in den Bauchraum abgeleitet werden. Kommt es im Peritoneum aufgrund einer rezidivierenden Infektion oder Verklebungen wiederholt zu einer Resorptionsstörung, kann alternativ ein ventrikuloatrialer Shunt (VA-Shunt) implantiert werden. Der abführende Katheter wird dabei meist über die Vena jugularis interna in das venöse System eingebracht und liegt mit der Katheterspitze vor dem rechten Vorhof ein. Seit den 1990er Jahren hat sich die ETV als weitere geeignete Methode zur Behandlung des Hydrocephalus occlusus etabliert (Jones, Stening et al. 1990). Bei diesem Verfahren wird über das Eröffnen des Schädels und der harten Hirnhaut ein Endoskop im Seitenventrikel platziert. Über das Foramen Monroi wird unter Sicht der Boden des dritten Ventrikels dargestellt. Ventral wird der Boden durch das Infundibulum und dorsal durch die Corpora mamillaria begrenzt. Anschließend wird der Boden des dritten Ventrikels mit einem Laser eingeschnitten oder stumpf penetriert und mit einem Ballonkatheter dilatiert. Der Liquor kann über diese Verbindung in die basalen Zisternen des Subarachnoidalraums abfließen. Obwohl die

ETV bei vielen Patienten mit erworbener Obstruktion oft erfolgreich ist, gibt es gerade bei kleinen Kindern unter 6 Monaten eine Rate von über bis zu 70%, welche nicht auf die ETV anspricht (Kulkarni, Drake et al. 2009). Ein Verfahren, das sich mit der ETV kombinieren lässt, ist die Plexus-Kauterisation (CPC, eng.: Choroid Plexus Cauterization), welche Gegenstand der aktuellen Forschung ist. Hier besteht der Ansatz in der Verminderung der Liquorproduktion durch endoskopisches Kauterisieren des Plexus choroideus. Studien konnten beweisen, dass die ETV in Kombination mit der CPC bei Kindern unter einem Jahr bessere Ergebnisse erzielt als die ETV allein (Warf 2005). Die Ergebnisse konnten ebenfalls in vielen verschiedenen Subgruppen bestätigt werden (Warf 2011, Warf, Dewan et al. 2011, Warf, Tracy et al. 2012, Warf 2013). Warf et al. konnten darüber hinaus beweisen, dass die Wirksamkeit der Kombination von ETV und CPC proportional von der Menge des kauterisierten Plexus abhängt (Warf, Mugamba et al. 2010). ETV und CPC scheinen im sehr kurzfristigen Verlauf keine vermehrten negativen Auswirkungen auf die Kognition zu besitzen, verglichen mit alleiniger ETV oder Implantation eines VP-Shunt (Warf, Ondoma et al. 2009). Allerdings müssen langfristige Verlaufsuntersuchungen von über 10 Jahren erst beweisen, dass dieses Verfahren, welches einen unklaren mutmaßlich jedoch signifikanten Prozentsatz von Kindern mit chronisch kompensiertem Hydrocephalus erzeugt, wirklich eine Alternative darstellt. Der Plexus choroideus ist zudem das bedeutendste neuroendokrine Organ und die Auswirkungen einer frühzeitigen Zerstörung desselben auf die Hirnentwicklung und langfristige Hirnfunktion sind völlig unklar. Basierend auf diesen Ergebnissen aus Subsahara-Afrika wurde die Kombination von ETV und CPC in den Vereinigten Staaten und Canada evaluiert. Sowohl in einer Reihe von Untersuchungen eines einzelnen Institutes (Stone and Warf 2014), als auch in einer präklinischen Studie durch das Hydrocephalus Clinical Research Network (Kulkarni, Riva-Cambrin et al. 2014) wurden Ergebnisse erzielt, welche die kombinierte Therapie im kurzfristigen Verlauf nicht nachteilig erscheinen lassen.

1.3.2. Komplikationen der Hydrocephalus-Therapie

Die häufigste Methode zur operativen Behandlung des Hydrocephalus ist der VP-Shunt. Shunt-assoziierte Komplikationen sind häufig und treten mit schleichendem oder abruptem Symptombeginn ein. Die Symptome können von einer schwachen Kopfschmerzsymptomatik bis hin zu einer lebensbedrohlichen Hirndrucksymptomatik reichen und eine operative Shuntrevision bedingen. Gemäß einer Studie von Browd, Gottfried et al. 2006 ist davon auszugehen, dass innerhalb des ersten Jahres nach Implantation 40% und zum Ende des zweiten Jahres 50% der Patienten eine Shuntinsuffizienz erleiden (Browd, Gottfried et al. 2006). Die Inzidenz der Shuntinsuffizienz ist in den ersten sechs Monaten nach Implantation am höchsten (Reddy, Bollam et al. 2014). Bei der Shuntinsuffizienz kann in infektiöse und nicht-infektiöse Ursachen unterschieden werden. Eine Shuntinfektion tritt meist in den ersten Monaten nach Operation auf mit einer Inzidenz bis zu 8 bis 10%, wobei Infektionsraten von 2-3% als unvermeidbar bzw. akzeptabel anzusehen sind. Die nicht-infektiösen Komplikationen können jederzeit auftreten, wobei es für die einzelnen Komplikationen kumulative Zeitpunkte gibt. Zu den nicht-infektiösen Komplikationen zählen: die Okklusion des Shunts an der intraventrikulären Shuntspitze, im Ventil oder im distalen Shuntanteil, der Abriss des Shunts in seinem Verlauf, die Diskonnektion des Shunts vom Ventil, die Dislokation des Shunts in das Hirnparenchym mit konsekutiver Verlegung der Shuntspitze, die Fehlplatzierung des Katheters oder die Bildung einer Pseudozyste am distalen Katheterende. Diese Komplikationen können dazu führen, dass der Shunt weniger, bis gar keinen Liquor drainieren kann.

Bei fehlerhafter Einstellung des Ventils oder aufgrund eines Ventildefekts kann eine ungewollte Überdrainage resultieren. Diese äußert sich in einem Ungleichgewicht zu Gunsten der Liquordrainage gegenüber der Liquorproduktion. Die Überdrainage kann zu verschiedenen Szenarien führen. Bei einem initial sehr großen Ventrikelsystem kann eine rasche Reduktion der Ventrikelgröße zu einer Kontraktion des Gehirns führen. Infolgedessen kann sich subdurale Flüssigkeit akkumulieren, bei der es sich meist um Liquor handelt. In seltenen Fällen kann jedoch auch ein Subduralhämatom auftreten (Browd, Gottfried et al. 2006).

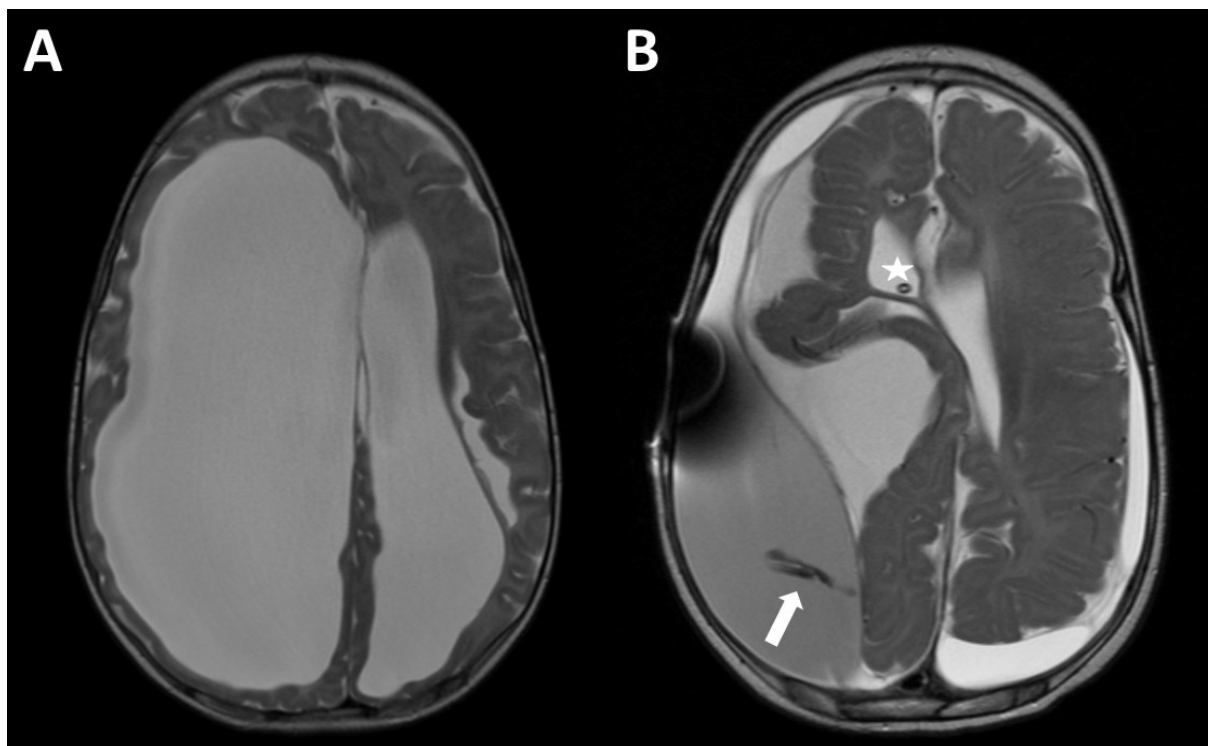


Abbildung 4: Hygrombildung im postoperativen Verlauf nach Shuntimplantation.

T2-gewichtete cMRT in Axialebene. (A) Präoperative Kontrolle eines Frühchens mit post-hämorrhagischem Hydrocephalus und konsekutiv massiver asymmetrischer Erweiterung der Seitenventrikel. (B) Verlaufsbildgebung nach erfolgter Implantation eines VP-Shunts rechtshemisphärisch (Stern). Im Vergleich zur präoperativen Untersuchung deutlich größenregrediente Seitenventrikel. Ausgeprägte subdurale Hygrombildung betont rechtshemisphärisch, teils mit Septenbildung (Pfeilmarkierung) als Hinweis auf einen chronischen Prozess.

Die Ansammlung von freier subduraler Flüssigkeit um das Gehirn ist selten und wurde in einer randomisierten Studie bei 3,4% der Patienten beobachtet (Bodhinayake and McCrea 2017). Weiterhin kann eine Überdrainage insbesondere bei Systemen ohne Schutzeinheit zu einem ‚Slit Ventricle Syndrome‘ (dt.: Schlitzventrikelsyndrom) führen. Die betroffenen Patienten entwickeln im Verlauf sehr schmale Ventrikel. Die Symptome gleichen der einer Shuntinsuffizienz. Ein klinisch wichtiger Unterschied ist jedoch, dass sich die Symptomatik haltungsabhängig ändert und sich in liegender Position bessert (Walker, Fried et al. 1993).

ETV assoziierte Komplikationen treten in der Regel unmittelbar nach der Operation auf. Neben Verletzungen von Hirnstrukturen wie dem Hypothalamus können auch Gefäßverletzungen auftreten, die schwerwiegende Hirnblutungen verursachen

können (Cinalli 2005). Langzeitkomplikationen sind seltener, meist entstehen diese durch einen Verschluss der Ventrikulozisternostomie (Erşahin and Arslan 2008). Bei der Kauterisation des Plexus choroideus treten gelegentlich einfach zu beherrschende intraoperative Blutungen auf. Gemäß aktuellem Forschungsstand sind keine weiteren therapieassoziierten Komplikationen bekannt (Bankole, Ojo et al. 2015). Es existieren bisher jedoch keine Langzeitstudien.

1.3.3. Klinische Langzeitergebnisse der Hydrocephalus-Therapie

Das Ausmaß der langfristigen kognitiven Dysfunktion ist abhängig von den ursächlichen Mechanismen des Hydrocephalus, von begleitenden Hirnfehlbildungen, sowie von der primären Schädigung durch ein auslösendes Ereignis, wie einer Infektion oder Blutung (Kahle, Kulkarni et al. 2016). So haben beispielsweise Kinder mit isolierter Aquäduktusstenose ohne andere Hirnanomalie kognitive Leistungen, die denen von Kindern mit normaler Entwicklung nahekommen (Hampton, Fletcher et al. 2013). Bei vielen Kindern kommt es zur Beeinträchtigung der allgemeinen Intelligenz (Dalen, Bruarøy et al. 2008, Lacy, Pyykkonen et al. 2008), zusammen mit dem verbalen Intelligenzquotient (Lacy, Pyykkonen et al. 2008), der räumlichen Orientierung (Smith and Buckley 2012), der Exekutivfunktion (Lindquist, Persson et al. 2008, Lacy, Baldassarre et al. 2012), des Lernens (Lindquist, Persson et al. 2008), der Gedächtnisfunktion (Lindquist, Persson et al. 2008), und der Verarbeitungsgeschwindigkeit (Lindquist, Persson et al. 2011). Bei bis zu 34% der Patienten, die im Säuglingsalter wegen eines posthämorrhagischen oder congenitalen Hydrocephalus behandelt werden, entwickelt sich eine Epilepsie (Persson, Hagberg et al. 2006), die einen starken negativen Einfluss auf die Lebensqualität besitzt (Kahle, Kulkarni et al. 2016). Über gering- bis mittelgradige Kopfschmerzen berichten die meisten Kinder mit Shunt-versorgtem Hydrocephalus ohne Überdrainageschutz, 10-20% berichten über starke Kopfschmerzen (Kulkarni 2010). Im Erwachsenenalter werden schwere chronische Kopfschmerzen bei über 40% der Personen mit Shunt angegeben (Rekate and Kranz 2009). Kopfschmerzen sind in der Regel als Zeichen der Überdrainage zu werten. 45% der erwachsenen Hydroce-

phalus-Patienten, die im Kindesalter behandelt wurden, benötigen eine Behandlung wegen Depressionen, 43% sind auf Hilfe anderer angewiesen und 43% sind arbeitslos (Gupta, Park et al. 2007).

Obwohl die Lebensqualität bei vielen Kindern mit Hydrocephalus durch die genannten Gründe negativ beeinträchtigt wird, haben fast 20% der Kinder mit Hydrocephalus eine annähernd normale Lebensqualität (Kulkarni 2010).

1.4. Klinisches Management bei Kindern mit Hydrocephalus

1.4.1. Routinekontrollen bei Patienten mit kindlichem Hydrocephalus

Pädiatrische Hydrocephalus-Patienten müssen sich regelmäßig zu Kontrollterminen in der Neurochirurgie oder Neuropädiatrie vorstellen. Ziel der Kontrolltermine ist eine Evaluation der aktuellen Therapie und eine frühzeitige Erkennung von therapieassoziierten Komplikationen. Die häufig implantierten VP-Shunts (Kahle, Kulkarni et al. 2016) müssen im Verlauf kontrolliert und individuell an die Patienten angepasst werden. Mithilfe einer über dem Ventil platzierten magnetischen Einstellhilfe lässt sich ein bestimmter Öffnungsdruck non-invasiv einstellen. Dabei gibt der Öffnungsdruck vor, ab welchem intrakraniellen Druck Liquor über das Ventil drainiert wird. Die Möglichkeit den Öffnungsdruck non-invasiv zu verstellen, ist wichtig, da der intrakranielle Druck einer Dynamik unterliegt (Pudenz and Foltz 1991). Die individuell exakte Druckeinstellung zu wählen, gestaltet sich häufig schwierig. Weder für die postoperative Druckeinstellung noch für die Anpassung dessen im Verlauf existieren zum aktuellen Forschungsstand klare Werte (Xu, Wang et al. 2013). Vielmehr orientiert man sich an dem Alter des Patienten, am Offenheitszustand der Fontanelle, an der Ursache und dem Ausmaß des Hydrocephalus (Zemack, Bellner et al. 2003). Viele Patienten benötigen im Verlauf eine Anpassung der Ventileinstellung, um Beschwerden wie Kopfschmerzen, Übelkeit oder Konzentrationsschwäche zu mindern und Komplikationen zu verhindern (Zemack and Romner 2000). Die Umstellung des Shunts allein von Symptomen abhängig zu machen, ist ungenau, da diese häufig sehr subjektiv sind und sich keine absoluten Werte ableiten lassen. Gerade bei Säuglingen und Kleinkindern gestaltet sich die Auswahl der richtigen Druckeinstellung als besonders schwierig. Dies liegt an der fehlenden Verknöcherung der Schädelnähte. Besteht dauerhaft

eine Ventrikulomegalie, kommt es zu einem überproportional starkem Kopfwachstum. Um dies zu verhindern, wird zunächst ein niedriger Öffnungsdruck gewählt, um viel Liquor zu drainieren. Eine Überdrainage kann neben der vorbeschriebenen Hygrome ebenfalls zu einem frühzeitigen Verschluss der Schädelnähte und einer damit verbundenen Schädeldeformität führen (Weinzweig, Bartlett et al. 2008). Wird ein zu hoher Öffnungsdruck gewählt, kann eine Hirndrucksymptomatik mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Gangstörungen auftreten (Lee, King et al. 2014). Zu Beginn eines Kontrolltermins wird deshalb neben der Anamnese der Kopfumfang gemessen. Mit Hilfe von altersgruppenbezogenen Perzentilenkurven kann im zeitlichen Verlauf ein abweichendes Kopfwachstum identifiziert werden. Liegt ein überproportional starker Anstieg des Kopfumfanges vor, kann dies Hinweis auf ein Therapieversagen sein. Bei bereits geschlossenen Schädelnähten kann die Kopfumfangsmessung nicht als Verlaufsparemeter eingesetzt werden. Wird eine Shunt dysfunction vermutet, existieren verschiedene Möglichkeiten die Shuntfunktion zu testen. Zu den invasiven Möglichkeiten zählen die intraoperative Testung mit gegebenenfalls folgender Shuntrevision sowie die Shunt-Infusions-Studie.

Die intraoperative Testung ist mit einem hohen Aufwand und Risiko verbunden (Dias, Lalou et al. 2020). In seltenen Fällen findet man wider Erwarten einen funktionierenden Shunt vor und setzt den Patienten gefürchteten Risiken wie beispielsweise einer Shuntinfektion aus. In seltenen Fällen kann es sogar zu einer iatrogenen Shunt disruption kommen (Simon, Butler et al. 2014). Minimalinvasiv ist die Shunt-Infusions-Studie (SIS). Hierbei wird das Shuntreservoir mit zwei sterilen Kanülen punktiert. Die Kanülen werden über ein Schlauchsystem mit einer Messeinheit verbunden. Eine Computersoftware steuert die Infusion einer liquorkompatiblen Lösung und kann über die daraus resultierenden Druckkurven einen Funktionsstatus ableiten (Dias, Lalou et al. 2020).

Um Risiken und Nebenwirkungen, aber auch um unnötige finanzielle Belastungen des Gesundheitssystems zu vermeiden, wäre eine nicht-invasive Testung der Shuntfunktion wünschenswert. Studien konnten zeigen, dass bestimmte Ultraschallmethoden das Potenzial besitzen, eine schnelle Beurteilung der Ventrikelweite und des intrakraniellen Drucks zu ermöglichen. Diese Methoden könnten helfen, die richtigen Patienten für weiterführende Diagnostik auszuwählen sowie

gleichermaßen nicht notwendige Diagnostik und die damit verbundenen Ressourcen einzusparen. Auf die Methodik dieser zwei Ultraschalluntersuchungen wird gesondert in den folgenden zwei Punkten dieses Kapitels eingegangen.

1.4.2. Beurteilung des intrakraniellen Drucks durch Sonographie des Optikusnervenscheidendurchmessers

Der Optikusnerv ist Teil der weißen Substanz und entsteht in der Embryogenese durch eine Ausstülpung des Diencephalons (Selhorst and Chen 2009). Er ist umgeben von einer kontinuierlichen Fortsetzung der Meningen, welche Optikus-Nervenscheide (ONS) genannt wird. Zwischen den perioptischen Meningen und dem Optikusnerv befindet sich wie intrakraniell ein Subarachnoidalraum mit einer geringen Menge CSF. Dieser Subarachnoidalraum steht in direkter Verbindung mit dem intrakraniellen Subarachnoidalraum (Killer, Jaggi et al. 2007). Intrakranielle Druckänderungen können sich somit direkt auf die elastische Optikus-Nervenscheide auswirken (Hansen and Helmke 1996, Helmke and Hansen 1996). Unter normwertigen intrakraniellen Druckverhältnissen befindet sich nur wenig CSF um den Optikusnerv. Eine intrakranielle Druckerhöhung bedingt eine Flüssigkeitsverschiebung von CSF in die dehnbare ONS (Hansen and Helmke 1997). Diese Flüssigkeitsverschiebung tritt in der Regel direkt und ohne Verzögerung auf und führt zu einer messbaren Erweiterung des ONSD. Diese kann mittels MRT (Geeraerts, Newcombe et al. 2008), CT (Legrand, Jeanjean et al. 2013) und Sonographie (Hansen and Helmke 1996) nachgewiesen werden. Verschiedene Studien konnten den Zusammenhang zwischen ONSD Messungen und ICP Veränderungen bestätigen (Robba, Santori et al. 2018). In den meisten Studien erfolgten die Messungen an erwachsenen Patienten. Nur sehr wenige Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen ONSD und ICP bei pädiatrischen Patienten. In der Literatur werden ONSD-Werte < 4 mm bei Kindern < 1 Jahr und Werte $< 4,5$ mm bei Kindern > 1 Jahr als normal angenommen (Ballantyne, Hollman et al. 1999). Werte > 5 mm bei Kindern > 4 Jahren gelten als abnormal (Helmke and Hansen 1996). Padayachy et al. konnte anhand von Messungen des ONSD und intraoperativ gemessenem ICP

einer großen Kohorte von narkotisierten Patienten für verschiedene ICP-Erhöhungen Cut-Off-Werte festlegen (Padayachy, Padayachy et al. 2016). Kerscher, Schöni et al. 2020 konnten ähnliche Cut-Off-Werte bei wachen, sedierten und narkotisierten Kindern bestimmen und beweisen, dass keine Unterschiede zwischen narkotisierten, sedierten oder wachen Patienten existieren (Kerscher, Schöni et al. 2020b). Die sonographische Messung des ONSD gibt somit Rückschlüsse über das Ausmaß einer ICP-Erhöhung und kann bei Messungen unterhalb des ONSD-Cut-Off-Wertes eine ICP-Erhöhung zuverlässig ausschließen (Kerscher, Schöni et al. 2020a, Kerscher, Schöni et al. 2020b). Studienübergreifend ist es zum aktuellen Forschungsstand jedoch nicht möglich, von ONSD-Werten indirekt auf exakte ICP-Werte zu schließen. Kerscher et al. konnten beweisen, dass der ONSD sehr schnell auf intrakranielle Druckabfälle reagiert. Die Änderungen des ONSD im Vergleich zu Änderungen des ICP verlaufen allerdings nicht linear. Zwischen einzelnen Subgruppen ihrer gemischten Kohorte existierten deutliche Unterschiede. Besonders innerhalb der Subgruppe der Hydrocephalus-Patienten zeigten manche Patienten unter Therapie einen starken ONSD-Abfall, jedoch kaum Änderungen des ICP und umgekehrt (Kerscher, Schöni et al. 2020b). Diese Beobachtung legt nahe, dass unabhängig vom ICP die auslösende Pathologie bzw. eine langfristige oder kurzfristige Überdehnung der ONS einen relevanten Einfluss auf die Erweiterung der ONS bzw. deren Rückbildung besitzt. Bisher bekannte Einflussfaktoren sind das Alter (Kerscher, Schöni et al. 2020a), Offenheitszustand der Fontanelle (Padayachy, Padayachy et al. 2016), Mobilität der Schädelknochen (Heisey and Adams 1993), Methode der Druckmessung (Kerscher, Schöni et al. 2020b) und Unterbrechung der Kommunikation des perioptischen und intrakraniellen Subarachnoidalraum (Pircher, Montali et al. 2017). Zum gegenwärtigen Forschungsstand ist nicht geklärt, inwieweit intrakranielle Volumenänderungen bei Patienten mit Hydrocephalus occlusus Einfluss auf den ONSD haben. Spiegelt die Erweiterung des ONSD auch das Ausmaß eines erhöhten oder erniedrigten Ventrikelvolumen bei Hydrocephalus occlusus Patienten wider?

1.4.3. Beurteilung des Liquorraums durch die Schnittbildgebung – Bedeutung und Grenzen der Volumetrie bei Hydrocephalus

Die präzise Beurteilung eines Hydrocephalus stützt sich heute maßgeblich auf die quantitative Analyse der Liquorräume und des Hirnparenchyms mittels bildgebender Verfahren (Kartal and Algin 2014, Kahle, Kulkarni et al. 2016). Neben klinischen Symptomen und intrakraniellen Druckverhältnissen ist die bildgebende Beurteilung der Ventrikelweite entscheidend für die Therapieindikation und -kontrolle. Traditionell erfolgen diese Messungen anhand planarer Parameter wie dem Evans-Index (EI) (Evans 1942), der als Verhältnis zwischen maximaler Frontalhornweite und maximalem transversalem Hirndurchmesser definiert ist, oder der Frontal-Occipital Horn Ratio (FOHR) (Bourne, Conrad et al. 2013). Diese linearen Indices sind jedoch stark abhängig von der Schnittebene, untersucherabhängig und berücksichtigen weder das Gehirnvolumen noch den extraventrikulären Liquorraum (Toma, Holl et al. 2011). Zudem zeigen sie in Studien keine ausreichende Korrelation zu neurokognitiven Parametern (Warf, Ondoma et al. 2009). Vor diesem Hintergrund gewinnt die dreidimensionale (3D) Volumetrie des Liquorraums und des Hirnparenchyms zunehmend an Bedeutung. Diese Methode erlaubt eine objektive, reproduzierbare Quantifizierung sowohl des Ventrikelvolumens als auch des Hirnvolumens und stellt damit eine wesentlich differenziertere Analyse des pathophysiologischen Geschehens dar (Mandell, Kulkarni et al. 2015). Ein zentrales Argument für die Volumetrie ist die Erkenntnis, dass das Verhältnis des CSF zum Hirnparenchymvolumen mit der neurologischen Entwicklung korreliert (Mandell, Kulkarni et al. 2015). Für die allgemeine Segmentierung des Gehirns stehen bereits zahlreiche Algorithmen zur Verfügung, jedoch haben sie bislang keine nennenswerte klinische Umsetzung gefunden. Die verfügbaren Verfahren reichen von zeitintensiver manueller Segmentierung über halbautomatisierte Methoden (Moore, Kovanlikaya et al. 2012) und atlasbasierte Segmentierungen (Ciofalo and Barillot 2009) bis hin zu erweiterten Verfahren mit maschinellem Lernen (Yushkevich, Piven et al. 2006, Vrooman, Cocosco et al. 2007, Yepes-Calderon, Nelson et al. 2018) sowie jüngst entwickelten Deep-Learning-Algorithmen (Han, Quon et al. 2019).

Studien wie die von Grimm et al. konnten zeigen, dass durch automatische Segmentierung mit frei zugänglicher Software wie der FSL-Toolbox (z. B. BET und FAST) (Jenkinson, Beckmann et al. 2012) zuverlässig CSF- und Hirnvolumina berechnet werden können (Grimm, Edl et al. 2020a). Diese Analyse ermöglicht es,

therapieinduzierte Volumenveränderungen nach VP-Shunt oder ETV präzise darzustellen. Trotz der hohen Aussagekraft erfordert die Durchführung einer vollständigen 3D-Volumetrie jedoch einen nicht unerheblichen technischen und zeitlichen Aufwand, was ihre breite Anwendung im klinischen Alltag bislang einschränkt. Eine vereinfachte Alternative zur vollständigen Volumetrie stellt die planare Flächenanalyse dar, bei der Hirn- und Liquoranteile in einer definierten MRT-Schicht (z. B. Höhe Foramen Monroi) bestimmt werden. Grimm et al. konnten zeigen, dass diese Flächenmaße in hoher Korrelation zu den Gesamtvolumina stehen und somit als Surrogatparameter für Verlaufskontrollen in der pädiatrischen Neurobildgebung dienen können (Grimm, Edl et al. 2020b).

1.4.4. Beurteilung der Ventrikelweite durch sonographische Bestimmung des TVD

Die sonographische Messung des TVD über das transtemporale Knochenfenster ist keine neuartige Methode. Sie wurde bereits 1995 in verschiedenen Studien beschrieben (Seidel, Gerriets et al. 1995). Dabei wurde die Methodik überwiegend bei erwachsenen Patienten angewendet. Kerscher et al. konnten zeigen, dass der über diese Technik messbare TVD bei einer pädiatrischen Kohorte sehr gut mit den MRT-Messwerten übereinstimmen (Kerscher, Schweizer et al. 2020d).

Darüber hinaus korreliert der TVD gut mit den herkömmlichen Ventrikelindices (Kerscher, Schweizer et al. 2020c), welche wiederum gut mit dem Ventrikelvolumen korrelieren (Bourne, Conrad et al. 2013). Der TVD kann somit als Screening- und Verlaufsparemeter zur Beurteilung der Ventrikelweite bei annähernd allen Patienten mit Hydrocephalus genutzt werden. Ausgenommen sind Hydrocephalus-Formen, bei denen eine Foramen-Monroi-Blockade existiert, da im Einklang mit der Pathophysiologie des Hydrocephalus occlusus der dritte Ventrikel nicht erweitert wäre. Der TVD reagiert prozentual viel stärker auf Änderungen der Ventrikelweite als die herkömmlichen Ventrikelindices. Es existiert kein signifikanter Messunterschied zwischen einer streng axialen MRT-Messung und einer methodenbedingten notwendigen Angulierung der sonographischen Messachse um 15° (Kerscher, Schweizer et al. 2020c).

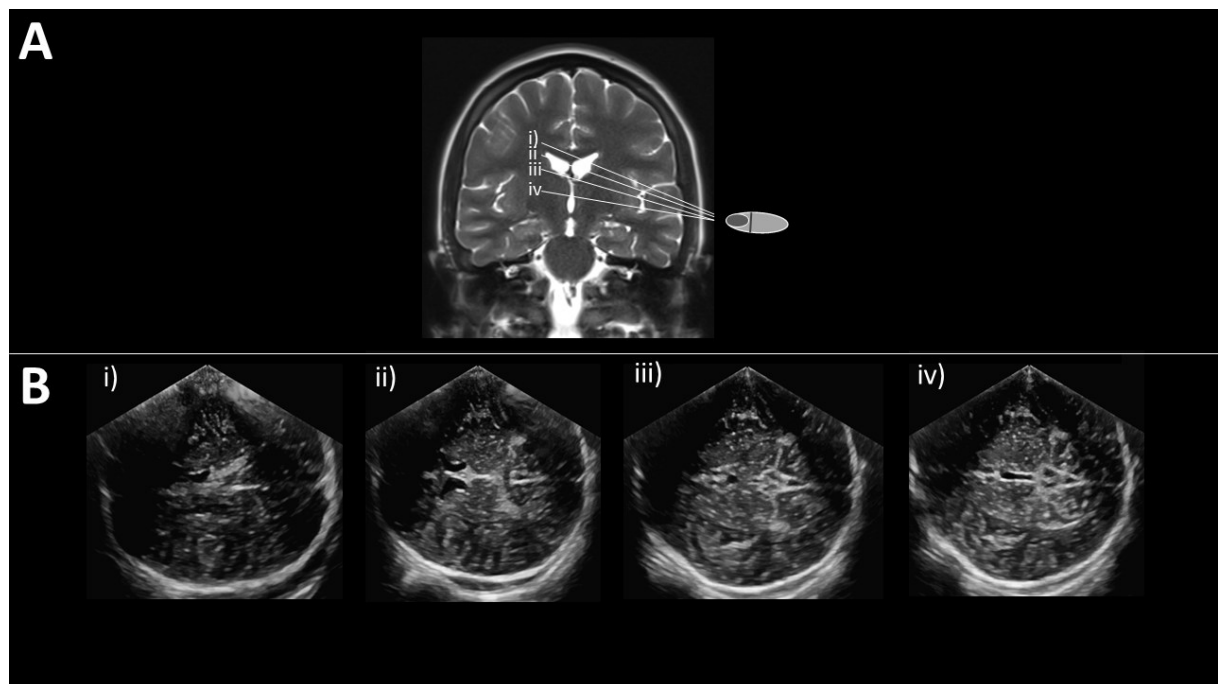


Abbildung 5: Beispiel einer transtemporalen Ultraschalluntersuchung. (A) Schematische Darstellung der Haltung des Schallkopfes mit unterschiedlicher Winkelung des Schallkopfes und den daraus resultierenden Schnittebenen (i-iv). (B) Untere Bildreihe: Schrittweise Bildspeicherung der transversalen Bildebenen (i-iv). In iv) zu sehen der dritte Ventrikel gut abzugrenzen durch die hyperechogene Begrenzung durch die Thalami.

Die sonographische Messung des TVD ist limitiert durch die Dicke des Schläfenbeins. Bei erwachsenen Patienten ist es in 80 bis 90% der Fälle möglich über mindestens eine Seite ein geeignetes Schallfenster zu finden (Postert, Federlein et al. 1997, Krejza, Swiat et al. 2007). Bei pädiatrischen Patienten ist die Schalldurchlässigkeit aufgrund einer verminderten Knochendicke noch höher. In kürzlich veröffentlichten Studien konnte bei über 90% der pädiatrischen Patienten der dritte Ventrikel problemlos dargestellt werden (Kerscher, Schweizer et al. 2020d).

Durch Studien von Kerscher et al. konnte schon gezeigt werden, dass die sonographische TVD-Messung eine gute Alternative zur repetitiven CT- oder MRT-Untersuchungen zur Beurteilung des Ventrikelsystems ist. Offen bleibt, wie gut der TVD mit dem Volumen der einzelnen Ventrikel oder beider Seitenventrikel korreliert. Wie gut repräsentiert der TVD das Volumen des gesamten inneren und äußeren Liquorraums im Vergleich zu den herkömmlichen Indices? Wie gut kann der TVD, als auch die herkömmlichen Indices Änderungen des Liquorvolumens anzeigen? Können die Indices auch Rückschlüsse auf den äußeren Liquorraum geben, welche

bisher in der Literatur überwiegend vernachlässigt wurde? All diese Fragen zu klären wäre entscheidend für die Interpretation des TVD im klinischen Alltag als schnelle Untersuchung bei Patienten mit Hydrocephalus.

1.5. Zielsetzung dieser Studie

Wie gut kann der TVD im Vergleich zu den herkömmlichen Ventrikelindices das Volumen des inneren und/oder äußeren Liquorraums bzw. einzelner Ventrikel spiegeln und dessen/deren Veränderungen anzeigen?

Welche Einflussfaktoren wirken auf die Beziehung zwischen TVD und dem Ventrikelvolumen?

Ändert sich das Volumen des inneren oder äußeren Liquorraums durch eine Hydrocephalus-Operation?

Besteht ein Zusammenhang zwischen dem sonographisch gemessenen Optikusnervenscheidendurchmesser und dem inneren oder äußeren Liquorraum?

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie mit Patienten, die in den Jahren von 2007 bis 2020 in der Kinderklinik und der Klinik für Neurochirurgie, Sektion Pädiatrische Neurochirurgie der Universitätsklinik Tübingen im Rahmen der Routinediagnostik untersucht wurden. Die Datenerhebung erfolgte pseudonymisiert. Es wurden MRT-Untersuchungen sowohl mit dem Programm Centricity Universal Viewer (Version 5.0, General Electric Company, Boston, Massachusetts, USA), als auch mit der Software FSL ausgewertet und mit Ultraschalldaten verglichen, die ebenfalls im Verlauf der Routinediagnostik erfasst wurden. Die Software FSL ist eine Open-Source Software, welche von der Analysegruppe FMRIB (Functional MRI of the brain) Centre in Oxford entwickelt wurde (FMRIB Software Library v6,0; (Jenkinson, Beckmann et al. 2012)). Das Ethikkomitee stimmte der Studie unter der Projektnummer 180/2018BO2 zu. Alle prospektiv erfassten Patienten der Studie bzw. deren Eltern wurden über die wissenschaftliche Auswertung von Ultraschalldaten aufgeklärt,

Quelle der Patienteninformationen bildete die Kinderdatenbank der Sektion Pädiatrische Neurochirurgie der Universitätsklinik Tübingen und das Krankenhaus Informationssystem. Aus der Datenbank und den Arztbriefen wurden folgende Daten erfasst: Patientenalter, Geschlecht, Diagnose, Therapie, klinische Entwicklung anhand von ärztlichen Briefen und Verlaufseinträgen, Beginn der Symptomatik, Dauer bis zur Behandlung, Symptomatik zum Zeitpunkt der Messungen, Vorhandensein einer Stauungspapille aus ophthalmologischen Konsilen, ggf. invasiv ermittelte intrakranielle Druckwerte, Offenheitszustand der großen Fontanellen, Ventileinstellung von implantierten Shunt-Systemen. Ebenfalls wurden Ultraschallmesswerte, wie der Durchmesser des dritten Ventrikels oder des ONSD, dort hinterlegt.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten mit den Diagnosen posthämorrhagischer Hydrocephalus, Aquäduktusstenose, tumorassoziierter Hydrocephalus, angeborene Missbildungen der hinteren Schädelgrube (PCFM, eng.: Posterior-Cranial-Fossa-Malformations) und weitere Diagnosen, bei denen sich unter ähnlichen pathophysiologischen Ursachen ein Hydrocephalus entwickelte (infektiös, idiopathisch, kongenital oder anomale Genese), sowie Patienten mit einer tumorassozierten intrakraniellen Hypertension und MRT Bildern in adäquater Qualität und Schichtdicke wurden in die Studie eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen der qualitative Anspruch an die MRT-Untersuchung aufgrund von Artefaktbildung durch Kopfbewegung des Kindes oder Fremdmaterial (Shunt) nicht ausreichte.

Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen Teile des Neurokraniums in der ausgewählten Sequenz nicht abgebildet wurden. Weitere spezifischere Ein- und Ausschlusskriterien werden in der Kohortenbeschreibung genannt.

2.3. Charakteristika der Studienpopulation

Insgesamt wurden 83 Patienten in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 5,8 Jahren (69,1 Monaten). 63 dieser Patienten waren älter als 1 Jahr, 20 waren jünger als 1 Jahr. Die Geschlechter teilten sich in 47 männliche (56,6%) und 36 weibliche (43,4%) Patienten auf. 10,8% der Patienten litten unter einer Aquäduktusstenose, 18,1% an einer PCFM (Zusammenfassung von Dandy-Walker-Malformation, Blakes Pouch und Chiari-Malformation), 21,7% unter einem posthämorrhagischen Hydrocephalus, 28,9% unter einem tumorassozierten Hydrocephalus und 20,5% weitere Patienten wurden unter Andere zusammengefasst. Bei 39 Patienten (47%) wurden die Daten zum Zeitpunkt einer Akutsymptomatik verwendet, entweder im Rahmen der Diagnosestellung oder beim Auftreten einer posttherapeutischen Komplikation. Bei 44 Patienten (53%) wurden Daten zum Zeitpunkt einer posttherapeutischen Routinekontrolle ohne Akutsymptomatik verwendet.

Geschlecht	
Weiblich	36 (43,4%)
Männlich	47 (56,6%)
Durchschnittliches Alter	
> 1 Jahr	63 (75,9%)
≤ 1 Jahr	20 (24,1%)
Diagnose	
Aquäduktusstenose	9 (10,8%)
Posthämorrhagischer Hydrocephalus	18 (21,7%)
PCFM	15 (18,1%)
Tumorassoziierter Hydrocephalus	24 (28,9%)
Andere	17 (20,5%)
MRT-Untersuchungen	
T1-Wichtung	68 (81,9%)
T2-Wichtung	15 (18,7%)

Tabelle 1: Demographische Daten von Kohorte 1. In der Tabelle aufgeführt ist die Geschlechtsverteilung, das durchschnittliche Alter, die Verteilung der Ätiologie sowie die Anzahl und Verteilung der Wichtung der ausgewerteten MRT-Untersuchungen.

Es wurden zwei Kohorten von Patienten gebildet. In der ersten Kohorte konnten alle Patienten dieser Studie einbezogen werden. In dieser Kohorte wurden zunächst für jeden Patienten anhand der MRT-Bildgebung die gängigen Ventrikelindices und der Durchmesser des dritten Ventrikels mit der PACS Software CentricityWeb (General Electric Company, Boston, Massachusetts, USA) gemessen.

In einem weiteren Schritt erfolgte die Datenerhebung mit der Open-Source-Software FMRIB Software Library (FSL) (FMRIB Software Library v6,0; (Jenkinson, Beckmann et al. 2012)), mit welcher die Bestimmung des Volumens des Hirnparenchyms und des Liquorvolumens erfolgte. Das Programm ermöglicht die Auftei-

lung des Liquorvolumens in äußeres und inneres Liquorvolumen. Das innere Liquorvolumen ließ sich wiederum in die einzelnen Ventrikel unterteilen. Die Beschreibung der Methode ist in den Kapiteln 2.4.2 und 2.4.3 detailliert zu finden.

In der zweiten Kohorte wurden nur Patienten mit tumorassoziertem Hydrocephalus eingeschlossen. 19 von 21 der Tumoren befanden sich im vierten Ventrikel, ein Tumor im Mesencephalon, und ein Tumor im dritten Ventrikel. In dieser Kohorte wurden die gleichen Parameter wie in Kohorte 1 bestimmt. Das mittlere Alter in Kohorte 2 betrug 9,1 Jahre (109,2 Monate). 20 Patienten (95,2%) waren zum Untersuchungszeitpunkt > 1 Jahr alt, 1 Patient (5,8%) war ≤ 1 Jahr alt. Die Geschlechter teilten sich in 10 weibliche (47,6%) und 11 (52,4%) männliche Patienten auf. 18 Patienten erhielten eine Tumorresektion in Kombination mit einer ETV oder eine Implantation eines VP-Shunt.

In Addition wurde der ONSD als Parameter hinzugefügt. Die Messungen wurden an prä- und postoperativen Kontroll-MRT-Untersuchungen und sonographisch durchgeführt. Der zeitliche Abstand zwischen Ultraschallmessung und MRT-Untersuchung betrug maximal 24h Stunden. Zwischen den Messungen wurde keine Maßnahmen durchgeführt, welche einen Einfluss auf die Ventrikelweite oder den ICP besitzen.

Geschlecht	
Weiblich	10 (47,6%)
Männlich	11 (52,4%)
Durchschnittliches Alter	9,1 ± 4,1 Jahre
> 1 Jahr	20 (95,2%)
≤ 1 Jahr	1 (4,8%)
Tumorlokalisation	
Hintere Schädelgrube	19 (90,4%)
Mesencephalon	2 (9,6%)
Therapie	
Tumorresektion (+EVD)	17 (80,8%)
ETV	1 (4,8%)
ETV + VP-Shunt	1 (4,8%)
VP-Shunt	2 (9,6%)
MRT-Untersuchungen	42
T1	37 (88,1%)
T2	5 (11,9%)

Tabelle 2: Demographische Daten von Kohorte 2. In der Tabelle aufgeführt ist die Geschlechtsverteilung, die Altersgruppierung, die Tumorlokalisation, die Therapieverteilung sowie die Anzahl und Verteilung der Wichtung der ausgewerteten MRT-Untersuchungen.

2.4. Messungen

2.4.1. Ultraschall

Sämtliche Ultraschallmessungen des ONSD wurden von einer erfahrenen Untersucherin durchgeführt. Voraussetzung dieser Messung ist eine ausreichende Compliance des Patienten für die Prozedur. Der Patient muss während der Untersu-

chung das untersuchte Auge geschlossen halten. Die Messungen des ONSD wurden bei Patienten in Rückenlage durchgeführt. Der Kopf lag gerade und ohne Hochlagerung auf der Untersuchungsfläche. Es wurde ein linearer Hochfrequenz-Schallkopf mit 12 MHz verwendet. Die Sonde wurde auf dem geschlossenen Oberlid auf einer Schicht von Ultraschallgel platziert. Das Untersuchungsprogramm für den transorbitalen Ultraschall wurde gemäß den Richtlinien der British Medical Ultrasound Society mit niedrigen mechanischen Indexwerten ($MI < 0,3$) gewählt, um eine Schädigung von Sehnervenfasern vorzubeugen. Die ONSD-Bestimmung wurde dem internationalen Standard entsprechend 3 mm hinter der Papille des Sehnervs durchgeführt (Abb. 6). Es wurden pro Seite drei Messungen in einer axialen Ebene vorgenommen und der Mittelwert gebildet. Zusätzlich wurde der mittlere binokulare ONSD berechnet. Durch die Mittelung der Untersuchungsergebnisse konnte die Intraobservierungsvariabilität reduziert werden. Die Bilder wurden im jpeg- und Dicom-Format gespeichert.

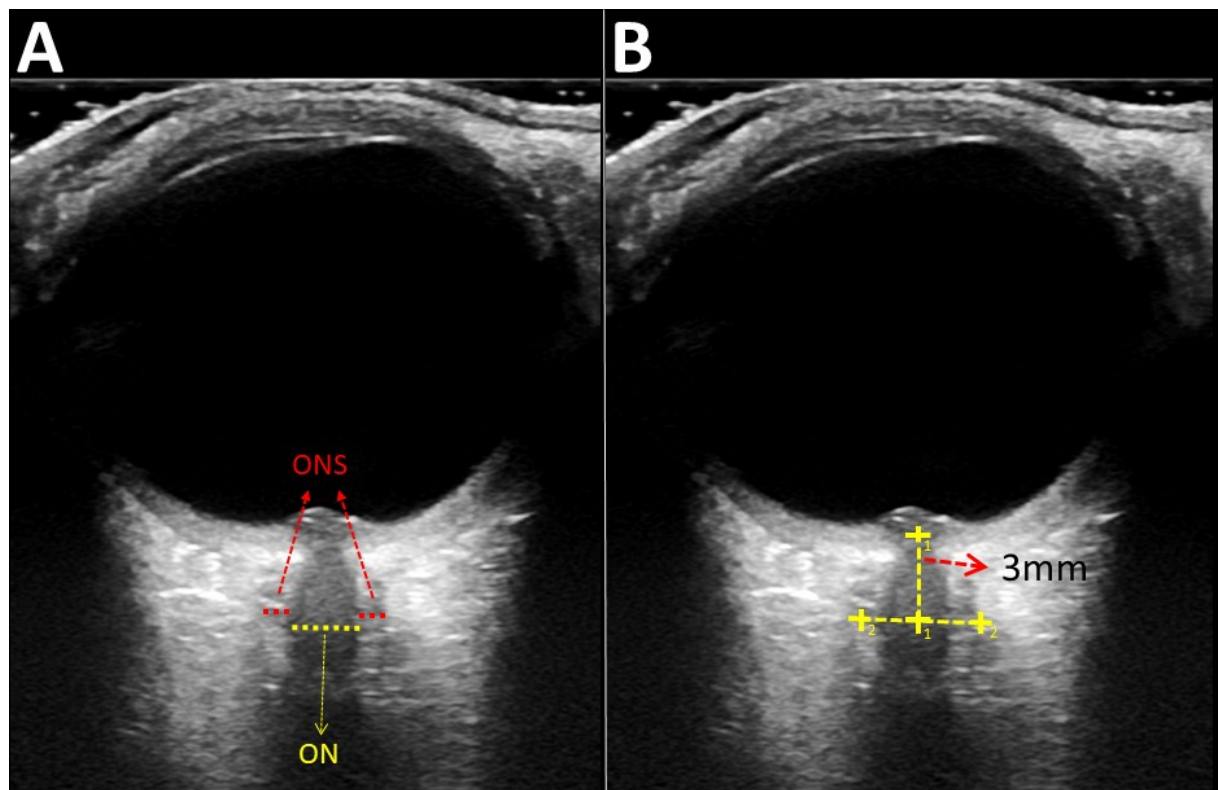


Abbildung 6: Sonographische Darstellung und Messung des ONSD. Bild (A) und (B) zeigen dasselbe Bild einer transbulbären Ultraschalluntersuchung einer Patientin. In (A) markiert ist die retrobulbäre Darstellung des N. opticus (ON), sowie der Optikusnervenscheide (ONS). (B) zeigt die Messung des ONSD. Diese wurde in 3 mm Tiefe zum blinden Fleck streng parallel zur Tangente der Netzhaut durchgeführt. Der Patient zeigte zudem eine Stauungspapille.

2.4.2. MRT-Messungen

Für die Datensammlung der Ventrikelindices und Diameter wurde ausschließlich auf bereits vorhandene MRT-Datensätze zurückgegriffen. Dabei wurden alle Sequenzen mit MRT-Geräten vom Typ Magnetom Aera oder Magnetom Avanto der Firma Siemens (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) durchgeführt, welche eine magnetische Feldstärke von 1,5 Tesla besitzen. Als Programm wurde die Software Centricity Universal Viewer (GE Healthcare, Chicago, Illinois, Vereinigte Staaten, Version 5) mit deren Funktion zur Abstandsmessung verwendet. Erhoben wurden die gängigen Ventrikelindices, der Cella Media Index (O'hayon, Drake et al. 1998), der Evans Index (Sarı, Sarı et al. 2015) und die Frontal-Occipital-Horn-Ratio (O'hayon, Drake et al. 1998). Zusätzlich wurde der Durchmesser des dritten Ventrikels (TVD) gemessen. Dieser wurde in der axialen Ebene unterhalb des Foramen Monroi, aber oberhalb des Mesencephalons, auf Höhe des Thalamus genau in der Mitte der fronto-okzipitalen Ausdehnung gemessen (Sarı, Sarı et al. 2015). Abbildung 7 zeigt die jeweilige Abstandsmessung und die Formeln der einzelnen Indices.

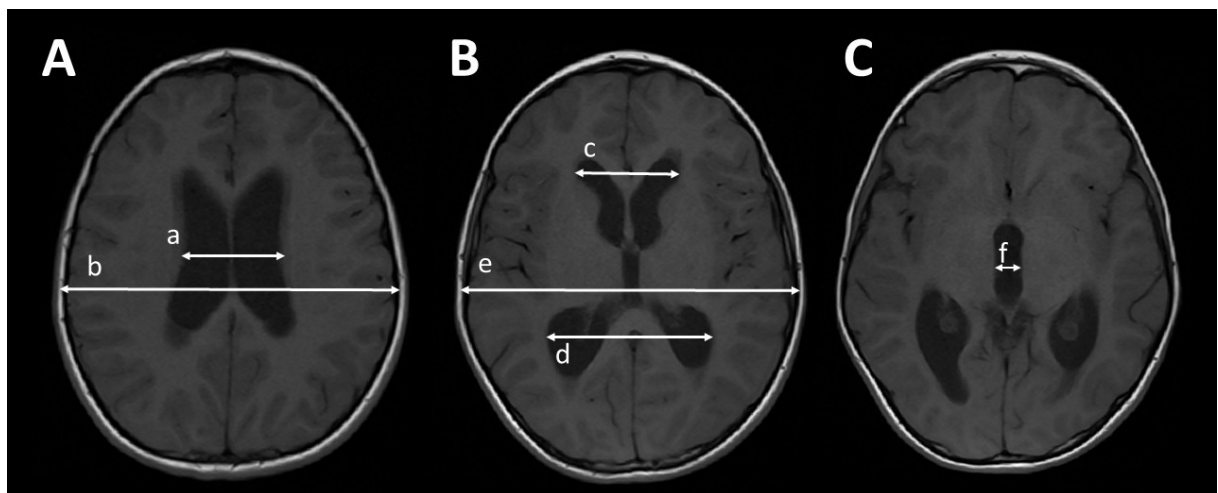


Abbildung 7: Messungen der linearen Ventrikelindices sowie des TVD. (A) Exemplarische Bestimmung des CMI in einer axialen T1-MRT des Schädels; $CMI = a/b$. (B) Exemplarische Messung des Evans Index und des FOHR Index; $EI = c/e$, $FOHR = (c+d)/2e$. (C) Exemplarische Messung des axialen TVD

Dieselbe Sequenz wurde ebenfalls für die Volumetrie benutzt. Wenn möglich, wurden T1-gewichtete Sequenzen bevorzugt, da diese die beste anatomische Darstellung der Strukturen erlauben. Nur wenn diese qualitativ nicht hochwertig genug waren, oder nur andere Sequenzen durchgeführt wurden, wurde auf eine T2-, oder Flair-Sequenz (fluid-attenuated-inversion-recovery) ausgewichen.

Ebenfalls wurde darauf geachtet, die Sequenzen mit der geringsten Schichtdicke auszuwählen, da diese in der sich anschließenden volumetrischen Bestimmung die genauesten Ergebnisse erzielte.

Insgesamt wurden in 104 MRT-Untersuchungen Ventrikelindices vermessen und mit FSL segmentiert. Davon waren 89 Sequenzen T1-gewichtet und 15 Sequenzen T2-gewichtet. Die Schichtdicke betrug in 56 Fällen 1 mm, in 13 Fällen 3 mm und in 35 Fällen 4 mm.

2.4.3. Volumetrie mittels FMRIB Software Library

Für die Weiterverwendung der MRT-Datensätze mit der FMRIB Software Library (FSL), mussten diese zuerst aus dem DICOM- in das NIFTI-Format konvertiert werden. Die Konvertierung erfolgte mit der Software MRIConvert (University of Oregon, Eugene, Oregon, Vereinigte Staaten, Version 2.1.0, <https://lcnr.uoregon.edu/downloads/mriconvert/MRIConvert-2.1.0-win32.zip/view>).

Für die Quantifizierung des Hirnparenchymvolumens und des Liquorvolumens wurde das BET-Tool, das FAST-Tool und die Editier-Funktion der integrierten Viewer-Software FSLeyes verwendet. Die einzelnen Funktionen werden im Folgenden kurz erläutert. Für ein tiefergreifenderes Verständnis der Funktionen und deren Algorithmen wird auf die Homepage (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>) und weiterführende Fachliteratur verwiesen (Grimm, Edl et al. 2020a).

Im ersten Schritt wird mit dem BET-Tool das Hirn-umgebende Gewebe unter Aussparung des Liquors entfernt. Zu diesem Gewebe zählen, Cutis, Subcutis, Knochen und die Dura mater.

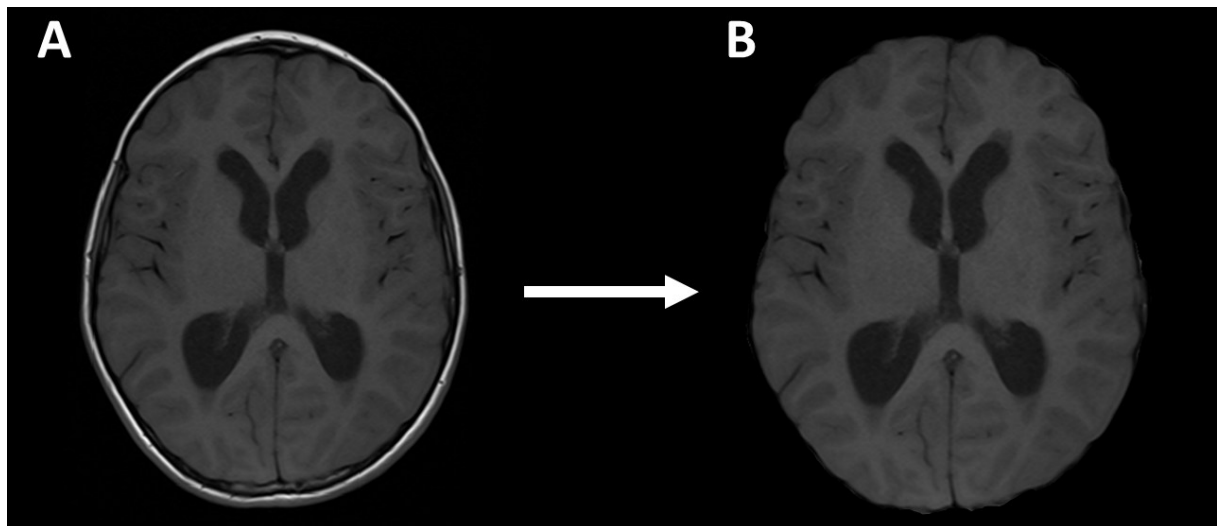


Abbildung 8: BET-Funktion von FSL. (A) Unbehandeltes T1-gewichtetes MRT-Bild in transversaler Schnittführung auf Höhe des Foramen monroi. (B) Nach Anwendung des BET isolierte Darstellung des Hirnparenchym und der CSF.

Im zweiten Schritt unterscheidet das FAST-Tool mit seiner Funktion das Gehirn in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor.

Für jedes Kompartiment wird eine einzelne Datei erstellt, welche sich im Viewer separat anzeigen lässt.

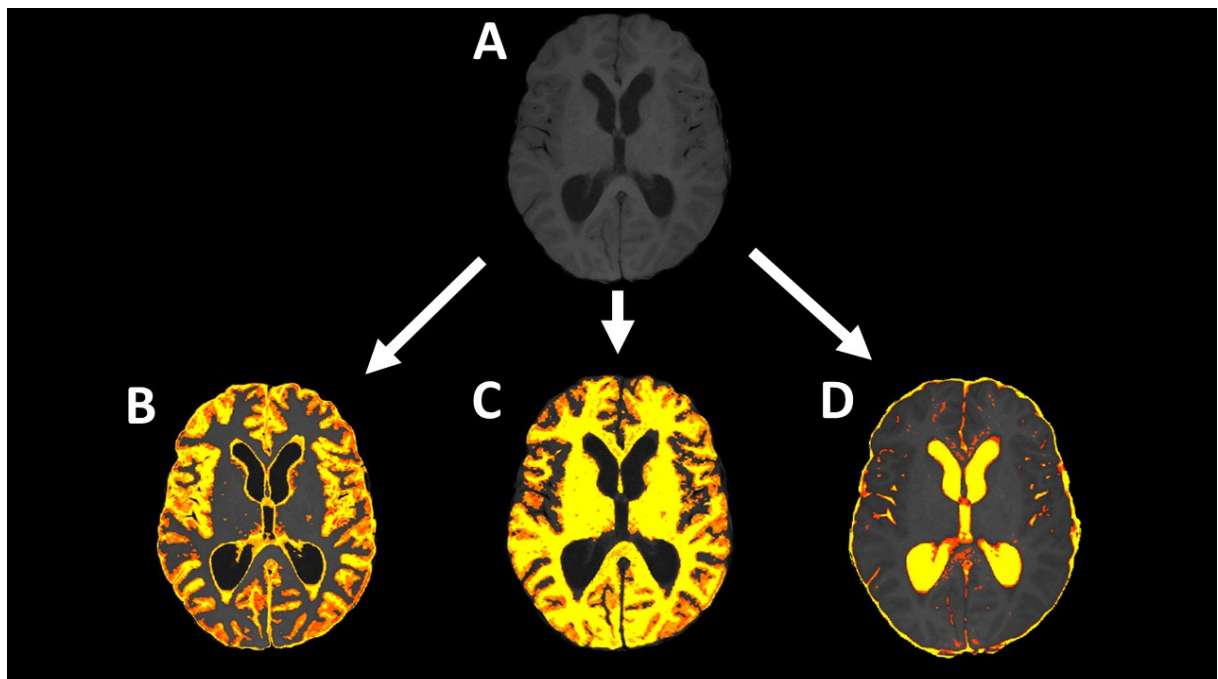


Abbildung 9: FAST-Funktion von FSL. Unterscheidung von (A) Hirnparenchym und CSF durch FAST in (B) graue Substanz, (C) weiße Substanz und (D) CSF.

Mit der Editier-Funktion von FSLeaves lässt sich der Liquor händisch in die einzelnen Liquorräume unterteilen. Um die einzelnen Ventrikel anatomisch richtig abzugrenzen, wurde das unbearbeitete cMRT mit einer erhöhten Transparenz in einer weiteren Ebene angezeigt.

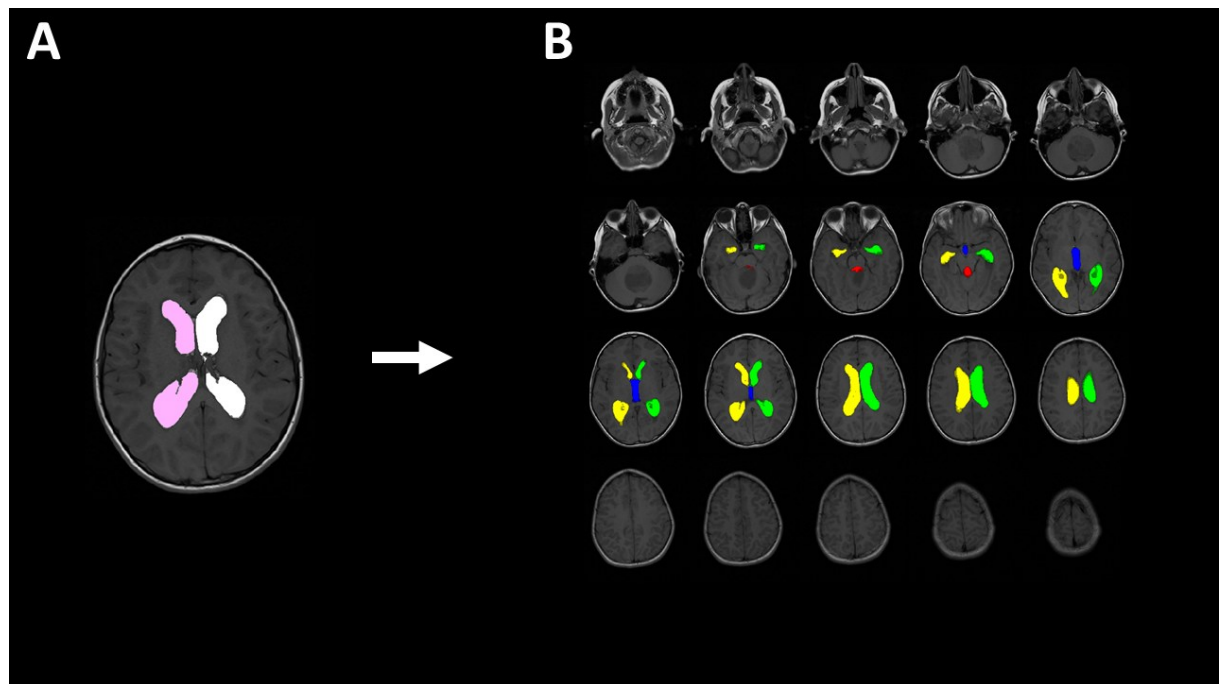


Abbildung 10: Editier-Funktion von FSL. Ansicht eines T1-gewichteten cMRT in FSLeaves. Durch die Editier-Funktion lässt sich der innere Liquorraum in die einzelnen Ventrikel unterteilen. (A) Beispielbild in transversaler Ebene auf Höhe der Seitenventrikelvorderhörner. Der rechte Ventrikel wurde in dieser Ebene bereits markiert (pinke Färbung). (B) Mehrere transversale Schichten des gleichen Patienten. Farbliche Unterscheidung der einzelnen Ventrikel bei tumorbedingtem Hydrocephalus occlusus durch einen Tumor in der Hinteren Schädelgrube mit Verlegung des vierten Ventrikels (gelb = rechter Seitenventrikel, grün = linker Seitenventrikel, blau = dritter Ventrikel, rot = vierter Ventrikel).

Jeder Ventrikel wurde als gesonderte Datei gespeichert, sodass im letzten Schritt mit der Funktion FSLstats das Volumen eines jeden Ventrikels in Milliliter angezeigt werden konnte. Durch Addition der einzelnen Ventrikel konnte der innere Liquorraum volumetrisch bestimmt werden. Durch Subtraktion des inneren Liquorraums von der CSF konnte das Volumen des äußeren Liquorraums bestimmt werden.

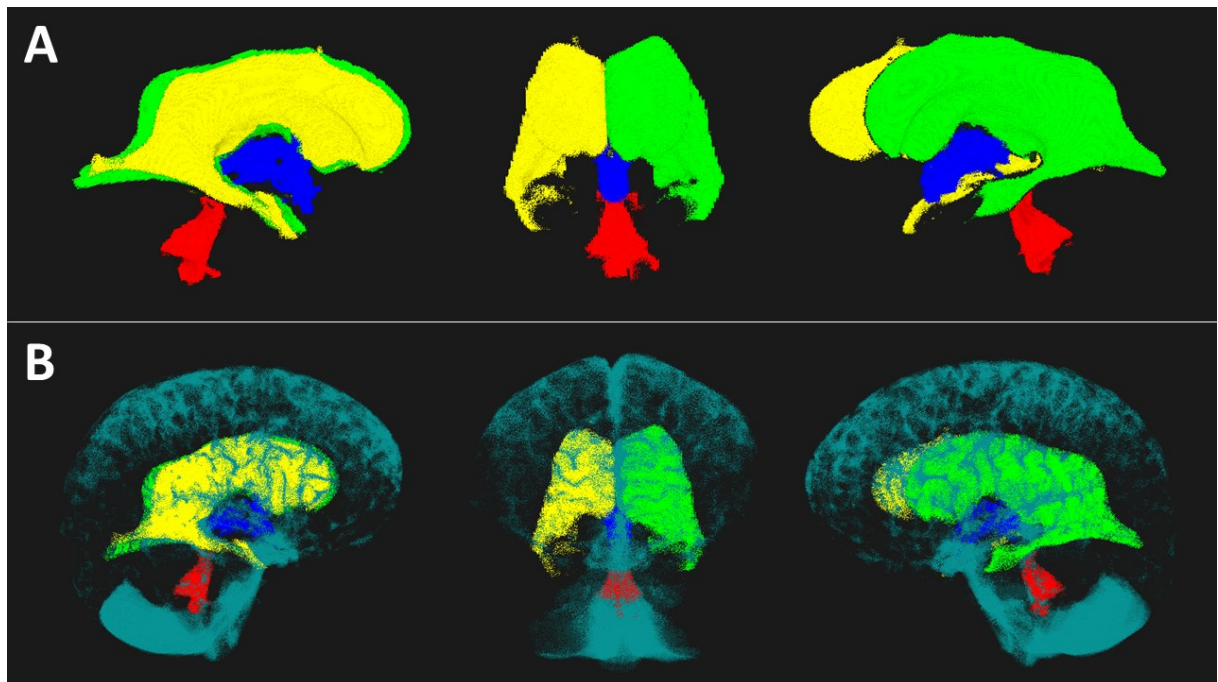


Abbildung 11: 3-dimensionale Darstellung des Ventrikelsystem in FSL. (A) farbliche Unterscheidung der einzelnen Ventrikel, (B) zusätzlich der äußere Liquorraum in niedriger Transparenz in türkis.

2.5. Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit der Software SPSS (PASW Statistics 18, IBM, New York, Vereinigte Staaten) durchgeführt. Die Daten wurden auf ihre Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Parametrische Daten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und Spannweite angegeben. In Abhängigkeit von der Normalverteilung wurde die Korrelation der Variablen mit dem Pearson oder Spearmans Korrelationskoeffizient getestet. Der t-Test für abhängige und unabhängige Stichproben wurde für den Vergleich der Mittelwerte verwendet. Das Signifikanztestungsniveau wurde auf $p < 0.05$ festgelegt. Für die Korrelationen wurde im Falle einer Normalverteilung der Variablen der Pearson-Test angewendet. Im Falle einer Nicht-Normalverteilung wurde der Spearman-Test angewendet. Das Signifikanztestungsniveau wurde auf $p < 0.05$ festgelegt. Die Korrelationsstärke wurde wie folgt interpretiert: $r = 0.0–0.3$ als vernachlässigbaren Zusammenhang, $r = 0.3–0.5$ als Δ schwach positive Korrelation, $r = 0.5–0.7$ als moderat positive Korrelation, $r = 0.7–0.9$ als hoch positive Korrelation und $r = 0.9–1.0$ als sehr hoch positive Korrelation. Die gleiche Interpretation erfolgte bei negativem Korrelationskoeffizienten entsprechend einer negativen Korrelation (Mukaka 2012). Für die Überprüfung potenzieller Confounder erfolgte die Testung der Subgruppen mittels Chi-Quadrat-Test für kategoriale Merkmale. Als Signifikanzniveau wurde ebenfalls $p < 0.05$ für einen signifikanten Zusammenhang und $p > 0.05$ für einen nicht signifikanten Zusammenhang gewählt. Im Falle eines signifikanten Zusammenhangs zweier kategorialer Variablen erfolgte zur Beurteilung der Stärke des Zusammenhangs mittels Cramér's V. Werte von $0.10–0.20$ werden als schwacher, $0.20–0.40$ als mittelstarker und > 0.40 als starker Zusammenhang interpretiert. Bei Konstellationen mit kleinen erwarteten Zellfrequenzen wurde zusätzlich zum Chi-Quadrat-Test der exakte Fisher-Test verwendet, um mögliche Verzerrungen durch geringe Fallzahlen zu vermeiden.

3. ERGEBNISSE

3.1. Deskriptive Statistik – Analyse der Gesamtkohorte 1

Da die automatisierte Volumetrie des CSF, sowie die Unterteilung in inneres und äußeres Liquorvolumen ein selten verwendetes Verfahren ist, wird auch der deskriptiven Statistik eine höhere Relevanz zugeordnet. Neben dem CSF und den Ventrikelindices wurde ebenfalls das Volumen des Hirnparenchyms bestimmt, welches sich aus der grauen und weißen Substanz zusammensetzt. Hirnparenchymvolumen addiert mit dem CSF ergibt das gesamte intrakranielle Volumen (ICV).

Die Analyse der Mittelwerte der Gesamtkohorte (n=83) zeigte eine Gesamtmenge des intrakraniellen CSF von 323,58ml $\pm$ 148,78 ml, davon entfiel auf das inneren Liquorvolumen 149,09ml $\pm$ 163,78ml und auf das äußere Liquorvolumen 174,49 ml $\pm$ 99,29 ml, entsprechend einem Anteil von 24,2% $\pm$ 9,3%, bzw. 57,62% $\pm$ 28,5%. Das mittlere Volumen des linken Seitenventrikels betrug 63,06ml $\pm$ 91,88 ml und des rechten Seitenventrikels 65,5ml $\pm$ 76,09ml. Das mittlere Volumen des dritten Ventrikels betrug 4,44ml $\pm$ 4,36ml und das des vierten Ventrikels 6,09ml $\pm$ 16,35ml. Der CMI betrug durchschnittlich 0,38 $\pm$ 0,15, der EI 0,35 $\pm$ 0,08, die FOHR 0,46 $\pm$ 0,09 und der TVD 8,5 mm $\pm$ 5,51 mm. Der Anteil des CSF am ICV betrug 23,07% $\pm$ 8,22%. Die Mittelwerte mit deren Standardabweichungen sowie die Spannweite können der Tabelle 3 entnommen werden.

Parameter N=83	Mittelwert	Std.- Abweichung	Min.	Max.
TVD (mm)	8,5	5,52	1,19	26,13
CMI	,385	,146	,13	,81
EI	,346	,084	,130	,625
FOHR	,459	,094	,280	,673
Linker Seitenventrikel (ml)	73,06	91,89	1,92	718,69
Rechter Seitenventrikel (ml)	65,50	76,09	2,03	420,51
Dritter Ventrikel (ml)	4,44	4,36	,07	21,47
Vierter Ventrikel (ml)	6,09	16,35	,03	111,37
inneres Liquorvolumen (ml)	149,09	163,78	7,81	1160,52
äußeres Liquorvolumen (ml)	174,49	99,29	9,17	411,69
CSF gesamt	323,59	148,78	43,9	1195,8
Hirnparenchymvolumen (ml)	1107,05	369,59	163,3	1862,39
Intrakranielles Gesamtvolumen (ml)	1430,63	450,53	295,6	2529,89
Anteil CSF/intrakranielles Gesamtvolumen (%)	23,07	8,22	9,12	47,59
Anteil inneres Liquorvolumen/CSF gesamt (%)	42,37	28,51	2,29	97,05
Anteil äußeres Liquorvolumen/CSF gesamt (%)	57,63	28,51	2,95	97,71

Tabelle 3: Messergebnisse von Kohorte 1. In der Tabelle aufgeführt sind die Mittelwerte, die Standardabweichung, das Minimum und Maximum von Kohorte 1.

3.1.1. Vergleich der Ventrikelindices sowie der einzelnen intrakraniellen Kompartimente zwischen aktuell therapiebedürftigen und symptomatischen bereits behandelten Patienten der Kohorte 1

Alle Patienten dieser Studie wurden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oder im postoperativen Verlauf untersucht. Die Vorstellung im postoperativen Verlauf erfolgte entweder im Rahmen einer Routinekontrolle oder aufgrund einer akuten Symptomatik. Die Patienten wurden entsprechend ihrer Therapiebedürftigkeit in zwei Gruppen aufgeteilt. In Gruppe A wurden alle Patienten eingeschlossen, welche akut eine Therapie benötigen, d.h. entweder im Rahmen einer initialen Diagnosestellung oder Patienten, welche im Verlauf eine verschlechterte Symptomatik zeigten. 39 Patienten wurden dieser Gruppe zugeordnet, davon 5 Patienten (12,8%) mit einer Aquäduktusstenose, 2 (5,1%) mit einer Chiari-Malformation II, 3 (7,7%) mit einer Dandy-Walker-Malformation, 7 (20%) mit einem posthämorrhagischen Hydrocephalus, 20 (51,3%) mit einem tumorassoziierten Hydrocephalus, und 2 (5,1%) Patienten mit einem nicht eindeutig klassifizierbaren Hydrocephalus, welcher unter Sonstige zusammengefasst wurde.

In Gruppe B wurden alle Patienten eingeschlossen, welche sich mit konstanter oder verbesserter Symptomatik in einer Routinekontrolle vorstellten. 43 Patienten wurden dieser Gruppe zugeordnet, 8 (18,6%) davon mit einer Aquäduktusstenose, 5 (11,6%) mit einer Arnold-Chiari-Malformation II, 3 (7%) mit einer Dandy-Walker-Malformation, 12 (27,9%) mit einem posthämorrhagischen Hydrocephalus, 3 (7%) mit einem postinfektiösen Hydrocephalus, 3 (7%) mit einem tumorassoziierten Hydrocephalus, und 10 Patienten (23,3%) mit einem nicht eindeutig klassifizierbaren Hydrocephalus, welcher unter Sonstige zusammengefasst wurde. Das mittlere Alter von Gruppe A betrug 6,83 Jahre (81,97 Monate), das von Gruppe B 4,81 Jahre (57,75 Monate). In Gruppe A waren 9 von 39 Patienten unter 1 Jahr alt, in Gruppe B waren es 8 von 44 Patienten.

Zwischen Gruppe A und Gruppe B konnten signifikante Unterschiede des TVD, der FOHR, sowie des Volumens des dritten Ventrikels festgestellt werden. In Gruppe B waren diese Parameter signifikant niedriger ($p < 0.01$). Weitere signifikante Unterschiede konnten nicht festgestellt werden. Nichtsdestotrotz zeigte Gruppe B ein durchgehend geringeres inneres Liquorvolumen und geringere Indices, welche aufgrund der erheblichen Variabilität / Standardabweichung nicht signifikant unterschiedlich waren.

Messwert	Gruppierung	Mittelwert	p-Wert
TVD (mm)	Therapiebedürftig	10,71 ± 5,21	<,001**
	Routinekontrolle	6,55 ± 5,07	
CMI	Therapiebedürftig	0,41 ± 0,14	0,114
	Routinekontrolle	0,36 ± 0,15	
EI	Therapiebedürftig	0,36 ± 0,08	0,157
	Routinekontrolle	0,33 ± 0,09	
FOHR	Therapiebedürftig	0,49 ± 0,09	0,012*
	Routinekontrolle	0,44 ± 0,09	
Linker Seitenventrikel (ml)	Therapiebedürftig	90,66 ± 117,72	0,101
	Routinekontrolle	57,46 ± 57,65	
Rechter Seitenventrikel (ml)	Therapiebedürftig	76,61 ± 76,30	0,212
	Routinekontrolle	55,65 ± 75,40	
Dritter Ventrikel (ml)	Therapiebedürftig	5,94 ± 5,08	0,003**
	Routinekontrolle	3,11 ± 3,10	
Vierter Ventrikel (ml)	Therapiebedürftig	6,56 ± 18,18	0,808
	Routinekontrolle	5,68 ± 14,74	
Inneres Liquorvolumen (ml)	Therapiebedürftig	179,76 ± 193,46	0,109
	Routinekontrolle	121,90 ± 128,33	
Äußeres Liquorvolumen (ml)	Therapiebedürftig	174,88 ± 97,27	0,974
	Routinekontrolle	174,15 ± 102,17	
CSF (ml)	Therapiebedürftig	354,65 ± 176,20	0,073
	Routinekontrolle	296,05 ± 114,58	
Hirnparenchym (ml)	Therapiebedürftig	1156,49 ± 399,24	0,254
	Routinekontrolle	1063,22 ± 339,76	

Intrakranielles Gesamtvolumen (ml)	Therapiebedürftig	1511,14 ± 489,93	0,126
	Routinekontrolle	1359,27 ± 404,80	
Anteil CSF/Intrakranielles Gesamtvolumen (ml)	Therapiebedürftig	24,20 ± 9,28	0,243
	Routinekontrolle	22,08 ± 7,12	
Anteil inneres Liquorvol./CSF Gesamt (%)	Therapiebedürftig	46,61 ± 26,84	0,205
	Routinekontrolle	38,62 ± 29,71	
Anteil äußeres Liquorvol./CSF Gesamt (%)	Therapiebedürftig	53,39 ± 26,84	0,205
	Routinekontrolle	61,38 ± 29,71	

Tabelle 4: Vergleich der Messwerte der Untergruppen Therapiebedürftig und Routinekontrolle von Kohorte 1. Mittelwerte mit zugehöriger Standardabweichung in Klammern. In der rechten Spalte befinden sich die p-Werte der zweiseitigen Signifikanztestung des unabhängigen t-Tests (*p<0,05, **p<0,01).

3.2. Korrelationen des TVD und der herkömmlichen Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen

Um den sonographisch gemessenen TVD als Screening- oder Verlaufsparemeter im klinischen Alltag zu implementieren, bedarf es einer fundierten Kenntnis der Beziehung zwischen dem TVD und den verschiedenen Liquorvolumina. Um diese Beziehung zu analysieren, wurden bei allen 83 Patienten von Kohorte 1 der TVD mit dem inneren Liquorraum und den einzelnen Ventrikeln korreliert. Für die Korrelation wurden keine Subgruppen gebildet, sondern die gemischte Gesamtkohorte von behandelten und unbehandelten Patienten untersucht. Dies repräsentiert den klinischen Alltag am besten. Neben dem TVD wurden auch die gängigen Ventrikelindices mit dem inneren Ventrikelvolumen korreliert. Dies soll dazu dienen, vergleichen zu können, welcher Parameter am besten das innere Ventrikelvolumen spiegelt.

3.2.1. Korrelation zwischen TVD, dem inneren Liquorvolumen sowie der einzelnen Ventrikelvolumen in der Gesamtkohorte 1

Zwischen dem TVD und dem inneren Liquorvolumen zeigte sich eine hoch positive Korrelation nach Spearman mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,749$ ($p<0,01$).

Eine ähnliche positive Korrelation konnte zwischen dem TVD und dem Volumen der Seitenventrikel von $r=0,76$ ($p<0,01$) beobachtet werden. Zwischen TVD und dem Volumen des dritten Ventrikels zeigte sich eine hoch positive Korrelation von $r=0,84$ ($p<0,01$).

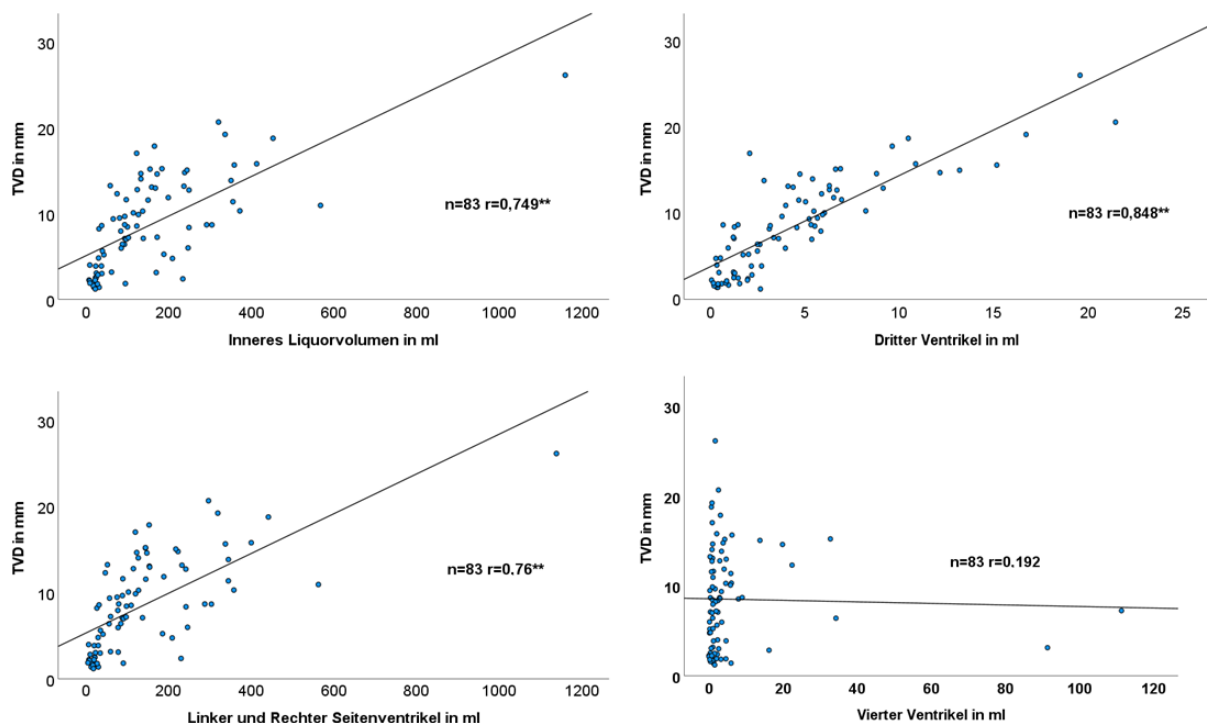


Abbildung 12: Korrelationsgraphen des TVD mit dem inneren Liquorvolumen, sowie den einzelnen Ventrikeln von Kohorte 1. Streudiagramme mit Darstellung der Korrelationsgeraden. Zusätzlich im Diagramm enthalten die Anzahl der Probanden (n) sowie der Korrelationskoeffizient (r , $*p<0,05$, $**p<0,01$).

Nach dem Ausschluss zweier Ausreißer zeigte sich keine wesentliche Änderung in den Korrelationen des TVD mit dem inneren Liquorvolumen ($r=0,74$, $p<0,01$), dem Volumen der Seitenventrikel ($r=0,75$, $p<0,01$) und dem Volumen des dritten Ventrikels ($r=0,84$, $p<0,01$). Alle Korrelationen blieben stark und statistisch signifikant. Zwischen TVD und dem Volumen des vierten Ventrikels zeigte sich in dieser Kohorte kein signifikanter Zusammenhang ($r=0,19$, $p>0,05$).

3.2.2. Korrelation der herkömmlichen Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen in Kohorte 1

Um die Aussagekraft des TVD in Bezug auf das Volumen des inneren Liquorraums einzuordnen, wurden die herkömmlichen Ventrikelindices ebenfalls mit dem inneren Liquorvolumen korreliert. Von allen Ventrikelindices korrelierte der CMI am besten ($r=0,87$, $p<0,01$). Die FOHR korreliert am zweitstärksten ($r=0,861$, $p<0,01$) und der EI korreliert moderat positiv ($r=0,66$, $p<0,01$).

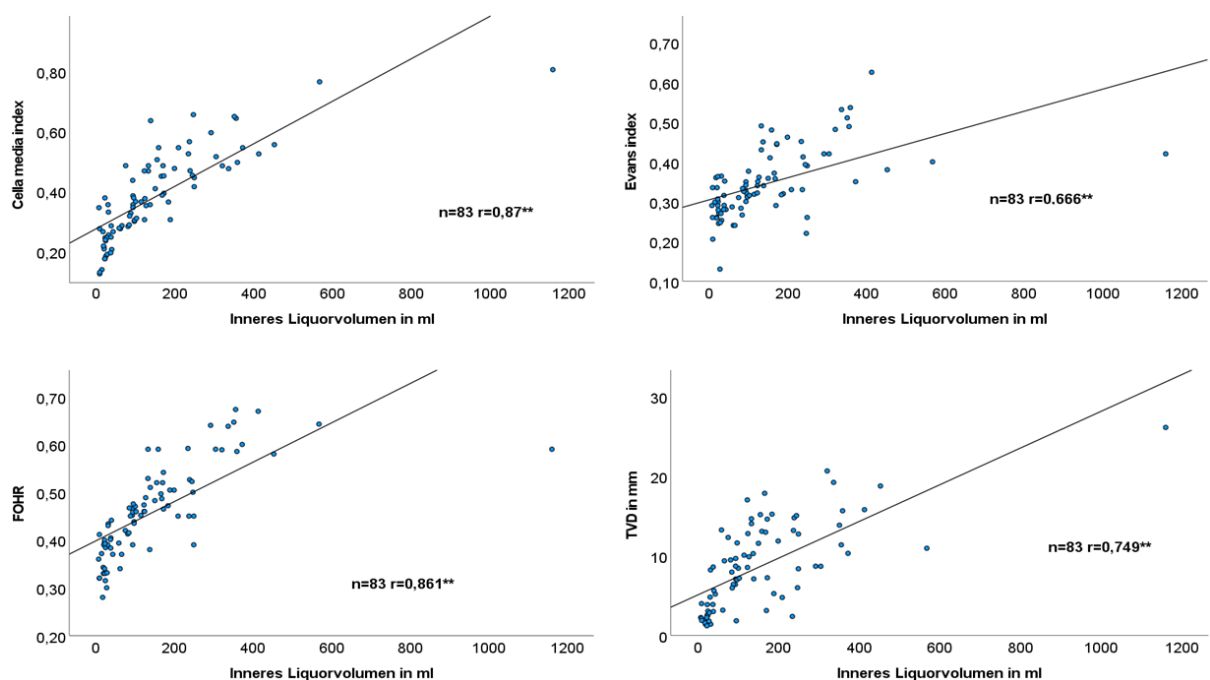


Abbildung 13: Streudiagramm der Ventrikelindices und dem inneren Liquorvolumen von Kohorte 1. Streudiagramme mit Darstellung der Korrelationsgeraden. Zusätzlich im Diagramm enthalten die Anzahl der Probanden (n) sowie der Korrelationskoeffizient (r, * $p<0,05$, ** $p<0,01$).

Ebenso wie beim TVD konnte auch bei den Ventrikelindices kein signifikanter Zusammenhang mit dem Volumen des vierten Ventrikels festgestellt werden.

Parameter	Anzahl	Inneres Liquorvolumen	Volumen Linker und Rechter Seitenventrikel	Volumen Dritter Ventrikel	Volumen Vierter Ventrikel
EI	83	,666**	,665**	,522**	,207
CMI	83	,870**	,863**	,443**	,095
FOHR	83	,861**	,855**	,533**	,223*
TVD	83	,749**	,760**	,848**	,192

Tabelle 5: Korrelation des TVD und Ventrikelindices mit den Volumina des inneren Liquorraums, des Linken und Rechten Seitenventrikels, des Dritten und Vierten Ventrikels von Kohorte 1. Korrelationskoeffizienten der Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen (*p<0,05, **p<0,01).

3.2.3. Geschlechtsspezifische Korrelation des TVD und der Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen

36 Patienten der Gesamtkohorte waren weiblich, 47 Patienten waren männlich. Um den Einfluss des Geschlechts auf die Beziehung zwischen TVD, bzw. der Ventrikelindices und dem inneren Ventrikelvolumen zu analysieren, wurden die Korrelationskoeffizienten bestimmt.

Geschlecht	Anzahl	TVD vs. inneres Liquorvol.	CMI vs. inneres Liquorvol.	EI vs. inneres Liquorvol.	FOHR vs. inneres Liquorvol.
weiblich	36	,757**	,823**	,562**	,811**
männlich	47	,738**	,884**	,732**	,889**

Tabelle 6: Geschlechterspezifische Korrelation des TVD und Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen von Kohorte 1. Korrelationskoeffizienten der Ventrikelindices mit dem Liquorvolumen (*p<0,05, **p<0,01).

Wie in Tabelle 6 zu sehen, korreliert der TVD sowie die gängigen Ventrikelindices hoch positiv mit dem inneren Ventrikelvolumen. Wie auch bei der Gesamtkohorte

korrelierte der CMI und die FOHR am besten mit dem inneren Ventrikelvolumen. Der TVD korrelierte am drittstärksten ebenfalls hoch positiv. Im Vergleich zu den anderen Indices korrelierte der EI am schwächsten. In der männlichen Kohorte hoch positiv, in der weiblichen Kohorte nur moderat positiv.

Die Überprüfung auf potenzielle Confounder erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test für Kategoriale Merkmale. Für alle Vergleiche (Alter x Geschlecht, Ventrikelsymmetrie x Geschlecht, Ätiologie x Geschlecht) zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p-Werte: Alter = 0,386; Ätiologie = 0,953; Ventrikelsymmetrie = 0,826) was auf eine homogene Verteilung dieser Merkmale in den Geschlechtsgruppen hinweist.

3.2.4. Altersspezifische Korrelation des TVD und Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen in Kohorte 1

20 Patienten der Kohorte waren zum Zeitpunkt der Untersuchung jünger als 1 Jahr. 63 Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung älter als 1 Jahr. Um den Einfluss des Alters auf die Beziehung zwischen TVD, bzw. der Ventrikelindices und dem inneren Ventrikelvolumen zu analysieren, wurden die Korrelationskoeffizienten bestimmt.

Alter	Anzahl	TVD vs. inneres Liquorvol.	CMI vs. inneres Liquorvol.	EI vs. inneres Liquorvol.	FOHR vs. inneres Liquorvol.
≤ 1 Jahr	20	,549*	,857**	0,417	,842**
> 1 Jahr	63	,787**	,859**	,704**	,837**

Tabelle 7: Altersspezifische Korrelation des TVD und Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen in Kohorte 1. Korrelationskoeffizienten der Ventrikelindices mit dem Liquorvolumen (*p<0,05, **p<0,01).

Wie in Tabelle 7 zu sehen, korrelierte in der Gruppe der Patienten ≤ 1 Jahr nur der CMI und die FOHR signifikant mit dem inneren Ventrikelvolumen. Der TVD korrelierte moderat positiv auf einem signifikanten Niveau. Keine signifikante Korrelation bestand zwischen EI und inneren Ventrikelvolumen.

In der Gruppe der Patienten > 1 Jahr korrigierten alle Ventrikelindices hoch positiv auf einem signifikanten Niveau.

In der Gruppe der Patienten > 1 Jahr korrelierte sowohl der TVD als auch die Ventrikelindices hoch positiv auf einem hoch signifikanten Niveau.

Um zu untersuchen, ob es Hinweise auf Unterschiede der Geschlechterverteilung, der Ätiologie und Ventrikelsymmetrie der Hydrocephalus Patienten in Bezug auf das Alter existieren, wurde erneut der Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Der Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter (≤ 1 Jahr vs. < 1 Jahr) und der Ätiologie des Hydrocephalus, ($p=0,037$, $n=83$). Aufgrund von erwarteten Zellfrequenzen unter 5 in 40 % der Fälle wurde ein Fischer-Exakt-Test durchgeführt. Dieser ergab ebenfalls eine signifikante Verteilungsdifferenz ($p=,027$). Die Effektstärke nach Cramér's V war mit 0,351 moderat.

Dies weist darauf hin, dass sich die Diagnosen bei jüngeren und älteren Patienten systematisch unterscheiden. Die Aquäduktusstenose wurde in dieser Kohorte ausschließlich bei Kindern über einem Jahr beobachtet ($0 \% \leq 1$ Jahr), während Posterior-fossa-assoziierte ($40 \% \leq 1$ Jahr), posthämorrhagische ($33 \% \leq 1$ Jahr) sowie insbesondere tumorassoziierte Hydrocephalusformen (nur $8,3 \% \leq 1$ Jahr) häufiger bei älteren Kindern vorkamen. Der niedrige Anteil tumorassoziiierter Fälle unter den jüngeren Kindern trug maßgeblich zur beobachteten signifikanten Verteilungsdifferenz bei.

Hinsichtlich der Ventrikelsymmetrie zeigte sich kein signifikanter Unterschied mit dem Alter ($p=0,187$; exakter Fisher-Test: $p=0,287$; $n=83$; Cramér's V=0,145).

Auch für die Geschlechterverteilung in Abhängigkeit vom Alter ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,386$; exakter Fischer-Test: $p=0,445$; $n=83$; Cramér's V=0,095).

3.2.5. Ätiologiespezifische Korrelation des TVD und der Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen in Kohorte 1

Ätiologie	Anzahl	TVD vs. inneres Liquorvol.	CMI vs. inneres Liquorvol.	EI vs. inneres Liquorvol.	FOHR vs. inneres Liquorvol.
Aquäduktusstenose	9	,300	,900**	,617	,917**
Posterior-Fossa-Hydrocephalus	15	,807**	,777**	,404	,863**
Posthämorrhagisch	18	,771**	,864**	,754**	,882**
Tumorassoziiert	24	,799**	,919**	,864**	,930**
Andere	17	,755**	,926**	,561*	,764**

Tabelle 8: Ätiologie spezifische Korrelation des TVD und Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen in Kohorte 1. Korrelationskoeffizienten der Ventrikelindices mit dem Liquorvolumen (*p<0,05, **p<0,01).

Um den Einfluss der Ätiologie auf die Beziehung zwischen TVD, bzw. Ventrikelindices und dem inneren Ventrikelvolumen zu analysieren, wurden die Korrelationskoeffizienten in den Gruppen der einzelnen Hydrocephalus-Subtypen bestimmt. Die Anzahl des jeweiligen Subtyps kann Tabelle 8 entnommen werden.

Wie in Tabelle 8 aufgezeigt, gibt es kaum Unterschiede zwischen der Korrelation der Ventrikelindices und der inneren Liquorvolumen in Abhängigkeit der Ätiologie. Die stärkste Korrelation ist bei Patienten mit tumorassoziiertem Hydrocephalus zu beobachten. Insbesondere der CMI und die FOHR zeigen eine annähernd lineare Korrelation mit $r=0,919$ ($p<0.01$) und $r=0,930$ ($p<0.01$).

Lediglich der EI zeigte eine schwächere Korrelation in allen Subgruppen und zeigte insbesondere in der Subgruppe der Aquäduktusstenose und des Posterior-Fossa-Hydrocephalus keine signifikante Korrelation. In der Subgruppe „Andere“ zeigte der

Es nur eine schwach signifikante moderat positive Korrelation. Der TVD zeigte in der Gruppe der Patienten mit Aquäduktusstenose keine Korrelation mit dem inneren Ventrikelvolumen.

Um zu untersuchen, ob potenzielle Confounder wie Geschlecht, Alter und Ventrikelsymmetrie systematisch mit der Ätiologie des Hydrocephalus assoziiert sind, wurden Chi-Quadrat-Tests durchgeführt.

Für das Geschlecht zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit der Ätiologie ($p=0,953$, $n=83$). Auch die Effektstärke war mit einem Cramér's V von 0,091 als sehr gering einzustufen. Die beobachteten Häufigkeiten wichen kaum von den erwarteten ab, etwa gleich viele weibliche (43,4 %) und männliche (56,6 %) Patienten waren über alle Subgruppen hinweg verteilt.

Ein signifikanter Zusammenhang ergab sich hingegen für das Alter (≤ 1 Jahr vs. > 1 Jahr) und die Ätiologie des Hydrocephalus ($p=0,037$, $n=83$). Aufgrund erwarteter Zellfrequenzen <5 in 40 % der Zellen wurde ergänzend ein exakter Fisher-Test durchgeführt, der die signifikante Verteilung bestätigte ($p=0,027$). Die Effektstärke nach Cramér's V betrug 0,351 und war damit moderat. Die Aquäduktusstenose trat ausschließlich bei Kindern über einem Jahr auf (0 % ≤ 1 Jahr), während Posterior-fossa-assoziierte (40 %), posthämorrhagische (33,3 %) und insbesondere tumorassoziierte Formen (nur 8,3 % ≤ 1 Jahr) überwiegend bei älteren Kindern beobachtet wurden. Letzteres trug maßgeblich zur beobachteten Differenz bei.

Auch die Ventrikelsymmetrie zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit der Ätiologie ($p=0,002$, $n=83$). Die erwarteten Häufigkeiten lagen in 50 % der Zellen unter 5, weshalb auch hier ein exakter Fisher-Test durchgeführt wurde, der eine hochsignifikante Verteilung bestätigte ($p<0,01$). Mit einem Cramér's V von .455 zeigte sich eine starke Assoziation. Asymmetrische Ventrikelkonfigurationen traten am häufigsten in der Gruppe der posthämorrhagischen Patienten auf (38,9 %), wohingegen alle Fälle mit Posterior-fossa-assoziierten sowie tumorassoziierten Hydrocephalusformen eine symmetrische Ventrikelkonfiguration aufwiesen.

3.2.6. Korrelation des TVD und der Ventrikelindices mit dem inneren Ventrikelvolumen in Abhängigkeit von der Ventrikelsymmetrie

Bei einem Teil der Patienten mit Hydrocephalus liegt eine Asymmetrie der Seitenventrikel vor. Insofern stellt sich die Frage, ob der TVD oder herkömmlichen Ventrikelindices trotz Ventrikelasymmetrie das innere Liquorvolumen anzeigen können. 70 Patienten der Kohorte besaßen zum Zeitpunkt der Untersuchung ein symmetrisches Ventrikelsystem. Bei 13 Patienten lag eine Asymmetrie der Seitenventrikel vor. Um zu untersuchen, ob die Ventrikelsymmetrie sich auf die Korrelation zwischen TVD, bzw. Ventrikelindices und inneres Ventrikelvolumen auswirkt, wurden die jeweiligen Korrelationskoeffizienten bestimmt, welche in Tabelle 9 aufgelistet sind.

Ventrikel-Symmetrie	Anzahl	TVD vs. inneres Liquorvol.	CMI vs. inneres Liquorvol.	EI vs. inneres Liquorvol.	FOHR vs. inneres Liquorvol.
Symmetrisch	70	,735**	,863**	,698**	,877**
Asymmetrisch	13	,824**	,890**	,517	,758**

Tabelle 9: Korrelationskoeffizienten der Ventrikelindices und dem inneren Liquorvolumen in Abhängigkeit von der Ventrikelsymmetrie. Korrelationskoeffizienten der Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$).

Wie in Tabelle 9 zu erkennen, existiert kein signifikanter Unterschied der Korrelation der Ventrikelindices und des TVD mit dem inneren Liquorvolumens in Abhängigkeit von der Ventrikelsymmetrie. Alle Indices korrelierten hoch positiv auf einem signifikanten Niveau. Lediglich der EI zeigte in der Gruppe mit dem asymmetrischen Ventrikelsystem keine signifikante Korrelation ($p > 0,05$).

Um zu untersuchen, ob es Hinweise auf Unterschiede der Alters-, Ätiologie-, oder Geschlechterverteilung der Hydrocephalus Patienten in Bezug auf die Ventrikelsymmetrie existieren, wurde erneut der Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Für das Geschlecht zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit der Ventrikelsymmetrie ($p = 0,826$, $n = 83$). Die beobachteten Häufigkeiten wichen nur gering-

fällig von den erwarteten ab: 42,9 % der Kinder mit symmetrischen Ventrikeln waren weiblich (vs. 46,2 % bei asymmetrischer Ventrikelkonfiguration), während 57,1 % der symmetrischen und 53,8 % der asymmetrischen Gruppe männlich waren. Auch die Effektstärke war mit einem Cramér's V von 0,024 als vernachlässigbar einzustufen.

Für das Alter (≤ 1 Jahr vs. > 1 Jahr) konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zur Ventrikelsymmetrie festgestellt werden ($p=0,187$, $n=83$). Auch der exakte Fisher-Test ergab kein signifikantes Ergebnis ($p=0,287$). Die Effektstärke betrug Cramér's V = 0,145 und war damit gering. Kinder über einem Jahr waren jedoch häufiger in der Gruppe mit symmetrischen Ventrikeln vertreten (78,6 %), während bei den asymmetrischen Ventrikeln der Anteil der Kinder ≤ 1 Jahr leicht erhöht war (38,5 % vs. 21,4 %).

Ein signifikanter Zusammenhang ergab sich hingegen zwischen der Ätiologie des Hydrocephalus und der Ventrikelsymmetrie ($p=0,002$, $n=83$). Die Effektstärke war mit einem Cramér's V von 0,455 als moderat bis stark einzustufen. Besonders auffällig war die asymmetrische Ventrikelkonfiguration bei posthämorrhagischem Hydrocephalus: 53,8 % der Patienten mit asymmetrischer Ventrikelkonfiguration gehörten zu dieser Ätiologie, obwohl diese Gruppe insgesamt nur 21,7 % der Stichprobe ausmachte. Demgegenüber zeigten Patienten mit tumorassoziiertem (0 %) oder Posterior-fossa-assoziiertem Hydrocephalus (0 %) ausschließlich symmetrische Ventrikel. Diese klare Dissoziation war maßgeblich für den beobachteten Unterschied verantwortlich.

3.3. Korrelationen von TVD und Ventrikelindices mit dem äußeren Liquorvolumen in Kohorte 1

Es wurden bei allen Patienten der Kohorte 1 eine Korrelationsanalyse des TVDs und der Ventrikelindices mit dem Volumen des äußeren Liquorraums durchgeführt. Der CMI korreliert von allen Ventrikelindices am besten, und zwar moderat negativ mit dem äußeren Liquorvolumen ($r=-0,638$, $p<0,01$). Der EI ($r=-0,35$, $p<0,01$) und die FOHR ($r=-0,455$, $p<0,01$) korrelieren nur schwach negativ. Zwischen TVD und dem äußeren Liquorvolumen besteht keine signifikante Korrelation ($r=-0,27$, $p<0,05$).

3.3.1. Einfluss des Alters und der Ätiologie auf die Korrelation zwischen Ventrikelindices und äußerem Liquorvolumen

Zur Untersuchung des potenziellen Einflusses des Alters und der Ätiologie auf die Beziehung zwischen den Ventrikelindices und dem Volumen des äußeren Liquorraums wurden die Korrelationskoeffizienten getrennt für Kinder ≤ 1 Jahr und > 1 Jahr (siehe Tab. 10), sowie getrennt für die unterschiedlichen Ätiologie berechnet (siehe Tab. 11).

Alter	Anzahl	TVD vs. äußeres Liquorvol.	CMI vs. äußeres Liquorvol.	EI vs. äußeres Liquorvol.	FOHR vs. äußeres Liquorvol.
≤ 1 Jahr	20	,084	-,456*	-,173	-,300
> 1 Jahr	63	-,278*	-,593**	-,316*	-,382**

Tabelle 10: Altersspezifische Korrelation zwischen den Ventrikelindices und dem äußeren Liquorvolumen. Korrelationskoeffizienten der Ventrikelindices mit dem äußeren Liquorvolumen (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$).

Bei Kindern ≤ 1 Jahr zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den untersuchten Ventrikelindices und dem äußeren Liquorvolumen. Einzig der CMI wies mit $r = -0,456$ einen moderaten, negativen Zusammenhang auf, der knapp das Signifikanzniveau erreichte ($p < 0,05$). Die übrigen Indices (TVD, EI, FOHR) zeigten schwache bis moderate, jedoch nicht signifikante Korrelationen ($r = 0,084$ bis $r = -0,300$). Deutlich ausgeprägter war der Zusammenhang bei älteren Kindern > 1 Jahr. Hier ergaben sich durchweg signifikante negative Korrelationen zwischen den Ventrikelindices und dem äußeren Liquorvolumen. Die stärkste Korrelation zeigte sich für den CMI mit $r = -0,593$ ($p < 0,01$), gefolgt vom FOHR ($r = -0,382$, $p < 0,01$), dem EI ($r = -0,316$, $p < 0,05$) und dem TVD ($r = -0,278$, $p < 0,05$).

Ätiologie	Anzahl	TVD vs. äußeres Liquorvol.	CMI vs. äußeres Liquorvol.	EI vs. äußeres Liquorvol.	FOHR vs. äußeres Liquorvol.
Aquäduktusstenose	9	-0,167	-,822**	-0,329	-0,643
PCFM	15	-0,100	-,556*	-0,200	-0,326
Posthämorrhagisch	18	-0,462	-,832**	-,677**	-,748**
Tumorassoziiert	24	0,209	0,142	-0,055	-0,021
Andere	17	-,672**	-,745**	-0,389	-,583*

Tabelle 11: Ätiologie spezifische Korrelation der Ventrikelindices mit dem äußeren Liquorvolumen. Korrelationskoeffizienten der Ventrikelindices mit dem äußeren Liquorvolumen (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$).

Wie in Tabelle 11 zu sehen, besteht die beste Korrelation zwischen Ventrikelindices und dem äußeren Liquorvolumen in der Gruppe der Patienten mit posthämorrhagischem Hydrocephalus. Alle Ventrikelindices zeigen eine hoch negative Korrelation. Der CMI zeigt die beste Korrelation, gefolgt von der FOHR und dem EI ($p < 0,01$). In der Gruppe der Patienten mit Aquäduktusstenose zeigt der CMI ebenfalls eine hoch negative Korrelation ($p < 0,01$). Ansonsten besteht keine signifikante Korrelation zwischen den übrigen Ventrikelindices und dem äußeren Liquorvolumen. In der Gruppe der Patienten, welche unter Andere subsummiert wurden, korrelieren der TVD und der CMI hoch negativ mit dem äußeren Liquorvolumen ($p < 0,01$). Die FOHR korreliert noch gut negativ ($p < 0,05$). Der EI zeigt in dieser Gruppe keine signifikante Korrelation. In der Gruppe der Patienten mit Posterior-Fossa-HC korreliert nur der CMI hoch negativ mit dem äußeren Liquorvolumen ($p < 0,05$). In der Gruppe der Patienten mit Tumorassoziiertem HC besteht keine signifikante Korrelation zwischen dem TVD, bzw. den Ventrikelindices und dem äußeren Liquorvolumen.

3.3.2. Therapiebedingte Volumenänderung des inneren und äußeren Liquorraums bei Patienten mit einem tumorbedingten Hydrocephalus Kohorte 2

Um zu analysieren, wie sich eine Tumorentfernung bzw. eine Hydrocephalus-Therapie bei Patienten auf die verschiedenen Liquorvolumina auswirkt, wurde bei 21 Patienten das innere und äußere Liquorvolumen prä- und postoperativ bestimmt. Diese 21 Patienten stellen Kohorte 2 dar.

Alle Patienten dieser Kohorte waren Patienten mit einem tumorassoziierten Hydrocephalus. Bei 19 von 21 Patienten befand sich der Tumor in der hinteren Schädelgrube und bewirkte eine Verlegung des vierten Ventrikels. Bei einem Patienten befand sich der Tumor im Mesencephalon und bewirkte eine Aquäduktusstenose. Bei einer Patientin befand sich der Tumor im dritten Ventrikel und verursachte eine Foramen-Monroi-Stenose. Bei 18 von 21 Patienten wurde eine Tumorresektion mit oder ohne Anlage einer permanenten Drainage in Form eines VP-Shunts durchgeführt. Bei zwei Patientinnen erfolgte eine ETV aufgrund der Irresektabilität des Tumors im Mesencephalon. Ventrikels Bei einer Patientin wurde aufgrund eines akuten Aufstaus bei einem Tumorrezidiv ein VP-Shunt implantiert.

Neben den Volumina wurden die linearen Ventrikelindices, der TVD, die Verteilung der Volumina in Bezug auf die gesamte CSF und der ONSD im MRT und sonographisch erhoben.

Im Einklang mit der Veränderung der Ventrikelindices und des TVD zeigte ebenfalls das innere Liquorvolumen durch die Operation eine signifikante Abnahme von 138,7 ml auf 72,4 ml ($p < 0,01$). Das äußere Liquorvolumen zeigte eine signifikante Zunahme von 223 ml auf 268,4 ml ($p < 0,01$). Präoperativ betrug das innere Liquorvolumen 35,9 % und das äußere Liquorvolumen 64,1 % der gesamten CSF. Postoperativ betrug das innere Liquorvolumen 20% und das äußere 80% der CSF. 16,9% der gesamten CSF verschob sich somit von dem inneren Liquorraum in den äußeren Liquorraum. Die Gesamtmenge der CSF zeigte dabei keine signifikante Änderung und betrug präoperativ 361,7 ml und postoperativ 340,8 ml ($p > 0,05$). Das intrakranielle Gesamtvolumen und das Volumen des Hirnparenchyms zeigten ebenfalls keine signifikanten Änderungen. Um die Veränderungen der Parameter im Folgenden übersichtlicher zu gestalten, wird die Differenz der prä- und postoperativen Mittelwerte als Delta-Werte (Δ) angegeben.

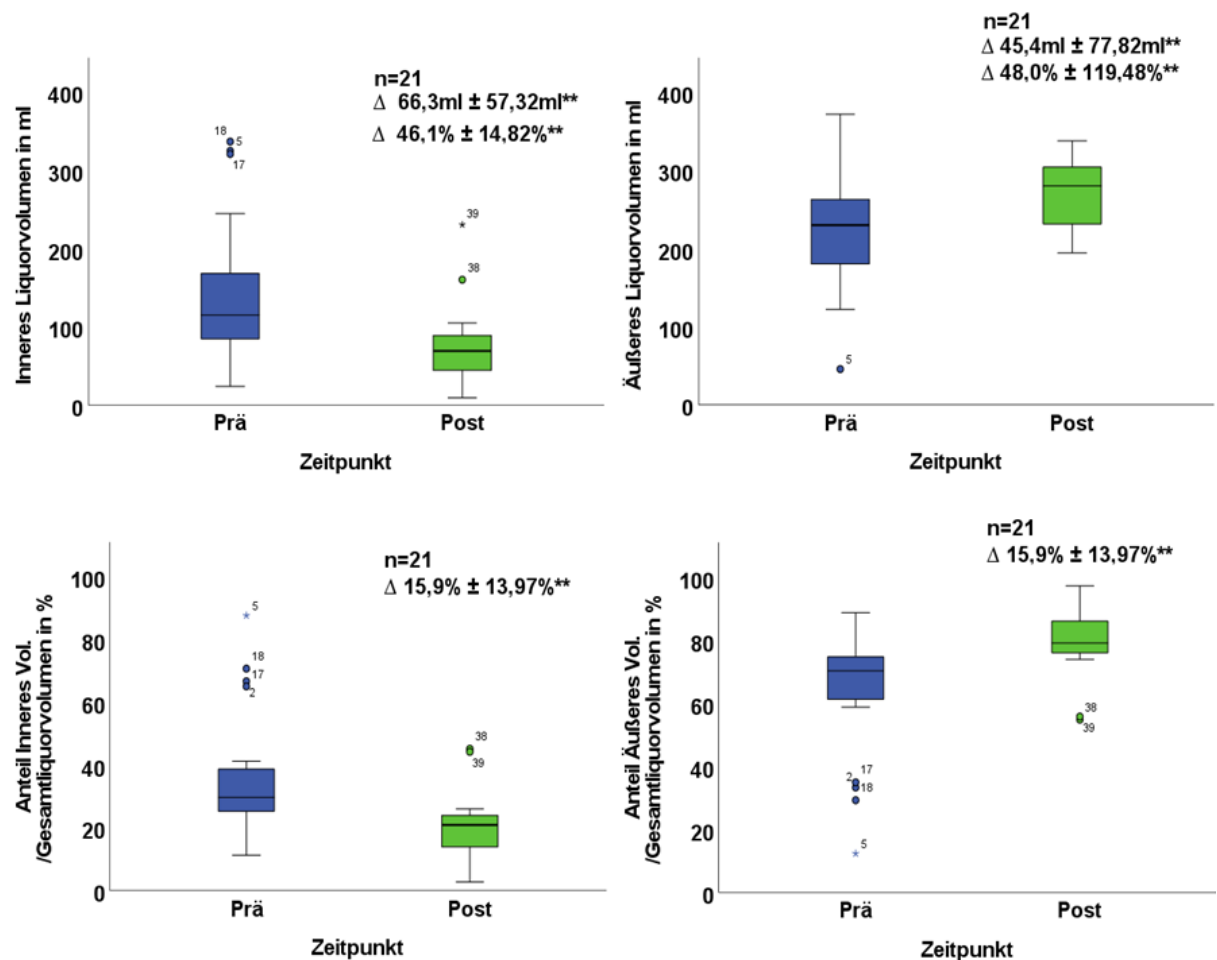


Abbildung 14: Boxplot mit Mittelwerten der Volumenveränderungen des inneren und äußeren Liquorraums prä- und postoperativ. Zusätzlich im Diagramm enthalten die Anzahl der Probanden (n) der durchschnittliche Δ -Wert mit Standardabweichung in Millimeter und Prozent sowie deren Signifikanztestung (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$).

Kohorte 2 zeigte unter anderem die in der Tabelle 12 aufgelisteten Mittelwerte und Standardabweichen aller Parameter jeweils prä- und postoperativ.

Parameter	Präoperative Mittelwerte	Postoperative Mittelwerte	Δ-Werte absolut	Δ-Werte in %	p-Wert
TVD (mm)	11,03 ± 5,01	6,5 ± 3,52	4,5 ± 2,19	41,0% ± 12,56%	<,001
CMI	0,35 ± 0,09	0,31 ± 0,06	0,045 ± 0,043	11,05% ± 10,68%	<,001
EI	0,34 ± 0,07	0,31 ± 0,05	0,027 ± 0,028	7,35% ± 6,36%	<,001
FOHR	0,46 ± 0,07	0,43 ± 0,05	0,035 ± 0,024	7,35% ± 3,89%	<,001
ONSD (mm)	6,43 ± 0,72	5,61 ± 0,64	0,798 ± 0,673	12,0% ± 9,28%	<,001
CSF (ml)	361,7 ± 94,05	340,8 ± 70,69	21,0 ± 68,01	2,5% ± 19,44%	0,173
Inneres Liquorvolumen (ml)	138,7 ± 94,65	72,4 ± 50,48	66,3 ± 57,32	46,1% ± 14,82%	<,001
Äußeres Liquorvolumen (ml)	223,0 ± 75,63	268,4 ± 45,48	45,4 ± 77,82	48,0% ± 119,48%	<,015
Linker Seitenventrikel (ml)	62,2 ± 42,79	33,8 ± 24,47	28,8 ± 24,26	44,7% ± 15,18%	<,001
Rechter Seitenventrikel (ml)	61,6 ± 42,65	31,4 ± 24,97	30,2 ± 22,86	49,5% ± 14,85%	<,001
Dritter Ventrikel (ml)	7,4 ± 5,28	3,61 ± 2,45	3,8 ± 3,28	47,5% ± 18,56%	<,001
Vierter Ventrikel (ml)	7,4 ± 13,9	3,53 ± 2,3	3,9 ± 12,70	134% ± 352,7%	0,176
Hirnparenchym (ml)	1355,0 ± 175,37	1309,7 ± 169,92	45,3 ± 72,06	3,2% ± 5,22%	0,09
ICV (ml)	1716,7 ± 225,7	1650,5 ± 200,53	66,24 ± 98,78	3,6% ± 5,26%	0,06
Inneres Liquorvolumen/ Gesamt-CSF (%)	35,9% ± 20%	20% ± 10,5%		15,91% ± 13,97%	<,001
Äußeres Liquorvolumen/ Gesamt-CSF (%)	64,1 ± 20%	80% ± 10,5%		15,91% ± 13,97%	<,001
Hirnparenchym/ICV	79,1% ± 4,4%	79,4% ± 3,6%		0,298% ± 3,38%	0,69
CSF/ICV	20,9% ± 4,4%	20,6% ± 3,6%		0,298% ± 3,38%	0,69

Tabelle 12: Mittelwerte der prä- und postoperativ gemessenen Parameter von Kohorte 2 nach Hydrocephalus-Operation. Prä- und postoperative Mittelwerte jeweils mit Standardabweichung. Anschließend die absolute und relative Veränderung der Parameter. In der letzten Spalte enthalten die p-Werte eines zweiseitigen T-Test bei verbundener Stichprobe.

3.3.3. Therapiebedingte Volumenänderung der einzelnen Ventrikel des inneren Liquorraums von Kohorte 2

Wie in Punkt 3.4 beschrieben, bewirkte eine Operation bei Patienten mit tumorbedingtem Hydrocephalus eine signifikante Verschiebung von Volumen des inneren Liquorraums in den äußeren Liquorraum. Bei allen dieser Patienten wurden neben dem gesamtem inneren Liquorvolumen die prä- und postoperativen Volumina der einzelnen Ventrikel bestimmt. Ein Patient wurde für die Volumenmessung des dritten Ventrikels und der TVD-Messung ausgeschlossen, da der Tumor den dritten Ventrikel verlegte und dieser nicht mehr abgrenzbar war. Die Boxplots von Abbildung 15 zeigen die mittlere Veränderung der einzelnen Ventrikelvolumina prä- und postoperativ. Bei einem Patienten konnte das präoperative Volumen des dritten Ventrikels nicht bestimmt werden, da dieser vollständig durch den Tumor verlegt wurde.

Im prä- und postoperativen Vergleich kann eine signifikante Volumenabnahme der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels beobachtet werden. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde ebenfalls die prozentuale Veränderung der einzelnen Ventrikel bestimmt, da die Seitenventrikel deutlich mehr Volumen besitzen als der dritte Ventrikel.

Der vierte Ventrikel zeigte keine signifikante Veränderung des absoluten Volumens.

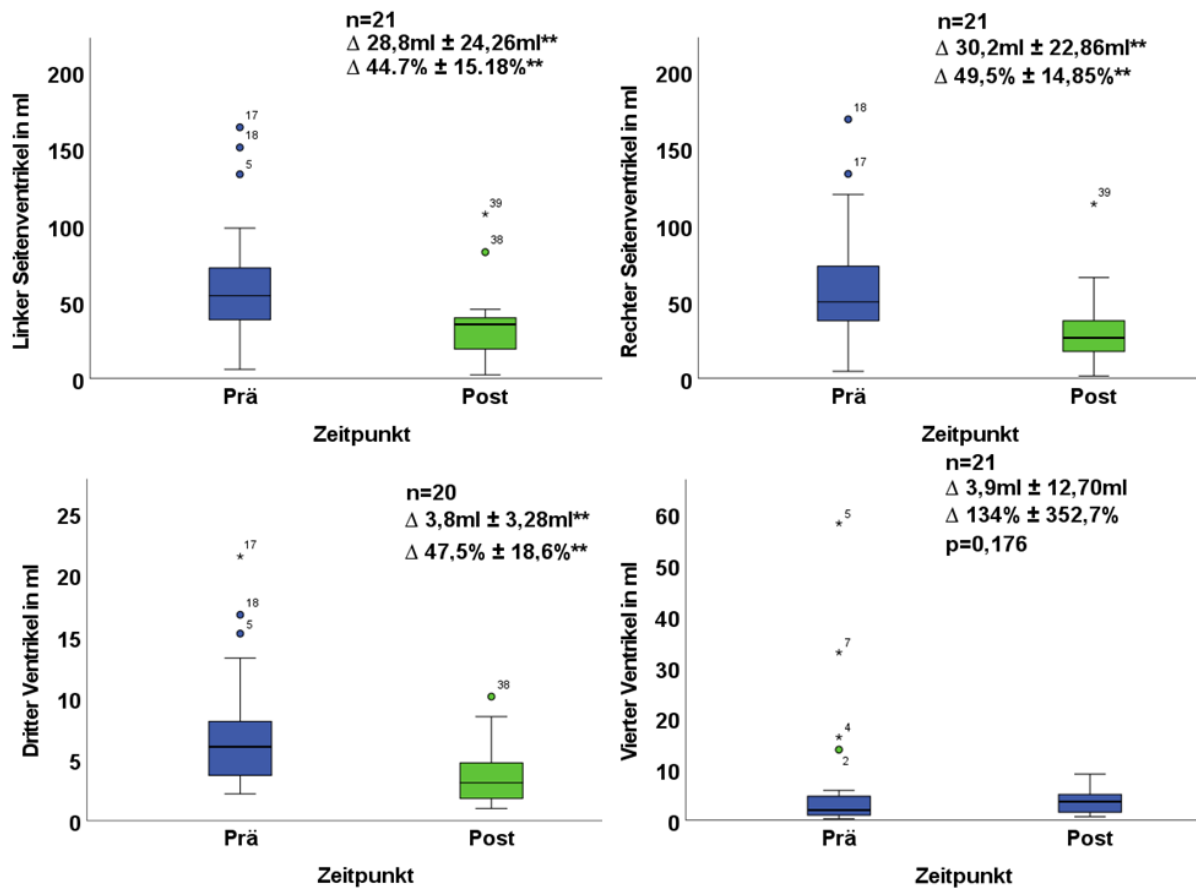


Abbildung 15: Boxplot mit Mittelwerten der einzelnen Ventrikel des inneren Liquorraums prä- und postoperativ. Zusätzlich im Diagramm enthalten die Anzahl der Probanden (n) der durchschnittliche Δ -Wert mit Standardabweichung in Millimeter und Prozent sowie deren Signifikanztestung (* $p<0,05$, ** $p<0,01$).

3.3.4. Posttherapeutische Veränderungen der Ventrikelindices

Nach erfolgter Therapie werden in den klinischen Routinekontrollen die linearen Ventrikelindices als Parameter zur Beurteilung des Ventrikelsystems herangezogen. Für den behandelnden Arzt ist es von entscheidender Bedeutung, den Parameter zu identifizieren, der am sensitivsten auf Veränderungen des inneren Liquorvolumens reagiert. Sensitivere Parameter ermöglichen eine frühere Erkennung von Veränderungen im inneren Liquorvolumen, was zu einer zeitnahen Anpassung der Therapie führen kann. Darüber hinaus können sie die Präzision in der Beurteilung des Krankheitsverlaufs erhöhen, wodurch unnötige Eingriffe vermieden und die Therapie gezielter gesteuert werden kann.

Um diesen Sachverhalt zu untersuchen, wurden bei diesen 21 Patienten die linearen Ventrikelindices bzw. bei 20 Patienten der TVD prä- und postoperativ bestimmt und verglichen.

Zur besseren Vergleichbarkeit zwischen dem TVD und den linearen Ventrikelindices wurden die prozentualen Veränderungen bestimmt. Die Abbildung 16 zeigt die absoluten und prozentualen prä- und postoperativen Veränderungen.

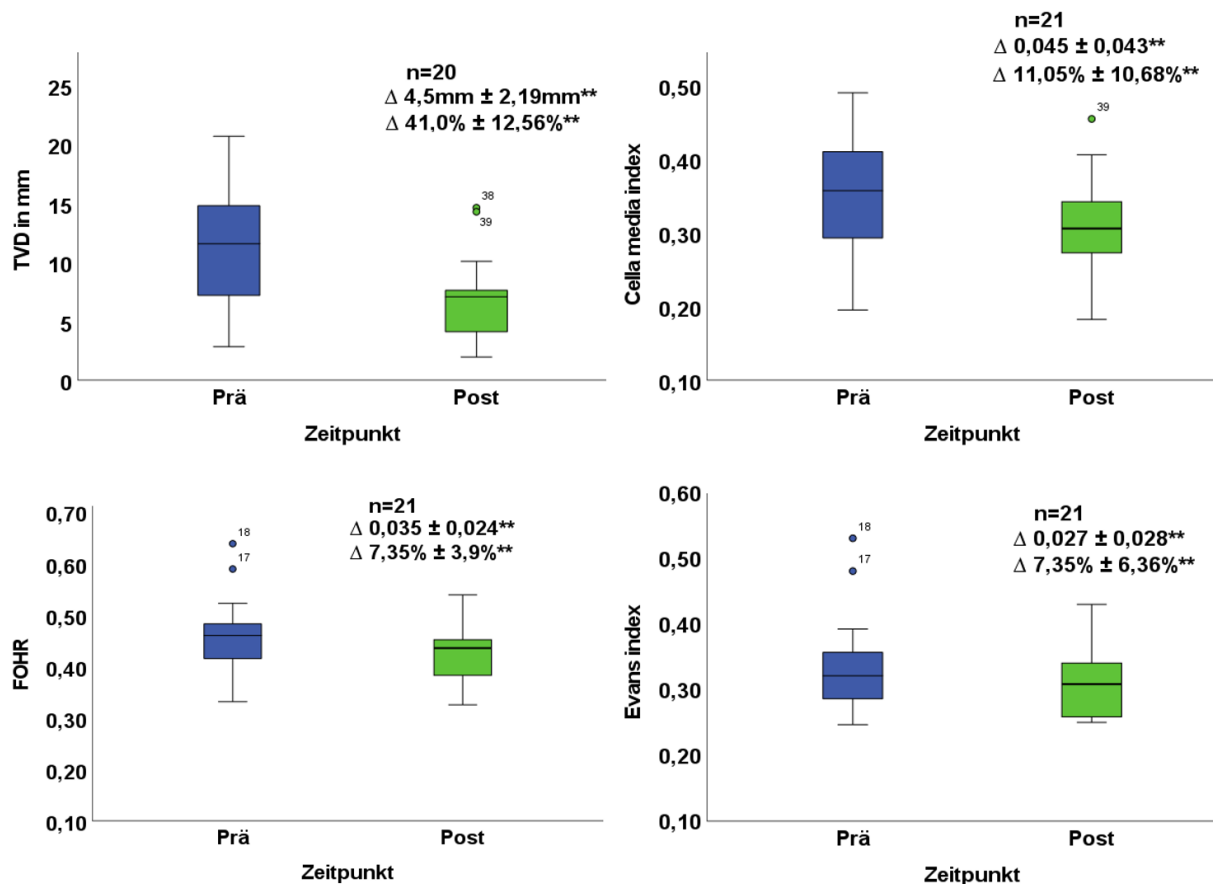


Abbildung 16: Boxplots des TVD und der gängigen Ventrikelindices prä- und postoperativ. Zusätzlich im Diagramm enthalten die Anzahl der Patienten, der durchschnittliche Δ -Wert mit Standardabweichung in Millimeter und Prozent sowie deren Signifikanztestung (* $p<0,05$, ** $p<0,01$).

Im Mittel kam es zu einer signifikanten Abnahme des TVD von 11,03 mm auf 6,5 mm ($p<0,01$). Die gängigen Ventrikelindices zeigten ebenfalls eine Abnahme. Der CMI sank von 0,35 auf 0,31 ($p<0,01$), der EI sank von 0,34 auf 0,31 ($p<0,01$), und die FOHR sank von 0,46 auf 0,43 ($p<0,01$).

Da die absoluten Änderungen der Ventrikelindices und des TVD bei unterschiedlichen Einheiten schwierig zu vergleichen sind, wurden die relativen Veränderungen

bestimmt. Dabei zeigte der TVD prozentual die stärkste Abnahme von $41\% \pm 12,56\%$. Die prozentual zweitstärkste Veränderung zeigte der CMI mit $11,05\% \pm 10,68\%$. Die Abnahme der FOHR betrug $7,35\% \pm 3,9\%$ und des EI $7,35\% \pm 6,36\%$.

3.3.5. Vergleich der postoperativen Abnahme des TVD und der linearen Ventrikelindices mit der Abnahme des inneren Liquorvolumen

Bei 21 Patienten mit tumorassoziiertem Hydrocephalus wurde der CMI und bei 20 Patienten der TVD prä- und postoperativ bestimmt. Zusätzlich wurde das äußere Liquorvolumen prä- und postoperativ bestimmt. Anschließend wurden die absoluten und relativen Δ -Werte der jeweiligen Parameter berechnet und miteinander korreliert. Tabelle 13 zeigt die Korrelationskoeffizienten. Weder zwischen Δ -CMI noch zwischen Δ -TVD und dem äußeren Liquorvolumen konnte eine signifikante Korrelation beobachtet werden.

Parameter	Anzahl	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Δ -TVD vs. Δ -äußeres Liquorvolumen	20	0,4	0,862
Δ -CMI vs. Δ -äußeres Liquorvolumen	21	0,087	0,708

Tabelle 13: Korrelation der absoluten Änderung des TVD und der CMI mit der absoluten Änderung des äußeren Liquorvolumens. Neben Anzahl und Korrelationskoeffizient ist der p-Wert enthalten.

3.3.6. Einfluss einer Hydrocephalus-Operation auf die Änderung des ONSD sowie dessen Beziehung zum inneren Liquorvolumen

Um zu untersuchen, ob bei Patienten mit tumorassoziiertem Hydrocephalus eine operationsbedingte Änderung des ONSD mit Änderungen des inneren oder äußeren Liquorvolumen korreliert, wurde bei 19 von 21 Patienten der ONSD prä- und postoperativ sonographisch bestimmt. Bei 2 Patienten konnte aus mangelnder Compliance des Patienten einer der beiden Werte nicht erhoben werden, weshalb

diese Patienten aus der Analyse ausgeschlossen werden mussten. Der ONSD zeigte postoperativ eine signifikante Abnahme ($p < 0,01$) im Vergleich zur präoperativen Untersuchung. Durchschnittlich nahm der ONSD um 0,789 mm ab von 6,43 mm präoperativ auf 5,61 mm postoperativ.

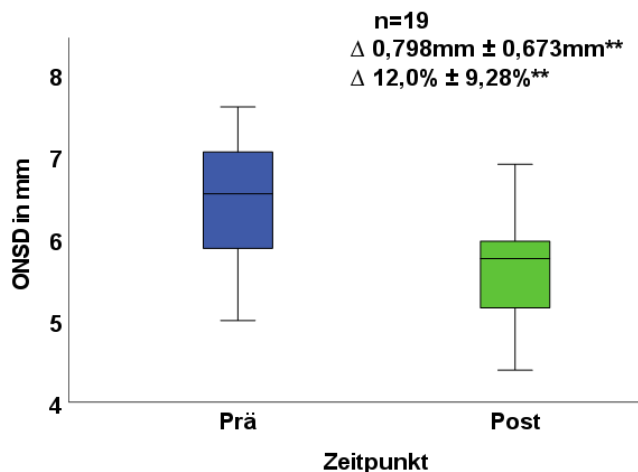


Abbildung 17: Boxplot des ONSD prä- und postoperativ. Zusätzlich im Diagramm enthalten die Anzahl der Probanden (n) der durchschnittliche Δ -Wert mit Standardabweichung in mm und Prozent sowie deren Signifikanztestung (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$).

Anschließend wurden die Δ -Werte des ONSD mit jeweils den Δ -Werten des inneren und äußeren Liquorraums sowie der einzelnen Ventrikelvolumina verglichen.

Parameter	Δ ONSD (mm) vs. Δ inneres Liquorvol. (ml)	Δ ONSD (mm) vs. Δ äußeres Liquorvol. (ml)	Δ ONSD (mm) vs. Δ linker Seitenventrikel (ml)	Δ ONSD (mm) vs. Δ rechter Seitenventrikel (ml)	Δ ONSD (mm) vs. Δ Dritter Ventrikel (ml)	Δ ONSD (mm) vs. Δ Vierter Ventrikel (ml)
Korrelationskoeffizient	0,308	0,015	0,325	0,312	0,084	-0,062
p-Wert	0,199	0,950	0,175	0,194	0,732	0,800
Anzahl	19	19	19	19	19	19

Tabelle 14: Korrelation der Änderung des ONSD mit der Änderung des inneren und äußeren Liquorvolumens sowie der einzelnen Ventrikelvolumina. Neben dem Korrelationskoeffizienten ist der p-Wert der Signifikanztestung sowie die Anzahl der Patienten enthalten.

Wie Tabelle 14 zeigt, konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Änderung des ONSD und der Änderung der einzelnen Liquorkompartimente ermittelt werden. Neben der Korrelation der absoluten Änderung wurden ebenfalls die Korrelation mit den relativen Änderungen des ONSD und der einzelnen Liquorkompartimente durchgeführt (siehe Tabelle 15). Auch hier konnten keine signifikanten Korrelationen beobachtet werden.

Parameter	Δ ONSD (%) vs. Δ Inneres Liquorvol. (%)	Δ ONSD (%) vs. Δ Äußeres Liquorvol. (%)	Δ ONSD (%) vs. Δ linker Seiten- ventrikel (%)	Δ ONSD (%) vs. Δ rechter Seiten- ventrikel (%)	Δ ONSD (%) vs. Δ Dritter Ventrikel (%)	Δ ONSD (%) vs. Δ Vierter Ventrikel (%)
Korrelations- koeffizient	-0,170	-0,068	-0,093	-0,254	-0,219	-0,375
p-Wert	0,487	0,781	0,706	0,293	0,367	0,113
Anzahl	19	19	19	19	19	19

Tabelle 15: Korrelation der prozentualen Änderung des ONSD mit der prozentualen Änderung des inneren und äußeren Liquorvolumen sowie der einzelnen Ventrikel. Neben dem Korrelationskoeffizienten ist der p-Wert der Signifikanztestung sowie die Anzahl der Patienten enthalten.

4. DISKUSSION

Die Therapie von Hydrocephalus-Patienten wirkt sich in der Regel auf das Liquorsystem aus. Nach erfolgter Therapie ist eine cerebrale Bildgebung unerlässlich, um den Therapieerfolg zu objektivieren. Im langfristigen Verlauf sind Kontrollen notwendig, um Komplikationen zu erkennen oder individuelle Therapieanpassungen durchzuführen. Hierfür werden ebenfalls bildgebende Verfahren benutzt, um Veränderungen des Liquorsystems zu evaluieren. Diese Verlaufskontrollen tragen maßgeblich dazu bei, eine optimale Langzeittherapie zu erzielen.

Bei pädiatrischen Hydrocephalus-Patienten wird, solange die Fontanelle noch nicht vollständig geschlossen ist, der Ultraschall als initiales bildgebendes Verfahren angewendet. Ist die Fontanelle ossifiziert oder die Ultraschalluntersuchung nicht wegweisend, wird eine Schnittbilddiagnostik durchgeführt, meist in der Form einer cMRT. Diese bietet aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung und der detaillierten anatomischen Darstellung der einzelnen Kompartimente bedeutende Vorteile gegenüber der cCT (Wright, Larrew et al. 2016). In der jüngsten Zeit konnte aber in eigenen Ultraschallstudien der Arbeitsgruppe, in der diese Dissertation entstand, mit niedrigfrequenten Phase Array Schallköpfen, wie sie für die transkranielle B Mode Dopplersonographie genutzt werden, gezeigt werden, dass die Bestimmung der Weite des dritten Ventrikels (TVD) auch jenseits des Verschlusses der Fontanelle bei ca. 90% der pädiatrischen Patienten möglich ist und ein probate Alternative zur aufwändigeren MRT oder strahlenbelastenden CT-Untersuchung darstellt, um Veränderungen der Ventrikelweite präzise zu dokumentieren

In der Literatur wurde für die Evaluation des Therapieerfolges bei Patienten mit Hydrocephalus meist der Fokus auf die Veränderung der Ventrikelindices gelegt. Diese Indices sollen das Volumen der Seitenventrikel widerspiegeln. Sie werden somit stellvertretend für Änderungen des Liquorvolumens des gesamten inneren Liquorraums genutzt. Als Goldstandard für die Bestimmung eines Therapieerfolges oder -Effektes gilt allerdings die computerisierte Volumetrie des inneren Liquorraums bzw. des intraventrikulären CSF-Volumens, die aber sehr aufwändig ist und in der täglichen Routine nicht zur Anwendung kommt.

Die vorliegende Arbeit untersucht den neu in die klinische Praxis eingeführten und per Ultraschall schnell und zuverlässig zu erhaltenden Parameter TVD systema-

tisch auf der Basis von MRT-Bildern in seinem Verhalten im Vergleich zum Volumen der verschiedenen inneren Liquorräume und im Vergleich zu den anderen etablierten Ventrikelindices, mit dem Ziel die Wertigkeit des Parameters und der etablierten Indices noch valider zu beschreiben als bisher geschehen.

Weiterhin wurde dem äußeren Liquorraum in der Literatur nur wenig Beachtung geschenkt. Dies mag mit der komplexen Struktur des äußeren Liquorraums zusammenhängen, welche eine schnelle und exakte Messung unmöglich macht. Häufig werden von radiologischer Seite subjektive Einschätzungen wie z.B. „geringe Erweiterung des äußeren Liquorraums“ getroffen. Nur wenige Studien beschäftigten sich in der Vergangenheit mit der exakten volumetrischen Bestimmung des äußeren Liquorraums bei Patienten mit Hydrocephalus (Rekate, Nadkarni et al. 2008, Sainz, Zipfel et al. 2019). Diese Studien postulieren, dass das Verständnis über den äußeren Liquorraum essenziell ist, um ein besseres Verständnis über die pathophysiologischen Mechanismen der vielfältigen Formen des Hydrocephalus zu erlangen (Rekate, Nadkarni et al. 2008). Deshalb untersucht die vorliegende Studie auch Veränderungen der äußeren Liquorräume.

Die vorliegende Arbeit bestimmt systematisch in einer gemischten Kohorte von Hydrocephalus-Patienten den TVD sowie die herkömmlichen Ventrikelindices per händischer Messung und zusätzlich über ein in der Vergangenheit etabliertes aufwändiges computerisiertes Verfahren (Grimm, Edl et al. 2020a) das Volumen der einzelnen Ventrikel sowie des äußeren Liquorraums und korreliert die Ergebnisse miteinander. Zum aktuellen Forschungsstand existiert keine andere Studie, welche den Zusammenhang des TVD mit den Volumina der einzelnen Ventrikel eruiert. Weiter existieren zum aktuellen Forschungsstand keine Studien, welche sich mit dem Zusammenhang zwischen Ventrikelindices und dem äußeren Liquorvolumen befassen.

In einem zweiten Schritt dieser Studie wurde der Einfluss einer Tumoroperation im 4. Ventrikel zur Aufhebung eines obstruktiven Hydrocephalus auf die Ventrikel- und Liquordynamik untersucht. Weiter wurde erstmals untersucht, wie gut Änderungen der Ventrikelindices Änderungen des inneren und äußeren Liquorvolumens anzeigen können.

Im Folgenden werden die einzelnen Ergebnisse in Bezug zu der jeweiligen Fragestellung diskutiert.

4.1. Die Weite des dritten Ventrikels (TVD) korreliert zuverlässig zum Volumen der Seitenventrikel, des dritten Ventrikels und des gesamten inneren Liquorraums

Diese Studie ist die Erste in der aktuellen Literatur, welche den TVD sowohl mit dem Volumen des gesamten inneren Liquorraums als auch mit den einzelnen Ventrikelvolumina vergleicht. Die Messungen wurden an einer Kohorte von 83 pädiatrischen Patienten mit Hydrocephalus unterschiedlicher Ätiologie durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass der TVD sehr gut das Volumen des gesamten inneren Liquorraums widerspiegelt bzw. dazu korreliert ($r=0,749^{**}$). Er spiegelt außerdem das Volumen der Seitenventrikel ($r=0,76^{**}$) und des dritten Ventrikels wider ($r=0,84^{**}$). Im Vergleich zu den Standard-Indices schneidet der TVD nur gering schlechter ab als der CMI ($r=0,87^{**}$) oder die FOHR ($r=0,861^{**}$) und deutlich besser als der EI ($r=0,66^{**}$).

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die Ergebnisse bzw. die Annahmen von vorhergehenden Studien. Kerscher et al. korrelierten in ihrer Studie den TVD mit den linearen Ventrikelindices und fanden eine starke Korrelation zwischen TVD und CMI und zwischen TVD und FOHR (Kerscher, Schweizer et al. 2020c). Diese Studie bestätigt somit die Annahme von Kerscher et al., dass der TVD im Vergleich zu den Standard-Indices ähnlich gut zum CSF-Volumen korrelieren müsste.

Wenige Studien haben sich zuvor mit der Beziehung von Ventrikelindices zu Ventrikelvolumen beschäftigt (Bourne, Conrad et al. 2013, Ragan, Cerqua et al. 2015). Eine Schwäche der bisherigen Studien bestand häufig in einem ausgesuchten Patientenkollektiv mit geringen Fallzahlen, welche eine breite Anwendbarkeit in Frage stellte. Bourne et al. konnten eine starke Korrelation zwischen verschiedensten Ventrikelindices und dem Volumen der Seitenventrikel beweisen. Ihre Kohorte bestand jedoch nur aus einem gesunden, erwachsenen Patientenkollektiv von 14 Patienten (Bourne, Conrad et al. 2013). Eine Anwendung der Erkenntnisse auf pädiatrische Patienten mit pathologisch verändertem Liquorsystem musste daher kritisch gesehen werden.

O'Hayon et al. konnte in seiner Studie zeigen, dass die FOHR sehr stark mit dem Volumen des gesamten inneren Liquorvolumen korreliert. In ihrer Studie waren 25 Patienten mit Hydrocephalus im Alter zwischen 0-17 eingeschlossen worden (O'hayon, Drake et al. 1998). In einzelne Ventrikel wurde jedoch nicht unterschieden.

Die Erkenntnis, dass der TVD ebenso zuverlässig wie CMI und FOHR das Volumen des gesamten inneren Liquorraums, sowie der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels anzeigt, besitzt zusätzlichen diagnostischen Wert. Somit kann mit einer einfachen, wenig aufwändigen und in jedem Patientenalter (von Neugeborenen bis mindestens in die Pubertät) durchzuführenden sonographischen Messung des TVD bereits eine qualitative Aussage über das Volumen der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels getroffen werden - ohne die Notwendigkeit einer Sedierung für CT oder MRT oder Strahlenbelastung. Ausgenommen sind Okklusionen oberhalb des dritten Ventrikels, wie es zum Beispiel bei einem Foramen-Monroi-Verschluss der Fall ist.

Die hier vorgelegten Ergebnisse zeigen zusätzlich, dass der TVD sowohl bei therapie-naiven als auch bei bereits therapierten Patienten zuverlässig zum Volumen des inneren Liquorraums korreliert.

Wichtig ist an dieser Stelle zu betonen, dass der TVD in unserer Kohorte keine Rückschlüsse über den vierten Ventrikel zulässt. Dies könnte unter anderem daran liegen, dass bei 20 von 83 Patienten ein Tumor den vierten Ventrikel ausfüllte bzw. komprimierte, und die Messwerte des vierten Ventrikels nicht valide waren.

Eine weitere Erklärung ist, dass sich der vierte Ventrikel unterhalb des Aquäduktes befindet und somit bei allen Ätiologien, die zu einer Kommunikationsblockade im Bereich des Aquädukts führen (alle Formen der Aquäduktusstenose und des -Verschluss) der 4. Ventrikel in der Regel enger bleibt und sich im Verhältnis zu den anderen Ventrikeln nicht oder nur sehr gering erweitert.

4.1.1. Die Ätiologie des Hydrocephalus hat einen relevanten Einfluss auf die Korrelation des TVD und der linearen Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen

Verglichen mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft ist dies die erste Studie, die sich mit potenziellen Einflussfaktoren auf die Korrelation des TVD und der Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen beschäftigt.

Die Auswertung konnte zeigen, dass die Ätiologie des Hydrocephalus einen relevanten Einfluss auf die Korrelationen zwischen TVD sowie den herkömmlichen Ventrikelindices mit dem inneren Liquorvolumen besitzen.

Diese Beobachtung legt nahe, dass sich die Verteilung des erhöhten Liquorvolumens innerhalb des inneren Liquorraums von Pathologie zu Pathologie unterscheidet. Während der EI vor allem eine Erweiterung der Vorderhörner der Seitenventrikel anzeigt, berücksichtigt die FOHR ebenfalls die Erweiterung der Hinterhörner (O'hayon, Drake et al. 1998). Der CMI zeigt besonders eine Erweiterung des Pars centralis der Seitenventrikel an (Gyldensted 1977). Der TVD wiederum spiegelt in erster Linie das Volumen des dritten Ventrikels wider ($r=0,848^{**}$).

Interessanterweise bestand bei der congenitalen Aquäduktusstenose keine Korrelation zwischen TVD und EI mit dem inneren Liquorvolumen. Die Schwäche des EI könnte in dieser Gruppe an der typisch in der congenitalen Situation beobachteten überproportionalen Erweiterung der Hinterhörner und der Temporalhörner im Vergleich zu den beim EI gemessenen Vorderhörnern zu erklären sein. Am wahrscheinlichsten lässt sich dies auf die Dauer der vorliegenden Pathologie zurückführen, welche bei der congenitalen Aquäduktusstenose bis zum Zeitpunkt der Diagnose und Therapie schon über den Zeitraum der Schwangerschaft ab spätestens dem 3. Trimenon bestand. Bei den übrigen Entitäten dieser Studie gab es keinen relevanten Abfall der Korrelation der Ventrikelindices und dem inneren Liquorvolumen.

Weitere Studien mit größeren Fallzahlen von Patienten mit Aquäduktusstenose könnten diese Beobachtung weitergehend untersuchen.

4.1.2. Das Patientenalter hat einen relevanten Einfluss auf die Korrelation des TVD und der herkömmlichen Indices mit dem inneren Liquorvolumen

Derzeit existieren keine weiteren Studien, die den Einfluss des Alters auf die Korrelation des TVD und der herkömmlichen Ventrikelindices mit dem inneren Ventrikelvolumen untersucht.

20 von 83 Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung ≤ 1 Jahr alt. In dieser Subgruppe korrelierte der TVD relevant schlechter ($r=0,549^*$) als in der Gruppe der Patienten > 1 Jahr ($r=0,787^{**}$). Interessanterweise wurde die Korrelation des CMI und der FOHR zum inneren Liquorvolumen nicht wesentlich durch das Alter beeinflusst. Währenddessen zeigt der EI keine signifikante Korrelation in der Gruppe der ≤ 1 Jahre alten Patienten.

Dieses Ergebnis ist dadurch zu erklären, dass bei Kindern unter einem Jahr mit weit offenen Suturen und offener Fontanelle ein sehr elastischer Schädel mit hoher Compliance besteht. Eine Zunahme des Liquorvolumens führt über die Zunahme des intrakraniellen Druckes zu einer Zunahme nicht nur der Ventrikelweite, sondern auch des Kopfumfanges bzw. Kopfdurchmessers. Der TVD erfasst nur die Weite des dritten Ventrikels, die beiden anderen Parameter (CMI und FOHR) aber zusätzlich zur Weite der Seitenventrikel auch den Kopfdurchmesser. Damit ergibt sich zwangsläufig eine bessere Korrelation von CMI und FOHR zum Liquorvolumen als vom TVD.

Das Ergebnis dieser Untersuchung legt somit nahe, dass der sonographische TVD bei Kindern unter einem Jahr ein weniger präzise zum Ventrikelvolumen korrelierender Parameter ist und der CMI und die FOHR diesbezüglich überlegen sind. Da in dieser Altersgruppe bei offener Fontanelle die Weite der Seitenventrikel und der Kopfdurchmesser in einem coronaren Scan durch die Fontanelle meist sehr gut bestimmbar sind, sollte man für wissenschaftliche Studien eher diese Parameter verwenden.

4.1.3. Einfluss der Ventrikelsymmetrie und des Geschlechts auf die Korrelation des TVD mit dem inneren Liquorvolumen

Die untersuchte Kohorte bestand aus 36 weiblichen und 47 männlichen Patienten. Erwartungsgemäß zeigte die Korrelation von TVD sowie der herkömmlichen Indices zum Liquorvolumen keinen geschlechtsspezifischen relevanten Unterschied. In beiden Gruppen korrelierten die Indices sehr gut.

13 von 83 Patienten wiesen ein asymmetrisches Ventrikelsystem auf. Die Korrelation des TVD zum Liquorvolumen war in beiden Gruppen sehr gut. Bei asymmetrischem Ventrikelsystem korrelierte der TVD ($r=0,824^{**}$) gering besser als in der Gruppe der Patienten mit symmetrischem Ventrikelsystem ($r=0,735^{**}$). Zur Einordnung der diagnostischen Stärke des TVD wurden ebenfalls die herkömmlichen Ventrikelindices in Abhängigkeit der Ventrikelsymmetrie mit dem inneren Ventrikelvolumen korreliert. Die Korrelation des CMI und der FOHR war in beiden Gruppen sehr gut. Der CMI korrelierte gering besser in der Gruppe mit asymmetrischem Ventrikelsystem ($r=0,89^{**}$) als in der Gruppe mit symmetrischem Ventrikelsystem ($r=0,863^{**}$). Die FOHR korrelierte bei symmetrischem Ventrikelsystem besser ($r=0,877^{**}$) als bei asymmetrischen Ventrikelsystem. Der EI korrelierte von allen untersuchten Indices bei Asymmetrie am schwächsten ohne Signifikanz. Bei symmetrischem Ventrikelsystem korrelierte er gut ($r=0,698^{**}$).

Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen vorhergehende Studien. Ragan et al. konnte 2015 zeigen, dass die FOHR trotz asymmetrischem Ventrikelsystem gut mit dem Ventrikelvolumen korreliert (Ragan, Cerqua et al. 2015). Insgesamt gab es in der Studie von Ragan et al. jedoch nur 5 Patienten mit asymmetrischen Ventrikelsystem, weshalb die Ergebnisse in ihrer breiten Anwendung trotzdem kritisch zu werten sind. Zudem wurde in ihrer Studie im Falle des asymmetrischen Ventrikelsystems außer der FOHR keine weiteren Ventrikelindices korreliert. Wie gut andere Ventrikelindices das Volumen des inneren Liquorraums im Falle eines asymmetrischen Ventrikelsystems spiegeln können, blieb damals unbeantwortet.

In einer anderen Studie konnten Kerscher et al. keinen Nachteil der diagnostischen Aussagekraft der Ventrikelindices TVD, FOHR, CMI und EI für Patienten mit asymmetrischen Ventrikelsystem feststellen (Kerscher, Schweizer et al. 2019).

Zusammengefasst konnte die vorliegende Arbeit zeigen, dass der TVD, der CMI und die FOHR sehr gut im Falle einer Ventrikelasymmetrie das Ventrikelvolumen spiegeln können. Dies ist eine wichtige Erkenntnis, denn die asymmetrische Erweiterung der Ventrikel ist häufig. Gleichzeitig existiert kein geschlechterspezifischer Unterschied bei der Anwendung des TVD oder der herkömmlichen Ventrikelin-dices.

4.2. Prä- und postoperative Veränderungen des inneren und äußeren Liquorraums nach Tumorresektion bei Patienten mit tumorbedingtem Hydrocephalus occlusus

Dies ist die erste Studie, welche die prä- und postoperativen Volumina des inneren und äußeren Liquorraums in dieser Situation getrennt betrachtet.

Untersucht wurden 21 Patienten mit einem tumorbedingten Hydrocephalus occlusus prä- und postoperativ. Das mittlere Patientenalter lag bei 9,12 Jahren mit einer Spannweite von 3 Monaten bis 14,5 Jahren. Die Tumorentfernung mit aufheben der Liquorabflussblockade bewirkte eine signifikante mittlere Verschiebung von $66,3 \text{ ml} \pm 57,3 \text{ ml}$ CSF aus dem inneren Liquorraum in den äußeren Liquorraum ($p < 0,01$). Das Volumen des inneren Liquorraums sank signifikant von $138,7 \text{ ml} \pm 94,7 \text{ ml}$ präoperativ auf $71,4 \text{ ml} \pm 50,5 \text{ ml}$ postoperativ ($p < 0,01$). Das Volumen des äußeren Liquorraums stieg signifikant von $223 \text{ ml} \pm 75,6 \text{ ml}$ präoperativ auf $268,4 \pm 45,5 \text{ ml}$ ($p < 0,01$). Das Gesamtvolumen der CSF zeigte keine signifikante Veränderung mit präoperativ $361,7 \text{ ml} \pm 94,1 \text{ ml}$ und postoperativ $340,8 \text{ ml} \pm 70,7 \text{ ml}$ ($p > 0,05$).

Die Datenlage zum Vergleich der Ergebnisse ist zum aktuellen Forschungsstand begrenzt. Nur wenige Studien befassten sich mit postoperativen Volumenveränderungen beim kindlichen Hydrocephalus.

St. George et al. veröffentlichte 2004 Ergebnisse einer seriellen Untersuchung von 13 Hydrocephalus-Patienten. Sie untersuchten das innere Liquorvolumen vor und nach ETV. In der ersten Woche nach erfolgter Operation verringerte sich das innere Liquorvolumen von rund 207 ml auf 120 ml, eine Reduktion um 87 ml (42 %) (St. George, Natarajan et al. 2004).

Schwartz et al. untersuchten die prä- und postoperative Veränderung der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels nach erfolgter ETV. In ihrer Studie betrug die Volumenabnahme der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels innerhalb der ersten 3 Wochen nach erfolgreicher ETV im Durchschnitt 30% (Spannweite 5-80%) (Schwartz, Ho et al. 1999).

Diese Studien konnten eine Reduktion des inneren Ventrikelvolumen nachweisen. Zusätzlich konnten sie zeigen, dass das postoperative Volumen des inneren Liquorraums unter das präoperative Niveau sinkt, jedoch höher als das Normalniveau bleibt (St. George, Natarajan et al. 2004, Grimm, Edl et al. 2020a).

Basierend auf den vorhergehenden Studien blieb jedoch unklar, wie stark sich eine Operation auf Änderungen des Volumens der äußeren Liquorräume auswirkt.

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass es postoperativ nicht nur zu einer Abnahme des inneren Liquorvolumens kommt, sondern gleichzeitig das äußere Liquorvolumen signifikant zunimmt. Bei gleichzeitig konstanter Gesamt-CSF deutet dies darauf hin, dass sich Liquor vom inneren in den äußeren Liquorraum nur verschiebt.

In einer anderen Studie wurden die Volumenveränderungen der Gesamt-CSF nach Hydrocephalus Operation bestimmt. Dabei handelte es sich im Unterschied zu dieser Studienkohorte um eine gemischte Kohorte von pädiatrischen Hydrocephalus Patienten mit vor allem posthämorrhagischem (14/38 Patienten) und okklusivem (22/38 Patienten) Hydrocephalus (Grimm, Edl et al. 2020a). Diese zeigte im Unterschied zu dieser Studie eine Abnahme der Gesamt-CSF Die postoperative Kontrolle erfolgte jedoch durchschnittlich nach 31 ± 21 Monaten.

Bisher ist unklar, wie ausgeprägt Veränderungen der CSF und des äußeren Liquorvolumens in der direkten postoperativen Kontrolle sind.

Die postoperative Kontrolle fand in 13 Fällen am 1. postoperativen Tag, in 4 Fällen in der ersten Woche und nur in 3 Fällen innerhalb von 3 Monaten statt. Es existieren außerdem keine Normwerte bezüglich des äußeren Liquorvolumens. Das Volumen des äußeren Liquorraums erscheint mit präoperativ $223 \text{ ml} \pm 75,6 \text{ ml}$ und postoperativ $268,4 \pm 45,5 \text{ ml}$ jedoch deutlich erhöht.

An dieser Stelle muss diskutiert werden, weshalb der äußere Liquorraum in der untersuchten Kohorte präoperativ bereits ein erhöhtes Volumen besitzt.

Gemäß der ‚bulk-flow‘-Theorie müsste bei einer Abflussobstruktion der äußere Liquorraum ein normales Volumen oder durch die Expansion des Gehirns ein verringertes Volumen aufweisen, da die Resorption nicht eingeschränkt wird.

In Anbetracht der Tatsache, dass sowohl der innere als auch der äußere Liquorraum vergrößert ist, müsste gemäß der Monroe-Kellie-Doktrin das Hirnparenchym bzw. das kapillare und postkapillare venöse Blutvolumen vermindert sein.

Möglicherweise können diese Veränderung mit der Hydrodynamischen Theorie wie folgt erklärt werden: Durch die tumorbedingte Okklusion der Liquorwege kommt es zu einer Volumenerhöhung des inneren Liquorraums sowie insgesamt zu einer Druckerhöhung. Der äußere Liquorraum oder das Hirnparenchym muss initial kompensatorisch an Volumen verloren haben. Ab einem gewissen Punkt in diesem Gleichgewicht, könnte der ICP weiter angestiegen sein. Dies führte in Kombination mit der Okklusion der Liquorwege zu einer verminderten Compliance des Hirnparenchyms. Dies könnte zu einer verminderten Liquorresorption in den Virchow-Robin-Räumen geführt haben. Dies würde einen Circulus vitiosus ergeben, welcher den ICP und damit auch den MAP weiter steigern lassen müsste. Da die Liquorproduktion im Plexus choroideus allein von der Durchblutung abhängt und nicht vom ICP, reduziert sich die Liquorproduktion vorerst nicht.

Aktuell werden noch weitere Faktoren diskutiert, welche sich teilweise gegenseitig bedingen und die Entstehung eines Hydrocephalus erklären (Bateman 2014, Sainz, Zipfel et al. 2019). Weitere serielle Untersuchungen sind nötig, um die Komplexität der Pathophysiologie des Hydrocephalus zu verstehen. Insbesondere muss der Fokus auf den verschiedenen Teilen des Liquorraums und dem Hirnparenchym liegen. Zusätzlich müsste der ICP und die cerebrale Perfusion beachtet werden.

4.2.1. Der TVD reagiert prozentual stärker auf Volumenänderungen des inneren Liquorraums als die Standard-Indices.

Es existieren mehrere Studien, welche über die Zuverlässigkeit der Ventrikelindices hinsichtlich der Ventrikelgröße oder den Vergleich linearer Indices mit dem Ventrikelvolumen berichten (O'hayon, Drake et al. 1998, Ragan, Cerqua et al. 2015, Sarı, Sarı et al. 2015). Nur wenige Studien untersuchten Änderungen des

TVD und der Ventrikelindices perioperativ (Kerscher, Schweizer et al. 2019, Kerscher, Schweizer et al. 2020c). In der vorliegenden Arbeit wurde nicht nur die Veränderungen der Ventrikelindices bestimmt, sondern auch mit Änderungen des inneren Liquorvolumens verglichen.

Das innere Liquorvolumen verringerte sich nach Hydrocephalus-Operation um $46,1\% \pm 14,8\%$. Wie vorherzusehen, zeigten alle Ventrikelindices eine Reduktion in Reaktion auf die Minderung des Volumens des inneren Liquorraums. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die relativen Änderungen analysiert. Der EI und FOHR sanken gleich stark im Durchschnitt um $7,4\%$ ($\text{CMI} \pm 10,7\%$; $\text{EI} \pm 6,4\%$). Der CMI reduzierte sich im Durchschnitt um $11,1\% \pm 10,7\%$. Der TVD zeigte mit $41\% \pm 12,6\%$ die stärkste Reduktion. Diese Ergebnisse bestätigen die Beobachtungen von Kerscher et al. und weisen auf eine besondere Eigenschaft des TVD hin. Dieser reagiert scheinbar empfindlicher auf Änderungen des inneren Ventrikelvolumens als die übrigen Ventrikelindices. Dies liegt möglicherweise an der direkten Messung des TVD über eine kurze Strecke. Eine Abnahme von zum Beispiel 2 mm von 8 mm auf 6 mm bedeutet bereits eine Abnahme des TVD von 25%. Eine Abnahme der Breite der Seitenventrikel von 2 mm würde keine große Auswirkung auf alle ventrikulären Indices haben, da der gesamte Kopfdurchmesser, der sich nicht ändert, in die Berechnung einbezogen wird.

Vor diesem Hintergrund postulierten Kerscher et al., dass bei der klinischen Anwendung der TVD dazu neigt, auf eine Hydrocephalus-Therapie übermäßig empfindlich (Kerscher, Schweizer et al. 2020c). Deutliche Veränderungen des TVD könnten mit nur geringen Veränderungen der Seitenventrikel einhergehen und umgekehrt.

Um diesen Aspekt weiter zu untersuchen, wurden die individuellen Δ -Werte des TVD mit den Δ -Werten des inneren Liquorvolumens korreliert. Zur Einordnung der Veränderungen wurden die Δ -Werte der linearen Ventrikelindices ebenfalls mit Δ -inneres Liquorvolumen korreliert. Überraschenderweise korrelierte Δ -TVD sehr gut mit Δ -inneres Liquorvolumen ($r=0,758^{**}$). Eine marginal bessere, ebenfalls starke Korrelation bestand zwischen Δ -CMI und Δ -inneres Ventrikelvolumen ($r=0,795^{**}$). Erstaunlicherweise bestand keine signifikante Korrelation zwischen Δ -FOHR, Δ -EI und Δ -inneres Liquorvolumen. Dies könnte zum Beispiel an einer ungleichen Erweiterung der Seitenventrikel liegen, bei der das meiste Volumen in der Pars centralis vorliegt. Dadurch könnten Veränderungen des EI, welcher insbesondere

die Erweiterung der Vorderhörner berücksichtigt, oder auch der FOHR, welche insbesondere die Vorder- und Hinterhörner berücksichtigt (O'hayon, Drake et al. 1998), weniger stark ausfallen.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine Ultraschalltechnik zur Bestimmung des TVD ebenso präzise und zuverlässig ist wie die MRT (Kerscher, Schweizer et al. 2020d), könnte die TVD-Verlaufskontrolle per Ultraschall im Vergleich zur CMI ähnlich gut Veränderungen der Ventrikelgröße spiegeln, ohne auf eine MRT- oder CT-Untersuchung angewiesen zu sein. Prospektive Studien könnten diesen Ansatz verfolgen und überprüfen, ob möglicherweise Ultraschallmessungen im postoperativen Verlauf ausreichend sind, um therapeutische Entscheidungen zu treffen. Ebenfalls wäre denkbar, den TVD als Screeningparameter einzusetzen, und eine Schnittbild-diagnostik von seinem Wert abhängig zu machen.

4.2.2. Eine Tumorresektion bei Patienten mit Hydrocephalus occlusus bewirkt keine Änderung des Hirnparenchymvolumens im kurzfristigen postoperativen Verlauf

Vorbestehende Studien weisen darauf hin, dass die langfristige neurokognitive Entwicklung bei pädiatrischen Patienten mit Hydrocephalus weniger von der Ventrikelgröße und mehr von dem Hirnparenchymvolumen abhängt (Warf, Ondoma et al. 2009).

Bislang gibt es nur wenige Daten, welche Auskunft über das Hirnparenchymvolumen im postoperativen Verlauf bei Patienten mit kindlichem Hydrocephalus geben (Mandell, Kulkarni et al. 2015, Grimm, Edl et al. 2020a).

Die vorliegende Arbeit untersuchte nicht nur die absoluten Volumina des Hirnparenchyms, sondern setzte diese auch in das Verhältnis mit anderen Kompartimenten wie der CSF oder ICV.

Die Daten der vorhergehenden Studien sind nur bedingt vergleichbar, da sie sich im Patientenalter, in der Pathologie und der Methodik der Datenakquisition unterscheiden.

Mandell et al. volumetrierten 42 MRT-Untersuchungen und errechneten altersadaptierte Normwerte bezogen auf das Hirnparenchym und die CSF (Mandell, Langelaan et al. 2015). Verglichen mit diesen Normwerten besitzt unsere Kohorte

präoperativ ein grenzwertig hohes Hirnparenchymvolumen. Dies ist ein interessantes Ergebnis, da, wie im vorherigen Kapitel schon erwähnt, ebenfalls ein erhöhtes Liquorvolumen besteht. Vergleicht man das ICV mit gesunden, gleichaltrigen Probanden, so ist dieses in unserer Kohorte deutlich erhöht. Betrachtet man das Verhältnis von Hirnparenchymvolumen zu ICV, so macht das Hirnparenchymvolumen $79\% \pm 4,4\%$ vom ICV aus. Die CSF macht $21\% \pm 4,4\%$ des ICV aus. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt Grimm et al. in ihrer Studie (Grimm, Edl et al. 2020a). Zum Vergleich macht das Hirnparenchymvolumen bei einem jungen, männlichen Erwachsenen 93% des ICV aus. Der CSF macht etwa 7% des ICV aus (Kruggel 2006).

Die Erhöhung des ICV lässt sich mutmaßlich auf die chronische intrakranielle Volumen-/Druckerhöhung zurückführen. Da die Verknöcherung der Schädelnähte in dem untersuchten Alter (9,1 Jahre mittleres Alter) noch nicht vollständig abgeschlossen ist, kann dies ein Stimulus für das Schädelwachstum sein (Kabbani and Raghuvver 2004). Dabei spielt der zeitliche Aspekt der Veränderung eine Rolle. Schnell progrediente Prozesse würden zu einer akuten Symptomatik führen gemäß der Monroe-Kellie-Doktrin. Bei langsam progredienten Prozessen könnten die klinischen Symptome subtil sein, sodass der knöcherne Schädel Zeit besitzt, sich an die Veränderungen anzupassen.

Unklar bleibt, weshalb das Hirnparenchymvolumen in der untersuchten Kohorte grenzwertig hoch ist. In der gegenwärtigen Literatur werden verschiedene Prozesse diskutiert. Eine Ursache könnte eine erhöhte interstitielle Flüssigkeit im Sinne eines hydrocephalen Hirnödems sein (Nag, Manias et al. 2009). Diese könnte durch einen erhöhten Liquordruck entstehen und ist teilweise als periventrikuläre T2-gewichtete Signalanhebung in der cMRT-Bildgebung zu erkennen.

Grimm et al. konnten in Ihrer Studie nachweisen, dass sich nach erfolgter Intervention das Hirnparenchymvolumen und die Gesamt-CSF zunehmend normalisieren. Die Gesamt-CSF nahm um 4% ab. Im gleichen Zeitraum nahm das Hirnparenchymvolumen um 4% zu. Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen den analysierten MRTs betrug 31 ± 21 Monate (Grimm, Edl et al. 2020a).

Die Kontrolluntersuchung dieser Studie erfolgte in 17 Fällen in der ersten Woche nach der Operation, davon in 13 Fällen sogar am ersten postoperativen Tag. In 4 Fällen erfolgte die Kontrolluntersuchung innerhalb von 3 Monaten postoperativ.

Das in dieser kurzen Zeit keine relevanten Änderungen des Hirnparenchymvolumens zu beobachten ist, ist nicht überraschend und steht im Einklang mit Ergebnissen aus anderen Studien. Rekate et al. postulierten, dass Veränderungen des Hirnparenchymvolumens deutlich mehr Zeit benötigen als Volumenänderungen der CSF (Rekate, Nadkarni et al. 2008). Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass das Hirnparenchym nicht in der Lage ist, Flüssigkeit rasch an andere Kompartimente abzugeben.

In zukünftigen Studien sollte die Bestimmung der CSF stets mit Differenzierung in inneres und äußeres Liquorvolumen erfolgen. Darüber hinaus wäre es interessant, das Hirnparenchymvolumen zu ermitteln, anstatt sich ausschließlich auf das innere Liquorvolumen oder isoliert auf das Hirnparenchymvolumen zu beschränken. Dies könnte eine objektivere Grundlage für eine umfassendere Bewertung der Behandlung bieten. Zukünftige serielle Untersuchungen könnten aufzeigen, ob sich das Verhältnis von Hirnparenchym zu CSF, bzw. zum ICV im langfristigen Verlauf wieder normalisiert. Zudem könnten diese Ergebnisse mit der kognitiven Entwicklung in Beziehung gesetzt werden.

4.2.3. Wie gut spiegeln der TVD und die herkömmlichen Ventrikelindices das Volumen des äußeren Liquorraums wider?

Für das Gesamtverständnis ist es wichtig zu wissen, ob der TVD oder die Ventrikelindices Rückschlüsse auf das äußere Liquorvolumen zulassen.

Dies ist die erste Studie, welche den Zusammenhang zwischen TVD, den linearen Ventrikelindices und dem äußeren Liquorraum in Beziehung setzt.

Diese Arbeit zeigte eine signifikante inverse Korrelation zwischen CMI und äußeren Liquorvolumen ($r=-0,68^{**}$). Die FOHR und der EI korrelierte deutlich schwächer (FOHR $r=-0,455^{**}$; EI $r=-0,35^{**}$). Der TVD wies keine signifikante Korrelation mit dem äußeren Liquorraum auf.

Dies ist ein interessantes Ergebnis, da der Aufwand zur Bestimmung des CMI deutlich geringer ist, als eine volumetrische Bestimmung des äußeren Liquorraums durchzuführen. Verschiedene Studien weisen auf die Bedeutung des äußeren Liquorraums hin (Rekate, Nadkarni et al. 2008, Sainz, Zipfel et al. 2019). Zum einen kann ein vergrößerter äußerer Liquorraum auf Pathologien hinweisen (Sainz, Zipfel

et al. 2019), zum anderen kann er maßgeblich zum Verständnis der Pathophysiologie beitragen (Rekate, Nadkarni et al. 2008). Eine schnelle Einschätzung im klinischen Alltag wäre somit wünschenswert.

Eine wesentliche Limitation des CMI und der FOHR besteht in der fehlenden Fähigkeit einen erweiterten äußeren Liquorraum isoliert diagnostizieren zu können. Diese Einschränkung resultiert aus der Methode der Messung, die keine Unterscheidung zwischen dem äußeren Liquorraum und dem Hirnparenchym ermöglicht. In unserer Kohorte war das innere und das äußere Liquorvolumen erhöht. Bei einzelnen HC-Entitäten wie zum Beispiel dem Normaldruckhydrozephalus ist bewiesen, dass es in erster Linie zu einer Erweiterung des inneren Liquorraums kommt und der äußere Liquorraum enggestellt ist. Andere HC-Entitäten besitzen eine Erweiterung des äußeren Liquorraums mit nur geringer Erweiterung des inneren Liquorraums (Sainz, Zipfel et al. 2019).

Im klinischen Alltag wird der äußere Liquorraum bei den in dieser Studie untersuchten Entitäten bislang nur wenig berücksichtigt, was vermutlich auf ein unzureichendes Verständnis seiner pathophysiologischen Bedeutung und der aufwändigen Messung zurückzuführen ist. Eine systematische Erfassung des äußeren Liquorraums wäre an dieser Stelle entscheidend, um das grundlegende Verständnis der Pathophysiologie des Hydrozephalus zu vertiefen. Durch systematische Messungen des äußeren Liquorvolumens könnten wichtige Erkenntnisse darüber gewonnen werden, bei welchen Krankheitsbildern der äußere Liquorraum als relevante Struktur für therapeutische Entscheidungen betrachtet werden sollte. Die komplexe Struktur des äußeren Liquorraums erschwert bislang eine effiziente und zeitnahe Messung. In der transfontanellen Ultraschalldiagnostik hat sich der sinucorticale oder interhemisphärische Abstand als Methode zur Beurteilung des äußeren Liquorraums bewährt (Libicher and Tröger 1992). Eine semiautomatische Volumenbestimmung des äußeren Liquorraums könnte mit einer MRT-basierten Messmethoden, die auf diesen Ultraschallmessungen basieren, verglichen werden. Da die semiautomatische Volumenbestimmung des äußeren Liquorraums zeitintensiv ist, sind Untersuchungen von großen Kohorten mit unterschiedlichen Entitäten eine Herausforderung. Im Falle einer positiven Korrelation von zweidimensionalen MRT-Messwerten und dem äußeren Liquorvolumen könnte dies eine Lösung für dieses Problems darstellen und der Grundstein für weiterführende Studien sein.

4.2.4. Wie gut können Änderungen der Ventrikelindices Änderungen des äußeren Liquorvolumens anzeigen?

Wie im vorherigen Kapitel beschrieben, konnten wir beweisen, dass der CMI und die FOHR invers gut mit äußerem Liquorvolumen korreliert.

Fraglich ist, ob Änderungen der Ventrikelindices Änderungen des äußeren Liquorraums anzeigen können.

Dies ist nach unserem Kenntnisstand die erste und einzige Studie, welche die Dynamik des äußeren Liquorraums mit Veränderungen der Ventrikelindices beleuchtet. Diese Studie konnte zeigen, dass weder eine Korrelation der absoluten noch der relativen Änderungen der Ventrikelindices und des äußeren Liquorraums vorliegt.

Dieses Ergebnis ist nicht sonderlich überraschend. Die Ventrikelindices messen die Abstände der Seitenventrikel und setzen diese ins Verhältnis zum maximalen Kopfdurchmesser. Dabei können sie sensitiv Änderungen des Volumens vom innerem Liquorraum anzeigen. Aufgrund der Größe der Hirnkonvexität und der erheblichen Oberfläche, die durch die Gyrierung des Gehirns bedingt ist, können signifikante Änderungen des Liquorvolumens messtechnisch nur im Bereich von Millimetern liegen (Rekate, Nadkarni et al. 2008). Da die Ventrikelindices diesen Abstand nicht miterfassen, und auch nicht zwischen äußerem Liquorraum und Hirnparenchym unterscheiden können, müssten andere Messparameter in der Schnittbilddiagnostik evaluiert werden, welche den Subarachnoidalraum effizient widerspiegeln.

Die Ergebnisse dieser Korrelationen von Ventrikelindices und äußerem Liquorvolumen sollten als Nebenergebnisse im grundlagenwissenschaftlichen Kontext gesehen werden. Sie sollen die Grenzen der Ventrikelindices und mögliches Potential anderer Messmethoden aufzeigen.

4.2.5. Eine Tumoroperation bewirkte eine signifikante Reduktion des ONSD, das Ausmaß der ONSD-Änderung korreliert jedoch nicht mit Änderungen des Liquorvolumens.

Der ONSD kann zuverlässig ab dem 1. Lebensjahr das Vorliegen einer ICP-Erhö-
hung anzeigen. Vorhergehende Studien konnten absolute ONSD-Werte invasiv ge-
messenen ICP-Werten zuordnen und obere Grenzwerte bestimmen (Padayachy,
Padayachy et al. 2016, Kerscher, Schöni et al. 2020a). In der aktuellen Literatur
werden verschiedene Einflussfaktoren auf die Weite des ONSD kontrovers disku-
tiert.

Verschiedene Entitäten beweisen, dass ein erhöhter ICP nicht zwingend mit einer
Veränderung des Liquorvolumens einhergehen muss (Binder, Horton et al. 2004).
Weitgehend unerforscht ist die Beziehung zwischen ONSD und dem Liquorvolumen
bei Patienten mit Hydrocephalus. Ebenfalls besteht bisher keine eindeutige Be-
handlungsstrategie bei Patienten mit bereits therapiertem Hydrocephalus, welche
teilweise rezidivierende Druckerhöhungen aufweisen. Diese Studie soll weitere Er-
kenntnisse über den ONSD und den Zusammenhang mit der CSF gewinnen.

Hierfür wurden bei 19 von 21 Patienten der 2. Kohorte der ONSD prä- und postop-
erativ via Ultraschall bestimmt. Angestrebt wurde die Kontrolle des ONSD inner-
halb von ± 24 Stunden vor oder nach der MRT-Untersuchung. Dabei zeigten 17
dieser 19 Patienten einen erhöhten ONSD von ≥ 5.5 mm. Im Schnitt lag der ONSD
bei $6,43 \text{ mm} \pm 0,72 \text{ mm}$ und war somit deutlich erhöht. Die Operation bewirkte eine
signifikante Reduktion des ONSD um $12 \% \pm 9,3 \%$. Postoperativ zeigten 10 Pati-
enten bereits wieder einen normwertigen ONSD von ≤ 5.5 mm.

Die beobachtete Reduktion entspricht den Erwartungen und ist konsistent mit bis-
herigen Studien, die sich mit den Auswirkungen intrakranieller Drucksenkungs-
maßnahmen auf den ONSD beschäftigt haben (Chen, Wang et al. 2019). Da alle
Patienten dieser Studie einer intrakraniellen Drucksenkung durch ETV, Anlage ei-
nes VP-Shunts oder Tumorresektion unterzogen wurden, können die beobachteten
Veränderungen des ONSD als Indikatoren für den Therapieerfolg interpretiert wer-
den.

Um den Zusammenhang zwischen ONSD und dem inneren und äußeren Liquor-
volumen zu untersuchen, wurden die absoluten und relativen Δ -Werte des ONSD

mit den jeweiligen Δ -Werten des inneren und äußeren Liquorraums korreliert. Interessanterweise bestand in dieser Kohorte keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der ONSD-Veränderung und dem Ausmaß der Veränderungen des inneren und äußeren Liquorvolumens.

Zum aktuellen Forschungsstand existieren keine weiteren vergleichbaren Studien, welche die Veränderungen des ONSD in Beziehung zum inneren oder äußeren Liquorvolumen setzen. Bisherige Studien konzentrierten sich in erster Linie auf die Beziehung zwischen ONSD und ICP, sowie deren Einflussfaktoren (Padayachy, Padayachy et al. 2016, Kerscher, Schöni et al. 2020a, Kerscher, Schöni et al. 2020b).

Die Erkenntnis, dass das Ausmaß der Änderungen des ONSD nicht mit dem Ausmaß der Änderungen des Volumens zusammenhängen muss, ist nicht überraschend, da der ONSD in erster Linie den ICP anzeigen kann. Der ICP ist wiederum nicht nur von der CSF, sondern von sehr vielen Einflussfaktoren abhängig, die zum aktuellen Forschungsstand kontrovers diskutiert werden (Kerscher, Schöni et al. 2020b).

Die Stärken des ONSD sind insbesondere der Ausschluss eines erhöhten ICP in der initialen Diagnostik. Darüber hinaus kann er das Ausmaß einer ICP-Erhöhung quantifizieren (Padayachy, Padayachy et al. 2016, Kerscher, Schöni et al. 2020a). Obwohl der ONSD bei Kindern im Alter ≤ 1 Jahr schlechter mit dem ICP korreliert, konnten Kerscher et al. zeigen, dass die intra-individuelle Beziehung zwischen Δ -ONSD und Δ -ICP bei Kindern im Alter ≤ 1 Jahr stark war (Kerscher, Schöni et al. 2020b). Dies bedeutet, dass der ONSD trotzdem sehr gut als individueller Verlaufspareter genutzt werden kann. Als Fragestellung für zukünftige Studien könnte interessant sein, ob es intra-individuell einen Zusammenhang zwischen der ONSD-Änderung und der Änderung des inneren oder äußeren Liquorvolumen existiert.

4.3. Limitationen

Die vorliegende Studie zeigt verschiedene Limitationen auf. Das Studiendesign entspricht einer unizentrischen, retrospektiven Studie. Dies könnte das Patientenkollektiv beeinflusst haben, da an anderen Zentren möglicherweise andere Schwerpunkte, Patienten und Therapieangebote vorhanden sind.

Untersucht wurden ausschließlich pädiatrische Patienten im Alter zwischen 1 – 18 Jahren. Eine Übertragung der Ergebnisse auf erwachsene Patienten muss somit kritisch gesehen werden und wäre nur für der Subgruppe der adoleszenten Patienten möglich.

Die Stichprobengröße in Kohorte 2 ist wie in anderen vergleichbaren Studien gering. Eine klare Einschränkung ist außerdem das Fehlen einer gesunden, altersmäßig homogenen Vergleichsgruppe. Dies gestaltet die Einordnung der eigenen Ergebnisse schwierig. Zum Vergleich können Studien mit errechneten Wachstumsperzentilen herangezogen werden (Mandell, Langelaan et al. 2015). Eine weitere Möglichkeit zur Einordnung der eigenen Ergebnisse ist der Vergleich mit einem erwachsenen gesunden Patientenkollektiv (Kruggel 2006). Ein weiterer Fakt, der die Interpretation erschwert, sind fehlende Normwerte des äußeren Liquorvolumens. Nach unserem Kenntnisstand beschäftigten sich nur wenige Studien mit der volumetrischen Bestimmung der äußeren Liquorraums bei Normalpatienten (Cinalli, di Martino et al. 2021). Dies muss bei der Einordnung der Messergebnisse berücksichtigt werden.

Ein Teil dieser Studie beschäftigt sich mit den prä- und postoperativen Veränderungen des inneren und äußeren Liquorvolumens sowie des Hirnparenchyms. Dabei beschränkte sich die Untersuchung auf Patienten mit tumorassoziertem Hydrocephalus. Der Untersuchungszeitraum bezog sich nur auf die unmittelbaren prä- und postoperativen Veränderungen. Andere Studien konnten zeigen, dass Veränderungen des inneren und äußeren Liquorraums noch Monate nach der Operation auftreten (Grimm, Edl et al. 2020a).

Wie andere Studien, welche sich mit der Quantifizierung der CSF und des Hirnparenchymvolumens beschäftigen, besteht eine Limitation in der Methodik der Volumetrie. Diese Studie benutzte die frei zugängliche Software FSL mit ihrer Unterfunktion BET und FAST zur Volumetrischen Bestimmung der CSF und des Hirnparenchyms (Jenkinson, Beckmann et al. 2012). In einer Vergleichsstudie (Mendrik,

Vincken et al. 2015) schnitt FSL dabei ähnlich gut zu anderen frei zugänglichen Programmen wie SPM12 oder Freesurfer ab (Dale, Fischl et al. 1999).

Im Falle eines asymmetrischen Ventrikelsystems schnitt FSL sogar besser ab (Grimm, Edl et al. 2020a). Eine klare Einschränkung von FSL-FAST besteht jedoch in der Fähigkeit der Unterscheidung zwischen grauer und weißer Substanz. Hier besteht ein Dice-Koeffizient von 79% für graue Substanz und 86% für weiße Substanz (Mendrik, Vincken et al. 2015). Aus diesem Grund wurde in dieser Studie das Hirnparenchym nicht weiter unterschieden.

Die Messungen der Ventrikelindices wurden in dieser Studie von einer Person durchgeführt. Eine andere Studie zeigte, dass der EI anfällig für Fehlmessungen und Untersucherabhängig ist (Toma, Holl et al. 2011). Ähnliche Ergebnisse sind bei den Messungen der anderen Indices zu vermuten.

4.4. Klinischer Nutzen der Ultraschalluntersuchungen

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass der dritte Ventrikel und die Weite seines axialen Durchmessers zuverlässig das Ventrikelvolumen spiegeln können. Er ist unabhängig von Geschlecht und Ventrikelsymmetrie. Dabei ist der TVD in dieser Studie vergleichbar mit anderen etablierten Ventrikelindices wie dem CMI und der FOHR. Der TVD zeigte sogar eine bessere Leistung im Vergleich zu dem EI.

Kerscher et al. zeigten, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Messung des TVD mittels Ultraschall und der Messung mittels MRT gibt (Kerscher, Schweizer et al. 2020d).

Auf dieser Grundlage kann davon ausgegangen werden, dass der TVD ideal als Screeningparameter für das Vorliegen einer Ventrikelerweiterung fungieren kann. Ausgenommen ist die Foramen-Monroi-Stenose, bei der es typischerweise zu keiner Erweiterung des dritten Ventrikels kommt. Der TVD ist breit einsetzbar und kann bei der Mehrzahl der untersuchten Entitäten eingesetzt werden. Einschränkungen bestehen nach Ergebnissen dieser Arbeit bei Patienten < 1 Jahr und bei Patienten mit Aquäduktusstenose. 3 von 9 Patienten mit Aquäduktusstenose wurden zum Zeitpunkt der Diagnose untersucht. Der TVD war in jedem Fall erhöht

(Spannweite: 6,99-26,13mm) und hätte auf eine Erweiterung des Ventrikelvolumens hingewiesen. Das Ausmaß der TVD-Erweiterung korreliert in der Gruppe der Patienten mit Aquäduktusstenose jedoch nicht mit dem Ausmaß des inneren Liquorvolumen.

Diese Studie konnte zeigen, dass das Ausmaß der TVD-Änderung mit dem Ausmaß der Änderung des inneren Ventrikelvolumens korreliert. Dies bestätigt die Ergebnisse von Kerscher et al.. Sie postulierten bereits, dass der TVD als Verlaufsparameter geeignet ist und Komplikationen wie die Shuntinsuffizienz zuverlässig anzeigen kann (Kerscher, Schweizer et al. 2020c).

Auf der Basis dieser Ergebnisse und der Möglichkeit der transkraniellen Bestimmung des TVD mittels Ultraschalles über das temporale Fenster nach Schluss der Fontanelle könnte bei asymptomatischen Patienten in der Routine-Verlaufskontrolle in Abhängigkeit vom TVD auf eine Schnittbilddiagnostik verzichtet werden, um Änderungen in der Weite der Seitenventrikel nachzuweisen oder auszuschließen.

Dies hätte nicht nur den Vorteil, dass die Ultraschalldiagnostik weitaus kostengünstiger ist als eine MRT- oder CT-Untersuchung. Weitere Vorteile wären die kurze Untersuchungszeit, der Verzicht auf eine möglicherweise benötigte Anästhesie und die Strahlenbelastung in dem Fall, dass eine MRT-Untersuchung nicht möglich oder gar nicht verfügbar ist und auf eine cCT ausgewichen werden muss oder nur eine CT-Untersuchung in Frage kommt. Die sonographische Messung des TVD und der Vergleich zu den Vorwerten kann bei der Auswahl des Weiteren diagnostischen Vorgehens helfen bzw. unter bestimmten Bedingungen eine klassische Schnittbildgebung überflüssig machen. Hat sich der TVD im Vergleich zum Vorbefund nicht verändert, kann man davon ausgehen, dass nicht nur der 3 Ventrikel in seinem Volumen unverändert ist, sondern auch die Seitenventrikel in ihrer Weite und ihrem Volumen unverändert sind und vice versa. Insbesondere in Ländern, in denen MRT-Geräte nur an wenigen Zentren verfügbar sind, könnte für eine cCT-Untersuchung eine Vorauswahl an Patienten getroffen werden, oder wenn nicht einmal eine CT verfügbar ist, gibt die Ultraschalluntersuchung eine entscheidende Orientierung. Die Ergebnisse dieser und anderer Studien legen nahe, dass diese Ansätze nicht nur auf pädiatrische Patienten zutreffen, sondern genauso für Erwachsene gelten.

4.5. Ausblick

Das komplexe und vielschichtige Krankheitsbild des kindlichen Hydrocephalus ist trotz der intensiven Forschung nicht vollends bis wenig verstanden (je nach Type des Hydrocephalus) und in Diagnostik und Therapie gibt es noch unendlich viele Fragestellungen. Dies liegt unter anderem an den vielfältigen Pathologien, welche einen Hydrocephalus bedingen können. Einzelne Pathologien sind außerdem sehr selten, weshalb keine einheitliche Behandlungsstrategie besteht.

Hilfreich waren dabei in der Vergangenheit das Anlegen von großen Datenbanken (Richards, Seeley et al. 2009), welche eine systematische retrospektive Analyse zulassen. Auch diese Studie konnte auf Daten der in Tübingen eingeführten Kinderdatenbank als Basis der Analyse zurückgreifen.

Trotz dieser Datenbanken sind einzelne Entitäten selten, sodass die statistische Aussagekraft von unizentrischen Studien begrenzt ist. Zukünftig werden zunehmend große, prospektive, multizentrische Studien angestrebt (Kahle, Kulkarni et al. 2016).

Neben den Patientenfällen mit eindeutiger Indikation zur operativen Therapie werden immer wieder Fälle mit weniger eindeutiger Symptomatik und fraglicher operativer Behandlungsindikation auftreten. Deshalb wird versucht, weitere diagnostische Parameter zu evaluieren, welche bei unklarer Symptomatik eine Therapieentscheidung unterstützen können. Dazu gehört in den letzten Jahren zunehmend auch die Ultraschalldiagnostik jenseits des Ultraschalls durch die offene Fontanelle beim Neugeborenen und im Kleinkindalter.

Die Einführung des Shuntsystems revolutionierte die Hydrocephalus-Therapie. Seit der 1950er Jahre entwickelten sich diese weiter. Antibiotika-imprägnierte Katheter, Siphon-Kontrollvorrichtungen und programmierbare Ventile sind verfügbar. Das Shunt-Management ist jedoch immer noch eingeschränkt. Dies liegt vor allem an der fehlenden Rückmeldung des Shuntsystems über einen Liquorfluss (Kahle, Kulkarni et al. 2016).

Shuntsysteme, welche Echtzeitinformationen über den Liquorfluss geben, könnten ein Teil der Lösung sein. Vergangene und aktuelle Studien beschäftigen sich mit dem Potential dieser speziellen Shunts mit Biofeedback (Lutz, Venkataraman et al. 2013).

Die cMRT wird auch zukünftig in der entwickelten 1. Welt das wichtigste diagnostische Medium bei pädiatrischen Patienten mit Hydrocephalus bleiben. Der hohe Aufwand, die eingeschränkte Verfügbarkeit, die Kosten und die Limitationen im Kindesalter (Sedierung, Narkose) zeigen aber, dass auch in unserer hochentwickelten Medizinlandschaft ein Bedarf an günstigen und immer verfügbaren Bedside-Technologien besteht, die als niedrigschwelliges Screening Tool eingesetzt werden und in vielen Szenarien unnötige Bildgebung vermeiden oder weiterführende Bildgebung überflüssig machen.

Die Ergebnisse dieser Studie sowie weitere Studien weisen darüber hinaus auf die Relevanz der volumetrischen Bestimmung der wesentlichen intrakraniellen Volumina hin: das Hirnparenchymvolumen (Mandell, Kulkarni et al. 2015) sowie das der inneren und äußeren Liquorräume (Rekate, Nadkarni et al. 2008). Dies bedeutet in der Umsetzung vom Schnittbild zu einem quantifizierten Volumen eine technisch anspruchsvolle zeitaufwändige Nachbearbeitung der Daten, die im Routinebetrieb nicht zu gewährleisten ist. Eine künstliche Intelligenz mit der Fähigkeit der automatischen Segmentierung und Volumenbestimmung könnte deutlich effizienter arbeiten. Einige wenige automatische Algorithmen, die eingeführt wurden, sind zum Teil inzwischen kommerziell verfügbar und könnten die Integration der Volumetrie in die klinische Routine erleichtern, z. B. durch Integration in das PACS-System (Yepes-Calderon, Nelson et al. 2018). Zukünftige Studien könnten dieses Potential nutzen, um größere Patientenkollektive zu analysieren und damit eine höhere statistische und klinische Aussagekraft zu erzielen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit untersuchte verschiedene Aspekte der Hydrocephalus-Diagnostik. Einerseits wurde die Effektivität des TVD im Vergleich zu herkömmlichen Ventrikelindices (EI, CMI, FOHR) hinsichtlich der Korrelation mit dem Volumen des Ventrikelraums und den einzelnen Ventrikeln untersucht. Andererseits wurde analysiert, wie sich eine Hydrocephalus-Operation auf die Volumina der intrakraniellen Kompartimente, insbesondere den inneren und äußeren Liquorraum, auswirkt. Die Studie umfasste die systematische Volumetrie von 104 MRTs von insgesamt 83 Patienten unter Verwendung der Open-Source-Software FSL von FMRIB (Jenkinson, Beckmann et al. 2012). Anschließend wurden diese Volumendaten mit den axial gemessenen Ventrikelindices korreliert.

Diese Studie illustriert die zuverlässige Repräsentation des Ventrikelvolumens durch den TVD. Im Vergleich zu konventionellen Ventrikelindices, wie dem EI, dem CMI und der FOHR erweist sich der TVD als ähnlich leistungsfähig wie die CMI und der FOHR und sogar signifikant überlegen, im Vergleich zum EI.

Besondere Aufmerksamkeit verdient die Fähigkeit des TVD, postoperative Veränderungen im inneren Liquorraum nach einer Hydrocephalus-Operation zu erfassen. Aufgrund der Feststellung, dass kein signifikanter Unterschied zwischen Ultraschall- und MRT-basierten Messungen des TVD existieren (Kerscher, Schweizer et al. 2020d), etabliert sich der TVD nach der Ossifikation der vorderen Fontanelle als zügige, kosteneffiziente und vergleichsweise unkomplizierte diagnostische Methode. Diese eignet sich sowohl für das initiale Screening als auch für die postoperative Verlaufskontrolle zur Evaluation des inneren Liquorraums.

Es wurde festgestellt, das Geschlecht und Ventrikelsymmetrie keinen Einfluss auf die Beziehung zwischen dem TVD und dem inneren Liquorraum haben. Die erhobenen Daten deuten darauf hin, dass die Genauigkeit des TVD bei der Anzeige des Ausmaßes der Ventrikelerweiterung von der zugrunde liegenden Pathologie und von dem Patientenalter abhängt.

Die vorliegende Studie konnte nachweisen, dass es im kurzfristigen Verlauf nach Hydrocephalus-Operation zu einer signifikanten Reduktion des inneren Liquorvolumens und zu einer signifikanten Zunahme des äußeren Liquorvolumens kam. Gleichzeitig blieben sowohl das Gesamtvolumen des Liquor cerebrospinalis als auch das Volumen des Hirnparenchyms konstant.

Postoperativ kam es zu einer signifikanten Reduktion des ONSD. Die Veränderungen des ONSD korrelierten nicht mit der Änderung des inneren oder äußeren Liquorvolumens.

Klinische Untersuchungen sollten die Ergebnisse insbesondere auf ihre Gültigkeit in Hinblick auf andere Entitäten des Hydrocephalus prüfen. Es bedarf außerdem eine systematische Aufarbeitung des Volumens des äußeren Liquorraums bei Gesunden und Patienten mit Erkrankungen des ZNS, um mögliche grundlegende pathophysiologische Veränderungen zu erkennen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Antes, S., et al. (2012). Frontal and temporal horn ratio: a valid and reliable index to determine ventricular size in paediatric hydrocephalus patients? Intracranial Pressure and Brain Monitoring XIV, Springer: 227-230.

Ballantyne, J., et al. (1999). "Transorbital optic nerve sheath ultrasonography in normal children." Clinical radiology **54**(11): 740-742.

Bankole, O. B., et al. (2015). "Early outcome of combined endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization in childhood hydrocephalus." Journal of Neurosurgery: Pediatrics **15**(5): 524-528.

Bateman, G. A. (2014). "Hemodynamically significant venous collapse underlying neonatal hydrocephalus." Journal of Neurosurgery: Pediatrics **13**(2): 125-132.

Bateman, G. A., et al. (2007). "Idiopathic hydrocephalus in children and idiopathic intracranial hypertension in adults: two manifestations of the same pathophysiological process?" Journal of Neurosurgery: Pediatrics **107**(6): 439-444.

Berg, D., et al. (2000). "The correlation between ventricular diameter measured by transcranial sonography and clinical disability and cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis." Archives of neurology **57**(9): 1289-1292.

Bering, E. A. (1962). "Circulation of the cerebrospinal fluid: demonstration of the choroid plexuses as the generator of the force for flow of fluid and ventricular enlargement." Journal of neurosurgery **19**(5): 405-413.

Binder, D. K., et al. (2004). "Idiopathic intracranial hypertension." Neurosurgery **54**(3): 538-552.

Blatter, D. D., et al. (1995). "Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life." American journal of Neuroradiology **16**(2): 241-251.

Bodhinayake, I. D. and H. J. McCrea (2017). Neurosurgical Considerations in Macrocephaly. Common Neurosurgical Conditions in the Pediatric Practice, Springer: 177-187.

Bourne, S. K., et al. (2013). "Linear measurements of the cerebral ventricles are correlated with adult ventricular volume." J Clin Neurosci **20**(5): 763-764.

Bourne, S. K., et al. (2013). "Linear measurements of the cerebral ventricles are correlated with adult ventricular volume." Journal of Clinical Neuroscience **20**(5): 763-764.

Brinker, T., et al. (2014). "A new look at cerebrospinal fluid circulation." Fluids and Barriers of the CNS **11**(1): 1-16.

Browd, S. R., et al. (2006). "Failure of Cerebrospinal Fluid Shunts: Part II: Overdrainage, Loculation, and Abdominal Complications." Pediatric Neurology **34**(3): 171-176.

Chen, L.-m., et al. (2019). "Ultrasonic measurement of optic nerve sheath diameter: a non-invasive surrogate approach for dynamic, real-time evaluation of intracranial pressure." British journal of ophthalmology **103**(4): 437-441.

Childs, C. and L. Shen (2015). "Regional pressure and temperature variations across the injured human brain: comparisons between paired intraparenchymal and ventricular measurements." Critical Care **19**(1): 1-9.

Cinalli, G. (2005). Endoscopic third ventriculostomy. Pediatric hydrocephalus, Springer: 361-388.

Cinalli, G., et al. (2021). "Dural venous sinus anatomy in children with external hydrocephalus: analysis of a series of 97 patients." Child's Nervous System **37**(10): 3021-3032.

Ciofolo, C. and C. Barillot (2009). "Atlas-based segmentation of 3D cerebral structures with competitive level sets and fuzzy control." Medical image analysis **13**(3): 456-470.

Collmann, H., et al. (2005). "Hydrocephalus in craniosynostosis: a review." Child's Nervous System **21**(10): 902-912.

Dale, A. M., et al. (1999). "Cortical Surface-Based Analysis: I. Segmentation and Surface Reconstruction." Neuroimage **9**(2): 179-194.

Dalen, K., et al. (2008). "Intelligence in children with hydrocephalus, aged 4–15 years: a population-based, controlled study." Neuropediatrics **39**(03): 146-150.

Dandy, W. E. and K. D. Blackfan (1914). "An experimental, clinical and pathological study: Part 1.—experimental studies." American journal of diseases of children **8**(6): 406-482.

Dewan, M. C., et al. (2018). "Global hydrocephalus epidemiology and incidence: systematic review and meta-analysis." Journal of neurosurgery **130**(4): 1065-1079.

Deyl, J. (1898). "Choked Disk and its sequelae." System of Diseases of the Eye **3**: 592-610.

Dias, S. F., et al. (2020). "Value of computerized shunt infusion study in assessment of pediatric hydrocephalus shunt function—a two center cross-sectional study." Child's Nervous System **36**(1): 59-71.

Ecury-Goossen, G. M., et al. (2015). "State of the art cranial ultrasound imaging in neonates." JoVE (Journal of Visualized Experiments)(96): e52238.

Engelhardt, B. and L. Sorokin (2009). The blood–brain and the blood–cerebrospinal fluid barriers: function and dysfunction. Seminars in immunopathology, Springer.

Erşahin, Y. and D. Arslan (2008). "Complications of endoscopic third ventriculostomy." Child's Nervous System **24**(8): 943-948.

EVANS, W. A. (1942). "An encephalographic ratio for estimating the size of the cerebral ventricles: further experience with serial observations." American journal of diseases of children **64**(5): 820-830.

Evans, W. A. (1942). "An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy." Archives of Neurology & Psychiatry **47**(6): 931-937.

Friede, R. L. (1975). Hydrocephalus—basic concepts and general pathology. Developmental Neuropathology, Springer: 203-214.

Frisén, L. (1982). "Swelling of the optic nerve head: a staging scheme." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **45**(1): 13-18.

Geeraerts, T., et al. (2008). "Use of T2-weighted magnetic resonance imaging of the optic nerve sheath to detect raised intracranial pressure." Critical Care **12**(5): 1-7.

Greitz, D. (1993). "Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography." Acta radiologica. Supplementum **386**: 1-23.

Greitz, D. (2004). "The hydrodynamic hypothesis versus the bulk flow hypothesis." Neurosurgical Review **27**(4): 299-300.

Greitz, D. (2007). "Paradigm shift in hydrocephalus research in legacy of Dandy's pioneering work: rationale for third ventriculostomy in communicating hydrocephalus." Child's Nervous System **23**(5): 487-489.

Grimm, F., et al. (2020a). "Automatic volumetry of cerebrospinal fluid and brain volume in severe paediatric hydrocephalus, implementation and clinical course after intervention." Acta Neurochirurgica **162**: 23-30.

Grimm, F., et al. (2020b). "Planar single plane area determination is a viable substitute for total volumetry of CSF and brain in childhood hydrocephalus." Acta Neurochirurgica **162**(5): 993-1000.

Gupta, N., et al. (2007). "Long-term outcomes in patients with treated childhood hydrocephalus." Journal of Neurosurgery: Pediatrics **106**(5): 334-339.

Gyldensted, C. (1977). "Measurements of the normal ventricular system and hemispheric sulci of 100 adults with computed tomography." Neuroradiology **14**(4): 183-192.

Hampton, L. E., et al. (2013). "Neuropsychological profiles of children with aqueductal stenosis and spina bifida myelomeningocele." Journal of the International Neuropsychological Society **19**(2): 127-136.

Han, M., et al. (2019). "One hundred years of innovation: automatic detection of brain ventricular volume using deep learning in a large-scale multi-institutional study (P5. 6-022)." Neurology **92**(15_supplement): P5. 6-022.

Hansen, H.-C. and K. Helmke (1997). "Validation of the optic nerve sheath response to changing cerebrospinal fluid pressure: ultrasound findings during intrathecal infusion tests." Journal of neurosurgery **87**(1): 34-40.

Hansen, H. and K. Helmke (1996). "The subarachnoid space surrounding the optic nerves. An ultrasound study of the optic nerve sheath." Surgical and Radiologic Anatomy **18**(4): 323-328.

Hayreh, S. S. (1965). "Occlusion of the central retinal vessels." The British journal of ophthalmology **49**(12): 626.

Hayreh, S. S. (2016). "Pathogenesis of optic disc edema in raised intracranial pressure." Progress in Retinal and Eye Research **50**: 108-144.

Heisey, S. R. and T. Adams (1993). "Role of cranial bone mobility in cranial compliance." Neurosurgery **33**(5): 869-877.

Helmke, K. and H. Hansen (1996). "Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension." Pediatric radiology **26**(10): 701-705.

Huckman, M. S., et al. (1975). "The validity of criteria for the evaluation of cerebral atrophy by computed tomography." Radiology **116**(1): 85-92.

Huttner, H. B. e. a. (2018). "S1-Leitlinie Intrakranieller Druck (ICP)." Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Stand: 2018. Abgerufen am: 02.06.2022.

Ibrahim, I., et al. (2008). "Hydrocephalus following bilateral jugular venous thrombosis in a child: case report and review of the literature." Pediatric neurosurgery **44**(1): 68-70.

Iova, A., et al. (2004). "Evaluation of the ventricular system in children using transcranial ultrasound: reference values for routine diagnostics." Ultrasound in medicine & biology **30**(6): 745-751.

Jamous, M., et al. (2003). "Frontal and occipital horn width ratio for the evaluation of small and asymmetrical ventricles." Pediatric neurosurgery **39**(1): 17-21.

Jenkinson, M., et al. (2012). "Fsl." Neuroimage **62**(2): 782-790.

Jones, R., et al. (1990). "Endoscopic third ventriculostomy." Neurosurgery **26**(1): 86-92.

Kabbani, H. and T. S. Raghuvver (2004). "Craniosynostosis." American family physician **69**(12): 2863-2870.

- Kahle, K. T., et al. (2016). "Hydrocephalus in children." The lancet **387**(10020): 788-799.
- Kartal, M. G. and O. Algin (2014). "Evaluation of hydrocephalus and other cerebrospinal fluid disorders with MRI: An update." Insights into imaging **5**(4): 531-541.
- Kerscher, S. R., et al. (2020a). "The relation of optic nerve sheath diameter (ONSD) and intracranial pressure (ICP) in pediatric neurosurgery practice-Part I: Correlations, age-dependency and cut-off values." Child's Nervous System **36**(1): 99-106.
- Kerscher, S. R., et al. (2020b). "The relation of optic nerve sheath diameter (ONSD) and intracranial pressure (ICP) in pediatric neurosurgery practice-Part II: Influence of wakefulness, method of ICP measurement, intra-individual ONSD-ICP correlation and changes after therapy." Child's Nervous System **36**(1): 107-115.
- Kerscher, S. R., et al. (2020c). "Changes of third ventricle diameter (TVD) mirror changes of the entire ventricular system at acute shunt failure and after shunt revision in pediatric hydrocephalus." Childs Nerv Syst **36**(9): 2033-2039.
- Kerscher, S. R., et al. (2020d). "Transtemporal ultrasound (US) assessment of third ventricle diameter (TVD): comparison of US and MRI TVD in pediatric patients." Neuropediatrics **51**(03): 185-191.
- Kerscher, S. R., et al. (2019). "Changes of third ventricle diameter (TVD) mirror changes of the entire ventricular system after initial therapy and during follow-up in pediatric hydrocephalus." European Journal of Paediatric Neurology **23**(4): 571-580.
- Kerscher, S. R., et al. (2024). "Transorbital point-of-care ultrasound versus fundoscopic papilledema to support treatment indication for potentially elevated intracranial pressure in children." Child's Nervous System **40**(3): 655-663.
- Kesler, A., et al. (2009). "Illness perceptions and quality of life amongst women with pseudotumor cerebri." European Journal of Neurology **16**(8): 931-936.
- Killer, H., et al. (2007). "Cerebrospinal fluid dynamics between the intracranial and the subarachnoid space of the optic nerve. Is it always bidirectional?" Brain **130**(2): 514-520.
- Krejza, J., et al. (2007). "Suitability of temporal bone acoustic window: conventional TCD versus transcranial color-coded duplex sonography." Journal of Neuroimaging **17**(4): 311-314.
- Kruggel, F. (2006). "MRI-based volumetry of head compartments: Normative values of healthy adults." Neuroimage **30**(1): 1-11.
- Kulkarni, A. V. (2010). "Quality of life in childhood hydrocephalus: a review." Child's Nervous System **26**(6): 737-743.

- Kulkarni, A. V., et al. (2009). "Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of childhood hydrocephalus." The Journal of pediatrics **155**(2): 254-259. e251.
- Kulkarni, A. V., et al. (2014). "Endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization in infants with hydrocephalus: a retrospective Hydrocephalus Clinical Research Network study." Journal of Neurosurgery: Pediatrics **14**(3): 224-229.
- Lacy, M., et al. (2012). "Parent ratings of executive functioning in children with shunted hydrocephalus." Pediatric neurosurgery **48**(2): 73-79.
- Lacy, M., et al. (2008). "Intellectual functioning in children with early shunted posthemorrhagic hydrocephalus." Pediatric neurosurgery **44**(5): 376-381.
- Lee, H. J., et al. (2017). "Papilledema in children with hydrocephalus: incidence and associated factors." Journal of Neurosurgery: Pediatrics **19**(6): 627-631.
- Lee, L., et al. (2014). "Use of programmable versus nonprogrammable shunts in the management of hydrocephalus secondary to aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a retrospective study with cost-benefit analysis: Clinical article." Journal of Neurosurgery JNS **121**(4): 899-903.
- Legrand, A., et al. (2013). "Estimation of optic nerve sheath diameter on an initial brain computed tomography scan can contribute prognostic information in traumatic brain injury patients." Critical Care **17**(2): 1-7.
- Libicher, M. and J. Tröger (1992). "US measurement of the subarachnoid space in infants: normal values." Radiology **184**(3): 749-751.
- Lindquist, B., et al. (2011). "Very long-term follow-up of cognitive function in adults treated in infancy for hydrocephalus." Child's Nervous System **27**(4): 597-601.
- Lindquist, B., et al. (2008). "Learning, memory and executive functions in children with hydrocephalus." Acta Paediatrica **97**(5): 596-601.
- Lutz, B. R., et al. (2013). "New and improved ways to treat hydrocephalus: Pursuit of a smart shunt." Surg Neurol Int **4**(Suppl 1): S38-50.
- Mandell, J. G., et al. (2015). "Volumetric brain analysis in neurosurgery: Part 2. Brain and CSF volumes discriminate neurocognitive outcomes in hydrocephalus." Journal of Neurosurgery: Pediatrics PED **15**(2): 125-132.
- Mandell, J. G., et al. (2015). "Volumetric brain analysis in neurosurgery: Part 1. Particle filter segmentation of brain and cerebrospinal fluid growth dynamics from MRI and CT images." Journal of Neurosurgery: Pediatrics PED **15**(2): 113-124.
- Marchie, T. T. and C. O. Ayara (2013). "Investigation of infant brain with or without hydrocephalous in our environment using anterior transfontanelle ultrasound scan." Nigerian Journal of Surgery: Official Publication of the Nigerian Surgical Research Society **19**(1): 7.

Mendrik, A. M., et al. (2015). "MRBrainS Challenge: Online Evaluation Framework for Brain Image Segmentation in 3T MRI Scans." Computational Intelligence and Neuroscience **2015**: 813696.

Miller, J., et al. (1971). "A comparison of autoregulation to changes in intracranial and arterial pressure in the same preparation." European Neurology **6**(1-6): 34-38.

Miller, J. D., et al. (1972). "Concepts of cerebral perfusion pressure and vascular compression during intracranial hypertension." Progress in brain research **35**: 411-432.

Mokri, B. (2001). "The Monro–Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion." Neurology **56**(12): 1746-1748.

Moore, D. W., et al. (2012). "A pilot study of quantitative MRI measurements of ventricular volume and cortical atrophy for the differential diagnosis of normal pressure hydrocephalus." Neurology research international **2012**(1): 718150.

Mukaka, M. M. (2012). "A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research." Malawi medical journal **24**(3): 69-71.

Munch, T. N., et al. (2012). "Familial aggregation of congenital hydrocephalus in a nationwide cohort." Brain **135**(8): 2409-2415.

Nag, S., et al. (2009). "Pathology and new players in the pathogenesis of brain edema." Acta Neuropathologica **118**(2): 197-217.

Nazir, S., et al. (2009). "Sensitivity of papilledema as a sign of shunt failure in children." Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus **13**(1): 63-66.

O'CONNELL, J. E. (1943). "The vascular factor in intracranial pressure and the maintenance of the cerebrospinal fluid circulation." Brain **66**(3): 204-228.

O'hayon, B., et al. (1998). "Frontal and occipital horn ratio: a linear estimate of ventricular size for multiple imaging modalities in pediatric hydrocephalus." Pediatric neurosurgery **29**(5): 245-249.

Padayachy, L. C., et al. (2016). "The relationship between transorbital ultrasound measurement of the optic nerve sheath diameter (ONSD) and invasively measured ICP in children." Child's Nervous System **32**(10): 1769-1778.

Passi, N., et al. (2013). "MR imaging of papilledema and visual pathways: effects of increased intracranial pressure and pathophysiologic mechanisms." American journal of Neuroradiology **34**(5): 919-924.

Pedersen, H., et al. (1979). "Measurement of the normal ventricular system and supratentorial subarachnoid space in children with computed tomography." Neuroradiology **17**(5): 231-237.

Persson, E.-K., et al. (2006). "Disabilities in children with hydrocephalus-a population-based study of children aged between four and twelve years." Neuropediatrics **37**(06): 330-336.

Pircher, A., et al. (2017). "Relationship between the optic nerve sheath diameter and lumbar cerebrospinal fluid pressure in patients with normal tension glaucoma." Eye **31**(9): 1365-1372.

Postert, T., et al. (1997). "Insufficient and absent acoustic temporal bone window: Potential and limitations of transcranial contrast-enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography." Ultrasound in medicine & biology **23**(6): 857-862.

Pudenz, R. H. and E. L. Foltz (1991). "Hydrocephalus: Overdrainage by ventricular shunts. A review and recommendations." Surgical Neurology **35**(3): 200-212.

Ragan, D. K., et al. (2015). "The accuracy of linear indices of ventricular volume in pediatric hydrocephalus: technical note." J Neurosurg Pediatr **15**(6): 547-551.

Rebolleda, G., et al. (2017). "Optical Coherence Tomography to Differentiate Papilledema from Pseudopapilledema." Current Neurology and Neuroscience Reports **17**(10): 74.

Reddy, G. K., et al. (2014). "Long-Term Outcomes of Ventriculoperitoneal Shunt Surgery in Patients with Hydrocephalus." World Neurosurgery **81**(2): 404-410.

Rekate, H. L. and D. Kranz (2009). Headaches in patients with shunts. Seminars in pediatric neurology, Elsevier.

Rekate, H. L., et al. (2008). "The importance of the cortical subarachnoid space in understanding hydrocephalus." Journal of Neurosurgery: Pediatrics PED **2**(1): 1-11.

Richards, H. K., et al. (2009). "Efficacy of antibiotic-impregnated shunt catheters in reducing shunt infection: data from the United Kingdom Shunt Registry." Journal of Neurosurgery: Pediatrics **4**(4): 389-393.

Rigi, M., et al. (2015). "Papilledema: epidemiology, etiology, and clinical management." Eye and brain **7**: 47.

Robba, C., et al. (2018). "Optic nerve sheath diameter measured sonographically as non-invasive estimator of intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis." Intensive care medicine **44**: 1284-1294.

Sainz, L. V., et al. (2019). "Cerebro-venous hypertension: a frequent cause of so-called "external hydrocephalus" in infants." Child's Nervous System **35**: 251-256.

Sakka, L., et al. (2011). "Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid." European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases **128**(6): 309-316.

Sarı, E., et al. (2015). "Measures of ventricles and evans' index: from neonate to adolescent." Pediatric neurosurgery **50**(1): 12-17.

Schwartz, T. H., et al. (1999). "Ventricular volume following third ventriculostomy." Journal of neurosurgery **91**(1): 20-25.

Scott, C. J., et al. (2010). "Diagnosis and Grading of Papilledema in Patients With Raised Intracranial Pressure Using Optical Coherence Tomography vs Clinical Expert Assessment Using a Clinical Staging Scale." Archives of Ophthalmology **128**(6): 705-711.

Seidel, G., et al. (1995). "Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography." Journal of Neuroimaging **5**(2): 105-108.

Selhorst, J. B. and Y. Chen (2009). The optic nerve. Seminars in neurology, © Thieme Medical Publishers.

Shahjouei, S., et al. (2018). "Congenital obstruction of foramen of Monro: report of 10 patients and literature review." Child's Nervous System **34**(4): 707-715.

A wide spectrum of etiologies can obstruct foramen of Monro (FOM) and result in hydrocephalus. Congenital occlusion of FOM is a rare entity which may present either in childhood or in adulthood.

Simon, T. D., et al. (2014). "Risk factors for first cerebrospinal fluid shunt infection: findings from a multi-center prospective cohort study." The Journal of pediatrics **164**(6): 1462-1468. e1462.

Sitzer, M. and H. Steinmetz (2018). Neurologie hoch2 Urban & Fischer Verlag Elsevier GmbH.

Smith, A. D. and M. G. Buckley (2012). "Spatial navigational impairments in hydrocephalus." Cognitive processing **13**(1): 329-332.

St. George, E., et al. (2004). "Changes in ventricular volume in hydrocephalic children following successful endoscopic third ventriculostomy." Child's Nervous System **20**(11): 834-838.

Stone, S. S. and B. C. Warf (2014). "Combined endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization as primary treatment for infant hydrocephalus: a prospective North American series." Journal of Neurosurgery: Pediatrics **14**(5): 439-446.

Synek, V. and J. Reuben (1976). "The ventricular-brain ratio using planimetric measurement of EMI scans." The British journal of radiology **49**(579): 233-237.

Toma, A. K., et al. (2011). "Evans' index revisited: the need for an alternative in normal pressure hydrocephalus." Neurosurgery **68**(4): 939-944.

Trobe, J. D. (2011). "Papilledema: the vexing issues." Journal of Neuro-ophthalmology **31**(2): 175-186.

Tso, M. O. M. and S. S. Hayreh (1977). "Optic Disc Edema in Raised Intracranial Pressure: III. A Pathologic Study of Experimental Papilledema." Archives of Ophthalmology **95**(8): 1448-1457.

Vrooman, H. A., et al. (2007). "Multi-spectral brain tissue segmentation using automatically trained k-Nearest-Neighbor classification." Neuroimage **37**(1): 71-81.

Walker, M. L., et al. (1993). "Diagnosis and treatment of the slit ventricle syndrome." Neurosurgery clinics of North America **4**(4): 707-714.

Wall, M. (2010). "Idiopathic Intracranial Hypertension." Neurologic Clinics **28**(3): 593-617.

Wall, M., et al. (2014). "The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial: Clinical Profile at Baseline." JAMA Neurology **71**(6): 693-701.

Warf, B., et al. (2009). "Neurocognitive outcome and ventricular volume in children with myelomeningocele treated for hydrocephalus in Uganda." Journal of Neurosurgery: Pediatrics **4**(6): 564-570.

Warf, B. C. (2005). "Comparison of endoscopic third ventriculostomy alone and combined with choroid plexus cauterization in infants younger than 1 year of age: a prospective study in 550 African children." Journal of Neurosurgery: Pediatrics **103**(6): 475-481.

Warf, B. C. (2011). "Hydrocephalus associated with neural tube defects: characteristics, management, and outcome in sub-Saharan Africa." Child's Nervous System **27**(10): 1589-1594.

Warf, B. C. (2013). "Congenital idiopathic hydrocephalus of infancy: the results of treatment by endoscopic third ventriculostomy with or without choroid plexus cauterization and suggestions for how it works." Child's Nervous System **29**(6): 935-940.

Warf, B. C., et al. (2011). "Management of Dandy-Walker complex-associated infant hydrocephalus by combined endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization." Journal of Neurosurgery: Pediatrics **8**(4): 377-383.

Warf, B. C., et al. (2010). "Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of childhood hydrocephalus in Uganda: report of a scoring system that predicts success." Journal of Neurosurgery: Pediatrics **5**(2): 143-148.

Warf, B. C., et al. (2012). "Long-term outcome for endoscopic third ventriculostomy alone or in combination with choroid plexus cauterization for congenital aqueductal stenosis in African infants." Journal of Neurosurgery: Pediatrics **10**(2): 108-111.

Weinzweig, J., et al. (2008). "Cranial vault expansion in the management of postshunt craniosynostosis and slit ventricle syndrome." Plastic and reconstructive surgery **122**(4): 1171-1180.

Weiss, P. and H. B. Hiscoe (1948). "Experiments on the mechanism of nerve growth." Journal of experimental zoology **107**(3): 315-395.

Windram, J. D., et al. (2011). "The Feed and Sleep method: how to perform a cardiac MRI in the 1st year of life without the need for General Anesthesia." Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance **13**(1): 1-2.

Wirtschafter, J., et al. (1977). "Intraocular axonal swelling produced by partial, immediately retrobulbar ligature of optic nerve." Investigative Ophthalmology & Visual Science **16**(6): 537-541.

Wright, Z., et al. (2016). "Pediatric hydrocephalus: current state of diagnosis and treatment." Pediatrics in review **37**(11): 478-490.

Xu, H., et al. (2013). "Programmable shunt valves for the treatment of hydrocephalus: A systematic review." European Journal of Paediatric Neurology **17**(5): 454-461.

Yepes-Calderon, F., et al. (2018). "Automatically measuring brain ventricular volume within PACS using artificial intelligence." PLOS ONE **13**(3): e0193152.

Yushkevich, P. A., et al. (2006). "User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability." Neuroimage **31**(3): 1116-1128.

Zacchetti, L., et al. (2015). "Accuracy of intracranial pressure monitoring: systematic review and meta-analysis." Critical Care **19**(1): 1-8.

Zemack, G., et al. (2003). "Clinical experience with the use of a shunt with an adjustable valve in children with hydrocephalus." Journal of neurosurgery **98**(3): 471-476.

Zemack, G. and B. Romner (2000). "Seven years of clinical experience with the programmable Codman Hakim valve: a retrospective study of 583 patients." Journal of neurosurgery **92**(6): 941-948.

Zur, D., et al. (2015). "Evidence of Multidomain Mild Cognitive Impairment in Idiopathic Intracranial Hypertension." Journal of Neuro-ophthalmology **35**(1): 26-30.

7. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Die vorliegende Arbeit wurde an der Eberhard Karls Universität Tübingen, Klinik für Neurochirurgie, Sektion Pädiatrische Neurochirurgie, unter der Betreuung von Prof. Dr. Martin U. Schuhmann durchgeführt.

Die wissenschaftliche Fragestellung sowie die Planung des Studiendesigns erfolgten durch Prof. Dr. Martin U. Schuhmann.

Es handelt sich um eine retrospektive klinische Studie mit Auswertung vorhandener Bildgebungsdaten. Die Datenerhebung und -aufbereitung wurde überwiegend von mir durchgeführt. Dr. Susanne Kerscher arbeitete mich in die Durchführung der Messungen der Ventrikelindices ein; die Messungen wurden anschließend eigenständig von mir im Programm Centricity Viewer durchgeführt. Die Messung der ONSD-Daten erfolgte durch Dr. Susanne Kerscher. Weitere Methoden wurden nicht von anderen Personen durchgeführt.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte vollständig durch mich unter fachlicher Beratung durch Prof. Dr. Martin U. Schuhmann sowie Dr. Susanne Kerscher. Für die statistische Analyse wurde die Software SPSS verwendet. Die Datensammlung erfolgte in Microsoft Excel, grafische Darstellungen (Boxplots und Diagramme) wurden ebenfalls mit SPSS erstellt. Bildbearbeitungen wurden mit Microsoft PowerPoint vorgenommen, basierend auf zuvor mit FSLeys generierten Abbildungen; hierbei erfolgte eine Unterstützung bei der Nutzung der Software durch PD Dr. med. Florian Grimm, Oberarzt und Leiter der Neurochirurgischen Ambulanz.

Das Manuskript der Dissertationsschrift wurde von mir selbständig unter Verwendung von Microsoft Word erstellt.

Zur Verbesserung von Rechtschreibung und Sprachstil des Manuskripts wurde das KI-Tool ChatGPT verwendet. Ich versichere, dass ich den Output des KI-Tools sorgfältig geprüft und angepasst habe, bevor entsprechende Textpassagen in die Dissertation übernommen wurden.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel und Quellen verwendet zu haben.

Mainz, den _____

8. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Professor Dr. Martin U. Schumann, der mir mit seiner fachlichen Expertise und seiner geduldigen Unterstützung den Einstieg in die medizinische Forschung ermöglicht hat und mich während der gesamten Arbeit mit wertvollen Ratschlägen begleitet hat. Ebenfalls bedanke ich mich bei Frau Dr. Susanne R. Kerscher, die mich während des gesamten wissenschaftlichen Arbeitens stets unterstützt hat und für mich ein großes Vorbild ist. Ihre fachliche Expertise und ihr Engagement haben mir sehr geholfen, mich weiterzuentwickeln und schwierige Fragestellungen zu meistern.

Mein Dank gilt auch Dr. Florian Grimm, der mir zu jeder Zeit mit seiner freundlichen Art ein guter Ansprechpartner war und mir bei jeglichen Fragestellungen, egal ob zu Details von MRT-Aufnahmen oder den verschiedenen Möglichkeiten der Programmiersprache, mit seinem Wissen und seiner Erfahrung weiterhelfen konnte.

Besonders danke ich meiner Familie – meinen Eltern und meiner Schwester sowie meinen engen Freunden – für ihren stetigen Rückhalt und ihre Unterstützung in allen Lebensfragen. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ein herzlicher Dank gilt meiner Freundin, die viel Verständnis hatte, sich häufig zurückgenommen hat und mir dennoch immer zur Seite stand. Ihre Unterstützung hat mir besonders in intensiven Arbeitsphasen sehr geholfen.