

Aus dem
Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie
Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades**

**Grundlegende Untersuchungen zum Zusammenhang
der Weite des 3. Ventrikels und der Seitenventrikelweite
beim kindlichen Hydrozephalus**

der Medizin

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

**vorgelegt von
Schweizer, Elsa Louise Leonore
2024**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Schuhmann

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Wilke

Tag der Disputation: 23.09.2024

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	11
1. Einleitung.....	12
1.1. Hydrozephalus im Überblick	12
1.1.1. Definition und Klassifikation	12
1.1.2. Epidemiologie.....	15
1.1.3. Historische Entwicklung.....	15
1.1.4. Symptomatik.....	18
1.1.5. CSF-Sekretion und Zirkulation	20
1.2. Diagnose	21
1.2.1. CT-und MRT-Diagnostik bei Kindern mit Hydrozephalus.....	22
1.2.2. Möglichkeiten des Ultraschalls	24
1.3. Therapie des Hydrozephalus	26
1.3.1. Temporäre CSF-Umleitung	27
1.3.2. Dauerhafte CSF-Umleitung.....	28
1.4. Follow-Up bei Kindern mit Hydrozephalus	29
1.5. Motivation und Zielsetzung der Arbeit.....	31
2. Patienten, Material und Methoden.....	32
2.1. Patienten.....	32
2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien	32
2.2. Charakterisierung der Patientengruppen.....	33
2.3. Analyse und Auswertung der MRT/CT-Aufnahmen.....	33
2.4. Statistische Auswertung.....	36
3. Ergebnisse.....	37

3.1.	Veränderungen der Ventrikelbreite nach Ersttherapie.....	37
3.2.	Veränderungen der Ventrikelbreite während des chronischen Krankheitsverlaufes	44
3.3.	Veränderungen der Ventrikelbreite im Rahmen akuter Ereignisse	50
3.3.1.	Akutes Shuntversagen	50
3.3.2.	Shunt-Revision	53
3.4.	Verhältnis von TVD-Messungen der axialen Ebene mit dem 15 Grad angulierten, diagonalen TVD aus der koronaren Ebene.....	57
4.	Diskussion	60
4.1.	Korrelation der Ventrikelbreite bei der Erstdiagnose	63
4.2.	Korrelation der Ventrikelbreite während des chronischen Krankheitsverlaufs	64
4.3.	Korrelation der Ventrikelbreite bei Shunt-Versagen und nach Shunt-Revision	65
4.4.	Korrelation von axial und koronar/diagonal gemessenem TVD	67
4.5.	Weiterführende Untersuchungen	68
4.6.	Grenzen der Ultraschalluntersuchung.....	70
5.	Zusammenfassung	73
6.	Literaturverzeichnis	76
7.	Publikationen, die aus dieser Promotionsarbeit entstanden sind:.....	82
8.	Erklärung zum Eigenanteil	84
9.	Danksagung	85

Abkürzungen

CSF	Zerebrospinalflüssigkeit
IKD	Intrakranieller Druck
PPH	Posthämorrhagischer Hydrozephalus
CT	Computertomographie
MRT	Magnet-Resonanztomographie
ETV	Endoskopische Drittventrikulostomie
US	Ultraschall
ISPN	Internationale Gesellschaft für Pädiatrische Neurochirurgie
TVD	Third Ventricle Diameter
FOHR	Frontooccipital Horn Ratio
EI	Evans-Index
CMI	Cella-Media-Index
VA-Shunt	ventrikulo-atrialer Shunt
VP-Shunt	ventrikulo-peritonealer Shunt
PF	Fossa Posterior

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die erste Zeichnung des menschlichen Ventrikel- systems von Leonardo da Vinci im Jahre 1510 Quelle: Michael Kiefer (2006).....	17
Abbildung 2: Methoden der temporären CSF-Umleitung A. Ventrikel Reservoir B. Externe Ventrikel Drainage. C. Ventrikulosubgalealshunt. D. Lumbalpunktion. Quelle: Flanders et al. (2018).....	27
Abbildung 3: Messungen der Ventrikelweiten in axialen T1-MRT Ebenen. A. Messungen für den CMI; $CMI = A/B$ B. Messungen für den Evans Index (EI) und FOHR Index; $EI = C/E$, $FOHR\ Index = (C + D)/2xE$ C. Axiale TVD Messung, Quelle: Kerscher, Schweizer et al, 2019.....	34
Abbildung 4: 2 Messungen des TVD a Axial T1-MRT des Schädels mit Messung des axialen TVD b Koronal T1-MRT des Schädels zeigt die diagonale Messung des TVD in der koronalen Ebene. Es wird in einem 15 Grad Winkel nach dorsal vom Mesencephalon gemessen, um die übliche ultraschallbasierte Angulationsebene für die TVD-Bestimmung nachzuahmen. Quelle: Kerscher, Schweizer et al, 2020	36
Abbildung 5: Abnahme des FOHR-Index nach initialer Therapie bei unterschiedlichen Ätiologien des pädiatrischen Hydrozephalus. * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$. Blau: vor Therapie, grün: nach Therapie.....	39
Abbildung 6: Abnahme des Evans-Index nach initialer Therapie bei unterschiedlichen Ätiologien des pädiatrischen Hydrozephalus. * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$. Blau: vor Therapie, grün: nach Therapie.....	40
Abbildung 7: Abnahme des Cella-media-Index nach initialer Therapie bei unterschiedlichen Ätiologien des pädiatrischen Hydrozephalus. * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$. Blau: vor Therapie, grün: nach Therapie.	41
Abbildung 8: Abnahme des TVD nach initialer Therapie bei unterschiedlichen Ätiologien des pädiatrischen Hydrozephalus. * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$. Blau: vor Therapie, grün: nach Therapie.....	42
Abbildung 9: Korrelation der relativen Veränderung von Evans und TVD nach Therapie	43
Abbildung 10: Korrelation der relativen Veränderung von FOHR und TVD nach Therapie.....	43

Abbildung 11: Korrelation der relativen Veränderung von CMI und TVD nach Therapie	44
Abbildung 12: Die Korrelation der einzelnen Werte von TVD und Evans-Index in 8 Probanden während der Langzeitentwicklung des pädiatrischen Hydrozephalus.....	45
Abbildung 13: Intraindividuelle Korrelation von TVD und Evans-Index der 8 verschiedenen Probanden während der Langzeitentwicklung des pädiatrischen Hydrozephalus	46
Abbildung 14: Die Korrelation der einzelnen Werte von TVD und FOHR in 8 Probanden während der Langzeitentwicklung des pädiatrischen Hydrozephalus.....	47
Abbildung 15: Intraindividuelle Korrelation von TVD und FOHR der 8 verschiedenen Probanden während der Langzeitentwicklung des pädiatrischen Hydrozephalus.....	48
Abbildung 16: Die Korrelation der einzelnen Werte von TVD und CMI in 8 Probanden während der Langzeitentwicklung des pädiatrischen Hydrozephalus.....	49
Abbildung 17: Intraindividuelle Korrelation von TVD und CMI der 8 verschiedenen Probanden während der Langzeitentwicklung des pädiatrischen Hydrozephalus.....	50
Abbildung 18: Korrelation der relativen Veränderung von TVD und Evans bei Shunt-Versagen	52
Abbildung 19: Korrelation der relativen Veränderung von TVD und FOHR bei Shunt-Versagen	52
Abbildung 20: Korrelation der relativen Veränderung von TVD und CMI bei Shunt-Versagen	53
Abbildung 21: Korrelation der relativen Veränderung von TVD und Evans nach Shunt-Revision	55
Abbildung 22: Korrelation der relativen Veränderung von TVD und FOHR nach Shunt-Revision	56
Abbildung 23: Korrelation der relativen Veränderung von TVD und CMI nach Shunt-Revision	56
Abbildung 24: Korrelation zwischen axialen und koronaren/diagonalen TVD-Messungen.....	58
Abbildung 25: Box Plot axial und coronar/diagonal gemessener TVD-Werte.	58

Abbildung 26: Plot der Bland-Altman-Analyse. Mittlere Differenz zwischen axialen TVD und koronaren TVD von +0.7123 mm. 96.9% sind innerhalb der „limits of agreement“.....	59
Abbildung 27: A Coronare Ebene T1-MRT des Schädels zeigt den preaurikulären Ansatz des Ultraschall-Kopfes (weiße Box) mit der Ultraschallwelle durch den Schädel auf Höhe des Mesencephalon (weiße Linie) B Axiale Ebene T1-MRT des Schädels, M=Mesencephalon *= Zerebrales Aquädukt C Transtemporaler US des Schädels auf Höhe des Mesencephalon, M=Mesencephalon *=Zerebrales Aquädukt D Coronale Ebene T1-MRT des Schädels zeigt die Ultraschallwelle durch den Diencephalon und den dritten Ventrikel (weiße Linie) angesetzt in einem 10-15 Grad Winkel nach oben ausgehend vom Mesencephalon (gestrichelte weiße Linie) E Axiale Ebene T1-MRT des Schädels auf Ebene des Diencephalon, es zeigt bilateral den Thalamus (Sternchen) und den dritten Ventrikel (weißer Pfeil) F Transtemporaler US des Schädels auf Höhe des Diencephalon, angesetzt in einem 10-15 Grad Winkel G Vergrößerung des dritten Ventrikels aus E. Die weiße Linie zeigt die MRT-basierte TVD Messung H Vergrößerung des dritten Ventrikels aus F. Die weiße Linie zeigt die US-basierte TVD-Messung. Quelle: Kerscher et al., 2020	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mittelwert (+/-SD) des TVD und der Seitenventrikel Indizes vor und nach Therapie und Mittelwert der Veränderungen nach der Therapie mit p-Wert in Anbetracht der verschiedenen Ätiologien. Quelle: Kerscher, Schweizer et al, 2019	38
Tabelle 2: Mittelwert (+/- SD) vor- und bei akuter Shunt-Dysfunktion von TVD, Evans Index (EI), FOHR-Index und CMI. Quelle: Kerscher, Schweizer et al, 2020.	51
Tabelle 3: Mittelwert (+/- SD) bei akuter Shunt-Dysfunktion und nach Revision von TVD, Evans Index, FOHR-Index und CMI. Quelle: Kerscher, Schweizer et al, 2020..	54

1. Einleitung

Der pädiatrische Hydrozephalus ist eine häufige Erkrankung, die aus einem Ungleichgewicht zwischen der Produktion und Absorption von Zerebrospinalflüssigkeit (Liquor oder *cerebrospinal fluid* = CSF genannt) oder einer Zirkulations- bzw. Pulsationsstörung von CSF resultiert. Ein Hydrozephalus kann sowohl isoliert als auch mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen zusammen auftreten (Rekate 2008, Rekate 2009, Rekate 2011). Durch das Ungleichgewicht zwischen Absorption und Produktion oder einer CSF Zirkulations- bzw. Pulsationsstörung kann es zu einem erhöhten CSF-Volumen kommen, was zu einer Erweiterung des ventrikulären Systems und damit oft zu einem erhöhten intrakraniellen Druck (*intracranial pressure* = ICP) führt (Rekate 2008, Rekate 2009, Rekate 2011).

1.1. Hydrozephalus im Überblick

Die folgenden Abschnitte geben einen Überblick über das komplexe Krankheitsbild des pädiatrischen Hydrozephalus, einschließlich der Definition, Symptomatik, Epidemiologie, Geschichte, Diagnostik, und Therapie.

1.1.1. Definition und Klassifikation

Die pathologische Zunahme von CSF in den Ventrikeln des Gehirns, welche mit einer Erhöhung des ICP einhergeht, bezeichnet das klinische Krankheitsbild des Hydrozephalus (Flanders et al., 2018). Durch die Akkumulation von CSF beim Hydrozephalus kann es zu Beeinträchtigung des sich entwickelnden Gehirns kommen, z.B. kann ein erhöhter ICP zur Kompression des periventrikulären Gewebes führen was sich in Ischämie, Hypoxie und zerebralen Ödeme manifestieren kann (Flanders et al., 2018). Weiterhin kann es zu Veränderungen in der Zytoarchitektur, der Struktur und des Stoffwechsels des Gehirns kommen, was die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke sowie die Clearance von Amyloiden negativ beeinflusst. Es kommt zu dendritischen und synaptischen Schäden und zum fortschreitenden neuronalen Zelltod. Dies wiederum hat

negative Auswirkungen auf die Motorik, das Verhalten sowie die kognitive und die motorische Entwicklung des Kindes (McAllister 2012).

Die Kategorisierung des neonatalen Hydrozephalus kann erfolgen in angeborenen und erworbenen Hydrozephalus. Die angeborenen, d.h. genetischen Formen des Hydrozephalus sind selten. Die dabei häufigste Form geht auf eine Mutation des Xq28-Gens zurück, welches das L1-Protein kodiert. Die genetischen Formen kommen fast ausschließlich bei männlichen Patienten vor (NIH 2020). Dazu gehören der Hydrozephalus aufgrund einer angeborenen Aquäduktstenose, das MASA-Syndrom (mentale Retardierung, Aphasie, spastische Paraplegie, adduzierte Daumen), die spastische Paraparese Typ 1 und die Corpus-callosum-Agenesie (Okamoto et al., 2004; NIH 2020). Die geschätzte Inzidenz dieser Syndrome liegt bei 1 von 25.000 bis 60.000 Männern, und etwa 25% des isolierten angeborenen Hydrozephalus sind mit der L1-Krankheit assoziiert worden, welche oft mit schweren Entwicklungsverzögerungen einhergeht (Finckh et al., 2000). Des Weiteren sind offene Neuralrohrdefekte, wie die Myelomeningozele, eine häufige Ursache für den angeborenen syndromischen Hydrozephalus (Faria et al., 2013). Die Hydranenzephalie ist eine typische Ursache für den nicht-syndromischen angeborenen Hydrozephalus, der bei etwa 1 von 10.000 Geburten vorkommt, wobei die häufigste Ursache in einem intrauterinen bilateralen Karotisarterienverschluss mit anschließendem Infarkt des gesamten zerebralen Gewebes liegt (Sutton et al., 1980). Der erworbene Hydrozephalus tritt nach einer zunächst ungestörten Entwicklung des Gehirns und der Ventrikel durch sekundäre Einflüsse auf, wie z.B. Infektionen, intraventrikuläre Blutungen, Traumata sowie strukturelle Anomalien, wie z.B. Tumore oder Zysten. Dadurch wird die CSF-Zirkulation und letztlich Rückresorption beeinträchtigt bzw. es kommt zur Obstruktion von Liquorwegen. Die intraventrikuläre Blutung ist die häufigste Ursache des Hydrozephalus in der neonatalen Population, was in einem posthämorrhagischen Hydrozephalus (PPH) mündet. Dieser und andere Formen des Hydrozephalus führen letztlich zu einem erhöhten zerebrovaskulären Widerstand, einer verminderten zerebralen Perfusion und Kompression von Hirnparenchym (Lindner et al., 2003; Vergani et al., 2000). Weitere Ursachen können Anomalien am Ausgang des vierten Ventrikels oder des Foramen Magnum sein, eine angeborene Aquäduktstenose oder ein vorübergehendes Absorptionsproblem (externer HC). Letzterer wird in der Regel erst nach 6 Monaten in

älteren Kindern diagnostiziert und kann sich im Verlauf normalisieren (Flanders et al., 2018; Kendall und Holland 1981).

Eine weitere Einteilung des Hydrozephalus erfolgt über die Existenz oder das Fehlen einer Kommunikation innerhalb der Hirnkammern oder zwischen inneren und äußeren Liquorräumen: kommunizierend und nichtkommunizierend, d.h. obstruktiv. Der Unterschied zwischen den beiden Formen besteht darin, dass die normalen anatomischen Verhältnisse und Durchflussmöglichkeiten für CSF innerhalb des ventrikulären Systems beim kommunizierenden Hydrozephalus erhalten bleibt, während dies beim nichtkommunizierenden Hydrozephalus an einer oder mehreren Stellen nicht der Fall ist (Wright et al., 2016). Der kommunizierende Hydrozephalus beinhaltet keine erkennbare Obstruktion von Flüssigkeit innerhalb des ventrikulären Systems und Subarachnoidalraums, wobei die Flüssigkeitsansammlung in den meisten Fällen auf eine inadäquate Resorption des CSF zurückzuführen ist. Bei Kindern kann dies z.B. postinfektiös, posthämorrhagisch oder auch durch Gefäßmalformationen auftreten. Bei Erwachsenen ist ein charakteristisches Beispiel für einen kommunizierenden Hydrozephalus der Normaldruckhydrozephalus, der mit der klassischen Trias aus Gangstörung, Harninkontinenz und Demenz einhergehen kann. Hierbei ist die frühzeitige und genaue Diagnose entscheidend für das Management, da eine resultierende Demenz gut behandelt werden kann (Algin et al., 2009, Algin et al., 2010a; Algin et al., 2010b).

Der obstruktive Hydrozephalus ist bei jungen Erwachsenen und Kindern die häufigste Form des Hydrozephalus (Kartal und Algin 2014). Beim obstruktiven oder nichtkommunizierenden Hydrozephalus kommt es zur pathologischen Ansammlung von CSF durch Behinderung des normalen anatomischen Flusses innerhalb des ventrikulären Systems, z.B. durch die Aquäduktstenose, die eine Erweiterung des dritten und der Seitenventrikel verursacht (Wright et al., 2016). Dabei ist zu berücksichtigen, dass jede raumfordernde Läsion einer bestimmten Größe, die die Foramina von außen komprimiert, sowie alle ventrikulären Läsionen oder Blutungen zu einem obstruktiven Hydrozephalus führen kann (Kartal und Algin 2014).

1.1.2. Epidemiologie

Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse von Dewan et al. (2018) zur globalen Epidemiologie des Hydrozephalus konnte anhand von 78 eingeschlossenen Studien aufzeigen, dass die Inzidenz des angeborenen Hydrozephalus in Afrika und in Lateinamerika am höchsten war (145 bzw. 316 pro 100.000 Geburten) und in den Vereinigten Staaten und Kanada am niedrigsten (68 pro 100.000 Geburten) (Dewan et al., 2018). Dabei war die Inzidenz in Ländern mit niedrigerem und mittlerem Einkommen höher (123 pro 100.000 Geburten) als in Ländern mit hohem Einkommen (79 pro 100.000 Geburten). Männliche Kinder waren häufiger von einem Hydrozephalus betroffen als weibliche Kinder (Dewan et al., 2018).

Dewan und Kollegen schätzen die weltweite Inzidenz des pädiatrischen Hydrozephalus auf etwa 400.000 Fälle pro Jahr. Die größte Krankheitslast wurde für die Länder Afrikas, Lateinamerikas und Südostasiens ausgemacht, auf die drei Viertel des Gesamtvolumens der neuen Fälle entfallen. Als Gründe für das hohe Fallvolumen in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen wurden eine anhaltend hohe Geburtenrate, ein größerer Anteil von Patienten mit postinfektiöser Ätiologie sowie eine höhere Inzidenz von Neuralrohrdefekten genannt (Dewan et al., 2018).

Eine weitere Übersichtsarbeit mit Metaanalyse anhand von 52 Studien zur altersspezifischen globalen Prävalenz des Hydrozephalus von Isaacs et al. (2018) zeigte eine mittlere Gesamtprävalenz des Hydrozephalus von 85/100.000, wobei die Prävalenz bei Kindern 88/100.000, bei Erwachsenen 11/100.000 und bei älteren Menschen 175/100.000 betrug (Isaacs et al., 2018). Weiterhin wurde in Ländern mit hohem Einkommen eine deutlich geringere jährliche Inzidenz festgestellt, wobei der Status der Folat-Supplementierung in der Schwangerschaft nicht mit der Inzidenz verbunden werden konnte (Isaacs et al., 2018).

1.1.3. Historische Entwicklung

Hinweise auf vergrößerte Schädel finden sich bereits in antiken ägyptischen Texten aus dem Jahr 2.500 v. Chr. Die erste Beschreibung des Krankheitsbildes, erfolgte durch Hippokrates im 4. Jahrhundert v. Chr. Er beschrieb einen Symptomenkomplex aus

Kopfschmerzen, Erbrechen, Sehstörungen und Doppelbildern. Von Hippokrates stammt zudem der Begriff Hydrocephalus (vom griechischen: hydro- *ὕδρο-* ‚Wasser-‘ und kephalē *κεφαλή* ‚Kopf‘). Der Begriff ist noch heute gebräuchlich und gut passend, jedoch erklärte Hippokrates die Flüssigkeitsansammlung pathogenetisch durch eine Verflüssigung des Gehirns im Rahmen von Krampfanfällen. Hippokrates ging wohl von einer extrazerebralen Flüssigkeitsansammlung aus und schlug, auf diesen Annahmen basierend, eine Dekompression-Trepanation zur Behandlung des Hydrozephalus vor. Das erste anatomische Verständnis verdanken wir Galen, der im 2. Jahrhundert n. Chr. die erste Beschreibung des Ventrikelsystems, basierend auf der Vorlage tierischer Gehirne, lieferte. Er stellte fest, dass die verschiedenen Hirnventrikel miteinander kommunizieren (Walker AE, 1967). In den nächsten Jahrhunderten wurden neue Erkenntnisse über das komplexe Krankheitsbild hauptsächlich von arabischen und persischen Ärzten geprägt. Aus dieser Zeit stammen auch die ersten Beschreibungen operativer Therapieversuche. Abul-Qasim Al-Zahrawi, auch bekannt als Abulcasis, war der Erste, der in seinen ausführlichen Aufzeichnungen Einzelheiten zu Instrumenten der Dekompressionstrepanation zur operativen Therapie des Hydrozephalus gab (Turgut M, 2009). Leonardo da Vinci zeichnete im Jahre 1510 erstmals das menschliche Ventrikelsystem (Abb. 1).

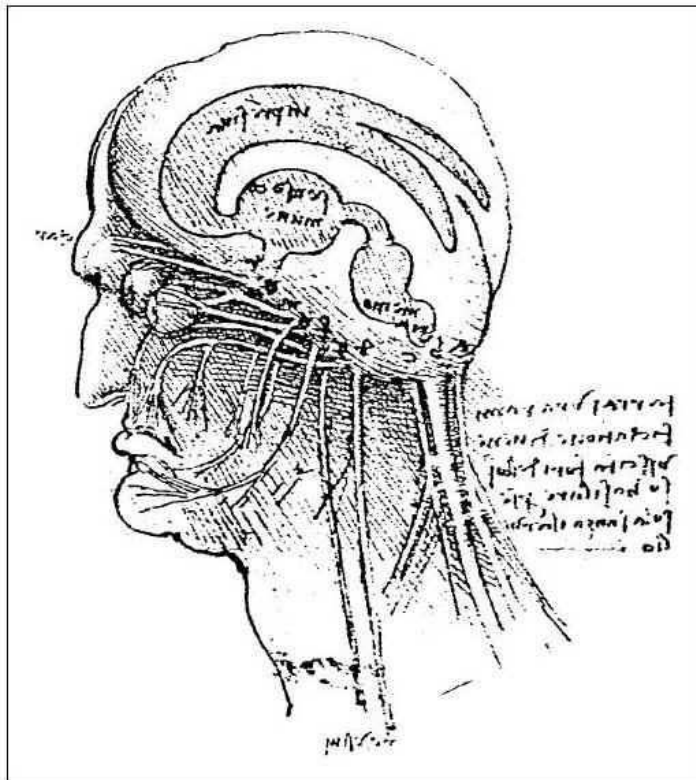


Abbildung 1: Die erste Zeichnung des menschlichen Ventrikelsystems von Leonardo da Vinci im Jahre 1510
 Quelle: Michael Kiefer (2006)

Jakobus Sylvius baute auf den anatomischen Kenntnissen da Vincis auf und beschrieb erstmals den Aquaeductus mesencephali, der die Verbindungsstelle zwischen dem dritten und vierten Hirnventrikel darstellt. Ein weiterer Durchbruch gelang Andreas Vesalius (1514-1564), der 1551 eine Obduktion eines zweijährigen Kindes durchführte, das an den Folgen eines Hydrocephalus verstorben war. Er beschrieb nicht nur eine intrakranielle, sondern auch intrazerebrale Flüssigkeitsansammlung. Giovanni Fantoni kam erstmals der Physiologie des Ventrikelsystems näher. Im Jahr 1738 postulierte er, dass in den Pacchionischen Granulationen der Liquor resorbiert wird und nicht, wie bis dato angenommen, produziert wird. Albrecht von Haller (1708-1777) formulierte erstmals die Theorie der Liquorzirkulation, nachdem die Foramina Luschkae und Monro entdeckt wurden. Francois Magendie (1783-1855) erkannte den Abfluss des Liquors aus dem vierten Ventrikel durch das nach ihm benannte Foramen Magendii, die Apertura mediana ventriculi quarti. Zudem lieferte er die erste Beschreibung einer Blockade der Liquorzirkulation, also einer obstruktiven Ursache für einen Hydrozephalus.

Durch Dandy und Blackfan erlangte man 1913 weitere Kenntnisse zur Pathophysiologie des Hydrocephalus. Am Tiermodell unterbrachen sie mit Baumwollfäden die Liquorzirkulation an unterschiedlichen Orten. Aus diesen Experimenten sind die heute noch klinisch geläufigen Bezeichnungen des Hydrocephalus occlusus und communicans hervorgegangen.

Erst seit Anatomie und Pathophysiologie des Hydrozephalus, sowie Produktion und Absorption der Cerebrospinalflüssigkeit verstanden wurden, konnten effektive operative Techniken entwickelt werden. Die vor allem bis zum 19. Jahrhundert weit verbreiteten, konservativen Behandlungsansätze, wie zum Beispiel die medikamentöse Therapie mittels Diuretika, erwiesen sich als erfolglos oder nur als vorübergehende oder adjuvante Therapie zur Unterstützung chirurgischer Eingriffe. Als historisches Ereignis wird die erste dokumentierte Ventrikelpunktion durch Claude-Nicolas Le Cat am 23.10.1744 betrachtet. Er entwickelte die Methode zur ersten externen Drainage weiter. Diese Therapie konnte allerdings erst nach Entwicklung der Asepsis (Ignaz Semmelweis 1847) und der Vollnarkose (William Thomas Green Morton 1846) erfolgreicher werden. Ein Durchbruch in der Therapie wurde in den späten 50er-Jahren durch die Einführung der modernen Hydrocephalus-Shunts erzielt. Eine Alternative zum Shunt stellen, bei bestimmten Formen des okklusiven Hydrocephalus, endoskopische Verfahren dar. Eine Voraussetzung war die Entwicklung moderner Endoskope 1959 durch Harold Hopkins. Trotz verbesserter Ergebnisse bleibt die Behandlung des Hydrozephalus problematisch, wie die noch immer hohe Komplikationsrate der endoskopischen Verfahren und Shunt-Systeme zeigt.

1.1.4. Symptomatik

Die klinischen Anzeichen des Hydrozephalus entwickeln sich bei Früh- oder normalen Neugeborenen sekundär zu einem erhöhten ICP mit einer sich wölbenden Fontanelle, gespreizten Suturen, prominenten Venen der Kopfhaut, Reizbarkeit, Lethargie, ungenügender Nahrungsaufnahme, häufigem Erbrechen, schrillum Schreien und Krampfanfällen (Flanders et al., 2018). Der zunehmende ICP wirkt auf den flexiblen Schädel der Neonaten und drängt die Schädelknochen entlang der Suturen auseinander, was in einer Makrozephalie resultiert kann. Im kritischen Stadium kann es zu den

Symptomen Hypertonie, Bradykardie und Atemstörungen kommen, was mit dem sehr starken Anstieg des ICP korreliert (Wright et al., 2016). Ältere Kinder können Kopfschmerzen und visuelle Erscheinungen verbalisieren. Das Papillenödem ist ein wichtiges Zeichen des chronisch erhöhten ICP bei Kindern jeden Alters, wobei das Fehlen eines Papillenödems kein zuverlässiger Indikator für das Fehlen einer ICP-Erhöhung ist, da das Auftreten eines Papillenödems ausbleiben oder verzögert sein kann (Wright et al., 2016). Generell variiert die Symptomatik je nach Alter des Kindes, der Ursache des Hydrozephalus und ob das Kind mittels Shuntanlage behandelt wurde (Wright et al., 2016).

Neugeborene

Eine Erhöhung des Kopfumfanges ist bei Neonaten oft der einzige Anhaltspunkt eines Hydrozephalus, oft verbunden mit Vorwölbung der Fontanelle und Spreizung der Suturen. Lethargie und Reizbarkeit können ebenso in diesem Alter vorhanden sein. Diese Symptome sind offensichtlicher, wenn die Kinder älter sind und längere Wachperioden haben (Wright et al., 2016). Auch Bradykardien und Störungen des Atemantriebs bis hin zur Apnoe sind mögliche Zeichen eines Hydrocephalus.

Säuglinge

Die Bedeutung von Apnoen und Bradykardien nach der neonatalen Periode verringert sich, allerdings bleiben Kopfumfang und Makrozephalie wichtige Merkmale eines potenziellen Hydrozephalus. Bei Säuglingen sind Veränderungen im Verhalten und Bewusstseinsniveau leichter zu bewerten, wobei Lethargie und Reizbarkeit hier an Bedeutung in der Diagnosestellung zunehmen. Zudem sind Erbrechen und Gewichtsverlust klinische Anzeichen eines Hydrozephalus in dieser Altersgruppe (Wright et al., 2016).

Kleinkinder und Ältere Kinder

Durch die Schließung der Fontanellen und einem erhöhten Gehirnvolumen kann es zu einer erhöhten Frequenz von akuten Symptomen beim Neuauftreten eines nicht diagnostizierten Hydrozephalus kommen, sowie zu einer Shunt Dysfunktion bei bereits therapiertem Hydrozephalus führen (Wright et al., 2016). Die Patienten können Symptome wie Kopfschmerzen kommunizieren; weiterhin sind Anzeichen von Lethargie und Reizbarkeit möglich (Wright et al., 2016). Es kann zu fokalen neurologischen

Defiziten kommen, einschließlich der bilateralen Lähmung des sechsten Hirnnervs, welches sich als Unfähigkeit manifestiert, die Augen nach außen zu drehen. Die beiden häufigsten Präsentationen sind das Parinaud Syndrom und Krampfanfälle (Wright et al., 2016). Das Parinaud Syndrom ist gekennzeichnet durch Blicklähmung nach oben, zusätzlich kommt es zu fehlender Konvergenzreaktion der Augen (Sonnenuntergangssphänomen), zum Nystagmus und zur Mydriasis bei fehlendem Pupillenreflex. Ein fortgeschrittenes Zeichen eines Hydrozephalus können Krampfanfälle sein, wobei meist andere Ursachen die Epilepsie verantworten, der Hydrozephalus nur das Auftreten triggert (Wright et al., 2016).

1.1.5. CSF-Sekretion und Zirkulation

Das Liquorsystem wird definiert durch die äußeren und inneren Liquorräume, wobei die inneren Räume sich auf zwei seitliche Ventrikel sowie einen dritten und einen vierten Ventrikel aufteilen (Vgl. Brinker et al., 2014). CSF wird u.a. in den Plexus choroidei produziert, welche in den Seitenventrikeln lokalisiert sind, wobei ca. 20-30% vom Ependym des Ventrikelsystems produziert bzw. darüber abgegeben werden. Aus den Seitenventrikeln wird CSF über die Foramina Monroi in den dritten Ventrikel und über den Äquadukt in den vierten Ventrikel geleitet, wobei hier die inneren Liquorräume mit den äußeren über die Foramina Luschkae und Magendi verbunden sind (Brinker et al., 2014). Der Raum zwischen Arachnoidea und Pia mater, der Subarachnoidalraum, stellt die äußeren Liquorräume dar, welche das Gehirn als Schutz umgeben und in mehrere Zisternen unterteilt, sowie mit den Liquorräumen des Spinalkanals verbunden sind. Die Produktion von CSF bei Erwachsenen wird auf ca. 500 ml pro Tag geschätzt wird. Als Rückresorptionsort werden seit jeher die Pacchioni-Granulationen im Bereich der äußeren Liquorräume postuliert (Brinker et al., 2014). Weiterhin erfolgt die Resorption von peripherem CSF über den Spinalkanal entlang der Spinalnerven, entlang von Hirnnerven und über das Lymphsystem (Vgl. Brinker et al., 2014). Das gesamte CSF-Volumen bei Kindern beträgt ca. 60–100 ml und bei Neugeborenen etwa 50 ml. Die Absorptionsrate wird im Bereich von ca. 0,35 ml/min angenommen, was gewisse Schwankungen aufgrund physiologischer Aktivitäten beinhaltet (Krishnan et al., 2019). Die Produktion und Absorption von CSF erfolgen kontinuierlich, wobei ein

empfindliches Gleichgewicht zwischen Produktion und Absorption besteht (Flanders et al., 2018).

1.2. Diagnose

Die pränatale Diagnose des Hydrozephalus wird bei Neugeborenen und Kleinkindern meist mit einer (routinemäßigen) Sonographie gestellt (MSD-Manual 2014). Postnatal wird durch Vorsorgeuntersuchungen die Diagnose durch eine Vergrößerung des Kopfumfanges vermutet, wobei ebenfalls eine vorgewölbte Fontanelle und gespreizte Suturen auftreten können. Kinder, bei denen ein Hydrozephalus vermutet wird und die keine offene anteriore Fontanelle haben, sollten mittels Magnet-Resonanztomographie (MRT) oder Sonographie, nur ausnahmsweise mittels Computertomographie (CT) untersucht werden (MSD-Manual 2014).

Zur Diagnose des Hydrozephalus werden häufig bildgebende Verfahren eingesetzt, jedoch sollte der Nutzen einer regelmäßigen Messung des Kopfumfanges zum langfristigen Management des Hydrozephalus nicht außer Acht gelassen werden (Wright et al., 2016). Der gemessene okzipito-frontale Kopfumfang kann auf geeigneten altersgerechten Wachstumskurven dargestellt werden, wobei spezifische Wachstumsdiagramme für frühreife Neugeborenen verwendet werden (Wright et al., 2016). Abweichungen von Perzentilen, ein Kopfwachstum von mehr als 1,25 cm pro Woche, sowie ein Kopfumfang, der in einem Missverhältnis zum Gewicht oder zur Körpergröße des Patienten steht, geben Anlass für weitere Untersuchungen (Wright et al., 2016). Da sich jedoch die Rate des Kopfwachstums mit der Zeit erheblich verlangsamt, kann der Kopfumfang nicht als alleiniges Diagnosemerkmal des Hydrozephalus herangezogen werden, sondern es müssen andere Ursachen für einen vergrößerten Kopfumfang in Betracht gezogen werden. Bei normalen neurologischen Untersuchungsergebnissen und Entwicklung des Kindes, sowie fehlender Familienanamnese von neurologischen Störungen, kann ein vergrößerter Kopfumfang auf familiäre Ursachen zurückzuführen sein, welche ebenfalls durch spezielle Wachstumskurven basierend auf dem elterlichem Kopfumfang festgestellt werden können (Wright et al., 2016). Ist der Kopfumfang aufgrund dieser Kurve normal und liegen keine klinischen Befunde vor, wird ein bildgebendes Verfahren als nicht indiziert

angesehen. Nach der Fusion der Suturen mit fortschreitendem Alter des Kindes ist es weniger wahrscheinlich, dass sich der Kopfumfang mit eventuell neu entwickelnden hydrozephalen Bedingungen ändert, demzufolge sollten bei älteren Patienten eine gesamtklinische Bewertung sowie bildgebende Befunde berücksichtigt werden (Wright et al., 2016).

1.2.1. CT-und MRT-Diagnostik bei Kindern mit Hydrozephalus

Für die Diagnose des Hydrozephalus und seinen Komplikationen sowie zur chirurgischen Planung werden sowohl MRT als auch die CT eingesetzt (Wright et al., 2016).

Für die pränatale Diagnose des Hydrozephalus kann neben der routinemäßigen Ultraschall Diagnostik auch in bestimmten Situationen die intrauterine MRT eingesetzt werden. Hier ist in der fetalen Bildgebung - nicht anders als in der Sonographie - die Ventrikelweite die relevanteste Messung (Flanders et al., 2018). Ein Durchmesser von weniger als 10 mm gilt als normal, Weiten von 10-15mm werden als leichte bis mittelschwere Ventrikulomegalie bezeichnet. In diesen Fällen entwickelt sich in 14% der Patienten ein Hydrozephalus, 57% bleiben stabil und in 29% der Fälle kommt es zu einer spontanen Rückbildung (Kelly et al., 2001). Bei einer Weite von mehr als 15 mm wird von schwerer Ventrikulomegalie gesprochen (Garel 2005).

Für die Beurteilung des pädiatrischen Hydrozephalus ist die von Röntgenstrahlung unabhängige MRT die Methode der Wahl, die u.a. zur Bestimmung der ventrikulären Größe, zur Identifizierung von zugrundeliegenden Ursachen des Hydrozephalus und zur Bewertung von krankheitswertigen Veränderungen des Gehirns und seiner umgebenden Strukturen verwendet wird (Krishnan et al., 2019). Dabei sind zusätzliche Merkmale zur Bewertung des Hydrozephalus in Betracht zu ziehen, z.B. das Vorhandensein oder Fehlen eines periventrikulären interstitiellen Ödems oder Veränderungen im Corpus callosum (Dincer und Ozek 2011).

Die MRT liefert im Gegensatz zur CT größere anatomische Details und kann besser zur Diagnose zugrundeliegender Ursachen des Hydrozephalus herangezogen werden, z.B. durch Tumore oder andere Pathologien (Wright et al., 2016). Ein weiterer und wichtiger Vorteil der MRT liegt darin, dass keine ionisierende Strahlung verwendet wird. In der

pädiatrischen Praxis werden zunehmend verkürzte Protokolle zur Durchführung von MRTs verwendet, die oft eine sedierungsfreie Untersuchung der Patienten ermöglichen. Die Scan-Dauer für die verkürzte MRT liegt in der Regel bei unter 5 min, was mit der CT-Bildgebung vergleichbar ist (Wright et al., 2016).

Die MRT erfordert bei Kindern oft eine Sedierung, um eine zufriedenstellende bewegungsfreie Bildaufnahme zu gewährleisten (Uffman et al., 2017). Die akuten Nebenwirkungen jeglicher Art von Anästhesie umfassen Atemdepression, Atemwegsverengungen, Broncho- oder Laryngospasmus, Aspirationspneumonien, Arrhythmien, Hypotonie, sowie unerwünschte Reaktionen auf eines der verwendeten Medikamente wie Anaphylaxie, Hyperthermie, Übelkeit und Erbrechen (Kannikeswaran et al., 2009; Sanborn et al., 2005). Darüber hinaus wurden Angstzustände vor der Sedierungsprozedur und eine belastende Inhalationsinduktion mit dem Auftreten von post-prozeduralen Verhaltensstörungen, wie Angstzuständen, nächtlichem Weinen, Enuresis, Trennungsängsten und Wutanfällen in Verbindung gebracht, die tage- oder wochenlang über das Anästhesieereignis hinaus andauern können (Hilly et al., 2015; Kain et al., 1999; Kain et al., 2004). Bei Kindern unter 3 Jahren, die wiederholt einer Vollnarkose ausgesetzt werden, z.B. bei komplexen oder chronischen Erkrankungen, kann es zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen kommen (Efron et al., 2017; Sprung et al., 2012). Für die USA wird ein Anstieg der Kinderpopulation um ca. 1,4 Millionen in den nächsten Jahren geschätzt, was vermutlich mit einem vermehrten Einsatz von Anästhesien für MRTs in pädiatrischen Patienten einhergehen wird (Uffman et al., 2017). Demzufolge wird zunehmend die routinemäßige Nutzung von Sedierungen für Kinder, insbesondere für jene mit komplexen Komorbiditäten, von Kinderärzten, Radiologen und Anästhesisten neu überdacht (Cravero and Callahan, 2017; Efron et al., 2017; Sprung et al., 2012; Masaracchia et al., 2017; Hu. et al., 2017)

Die CT wird ebenfalls häufig zur Beurteilung des Hydrozephalus herangezogen, da es sich hierbei um eine schnelle und zuverlässige Methode handelt, die besonders in der Notfallversorgung indiziert ist (Patel et al., 2017). Aufgrund der kurzen Dauer der Untersuchung müssen Kinder oft nicht sediert werden. Jedoch besteht ein erheblicher Nachteil in der wiederholten Anwendung bei pädiatrischen Patienten im Potential für negative langfristige Auswirkungen ionisierender Strahlung (Krishnan et al., 2019).

Kinder mit Hydrozephalus benötigen oft eine langfristige Nachbeobachtung und wiederholte Untersuchungen zur Bewertung der Shunt-Funktion, somit können sich trotz der Entwicklung von niedrigdosierten CT-Protokollen zur Reduktion der Dosisakkumulation repetitive Untersuchungen und die damit verbundenen wiederholten Expositionen schädlich auf das sich entwickelnde Gehirn auswirken und ein erhöhtes onkologisches Risiko im Laufe des Lebens bergen (Krishnan et al., 2019). Ein weiterer Nachteil der CT-Untersuchung ist u.U. die im Vergleich zur MRT reduzierte anatomische Auflösung, die für die Planung neurochirurgischer Interventionen wie z.B. für die Endoskopische Drittventrikulostomie (ETV), nötig sind (Krishnan et al., 2019).

1.2.2. Möglichkeiten des Ultraschalls

Der Ultraschall (US) wird in den ersten Lebensmonaten des Kindes häufig zur Beurteilung des Gehirns und der Ventrikel eingesetzt, wenn die vordere Fontanelle noch offen ist. Oft wird US als primärer Screening-Test am Krankenbett zur Evaluation von intraventrikulären Blutungen sowie eines Hydrozephalus herangezogen (Krishnan et al., 2019). Hierbei ist eine gute Beurteilung der Ventrikelweite möglich, Details im Zusammenhang mit dem angrenzenden Parenchym und dem dritten und vierten Ventrikel sind jedoch schwierig bis gar nicht zu visualisieren. Weiterhin sind die Ergebnisse dieser Untersuchung stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Daher wird US weniger als einziger diagnostischer Test zur Bewertung des Hydrozephalus verwendet, sondern als Screening oder Überwachungsmethode vor oder während der Behandlung (Krishnan et al., 2019).

Die US-Untersuchung hat den größten Nutzen innerhalb der ersten 12 bis 18 Monate nach der Geburt, wenn die vordere Fontanelle noch offen ist (Wright et al., 2016). Des Weiteren kann US bei der Unterscheidung eines Hydrozephalus und gutartiger extra-axialer Flüssigkeitsansammlungen, auch bezeichnet als gutartiger externer Hydrozephalus, hilfreich sein. Letzterer tritt in der Regel ebenfalls mit einer Makrozephalie in Erscheinung und ist durch Flüssigkeit in den subarachnoiden Räumen gekennzeichnet. Diese, meist in der Säuglingszeit auftretende Erkrankung, ist in der Regel selbstlimitierend und geht nicht mit neurologischen Defiziten oder verzögerter Entwicklung des Kindes einher (Wright et al., 2016).

In der Literatur wurden verschiedene Methoden zur Standardisierung postnataler Ventrikelgrößenmessungen mittels US beschrieben: Levene definierte den ventrikulären Index als der Abstand von der Wand des seitlichen Ventrikels zur Falx cerebri (Levene 1981). Davies et al. stellten Referenzgrößen zur Einschätzung des Ventrikelsystems bei Neugeborenen vor. In der Studie wurden die Seitenventrikel, der dritte und vierte Ventrikel per Ultraschall gemessen und Referenzbereiche aufgestellt (Davies et al., 2000).

Eine schnelle und strahlungsfreie Methode zur Visualisierung der Ventrikel nach dem Verschluss der vorderen Fontanelle ist die US-basierte Evaluation des dritten Ventrikels über das transtemporale Knochenfenster. Diese Methode wurde als zuverlässige Alternative zur Messung des Durchmessers des dritten Ventrikels in erwachsenen Patienten beschrieben (Seidel et al, 1995). Jedoch wird die Ultraschallmessung durch die Dicke des temporalen Knochens und der damit verbundenen Durchlässigkeit für Ultraschallwellen begrenzt. Bei erwachsenen Patienten wurde bei ca. 10-20% ein uni- oder bilaterales Fehlen des Knochenfensters aufgezeigt (Postert et al., 1997; Kreiza et al., 2007). In der klinischen Anwendung kommt diese Methode hauptsächlich zur Beurteilung von Hirnstrukturen und Ventrikeln bei erwachsenen Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen zum Tragen (Berg et al., 2000; Kahle et al., 2016; Wollenweber et al., 2011), aber auch zur Untersuchung der Ventrikelweite bei Hydrozephalus-Erkrankungen in erwachsenen Patienten (Becker et al., 1994; Seidel et al., 1995).

Auch bei Kindern wurde diese Methode evaluiert. So führten Iova et al. (2004) Untersuchungen mittels transkranieller Sonographie zur Größe des ventrikulären Systems und zur Untersuchung des Gehirnparenchyms in einer großen Kohorte von 1693 gesunden Kindern verschiedenen Alters durch (Iova et al., 2004). Davon mussten 157 (9.3%) der Kinder wegen unzureichender temporaler Knochenfenster ausgeschlossen werden, welche meist älter als 5 Jahre waren. Bei Kindern unter 5 Jahren wiesen fast alle für die Untersuchung ausreichende Knochenfenster auf (Iova et al., 2004). Im Durchschnitt wurde eine mittlere Weite des dritten Ventrikels von $1,4 \pm 0,8$ mm beobachtet. Jedoch war die Weite des dritten Ventrikels in der Gruppe der 0-3-Jährigen signifikant größer im Vergleich zu allen anderen Altersgruppen. Bei 25 Kindern wurde eine Inter-Rater-Testung mit zwei Untersuchern durchgeführt, wobei es keinen

signifikanten Unterschied zwischen den beiden Messungen in einem der gemessenen Teile des ventrikulären Systems gab (Iova et al., 2004).

Damit hat die US-Messung des dritten Ventrikels außer bei Säuglingen auch bei älteren Kindern das Potential, eine zuverlässige und strahlungsfreie Methode zur Beurteilung des ventrikulären Systems bei Kindern mit Hydrozephalus darzustellen, da letztlich nur dieser regelhaft sonographisch darstellbar ist. Jedoch ist die Voraussetzung für einen verlässlichen Einsatz der Weite des dritten Ventrikels als diagnostischer Parameter bei Hydrozephalus-Patienten, dass Veränderungen des Durchmessers des dritten Ventrikels mit den Veränderungen des gesamten ventrikulären Systems korrelieren und damit die Gesamtsituation des ventrikulären Systems adäquat und korrekt dargestellt werden kann. Im Falle, dass US und MRT/CT-Messungen der Weite des dritten Ventrikels eng korrelieren, könnte die US-basierte Bestimmung der Weite des dritten Ventrikels zur Diagnose und Nachbeobachtung des pädiatrischen Hydrozephalus dienen und damit teilweise Ersatz für die gegenwärtigen routinemäßig eingesetzten bildgebenden Verfahren wie MRT oder CT werden. Dies wäre ein entscheidender Vorteil in der klinischen Versorgung angesichts der o.g. Nachteile der MRT- und CT-Diagnostik.

1.3. Therapie des Hydrozephalus

Die grundlegende Behandlungsstrategie des pädiatrischen Hydrozephalus ist es, die erhöhte Ansammlung von CSF und den erhöhten ICP auf Normalwerte zu reduzieren (Flanders et al., 2018).

Studien bei Frühgeborenen mit früher oder späterer Intervention konnten aufzeigen, dass diejenigen Säuglinge, die eine frühzeitige Intervention erhielten, ein besseres klinisches Outcome hatten als diejenigen mit späterer Intervention. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine frühzeitige Intervention die potenziellen Risiken zu überwiegen scheint (Leijser et al., 2018).

Aufgrund der Komplexität des neonatalen und pädiatrischen Hydrozephalus und der hohen individuellen Heterogenität gibt es bis dato keinen Konsens über einen allgemeingültigen Behandlungsalgorithmus (Flanders et al., 2018).

1.3.1. Temporäre CSF-Umleitung

Für die temporäre CSF-Umleitung steht eine Reihe von Methoden zur Verfügung, welche besonders bei posthämorrhagischem Hydrocephalus eingesetzt werden: Ventrikelreservoir, externe Ventrikeldrainage, Ventrikulosubgalealshunt und Lumbalpunktionen (Abbildung 2).

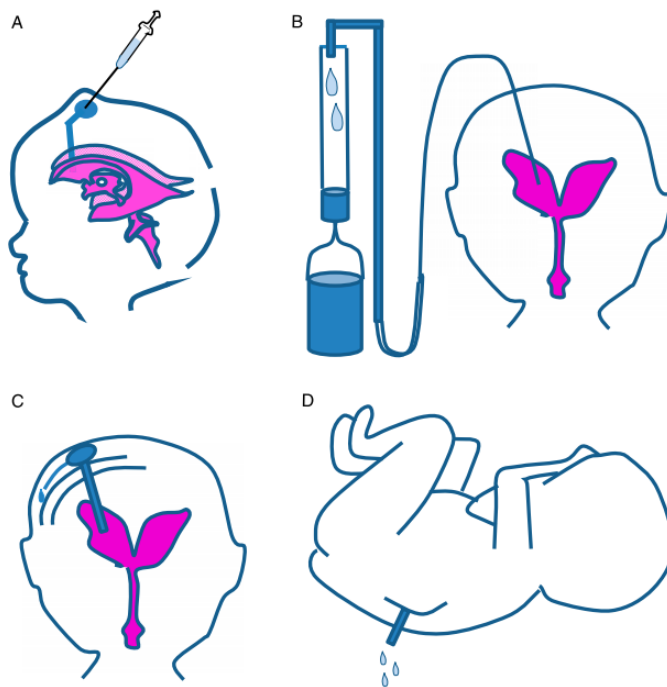


Abbildung 2: Methoden der temporären CSF-Umleitung

A. Ventrikel Reservoir B. Externe Ventrikel Drainage. C. Ventrikulosubgalealshunt. D. Lumbalpunktion.

Quelle: Flanders et al. (2018)

Eine externe Ventrikeldrainage ist besonders hilfreich bei der Ausleitung von CSF im akuten Stadium einer Meningitis, da ein serielles CSF-Sampling für Bakterienkulturen nötig ist. Im Gegensatz dazu konnte beim posthämorrhagischen Hydrozephalus mit einem Ventrikelreservoir eine geringere Morbidität und Mortalität im Vergleich zur externen Ventrikeldrainage gezeigt werden, sowie ein geringeres Infektionsrisiko trotz wiederholter Aspirationen von CSF (Benzel et al., 1993; Brouwer et al., 2007; Hudgins et al., 1998; Kormanik et al., 2010). Die ventrikulosubgalealen Shunts sind eine vorübergehende Lösung, insbesondere für den Posthämorrhagischen Hydrozephalus und können den Bedarf an permanenter CSF-Umleitung verringern, sowie die Notwendigkeit

einer täglichen CSF-Aspiration (Lam und Heilman 2009; Limbrick et al., 2010). Bei den ventrikulosubgalealen Shunts wird CSF von den Ventrikeln in den subgalealen Raum geleitet werden, also in den Raum zwischen der Galea aponeurotica und dem Periost der Schädelkalotte. Die Lumbalpunktionen sind eine wirksame, sofortige Behandlung für einen erhöhten ICP, vermeiden jedoch nicht die Notwendigkeit für eine dauerhafte Umleitung des CSF; darüber hinaus besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko (Mazzola et al., 2014; Behjati et al., 2011; Kazan et al., 2005).

1.3.2. Dauerhafte CSF-Umleitung

Shunts

Eine dauerhafte CSF-Umleitung wird zur permanenten Ableitung von ventrikulärem CSF und einem distalen anatomischen Raum verwendet, wobei CSF aufgrund der großen absorptionsstarken Oberfläche der peritonealen Auskleidung am häufigsten distal in den Peritonealraum geleitet wird (ventrikulo-peritonealer shunt) (Flanders et al., 2018). Im Falle von peritonealen Pathologien (z.B. nekrotisierende Enterokolitis, Peritonealdialyse), kann eine Ableitung in den rechten Vorhof (ventrikulo-atrialer shunt) oder die Pleurahöhle (ventrikulo-pleuraler shunt) erfolgen. Lumboperitoneale Shunts werden nur in besonderen Situationen verwendet (Flanders et al., 2018).

Shunts bestehen in der Regel aus einem Zuflusskatheter, der mit dem Abflusskatheter durch einen Ventilmechanismus verbunden ist, wobei auch Reservoirs für CSF-Probeentnahme und Medikamentenverabreichungen vorhanden sein können. Hierbei beginnt der Zuflusskatheter im Seitenventrikel. Das gesamte Ableitsystem verläuft unter der Haut zum gewählten Empfangsort. Der Fluss durch die Schläuche wird durch einen Ventilmechanismus gesteuert, der in der Regel auf der Oberseite des Kopfes oder hinter dem Ohr platziert ist (Flanders et al., 2018).

Im pädiatrischen Hydrozephalus sind Shuntstörungen ein häufiges Problem, mit einer hohen Inzidenz von Shuntversagen in den ersten 6 Monaten nach der operativen Platzierung. Demzufolge ist eine genaue Überwachung im ersten Behandlungsjahr notwendig (Reddy et al., 2014; Drake et al., 1998).

Endoskopische Drittventrikulostomie

Die Endoskopische Drittventrikulostomie (ETV) ist ein komplikationsarmes Verfahren mit unterschiedlichem Erfolg bei der Behandlung des Hydrozephalus (Flanders et al., 2018). Dabei wird einseitig eine Bohrlochtrepation gesetzt, über welche mit einem speziellen starren oder flexiblen Endoskop die Ventrikel inspiziert werden können und am Boden des dritten Ventrikels eine Öffnung geschaffen wird. Hierbei entsteht ein innerer Shunt, der den Fluss des CSF intern aus den Ventrikeln in die basalen Zisternen und somit in die äußeren Liquorräume herstellt und ggf. dort eine normale Resorption ermöglicht (Flanders et al., 2018). Bei erfolgreicher Anwendung im Falle eines klassischen obstruktiven Hydrozephalus bietet die ETV eine einfache und dauerhafte Behandlung, welche viele der langfristigen Komplikationen eines CSF-Shunts vermeiden kann. Jedoch sprechen, je nach Altersgruppe, bis zu 80% der Kinder nicht auf eine ETV an und benötigen im Anschluss einen CSF-Shunt (Drake 2007). Der ETV Success-Score ist ein validiertes System zur Vorhersage des operativen Erfolgs von ETV-Operationen, basierend auf Alter, Ursache des Hydrozephalus und der Vorgeschichte des Shunts beim pädiatrischen Patienten. Es wird angenommen, dass die ETV besonders bei Kindern älter als 1 Jahr erfolgreich ist (Drake 2007).

Zu den Komplikationen der ETV gehören Gefäßverletzungen, Verletzungen der neuronalen Struktur, Dysfunktionen des endokrinen Systems sowie Infektionen (Flanders et al., 2018). Zu den möglichen intra-operativen Verletzungen zählen Verletzungen am Thalamus, Hypothalamus oder dem N. oculomotorius. Um diese Komplikationen zu vermeiden, ist eine sorgfältige prächirurgische Patientenauswahl wichtig, da das Risiko einer neuronalen Verletzung bei der ETV höher ist als bei der Shunt-Operation (Flanders et al., 2018).

1.4. Follow-Up bei Kindern mit Hydrozephalus

Für die Nachsorge von Kindern mit einem shunt-versorgten Hydrozephalus gibt es bisher keinen standardisierten Therapiepfad, jedoch erfolgt in den meisten neurochirurgischen Kliniken eine Nachuntersuchung alle 6-12 Monate. Die Kinder werden in der Regel etwa 1-3 Monate nach der Shuntimplantation untersucht, hierbei werden als Verlaufswerte die

Ventrikelgrößen bestimmt. Allgemeingültige Protokolle für bildgebende Verfahren und deren Untersuchungsfrequenz sind bisher nicht etabliert (Wright et al., 2016).

Laut der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Neurochirurgie (ISPN) sind reguläre Arztbesuche zur Nachbeobachtung des Hydrozephalus die notwendige Basismaßnahme, jedoch variieren die Häufigkeiten der Besuche je nach lokaler Verfügbarkeit und medizinischen Ressourcen, wobei Intervalle von mehr als zwei Jahren nicht zu empfehlen sind (ISPN 2020). Eine regelmäßige Nachbeobachtung sollte zur Adhärenzförderung proaktiv von Neurochirurgen initiiert werden (ISPN 2020).

Für die Überwachung des Hydrozephalus durch bildgebende Verfahren sollten, für Patienten mit Shunts, MRT oder CT-Bilder als Ausgangs- und Verlaufsbefunde verfügbar sein, die den erfolgreich behandelten Zustand darstellen. Bei Verdacht auf eine Shundysfunktion wird eine erneute Untersuchung durchgeführt, wobei es Schwierigkeiten bei der Interpretation geben kann, sofern keine Referenzbilder vorhanden sind. Dabei ist zu beachten, dass sich die Größe der Ventrikel erst nach ca. 6-12 Monaten nach einer Shunt-Operation stabilisiert. Für alle Follow-Up-Besuche der Patienten sind MRTs oder CTs nicht routinemäßig möglich, da diese bei asymptomatischen Patienten verhältnismäßig zu aufwendig oder belastend sind (ISPN 2020).

Bei der Wahl des bildgebenden Verfahrens sollte eine Minimierung der Strahlendosis für den Patienten das Ziel sein, da ein erhöhtes Risiko von Tumorerkrankungen durch diagnostische Strahlung besteht (Smyth et al., 2008). Deshalb wird die MRT der CT, wenn möglich, vorgezogen. Unterstützende verkürzte MRT-Protokolle können die Dauer der erforderlichen Zeit der Unbeweglichkeit der Kinder reduzieren, was eine leichte oder keine Sedierung bei diesen Patienten ermöglicht (ISPN 2020). Trotzdem sind MRT-Untersuchungen mit einem erhöhten logistischen Aufwand und hohen Kosten verbunden und daher nur bedingt wiederholt einsetzbar. Aus diesem Grund müssen dringlich sonographische Alternativen für den klinischen Alltag etabliert und validiert werden – insbesondere im aktuellen Prozess der erstmaligen Entstehung einer klinischen Leitlinie.

1.5. Motivation und Zielsetzung der Arbeit

Die Methode der US-Messung des dritten Ventrikels hat ein hohes Potential als alternative, zuverlässige und strahlungsfreie Methode zur Beurteilung des ventrikulären Systems und seiner Größenveränderungen bei Kindern mit Hydrozephalus zu fungieren. Ein entscheidender Vorteil wäre ebenfalls die erstmalige Verfügbarkeit einer einfach zu wiederholenden Bildgebung. Die Voraussetzung dafür ist jedoch, dass Veränderungen des Durchmessers (der Weite) des dritten Ventrikels (TVD) – welcher auch bei älteren Kindern transkranial erfassbar ist – mit den Veränderungen der Weite der Seitenventrikel suffizient korrelieren. Wäre dies gegeben, könnte das bislang übliche Verfahren, Änderungen der Seitenventrikelweite mit Schnittbildverfahren wie CT und MRT zu kontrollieren, durch transtemporale Ultraschalluntersuchungen des TVD zumindest teilweise bis überwiegend ersetzt werden.

Studien, die sich dieser Fragestellung widmeten, konnten in der aktuell verfügbaren Literatur nicht identifiziert werden. Die Motivation zu dieser Arbeit resultiert aus der Möglichkeit, mit der Beschreibung von grundlegenden Zusammenhängen zwischen Änderungen der Weite der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels die Basis für die Einführung einer neuen klinischen Methode in der Behandlung des kindlichen Hydrozephalus zu schaffen.

Folgende Hypothesen wurden überprüft:

1. TVD korreliert mit den lateralen Ventrikelindizes nach Ersttherapie.
2. TVD korreliert mit den lateralen Ventrikelindizes während der Langzeitentwicklung.
3. TVD korreliert mit den lateralen Ventrikelindizes bei akuten Veränderungen, wie Shunt-Versagen und Shunt-Revision.
4. Der axiale TVD korreliert mit dem 15 Grad angulierten, diagonalen TVD, der der Ultraschallebene entspricht, in der koronaren Ebene.

2. Patienten, Material und Methoden

Diese retrospektive Studie wurde anhand von MRT- und CT-Bildern durchgeführt, die im Rahmen der Erstdiagnose, Routine-, sowie Notfalldiagnostik des pädiatrischen Hydrocephalus erstellt wurden.

Die Erhebung und Auswertung der Daten erfolgten pseudonymisiert.

Vor der Durchführung der Studie wurde ein Ethikantrag gestellt, der durch die Ethikkommission der Universität Tübingen geprüft und genehmigt wurde (Nr. 476/2017BO2).

2.1. Patienten

Die Datenbank der Sektion Pädiatrische Neurochirurgie der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Tübingen bildete die Grundlage für die Auswahl des Patientenkollektives.

Pädiatrische Patienten, im Alter von Neugeborenen bis 16 Jahren, die am Universitätsklinikum Tübingen behandelt wurden, konnten in die Studie eingeschlossen werden.

2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die sich einem diagnostischen oder chirurgischen Verfahren zur Diagnose oder Therapie des Hydrozephalus unterzogen hatten. Zusätzlich war Voraussetzung, dass drei oder mehr MRT- oder CT-Aufnahmen vorhanden waren, um eine Veränderung der Ventrikelweite im Verlauf der Zeit (meist unter Therapie) analysieren zu können.

Patienten mit sehr seltenen Formen des okklusiven Hydrozephalus oberhalb des dritten Ventrikels (z.B. Obstruktion auf Höhe des F. Monroi) wurden aus dieser Studie ausgeschlossen, da eine offene Verbindung zwischen den Seitenventrikel und dem dritten Ventrikel nicht existiert.

Insgesamt wurden 117 Patienten in die Studie aufgenommen. Von diesen 117 Patienten wurden 394 bildgebende Untersuchungen analysiert, davon 352 MRT und 42 CT-Aufnahmen. Die CT-Bildgebung wurde nur verwendet, wenn MRT-Aufnahmen nicht verfügbar waren.

Um akute kurzfristige Veränderungen der Ventrikelweite untersuchen zu können, wurden 31 Patienten, die im Verlauf eine Shunt Dysfunktion und/oder eine Shunt Revision erfahren hatten, in die Studie aufgenommen.

2.2. Charakterisierung der Patientengruppen

Im Rahmen der Studie wurden die folgenden Patientencharakteristika erfasst:

Neben Geschlecht, Alter (in Monaten) zum Zeitpunkt der bildgebenden Untersuchung, Art der Bildgebung (MRT oder CT), wurde von jedem Patienten die Ätiologie des pädiatrischen Hydrozephalus und die Art der Therapie (ETV, VP-Shunt, Tumorsektion) aufgenommen. Zusätzlich wurde erfasst, ob es sich um ein symmetrisches oder asymmetrisches Ventrikelsystem handelt. Aus der Gesamtkohorte von 117 Patienten waren 68 (58,1%) Kinder männlichen und 49 (41,9%) weiblichen Geschlechts. Die Kinder waren im Alter von Neugeborenen bis 16 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 1,4 Jahren. 60 Kinder waren > 1 Jahr und 57 ≤ 1 Jahr alt.

Die Ätiologien umfassten Aquäduktstenosen (17,1%), obstruktiver Hydrozephalus der hinteren Schädelgrube (27,4%) - darunter zählen Dandy-Walker-Fehlbildungen, Blake's Pouch und Chiari-Fehlbildungen, posthämorrhagischer Hydrozephalus (25,6%), tumorassoziierter Hydrozephalus (17,1%) und andere Formen von Hydrozephalus (12,8%), wie Hirnanomalien und der postinfektiöse Hydrozephalus.

2.3. Analyse und Auswertung der MRT/CT-Aufnahmen

Die Messungen wurden hauptsächlich an hochauflösenden T1-MRT-Scans und nur in vereinzelten Fällen an CT-Scans des Gehirns durchgeführt. Da CT-Aufnahmen mit einer ungenaueren Messung des Ventrikelsystems einhergehen, wurden sie nur verwendet, wenn aufgrund einer akuten Notfalldiagnostik bei V.a. Shunt Dysfunktion keine MRT-

Aufnahmen gemacht wurden. Die Messungen umfassten den Durchmesser des dritten Ventrikels in der axialen Ebene (Sari E. et al., 2014) und drei lineare Standardmessungen, ebenfalls in axialer Bildebene – der Evans Index (EI), der FOHR-Index (Frontal Occipital Horn Ratio) und der Cella Media Index (CMI) (Synek V. et al., 1976, O’Hayon BB et al., 1998, Karakas B et al., 2011). Siehe Abbildung 3. Der Evans-Index beschreibt das Verhältnis zwischen der maximalen Weite der Vorderhörner und dem maximalen inneren Durchmesser des Schädels auf Höhe der Foramina interventricularia (Foramina Monroi) in axialen MRT- oder CT-Schnittbildern. Der Normalbereich des Evans-Index liegt bei $< 0,3$. Ein Ergebnis $> 0,3$ bedeutet eine pathologische Erweiterung der Ventrikel (Toma AK et al., 2011)

Der FOHR-Index berechnet sich durch die Addierung der maximalen Durchmesser, der Vorder- und der Hinterhörner der Seitenventrikel, dividiert durch den zweifachen maximalen inneren Schädel Durchmesser. Die Messungen erfolgen ebenfalls auf Höhe der Foramina interventricularia.

Der Cella-Media-Index wird, anders als der Evans und FOHR-Index, auf Höhe der Cella media gemessen. Hier wird die minimale Weite der Seitenventrikel durch den maximalen inneren Schädel Durchmesser dividiert.

Die Messungen wurden wie in Abbildung 3 beschrieben durchgeführt.

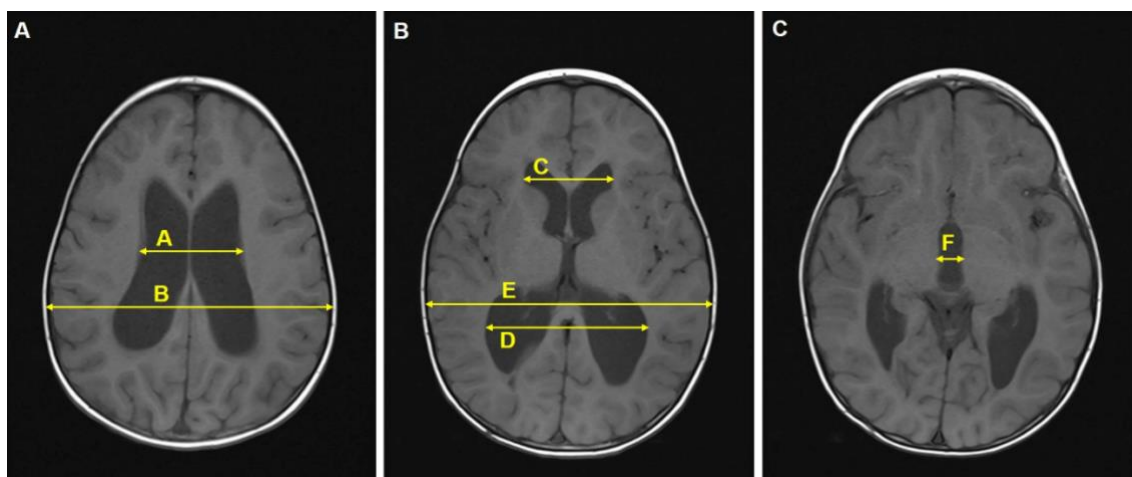


Abbildung 3: Messungen der Ventrikelweiten in axialen T1-MRT Ebenen. A. Messungen für den CMI; $CMI = A/B$ B. Messungen für den Evans Index (EI) und FOHR Index; $EI = C/E$, $FOHR\ Index = (C + D)/2xE$ C. Axiale TVD Messung, Quelle: Kerscher, Schweizer et al, 2019

Die Messungen erfolgten bei der Erstdiagnose, nach der Therapie, im chronischen weiteren Krankheitsverlauf, sowie bei akuten Veränderungen des Ventrikelsystems (Shunt Obstruktion und Shunt Revision).

Die relativen Unterschiede der TVD und Indexwerte zwischen diesen verschiedenen Zeitpunkten wurden berechnet und statistisch verglichen. Die relativen Differenzen wurden nach der Formel $(A-B) / A \times 100$ (A = Anfangswert, B = Wert nach Therapie/Wert nach Ereignis) in Prozent berechnet.

8 Patienten erhielten mindestens 3 Messungen des Ventrikelsystems zu unterschiedlichen Zeitpunkten, so dass eine Beobachtung einer Langzeitentwicklung des Ventrikelsystems in dieser Untergruppe möglich war.

Zusätzlich wurde der TVD in der MRT- und CT-Bildern nicht nur axial, sondern auch in der koronaren Ebene als Diagonale, in einer 15 Grad nach dorsal (Forel-Achse) ausgerichteten Linie vom Mesencephalon aus gemessen, um die übliche ultraschallbasierte Angulationsebene für die sonographische TVD-Bestimmung nachzuahmen. Der diagonale Durchmesser aus der koronaren Ebene wurde mit axialen TVD-Werten verglichen. Diese Messungen sind in Abbildung 4 dargestellt.

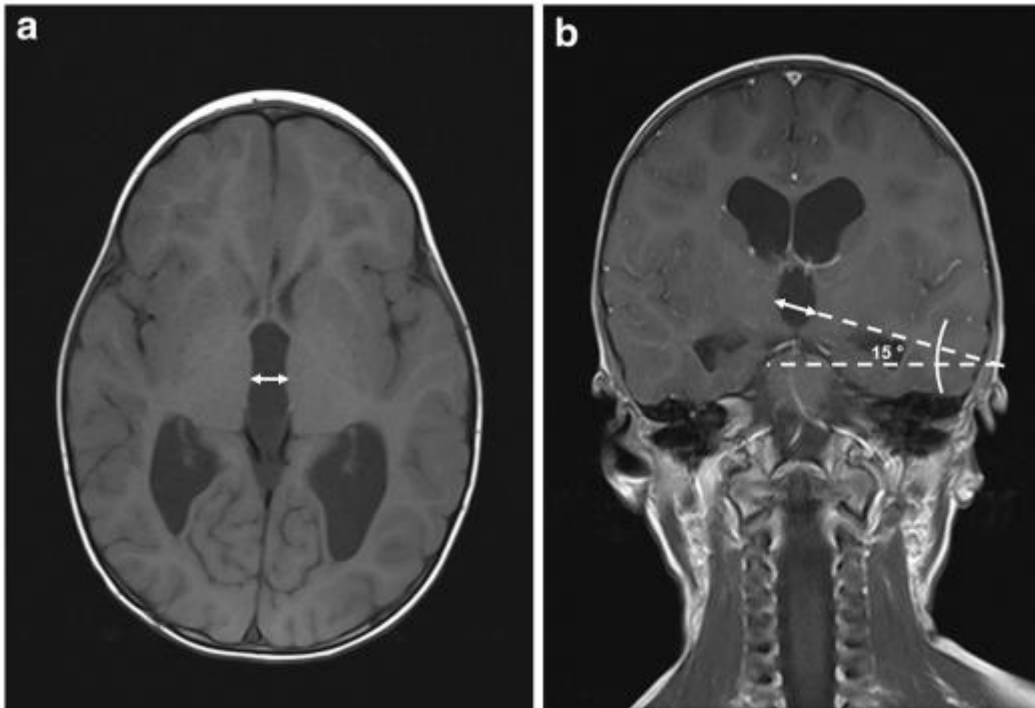


Abbildung 4: 2 Messungen des TVD a Axial T1-MRT des Schädels mit Messung des axialen TVD b Koronal T1-MRT des Schädels zeigt die diagonale Messung des TVD in der koronalen Ebene. Es wird in einem 15 Grad Winkel nach dorsal vom Mesencephalon gemessen, um die übliche ultraschallbasierte Angulationsebene für die TVD-Bestimmung nachzuahmen. Quelle: Kerscher, Schweizer et al, 2020

2.4. Statistische Auswertung

Die Daten wurden unter Verwendung des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung getestet. Die Parameterdaten wurden als Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben. Die Analysen wurden mit der Statistiksoftware SPSS (PASW Statistics 18, IBM) durchgeführt. Abhängig von der Normalität der Verteilung wurde die Korrelation der Variablen unter Verwendung des Pearson- oder Spearman-Korrelationskoeffizienten getestet. Die Bland-Altman-Analyse wurde verwendet, um den koronal/diagonal und axial gemessenen TVD zu vergleichen. Es wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ angenommen. Der unabhängige Students t-Test wurde zum Vergleich von Mittelwerten verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Veränderungen der Ventrikelbreite nach Ersttherapie

64 Patienten aus dem gesamten Patientenkollektiv wurden nach der Erstdiagnose eines pädiatrischen Hydrozephalus chirurgisch therapiert. 27 (42,2%) Patienten waren weiblich, 37 (57,8%) waren männlich. Zum Zeitpunkt der Diagnose waren die Kinder zwischen dem Neugeborenenalter und 13 Jahren alt. Das Durchschnittsalter betrug 1,7 Jahre. 34 Kinder waren > 1 Jahr alt und 30 Kinder ≤ 1 Jahr alt. 14 (21,9%) Kinder hatten als Ätiologie des Hydrozephalus eine Aquäduktstenose, 13 (20,3%) Kinder hatten einen obstruktiven Hydrozephalus der hinteren Schädelgrube, wiederum 13 (20,3%) Kinder hatten einen posthämorrhagischen Hydrozephalus, 15 (23,4%) Patienten einen tumorassoziierten Hydrozephalus und 9 (14,1%) Patienten hatten andere Formen eines Hydrozephalus (Hirnanomalien und Infektionen). Die Kinder erhielten unterschiedliche Therapieformen. 44 Kinder erhielten einen ventrikuloperitonealen Shunt (68,8%), bei 11 Patienten (17,2%) wurde eine endoskopische, laserunterstützte Ventrikulostomie durchgeführt und bei 9 Kindern (14%) wurde eine Resektion eines intrakraniellen Tumors vorgenommen.

Die Patienten wurden hinsichtlich der Pathologie in Untergruppen eingeteilt. Der 3. Ventrikel und die Ventrikelindizes wurden vor und nach der Hydrozephalus-Therapie gemessen. Mittlere Unterschiede zwischen prä- und postoperativen Werten wurden berechnet. Detaillierte prä- und postoperative Werte, sowie der Mittelwert der Veränderungen des 3. Ventrikel Durchmessers und der Ventrikelindizes, gruppiert nach Pathologien, sind in Tabelle 1 zusammengefasst (Quelle: Kerscher, Schweizer et al, 2019).

Die Untergruppe „Andere Formen“, die Patienten mit postinfektiösem Hydrozephalus und Patienten mit Hirnanomalien umfasst, zeigte bei der Erstdiagnose die größten Ventrikel (größte Ventrikelweite) mit einem TVD von $14,21 \pm 5,84$ mm, einem EI von $0,44 \pm 0,12$, einem FOHR von $0,58 \pm 0,1$ und einem CMI von $0,58 \pm 0,14$.

Der FOHR-Index zeigte nach Ersttherapie eine signifikante Abnahme in allen Untergruppen, also unabhängig von den Ätiologien. TVD, CMI und EI zeigten ebenfalls Abnahmen in allen Untergruppen bis auf die des obstruktiven Hydrozephalus der hinteren Schädelgrube.

Aetiology	TVD pre in mm (mean ± sd)	TVD post in mm (mean ± sd)	TVD difference in mm (mean ± sd)	TVD difference in % (mean ± sd)	p- value
Aqueduct stenosis	13.04 ± 7.57	10.07 ± 7.1	2.97 ± 2	27.05 ± 19.16	<0.001**
PF Hydroc.	10.88 ± 5.27	9.13 ± 6.28	1.74 ± 5.9	31.09 ± 18.7	n.s.
Posthemorrh. Hydroc.	12.27 ± 5.16	8.27 ± 6.2	3.99 ± 3.8	36.66 ± 33.71	<0.01**
Tumor ass. Hydroc.	11.35 ± 4.7	6.61 ± 2.76	4.74 ± 2.8	40.59 ± 12.17	<0.001**
Others	14.21 ± 5.84	9.84 ± 6.17	4.37 ± 2.55	34.45 ± 23.12	<0.01**
Aetiology	EI pre (mean ± sd)	EI post (mean ± sd)	EI difference (mean ± sd)	EI difference in % (mean ± sd)	p- value
Aqueduct stenosis	0.37 ± 0.09	0.32 ± 0.09	0.046 ± 0.04	13.66 ± 12.28	<0.001**
PF Hydroc.	0.35 ± 0.09	0.32 ± 0.08	0.031 ± 0.06	11.47 ± 12.6	n.s.
Posthemorrh. Hydroc.	0.39 ± 0.07	0.31 ± 0.05	0.08 ± 0.06	19.17 ± 12.24	<0.001**
Tumor ass. Hydroc.	0.32 ± 0.05	0.28 ± 0.04	0.04 ± 0.03	10.38 ± 7.99	<0.01**
Others	0.44 ± 0.12	0.37 ± 0.11	0.07 ± 0.04	14.83 ± 7.42	<0.01**
Aetiology	FOHR pre (mean ± sd)	FOHR post (mean ± sd)	FOHR difference (mean ± sd)	FOHR difference in % (mean ± sd)	p- value
Aqueduct stenosis	0.53 ± 0.1	0.46 ± 0.1	0.067 ± 0.06	12.71 ± 11.74	<0.01**
PF Hydroc.	0.48 ± 0.08	0.42 ± 0.1	0.067 ± 0.1	16.74 ± 15.42	<0.05*
Posthemorrh. Hydroc.	0.55 ± 0.7	0.44 ± 0.08	0.11 ± 0.09	19.14 ± 14.44	<0.01**
Tumor ass. Hydroc.	0.43 ± 0.06	0.39 ± 0.05	0.04 ± 0.03	9.99 ± 5.59	<0.001**
Others	0.58 ± 0.1	0.47 ± 0.12	0.11 ± 0.07	19.01 ± 13.01	<0.01**
Aetiology	CMI pre (mean ± sd)	CMI post (mean ± sd)	CMI difference (mean ± sd)	CMI difference in % (mean ± sd)	p- value
Aqueduct stenosis	0.51 ± 0.15	0.42 ± 0.17	0.089 ± 0.06	18.67 ± 13.83	<0.001**
PF Hydroc.	0.46 ± 0.15	0.4 ± 0.12	0.075 ± 0.13	19.04 ± 14.66	n.s.
Posthemorrh. Hydroc.	0.54 ± 0.08	0.4 ± 0.13	0.14 ± 0.13	25.49 ± 21.05	<0.01**
Tumor ass. Hydroc.	0.34 ± 0.07	0.28 ± 0.06	0.06 ± 0.05	18.21 ± 11.27	<0.001**
Others	0.58 ± 0.14	0.46 ± 0.16	0.13 ± 0.11	21.61 ± 18.18	<0.01**

* = p < 0.05, ** = p < 0.01, *** = p < 0.001.

Tabelle 1: Mittelwert (+/-SD) des TVD und der Seitenventrikel Indizes vor und nach Therapie und Mittelwert der Veränderungen nach der Therapie mit p-Wert in Anbetracht der verschiedenen Ätiologien. Quelle: Kerscher, Schweizer et al, 2019

Die Abbildung 5, 6, 7 und 8 zeigen Box-Plots der prä- und postoperativen Werte des FOHR-Index, EI, CMI und TVD. Die blauen Plots stellen die Messungen bei der Erstdiagnose und die grünen Plots die Werte nach initialer Therapie dar. Die Ätiologien sind auf der X-Achse repräsentiert.

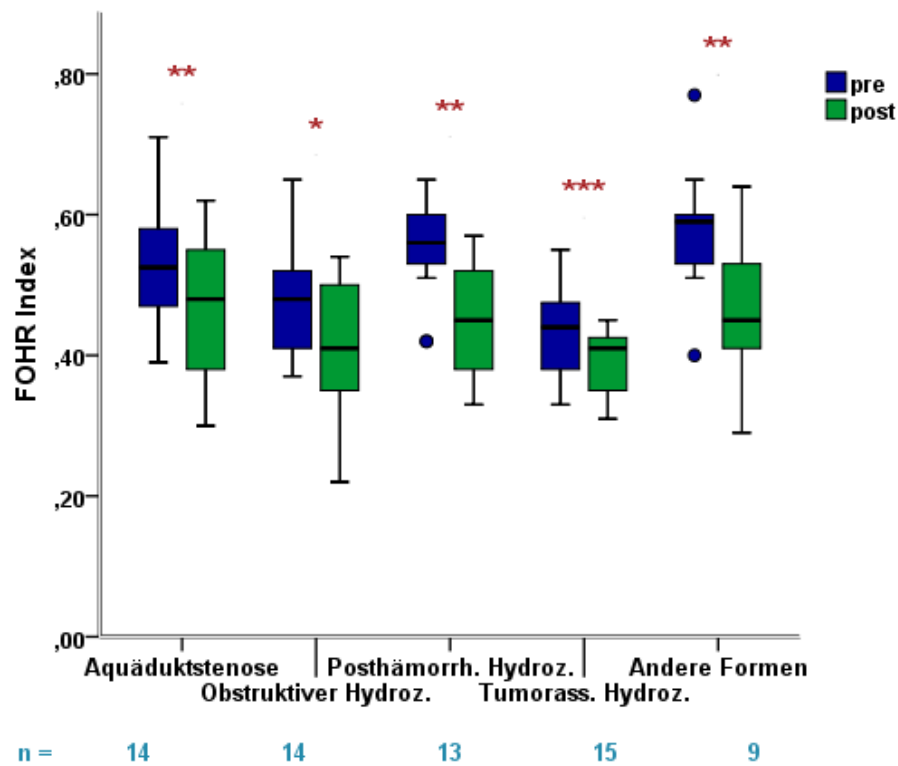


Abbildung 5: Abnahme des FOHR-Index nach initialer Therapie bei unterschiedlichen Ätiologien des pädiatrischen Hydrozephalus. * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$. Blau: vor Therapie, grün: nach Therapie.

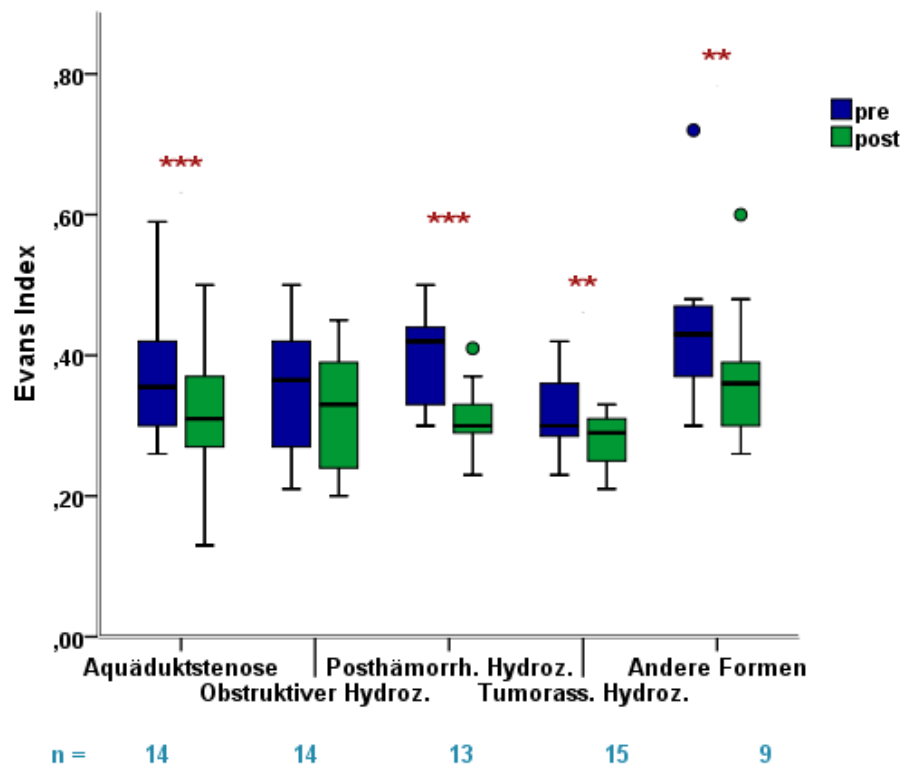


Abbildung 6: Abnahme des Evans-Index nach initialer Therapie bei unterschiedlichen Ätiologien des pädiatrischen Hydrozephalus. * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$. Blau: vor Therapie, grün: nach Therapie.

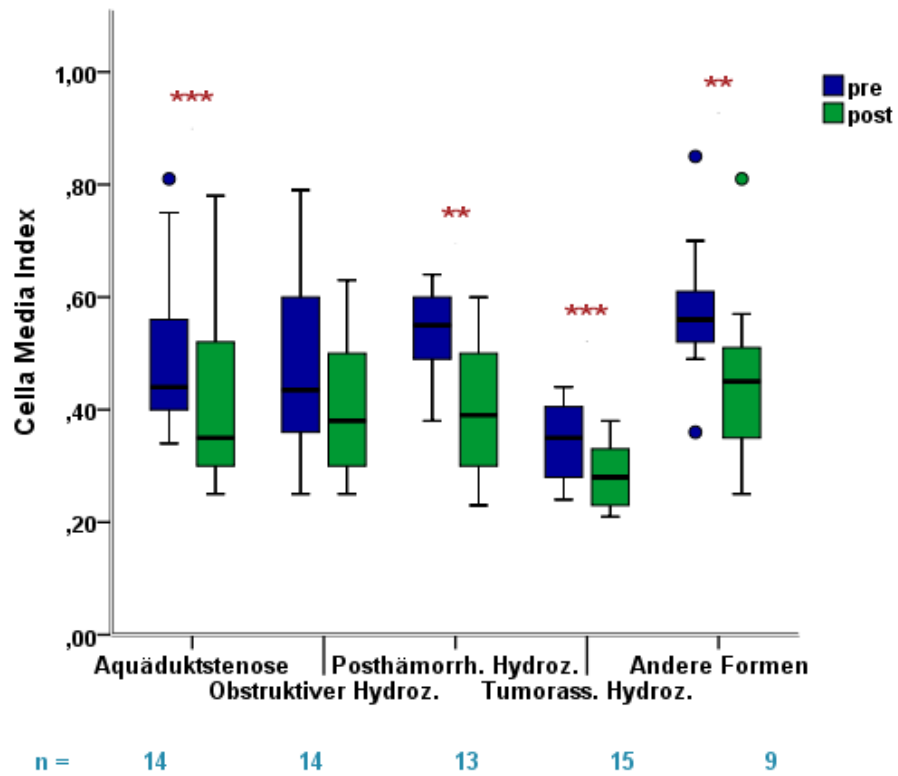


Abbildung 7: Abnahme des Cella-media-Index nach initialer Therapie bei unterschiedlichen Ätiologien des pädiatrischen Hydrozephalus. * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$. Blau: vor Therapie, grün: nach Therapie.

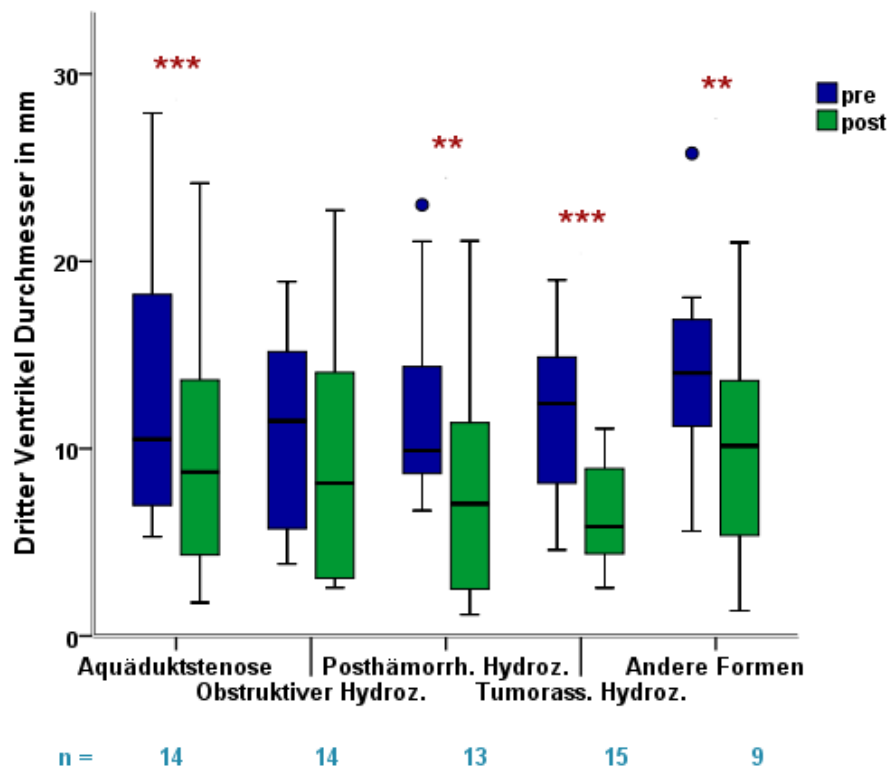


Abbildung 8: Abnahme des TVD nach initialer Therapie bei unterschiedlichen Ätiologien des pädiatrischen Hydrozephalus. * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$. Blau: vor Therapie, grün: nach Therapie.

Bei 64 Patienten, die eine Hydrozephalus-Therapie erhielten, betrug die durchschnittliche prozentuale (relative) Abnahme des TVD nach der Therapie $34 \pm 22\%$ (\pm SD), verglichen mit $13,6 \pm 11\%$ für EI, $15,1 \pm 12,5\%$ für FOHR und $20,4 \pm 15,6\%$ für CMI. Die relative Abnahme des TVD war somit signifikant höher als die relative Abnahme der ventrikulären Indizes ($p < 0,001$).

Um zu bewerten, ob die Abnahme des TVD nach initialer Hydrozephalus-Therapie mit der Abnahme der lateralen Ventrikeldurchmesser korreliert, wurden die relativen Unterschiede zwischen prä- und postoperativem TVD und den drei Ventrikelindizes (FOHR-Index, EI und CMI) in Prozent berechnet. In der gesamten Kohorte zeigten relative Veränderungen des TVD eine signifikante Korrelation zu den relativen Veränderungen aller drei ventrikulären Indizes mit $r = 0,48$, $r = 0,68$ und $r = 0,701$ für die Korrelation mit EI, FOHR bzw. CMI ($p < 0,01$). Die Punkt-Streudiagramme sind in Abbildungen 9,10 und 11 zu sehen.

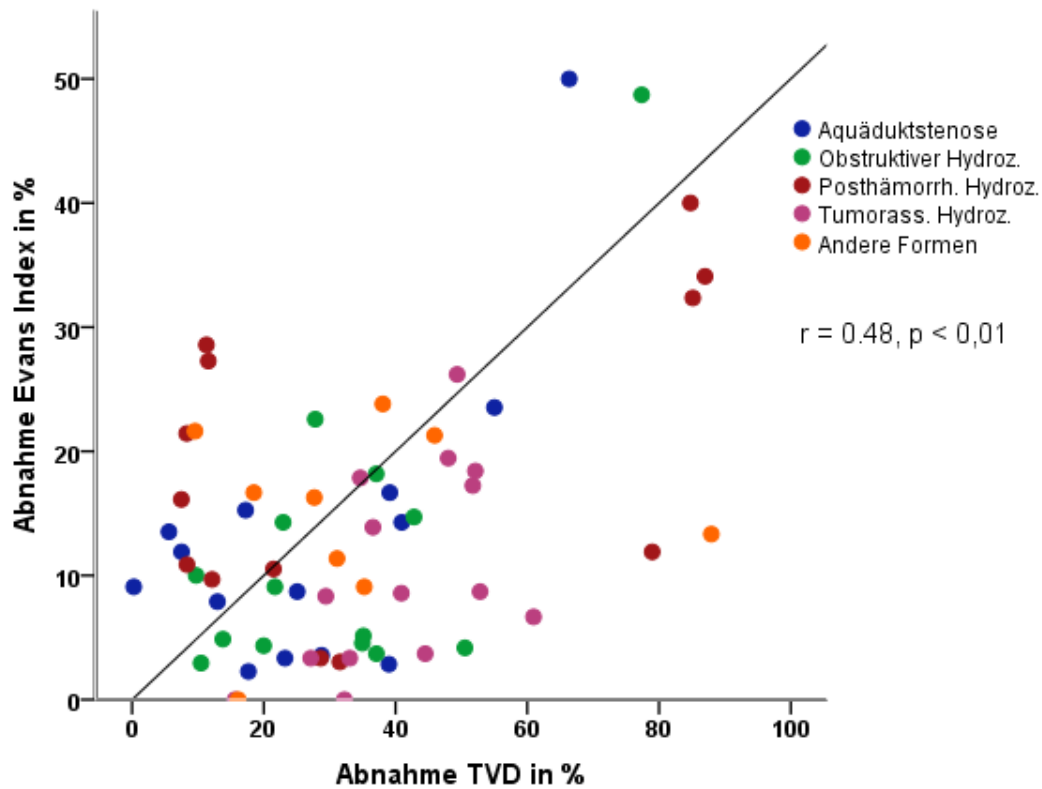


Abbildung 9: Korrelation der relativen Veränderung von Evans und TVD nach Therapie

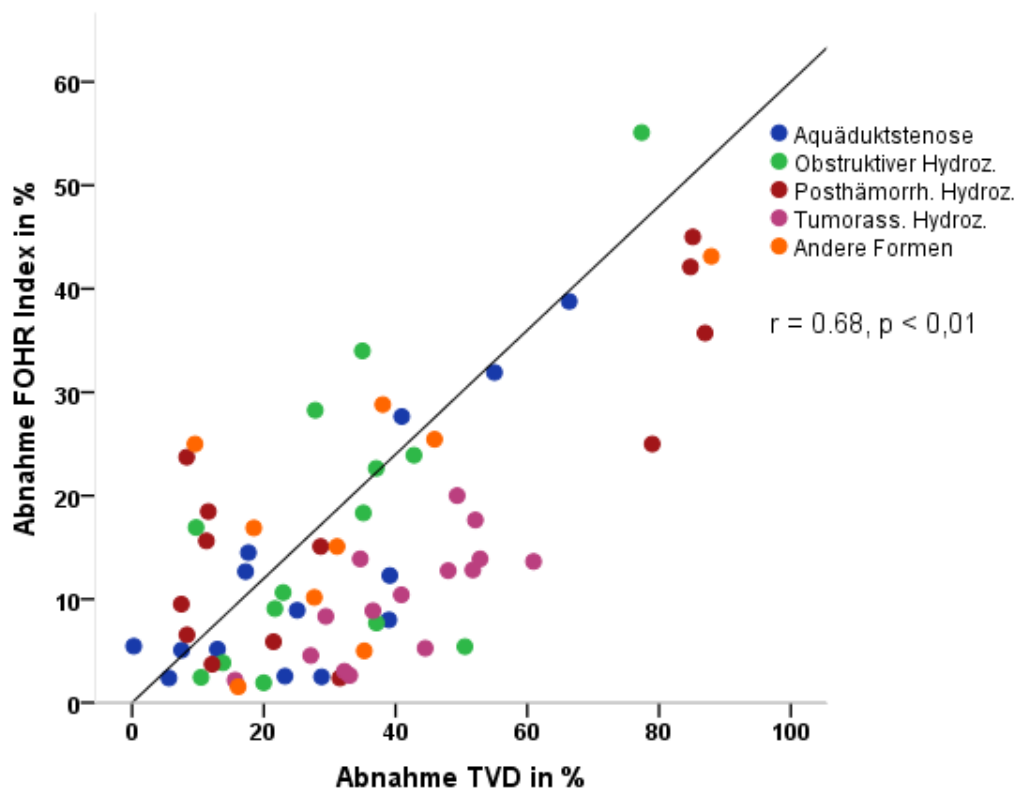


Abbildung 10: Korrelation der relativen Veränderung von FOHR und TVD nach Therapie

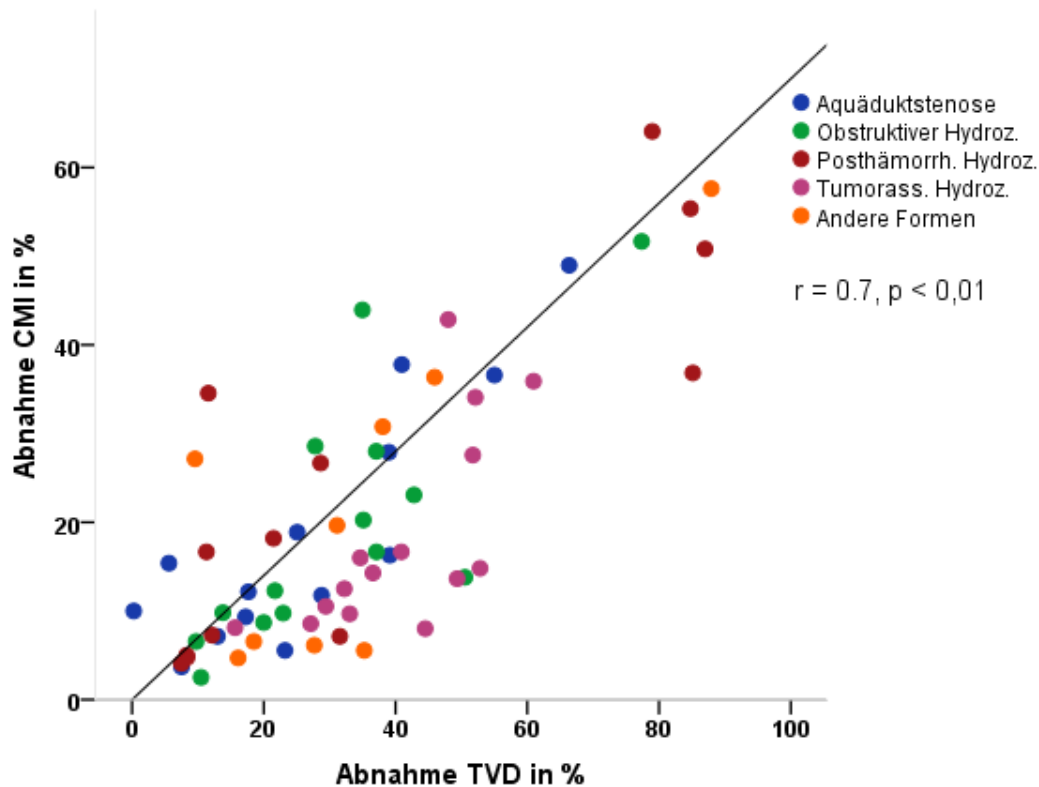


Abbildung 11: Korrelation der relativen Veränderung von CMI und TVD nach Therapie

3.2. Veränderungen der Ventrikelbreite während des chronischen Krankheitsverlaufes

8 Kinder wurden im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen oder aufgrund von Symptomen, repetitiven MRTs unterzogen. 4 Kinder waren männlich und 4 weiblich. Zum Zeitpunkt der Erstmessung waren 6 Kinder > 1 Jahr alt und 2 Kinder ≤ 1 Jahr alt. Die Diagnosen umfassten die Aquäduktstenose (25%), den obstruktiven Hydrozephalus der hinteren Schädelgrube (12,5%), den posthämorrhagischen Hydrozephalus (37,5%), den tumorassoziierten Hydrozephalus (12,5%) und andere Formen eines Hydrozephalus (12,5%).

Von jedem Patienten wurden die Ventrikelmessungen zu vier unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommen und TVD mit den Ventrikelindizes verglichen.

Die Korrelation der einzelnen TVD-Werte mit allen drei lateralen Ventrikelindizes war nahezu linear mit $r = 0,988$ für EI und $r = 0,99$ für FOHR und CMI. Die Darstellungen dieser Korrelationen sind in Abbildung 12, 14 und 16 gezeigt. Für die intraindividuelle

Korrelation wurden die Korrelationskoeffizienten von TVD und der drei Indizes für jeden einzelnen Patienten berechnet. Diese sind in Abbildung 13, 15 und 17 dargestellt.

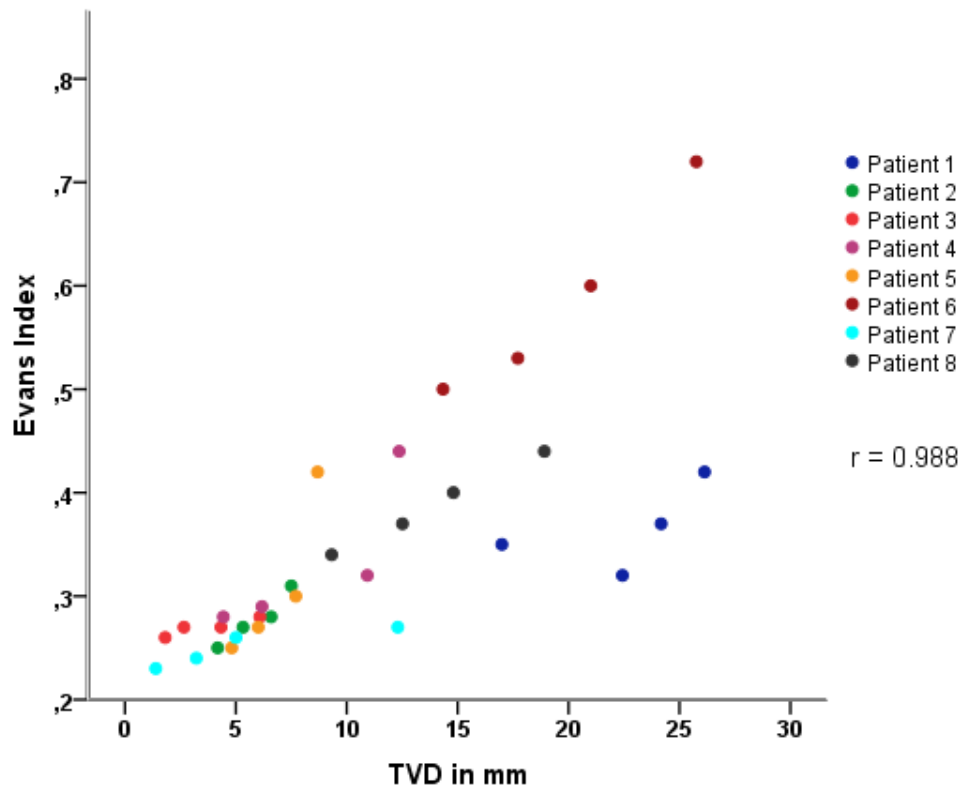


Abbildung 12: Die Korrelation der einzelnen Werte von TVD und Evans-Index in 8 Probanden während der Langzeitentwicklung des pädiatrischen Hydrozephalus

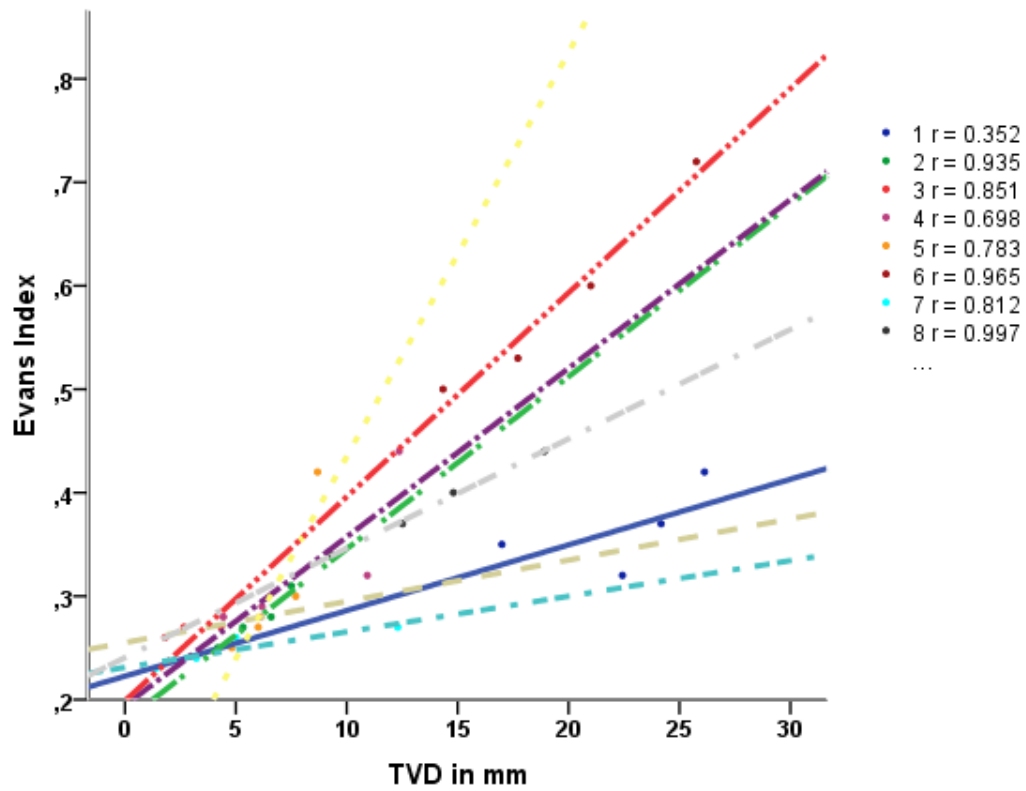


Abbildung 13: Intraindividuelle Korrelation von TVD und Evans-Index der 8 verschiedenen Probanden während der Langzeitentwicklung des pädiatrischen Hydrozephalus

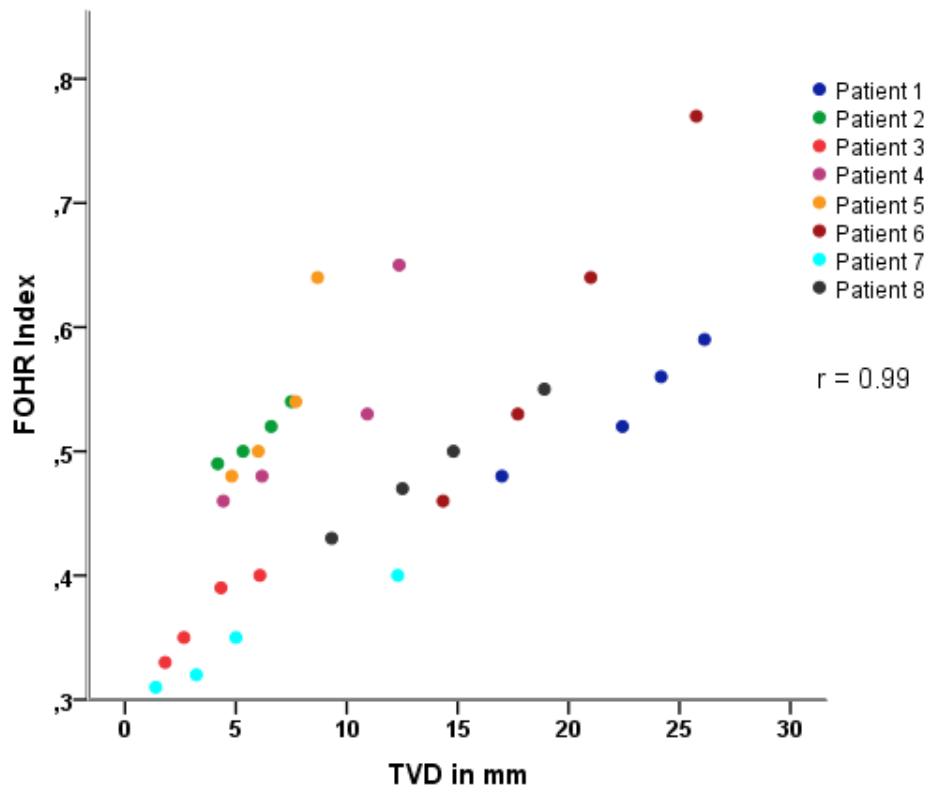


Abbildung 14: Die Korrelation der einzelnen Werte von TVD und FOHR in 8 Probanden während der Langzeitentwicklung des pädiatrischen Hydrozephalus

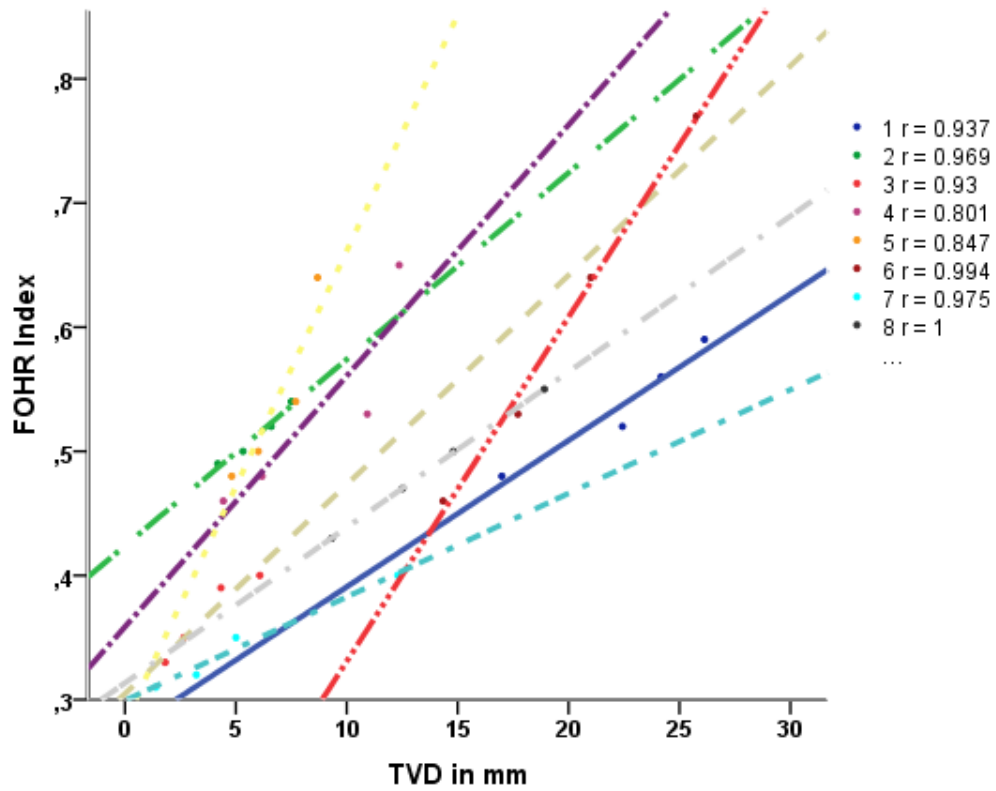


Abbildung 15: Intraindividuelle Korrelation von TVD und FOHR der 8 verschiedenen Probanden während der Langzeitentwicklung des pädiatrischen Hydrozephalus

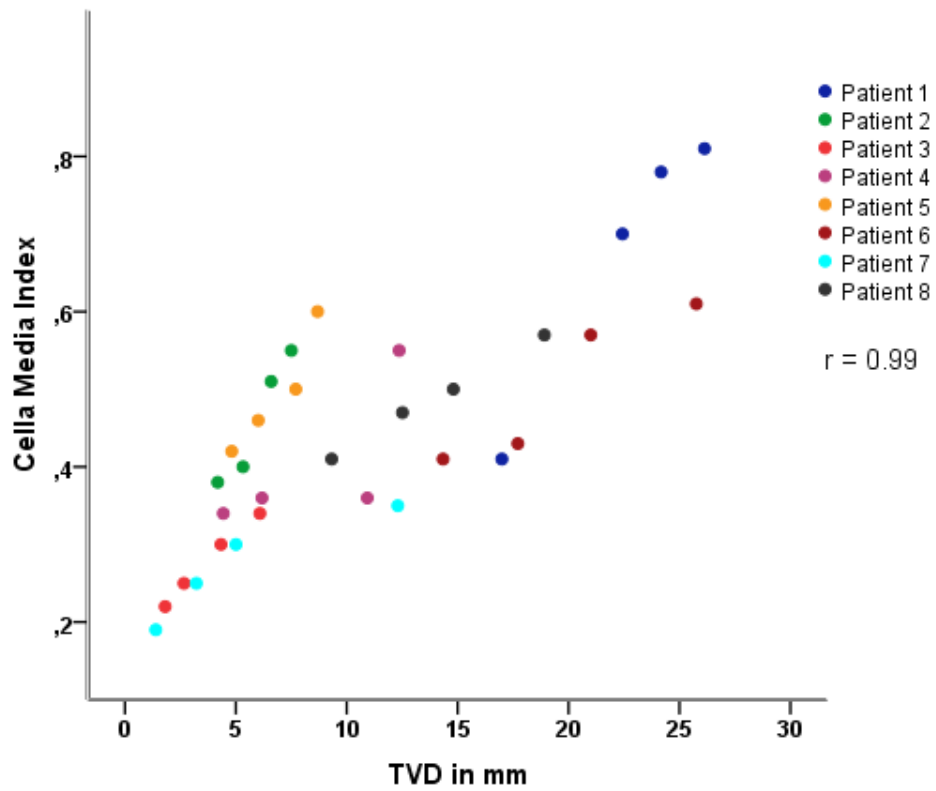


Abbildung 16: Die Korrelation der einzelnen Werte von TVD und CMI in 8 Probanden während der Langzeitentwicklung des pädiatrischen Hydrozephalus

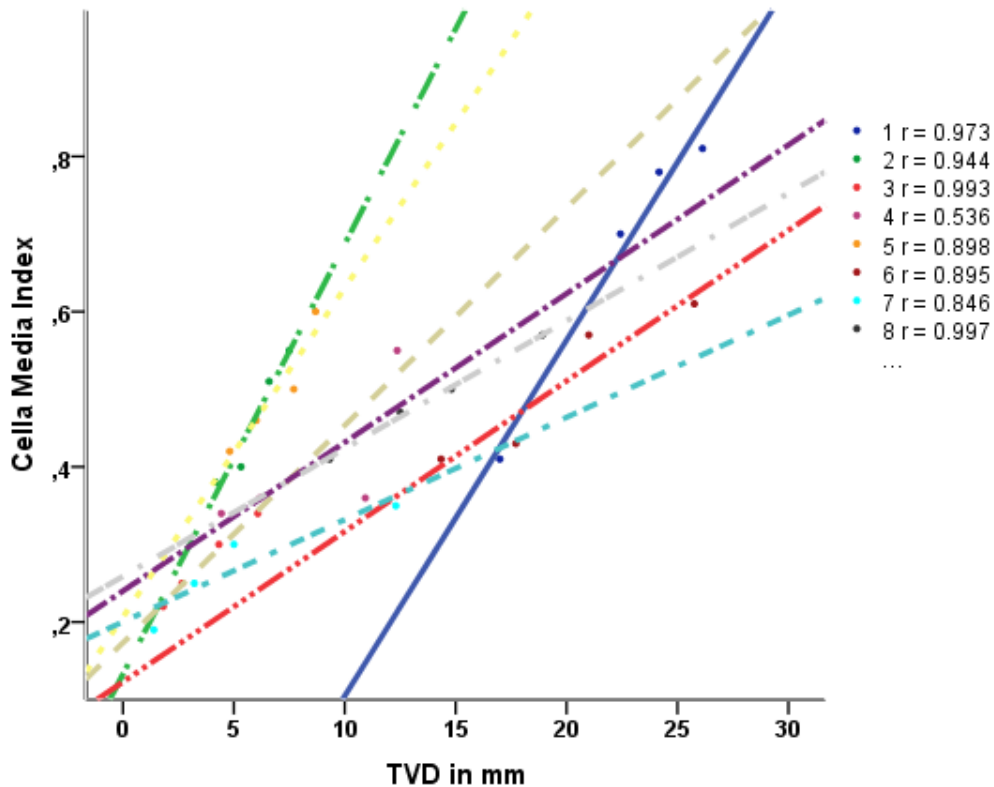


Abbildung 17: Intraindividuelle Korrelation von TVD und CMI der 8 verschiedenen Probanden während der Langzeitentwicklung des pädiatrischen Hydrozephalus

3.3. Veränderungen der Ventrikelbreite im Rahmen akuter Ereignisse

3.3.1. Akutes Shuntversagen

31 Patienten hatten eine akute Shunt-Dysfunktion. 17 (54,8%) Patienten waren weiblich, 14 (45,2%) waren männlich. Die Kinder waren zum Zeitpunkt des akuten Shunt-Versagens zwischen 7 Monaten und 18 Jahren alt. 2 (6,5%) Kinder hatten eine Aquäduktstenose, 12 (38,7%) einen Posterior-Fossa (PF) -assoziierten Hydrozephalus, 8 (25,8%) einen posthämorrhagischen Hydrozephalus, 4 (12,9%) einen tumorassoziierten Hydrozephalus und weitere 5 (16,1 %) hatten andere Formen eines Hydrozephalus (einschließlich Hirnanomalien und Infektionen).

TVD und ventrikuläre Indizes wurden vor und ihm akutem Shunt-Versagen gemessen. Die Vorwerte wurden zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren MRT- oder CT-Bildes vor dem akuten Shunt-Versagen erfasst. Der Zeitbereich zwischen den beiden Diagnosebildern variiert deswegen stark und beträgt zwischen 0-100 Monate.

Der mittlere TVD-Wert vor dem Shunt-Versagen betrug $3,28 \pm 2,91$ mm und der TVD-Wert erhöhte sich bei Shunt-Dysfunktion signifikant auf $8,83 \pm 4,66$ mm, was einer Zunahme von $270 \pm 257,18\%$ (Mittelwert \pm SD) entsprach. Alle drei Ventrikelindizes nahmen bei akuter Shunt-Dysfunktion signifikant zu, mit einem Anstieg von $28,18 \pm 27,14\%$ für EI, $27,33 \pm 27,5\%$ für FOHR bzw. $43,55 \pm 46,75\%$ für CMI (Tabelle 1). Alle drei Ventrikelindizes stiegen bei Shunt-Versagen um nicht mehr als 50% an, verglichen mit einem TVD-Anstieg von $> 200\%$.

Die mittleren Unterschiede zwischen diesen Werten wurden berechnet und ist in Tabelle 2 aufgeführt.

	TVD (in mm except for <i>p</i> value)	EI	FOHR	CMI
Initial (mean \pm SD)	3.28 ± 2.91	0.28 ± 0.049	0.37 ± 0.065	0.3 ± 0.084
Dysfunction (mean \pm SD)	8.83 ± 4.66	0.36 ± 0.08	0.46 ± 0.078	0.41 ± 0.12
Difference (mean \pm SD)	5.55 ± 3.97	0.075 ± 0.069	0.091 ± 0.074	0.11 ± 0.12
Increase in % (mean \pm SD)	270 ± 257.18	28.18 ± 27.14	27.33 ± 27.5	43.55 ± 46.75
<i>p</i> value	$< 0.001^{***}$	$< 0.001^{***}$	$< 0.001^{***}$	$< 0.001^{***}$

Tabelle 2: Mittelwert (+/- SD) vor- und bei akuter Shunt-Dysfunktion von TVD, Evans Index (EI), FOHR-Index und CMI. Quelle: Kerscher, Schweizer et al, 2020.

Um zu bewerten, ob die Zunahme der TVD bei Shunt-Dysfunktion mit der Zunahme der lateralen Ventrikelbreite korreliert, wurden relative Unterschiede zwischen TVD-Werten und Ventrikelindizes bei akutem Shunt-Versagen in Prozent berechnet.

Veränderungen des TVD zeigten eine signifikante Korrelation zu Veränderungen aller drei ventrikulären Indizes. Die beste Korrelation wurde mit CMI gefunden: mit $r = 0,702$, gefolgt von EI und FOHR mit $r = 0,577$ bzw. $r = 0,54$ ($p < 0,01$). Die Streudiagramme für die Korrelation zwischen der Zunahme der lateralen Ventrikelindizes und TVD bei akutem Shunt-Versagen finden sich in Abbildung 18, 19 und 20.

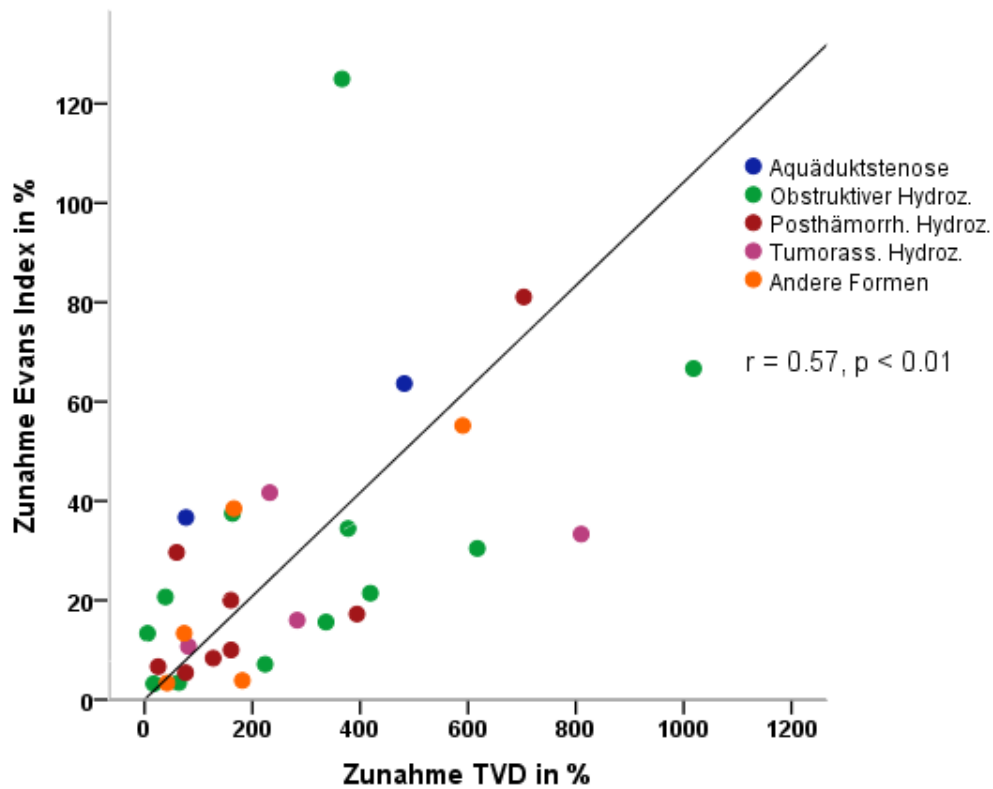


Abbildung 18: Korrelation der relativen Veränderung von TVD und Evans bei Shunt-Versagen

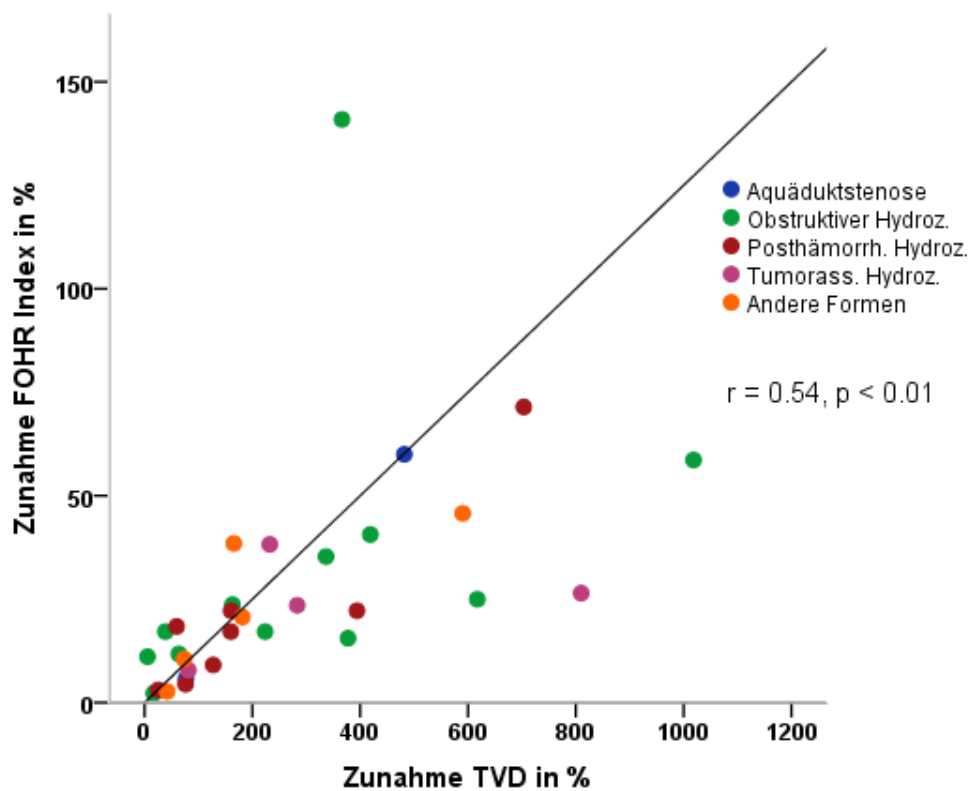


Abbildung 19: Korrelation der relativen Veränderung von TVD und FOHR bei Shunt-Versagen

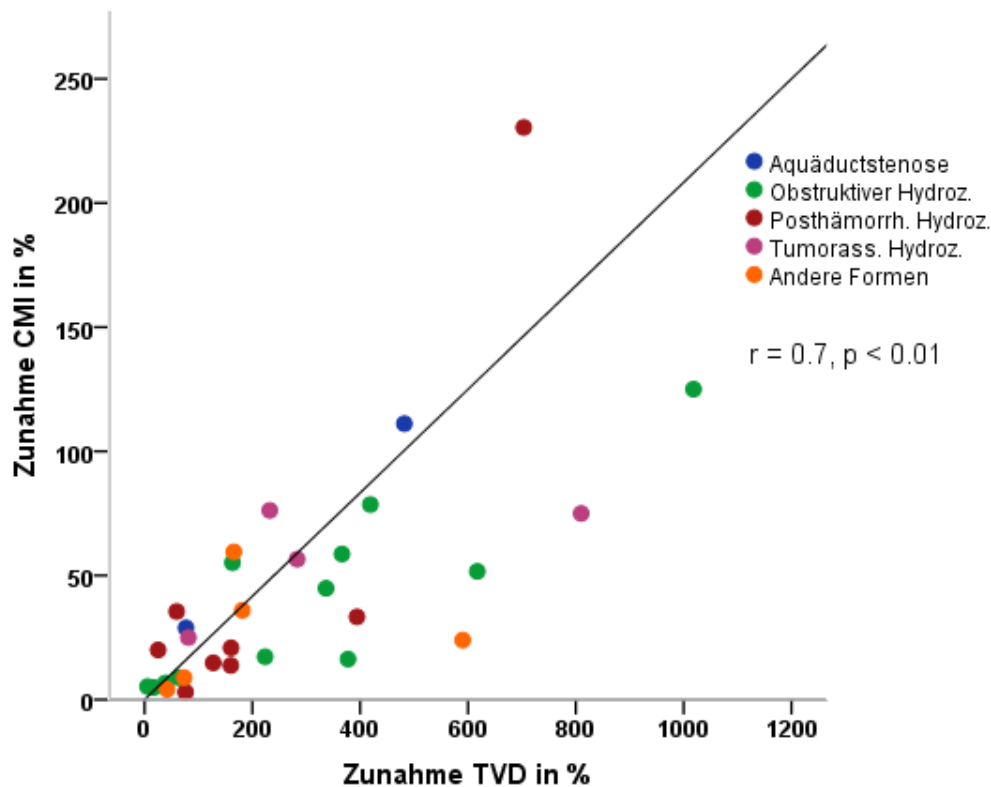


Abbildung 20: Korrelation der relativen Veränderung von TVD und CMI bei Shunt-Versagen

3.3.2. Shunt-Revision

30 Patienten erhielten nach akutem Shunt-Versagen eine Shunt-Revision. 14 (46,7%) waren weiblich und 16 (53,3%) waren männlich. Die Kinder waren zum Zeitpunkt der Shunt-Revision zwischen 19 Monaten und 18 Jahren alt. 3 (10%) Kinder hatten eine Aquäduktstenose, 13 (43,3%) einen PF-assoziierten Hydrozephalus, 9 (30%) einen posthämorrhagischen Hydrozephalus, 3 (10%) einen tumorassozierten Hydrozephalus und 2 (6,7%) hatten andere Formen eines Hydrozephalus (einschließlich Hirnanomalien und Infektionen).

Der TVD und die drei ventrikulären Standardindizes wurden in der MRT oder CT bei akuter Shunt-Dysfunktion und im frühesten verfügbaren MRT oder CT nach der Shunt-Revision gemessen. Der Zeitbereich zwischen diesen beiden Diagnosebildern betrug 0-93 Monate, abhängig vom frühesten verfügbaren MRT- oder CT-Bild nach dem akuten Shunt-Versagen.

Der mittlere TVD bei Shunt-Dysfunktion betrug $9,01 \pm 3,98$ mm und der Wert verringerte sich nach Shunt-Revision um durchschnittlich $46,45 \pm 23,03\%$ auf einen mittleren TVD-Wert von $4,89 \pm 3,74$ mm. Die mittlere relative Abnahme nach Shunt-Revision betrug $14,99 \pm 10,96\%$ für EI, $14,67 \pm 9,03\%$ für FOHR und $20,45 \pm 13,37\%$ für CMI. Folglich finden sich auch nach Shuntrevision die höchsten relativen Veränderungen im TVD. Eine Übersicht ist in Tabelle 3 dargestellt.

	TVD (in mm except for <i>p</i> value)	EI	FOHR	CMI
Dysfunction (mean \pm SD)	9.01 \pm 3.98	0.37 \pm 0.086	0.47 \pm 0.079	0.42 \pm 0.11
Revision (mean \pm SD)	4.89 \pm 3.74	0.31 \pm 0.06	0.40 \pm 0.058	0.33 \pm 0.073
Difference (mean \pm SD)	4.13 \pm 2.97	0.061 \pm 0.061	0.072 \pm 0.055	0.093 \pm 0.081
Decrease in % (mean \pm SD)	46.45 \pm 23.03	14.99 \pm 10.96	14.67 \pm 9.03	20.45 \pm 13.37
<i>p</i> value	< 0.001***	< 0.001***	< 0.001***	< 0.001***

Tabelle 3: Mittelwert (+/- SD) bei akuter Shunt-Dysfunktion und nach Revision von TVD, Evans Index, FOHR-Index und CMI. Quelle: Kerscher, Schweizer et al, 2020.

Um zu bewerten, ob die Abnahme des TVD nach der Revision des Shunts mit der Abnahme der drei ventrikulären Standardindizes korreliert, wurde die relative prozentuale Differenz zwischen TVD und den lateralen Indexwerten bei Ausfall des Shunts und im ersten Scan nach der Revision berechnet.

Die Abnahme der TVD korrelierte signifikant mit der Abnahme aller drei ventrikulären Indizes. Die beste Korrelation wurde mit FOHR gefunden mit $r = 0,740$ ($p < 0,01$), gefolgt von EI mit $r = 0,609$ ($p < 0,01$) und CMI mit $r = 0,566$ ($p < 0,01$). Die Korrelation der Abnahme von TVD und der lateralen Ventrikelindizes nach Shunt-Revision ist in Abbildungen 21, 22 und 23 dargestellt.

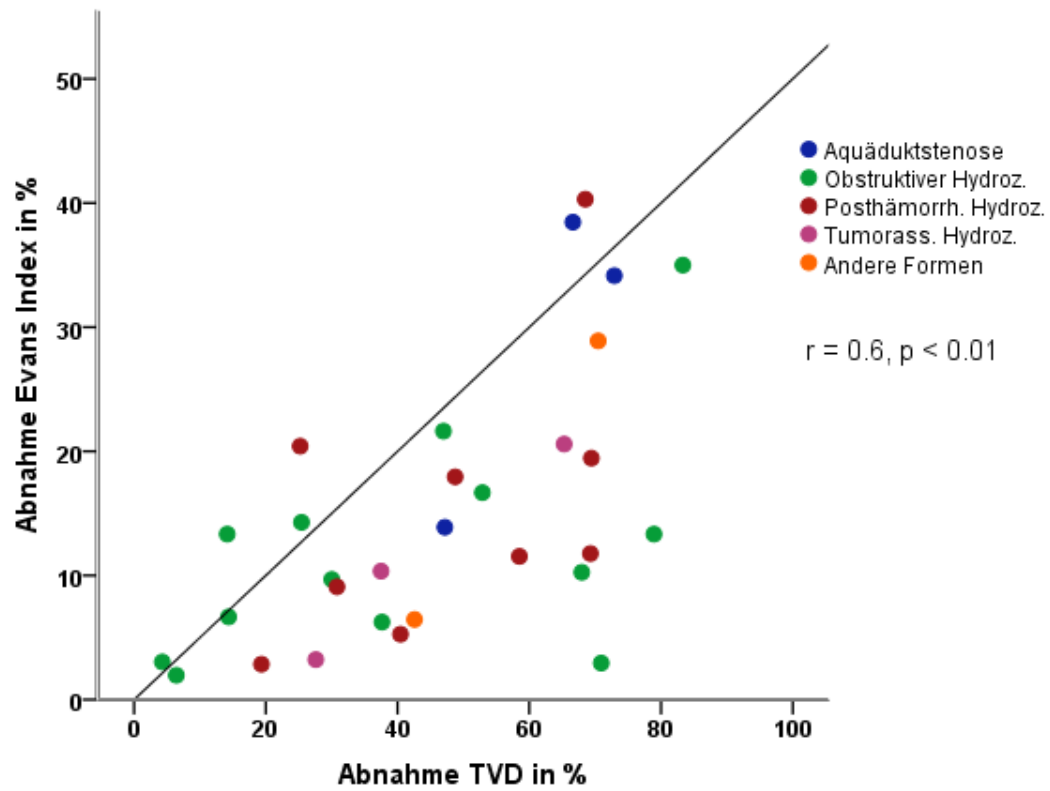


Abbildung 21: Korrelation der relativen Veränderung von TVD und Evans nach Shunt-Revision

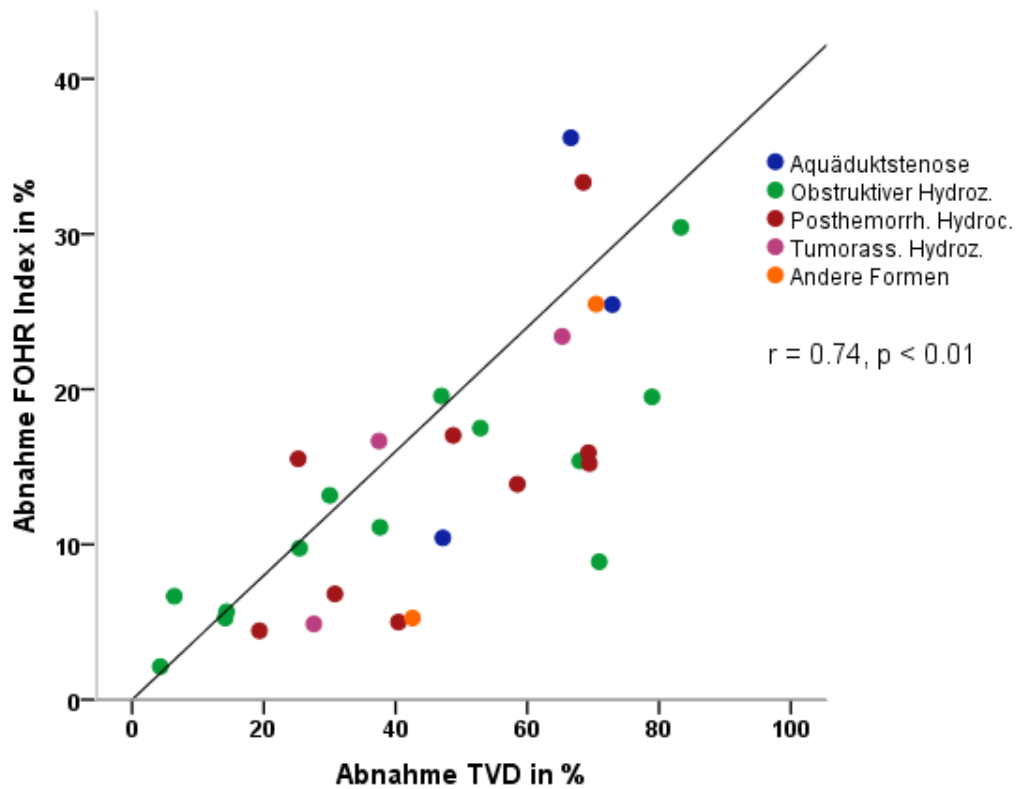


Abbildung 22: Korrelation der relativen Veränderung von TVD und FOHR nach Shunt-Revision

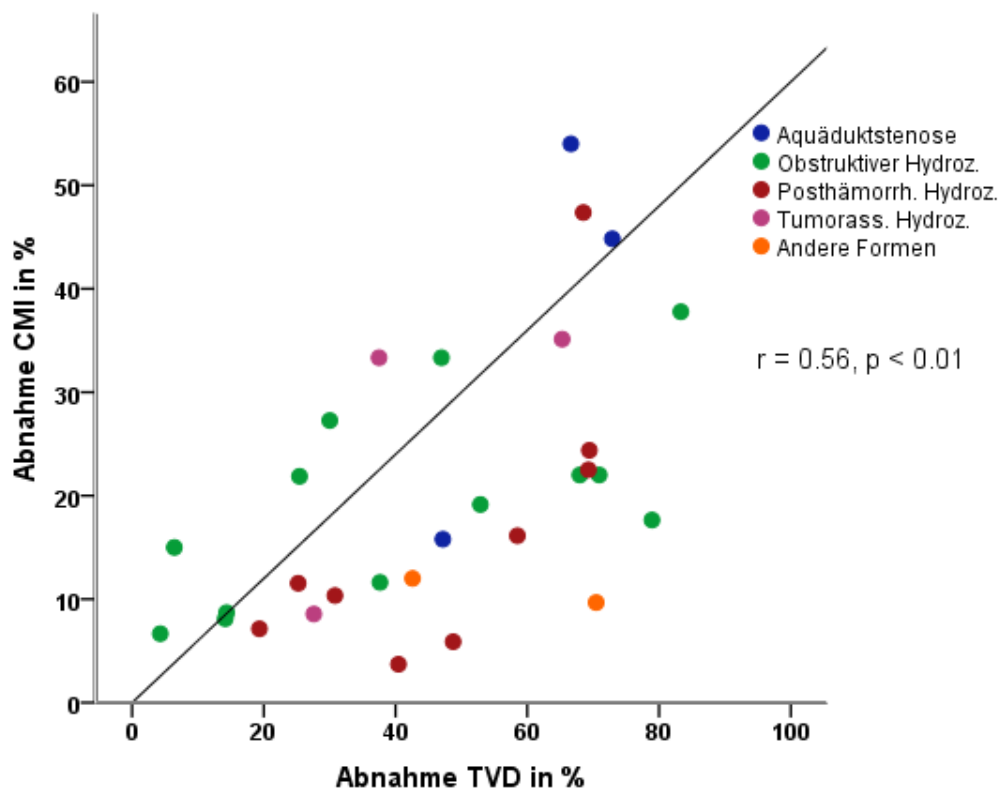


Abbildung 23: Korrelation der relativen Veränderung von TVD und CMI nach Shunt-Revision

3.4. Verhältnis von TVD-Messungen der axialen Ebene mit dem 15 Grad angulierten, diagonalen TVD aus der koronaren Ebene

Das Hauptziel dieser Studie war es, die Grundlagen für die Anwendung der ultraschallbasierten TVD-Messung in der täglichen Routinediagnostik in der pädiatrischen Neurologie und Neurochirurgie zu schaffen. Die US-basierte TVD-Messung wird in einem Winkel von 10-15 Grad nach dorsal (Forel-Achse) anguliert durchgeführt, während in dieser Studie bislang axiale MRT-basierte TVD-Werte verwendet wurden. Infolgedessen untersuchten wir, ob axiale und 15-Grad-angulierte koronare TVD-Werte korrelieren und ob zwischen diesen Messungen ein signifikanter Unterschied besteht.

97 Patienten der gesamten Kohorte (n = 117) wurden eingeschlossen, um axiale und koronare TVD-Werte zu vergleichen. Die Messungen wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Hydrozephalus durchgeführt. 20 Patienten mussten aufgrund nicht vorhandener MRT/CT-Bilder in der koronaren Ebene ausgeschlossen werden. Der TVD wurde in einer koronaren Ebene in einem diagonalen Winkel 15 Grad vom Mesencephalon nach dorsal gemessen. Damit wurde die übliche ultraschallbasierte Angulationsebene verwendet. Die Werte des angulierten TVD aus der koronaren Ebene wurden mit den axialen TVD-Werten verglichen. Die Korrelation zwischen axialen und koronaren TVD-Werten ist in Abbildung 24 dargestellt.

Der mittlere axiale TVD betrug $9,35 \pm 6,54$ mm und der mittlere koronare TVD betrug $10,06 \pm 6,91$ mm. Die Korrelation zwischen axialer und koronarem TVD war mit $r = 0,995$, $p < 0,01$ hervorragend. Das Punkt-Streudiagramm in Abbildung 21 zeigt die Korrelation zwischen axialen- und koronarem-TVD und verdeutlicht darüber hinaus, dass die Abweichung zwischen beiden Messungen hauptsächlich von der Weite des 3. Ventrikels abhängt. Je größer der TVD, desto größer wird der Unterschied zwischen beiden Messungen.

Um die Abweichung zwischen beiden TVD-Werten zu bewerten, wurde eine Bland-Altman-Analyse durchgeführt. Der diagonal gemessene TVD weicht im Mittel um den sehr geringen Wert von $+ 0,7123$ mm vom axialen TVD nicht signifikant ab. 96,9% der Werte lagen innerhalb der Übereinstimmungsgrenzen ($- 0,793$, $2,217$). Der Plot der Bland-Altman-Analyse ist in Abbildung 26 zu sehen.

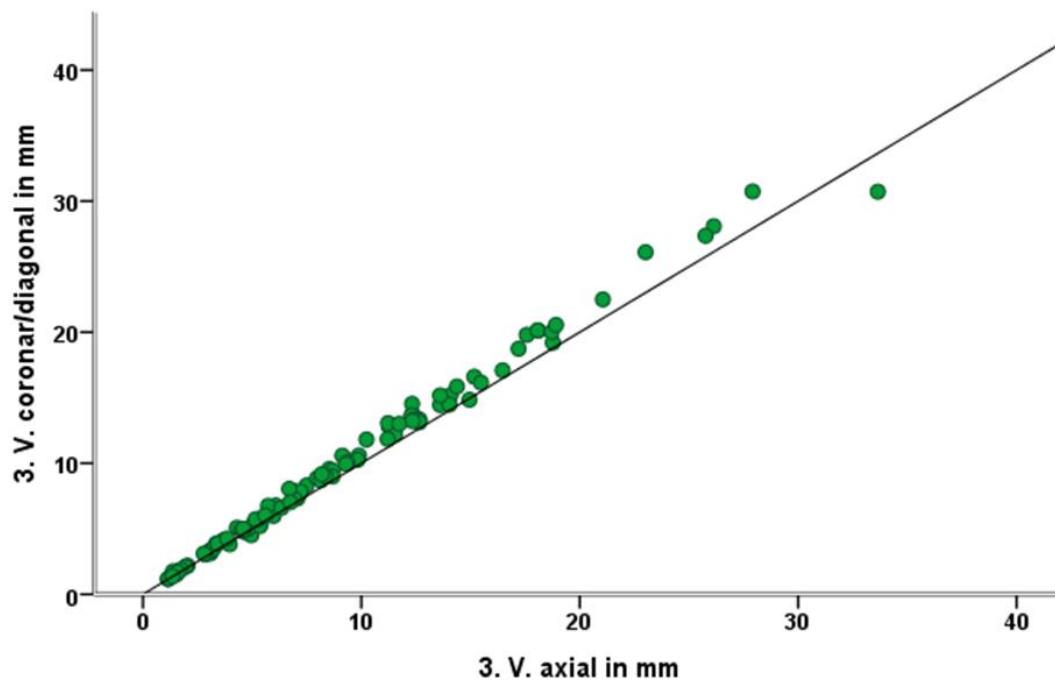


Abbildung 24: Korrelation zwischen axialen und koronaren/diagonalen TVD-Messungen

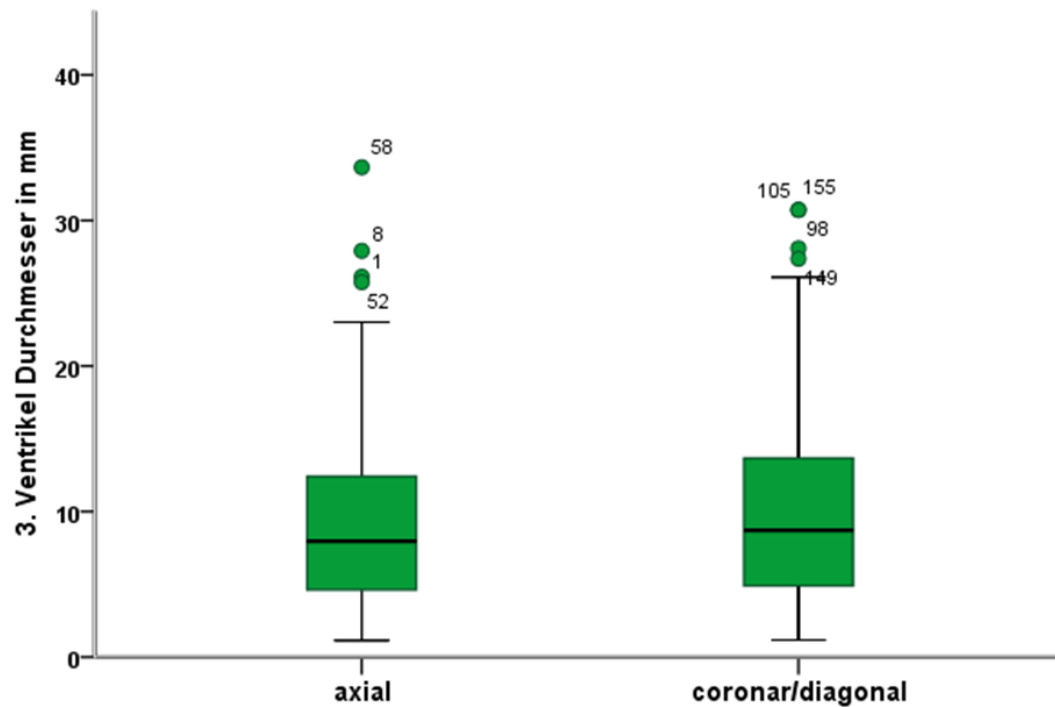


Abbildung 25: Box Plot axial und coronar/diagonal gemessener TVD-Werte.

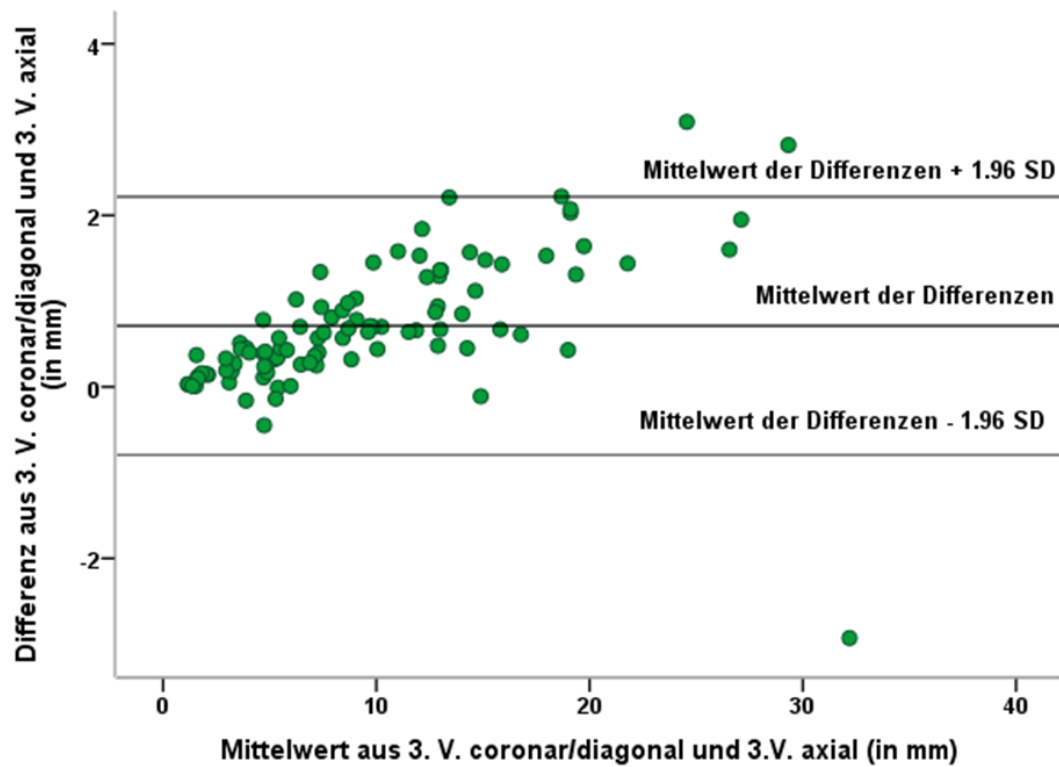


Abbildung 26: Plot der Bland-Altman-Analyse. Mittlere Differenz zwischen axialen TVD und koronaren TVD von +0.7123 mm. 96.9% sind innerhalb der „limits of agreement“.

4. Diskussion

In dieser grundlegenden Studie zur Bildgebung beim pädiatrischen Hydrozephalus konnte gezeigt werden, dass Änderungen des Durchmessers des dritten Ventrikels (TVD) zu Änderungen der Seitenventrikelweite beim pädiatrischen Hydrozephalus sehr zuverlässig eng korrelieren. Insbesondere im intra-individuellen Verlauf zeigten sich ausgeprägte lineare Korrelationen.

Diese Ergebnisse, sowohl der Kohortenanalyse als auch der intraindividuellen Verläufe erlauben wichtige Schlussfolgerungen im Hinblick auf die klinische Anwendung der TVD-Messung mittels US. Eine weitere Voraussetzung dafür ist die hier ebenfalls erstmals gezeigte sehr enge lineare Korrelation und nur minimale Abweichung zwischen axial und diagonal gemessenem TVD in MRT-Scans. Die Ergebnisse dieser Arbeit bilden somit die Grundlage für die klinische Anwendung der ultraschallbasierten TVD-Messung im diagnostischen Alltag von pädiatrischen Hydrozephalus-Patienten. Damit können Ultraschalluntersuchungen über das temporale Fenster auch nach Verschluss der Fontanelle die Verwendung von MRT- und CT-Bildgebung für eine Vielzahl von Indikationen ersetzen. Weiterhin kann über ein Ultraschall- Screening die Indikation für oder gegen die Durchführung einer technisch sowie logistisch aufwändigen MRT-Untersuchung, die gegebenenfalls eine Sedierung des Kindes notwendig macht, oder einer CT-Untersuchung, die eine Strahlenbelastung für das Kind darstellt, gestellt werden.

Die im Rahmen dieser Promotionsarbeit erstellte Studie ist die erste und einzige in der aktuellen Literatur, die die Korrelation von Veränderungen der Weite des dritten Ventrikels (TVD) mit Veränderungen der Weite der Seitenventrikel (abgebildet mit verschiedenen Ventrikelindizes) zu unterschiedlichen Zeitpunkten und in unterschiedlichen, klinisch relevanten Situationen untersucht.

In der aktuellen Literatur gibt es mehrere Studien, die über die Zuverlässigkeit von ventrikulären Indizes in Bezug auf die Beurteilung der Ventrikelgröße oder den Vergleich von ventrikulären Indizes mit dem intraventrikulären Volumen und dem intrakraniellen Druck berichten.

In einer Studie wurde in einer pädiatrischen Kohorte eine hervorragende Korrelation zwischen den Standard-Ventrikelindizes (FOHR, EI, CMI und Bicaudate-Index) und dem Ventrikelvolumen gefunden (Ragan DK et al., 2015). FOHR und CMI konnten das Ventrikelvolumen besser widerspiegeln als EI und Bicaudate-Index. O’Hayon, der als erster den FOHR-Index definierte, zeigte ebenfalls, dass die Korrelation zwischen FOHR und Ventrikelvolumen signifikant besser ist als zwischen EI und Ventrikelvolumen (O’Hayon BB et al., 1998). Die Verwendung von EI zur Beurteilung der Weite der Seitenventrikel birgt auch das Risiko, Hydrozephalus-Fälle nicht zu diagnostizieren, bei denen sich die Hinterhörner der Seitenventrikel früher beziehungsweise deutlich stärker erweitern als die Frontalhörner (Losowska-Kaniewska D & Oles A., 2007). Letzteres ist im Kleinkindalter bei Patienten mit kongenitalem Hydrozephalus, z.B. bei Myelomeningocele oder kongenitaler Aquäduktstenose, kein seltenes Szenario. In den meisten dieser Studien wurden der Durchmesser des dritten Ventrikels oder der Index des dritten Ventrikels nicht berücksichtigt. Lediglich in einer Studie wurden Normalwerte für ventrikuläre Indizes einschließlich des Durchmessers des dritten Ventrikels für pädiatrische Patienten definiert (Sari E et al., 2015).

Eine US-basierte Evaluation des dritten Ventrikels über das transtemporale Knochenfenster wurde bisher bei erwachsenen Patienten vorgenommen (Seidel et al., 1995). Bei 10-20% der Patienten wurde in der Literatur ein uni- oder bilaterales Fehlen eines für Ultraschall passierbaren Knochenfensters festgestellt (Postert et al., 1997; Kreiza et al., 2007). Diese Methode ist bei dieser Gruppe erwachsener Patienten durch eine zu große Dicke des temporalen Knochens limitiert. Zur Anwendung kam diese Methode hauptsächlich zur Beurteilung von Hirnstrukturen bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen (Berg et al., 2000; Kahle et al., 2016; Wollenweber et al., 2011), aber auch zur Untersuchung der Ventrikelvergrößerung bei erwachsenen Hydrozephalus-Patienten (Becker et al., 1994; Seidel et al., 1995). Es gibt eine Studie, die diese Methode auch bei pädiatrischen Patienten untersucht hat: Iova et al. (2004) untersuchten mittels transkranieller Dopplersonographie die Größe des Ventrikelsystems sowie das Hirnparenchym in einer großen Kohorte von 1693 gesunden Kindern verschiedenen Alters (Iova et al., 2004). Davon mussten 157 (9.3%) der Kinder wegen unzureichender temporaler Knochenfenster ausgeschlossen werden, jedoch war dies meist bei Kindern älter als 5 Jahre der Fall; bei Kindern unter 5 Jahren wiesen nahezu alle

für die Untersuchung ausreichende Knochenfenster auf (Iova et al., 2004). Das Ziel dieser Studie war es, Referenzwerte für gesunde Kinder festzulegen. Im Durchschnitt wurde eine mittlere Weite des dritten Ventrikels von $1,4 \pm 0,8$ mm beobachtet. Jedoch war die Weite des dritten Ventrikels in der Gruppe der 0-3-Jährigen signifikant größer im Vergleich zu allen anderen Altersgruppen. Bei 25 Kindern wurde eine Inter-Rater-Testung mit zwei Untersuchern durchgeführt, wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Messungen in einem der gemessenen Teile des ventrikulären Systems gab (Iova et al., 2004).

Nach dem gegenwärtigen Stand der Literatur gibt es bisher keine Studie, in der dynamische Veränderungen der lateralen Ventrikel und des dritten Ventrikels untersucht und verglichen wurden (ausgenommen den auf dieser Promotionsarbeit basierenden Publikationen).

Die Bestimmung des ventrikulären Volumens gilt als Goldstandard, um Veränderungen des ventrikulären Systems darzustellen. In der klinischen Praxis allerdings erweist sich die Bestimmung des Ventrikelvolumens als sehr zeitaufwändig und erfordert spezielle computergestützte Segmentierungsalgorithmen (Grimm et al., 2019, Grimm et al., 2020). Daher wird diese in den meisten Publikationen über den pädiatrischen Hydrozephalus sowie der klinischen Routine durch die Ventrikel-Index-Messung ersetzt. Es gibt viele Studien, die ausgezeichnete Korrelationen zwischen Ventrikelindizes und Ventrikelvolumen zeigen (O'Hayon BB et al., 1998, Ragan DK et al., 2015). Daher wurden die relativen Unterschiede des TVD nicht mit den Ventrikelvolumen sondern mit den relativen Unterschieden der gebräuchlichen und validierten Ventrikelindizes Evans, FOHR und CMI verglichen.

Will man die ultraschallbasierte transtemporale Messung des dritten Ventrikels als Surrogatparameter zur Abschätzung von Änderungen der Weite der Seitenventrikel verwenden, ist es essentiell, dass Änderungen des Durchmessers des dritten Ventrikels Änderungen der lateralen Ventrikel direkt widerspiegeln. Der dritte Ventrikel muss ein zuverlässiger Ersatz und Spiegel für das gesamte Ventrikelsystem sein, um allein und repräsentativ für alle Ventrikel zusammen gemessen werden zu können. Sehr seltene

okklusive Hydrozephalusformen, die aufgrund des Verschlusses der Foramina von Monro zu einer Trennung des dritten Ventrikels und der lateralen Ventrikel führen, sind von dieser Betrachtung bzw. Anwendungsmöglichkeit ausgenommen.

4.1. Korrelation der Ventrikelbreite bei der Erstdiagnose

Nach der Ersttherapie des Hydrozephalus zeigte die relative Abnahme des TVD eine gute Korrelation zu allen drei Standard-Ventrikelindizes. In der gesamten Kohorte wurde die beste Korrelation zwischen TVD und CMI gefunden ($r = 0,701$), gefolgt von TVD und FOHR ($r = 0,68$). TVD und EI hatten die schlechteste Korrelation für die gesamte Kohorte ($r = 0,48$) ($p < 0,01$).

In der Literatur wurde gezeigt, dass FOHR und CMI das reale Ventrikelvolumen im Vergleich zu EI zuverlässiger wiedergeben (Berg D et al, 2008, Synek V et al, 1976). Das konnte in unserer Studie bestätigt werden, da TVD-Veränderungen deutlich besser mit CMI- und FOHR-Veränderungen korrelieren als mit EI. TVD kann daher als gültiger Ersatzparameter für das reale Ventrikelvolumen nach Ersttherapie des pädiatrischen Hydrozephalus angesehen werden.

Die Gesamtkorrelation zwischen TVD und den Seitenventrikelindizes war unabhängig von Kindesalter und Ätiologie des Hydrozephalus. Insbesondere die Ventrikelkonfiguration wirkte sich nicht auf die Korrelation zwischen TVD und den Ventrikelindizes aus. Dies ist von Bedeutung, da Kinder nach perinataler bzw. neonataler Hirnblutung oft asymmetrische Seitenventrikel aufweisen und diese Kinder eine relevante Patientenpopulation in der Kinderneurochirurgie darstellen. Auch wenn die Anzahl der Kinder mit asymmetrischer Ventrikelkonfiguration gering war ($n = 7$), zeigte diese Kohorte eine noch etwas bessere Korrelation von TVD und Ventrikelindizes. In der bisherigen Literatur gibt es lediglich eine Studie, die Ventrikelindizes mit Ventrikelvolumina hinsichtlich Ventrikelgröße und -symmetrie vergleicht (Ragan DK et al, 2015). Auch hier konnte passend zur vorliegenden Promotionsarbeit gezeigt werden, dass bei Patienten mit asymmetrischen Ventrikeln die Ventrikelindizes das reale Ventrikelvolumen zuverlässig widerspiegeln.

Weiterhin zeigen die Daten der vorliegenden Arbeit, dass die anfängliche Breite der Ventrikel die Korrelation zwischen der Abnahme der TVD und der lateralen Ventrikel nach der Therapie des Hydrozephalus in unserer pädiatrischen Kohorte nicht zu beeinflussen scheint.

4.2. Korrelation der Ventrikelbreite während des chronischen Krankheitsverlaufs

In der intraindividuellen Beurteilungskohorte war die Korrelation zwischen Patienten mit TVD und allen ventrikulären Indizes ($r = 0,988 - 0,99$) sowie die intraindividuelle Korrelation während der Verlaufsuntersuchungen hervorragend (r im Bereich von $0,593 - 0,998$). Diese Informationen sind von hohem Wert, da sie es ermöglichen, die ventrikuläre Größe bei Kindern mit Hydrozephalus im individuellen Langzeit-Follow-up mittels TVD mit sehr hoher Zuverlässigkeit und unter Vermeidung belastender apparativer Untersuchungen abzuschätzen.

Darüber hinaus betrug die relative Abnahme der TVD nach der Therapie $34 \pm 22\%$ für die gesamte Kohorte. Im Gegensatz dazu war die relative Abnahme aller ventrikulären Indizes mit $13,6 \pm 11\%$ für EI, $15,1 \pm 12,5\%$ für FOHR und $20,4 \pm 15,6\%$ für CMI signifikant niedriger. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass TVD möglicherweise empfindlicher, aber sicher nicht weniger empfindlich auf Veränderungen reagiert als die lateralen Ventrikelindizes. So könnte die TVD-Überwachung durch Ultraschall sogar empfindlicher sein als die bisherige Standardbewertung durch EI, FOHR oder CMI auf der Grundlage von MRT- oder CT-Scans, um kleinere Veränderungen der Ventrikelgröße zu erkennen. Mittlerweile konnte diese Zuverlässigkeit und Präzision der Ultraschallbestimmung des TVD im Vergleich zur MRT in klinischen Studien von der Arbeitsgruppe, in der diese Doktorarbeit angefertigt wurde, nachgewiesen werden (Kerscher, Schweizer et al, 2020).

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass der dritte Ventrikel und Änderungen seines axialen Durchmessers Änderungen der Seitenventrikelindizes zuverlässig widerspiegeln.

4.3. Korrelation der Ventrikelbreite bei Shunt-Versagen und nach Shunt-Revision

Die Shunt-Dysfunktion ist ein häufiges Problem von Patienten mit Hydrozephalus, die mit einem permanenten Shunt-System therapiert werden (Stone JJ et al., 2013). Daher ist es wichtig zu wissen, ob der TVD auch ein zuverlässiger Ersatz für ventrikuläre Veränderungen bei akuter Shunt-Dysfunktion, sowie nach Shunt-Revision ist, um eine ultraschallbasierte TVD-Messung anstelle einer MRT- oder CT-Bildgebung des gesamten Ventrikelsystems in die Diagnostik implementieren zu können.

Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit zeigen, dass sich TVD und alle drei Seitenventrikelindizes bei akutem Shunt-Versagen und nach Revision kohärent verändert haben, jeweils mit einem signifikanten Anstieg bei Shunt-Versagen und einer signifikanten Abnahme nach erfolgreicher Shunt-Revision. In dieser Studienkohorte hatten Patienten mit asymptomatischem Hydrozephalus mit einem funktionierenden Shuntsystem als Ausgangswerte einen TVD von $3,28 \pm 2,91$ mm, einen EI von $0,28 \pm 0,049$, einen FOHR von $0,37 \pm 0,065$ und einen CMI von $0,3 \pm 0,084$. Dies zeigt eine Übereinstimmung mit Normalwerten aus der aktuellen Literatur, die TVD-Werte bei Kindern mit $5,54 \pm 1,29$ mm bei Jungen und mit $4,98 \pm 1,08$ mm bei Mädchen als Normalwerte angibt (Sari E et al., 2014-15). Nach internationalen Richtlinien wird ein EI von $<0,3$ (Sari E et al., 2014-15) und ein FOHR-Index von $\leq 0,37$ (O'Hayon BB et al., 1998) als normal definiert.

TVD und alle drei Ventrikelindizes nahmen bei akutem Shunt-Versagen mit einem relativen TVD-Anstieg von $> 200\%$ signifikant zu. Die Seitenventrikelindizes stiegen um 28–44% an. Nach der Shunt-Revision nahm der TVD um 46% ab, im Vergleich zu 14–20% für EI, FOHR bzw. CMI. Dies ist vergleichbar mit einer Studie, die eine FOHR-Abnahme von 13% nach Shunt-Revision einer pädiatrischen Kohorte beschreibt (Patra DP et al., 2016).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass TVD im Vergleich zu den Seitenventrikelindizes eine stärkere relative Reaktion auf eine Shunt-Dysfunktion und eine erfolgreiche Shunt-Revision zeigt. Diesen Unterschied konnte man bereits bei der Reaktion von TVD und Seitenventrikelindizes auf die initiale Therapie eines Hydrozephalus im Langzeitverlauf feststellen. In dieser Gruppe nahm TVD um 27-40% ab, während die Ventrikelindizes Abnahmen zwischen 9 und 25% vorweisen konnten (Kerscher, Schweizer et al., 2019).

Der Grund für die stärkere relative Veränderung könnte zum einen daran liegen, dass der TVD eine geringere Messdistanz aufweist (eine Zunahme von 1 mm bei einem Ausgangswert von 4 mm bedeutet bereits eine 25%ige Änderung), als die Abstände, die für die Berechnung der lateralen Ventrikelindizes verwendet werden und zum anderen, dass der TVD ein absoluter Wert ist und keinen Index (relatives Verhältnis) darstellt. Die Ventrikelindizes werden durch Formeln berechnet, die sich auf die Breite der Seitenventrikel im Verhältnis zum Schädeldurchmesser beziehen. Selbst wenn sich die lateralen Ventrikel um einige Millimeter verbreitern, ändert sich an den berechneten Indizes weniger. Somit ergibt sich für den absoluten Wert des TVDs ein vermehrter relativer Anstieg, beziehungsweise eine ausgeprägtere relative Abnahme.

Ein weiterer Grund, warum Änderungen des TVD ausgeprägter als laterale ventrikuläre Veränderungen sind, könnte die höhere Exposition des dritten Ventrikels gegenüber pulsatilen Veränderungen des Liquordrucks sein. Eine Theorie ist, dass Bewegungen der Ventrikelwand, sowie die Ventrikelbreite durch komplexe Wechselwirkungen zwischen Liquor, Hirngewebe und Herzzyklus beeinflusst werden:

Der Herzzyklus (Wurzer B et al., 2018) und die Inspiration während der Atmung (Dreha-Kulaczewski S et al., 2017) wurden als Hauptantriebskraft des Liquorflusses beim Menschen beschrieben. Es gibt übereinstimmende Studien, die einen durch den Herzzyklus, kraniokaudal gerichteten Druckgradienten beschreiben, der CSF von den Seitenventrikeln durch das Foramen Monroi, den dritten Ventrikel und den Aquädukt leitet (Greitz D et al., 1993, Linninger AA et al., 2007, Sweetman B & Linninger AA, 2011). Eine ultraschallbasierte Studie zeigte eine deutliche Ausdehnung des dritten Ventrikels während jedes Herzzyklus bei gesunden Personen und umgekehrt eine Kompression des dritten Ventrikels bei Patienten mit okklusivem Hydrozephalus (Wurzer B et al., 2018).

Andere Studien zeigten einen wiederum nach kranial gerichteten Liquorfluss aus dem Spinalkanal durch den Aquädukt bis in den dritten Ventrikel synchron zur Inspiration bei gesunden Patienten und Patienten mit okklusivem Hydrozephalus (Bock HC et al., 2019, Dreha-Kulaczewski S et al., 2017). So scheint es, dass sich der dritte Ventrikel zentral im Bereich konvergierender CSF-Ströme befindet. Der dritte Ventrikel

scheint somit eine höhere Volumendehnbarkeit vorzuweisen. Dies könnte ein Grund sein, warum der dritte Ventrikel besonders sensibel auf Veränderungen des intraventrikulären Volumens bzw. der mit Shunt dysfunktion einhergehenden Zunahme des Liquordrucks reagiert.

Zudem war es bemerkenswert, dass die Breite des dritten Ventrikels bei Shunt-Versagen um etwa 270% zunahm und nach Shunt-Revision nur um etwa 45% abnahm. Die postoperativen TVD-Werte nach der Shunt-Revision waren höher als die TVD-Werte vor dem Shuntversagen. Ähnliche Befunde liegen für die drei Seitenventrikelindizes vor. Die mittlere Zeitspanne zwischen den ersten Scans und den Scans bei akutem Shunt-Versagen bzw. nach Revision war in beiden Fällen ähnlich und lag zwischen 0 und 100 Monaten. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Regression der TVD und der Seitenventrikelweite auf die anfänglichen Ausgangswerte, im Sinne einer Hysterese bei dann wieder normalisierten ICP, deutlich länger dauert als die Ausdehnung während eines akuten Shunt-Versagens bei erhöhtem ICP. Die Korrelation zwischen Veränderungen der TVD und Veränderungen der lateralen Ventrikel lag zwischen 0,54 und 0,702 bei akutem Shunt-Versagen und zwischen 0,566 und 0,74 nach Shunt-Revision. Diese Ergebnisse sind der Korrelation zwischen TVD und den Indizes nach Ersttherapie (r zwischen 0,48 und 0,701) sehr ähnlich.

4.4. Korrelation von axial und koronar/diagonal gemessenem TVD

Das Hauptziel dieser Studie war es, grundlegende Kenntnisse und Voraussetzungen für die Anwendung der US-Messung der TVD im klinischen Alltag von pädiatrischen Patienten zur Beurteilung des Ventrikelsystems zu liefern. Bei der US-basierten TVD-Messung wird der Ultraschallkopf an den temporalen Knochen angesetzt. Um eine Ebene durch das Diencephalon und den dritten Ventrikel zu erstellen, muss der Ultraschallkopf 10-15 Grad nach dorsal (Forel-Achse) anguliert werden. Dadurch kann nur ein leicht diagonaler Durchmesser des dritten Ventrikels gemessen werden, was die Vermutung nahelegt, dass durch die Diagnostik per Ultraschall ein etwas größerer Durchmesser des dritten Ventrikels gemessen wird, im Vergleich zur axialen Messung im MRT. Daher war ein Ziel dieser Arbeit, ob die bisher gemessenen axialen TVD-Werte mit den diagonal

gemessenen TVD-Werten korrelieren und ob zwischen diesen Messungen eine für die klinische Praxis signifikante Abweichung besteht.

Hier besteht eine sehr enge Korrelation zwischen axialer und koronarer/diagonaler MRT-/CT-basierter TVD-Messung ($r = 0,995$, $p < 0,01$). Trotz der 15-Grad-Winkelung war die Abweichung zwischen axialer und koronarer TVD extrem gering (+0,7123 mm zugunsten der diagonalen TVD) und damit klinisch unbedeutend. Das Streudiagramm (Abbildung 21) zeigt deutlich, dass die Abweichung zwischen beiden Messungen von der Breite der TVD abhängt. Je breiter der TVD ist, desto größer wird die Abweichung von diagonal gemessenem TVD und axialen TVD. Auch das lässt sich von den geometrischen Verhältnissen direkt ableiten.

4.5. Weiterführende Untersuchungen

Mit dieser Promotionsarbeit und den hieraus hervorgehenden Publikationen konnte unsere Arbeitsgruppe belegen, dass Veränderungen des TVD die Veränderungen des gesamten Ventrikelsystems widerspiegeln, basierend auf Messungen, die an MRT- oder CT-Bildern durchgeführt wurden. Bevor allerdings US-basierte TVD-Messungen in der klinischen Praxis etabliert werden konnten, musste die Korrelation und Abweichung zwischen MRT- und US-basierten TVD-Messungen untersucht werden. Diese Frage wurde in einer prospektiven Studie mit 122 Kindern mit pädiatrischem Hydrozephalus untersucht (Kerscher, Schweizer et al., 2020). Die ultraschall-basierten Messungen wurden von einer erfahrenen Ärztin bei allen Kindern durchgeführt, die innerhalb von 24 Stunden zuvor oder danach ein geplantes MRT oder CT des Schädels erhalten hatten. Die Ultraschall-, sowie MRT-basierten Messungen des TVD wurden wie in Abbildung 27 durchgeführt. Ein großer Teil der MRT-Messungen der Patienten dieser Studie stammen vom Kollektiv dieser Promotionsarbeit.

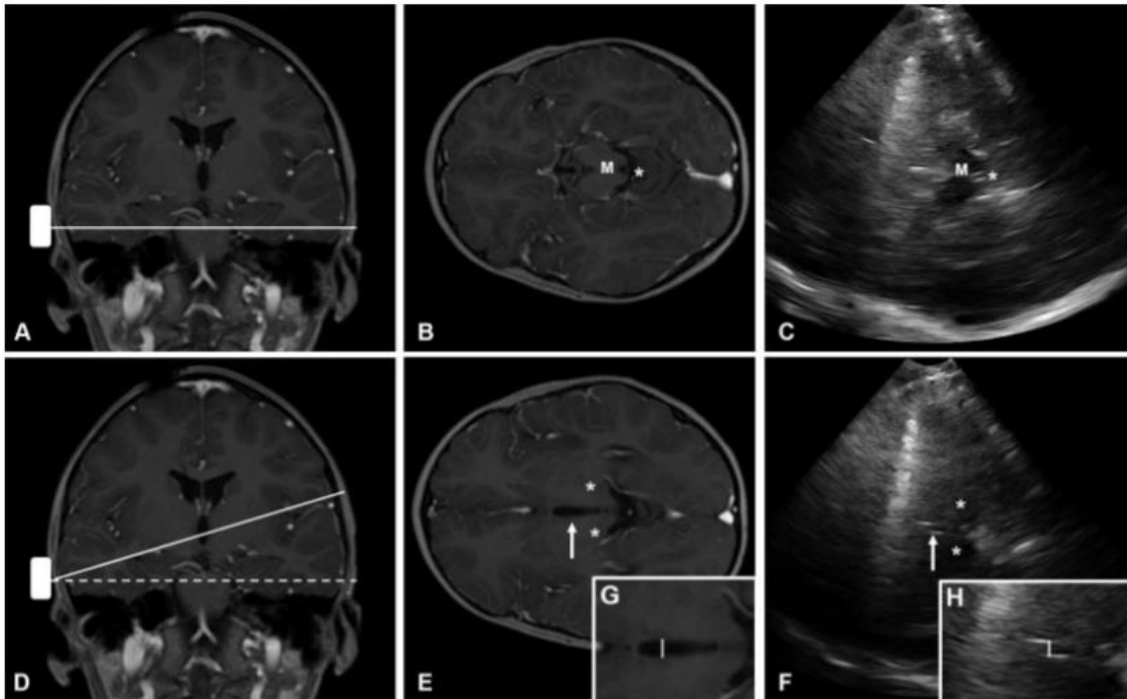


Abbildung 27: **A** Coronare Ebene T1-MRT des Schädels zeigt den preaurikulären Ansatz des Ultraschall-Kopfes (weiße Box) mit der Ultraschallwelle durch den Schädel auf Höhe des Mesencephalon (weiße Linie) **B** Axiale Ebene T1-MRT des Schädels, M=Mesencephalon *= Zerebrales Aquädukt **C** Transtemporaler US des Schädels auf Höhe des Mesencephalon, M=Mesencephalon *=Zerebrales Aquädukt **D** Coronale Ebene T1-MRT des Schädels zeigt die Ultraschallwelle durch den Diencephalon und den dritten Ventrikel (gestrichelte weiße Linie) angesetzt in einem 10-15 Grad Winkel nach oben ausgehend vom Mesencephalon (weiße Linie) **E** Axiale Ebene T1-MRT des Schädels auf Ebene des Diencephalon, es zeigt bilateral den Thalamus (Sternchen) und den dritten Ventrikel (weißer Pfeil) **F** Transtemporaler US des Schädels auf Höhe des Diencephalon, angesetzt in einem 10-15 Grad Winkel **G** Vergrößerung des dritten Ventrikels aus E. Die weiße Linie zeigt die MRT-basierte TVD Messung **H** Vergrößerung des dritten Ventrikels aus F. Die weiße Linie zeigt die US-basierte TVD-Messung.
Quelle: Kerscher et al., 2020

Die Korrelation zwischen US- und MRT-/CT-basierten TVD-Messungen war sehr stark ($r = 0.991$, $p < 0.01$). Mit einer Bland-Altman-Analyse konnte gezeigt werden, dass eine Abweichung der US- und MRT/CT-basierten TVD-Messungen minimal und daher nicht signifikant sind. Zusätzlich wurde für 4 Patienten eine intraindividuelle Korrelation berechnet, basierend auf 3 aufeinanderfolgenden MRT/CT Bildern, sowie Ultraschall Messungen. Die intraindividuelle Korrelation war ebenfalls sehr stark (r zwischen 0.989 und 1.0).

Mit dieser Studie (Kerscher, Schweizer et al., 2020) konnte gezeigt werden, dass US- und MRT/CT-basierte TVD-Messungen hervorragend miteinander korrelieren und es eine geringe Abweichung zwischen den beiden Messmethoden gibt. Die ultraschallbasierte

TVD-Messung war zuverlässig reproduzierbar. Die Zuverlässigkeit dieser Methode erhöhte sich bei wiederholten Untersuchungen bei einzelnen Patienten. US-basierte TVD-Messungen können somit im klinischen Alltag angewandt werden (Kerscher, Schweizer et al., 2020).

Weitere klinische Studien müssen die Anwendbarkeit der US-basierten TVD-Messungen in verschiedenen klinischen Anwendungen analysieren.

4.6. Grenzen der Ultraschalluntersuchung

Die Ultraschalldiagnostik ist einer der meist benutzten bildgebenden Verfahren und im klinischen Alltag fast aller Fachbereiche etabliert. Die schnelle technische Entwicklung hat zu höheren Auflösungen und besserer Bildqualität geführt. Die Blutflussanalyse durch die Dopplertechnik, die Duplexsonographie sowie die Kontrastmittelsonographie haben zu weiteren Durchbrüchen in der klinischen Praxis geführt. Zu den Vorteilen gegenüber anderen bildgebenden Verfahren zählen die belastungsarme und strahlungsfreie Anwendung für Patienten und Untersucher. Zudem ist die Ultraschalldiagnostik kostengünstig (im Anschaffungspreis, sowie im laufenden Betrieb), leicht und mobil verfügbar, überall einsetzbar und beliebig oft wiederholbar. Eine Sedierung bei pädiatrischen Patienten ist meist nicht erforderlich.

Diese Vorteile machen die Ultraschalldiagnostik vor allem bei Patienten im Kindes- und Jugendalter zu einem beliebten und wichtigen Verfahren. In der Kinderheilkunde wird die Sonographie vor allem in der Bildgebung von Gehirn (bis Verschluss der Fontanelle), Abdomen, Herz und Hüftgelenken eingesetzt. Die Pränataldiagnostik ist wichtiger Bestandteil der Vorsorgeuntersuchungen in der Schwangerschaft. Durch sie ist eine Früherkennung von Fehl- und Missbildungen bereits vor der Geburt möglich (Practice Bulletin No. 175, 2016).

Im klinischen Alltag der pädiatrischen Neurologie und Neurochirurgie ist der Hydrozephalus eine der häufigsten Diagnosen. Die transfontanelle Sonographie dient, bis zum Verschluss der Hauptfontanelle, der Darstellung des ventrikulären Systems und ist somit ein sehr wichtiger Bestandteil der Diagnostik. Bei älteren Kindern > 1 Jahr bzw. nach Verschluss der Fontanelle wird bis dato meist die MRT oder CT als bildgebende

Verfahren eingesetzt. Diese Verfahren kommen mit den bereits erwähnten Nachteilen der Strahlenbelastung, Nebenwirkungen einer Sedierung, hohen Kosten und ggf. langer Dauer der Anwendung einher.

In der vorliegenden Promotionsarbeit konnte bewiesen werden, dass die transtemporale Ultrasonographie des dritten Ventrikels eine valide Alternative im klinischen Alltag darstellt. Doch wo liegen die Grenzen dieser Diagnostik?

- Als wichtigste Einschränkung der US-basierten TVD-Messung muss die Qualität des temporalen Knochenfensters genannt werden. Bei älteren (jugendlichen) pädiatrischen Patienten kann eine schlechte Schalldurchlässigkeit des Knochenfensters eine TVD-Messung unmöglich machen. In der Studie von Iova et al mussten 157 (9,3%) pädiatrische Patienten von einer Gesamtkohorte mit 1693 Kindern aufgrund unzureichender temporaler Knochenfenster ausgeschlossen werden. Dies war meist der Fall in Kindern älter als 5 Jahre (Iova et al., 2004). Eine Studie, die transkraniale Knochenfenster in Erwachsenen untersuchte, zeigt eine gute Knochenfenster Qualität in 80-95% der Patienten (Berg D et al., 2008). In der o.g. Studie von Kerscher et al. zeigten US-TVD und MRT-TVD eine ausgesprochen gute Korrelation. Das Durchschnittsalter der pädiatrischen Kohorte lag bei 8,5 Jahren. Bei Kindern in diesem Alter beträgt die Zugänglichkeitsrate intrakranieller Strukturen unter Verwendung der transtemporalen US fast 100%. In den meisten pädiatrischen Patienten ist der Schädelknochen dünner als bei erwachsenen Patienten. Somit können intrakranielle Strukturen wesentlich klarer dargestellt werden (Kerscher et al., 2020). Eine Ausnahme in der kinderneurologischen und kinderneurochirurgischen Praxis sind Kinder mit einer antiepileptischen Dauertherapie, die zu einer Verdickung der Schädelknochen führen kann, so dass ein wesentlich höherer Prozentsatz dieser Kinder nicht mittels TVD untersucht werden kann. Systematische Untersuchungen, um diesen Patientenanteil genau zu bestimmen, liegen nicht vor.
- Als weitere methodische Beschränkung gilt die Qualität der Ultraschallgeräte. In einer Studie von Walter et al., 2008 wurde die Bildgebung von kleinen intrakraniellen hyperechogenen Strukturen mittels US versus MRT verglichen.

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass wenn optimale Bedingungen für eine transkraniale sonographische Bildgebung gegeben sind (gute Durchlässigkeit des Knochenfensters, erhöhte Echogenität der Zielstruktur, Lokalisierung der Zielstruktur in einer Entfernung von maximal ± 15 mm von der Mittelsagittalebene), gute Ultraschallgeräte eine höhere Bildauflösung bieten als die MRT (Walter et al., 2007). In der Studie Kerscher et al, die US-TVD mit MRT-TVD vergleicht, konnten mit einem hochauflösenden Ultraschallgerät mit einer Frequenz von 1-4 Mhz sehr gute Ergebnisse erzielt werden (Kerscher, Schweizer et al, 2020).

- Die Qualität der Ultraschallbilder hängt von der Erfahrung des Untersuchers ab, was eine weitere Einschränkung dieser Diagnostik darstellt. Die Studie von Berg et al konnte jedoch zeigen, dass die transkraniale Sonographie innerhalb von 1-3 Wochen von erfahrenen Untersuchern und innerhalb von 4-8 Wochen von unerfahrenen Untersuchern qualifiziert erlernt werden kann (Berg D et al., 2008).

Die im Rahmen dieser Promotionsarbeit erstellte Studie ist die erste in der aktuellen Literatur, die nachweisen konnte, dass Änderungen des Durchmessers des TVD zu Änderungen der Seitenventrikelweite beim pädiatrischen Hydrozephalus sehr zuverlässig korrelieren, insbesondere auch im intra-individuellen Verlauf. Sie bildetete damit die Grundlage für weitere Arbeiten zur Etablierung der US-Diagnostik US-basierten TVD-Messung, welche das Potential hat, so präzise und aussagekräftig wie eine MRT-basierte TVD-Messung zu sein. Genaue Messungen hängen allerdings von der Dicke des Temporalknochens, von der Auflösung und Einstellungen des Ultraschallgerätes, sowie von der Erfahrung des Untersuchers ab. Der vergleichsweise niedrige logistische Aufwand, die einfache Wiederholbarkeit soweit die regelhafte Durchführbarkeit der Untersuchung ohne Sedierung wiegen diese Nachteile jedoch auf.

5. Zusammenfassung

Im klinischen Alltag der pädiatrischen Neurologie und Neurochirurgie ist der Hydrozephalus eine der häufigsten Diagnosen. Regelmäßige Messungen der Ventrikelgröße ist bei Kindern mit Hydrozephalus essentiell. Bisher erfolgt dies, nach Verschluss der Fontanelle, durch wiederholte kraniale MRT- oder CT-Bildgebung, die mit Risiken einer Anästhesie (MRT bei kleineren Kindern) oder Bestrahlung einhergehen. Da der dritte Ventrikel über das temporale Knochenfenster sonographisch bei Kindern leicht zugänglich ist, könnte die Bestimmung seines Durchmessers eine einfache und strahlungsfreie Alternative zur Beurteilung des Ventrikelsystems darstellen. Eine wesentliche Voraussetzung ist, dass Änderungen des Durchmessers des dritten Ventrikels (TVD) Änderungen des gesamten Ventrikelsystems widerspiegeln. Diese Studie vergleicht Veränderungen des TVD mit Veränderungen etablierter ventrikulärer Indizes, die bereits zur Beschreibung der Ventrikelweite verwendet werden, vor und nach der Erstbehandlung des Hydrozephalus und während der folgenden Langzeitentwicklung, sowie zu akuten Ereignissen, wie Shuntversagen und Shuntrevision. Zudem wird der axial gemessene TVD mit einem diagonal gemessenen TVD verglichen, da der TVD sonographisch in einer leicht diagonalen Trajektorie bestimmt wird.

In dieser Studie wurden MRT- und CT-Bilder von 117 Kindern mit Hydrozephalus zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, nach initialer Therapie, sowie bei akuten Ereignissen, wie Shuntversagen und Shuntrevision, ausgewertet. Die Messungen umfassten axiale TVD und drei lineare Standardmessungen der Seitenventrikel (Evans-Index – EI, fronto-okzipitales Hornverhältnis – FOHR-Index und Cella-Media-Index – CMI). Darüber hinaus wurde bei 8 Patienten über den gesamten verfügbaren Follow-up eine Korrelation innerhalb der Probanden berechnet.

Die relativen Veränderungen der TVD korrelierten signifikant mit den relativen Veränderungen aller ventrikulären Indizes zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ($r = 0,48$, $r = 0,68$ und $r = 0,701$ für EI, FOHR bzw. CMI, $p < 0,01$). Die Korrelation innerhalb der Probanden war hervorragend für EI ($r = 0,988$), FOHR ($r = 0,99$) und CMI ($r = 0,99$). Bei akuter Shunt-Dysfunktion wurde die beste lineare Korrelation zwischen TVD und CMI

gefunden ($r = 0,702$, $p < 0,01$). TVD korrelierte sehr gut mit Veränderungen von FOHR ($r=0,74$, $p<0,01$) nach Shuntrevision. Die Korrelation zwischen axialer und diagonalen TVD war hervorragend ($r=0,995$, $p< 0,01$).

Der TVD zeigte eine signifikante Korrelation mit allen drei linearen Indizes zum Zeitpunkt der Diagnose und während der Nachbeobachtungsveränderungen unabhängig von Alter, Ätiologie und Ventrikelweite. Der TVD zeigte eine signifikante Korrelation mit allen Lateralventrikel-Indizes bei akuter Shunt-Dysfunktion und nach Shunt-Revision. Er ist daher ein hervorragender Spiegel ventrikulärer Veränderungen bei Shuntversagen und nach dessen Therapie. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen axialem und diagonalem TVD.

Diese Studie zeigt, dass Veränderungen des TVD zuverlässig und kohärent die Veränderungen der lateralen Ventrikel nach der Ersttherapie des pädiatrischen Hydrozephalus, während der Langzeitentwicklung und in akuten Situationen, wie Shuntversagen und Shuntrevision, widerspiegeln. Zusätzlich konnte bewiesen werden, dass der axial gemessene TVD exzellent mit dem diagonal gemessenen TVD korreliert, der die sonographische Messung des TVD nachahmt. Diese Ergebnisse bilden die Grundlage für die Anwendung der US-Messung des TVD im klinischen Alltag von pädiatrischen Patienten, die mittlerweile Eingang in die tägliche klinische Praxis gefunden hat.

Die Arbeit konnte darstellen, dass die ultraschallbasierte TVD-Messung das Potential hat, so präzise und aussagekräftig wie eine MRT/CT basierte TVD-Messung zu sein. Die Qualität der Ultraschallmessungen hängt jedoch von der Dicke des Temporalknochens, von der Auflösung und Einstellungen des Ultraschallgerätes, sowie von der Erfahrung des Untersuchers ab. Diese Faktoren stellen also Grenzen der ultraschallbasierten TVD-Messung dar.

Mit dieser Doktorarbeit konnten wir beweisen, dass die transtemporale Ultrasonographie und Ausmessung des dritten Ventrikels eine valide Option zur bettseitigen Bestimmung der Ventrikelweite im klinischen Alltag darstellt und als Screening Verfahren vor einer

herkömmlichen Schnittbildgebung wie CT und MRT eingesetzt werden kann, bzw. bei guter Bildqualität und hoher Erfahrung des Untersuchers diese auch ersetzen kann.

6. Literaturverzeichnis

- Algin O, Hakyemez B, Parlak M. Proton MR spectroscopy and white matter hyperintensities in idiopathic normal pressure hydrocephalus and other dementias. *Br J Radiol*. 2010b; 83(993): 747–52.
- Algin O, Hakyemez B, Taskapilioglu O, Ocakoglu G, Bekar A, Parlak M. Morphologic features and flow void phenomenon in normal pressure hydrocephalus and other dementias: are they really significant? *Academic radiology*. 2009 Nov 1;16(11):1373-80.
- Algin O. Role of aqueductal CSF stroke volume in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010a; 31(2): E26-7.
- Antes S, Kiefer M, Schmitt M, Lechtenfeld M, Geipel M, Eymann R. Frontal and temporal horn ratio: a valid and reliable index to determine ventricular size in paediatric hydrocephalus patients? *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 2012;114:227–230
- Becker G, Bogdahn U, Straßburg HM, Lindner A, Hassel W, Meixensberger J, Hofmann E. Identification of ventricular enlargement and estimation of intracranial pressure by transcranial color-coded real-time sonography. *Journal of Neuroimaging*. 1994 Jan;4(1):17-22.
- Behjati S, Emami-Naeini P, Nejat F, El Khashab M. Incidence of hydrocephalus and the need to ventriculoperitoneal shunting in premature infants with intraventricular hemorrhage: risk factors and outcome. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(6):985–989
- Benzel EC, Reeves JP, Nguyen PK, Hadden TA. The treatment of hydrocephalus in preterm infants with intraventricular haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1993;122(3-4):200–203
- Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008;7:1044-55
- Berg D, Mäurer M, Warmuth-Metz M, Rieckmann P, Becker G. The correlation between ventricular diameter measured by transcranial sonography and clinical disability and cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 2000 Sep 1;57(9):1289-92.
- Berg, D., Godau, J., & Walter, U. Transcranial sonography in movement disorders. *The Lancet Neurology*, 2008;7(11), 1044–1055
- Bock HC, Dreha-Kulaczewski SF, Alaid A, Gartner J, Ludwig HC. Upward movement of cerebrospinal fluid in obstructive hydrocephalus-revision of an old concept. *Childs Nerv Syst*. 2019;35:833–841.
- Brinker T, Stopa E, Morrison J, Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2014 Dec;11(1):1-6.
- Brouwer AJ, Groenendaal F, van den Hoogen A, et al. Incidence of infections of ventricular reservoirs in the treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation: a retrospective study (1992-2003). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(1):F41–F43
- Cravero JP, Callahan MJ. The radiological home: Pediatric anesthesiologist's role in risk assessment for imaging procedures. *Pediatric Anesthesia*. 2017 Sep;27(9):878-9.
- Davies MW, Swaminathan M, Chuang SL, Betheras FR. Reference ranges for the linear dimensions of the intracranial ventricles in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;82(3): F218–F223

Dewan MC, Rattani A, Mekary R, Glancz LJ, Yunusa I, Baticulon RE, Fiegggen G, Wellons JC, Park KB, Warf BC. Global hydrocephalus epidemiology and incidence: systematic review and meta-analysis. *Journal of neurosurgery*. 2018 Apr 27;130(4):1065-79.

Dincer A, Ozek MM. Radiologic evaluation of pediatric hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*. 2011;27:1543–62.

Drake JM, Kestle JR, Milner R, Cinalli G, Boop F, Piatt J, Haines S, Schiff SJ, Cochrane DD, Steinbok P, MacNeil N. Randomized trial of cerebrospinal fluid shunt valve design in pediatric hydrocephalus. *Neurosurgery*. 1998 Aug 1;43(2):294-303.

Drake JM. Endoscopic third ventriculostomy in pediatric patients: the Canadian experience. *Neurosurgery* 2007;60:881-6.

Dreha-Kulaczewski S, Joseph AA, Merboldt KD, Ludwig HC, Gartner J, Frahm J. Identification of the upward movement of human CSF in vivo and its relation to the brain venous system. *JNeurosci*. 2017;37:2395–2402.

Efron D, Vutskits L, Davidson AJ. Can we really suggest that anesthesia might cause attention-deficit/hyperactivity disorder? *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2017 Aug 1;127(2):209-11.

Faria TC, Cavalheiro S, Hisaba WJ, et al. Improvement of motor function and decreased need for postnatal shunting in children who had undergone intrauterine myelomeningocele repair. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(9A):604–608

Finckh U, Schröder J, Ressler B, Veske A, Gal A. Spectrum and detection rate of L1CAM mutations in isolated and familial cases with clinically suspected L1-disease. *Am J Med Genet*. 2000;92 (1):40–46

Flanders TM, Billinghamurst L, Flibotte J, Heuer GG. Neonatal hydrocephalus. *NeoReviews*. 2018 Aug 1;19(8):e467-77.

Garel C. Fetal cerebral biometry: normal parenchymal findings and ventricular size. *Eur Radiol*. 2005;15(4):809–813

Greitz D, Franck A, Nordell B. On the pulsatile nature of intracranial and spinal CSF-circulation demonstrated by MR imaging. *Acta Radiol*. 1993;34:321–328

Grimm F, Edl E, Gugel I, Kerscher S, Schuhmann M. Planar Single Plane Area Determination is a Viable Substitute for Total Volumetry of CSF and Brain in Childhood Hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020 May;162(5):993-1000.

Grimm F, Edl F, Gugel I, Kerscher SR, Bender B, Schuhmann MU. Automatic volumetry of cerebrospinal fluid and brain volume in severe paediatric hydrocephalus, implementation and clinical course after intervention. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020 Jan; 162(1):23-30

Hilly J, Hörlin AL, Kinderf J, Ghez C, Menrath S, Delivet H, Brasher C, Nivoche Y, Dahmani S. Preoperative preparation workshop reduces postoperative maladaptive behavior in children. *Pediatric Anesthesia*. 2015 Oct;25(10):990-8.

Hu D, Flick RP, Zaccariello MJ, Colligan RC, Katusic SK, Schroeder DR, Hanson AC, Buvenvenida SL, Gleich SJ, Wilder RT, Sprung J. Association between exposure of young children to procedures requiring general anesthesia and learning and behavioral outcomes in a population-based birth cohort. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2017 Aug 1;127(2):227-40.

Hudgins RJ, Boydston WR, Gilreath CL. Treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in the preterm infant with a ventricular access device. *Pediatr Neurosurg*. 1998;29(6):309–313

Iova A, Garmashov A, Androuchtchenko N, Koberidse I, Berg D, Garmashov J. Evaluation of the ventricular system in children using transcranial ultrasound: reference values for routine diagnostics. *Ultrasound in medicine & biology*. 2004 Jun 1;30(6):745-51.

Isaacs AM, Riva-Cambrin J, Yavin D, Hockley A, Pringsheim TM, Jette N, Lethebe BC, Lowerison M, Dronyk J, Hamilton MG. Age-specific global epidemiology of hydrocephalus: systematic review, metanalysis and global birth surveillance. *PLoS One*. 2018 Oct 1;13(10):e0204926.

ISPN (2020): International Society for Pediatric Neurosurgery - Follow-up for Long-Term Management of Hydrocephalus in Children. Erhältlich unter URL: <https://www.ispn.guide/hydrocephalus-and-other-anomalies-of-csf-circulation-in-children/long-term-management-and-outcome-of-hydrocephalus-in-children-homepage/long-term-management-of-hydrocephalus-in-children/follow-up-for-long-term-management-of-hydrocephalus-in-children/> Zugriff am 01.08.2020

Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick Jr DD, Warf BC. Hydrocephalus in children. *The Lancet*. 2016 Feb 20;387(10020):788-99.

Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, McClain B, Gaal D, Mayes LC, Feng R, Zhang H. Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anesthesia & Analgesia*. 2004 Dec 1;99(6):1648-54.

Kain ZN, Wang SM, Mayes LC, Caramico LA, Hofstadter MB. Distress during the induction of anesthesia and postoperative behavioral outcomes. *Anesthesia & Analgesia*. 1999 May 1;88(5):1042-7.

Kannikeswaran N, Mahajan PV, Sethuraman U, Groebe A, Chen X. Sedation medication received and adverse events related to sedation for brain MRI in children with and without developmental disabilities. *Pediatric Anesthesia*. 2009 Mar;19(3):250-6.

Karakas P, Koc Z, Koc F, Gulhal Bozkir M. Morphometric MRI evaluation of corpus callosum and ventricles in normal adults. *Neurol Res* 2011;33:1044e9

Kartal MG, Algin O. Evaluation of hydrocephalus and other cerebrospinal fluid disorders with MRI: an update. *Insights into imaging*. 2014 Aug 1;5(4):531-41.

Kazan S, Gura A, Ucar T, et al. Hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm and low-birth weight infants: analysis of associated risk factors for ventriculoperitoneal shunting. *Surg Neurol*. 2005;64(suppl 2):S77-S81

Kelly EN, Allen VM, Seaward G, Windrim R, Ryan G. Mild ventriculomegaly in the fetus, natural history, associated findings and outcome of isolated mild ventriculomegaly: a literature review. *Prenat Diagn*. 2001;21(8):697-700

Kendall B, Holland I. Benign communicating hydrocephalus in children. *Neuroradiology*. 1981;21(2):93-96

Kerscher S, Schweizer L, Nägele T, Bevot A, Alber M, Schuhmann M. Transtemporal Ultrasound (US) Assessment of Third Ventricle Diameter (TVD): Comparison of US and MRI TVD in Pediatric Patients, *Neuropediatrics* 2020 Jun; 51(3): 185-191

Kerscher SR, Schweizer LL, Nagele T, Weichselbaum A, Haas-Lude K, Schuhmann MU. Changes of third ventricle diameter (TVD) mirror changes of the entire ventricular system after initial therapy and during follow-up in pediatric hydrocephalus. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019; 23:571-580.

Kormanik K, Praca J, Garton HJ, Sarkar S. Repeated tapping of ventricular reservoir in preterm infants with post-hemorrhagic ventricular dilatation does not increase the risk of reservoir infection. *J Perinatol*. 2010;30(3):218–221

Krejza J, Swiat M, Pawlak MA, Oszkinis G, Weigele J, Hurst RW, Kasner S. Suitability of temporal bone acoustic window: conventional TCD versus transcranial color-coded duplex sonography. *Journal of Neuroimaging*. 2007 Oct;17(4):311-4.

Krishnan P, Raybaud C, Palasamudram S, Shroff M. Neuroimaging in pediatric hydrocephalus. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2019 Oct 1:1-9.

Kulkarni AV, Drake JM, Armstrong DC, Dirks PB. Measurement of ventricular size: reliability of the frontal and occipital horn ratio compared to subjective assessment. *Pediatr Neurosurg*. 1999;31 (2):65–70

Lam HP, Heilman CB. Ventricular access device versus ventriculosubgaleal shunt in post hemorrhagic hydrocephalus associated with prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(11):1097–1101

Leijser LM, Miller SP, van Wezel-Meijler G, et al. Posthemorrhagic ventricular dilatation in preterm infants: When best to intervene? *Neurology*. 2018;90(8):e698–e706

Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Arch Dis Child*. 1981; 56(12):900–904

Limbrick DD Jr, Mathur A, Johnston JM, et al. Neurosurgical treatment of progressive posthemorrhagic ventricular dilation in preterm infants: a 10-year single-institution study. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;6(3):224–230

Linder N, Haskin O, Levit O, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics*. 2003;111(5 pt 1): e590–e595

Linninger AA, Xenos M, Zhu DC, Somayaji MR, Kondapalli S, Penn RD. Cerebrospinal fluid flow in the normal and hydrocephalic human brain. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2007; 54:291–30

Losowska-Kaniewska D, Oles A, Imaging examinations in children with hydrocephalus. *Adv Med Sci* 2007;52(Suppl. 1):176-9

Masaracchia MM, Tsapakos MJ, McNulty NJ, Beach ML. Changing the paradigm for diagnostic MRI in pediatrics: Don't hold your breath. *Pediatric Anesthesia*. 2017 Sep;27(9):880-4.

Mazzola CA, Choudhri AF, Auguste KI, et al; Pediatric Hydrocephalus Systematic Review and Evidence-Based Guidelines Task Force. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 2: Management of posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;14(suppl 1):8–23

McAllister JP II. Pathophysiology of congenital and neonatal hydrocephalus. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(5):285–294

MSD Manual (2014). Hydrozephalus. Erhältlich unter URL: <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/p%C3%A4diatrie/angeborene-neurologische-anomalien/hydrozephalus> Zugriff am 01.08.2020

NIH (2020). National Institute of Health - L1 syndrome. Erhältlich unter URL: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/l1-syndrome#definition> Zugriff am 04.08.2020

O'Hayon BB, Drake JM, Ossip MG, Tuli S, Clarke M. Frontal and occipital horn ratio: a linear estimate of ventricular size for multiple imaging modalities in pediatric hydrocephalus. *Pediatric Neurosurgery* 1998;29:245e9

Okamoto N, Del Maestro R, Valero R, et al. Hydrocephalus and Hirschsprung's disease with a mutation of L1CAM. *J Hum Genet.* 2004;49(6):334–337

Patel SK, Yuan W, Mangano FT. Advanced neuroimaging techniques in pediatric hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg.* 2017;52: 436–45

Patra DP, Bir SC, Maiti TK, Kalakoti P, Cuellar H, Guthikonda B, Sun H, Notarianni C, Nanda A. Role of radiological parameters in predicting overall shunt outcome after ventriculoperitoneal shunt insertion in pediatric patients with obstructive hydrocephalus. *Neurosurg Focus.* 2016;41:E4.

Postert T, Federlein J, Przuntek H, Büttner T. 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.* 1997 Jan 1;23(6):857-62.

Practice Bulletin No. 175. Ultrasound in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* 2016;128(6),e241–e256.

Ragan DK, Cerqua J, Nash T, et al. The accuracy of linear indices of ventricular volume in pediatric hydrocephalus: technical note. *J Neurosurg Pediatr* 2015;15:547-51

Reddy GK, Bollam P, Caldito G. Long-term outcomes of ventriculoperitoneal shunt surgery in patients with hydrocephalus. *World neurosurgery.* 2014 Feb 1;81(2):404-10.

Rekate HL. A consensus on the classification of hydrocephalus: its utility in the assessment of abnormalities of cerebrospinal fluid dynamics. *Childs Nerv Syst.* 2011;27:1535–41.

Rekate HL. A contemporary definition and classification of hydrocephalus. *Semin Pediatr Neurol.* 2009;16:9–15.

Rekate HL. The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2008;5:2.

Sanborn PA, Michna E, Zurakowski D, Burrows PE, Fontaine PJ, Connor L, Mason KP. Adverse cardiovascular and respiratory events during sedation of pediatric patients for imaging examinations. *Radiology.* 2005 Oct;237(1):288-94.

Sari E, Sari S, Akgün V, Özcan E, İnce S, Babacan O, Saldır M, Açikel C, Başbozkurt G, Yeşilkaya Ş, Kilic C, Kara K, Vurucu S, Kocaoğlu M, Yeşilkaya E. Measures of Ventricles and Evans' Index: From Neonate to Adolescent. *Pediatric Neurosurgery.* 2014–15;50:12–17

Seidel G, Kaps M, Gerriets T, Hutzelmann A. Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography. *J Neuroimaging* 1995;5(02):105–108

Smyth MD, Narayan P, Tubbs RS, Leonard JR, Park TS, Loukas M, Grabb PA. Cumulative diagnostic radiation exposure in children with ventriculoperitoneal shunts: a review. *Child's Nervous System.* 2008 Apr 1;24(4):493-7

Sprung J, Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Barbaresi WJ, Bojanić K, Welch TL, Olson MD, Hanson AC, Schroeder DR, Wilder RT. Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia. *In Mayo Clinic Proceedings* 2012 Feb 1 (Vol. 87, No. 2, pp. 120-129). Elsevier.

Stone JJ, Walker CT, Jacobson M, Phillips V, Silberstein HJ. Revision rate of pediatric ventriculoperitoneal shunts after 15 years. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;11:15–19.

- Sutton LN, Bruce DA, Schut L. Hydranencephaly versus maximal hydrocephalus: an important clinical distinction. *Neurosurgery*. 1980;6(1):34–38
- Sweetman B, Linninger AA (2011) Cerebrospinal fluid flow dynamics in the central nervous system. *Ann Biomed Eng*. 2011;39:484–496.
- Synek V, Reuben JR, Du Boulay GH. Comparing Evans' index and computerized axial tomography in assessing relationship of ventricular size to brain size. *Neurology*. 1976;26:231e3
- Toma AK, Holl E, Kitchen ND, Watkins LD. Evans' index revisited: The need for an alternative in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2011;68(4):939–44
- Turgut M. Surgical scalpel used in the treatment of “infantile hydrocephalus” by Al Zahrawi (936–1013 A.D.). *Childs Nerv Syst* 2009;25:1043–1044
- Uffman JC, Tumin D, Raman V, Thung A, Adler B, Tobias JD. MRI utilization and the associated use of sedation and anesthesia in a pediatric ACO. *Journal of the American College of Radiology*. 2017 Jul 1;14(7):924-30
- Vergani P, Patanè L, Doria P, et al. Risk factors for neonatal intraventricular haemorrhage in spontaneous prematurity at 32 weeks gestation or less. *Placenta*. 2000;21(4):402–407
- Walker AE. *A history of neurological surgery*. New York: Hafner, 1967;pp 334-347
- Walter U, Kanowski M, Kaufmann J, Grossmann A, Benecke R & Niehaus L. Contemporary ultrasound systems allow high-resolution transcranial imaging of small echogenic deep intracranial structures similarly as MRI: A phantom study. *NeuroImage*, 2008;40(2), 551–558.
- Wollenweber FA, Schomburg R, Probst M, Schneider V, Hiry T, Ochsenfeld A, Mueller M, Dillmann U, Fassbender K, Behnke S. Width of the third ventricle assessed by transcranial sonography can monitor brain atrophy in a time-and cost-effective manner-Results from a longitudinal study on 500 subjects. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2011 Mar 31;191(3):212-6
- Wright Z, Larrew TW, Eskandari R. Pediatric Hydrocephalus: Current State of Diagnosis and Treatment. *Pediatr Rev*. 2016;37(11):478-490
- Wurzer B, Laza C, Pons-Kuhnemann J, Kaps M, Junge B, Roessler FC. Speckle tracking in transcranial ultrasound allows non-invasive analysis of pulsation patterns of the third ventricle. *Ultrason Imaging*. 2018;40:127–138.

7. Publikationen, die aus dieser Promotionsarbeit entstanden sind:

Changes of Third Ventricle Diameter (TVD) mirror changes of the entire ventricular system after initial therapy and during follow-up in pediatric hydrocephalus

Susanne R. Kerscher, Louise L. Schweizer, Thomas Nägele, Annette Weichselbaum, Karin Haas-Lude, Martin U. Schuhmann,

European Journal of Pediatric Neurology 23 (2019), 571-580

Changes of Third Ventricle Diameter (TVD) mirror changes of the entire ventricular system at acute shunt-failure and after shunt revision in pediatric hydrocephalus,

Susanne R. Kerscher, Louise L. Schweizer, Katrin Haas-Lude, Andrea Bevot, Martin U. Schuhmann,

Child's Nervous System, Volume 36 (2020), 2033-2039

Transtemporal Ultrasound (US) Assessment of Third Ventricle Diameter (TVD): Comparison of US and MRI TVD in Pediatric Patients

Susanne R Kerscher, Louise L Schweizer, Thomas Nägele, Andrea Bevot, Michael Alber, Martin U Schuhmann,

Neuropediatrics 2020 Jun; 51(3): 185-191

Kongressteilnahmen:

“The correlation between third ventricle diameter (TVD) and ventricular Indices at the time of Diagnosis and during its evolution in pediatric hydrocephalus”

AIMS Meeting Annual International (Bio) Medical Students Meeting, Lissabon 2019,
Poster Vortrag der Doktorarbeit

Louise L Schweizer, Susanne R Kerscher, Martin U Schuhmann, Pädiatrische Neurochirurgie, Universitätsklinikum Tübingen.

“The correlation between Third Ventricle Diameter (TVD) and ventricular Indices at the time of Diagnosis and during its evolution in pediatric hydrocephalus”

IMSCB International Medical Students Congress of Bucharest, Bukarest 2018,
Vortrag der Doktorarbeit

Louise L Schweizer, Susanne R Kerscher, Martin U Schuhmann, Pädiatrische Neurochirurgie, Universitätsklinikum Tübingen.

“The correlation between Third Ventricle Diameter (TVD) and ventricular Indices at the time of Diagnosis and during its evolution in pediatric hydrocephalus”

ESPN European Society for Pediatric Neurosurgery, Bonn 2018,
Vortrag der Doktorarbeit

Louise L Schweizer, Susanne R Kerscher, Martin U Schuhmann, Pädiatrische Neurochirurgie, Universitätsklinikum Tübingen.

8. Erklärung zum Eigenanteil

Diese Dissertationsschrift wurde von Louise Schweizer erstellt. Die Arbeit wurde in der Sektion Pädiatrische Neurochirurgie der Neurochirurgischen Klinik am Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. M. Schuhmann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. M. Schuhmann und Dr. med. S. Kerscher.

Die Datenerhebung wurde, nach Einarbeitung durch Prof. Dr. med. M. Schuhmann und Dr. med. S. Kerscher, von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig, nach Beratung durch das Institut für Biometrie, durch mich.

Die statistischen Auswertungen, die in Abbildung 5-26 zu sehen sind, wurden eigenständig durch mich durchgeführt.

Dr. med. S. Kerscher erstellte die Graphiken in Abbildung 3, Abbildung 4 und Abbildung 27. Die Berechnungen und Graphiken, die in Tabelle 1, 2 und 3 zu sehen sind, wurden von Frau Dr. med. S. Kerscher durchgeführt. Die genannten Abbildungen und Tabellen sind dementsprechend mit einer Quelle versehen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Prof. Dr. med. M. Schuhmann verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Martin Schuhmann, dem ich nicht nur die Realisation und unermüdliche Betreuung dieser Doktorarbeit zu verdanken habe, sondern der mich auch jenseits davon als Mentor von Beginn an meiner medizinischen Karriere begleitet hat.

Ich danke Dr. med. Susanne Kerscher, meiner Betreuerin, die während der Datenerhebung, statistischen Auswertung, Kongressteilnahmen und Publikationen an meiner Seite war und die Arbeit durch ihr Wissen und ihre Kreativität bereichert hat.

Mein Dank gilt zudem Jens Haumesser und Janina Hammig, die, insbesondere in der Endphase dieser Arbeit, durch Korrekturlesen, inhaltlichen Austausch und moralischen Beistand, die Vollendung meiner Dissertation ermöglichten.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, Christiane Schweizer und Benno Latz, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten. Ihnen widme ich diese Arbeit.