

Aus der
Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

**Computerisierte Volumetrie von Liquor cerebrospinalis
und intrakraniellm Raum bei Kindern mit
Hydrozephalus**

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

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

**vorgelegt von
Edl, Florian
2020**

Dekan: Professor Dr. B. J. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Schuhmann
2. Berichterstatter: Professorin Dr. I. Krägeloh-Mann

Tag der Disputation: 18.06.2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hydrozephalus im Überblick.....	1
1.1.1	Definition und Systematik	2
1.1.2	Epidemiologie	4
1.1.3	Historische Entwicklung.....	6
1.1.4	Pathophysiologie	9
1.1.5	Klinisches Krankheitsbild.....	12
1.1.6	Diagnostik.....	13
1.1.7	Therapie	16
1.2	MRT bei Kindern mit Hydrozephalus.....	18
1.2.1	Physikalische und technische Grundlagen	18
1.2.2	Darstellung intrakranieller Kompartimente bei Kindern mit Hydrozephalus	19
1.3	MRT-Auswertung mit der Software FSL.....	21
1.3.1	Überblick und Historie.....	21
1.3.2	Vorteile der Analyse von MRT-Aufnahmen und Implementierung in FSL	22
1.3.3	BET - Brain Extraction Tool	23
1.3.4	FAST - FMRI's Automated Segmentation Tool	26
1.4	Motivation und Zielsetzung der Arbeit	27
2	Patienten, Material und Methoden	31
2.1	Patienten	31
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	31
2.1.2	Charakterisierung der Patientengruppe	32
2.2	MRT-Datensätze	34

2.3	Analyse und Auswertung der MRT-Aufnahmen	35
2.4	Automatisierte Volumetrie mit FSL.....	35
2.5	Statistische Auswertung.....	37
2.5.1	Deskriptive Statistik	37
2.5.2	Vergleich der MRT-Sequenzen - Truefisp und T2	37
2.5.3	Korrelationsanalyse - Volumina einer axialen Ebene als relativer Marker für die Gesamtvolumina von Gehirn und Liquor.....	39
2.5.4	Verlauf in Abhängigkeit der Intervention.....	40
2.5.5	Effektivität der Interventionen - Vergleich und Unterschiede	43
3	Ergebnisse	44
3.1	Deskriptive Statistik - Analyse der Patientencharakteristika.....	44
3.2	Vergleich der MRT-Sequenzen - Truefisp und T2.....	46
3.3	Korrelationsanalyse - Volumina einer axialen Ebene als relativer Marker für die Gesamtvolumina von Gehirn und Liquor.....	50
3.4	Verlauf in Abhängigkeit der Intervention.....	52
3.4.1	Verlauf nach ETV.....	52
3.4.2	Verlauf nach VP-Shunt	58
3.5	Effektivität der Interventionen - ETV vs. VP-Shunt - Vergleich.....	63
4	Diskussion.....	69
4.1	Deskriptive Statistik.....	70
4.1.1	Analyse der Patientencharakteristika.....	70
4.1.2	Automatisierte Segmentierung und Volumetrie	71
4.2	Vergleich der MRT-Sequenzen - Truefisp und T2.....	75
4.3	Korrelationsanalyse - Volumina einer axialen Ebene als relativer Marker für die Gesamtvolumina von Gehirn und Liquor.....	78
4.4	Verlauf in Abhängigkeit der Intervention.....	82
4.4.1	Verlauf nach ETV.....	84

4.4.2	Verlauf nach VP-Shunt	86
4.5	Effektivität der Interventionen - ETV vs. VP-Shunt - Vergleich.....	88
4.6	Einordnung der computerisierten Volumetrie in die MRT Diagnostik bei Kindern mit Hydrozephalus und Schlussfolgerungen	91
5	Zusammenfassung.....	93
6	Literaturverzeichnis	95
7	Anhang.....	101
8	Veröffentlichungen	109
9	Erklärung zum Eigenanteil	110
10	Danksagung.....	111

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kind mit typischen klinischen Zeichen eines Hydrozephalus.....	13
Abbildung 2: Kopfultraschall eines Kindes_1.....	14
Abbildung 3: Kopfultraschall eines Kindes_2.....	15
Abbildung 4: Bestimmung des lokalen Einheitsoberflächenvektors n	25
Abbildung 5: Segmentierung mit BET und FAST.	36
Abbildung 6: Manuelle Festlegung der axialen Ebene.	40
Abbildung 7: Volumetrie der intrakraniellen Kompartimente – Truefisp-Sequenzen.	45
Abbildung 8: Segmentierung von CSF, ICV und Anteil CSF/ICV – Truefisp- und T2-Sequenz.....	47
Abbildung 9: Gegenüberstellung einer T2- und einer Truefisp-Sequenz.....	48
Abbildung 10: Unterschiede der CSF- und ICV-Segmentierung – Truefisp und T2.	49
Abbildung 11: Korrelation der CSF-Volumina.....	50
Abbildung 12: Korrelation der ICV-Volumina.....	51
Abbildung 13: Korrelation der Anteile CSF/ICV.....	51
Abbildung 14: Axiale Ebene und zugehörige Segmentierung der Kompartimente.	52
Abbildung 15: Klinischer Verlauf nach ETV.....	54
Abbildung 16: Klinischer Verlauf nach ETV – grafische Darstellung.	55
Abbildung 17: Klinischer Verlauf nach ETV – Korrelation.....	57

Abbildung 18: Klinischer Verlauf nach VP-Shunt.....	59
Abbildung 19: Klinischer Verlauf nach VP-Shunt – grafische Darstellung..	60
Abbildung 20: Klinischer Verlauf nach VP-Shunt – Korrelation.	62
Abbildung 21: Effektivität der Interventionen ETV und VP-Shunt.....	65
Abbildung 22: Effektivität der Interventionen ETV und VP-Shunt – Veränderungen pro Monat.....	67
Abbildung 23: MRI-Convert Interface V 2.0.7.....	101
Abbildung 24: FSL-Terminal.....	101
Abbildung 25: FSL-Interface.....	102
Abbildung 26: Brain Extraction Tool.	102
Abbildung 27: FAST.	103
Abbildung 28: FSL-View.....	104
Abbildung 29: ICV-Maske nach BET.	105
Abbildung 30: CSF-Maske nach FAST.....	106
Abbildung 31: Befehl „fslroi“.	107
Abbildung 32: Berechnung der jeweiligen Volumina mit „fslstats“ ..	108

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geschlechtsspezifische Verteilung der Diagnosen - Gesamt.	33
Tabelle 2: Versorgungsart der unterschiedlichen Entitäten - Gesamt.	33
Tabelle 3: Verteilung der MRT-Sequenzen.	34
Tabelle 4: Geschlechtsspezifische Verteilung der Diagnosen – Truefisp und T2.	38
Tabelle 5: Versorgungsart der unterschiedlichen Entitäten – Truefisp und T2.	39
Tabelle 6: Geschlechtsspezifische Verteilung der Diagnosen – ETV.	41
Tabelle 7: Geschlechtsspezifische Verteilung der Diagnosen – VP-Shunt.	42
Tabelle 8: Volumetrie der intrakraniellen Kompartimente – Truefisp-Sequenzen.	44
Tabelle 9: Volumetrie der intrakraniellen Kompartimente – T2-Sequenzen.	45
Tabelle 10: Gegenüberstellung der Volumetrie intrakranieller Kompartimente.	46
Tabelle 11: Klinischer Verlauf nach ETV.	56
Tabelle 12: Klinischer Verlauf nach VP-Shunt.	61
Tabelle 13: Gegenüberstellung des klinischen Verlaufs – ETV und VP-Shunt.	63
Tabelle 14: Gegenüberstellung des klinischen Verlaufs – ETV und VP-Shunt – Veränderungen pro Monat.	66

Abkürzungsverzeichnis

BET	Brain Extraction Tool
CISS	Constructive Interference in Steady State
CMV	Cytomegalievirus (Humanes Zytomegalievirus)
COG	Center of Gravity
CSF	Cerebrospinal Fluid (Liquor cerebrospinalis)
CT	Computertomographie
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
ETV	Endoscopic Third Ventriculostomy (dt.: Endoskopische Drittventrikulostomie)
FAST	FMRIB's Automated Segmentation Tool
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FMRIB	Functional MRI of the Brain
FOHR	Frontooccipital Horn Ratio
FSE	Fast-Spin-Echo
FSL	FMRIB Software Library
fsMRI	fast-sequence Magnetic Resonance Imaging
GM	Grey Matter (dt.: graue Substanz)
GMH	Germinal Matrix Hemorrhage (dt.: Germinal Matrix Blutung)
ICP	Intracranial Pressure (dt.: intrakranieller Druck)
ICV	Intracranial Volume (dt.: Intrakranielles Volumen)
IR	Inversion Recovery
IVH	Intraventriculäre Hämorrhagie
MRF	Markov Random Field
MRT	Magnetresonanztomographie
NIFTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NPH	Normal Pressure Hydrocephalus (dt.: Normaldruckhydrozephalus)
PP	Prozentpunkte

PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
SIENA	Structural Image Evaluation using Normalisation of Atrophy
SPACE	Sampling Perfection with Application optimized Contrasts using different flip angle Evolution
SSFP	Steady-State Free Precession
TE	Echo Time (dt.: Echozeit)
TR	Repetition Time (dt.: Repetitionszeit)
True-FISP	True Fast Imaging with Steady-State Free Precession
TSE	Turbo-Spin-Echo
VA-Shunt	ventrikulo-atrialer Shunt
VP-Shunt	ventrikulo-peritonealer Shunt
WM	White Matter (dt.: weiße Substanz)

1 Einleitung

1.1 Hydrozephalus im Überblick

Der Hydrozephalus beschreibt ein sehr komplexes Krankheitsbild, dessen Verständnis in Bezug auf die Entstehung, die genaue Definition und die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten einem starken zeitlichen Wandel unterlag und bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht genau geklärt oder gar vereinheitlicht wurde.

Die erste dokumentierte Beschreibung des Krankheitsbegriffs Hydrozephalus geht auf Hippokrates (466-377 v. Chr.) zurück, der einen Symptomenkomplex aus Kopfschmerzen, Erbrechen, Sehstörungen und Doppelbilder beschrieb und eine Verflüssigung des Gehirns durch epileptische Anfälle als Ursache annahm.

Im zeitlichen Wandel gab es seither in Abhängigkeit anatomischer Kenntnisse, Verständnis des Ventrikelsystems sowie entsprechend der Liquorzirkulation, unterschiedliche Überlegungen zur Entstehung des Krankheitsbildes.

Bis heute haben sich so die „bulk flow“ - Theorie und die hydrodynamische Theorie als hauptsächlich anerkannte Modelle für die Entstehung des Hydrozephalus durchgesetzt. Dazu wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit noch genauer Stellung genommen. Für bestimmte Formen ist die Ursache jedoch nicht ausreichend geklärt.

Auch die verschiedenen Definitionen und Klassifikationssysteme sind nicht einheitlich, dementsprechend gibt es ebenfalls kein festes Therapieregime für die jeweiligen Formen, weswegen die Behandlung immer eine große Herausforderung darstellt.

Aus gerade diesen Gründen ist es für die Zukunft wünschenswert, sich auf einheitliche Definitionen, aber auch ursachenspezifische Behandlungsschemata festzulegen, um diese immer wieder neu zu bewerten, weiterzuentwickeln und auch verbessern zu können.

Im Folgenden wird genauer auf das Krankheitsbild eingegangen, insbesondere auf die Problematik des frühkindlichen Hydrozephalus.

1.1.1 Definition und Systematik

Da der Hydrozephalus keine eigene Krankheitsentität darstellt, sondern vielmehr ein Syndrom ist, welches durch verschiedene Erkrankungen ausgelöst wird, die eine Störung des Liquorflusses zur Folge haben, gestaltet sich eine genaue und einheitliche Definition schwierig (Mori 1990). Dies liegt auch daran, dass bis heute noch nicht alle pathophysiologischen Vorgänge dahinter genau verstanden sind und zum Teil lediglich bestimmte Theorien existieren, worauf im Kapitel Pathophysiologie noch genauer eingegangen wird.

Rekate beschäftigte sich in seiner Studie 2009 ebenfalls mit den bisherigen Definitionen und Klassifikationen des Hydrozephalus und stellte fest, dass alle bisherigen Veröffentlichungen eine unterschiedliche Herangehensweise und dementsprechend eine andere Definition hatten. Sein Ziel bestand darin, eine einheitliche Definition zu schaffen, um den zukünftigen Austausch bezüglich des Krankheitsbildes zwischen Ärzten und Wissenschaftlern zu erleichtern. Demnach definierte er den Hydrozephalus als aktive Erweiterung des Ventrikelsystems aufgrund einer Passagestörung des Liquors vom Produktionsort inklusive Ventrikel zum Absorptionsort in den systemischen Kreislauf (Rekate 2009).

Ebenso wie die Definition gestaltet sich auch die Systematik, nach der man die verschiedenen Formen des Hydrozephalus einteilt, uneinheitlich. Gebräuchliche Einteilungen erfolgen nach dem Alter/Zeitpunkt der Entstehung (kongenital/erworben), nach dem betroffenen Kompartiment (Hydrocephalus internus/ externus/ communicans), nach der Ätiologie (Hydrocephalus hypersecretorius/ oclusus/ malresorptivus/ e(x) vacuo/ NPH), oder auch nach radiologischen Kriterien (z.B. Ventrikelgröße).

Je nach Zeitpunkt und entsprechendem Wissensstand der Forschung, sowie auch der jeweiligen Theorie zur Entstehung des Hydrozephalus, unterscheiden sich auch die Klassifikationssysteme zur Einteilung in der Fachliteratur (Gjerris

und Snorrason 1992, Aronyk 1993). So bezeichnen Mori und Raimondi jede intrazerebrale Flüssigkeit außer Blut als Hirnflüssigkeit und ihre pathologische Vermehrung als Hydrozephalus. Das Parenchym stellt ein eigenes Kompartiment dar und es ergibt sich die Einteilung in intraparenchymaler (intra- oder extrazellulär), extraparenchymaler Hydrozephalus (subarachnoidal oder intraventrikulär) und eine Kombination aus beiden Formen (Mori 1990, Raimondi 1994).

Dan Greitz geht bei seiner Einteilung besonders auf die liquordynamischen Aspekte anhand aktueller kernspintomographischer Flussmessungen ein und unterteilt in eine intraventrikuläre akute obstruktive und eine extraventrikuläre chronisch obstruktive Form. Somit lassen sich verschiedene Ursachen in intra- und extraventrikuläre Passagestörungen gliedern (Greitz 2004).

Eine Unterteilung in obstruktiven und kommunizierenden Hydrozephalus bei Säuglingen und kleinen Kindern, um entsprechend zu charakterisieren, wer für eine ETV- oder Shunt-Therapie infrage kommt, beschreibt Beni-Adani 2006 (Beni-Adani et al. 2006).

Auch Rekate legte eine Klassifikation fest, bei der er jede Form des Hydrozephalus als obstruktiv bezeichnete; die Unterscheidung erfolgt nach Ort der Obstruktion. Einzige Ausnahme stellt das Plexuspapillom dar, welches durch eine vermehrte Liquorproduktion zum Hydrozephalus führt. Grundlage für diese Einteilung war seine Annahme, dass sich der Liquorkreislauf als hydraulisches Analogon zum Ohm'schen Gesetz des elektrischen Kreislaufs verhält und er die Absicht hatte, die Ursachensuche zu vereinfachen, um eine bestmögliche Behandlung im jeweiligen Fall zu ermöglichen (Rekate 2008).

Wenn man sich nun all diese verschiedenen Definitionen und Klassifikationen betrachtet, wird klar, dass es schwierig ist, eine einheitliche Definition zu finden, es allerdings für die Zukunft wünschenswert wäre, eine möglicherweise überall geltende Systematik festzulegen, um Kommunikationsschwierigkeiten zu verringern, Missverständnissen entgegenzuwirken und eine bestmögliche Therapie für den jeweils vorliegenden Fall zu ermöglichen.

1.1.2 Epidemiologie

Genauere Aussagen über die Verteilung und die Häufigkeit des Krankheitsbildes Hydrozephalus allgemein sind nur schwer zu treffen, weil es viele unterschiedliche Formen und auch Ursachen dafür gibt (Tully und Dobyns 2014). Generell betrachtet kann der Hydrozephalus in jedem Alter vorkommen, auch pränatal, wobei sich insgesamt eine zweigipflige Altersverteilung zeigt; er tritt am häufigsten um die Neonatalperiode auf und dann erst wieder vermehrt im hohen Erwachsenenalter. Genauso wie die Altersstruktur unterscheiden sich auch die Formen, die jeweils auftreten können. So kommen der Normaldruckhydrozephalus, dessen Pathophysiologie bisher noch nicht geklärt werden konnte, oder der Hydrozephalus *e(x) vacuo fast* ausschließlich im höheren Erwachsenenalter vor. Eine Tumorerkrankung, die durch eine Flussbehinderung im Liquorsystem zu einem Hydrozephalus *occlusus* führt, kann in jedem Alter vorkommen, spielt hierbei aber eine untergeordnete Rolle, da dort die Tumorerkrankung vordringlich zu behandeln ist.

Hier wird vor allem auf die Formen des Hydrozephalus im Säuglings- und frühen Kindesalter eingegangen, zumal sich diese Arbeit ausschließlich mit diesem Patientenkollektiv beschäftigt. Die Prävalenz bei Säuglingen und Kleinkindern variiert, je nach Ursache, Form, Einschluss- und Ausschlusskriterien zwischen einem und 32 pro 10000 Lebendgeburten, weswegen es lediglich Sinn macht, diese für die entsprechende Entität anzugeben.

Cinalli et al. geben die Inzidenz für den kongenitalen Hydrozephalus mit ungefähr 1 von 1000 Geburten an, wovon 80% isoliert, 14% syndromal und 6% chromosomal vorkommen. Ist die Ursache nicht bekannt, so spricht man vom idiopathischen Hydrozephalus. Zu den häufigsten Ursachen für einen kongenitalen Hydrozephalus zählen Hirnblutungen und Hirnfehlbildungen, Infektionen (beispielsweise CMV-Infektion) und Hypoxie des Kindes, die auch alle schon pränatal während der Schwangerschaft auftreten können (Cinalli et al. 2005).

Gerade bei extrem früh geborenen Kindern ist das Risiko sehr hoch, eine intraventrikuläre Blutung (Intraventrikuläre Hämorrhagie = IVH) zu erleiden und im Rahmen dessen einen posthämorrhagischen Hydrozephalus zu entwickeln.

Diese Blutungen treten am häufigsten in den ersten beiden Lebenstagen auf und können sogar beidseitig vorkommen. Bis zu 70% aller Frühgeborenen mit einer IVH entwickeln einen Hydrozephalus (Cinalli et al. 2005). Dies ist abhängig vom Ausmaß der IVH, welche in vier Grade eingeteilt wird (Bald et al. 2012).

Der postmeningitische Hydrozephalus kommt ebenso gehäuft in der Früh- und Neugeborenenperiode vor, da die Kinder zu diesem Zeitpunkt ihres Lebens besonders anfällig für Infektionen sind. Bei vier bis fünf von 10000 Geburten kommt es zu einer Meningitis, wie viel daraufhin aber tatsächlich einen Hydrozephalus entwickeln ist in Studien bisher nicht belegt. Des Weiteren ist zu beobachten, dass es auch regionale Unterschiede bezüglich der Ätiologie des Hydrozephalus gibt, so dominiert im asiatischen Raum der postmeningitische Hydrozephalus, während in unserer Gegend der posthämorrhagische Hydrozephalus vorherrschend ist (Mori 1990, Rashid et al. 2012).

Außer den bereits genannten Formen ist die Aquäduktstenose eine häufige Ursache für einen Hydrocephalus occlusus. Diese tritt meistens idiopathisch auf, in bis zu 25% entsteht sie als Folge von Infektionen, Blutungen, im Rahmen genetischer Störungen oder von Fehlbildungen (Cinalli et al. 2005). Da sie gerade auch gegenüber dem posthämorrhagischen und dem postmeningitischen Hydrozephalus schwer abgrenzbar ist, kann auch hierzu keine genaue Häufigkeit angegeben werden.

Für die Myelomeningozele wird die Inzidenz mit 0,2-2 von 1000 Geburten angegeben. Kinder mit dieser Erkrankung werden schon ganz gezielt einer Screening-Untersuchung nach einem Hydrocephalus occlusus unterzogen, gerade weil 80-90% der Kinder mit der Zeit eine dauerhafte Liquorableitung benötigen (Bald et al. 2012). Dadurch, dass die Kinder schon intrauterin durch ihre Spina bifida aperta Liquor verlieren, verlagert sich der Kleinhirnwurm nach kaudal durch das Foramen magnum, was zur Ausflusobstruktion des vierten Ventrikels und somit zum Hydrocephalus occlusus führt. Bei manchen Kindern kann es zusätzlich zur Kompression des Hirnstamms kommen mit entsprechenden Folgen wie beispielsweise einer zentralen Atemlähmung. Dies bezeichnet man dann als Chiari-II-Malformation (Arnold-Chiari-Malformation).

Von den erblichen Formen ist vor allem der X-linked Hydrozephalus zu erwähnen, welcher mit 2-5% der nicht syndromalen kongenitalen Hydrozephalien angegeben wird. Dabei zeigt sich meist eine Aquäduktstenose, die zu einem Hydrocephalus occlusus führt. Er folgt dabei einem X-chromosomal rezessiven Erbgang, weswegen er vornehmlich bei Jungen auftritt (Cinalli et al. 2005).

1.1.3 Historische Entwicklung

Die erste wissenschaftlich dokumentierte Beschreibung des Begriffs Hydrozephalus erfolgte durch Hippokrates (466 - 377 v.Chr.) als Symptomenkomplex aus Kopfschmerzen, Erbrechen, Sehstörungen und Doppelbilder. Für die Ursache hielt er eine Verflüssigung des Gehirns, ausgelöst durch epileptische Anfälle. Aus dieser Überlegung entstand der Begriff Hydrozephalus, zusammengesetzt aus den beiden Wörtern „hydor“ für Wasser und „kefalé“ für Kopf (Aschoff et al. 1999). Weiterhin wurde behauptet, dass Hippokrates auch therapeutische Subduralraum- oder Ventrikelpunktionen durchgeführt haben soll, was aber vor allem durch die mangelnden anatomischen Kenntnisse zu diesem Zeitpunkt sehr umstritten ist und nicht belegt werden kann (Gjerris und Snorrason 1992, Aschoff et al. 1999). Aufgrund Hydrozephalus' spezifischer Knochenfunde aus dem Zeitraum zwischen 2500 v.Chr. bis 500 n.Chr. ist aber davon auszugehen, dass die Menschen bereits im antiken Ägypten unter der Erkrankung litten, mit Pharaoh Ichnaton als bekanntestem Vertreter (Aschoff et al. 1999).

Als bedeutendster Vertreter der römischen Antike beschrieb Claudius Galen von Pergamon (130 - 200 n.Chr.) erstmals die Ventrikelanatomie anhand von Tiersektionen. Außerdem nahm er an, dass der Plexus choroideus der Bildungsort für Liquor sei, einer klaren, wasserähnlichen Flüssigkeit, die über die Lamina cribrosa der Schädelbasis abfließt und der er den Transport von „pneuma“, einer hypothetischen Lebenskraft, zuschrieb (Aschoff et al. 1999). Ebenso wie Hippokrates ging auch Galen von Pergamon beim Hydrozephalus von einer extrazerebralen Flüssigkeitsansammlung im Bereich des Subduralraums aus (Torack 1982).

Während im Westen in der späten Antike das medizinische Wissen stagnierte, erzielten vor allem arabische und persische Mediziner Fortschritte im Verständnis und der Behandlung des Hydrozephalus. Dabei besonders zu erwähnen ist Abulkassim Al Zahrawi (936 - 1013 n.Chr.), der als Abulcasis bekannt wurde, und anhand dessen Schriften davon auszugehen ist, dass er erstmals operative Eingriffe zur therapeutischen Entlastung intrakranieller Flüssigkeit durch die Schädeldecke von Kindern durchführte (el Khamlichi 1998). Je nach Lokalisation der Flüssigkeit, ob extrakraniell oder subdural (extrazerebral), empfahl er eine spezifische Vorgehensweise (Gjerris und Snorrason 1992).

Nachdem in der Renaissance die Durchführung von Sektionen am Menschen auch in Europa erlaubt worden war, konnten auch im Westen wieder neue Erkenntnisse über die pathophysiologischen Zusammenhänge des Hydrozephalus gewonnen werden. Leonardo Da Vinci (1452 - 1519) zeichnete 1510 erstmals das Ventrikelsystem anhand eines seziierten menschlichen Gehirns, hielt sich dabei allerdings durch einen blind endenden vierten Ventrikel an die von der Kirche abgesegnete Galen'sche Lehre. Bemerkenswert ist die akkurate Darstellung des Aquäduktes, der in der wissenschaftlichen Literatur erstmals 1515 von Jacobus Sylvius (1478 - 1555) beschrieben wurde (Aschoff et al. 1999). Danach dauerte es bis zum Jahr 1551, ehe Andreas Vesalius (1515 - 1564) bei der Obduktion eines 2-jährigen Mädchens mit Hydrozephalus zum ersten Mal eine erhöhte intrazerebrale Flüssigkeitsansammlung, ausschließlich innerhalb der Ventrikel, vorfand. Weiterhin stellte er schon vor dem Tod des Mädchens fest, dass es trotz solch großer Flüssigkeitsmengen auch zu einer nur geringen Ausprägung neurologischer Symptome kommen konnte (Aschoff et al. 1999).

Im 17. Jahrhundert postulierte Thomas Willis (1621 - 1675) in Oxford den Liquorfluss in das venöse System, während sein Mitarbeiter Richard Lower (1631 - 1691) feststellte, dass die Lamina cribrosa wasserdicht ist und der Liquor dort somit nicht resorbiert werden kann (Aschoff et al. 1999).

Zu Beginn des 18. Jahrhunderts entdeckte Antonio Pacchioni (1665 -1726) im Jahre 1701 die nach ihm benannten Granulationes Arachnoideae, ging aber fälschlicherweise davon aus, sie seien der Ort der Liquorproduktion. Erst 1738

entdeckte Giovanni Fantoni, dass die Pacchioni Granulationen zur Resorption in die venösen Sinus dienten (Aschoff et al. 1999). So verfasste Albrecht von Haller (1708 - 1777) nach Entdeckung der Foramina Luschkae (Albrecht v. Haller 1774) und Monroi (Alexander Monro 1783) erstmals die Theorie der Liquorzirkulation (Torack 1982).

Francois Magendie (1783 - 1855) beschrieb als Erster in seinen 1842 erschienenen Studien die nach ihm benannte kaudale Öffnung des 4. Ventrikels (Foramen Magendii) und erkannte die Blockade der Liquorzirkulation als mögliche Ursache für einen Hydrozephalus. Seine Theorie vom umgekehrten Liquorfluss aus dem Spinalkanal zurück in die Ventrikel konnten Ernst Axel Hendrik Key und Magnus Gustav Retzius 1875 mit einem Experiment widerlegen, bei dem die Flussrichtung von Liquor aus dem Plexus choroideus über die Ventrikel in die venösen Sinus eindeutig nachgewiesen worden war (Aschoff et al. 1999).

Die Therapie des Hydrozephalus war noch bis ins 19. Jahrhundert von konservativen Maßnahmen geprägt. Anfangs behandelte man mit einfachen Bandagen und Diäten, später mit der Gabe von Laxantien und Diuretika, wobei lediglich Acetazolamid (Carboanhydrasehemmer) kurzzeitig die Liquorproduktion verringerte, während die anderen Ansätze gar keine Besserung erzielten und im Fall von Bandagen den intrakraniellen Druck sogar noch erhöhten. Somit war klar, dass konservative Methoden in der dauerhaften Behandlung des Hydrozephalus keine Rolle spielen werden. Operative Therapieversuche zur Behandlung des Hydrozephalus wurden zum ersten Mal im 18. Jahrhundert durchgeführt und dokumentiert, als am 23.10.1744 Claude-Nicolas Le Cat (1700 - 1768) eine Ventrikelpunktion durchführte. Seitdem wurden verschiedene Methoden zur Drainage von Liquor kontinuierlich weiterentwickelt. Voraussetzung für den Erfolg dieser chirurgischen Interventionen waren maßgeblich die Optimierung der Zugangswege Ende des 19. Jahrhunderts, sowie die Entwicklung der Vollnarkose durch Morton 1846 und aseptischer OP-Bedingungen durch Semmelweis 1867 (Aschoff et al. 1999).

1.1.4 Pathophysiologie

Die krankhaften Vorgänge, die zur Ausbildung eines Hydrozephalus führen, sind bis heute nur für bestimmte Entitäten verstanden, für andere wie zum Beispiel den Normaldruckhydrozephalus (auch als chronischer Erwachsenen-Hydrozephalus bezeichnet) bestehen lediglich mehr oder weniger anerkannte Theorien. Allen Krankheitsbildern gemeinsam ist jedoch die im Verhältnis zur Hirnmasse relativ zu starke Erweiterung der Ventrikel und folglich der relativ zu viel vorhandene Liquor, was nach derzeitiger Lehrmeinung aufgrund von Abflussstörungen in die äußeren Liquorräume oder durch Resorptionsstörungen zustande kommt (Trepel 2012). Dadurch kommt es schließlich zu Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Sehstörungen, die mit der Erhöhung des Hirndrucks (ICP) einhergehen.

Zum besseren Verständnis der Entstehung eines Hydrozephalus' wird vorab in kurzen Zügen die Liquorzirkulation dargestellt und erläutert. Es werden täglich ungefähr 500ml Liquor produziert und zum großen Teil immer wieder resorbiert, sodass sich im gesamten System lediglich 150ml Liquor befinden. Diese Angaben beziehen sich auf eine erwachsene Person, bei Kleinkindern beläuft sich dieser Wert in Abhängigkeit von Alter und Größe auf ca. 90ml. Die Produktion erfolgt hauptsächlich in den Plexus choroidei, speziell konfigurierte arteriovenöse Gefäßkonvolute, welche in jedem Ventrikel vorkommen. Die „inneren Liquorräume“ in Form des Ventrikelsystems stehen selbst über verschiedene Öffnungen miteinander in Verbindung. Die paarigen Seitenventrikel haben jeweils eine Öffnung, die sogenannten Foramina Monroi, zum dritten Ventrikel hin, welcher wiederum über den Aquädukt (Aquaeductus mesencephali) mit dem vierten Ventrikel kommuniziert. Über die paarig vorkommenden Foramina Luschkae lateral und dem Foramen Magendi medial gelangt der Liquor vom vierten Ventrikel zu den „äußeren Liquorräumen“ und schließlich in den Subarachnoidalraum. Anschließend wird der Liquor zum einen über die Pacchioni Granulationen und zum anderen über die Austrittsstellen von Hirn- und Spinalnerven entlang des Spinalkanals resorbiert. Kommt es in diesem System zu einem Ungleichgewicht der Liquormenge, entweder durch übermäßige Produktion, einer Abflussbehinderung im System oder durch unzureichende Resorption, entsteht dabei das Bild

eines Hydrozephalus, so die aktuelle Lehrmeinung (Bald et al. 2012, Trepel 2012).

Bereits 1914 machten Walter E. Dandy (1886 - 1946) und Kenneth D. Blackfan (1883 - 1941) die ersten Experimente zur Untersuchung des Hydrozephalus an Hunden. Sie verschlossen den Aquäduktus mesencephali und zeigten, dass sich dadurch die vor der Engstelle gelegenen Ventrikel erweiterten. Dies war der Nachweis, dass Liquor in den Ventrikeln produziert wurde, jedoch innerhalb dieser selbst nicht ausreichend resorbiert werden konnte. In einem weiteren Versuch injizierte Dandy einen Farbstoff in die Ventrikel und falls dieser in den Spinalkanal gelangte, bezeichnete er den Hydrozephalus als kommunizierend, alle anderen Arten als nicht-kommunizierend. Somit unterschied er erstmals zwischen kommunizierendem und nicht-kommunizierendem, obstruktivem Hydrozephalus (Dandy und Blackfan 1914).

Die Versuche von Dandy und Blackfan dienen als Grundlage für die „bulk flow“-Theorie bei der Entstehung des Hydrozephalus (Greitz 2004). Hier wird von einem Missverhältnis zwischen Produktion und Resorption von Liquor ausgegangen, wobei der sogenannte „bulk flow“ als gerichteter Fluss vom Produktionsort zum Resorptionsort vermutet wird (Egnor et al. 2002). So führt jede Störung des Liquorflusses innerhalb des ventrikulären Systems oder in den äußeren Liquorräumen zu einem obstruktiven Hydrozephalus, jede Verminderung der Resorptionsfähigkeit von Liquor durch die Pacchioni Granulationen zu einem kommunizierenden Hydrozephalus. Aus beiden Formen resultiert letztlich die Erweiterung der Ventrikel und der damit verbundene Anstieg des intrakraniellen Drucks. Während der Pathomechanismus durch eine Obstruktion im Liquorsystem recht eindeutig und gut nachzuvollziehen ist, bezweifelte schon Dandy, dass eine verringerte Resorption durch die Pacchioni Granulationen einen Hydrozephalus verursachen. Zum einen müssten dann nicht nur die Ventrikel dilatieren, sondern auch der Subarachnoidalraum, der räumlich unmittelbar an die Pacchioni Granulationen anschließt (Greitz 2004). Zum anderen stellte Dandy fest, dass sich der Farbstoff, den er injizierte, im Bereich der Pacchioni Granulationen am längsten aufhielt, somit die Fließgeschwindigkeit dort am geringsten ist und diese nicht als

Ort der Liquorresorption infrage kommen. Seiner Meinung nach erfolgt die Resorption von Liquor als sehr komplexer Vorgang über die Kapillargefäße des Subarachnoidalraumes (Dandy 1929). Abschließend können mit der „bulk flow“-Theorie bestimmte Formen des Hydrozephalus ausreichend erklärt werden, andere wie zum Beispiel der chronische Erwachsenen-Hydrozephalus jedoch nicht.

Die Hydrodynamische Theorie wiederum geht von Liquorpulsationen als Ursache bei der Entstehung des kommunizierenden Hydrozephalus aus. Sie basiert auf der Monro-Kellie-Doktrin, welche besagt, dass die Summe der drei Komponenten, bestehend aus Hirnparenchym, Liquor und Blut (arteriell und venös), innerhalb eines starren Gebildes wie der Schädelhöhle stets gleichbleiben muss. Die Monro-Kellie-Doktrin stammt ursprünglich aus dem 18. Jahrhundert, als Monro die ersten Überlegungen dazu aufstellte und diese anschließend durch Versuche von seinem Schüler Kellie weiter gestützt wurden (Mokri 2001). Später stellte O'Connell im Jahr 1943 die Theorie auf, dass die Ausdehnung der großen Arterien innerhalb des Schädels die Ursache für die Pulsation des Liquors sind (Kim et al. 1999) und 1979 konnte Di Rocco schließlich in einem Versuch an Schafen zeigen, dass es allein durch die Zunahme der Pulsation des Liquors zu einem kommunizierenden Hydrozephalus kommt (Di Rocco et al. 1979).

Die Überlegung hinter der hydrodynamischen Theorie ist zum einen, dass sich die Pulsation des arteriellen Blutes im Gehirn auf den Liquor und letztlich auch auf das venöse Blut und in den Spinalkanal überträgt, zum anderen, dass die Resorption von Liquor nicht über die Pacchioni Granulationen sondern über die venösen Kapillaren im Gehirn erfolgt. So fließt Liquor in der gleichen Pulsatilität über den Spinalkanal ab, wie das arterielle Blut in den Schädel eintritt. Daher wird weniger von einem gerichteten Nettofluss des Liquors ausgegangen, sondern vielmehr von einer Art Pendelbewegung in allen Liquorräumen, den Spinalkanal und die basalen Zisternen eingeschlossen. Die Übertragung des arteriellen Pulses auf die äußeren Liquorräume dient dabei als Windkesselleffekt, um einen gleichförmigen Blutfluss im Gehirn zu gewährleisten. Hierbei kommt es durch Störung der arteriellen Windkesselfunktion und Abnahme der intrakraniellen Compliance zu einer Zunahme der Pulsatilität des Liquors (Greitz 2004), was

schließlich zur Erweiterung der Ventrikel im Sinne eines kommunizierenden Hydrozephalus führt. Die Bewegung von Liquor im Subarachnoidalraum aufgrund vasculärer Pulsationen konnte mittels moderner MRT-Verfahren nachgewiesen werden (Greitz et al. 1993), während ein gerichteter Nettofluss des Liquors nicht gezeigt werden konnte (Egnor et al. 2002). Des Weiteren wurde die Hydrodynamische Theorie bekräftigt, als man, unter Verwendung flusssensitiver MRT-Verfahren und Zisternographien mit Radionukliden, die schon seit den Experimenten Dandys immer wieder vermutete Liquorresorption über die Hirnkapillaren bestätigen konnte (Greitz und Hannerz 1996, Greitz 2007).

1.1.5 Klinisches Krankheitsbild

Insbesondere bei Kindern ist die klinische Symptomatik variabel und zeigt in Abhängigkeit von Alter und Entwicklung sehr unterschiedliche Manifestationsformen (Vertinsky und Barnes 2007).

Solange die Fontanellen noch offen sind, vor allem bei Neugeborenen und Säuglingen, steht die Zunahme des Kopfumfangs im Vordergrund. Ab einer Zunahme des Kopfumfangs, die zwei Standardabweichungen oder mehr über dem Mittelwert liegt, spricht man in diesem Zusammenhang von Makrozephalie (Vertinsky und Barnes 2007). Außerdem fallen die Kinder durch eine gespannte bis vorgewölbte Fontanelle auf, sowie einer prominent imponierenden Venenzeichnung des Kopfes. In besonders ausgeprägten Fällen kommt es durch geringe Trinkmengen, Erbrechen und Apathie sogar zu Gedeihstörungen (Bald et al. 2012).

Wesentlich ausgeprägter und auch problematischer präsentieren sich die Kinder, sobald die Fontanellen geschlossen sind. Es kommt zu einer Steigerung des intrakraniellen Drucks. Neben klassischen Hirndrucksymptomen, wie Kopfschmerzen, Nüchternerebrechen am frühen Morgen nach dem Aufstehen und Vigilanzstörungen bis zur Bewusstlosigkeit, stellen sich, in Abhängigkeit von Ort und Ausmaß der Liquormenge, verschiedene Erscheinungsbilder dar. Durch Kompression von Hirnnerven treten beispielsweise eine Pupillendifferenz oder auch Sehstörungen im Sinne von Doppelbildern auf. Weiterhin kann es bei zunehmendem

Hirndruck auch zu lebensbedrohlichen Einklemmungen des Mittelhirns oder sogar des Hirnstammes kommen (Bald et al. 2012). Besonders eindrücklich erscheint das sogenannte Sonnenuntergangsphänomen, auch Parinaud-Syndrom oder im Englischen als "sunset sign" bezeichnet. In Form einer vertikalen Blickparese zeigt sich hier bei geöffneten Augenlidern eine Blickrichtung nach unten (Vertinsky und Barnes 2007). Bei nur mäßiger Progredienz des Hirndrucks können, neben den bisher genannten Symptomen, auch lediglich Verhaltens-, Lern- oder Koordinationsstörungen vorkommen (Bald et al. 2012).



Abb. 1: Kind mit typischen klinischen Zeichen eines Hydrozephalus. Auf Bild A ist das sehr eindrückliche Sonnenuntergangsphänomen der Augen zu erkennen. Bild B zeigt die deutliche Erweiterung der Kopfumfangs auf hier 49cm (Amelot und Asrhaf 2013).

1.1.6 Diagnostik

Neben klinischen Hinweisen ist vor allen Dingen der bildgebende Nachweis ausschlaggebend für die Diagnosestellung des Hydrozephalus. Dafür eignen sich die Sonographie, die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (Vertinsky und Barnes 2007).

Die Sonographie bietet den Vorteil, dass sie minimalinvasiv und fast überall schnell verfügbar ist. Jedoch ist sie auch sehr stark abhängig von der Erfahrung des Untersuchers, der Entwicklung des Kindes und schwer zu reproduzieren

(Bald et al. 2012), was die unten folgenden Abbildungen 2 und 3 noch einmal verdeutlichen. Bereits pränatal kann man damit einen kongenitalen Hydrozephalus nachweisen. Besonders geeignet ist der Ultraschall zur Darstellung der Größe und Form der Seitenventrikel, der dritte und vierte Ventrikel, einschließlich des Aquäduktes, sind jedoch so gut wie nicht einsehbar. Dies ist generell von der Entwicklung des Kindes und der Öffnung der vorderen Fontanelle abhängig, die normalerweise zwischen dem zwölften und 18. Lebensmonat verknöchert (Dincer und Ozek 2011). Des Weiteren gibt es die Möglichkeit mittels Doppler-Sonographie und der sogenannten Fontanellen-Kompressions-Technik, Kinder mit Ventrikulomegalie zu identifizieren und Zeitpunkt und Notwendigkeit einer möglichen Shunt-Versorgung zu klären (Vertinsky und Barnes 2007).

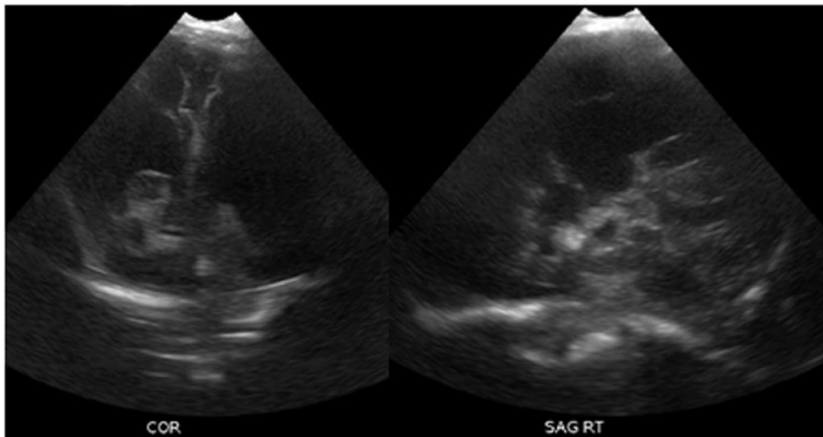


Abb. 2: Kopfultraschall eines Kindes_1. Auf dem Bild ist ein coronarer („COR“) und ein sagittaler („SAG RT“) Schnitt eines Gehirns mit schwerem Hydrozephalus und zystischer PVL als Komplikation einer IVH und GMH dargestellt. Die Auflösung ist aufgrund inadäquater Technik, schlechter Ultraschallbedingungen und zu wenig Kontaktgel mangelhaft und nicht diagnostisch zu verwerten (Orman et al. 2015).

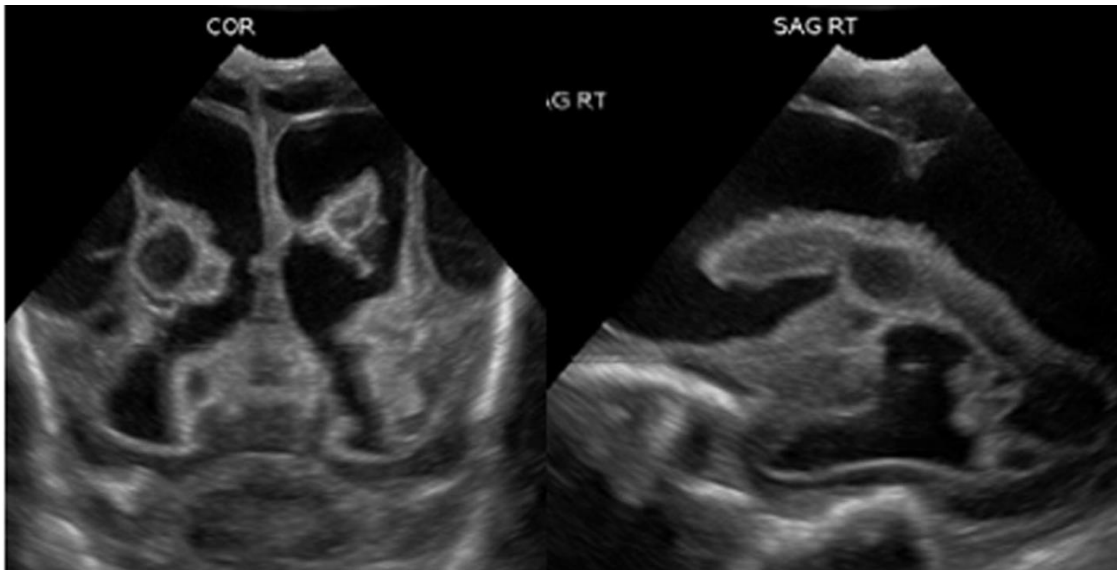


Abb. 3: Kopfultraschall eines Kindes_2. Dieses Ultraschallbild stammt vom selben Gehirn wie in Abbildung 2 und entstand nur wenige Stunden später unter Optimierung der Schallbedingungen (Orman et al. 2015).

Bei der CT benötigt man durch kurze Untersuchungszeiten keine Sedierung und man erhält eine gute Darstellung der Ventrikel und einer möglichen Aquäduktstenose als Ursache für einen Liquoraufstau (Dincer und Ozek 2011). Allerdings ist die Auflösung limitiert, sodass nicht alle relevanten Strukturen detailliert zu erkennen sind (Bald et al. 2012). Außerdem ist diese Untersuchung immer mit radioaktiver Strahlung verbunden und, da gerade Kinder mit einem Hydrozephalus meist lebenslange Follow-Up-Untersuchungen benötigen, als schädigend anzusehen und möglichst zu vermeiden (Dincer und Ozek 2011). Daher findet sie im Kindesalter hauptsächlich eine Anwendung in der Notfalldiagnostik.

Die MRT ist im Vergleich zu den beiden anderen genannten Verfahren als Mittel der Wahl zur Diagnostik des Hydrozephalus anzusehen. Besonders die sehr hohe Auflösung von Hirnstrukturen, sowie die nicht vorhandene Strahlenbelastung sind als Merkmale hervorzuheben. Ein Nachteil besteht in der langen Untersuchungszeit, weswegen bei Kindern oftmals eine Sedierung notwendig ist (Bald et al. 2012). Um im jeweils vorliegenden Fall die bestmögliche Behandlungsmöglichkeit (Shunt, ETV) abschätzen zu können, ist es heutzutage sogar möglich,

den Liquorfluss und das Kompartiment des Subarachnoidalraumes genau darzustellen (Dincer und Ozek 2011). Da in dieser Arbeit die MRT den zentralen Teil ausmacht, wird darauf in einem eigenen Kapitel genauer eingegangen.

1.1.7 Therapie

Spätestens wenn eine intrakranielle Druckerhöhung vorliegt, muss eine Behandlung erfolgen, die das Ziel hat, den Abfluss des Liquors zu ermöglichen. In Abhängigkeit der Ätiologie, aber auch in Bezug auf das Verständnis der Pathophysiologie unterlagen die verschiedenen Therapiemöglichkeiten einem zeitlichen Wandel (Cinalli et al. 2005). Dabei haben sich bis heute vor allem die ETV (Endoskopische Drittventrikulostomie) oder die Anlage eines Shunt-Systems durchgesetzt und stellen beides mögliche Optionen für die Behandlung eines Hydrozephalus dar (Limbrick et al. 2014).

Bei der ETV stellt man in der Regel über eine Eröffnung des Schädels und der harten Hirnhaut einen endoskopischen Zugang zum rechten Seitenventrikel her. Von dort aus wird unter Sicht über das Foramen Monroi der Boden des dritten Ventrikels erreicht, der dorsal durch die Corpora mamillaria und ventral vom Infundibulum begrenzt wird. Anschließend wird mit einem stumpfen Instrument der Boden des dritten Ventrikels perforiert und mit einem Ballon über einen sogenannten Forgarty-Katheter dilatiert. Somit ist ein Umgehungskreislauf für den Liquor über die Basalzisternen hergestellt. Das Verfahren wird unter ständiger endoskopischer Sicht und Spülung durchgeführt. Die ETV stellt das Mittel der ersten Wahl bei einer obstruktiven Genese des Hydrozephalus dar, wie zum Beispiel bei einer Aquäduktstenose oder einer Abflussobstruktion des vierten Ventrikels (Ersahin und Arslan 2008). Die Vorteile im Vergleich zur Anlage eines Shunt-Systems liegen hierbei zum einen in einer längeren revisionsfreien Zeit, zum anderen werden generell weniger Revisionen notwendig (de Ribaupierre et al. 2007). Die Komplikationen durch eine ETV treten meist in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang zum Eingriff auf und können durch Verletzung von Strukturen wie dem Hypothalamus oder von Gefäßen mit konsekutiver Hirnblutung

sehr schwerwiegend sein, weswegen diese Operation einen erfahrenen Operateur erfordert (Cinalli et al. 2005). Langzeitkomplikationen sind seltener und fallen meist durch eine wiederkehrende Stenose der Zisternostomie auf, woraufhin eine erneute Intervention erfolgen muss (Ersahin und Arslan 2008).

Wenn man von einem Shuntsystem spricht, so handelt es sich meist um einen VP-Shunt (ventrikulo-peritonealen Shunt). Hierbei trepaniert man die Schädeldecke und platziert einen Katheter in der Regel im rechten Seitenventrikel. Dieser wird an ein Ventilsystem angeschlossen, welches subkutan hinter dem Ohr implantiert wird und den Fluss des Liquors reguliert. Von dort aus stellt man mit einem ableitenden Katheter, der unter der Haut über den Hals und die Brustwand verläuft, eine Verbindung zum Bauchfell (Peritoneum) her, wo der Liquor dann resorbiert werden kann. Lediglich bei intraabdominellen Infektionen oder anderen Komplikationen mit peritonealer Resorptionsstörung wird ein VA-Shunt (ventrikulo-atrialer Shunt) eingesetzt, bei dem der Liquor in den Herzvorhof geleitet wird. Da der VA-Shunt auch sehr gefährliche Komplikationen, wie beispielsweise eine Gefäßembolie, aber auch Endokarditiden bis hin zur Sepsis, als Folge haben kann, wird er nur selten eingesetzt (Vertinsky und Barnes 2007). Generell kommt ein Shunt sowohl ergänzend zur ETV, aber auch als mögliche Alternative zum Einsatz. Die häufigsten Komplikationen sind mechanische Probleme durch Obstruktion, Diskonnektion, oder Dislokation des Katheters, sowie eine Infektion des Systems, wodurch immer eine Revision notwendig wird. Außerdem können eine Über- oder eine Unterdrainage von Liquor auftreten, was sich allerdings meist erst im Verlauf manifestiert und auch ein subdurales Hämatom zur Folge haben kann (Sgouros et al. 1995, Sciubba et al. 2008, Bakhsh 2011) (Bald et al. 2012, Massimi und Di Rocco 2013). In Bezug auf Kinder konnten Dincer et al. 2011 zeigen, dass es bei 50% der Kinder unter 2 Jahren und bei 30% der Kinder über 2 Jahren zu Shuntkomplikationen kommt (Dincer und Ozek 2011).

1.2 MRT bei Kindern mit Hydrozephalus

1.2.1 Physikalische und technische Grundlagen

Die Auswertung von MRT-Bildern macht den Hauptanteil dieser Arbeit aus, daher werden die Grundlagen im Folgenden kurz dargestellt.

Protonen (Atomkerne) rotieren um die eigene Achse, was als Eigendrehimpuls (spin) bezeichnet wird. Durch die dabei bewegte elektrische Ladung entsteht ein Strom, welcher, ähnlich einer Spule, ein Magnetfeld erzeugt. Dies wird als magnetischer Dipolmoment bezeichnet. Da Wasserstoffatome am häufigsten im menschlichen Körper vorkommen und bezüglich der MRT die höchste Sensitivität besitzen, spielen sie die entscheidende Rolle bei der MR-Bildgebung und sind gemeint, wenn in diesem Zusammenhang allgemein von Protonen gesprochen wird (Ganssen 1984, Kauffmann et al. 2011).

Das konstante äußere Magnetfeld der MRT-Röhre richtet die Protonen parallel zur Hauptachse des Magnetfeldes oder antiparallel mit entgegengesetzter Richtung dazu aus. Die Anlage eines Hochfrequenzimpulses senkrecht zum Magnetfeld lenkt die Protonen aus, wodurch diese ihre Magnetisierungsrichtung ändern und entsprechend in der Detektorspule des MRT eine Wechselspannung induzieren. Man bezeichnet dies als magnetische Kernresonanz (Ganssen 1984, Kauffmann et al. 2011).

Um mit der MR-Bildgebung bestimmte Fragestellungen beziehungsweise Gewebetypen in Form von Kontrasten sichtbar zu machen, werden jeweilige MRT-Gewichtungen gewählt. Diese ergeben sich durch geeignete Einstellung der Messparameter, wie beispielsweise magnetischer Feldstärke, Repetitionszeit TR (Zeit zwischen zwei Impulsen) oder Echozeit TE (Zeit zwischen Impuls und Ausleseintervall). Gerade die häufig verwendeten T1- und T2-Sequenzen unterscheiden sich insbesondere durch entsprechende Einstellung von TR und TE (Ganssen 1984, Kauffmann et al. 2011).

1.2.2 Darstellung intrakranieller Kompartimente bei Kindern mit Hydrozephalus

In dieser Arbeit geht es in erster Linie um die Darstellung von grauer Substanz (GM), weißer Substanz (WM), sowie Liquor cerebrospinalis (CSF) und deren Veränderung bei Kindern mit Hydrozephalus. Daher werden im Folgenden lediglich die für diese Arbeit infrage kommenden Sequenzen erläutert.

Die weiße Substanz enthält hauptsächlich die Nervenzellfortsätze (Axone) der Neurone und weist daher einen sehr hohen Myelin-Anteil auf. Myelin wiederum besteht zum größten Teil aus Lipiden (Fette), die in der T1-Gewichtung und in der T2-Gewichtung hyperintens (hell) erscheinen (Barkovich 2000). Liquor stellt sich aufgrund seines hohen Wasseranteils in der T2-Gewichtung hyperintens und in der T1-Gewichtung hypointens dar, weswegen sich gerade die T2-Sequenz zur Diagnostik des Hydrozephalus eignet. Die graue Substanz hingegen zeigt in beiden Gewichtungen eine Signalintensität zwischen der von CSF und WM (Ganssen 1984, Weishaupt et al. 2006). Mittlerweile werden die T2-Sequenzen häufig als T2 TSE Sequenzen (Turbo Spin Echo) durchgeführt. Diese sind anfällig für Artefakte aufgrund von Strömungsbewegungen (Blut in den Gefäßen). Aber auch bewegte Protonen können zu einem Signalverlust führen, was man als flow void bezeichnet. Allerdings kann man dem sowohl mit Flusskompensation, Anwendung eines vorab Sättigungspulses (presaturation pulse) als auch Untersucher abhängigen Sequenz-Parametern entgegenwirken. Schichtdicke und Bildebene sind dabei die effektivsten vom Untersucher zu wählenden Parameter. Je dünner die Schicht, desto weniger flow void erhält man. Da die Flussrichtung von CSF und die axiale Bildebene senkrecht zueinander stehen, weist sie eine hohe Anfälligkeit gegenüber flow void auf, aber auch aufgrund flussbezogener Artefakte in den Zisternen ist die Bildqualität herabgesetzt (Dincer und Ozek 2011). Daran muss man bei der späteren Interpretation und Auswertung der MRT-Aufnahmen und den verschiedenen Segmentierungen denken.

Eine Sonderrolle nehmen die IR-Sequenzen (Inversion-Recovery) ein, indem sie gezielt Signale bestimmter Substanzen unterdrücken können. So ermöglicht beispielsweise die FLAIR-Sequenz (fluid-attenuated-inversion-recovery) eine T2-

Gewichtung, bei der das Liquor-Signal unterdrückt wird und dieser demnach hypointens dargestellt wird (Saranathan et al. 2017). Damit kann man bei bestimmten Fragestellungen zwischen einer Entzündung und nicht entzündlichen Prozessen unterscheiden.

Unter den neueren MRT-Techniken ist besonders die Gruppe der hochauflösenden Sequenzen hervorzuheben. Hierbei ist die Nomenklatur allerdings uneinheitlich und variiert in Abhängigkeit der verschiedenen Gerätehersteller (Siemens, GE Medical, Philips). Zusammengefasst werden sie als SSFP-Sequenzen (steady-state free precession imaging), die sich generell durch kurze Repetitionszeiten auszeichnen. Dadurch kommt es nicht zum vollständigen Abfall der transversalen Magnetisierung und nach mehreren Perioden der TR zu einer konstanten longitudinalen und transversalen Magnetisierung, was mit dem Zustand des steady-state bezeichnet wird (Chavhan et al. 2008). Die Durchführung dieser Sequenzen ist mit den gleichen MRT-Geräten möglich, die auch für die konventionellen T1- und T2-Sequenzen benötigt werden.

So eignet sich neben den T2-Sequenzen gerade die Truefisp-Sequenz, als Vertreter der hochauflösenden Sequenzen des Herstellers Siemens, für die Darstellung und Diagnostik des Hydrozephalus. Mit der sehr hohen Auflösung lassen sich geringste Veränderungen nachweisen, sogar Membranen im Liquorsystem in allen drei Ebenen. Zudem erscheint das CSF-Signal deutlich intensiver als die anderen Kompartimente, Bewegungen stören die Bildgebung nicht und auch die Anfälligkeit für Magnetfeldinhomogenitäten ist deutlich herabgesetzt (Haacke et al. 1990, Wood et al. 1991, Chavhan et al. 2008). Infolge all dieser genannten Eigenschaften eignet sich die Truefisp-Sequenz sehr gut für die computerisierte Segmentierung und Berechnung der verschiedenen intrakraniellen Volumina. Dies stellt das zentrale Thema dieser Arbeit dar, worauf im Verlauf noch genauer eingegangen und Stellung bezogen wird.

1.3 MRT-Auswertung mit der Software FSL

1.3.1 Überblick und Historie

Zur automatisierten, computerisierten Segmentierung und Volumetrie der verschiedenen intrakraniellen Kompartimente anhand MRT-Aufnahmen wurde die Software FSL verwendet. Dabei steht FSL für „FMRIB Software Library“. Die Software wurde hauptsächlich von der Analyse-Gruppe des FMRIB (Functional MRI of the Brain) Centre in Oxford entwickelt und kann zu wissenschaftlichen und nicht kommerziellen Zwecken kostenfrei genutzt werden (Jenkinson et al. 2012).

Die Entwicklung der Software hatte ihren Ursprung 1998, als die funktionelle MRT Oxford erreichte und anschließend das FMRIB eröffnet wurde. Das FMRIB bestand aus drei Gruppen mit den Rubriken Physik, neurowissenschaftliche Anwendungen und Analyse. Die Analyse Gruppe war ein sehr junges Team (alle unter 30 Jahren), dessen initiale Kerngruppe aus fünf Mitgliedern bestand. Dazu gehörte Stephen Smith, der die Gruppe leitete und gerade seine zweite Postdoktorandenstelle antrat, Mark Jenkinson, der seine erste Postdoktorandenstelle antrat, sowie Timothy E.J. Behrens, Christian F. Beckmann und Mark W. Woolrich, die alle drei zu diesem Zeitpunkt PhD-Studenten waren. Anfänglich unter Zuhilfenahme kommerzieller Software entwickelte die Gruppe schrittweise immer weiter ihre eigene Software, wobei sich die enge Verzahnung innerhalb der Forschungseinrichtung als sehr wertvoll herausstellen sollte. Wenn neue Software-Tools fertiggestellt wurden, konnten die Mitarbeiter der anderen Gruppe diese zuerst benutzen. Über die Art und Weise, wie diejenigen die unterschiedlichen Funktionen verstanden, anwendeten und durch die konsequente, konstruktive Rückmeldung und Kritik der anderen Mitarbeiter, konnten mögliche Probleme frühzeitig identifiziert und schnell gelöst werden. Dadurch dass die Entwicklung der Software sehr viel vom ständigen Austausch der Mitarbeiter profitiert hatte, gibt es heute noch, seit der ersten Veröffentlichung von FSL im Juni 2000, eine aktive E-Mail Liste, über die Benutzer Rückmeldung geben können, wie die einzelnen Werkzeuge funktionieren und wie sie diese anwenden (Jenkinson et al. 2012).

Über die Homepage von FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>) gelangt man zum Download-Bereich und kann die Software dort herunterladen. Sie wird für Linux- und Mac-Betriebssysteme angeboten und kann sogar auf Windows-Betriebssystemen mithilfe sogenannter virtueller Simulationsmaschinen genutzt werden. Zur Anwendung in dieser Arbeit wurde ein Windows-Betriebssystem (Windows 7 Ultimate) und der VMware Workstation 12 Player als virtuelle Simulationsmaschine verwendet, womit FSL über das Betriebssystem CentOS 6 ausgeführt wurde. Genaue Anleitungen zur Installation, Inbetriebnahme, Ausführung der verschiedenen Software-Tools und weitere Fragestellungen rund um die Software FSL werden auf der Homepage zur Verfügung gestellt.

1.3.2 Vorteile der Analyse von MRT-Aufnahmen und Implementierung in FSL

Bei der Untersuchung von Hirnstrukturen, -entwicklung, -funktionen und Fehlfunktionen nehmen die strukturelle und funktionelle MRT-Bildgebung eine sehr bedeutende Position ein. Die strukturelle MRT eignet sich vor allem dazu, Aussagen über biophysische Eigenschaften des lokalen Hirngewebes zu treffen, während die funktionale MRT besonders die zeitliche Änderung der neuronalen Aktivität wiedergibt. Je nach Fragestellung ist die entsprechende Form dieser Untersuchungen auszuwählen, in bestimmten Fällen werden sogar beide Verfahren angewendet, um aus der Zusammenschau noch bessere neuropsychologische Rückschlüsse ziehen zu können (Smith et al. 2004).

FSL ermöglicht mit all seinen Funktionen die automatisierte Auswertung struktureller, funktioneller und auch diffusionsgewichteter MRT-Aufnahmen. In der hier durchgeführten Studie geht es ausschließlich um die Segmentierung und Volumetrie struktureller Aufnahmen, daher wird sich im Folgenden auf diese Rubrik beschränkt und erläutert, welche einzelnen Schritte mittels FSL notwendig sind und wie diese prinzipiell ablaufen.

Um bei einer Schädel-MRT (cMRT) die einzelnen intrakraniellen Kompartimente zu segmentieren und daraus das entsprechende Volumen zu berechnen, müssen nacheinander die Schritte der Hirn-/Nicht-Hirn-Segmentierung mit dem Brain Extraction Tool (BET), die Kompartiment-Segmentierung in GM, WM, CSF und ICV mit dem FMRIB's Automated Segmentation Tool (FAST) und schließlich die Volumen-Berechnung mit dem „fslstats-Befehl“ im entsprechenden Terminal durchgeführt werden.

1.3.3 BET - Brain Extraction Tool

Mit dem Brain Extraction Tool von FSL werden automatisiert Hirnstrukturen von Nicht-Hirnstrukturen, wie beispielsweise Kalotte, Augen, Haut und Fett getrennt, sodass anschließend das Gehirn und zugehörige intrakranielle Kompartimente zur weiteren Auswertung und Verarbeitung mit FAST zur Verfügung stehen. Dafür werden verschiedene Arbeitsschritte benötigt und nacheinander durchlaufen.

Zuerst werden Minimum und Maximum der Intensität des Bildes bestimmt, ohne dabei Voxel (Bildpunkte, voxel = volumetric + pixel) zu berücksichtigen, die sehr weit abweichende Werte im Vergleich zu den restlichen Voxel zeigen. Dazu wird ein Histogramm der Intensität angefertigt, das einen definierten t_2 -Wert für das Minimum und einen t_{98} -Wert für das Maximum festlegt. So werden die 2% der geringsten und die 2% der höchsten Intensität des Histogramms nicht berücksichtigt und möglichen „Ausreißern“ vorgebeugt. Da sowohl Knochengewebe als auch der Bildhintergrund in den meisten MRT-Aufnahmen „dunkel“ erscheinen, wird ein Grenzwert t bestimmt, der 10% von t_2 entfernt, zwischen t_2 und t_{98} , liegt, um zwischen diesen beiden Strukturen zu unterscheiden und ungefähr das Zentrum des Kopfes (COG = Center of Gravity) im Bild bestimmen zu können. Als nächstes wird der mittlere Radius des Kopfes bestimmt. Ohne genau zwischen Gehirn- oder Schägeldurchmesser zu differenzieren, erhält man eine erste Größenordnung des Gehirns im jeweiligen Bild. Die Voxel, deren Intensität größer als t ist, inklusive ihres eigenen Volumens und zugehörigem Radius, ergeben eine Kugelfläche des Gehirns. Schließlich erhält man die mittlere Intensität t_m aller Punkte, die sich innerhalb der Kugelfläche des zuvor bestimmten Radius

befinden und auf den dadurch bestimmten Mittelpunkt ausgerichtet sind. Dies dient gleichzeitig als Ausgangspunkt für das Oberflächenmodell des Gehirns.

Mit Bereitstellung und Bestimmung der grundlegenden Bildparameter im vorangegangenen Schritt wurden die Voraussetzungen zur Berechnung der Gehirnoberfläche geschaffen. Ein Mosaik aus miteinander verbundenen Dreiecken ergibt das Modell für die Gehirnoberfläche. Dabei wird das initiale Modell durch eine mosaikartige Kugel abgebildet, mit dem zuvor bestimmten COG als Zentrum. Ausgangspunkt hierfür ist ein Ikosaeder (20-Flächner), dessen Dreiecksflächen wiederholt in immer wieder je vier kleinere Dreiecke aufgeteilt werden, indem die Entfernung jedes Eckpunktes zum COG dementsprechend angepasst wird, dass die Gesamtoberfläche so kugelförmig und glatt wie möglich erscheint. Entsprechend der eigenen Position zum ursprünglichen Ikosaeder besitzt jeder Eckpunkt fünf oder sechs Nachbarpunkte. Es hat sich zudem bewährt, die Hälfte des im vorigen Schritt bestimmten Radius als Ausgangspunkt zu wählen, da die Oberfläche dadurch bis zur optimalen Bestimmung „wachsen“ kann und somit bessere Ergebnisse erzielt werden. Des Weiteren sind die Positionen der Eckpunkte nicht durch die Voxel-Gitterpunkte eingeschränkt, sondern sie stellen Gleitpunkte im realen Raum dar, weil lediglich auf diese Weise geringfügige Anpassungen und Positionsveränderungen überhaupt erst möglich sind. Außerdem muss das Bild dadurch nicht erst vorab bearbeitet werden, um kubische Voxel zu generieren (Smith 2002).

Durch das hier beschriebene Vorgehen und entsprechende Überlegungen entsteht ein erster Umriss des Gehirns. Für eine möglichst exakte Bestimmung des Gehirns werden noch einige weitere Schritte benötigt. Diese werden in wenigen Zügen dargestellt, da hier lediglich die grundsätzliche Arbeitsweise von FSL beleuchtet werden soll.

Nach der Initialisierung des Oberflächenmodells durchläuft das Programm nun immer wieder eine sogenannte Hauptschleife, die bestimmt, wohin gerade die Position jedes Eckpunktes verschoben werden muss, um eine möglichst glatte Kugeloberfläche zu erhalten. Für eine optimale Lösung sind dafür meist über

1000 Wiederholungen notwendig, die an sich jeweils immer nur eine geringe Bewegung der Eckpunkte bewirken. Somit wird ein Bewegungsvektor „ u “ kalkuliert, der diese Bewegung genau beschreibt.

Die genaue Bestimmung von u setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen. Jeder Eckpunkt, lokal an seiner Stelle im Mosaik, hat einen bestimmten Einfluss auf die Beschaffenheit der gesamten Oberfläche. Um sowohl lokal als auch global eine möglichst glatte Kugeloberfläche zu erhalten, wird für jeden Eckpunkt ein lokaler Einheitsoberflächenvektor „ n “ berechnet. Dafür wird das Vektorprodukt für jedes Vektorpaar, das sich jeweils aus den unmittelbar miteinander in Verbindung stehenden Punkten ergibt, gebildet und anschließend die Summe davon berechnet.

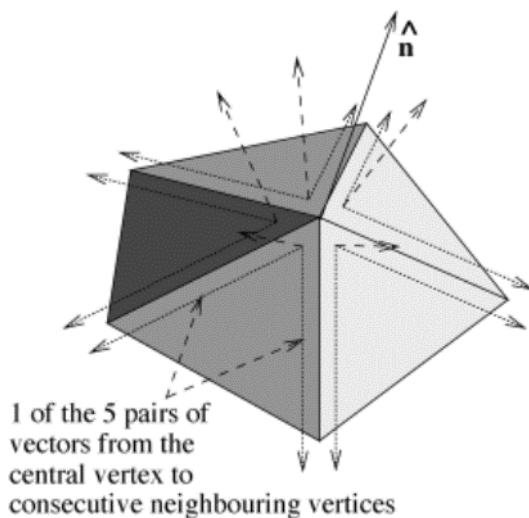


Abb. 4: Bestimmung des lokalen Einheitsoberflächenvektors n . Die Abbildung zeigt die Bestimmung des lokalen Einheitsoberflächenvektors n in Abhängigkeit der unmittelbaren Nachbar-eckpunkte (Smith 2002).

Der nächste Faktor, der in die Berechnung von u eingeht, ist die Bestimmung der mittleren Position des Punktes zu seinen jeweils angrenzenden Nachbarpunkten; also die Position, an der der Abstand zu den Nachbarpunkten je gleich weit ist. Hierzu wird ein Vektor „ s “ eingeführt, der orthogonal in eine tangentielle s_t und eine normale Komponente s_n zur lokalen Oberfläche aufgeteilt wird und den Punkt in die gewünschte Position überführt. Durch Minimierung von s für alle Punkte ergibt sich ebenfalls eine glatte Oberfläche. So bilden die drei Vektoren

n , s_n und s_t die Grundlage für die Bestimmung von u und ergeben, unter Berücksichtigung der dreidimensionalen Eigenschaften des Modells, sowie der Zuhilfenahme bestimmter Intensitätsgrenzwerte des eigentlichen Bildes und der entsprechenden, mathematisch etwas komplexen Umsetzung, den exakten Bewegungsvektor u . Im Anschluss an die grundlegenden Schritte des BET ermöglicht dieser Vektor u in seiner Gesamtheit die sehr exakte Darstellung und Segmentierung des Gehirns und der intrakraniellen Strukturen von den hirnumgebenden, Nicht-Hirnstrukturen (Smith 2002).

1.3.4 FAST - FMRIB's Automated Segmentation Tool

Im Anschluss an das BET und die erfolgreiche Entfernung nicht zum Gehirn gehöriger Bereiche von Hirnstrukturen folgt nun das FAST. Vereinfacht funktioniert dieses Tool durch Zuteilung jedes Voxels anhand dessen Intensität zu einer der drei Gewebeklassen GM, WM und CSF. Dafür werden wiederum bestimmte Intensitätsgrenzwerte festgelegt, um optimal zwischen den Gewebetypen unterscheiden zu können. Diese Werte entstehen, indem ein Histogramm des jeweiligen Bildes konstruiert wird, das den einzelnen Gewebearten im Idealfall jeweils einen speziellen Intensitätsbereich mit jeweiligem Intensitätsmaximum (peak) zuordnet. Dabei können die verschiedenen Intensitätsspitzen eine unterschiedlich breite Ausdehnung, in Abhängigkeit von Einflussgrößen und Störfaktoren wie Bildrauschen, Bewegungsartefakten, Volumen-Teil-Effekte, Bias Field und der Variabilität der jeweiligen Intensität innerhalb der Gewebeklassen aufweisen. In diesem Zusammenhang bedeutet Bias Field wechselnde Intensitäten durch Inhomogenitäten im Magnetfeld (radio frequency field). Um eine gute Segmentierung zu erhalten, muss das Bias Field genau bestimmt und korrigiert werden, was wiederum eine perfekte Kenntnis der Segmentierung voraussetzt. Dieses Problem und die damit verbundene gegenseitige Abhängigkeit voneinander wird dadurch gelöst, dass die Bestimmung von Segmentierung und Bias Field sofort wiederholt wird, bis beide übereinstimmen. Genauer wird dafür das Histogramm als Gaußsche Mischverteilung für jede der drei Gewebeklassen mit Mittelwert

und Varianz dargestellt, wobei jeder Voxel einerseits anhand seiner Intensität einer Gewebeklasse zugeordnet wird, andererseits aufgrund seiner lokal angrenzenden Bildpunkte mithilfe eines Markov Random Field (MRF, Markov Netzwerk), unter Berücksichtigung räumlicher Ausrichtung, einer Klasse zugeordnet wird. Zusätzlich wird dadurch auch das Bildrauschen reduziert. Zieht man nun die Segmentierung vom realen Bild ab, so erhält man das Bias Field; dieser Vorgang wird viele Male wiederholt.

Weiterhin bietet FAST viele zusätzliche Möglichkeiten, Einfluss auf die Segmentierung einer MRT-Aufnahme zu nehmen. Beispielhaft zu nennen wären die Modellierung eines Teil-Volumen-Effektes zu jedem Voxel und Multichannel-Segmentierung mit mehreren Input-Sequenzen, um ein Ergebnis zu erzielen, das die sequenzspezifischen Vorteile bezüglich der Gewebeklassen kombiniert und so bessere Resultate liefert. Auch können bei bestimmten Fragestellungen Segmentierungsvorlagen verwendet werden, jedoch nicht standardmäßig. Diese Möglichkeiten werden nicht weiter ausgeführt, da sie bei dieser Studie keine Anwendung finden (Smith et al. 2004).

Die genauen Einstellungen von FSL zur Auswertung der MRT-Aufnahmen sowie die Veranschaulichung der Funktionsweise dieses Programms werden anhand eines Beispiels von der unbearbeiteten MRT-Aufnahme bis zur vollständigen Segmentierung im Anhang dargestellt.

1.4 Motivation und Zielsetzung der Arbeit

Der frühkindliche Hydrozephalus ist ein seltenes Krankheitsbild, dessen Verständnis in Pathophysiologie und Entstehung der ständigen Änderung im zeitlichen Wandel unterlag und bis heute noch nicht vollständig geklärt ist. Aktuell gibt es mit der „bulk flow“- und der Hydrodynamischen Theorie zwei hauptsächlich anerkannte Entstehungstheorien (Greitz 2004).

Die Diagnostik stellt eine wichtige Säule in der Bewertung des Krankheitsbildes dar und variiert in Abhängigkeit von Alter und Entwicklung des Kindes. Sobald

die Fontanellen geschlossen sind und die Schädeldecke zunehmend verknöchert, verliert der Ultraschall immer mehr an Bedeutung in der zerebralen Bildgebung. Da Kinder im Verlauf ihrer Erkrankung häufig Untersuchungen benötigen, eignet sich gerade die MRT, welche sich aufgrund ihrer nicht vorhandenen Strahlenexposition und der höheren Auflösung gegenüber der CT durchgesetzt hat.

Meist werden bei der Auswertung der MRT-Aufnahmen zur Evaluation des Ausmaßes der Erkrankung durch den beurteilenden Neuroradiologen oder Kliniker lediglich qualitative Aussagen (normale Weite, erweitert, deutlich erweitert, stark erweitert, balloniert, zunehmend oder abnehmend) aufgrund von visueller Inspektion und subjektiven Vergleichen getroffen. Wird der Versuch einer quantitativen Bestimmung der Weite der Ventrikel unternommen, geschieht dies meist durch umschriebene Weite-Messungen der Ventrikel, gegebenenfalls kombiniert mit einer Bestimmung des Innendurchmessers des Kopfes, um dann Indices, wie den Evans' Index, die FOHR (frontal-occipital horn ratio) oder den Cella Media Index zu bilden (Kartal und Algin 2014). Diese Indices stellen aber nur Abschätzungen für das Liquorvolumen dar, die insbesondere beim gleichzeitigen Vorliegen von Gehirnasymmetrien infolge von Fehlbildung oder Gehirnuntergang unpräzise sind. Die äußeren Liquorräume wie das Gehirnvolumen werden komplett außer Acht gelassen. Für die Beurteilung von Therapieeffekten wie zum Beispiel die Entwicklung des Gehirnvolumens im Verhältnis zur Abnahme des Liquorvolumens sind präzisere Aussagen notwendig. Daraus ergibt sich die zentrale Frage dieser Arbeit, wie das quantitative Ausmaß der Erkrankung, also das Verhältnis von Liquor (CSF) und Gehirn (WM + GM) im Verhältnis zum Gesamtvolumen des Schädelinnenraumes (ICV), möglichst präzise bestimmt werden kann.

Hierfür werden Truefisp- und T2-Sequenzen als besonders gut Liquor darstellende MRT-Sequenzen mit der Software FSL automatisch segmentiert und die Volumina der intrakraniellen Kompartimente CSF und ICV sowie der Anteil CSF/ICV bestimmt. Die Qualität der Segmentierung wird anhand der zum jeweiligen Segment gehörenden „Masken“ auf Übereinstimmung mit der unbearbeiteten MRT-Aufnahme visuell überprüft, um weiter zu bewerten, wie gut die Software im klinischen Alltag zu etablieren ist.

Anschließend werden die hochaufgelösten Truefisp-Sequenzen den konventionellen T2 gewichteten MRT-Aufnahmen gegenübergestellt und die entsprechend bestimmten Kompartimente auf Unterschiede untersucht, um so eine Aussage zu treffen, welche Sequenz sich am besten zur Bewertung des Krankheitsbildes eignet.

Da MRT-Aufnahmen aufgrund ihrer Untersuchungsdauer bei Kindern häufig eine Sedierung beziehungsweise Vollnarkose erfordern, wird die Segmentierung zusätzlich für eine einzelne axiale Ebene am Dach des dritten Ventrikels, auf Höhe der Foramina Monroi durchgeführt und anschließend mit den Kompartimenten des vollständigen Datensatz korreliert. Dahinter steht die Überlegung, diese definierte Ebene bei positiver Korrelation zu den Gesamtvolumina zukünftig als Referenzebene für die Bewertung des Krankheitsausmaßes verwenden zu können und damit kürzere Untersuchungen, die sich auf diese Ebene fokussieren, möglicherweise ohne Sedierung durchführen zu können.

In Zusammenhang mit der Diagnostik steht auch die Verlaufskontrolle der Kinder nach der chirurgischen Versorgung mit einem VP-Shunt oder einer ETV. Deswegen werden hier, nach Art des Eingriffs getrennt, die Veränderung der CSF- und ICV-Volumina sowie des Anteils CSF/ICV nach Intervention in Bezug zum ersten MRT-Untersuchungszeitpunkt untersucht, um eine quantitative Aussage zum längerfristigen Behandlungserfolg der beiden Versorgungsmöglichkeiten treffen zu können. Dies ist neben einer Kontrolle der Behandlungseffektivität zusätzlich hilfreich, um die Indikationsstellungen für eine eventuell notwendige Revision oder aber den Einsatz eines zusätzlichen Verfahrens zu erleichtern und sicherer zu machen.

Anschließend werden die Änderungen der CSF-Volumina und der Anteile CSF/ICV der beiden Behandlungsgruppen einander gegenübergestellt und evaluiert, ob es hierbei einen Unterschied gibt und welche der beiden Interventionsarten eventuell die größere Effektivität besitzt in Bezug auf eine Veränderung der Gehirn- und CSF-Volumina.

Daher ergeben sich folgende Fragestellungen, die konkret in dieser Arbeit untersucht werden:

1. Eignet sich die automatisierte Segmentierung und Volumetrie der intrakraniellen Kompartimente zur Bewertung des frühkindlichen Hydrozephalus im klinischen Alltag?
2. Welche MRT-Sequenz liefert die verlässlichere Segmentierung und somit die größere Aussagekraft der bestimmten Kompartimente - Truefisp oder T2?
3. Wie stark korreliert die Segmentierung der axialen Ebene auf Höhe der Foramina Monroi mit der des vollständigen Datensatzes - eine axiale Ebene als relativer Marker?
4. Eignen sich die ETV und der VP-Shunt als langfristig angelegte Behandlungsformen des Hydrozephalus in Bezug auf die quantitative Auswertung des Therapieeffektes?
5. Welche Interventionsmöglichkeit besitzt die größere Effektivität, ETV oder VP-Shunt, in Bezug auf eine Änderung der Verhältnisse von CSF zu Gehirnvolumina?

2 Patienten, Material und Methoden

Bei der hier beschriebenen Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Die Erhebung und Auswertung der Daten erfolgten pseudonymisiert. Es wurden MRT-Aufnahmen, die im Verlauf der Routinediagnostik von Kindern mit Hydrozephalus am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt worden waren, mit der Software FSL ausgewertet. Die genaue Funktionsweise dieses Programms wird in einem separaten Unterpunkt erläutert.

2.1 Patienten

Grundlage des hier untersuchten Patientenkollektives und der zugehörigen MRT-Aufnahmen bildete die Datenbank der pädiatrischen Neurochirurgie der Universitätsklinik Tübingen, mithilfe derer alle Patienten mit der Diagnose Hydrozephalus abgerufen wurden. Die Diagnose konnte gestellt werden, wenn die Kinder zum einen die vorab beschriebene klinische Symptomatik aufwiesen und zum anderen eine pathologische Vermehrung der Liquormenge in der Bildgebung nachweisbar war. Je nach Genese des Hydrozephalus erfolgte die Zuteilung zur entsprechenden Entität, im Falle einer unklaren oder bei nicht näher bezeichneter Ursache innerhalb der Datenbank blieb die Entität unbekannt.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Da sich diese Arbeit vor allem mit dem Krankheitsbild des frühkindlichen Hydrozephalus beschäftigt, wurden in diese Studie nur Patienten mit dem Geburtsjahrgang 1990 oder jünger aufgenommen. Weiterhin wurden nur Patienten berücksichtigt, die mindestens eine hochauflösende Truefisp-Sequenz, und wenn möglich auch zeitgleich eine T2-Sequenz im Rahmen ihrer Diagnostik erhalten hatten.

Patienten mit tumorassoziiertem Hydrozephalus wurden ausgeschlossen, da hierbei anhand der verwendeten MRT-Sequenzen nicht genau zuzuordnen ist, welche Bildpunkte im Einzelnen zur Tumormasse oder schon zum eigentlichen

Hirnparenchym (GM/WM) gehören und somit keine genaue Aussage über die Qualität der Segmentierung getroffen werden kann. Ebenfalls wurden alle MRT-Aufnahmen ausgeschlossen, deren Bildqualität durch Shunt-Artefakte oder sonstige Artefakte stark beeinträchtigt war, sowie diejenigen Aufnahmen, die den subjektiven Ansprüchen an eine hohe Bildqualität nicht genügten.

Somit wurden insgesamt 68 Patienten, die diese Kriterien erfüllen, ausgewählt und in der Auswertung dieser Arbeit hinsichtlich nachfolgender Fragestellungen genauer untersucht. Vor der Durchführung der Studie wurde ein Ethikantrag gestellt, der durch die Ethikkommission der Universität Tübingen geprüft und genehmigt wurde (Nr. 050/2016B02).

2.1.2 Charakterisierung der Patientengruppe

Um die Patientendaten und die zugehörigen MRT-Aufnahmen besser vergleichen und anschließend statistisch auswerten zu können, wurden die im Folgenden erwähnten Charakteristika erfasst.

Neben Geschlecht, Alter (in Monaten) zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung und Angabe der spezifischen MRT-Sequenz (Truefisp, T2), wurde für jeden Patienten auch die Hauptdiagnose und die Art der Intervention (ETV, VP-Shunt) mit entsprechendem Zeitpunkt der Durchführung angegeben.

Aus dem ausgewählten Gesamtkollektiv von 68 Patienten waren 39 männlichen und 29 weiblichen Geschlechts, wobei 42 unter einem Hydrocephalus occlusus und 18 unter einem posthämorrhagischen Hydrozephalus litten. 5 mit einem Hydrocephalus occlusus wiesen zudem eine Chiari II Malformation (Arnold-Chiari-Malformation) auf. Bei den übrigen Patienten wurde zweimal die Diagnose eines postmeningitischen Hydrozephalus gestellt, bei 2 Patienten die eines Hydrocephalus internus unklarer Genese, bei 2 Patienten die eines Hydrocephalus externus, und bei 2 weiteren blieb die Genese letztlich unklar, wie auch Tabelle 1 verdeutlicht. Von diesen wies einer zudem ein Sturge-Weber-Syndrom auf.

Tab. 1: Geschlechtsspezifische Verteilung der Diagnosen - Gesamt. In dieser Tabelle ist geschlechtsabhängig die Verteilung des gesamten Patientenkollektivs, das in dieser Arbeit untersucht wurde, dargestellt. Dabei steht die Abkürzung „HC“ für Hydrozephalus, „occ“ für occidus, „ph“ für posthämorrhagisch, „pm“ für postmeningitisch, „int“ für internus und „ext“ für externus. Weiter steht „w“ für weibliches Geschlecht und „m“ für das männliche.

		Diagnose						Gesamt
		HC_occ	HC_ph	HC_pm	HC_int	HC_ext	HC_unklar	
Geschlecht	w	18	8	1	1	0	1	29
	m	24	10	1	1	2	1	39
	Gesamt	42	18	2	2	2	2	68

Die Behandlung und operative Versorgung erfolgte bei 42 Patienten mit einem VP-Shunt, bei 23 Patienten wurde eine ETV durchgeführt. Von den restlichen 3 Patienten erhielt einer eine endoskopisch laserassistierte Septostomie, bei 2 Patienten war zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der Datenbank keine Versorgungsart erfasst worden, was Tabelle 2 in der Übersicht darstellt:

Tab. 2: Versorgungsart der unterschiedlichen Entitäten - Gesamt. Diese Tabelle zeigt die unterschiedlichen Versorgungsarten der insgesamt untersuchten Patienten nach Diagnosen getrennt. Die Abkürzungen der Diagnosen entsprechen dabei denen aus Tabelle 1. Bei der Art der Versorgung steht „ELS“ im speziellen für eine Endoskopisch laserassistierte Septostomie.

		Intervention					Gesamt
		ETV	VP-Shunt	ELS	nicht erruierbar		
Diagnose	HC_occ	18	22	1	1	42	
	HC_ph	5	13	0	0	18	
	HC_pm	0	2	0	0	2	
	HC_int	0	2	0	0	2	
	HC_ext	0	1	0	1	2	
	HC_unklar	0	2	0	0	2	
	Gesamt	23	42	1	2	68	

Der Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt einer MRT-Untersuchung betrug 68,1 Monate ~ 5,7 Jahre (1,0 Monate bis 23,0 Jahre). Hierzu wurden bei Patienten, die mehrere Untersuchungszeitpunkte aufwiesen, alle Altersstufen für die Berechnung herangezogen.

Welche zusätzlichen Daten zur statistischen Auswertung für die jeweiligen Patientenkohorten notwendig waren und erhoben wurden, wird im zugehörigen Statistik- und Ergebnisteil genauer erläutert.

2.2 MRT-Datensätze

Für die Datenerhebung in dieser Studie wurde ausschließlich auf bereits vorhandene MRT-Datensätze zurückgegriffen. Dabei wurden alle Aufnahmen, Truefisp-Sequenzen ebenso wie T2-Sequenzen, mit MRT-Geräten der Firma Siemens durchgeführt, welche eine magnetische Feldstärke von 1,5 Tesla besitzen. Die Truefisp-Sequenzen zeichnen sich durch die hohe Signalintensität des Liquors gegenüber den anderen Kompartimenten und der Darstellung feinsten Membranen innerhalb der Liquorräume aus. Auch die T2-Sequenzen stellen den Liquor gut dar und grenzen diesen von grauer und weißer Substanz entsprechend ab. Während die Truefisp-Sequenzen immer 3D-Datensätze mit einer Schichtdicke von gerade 1mm generieren, werden mit den konventionellen T2-Sequenzen lediglich 2D-Datensätze erstellt, die auch in Abhängigkeit der Ebene, coronar, sagittal oder axial, eine Schichtdicke von 3-4mm aufweisen. Somit eignen sich beide Sequenzen sehr gut für die Segmentierung und Quantifizierung des Liquorvolumens, wobei die Truefisp-Sequenz der T2-Sequenz aufgrund genannter Eigenschaften in der Auflösung überlegen ist.

Insgesamt wurden 142 MRT-Aufnahmen untersucht und mit FSL segmentiert, davon waren 112 hochauflösende Truefisp-Sequenzen und 30 konventionelle T2-Sequenzen, die sich im Weiteren wie folgt aufteilen:

Tab. 3: Verteilung der MRT-Sequenzen. Diese Tabelle zeigt die genaue Aufteilung aller untersuchten MRT-Sequenzen und die jeweils abbildende Ebene axial („ax“), coronar („cor“) oder sagittal („sag“).

MRT-Sequenz	Truefisp	T2		
		ax	cor	sag
Ebene	3D (sag, ax, cor)	ax	cor	sag
Anzahl	112	22	3	5
Gesamt	142			

2.3 Analyse und Auswertung der MRT-Aufnahmen

Um bei der Auswertung der MRT-Datensätze eine qualitative und quantitative Aussage über die Segmentierung der intrakraniellen Kompartimente, aber auch über die Vergleichbarkeit und Unterschiede zwischen den Sequenzen (Truefisp, T2), sowie über die Effektivität und den Verlauf nach Art der Intervention (ETV, VP-Shunt) treffen zu können, wurden alle in dieser Arbeit berücksichtigten MRT-Aufnahmen segmentiert. Dabei erfolgte die automatisierte Segmentierung in graue Substanz (GM), weiße Substanz (WM), Liquor (CSF) und intrakranielles Gesamtvolumen (ICV), wobei insgesamt die Segmentierung von CSF und ICV im Vordergrund stand. Speziell für die Truefisp-Sequenzen erfolgte, nach voriger Bestimmung einer axialen Ebene am Dach des dritten Ventrikels auf Höhe der Foramina Monroi, die Segmentierung von CSF und intrakraniellem Volumen in dieser Ebene. Dies wurde mithilfe der Software FSL durchgeführt. Im Folgenden werden nochmals kurz die Hintergründe und die Funktionsweise der hier verwendeten Programmpunkte von FSL im Wesentlichen erläutert. Für tiefergreifendes Verständnis wird auf die Homepage von FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>) und weiterführende Fachliteratur verwiesen. Vorab wurden die MRT-Datensätze mit der Software MRI-Convert 2.0.7 vom DICOM- in das NIFTI-Format konvertiert, um sie zur weiteren Verwendung in FSL bereitzustellen.

2.4 Automatisierte Volumetrie mit FSL

Zusammengefasst funktioniert die hier verwendete Segmentierung mit FSL in zwei aufeinanderfolgenden Schritten, für die das BET- und das FAST-Tool verwendet wurden. Das BET-Tool entfernt mit seiner Anwendung die nicht zum Gehirn gehörenden Gewebe (Kalotte, Augen, Halsweichteile etc.) des Datensatzes. Danach erfolgt mittels FAST, unter Verwendung eines Markov Random Field Modells, die Segmentierung in die unterschiedlichen Gewebeklassen CSF, GM, und WM (Kazemi und Noorizadeh 2014). Auf die genaue Funktionsweise von FSL und den Wert dieser herausragenden Software-Entwicklung wurde bereits in der Einleitung eingegangen.

Ein Beispiel für die Anwendung von FSL, speziell mit den Schritten von BET und FAST, die als Grundlage für die Auswertung und Ergebnisse dieser Arbeit dienen, zeigt Abbildung 5:

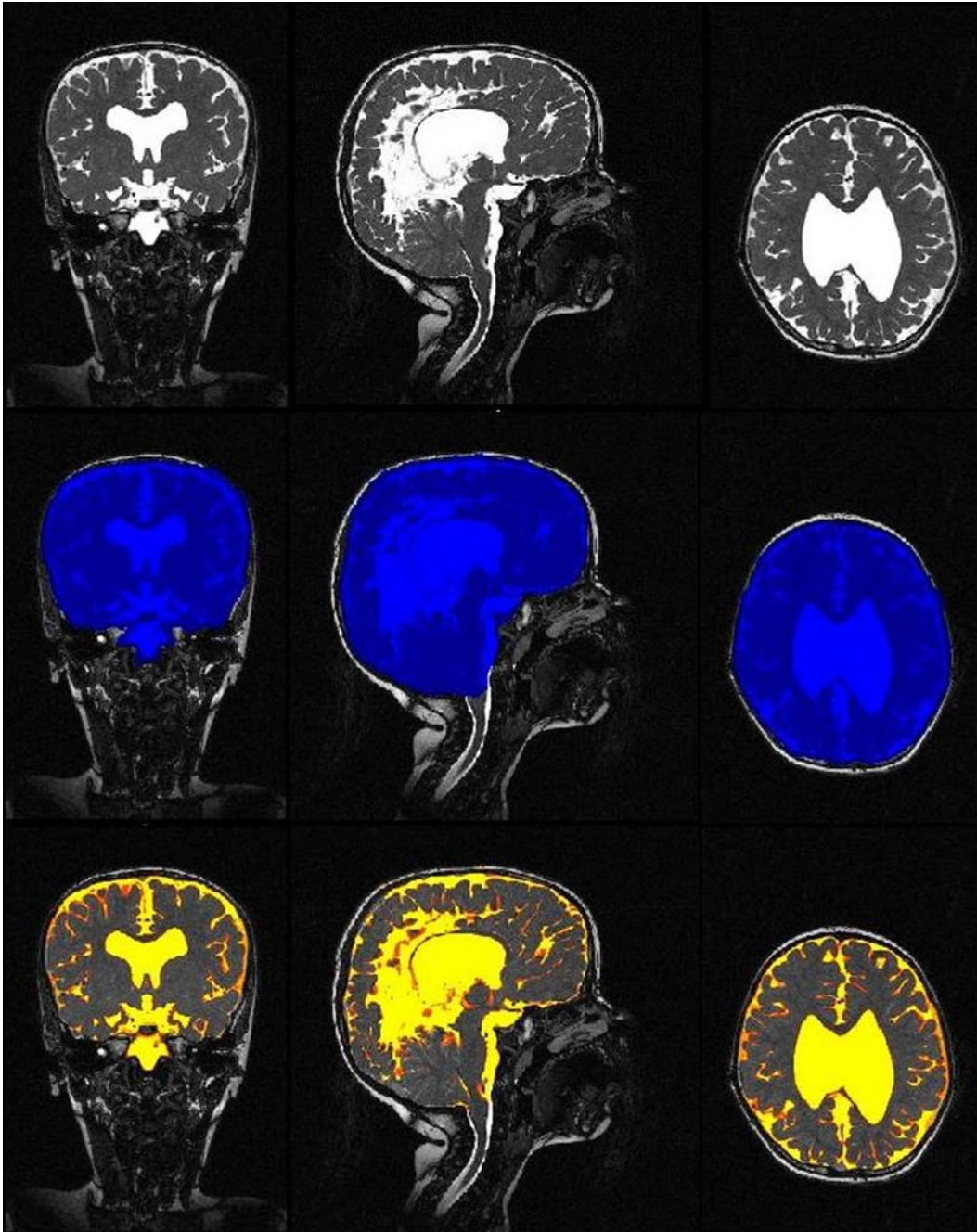


Abb. 5: Segmentierung mit BET und FAST. Hier ist eine 3D TrueFisp-Sequenz eines 2-jährigen Mädchens mit Hydrocephalus oclusus in coronarer, sagittaler und axialer Ebene (jeweils von links nach rechts) dargestellt. In der oberen Reihe ist der unbearbeitete Datensatz zu sehen. In der Mitte ist der Datensatz nach BET dargestellt, zur Veranschaulichung wurde das segmentierte ICV hier mit blauer Farbe markiert. In der unteren Reihe ist die segmentierte Menge an CSF nach FAST zu erkennen und wurde hier mit gelb-roter Farbe markiert (Grimm et al. 2019).

2.5 Statistische Auswertung

In den folgenden Unterpunkten werden die Überlegungen und die statistischen Testverfahren in Bezug auf die gerichteten Hypothesen der unterschiedlichen Patientenkollektive erläutert und begründet. Die Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel 2016 und SPSS IBM Statistics Version 22.0.0.0. Zudem wurde die Software Matlab Version 9.5.0 für spezielle grafische Darstellungen verwendet. Hierbei wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ festgelegt. Wenn im Einzelnen nicht gesondert darauf hingewiesen, wurde die zweiseitige Signifikanz bestimmt.

2.5.1 Deskriptive Statistik

Für jeden MRT-Datensatz wurde, neben den bereits vorher erwähnten Charakteristika, nach der MRT-Segmentierung die Menge an Liquor (CSF) und intrakraniellem Gesamtvolumen (ICV), sowie auch speziell für die festgelegte axiale Ebene der Truefisp-Datensätze jeweils das entsprechende Liquor- und intrakranielle Volumen in Milliliter (ml) angegeben. Anschließend wurde daraus sowohl für die Gesamtvolumina als auch für die der axialen Ebenen der Anteil von Liquor am ICV berechnet. Zur besseren Darstellung aller in die Studie eingeschlossenen Patientendaten wurden dann Mittelwert, Standardabweichung und Varianz für das Alter zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung, den Beobachtungszeitraum seit Interventionszeitpunkt sowie für die Mengen an Liquor, ICV und die daraus resultierenden Verhältnisse, nach Art der Sequenz (Truefisp, T2) getrennt, bestimmt.

2.5.2 Vergleich der MRT-Sequenzen - Truefisp und T2

Um die Segmentierung von Truefisp-Sequenzen mit T2-Sequenzen möglichst gut vergleichen zu können, wurde hierfür ein Patientenkollektiv erstellt, in das alle Patienten aufgenommen wurden, für die zu einem bestimmten Untersuchungszeitpunkt sowohl eine Truefisp- als auch eine T2-Sequenz vorhanden war. Wenn

für manche Patienten mehrere Zeitpunkte mit vergleichbaren Sequenzen vorhanden waren, wurden diese Aufnahmen ebenfalls berücksichtigt, da hier vor allem die Methodik der Segmentierung und die Unterschiede der Sequenzen im Vordergrund steht. Anhand dieser Kriterien ergab sich ein Kollektiv von 26 Patienten, wobei es von 4 Patienten je zwei Untersuchungszeitpunkte gab, sodass insgesamt 60 MRT-Aufnahmen untersucht wurden, 30 Truefisp- und 30 T2-Sequenzen.

Des Weiteren zeigte das Patientenkollektiv unter den 26 Patienten eine Geschlechterverteilung von 15 männlichen und 11 weiblichen Patienten, wobei es für 2 männliche Patienten und 2 weibliche Patienten je 2 Untersuchungszeitpunkte gab. Dabei wiesen 16 Patienten einen Hydrocephalus occlusus auf, 9 hatten einen posthämorrhagischen Hydrozephalus und bei einem wurde ein Hydrocephalus externus diagnostiziert, wie folgende Tabelle verdeutlicht:

Tab. 4: Geschlechtsspezifische Verteilung der Diagnosen – Truefisp und T2. In dieser Tabelle ist geschlechtsabhängig die Verteilung des Patientenkollektivs, das sowohl eine Truefisp- als auch zeitgleich eine T2-Sequenz aufwies, dargestellt. Dabei steht die Abkürzung „HC“ für Hydrozephalus, „occ“ für occlusus, „ph“ für posthämorrhagisch, „pm“ für postmeningitisch, „int“ für internus und „ext“ für externus. Weiter steht „w“ für weibliches Geschlecht und „m“ für das männliche.

		Diagnose			
		HC_occ	HC_ph	HC_ext	Gesamt
Geschlecht	w	6	5	0	11
	m	10	4	1	15
	Gesamt	16	9	1	26

Die operative Versorgung erfolgte bei 16 dieser Patienten mittels VP-Shuntsystem und bei 9 Patienten mittels ETV. Ein weiterer erhielt wiederum eine endoskopisch laserassistierte Septostomie:

Tab. 5: Versorgungsart der unterschiedlichen Entitäten – Truefisp und T2. Diese Tabelle zeigt die unterschiedlichen Versorgungsarten desselben Patientenkollektivs wie in Tabelle 4, nach Diagnosen getrennt. Die Abkürzungen der Diagnosen entsprechen dabei denen aus Tabelle 4 bei der Art der Versorgung steht „ELS“ im speziellen für eine Endoskopisch laserassistierte Septostomie.

		Intervention			
		ETV	VP-Shunt	ELS	Gesamt
Diagnose	HC_occ	7	8	1	16
	HC_ph	2	7	0	9
	HC_ext	0	1	0	1
	Gesamt	9	16	1	26

Das mittlere Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der MRT-Aufnahme 55,6 Monate ~ 4,6 Jahre (5,0 Monate bis 10,5 Jahre).

Für die Auswertung wurde von den 60 MRT-Aufnahmen jeweils die Gesamtmenge an Liquor und ICV in Milliliter segmentiert. Anschließend wurden die verschiedenen CSF- und ICV-Volumina sowie der Anteil CSF/ICV, bezogen auf ihre zugehörigen Sequenzen, mittels Zweistichproben t-Test bei abhängigen Stichproben ausgewertet und gegenübergestellt.

2.5.3 Korrelationsanalyse - Volumina einer axialen Ebene als relativer Marker für die Gesamtvolumina von Gehirn und Liquor

Wie stark eine vorab definierte einzelne axiale Ebene samt zugehöriger Segmentierung und Volumetrie mit der Auswertung des jeweils vollständigen MRT-Datensatz korreliert, wurde in diesem Abschnitt speziell untersucht. Hierfür wurden, nachdem für jeden der 112 Truefisp-Datensätze manuell die axiale Ebene auf Höhe der Foramina Monroi festgelegt worden war und anschließend die Segmentierung und Volumetrie von Liquor- und intrakraniellm Volumen analog zu den Bestimmungen der Gesamtmengen durchgeführt worden waren, die Volumina von CSF und ICV sowie der daraus folgende Quotient der axialen Ebene

denen des gesamten Datensatzes gegenübergestellt und mittels Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson bezüglich eines linearen Zusammenhangs untersucht. Für ein besseres Verständnis wurde dies mit Streudiagrammen veranschaulicht. Nachfolgende Abbildung stellt die manuelle Festlegung der axialen Ebene dar:

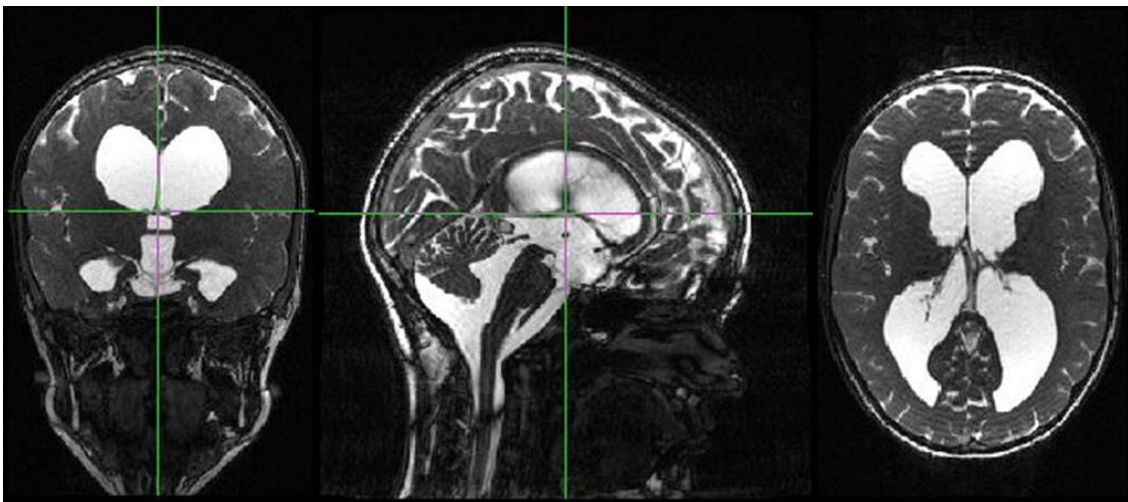


Abb. 6: Manuelle Festlegung der axialen Ebene. Darstellung einer Truefisp-Sequenz in coronarer (links), sagittaler (Mitte) und axialer Ebene (rechts) eines 14-jährigen Mädchens mit Hydrocephalus occlusus. Mit dem grünen Fadenkreuz wurde in der coronaren Ebene das Dach des dritten Ventrikels auf Höhe der Foramina Monroi manuell bestimmt, die zugehörige sagittale und axiale Ebene sind entsprechend rechts daneben abgebildet.

2.5.4 Verlauf in Abhängigkeit der Intervention

Zur Bewertung der Qualität und Quantität des Verlaufs der Liquormenge nach Durchführung einer Endoskopischen Drittventrikulostomie (ETV) oder nach Anlage eines ventrikulo-peritonealen Shunts (VP-Shunt) wurden hier zwei Gruppen von Patienten, in Abhängigkeit der jeweils durchgeführten Eingriffe, erstellt. Aufgenommen wurden lediglich Patienten mit zwei vorhandenen Truefisp-Aufnahmen zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten, sodass eine Verlaufsbeurteilung möglich war. Der Beobachtungszeitraum wurde jeweils festgelegt als Zeitraum vom Interventionszeitpunkt bis zum zeitlich späteren MRT-Untersuchungszeitpunkt in Monaten. Nach diesen Kriterien ergaben sich für die Gruppe nach

ETV 16 Probanden mit jeweils zwei MRT-Aufnahmen, bei denen sich eine Geschlechterverteilung von 9 weiblichen und 7 männlichen Patienten zeigte. 11 dieser Patienten litten unter einem Hydrocephalus occlusus, die anderen 5 wiesen einen posthämorrhagischen Hydrozephalus auf (Grimm et al. 2019). Tabelle 6 zeigt dies in der Übersicht:

Tab. 6: Geschlechtsspezifische Verteilung der Diagnosen – ETV. In dieser Tabelle ist geschlechtsabhängig die Verteilung des Patientenkollektivs, das mit einer ETV versorgt worden ist, dargestellt. Dabei steht die Abkürzung „HC“ für Hydrozephalus, „occ“ für occlusus, „ph“ für posthämorrhagisch, „w“ für weibliches Geschlecht und „m“ für das männliche.

		Diagnose		
		HC_occ	HC_ph	Gesamt
Geschlecht	w	8	1	9
	m	3	4	7
	Gesamt	11	5	16

Zum Zeitpunkt der ersten MRT-Untersuchung betrug das durchschnittliche Patientenalter 39,7 Monate ~ 3,3 Jahre (1,0 bis 9,7 Jahre). Der mittlere Beobachtungszeitraum vom Zeitpunkt der Intervention bis zur zweiten MRT-Untersuchung lag bei 27,8 Monate ~ 2,3 Jahre (4,1 Monate bis 7,6 Jahre).

Im Gegensatz dazu bestand die Gruppe nach VP-Shunt-Anlage aus 22 Probanden mit jeweils zwei MRT-Aufnahmen, die sich weiter aus 12 männlichen und 10 weiblichen Patienten zusammensetzte. Von diesen Patienten hatten 11 einen Hydrocephalus occlusus und 9 wiesen einen posthämorrhagischen Hydrozephalus auf. Bei den anderen 2 Patienten wurde einmal die Diagnose eines Hydrocephalus internus und einmal die Diagnose eines Hydrocephalus externus gestellt, was Tabelle 7 veranschaulicht (Grimm et al. 2019):

Tab. 7: Geschlechtsspezifische Verteilung der Diagnosen – VP-Shunt. In dieser Tabelle ist geschlechtsabhängig die Verteilung des Patientenkollektivs, das mit einem VP-Shunt versorgt worden ist, dargestellt. Dabei steht die Abkürzung „HC“ für Hydrozephalus, „occ“ für occlusus, „ph“ für posthämorrhagisch, „int“ für internus, „ext“ für externus, „w“ für weibliches Geschlecht und „m“ für das männliche.

		Diagnose				
		HC_occ	HC_ph	HC_int	HC_ext	Gesamt
Geschlecht	w	4	5	1	0	10
	m	7	4	0	1	12
	Gesamt	11	9	1	1	22

Alle Patienten erhielten im Rahmen ihrer Behandlung einen ventrikulo-peritonealen Shunt.

Die untersuchten Patienten waren zum ersten Untersuchungszeitpunkt im Mittel 62,3 Monate ~ 5,2 Jahre alt (1,9 Monate bis 19,9 Jahre). Vom Zeitpunkt der VP-Shunt Implantation bis zur zweiten MRT-Untersuchung betrug der durchschnittliche Beobachtungszeitraum 42,8 Monate ~ 3,6 Jahre (3,1 Monate bis 6,1 Jahre).

Für jede Aufnahme wurde sowohl die Gesamtmenge an Liquor- und intrakraniellen Volumen als auch die jeweiligen Volumina der zuvor festgelegten axialen Ebene in Milliliter segmentiert. Anschließend wurden, nach Gruppen getrennt, die CSF-, ICV-Volumina und der resultierende Anteil CSF/ICV zum früheren Zeitpunkt denjenigen zum späteren Zeitpunkt gegenübergestellt und mit dem Zweistichproben t-Test bei abhängigen Stichproben ausgewertet. Analog zu 2.5.3 wurden die Segmentierungen der axialen Ebene denen des gesamten Datensatzes gegenübergestellt und mit Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson hinsichtlich eines linearen Zusammenhangs zum jeweiligen MRT-Zeitpunkt untersucht. Dies wurde zusätzlich mit Streudiagrammen und graphischen Darstellungen der Einzelverläufe visualisiert.

2.5.5 Effektivität der Interventionen - Vergleich und Unterschiede

Die in 2.5.4 festgelegten Patientengruppen wurden des Weiteren verwendet, um eine Aussage zur Effektivität je Interventionsart treffen zu können und miteinander zu vergleichen (Grimm et al. 2019). Dafür wurden je Gruppe und Patient zuerst die absolute Differenz der Liquormenge vom späteren zum früheren Untersuchungszeitpunkt in Milliliter berechnet ($CSF2 - CSF1$) und anschließend daraus die relative Liquordifferenz in Bezug auf den Ausgangswert bestimmt ($(CSF2 - CSF1) / CSF1$). Analog dazu wurde die absolute Differenz des Anteils CSF/ICV in Prozentpunkte berechnet ($CSF2/ICV2 - CSF1/ICV1$) und anschließend die relative Anteilsdifferenz ($(CSF2/ICV2 - CSF1/ICV1) / (CSF1/ICV1)$) bestimmt. Da sich die Beobachtungszeiträume der beiden Gruppen unterscheiden, wurde anschließend zusätzlich eine Normierung der absoluten und relativen Abnahmen pro Monat durchgeführt, indem für jeden Patienten der exakte Beobachtungszeitraum in Monate herangezogen wurde und anschließend die absoluten und relativen Abnahmen entsprechend durch diesen dividiert wurden. Danach wurden die Varianzen dieser Differenzen in Abhängigkeit ihrer Interventionsgruppe zuerst mit einem Levene-Test hinsichtlich Varianzgleichheit überprüft. Mit diesem Test erhielt man das Ergebnis, dass die Varianzen der Differenzen beider Gruppen nicht signifikant unterschiedlich waren und somit wurde hier zur weiteren statistischen Auswertung ein Zweistichproben t-Test bei unabhängigen Stichproben unter der Annahme gleicher Varianzen herangezogen.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik - Analyse der Patientencharakteristika

Da die automatisierte Segmentierung und Volumetrie ein bisher nur gering verbreitetes Verfahren zur Auswertung von MRT-Aufnahmen darstellt und in dieser Studie folglich die Methodik und deren Etablierung eine große Rolle spielt, wird gerade auch der deskriptiven Datenanalyse aller untersuchten MRT-Datensätze ein wichtiger Anteil bemessen. Folgend werden die Ergebnisse dargestellt:

Tab. 8: Volumetrie der intrakraniellen Kompartimente – Truefisp-Sequenzen. Diese Tabelle zeigt die Mittelwerte mit zugehöriger Standardabweichung in Klammern, das jeweilige Minimum und Maximum der intrakraniellen Kompartimente CSF und ICV in ml sowie CSF/ICV in Prozent für die vollständigen Truefisp-Datensätze und die zuvor festgelegten axialen Ebenen auf Höhe der Foramina Monroi.

		vollständiger Datensatz			axiale Ebene		
		Mittelwert	Minimum	Maximum	Mittelwert	Minimum	Maximum
Truefisp	CSF	347,9 (± 155,5)	152	1196	2,64 (± 1,49)	0,88	7,85
	ICV	1520,1 (± 341,3)	748	2530	10,69 (± 2,54)	4,98	16,73
	CSF/ICV	22,7% (± 7,2%)	11,3%	47,3%	24,3% (± 10,7%)	11,1%	51,0%

Wie in Tabelle 8 übersichtlich dargestellt und Abbildung 7 veranschaulicht, ergab sich bei der Segmentierung der hochaufgelösten Truefisp-Sequenzen ein mittleres Gesamtvolumen des Liquors von 347,9ml (152ml bis 1,196l) ±155,5ml, ein mittleres intrakranielles Gesamtvolumen von 1,520l (748ml bis 2,530l) ±341,3ml und entsprechend ein durchschnittlicher Anteil von Liquor am Gesamtvolumen des intrakraniellen Raumes von 22,7% (11,3% bis 47,3%) ±7,2%. Für die Segmentierung der Volumina der axialen Ebene ergab sich für Liquor im Mittel ein Volumen von 2,64ml (0,88ml bis 7,85ml) ±1,49ml, für das mittlere intrakranielle Volumen eine Menge von 10,69ml (4,98ml bis 16,73ml) ±2,54ml und ein entsprechender durchschnittlicher Anteil von Liquor am intrakraniellen Volumen von 24,3% (11,1% bis 51,0%) ±10,7%.

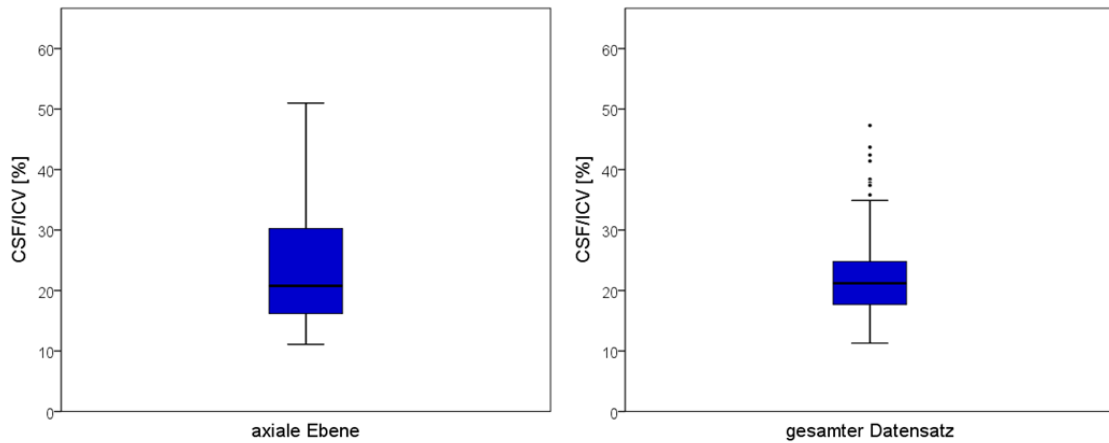


Abb. 7: Volumetrie der intrakraniellen Kompartimente – Truefisp-Sequenzen. Die Boxplots veranschaulichen die segmentierten intrakraniellen Volumina an CSF und ICV als Anteil CSF/ICV in der jeweiligen Gegenüberstellung der axialen Ebene (links) mit dem vollständigen Datensatz (rechts) aller segmentierten Truefisp-Sequenzen. Dabei ist der Anteil CSF/ICV in Prozent angegeben.

Bei der Segmentierung der konventionellen T2-Sequenzen wurde ein mittleres Liquorvolumen von 394,6ml (134ml bis 852ml) \pm 161,9ml, ein mittleres intrakranielles Gesamtvolumen von 1,568l (840ml bis 2,171l) \pm 349,8ml und dementsprechend ein durchschnittlicher Anteil der Liquormenge am Gesamtvolumen des Gehirns von 24,7% (16,0% bis 40,4%) \pm 6,6% ermittelt. Die Übersicht zeigt Tabelle 9:

Tab. 9: Volumetrie der intrakraniellen Kompartimente – T2-Sequenzen. Hier sind für die T2-Sequenzen die jeweiligen Mittelwerte mit zugehöriger Standardabweichung in Klammern, sowie Minimum und Maximum der intrakraniellen Kompartimente CSF, ICV in ml und CSF/ICV in Prozent dargestellt.

		vollständiger Datensatz		
		Mittelwert	Minimum	Maximum
T2	CSF	394,6 (\pm 161,9)	134	852
	ICV	1567,7 (\pm 349,8)	840	2171
	CSF/ICV	24,7% (\pm 6,6%)	16,00%	40,40%

Die jeweilige Zusammensetzung der Patientenkollektive wird in den zugehörigen Ergebnis-Punkten näher erläutert und dargestellt.

3.2 Vergleich der MRT-Sequenzen - Truefisp und T2

Für den Vergleich und die Untersuchung eventueller Unterschiede zwischen den Truefisp- und T2-Sequenzen wurde hier ein Patientenkollektiv von 26 Probanden herangezogen, welches eine Geschlechterverteilung von 15 männlichen und 11 weiblichen Patienten aufwies. Bei 2 männlichen und 2 weibliche Patienten waren je 2 Untersuchungszeitpunkte vorhanden, wodurch insgesamt 60 MRT-Aufnahmen, 30 Truefisp- und 30 T2-Sequenzen, ausgewertet werden konnten.

Bei der Segmentierung und Volumetrie der hochaufgelösten Truefisp-Sequenzen ergab sich eine mittlere Liquormenge von 358,3ml (162ml bis 824ml) \pm 160,2 ml und ein mittleres intrakranielles Volumen von 1526,5ml (808ml bis 2181ml) \pm 354,2ml. Der zugehörige durchschnittliche Anteil von Liquor am gesamten intrakraniellen Volumen betrug 22,9% (15,2% bis 37,8%) \pm 6,4%.

Für die konventionellen T2-Sequenzen ergab sich nach Segmentierung mit FSL eine mittlere Liquormenge von 394,6ml (134ml bis 852ml) \pm 161,9ml und ein durchschnittliches intrakranielles Volumen von 1567,7ml (840ml bis 2171ml) \pm 349,8ml. Hierbei betrug der zugehörige durchschnittliche Anteil von Liquor am gesamten intrakraniellen Volumen 24,7% (16,00 bis 40,4%) \pm 6,6%.

Zur Veranschaulichung der sequenzabhängigen Segmentierung und Volumetrie dienen folgende Tabelle und die sequenzabhängigen graphischen Gegenüberstellungen sowie das Beispiel in Abbildung 9 mit jeweils einer Truefisp- und einer T2-Sequenz:

Tab. 10: Gegenüberstellung der Volumetrie intrakranieller Kompartimente. Diese Tabelle zeigt die jeweiligen Mittelwerte mit zugehöriger Standardabweichung in Klammern der intrakraniellen Kompartimente CSF und ICV in ml und CSF/ICV in Prozent in einer Gegenüberstellung der Truefisp- und T2-Sequenzen. In der letzten Spalte ist der p-Wert der zweiseitigen Signifikanz nach Anwendung des t-Tests mit jeweiligem Vergleich der Werte von Truefisp zu T2 abgebildet.

	Mittelwert		Signifikanz
	Truefisp	T2	
CSF	358,3 (\pm 160,2)	394,6 (\pm 161,9)	0,00001
ICV	1526,5 (\pm 354,2)	1567,7 (\pm 349,8)	0,016
CSF/ICV	22,9% (\pm 6,4%)	24,7% (\pm 6,6%)	0,0002

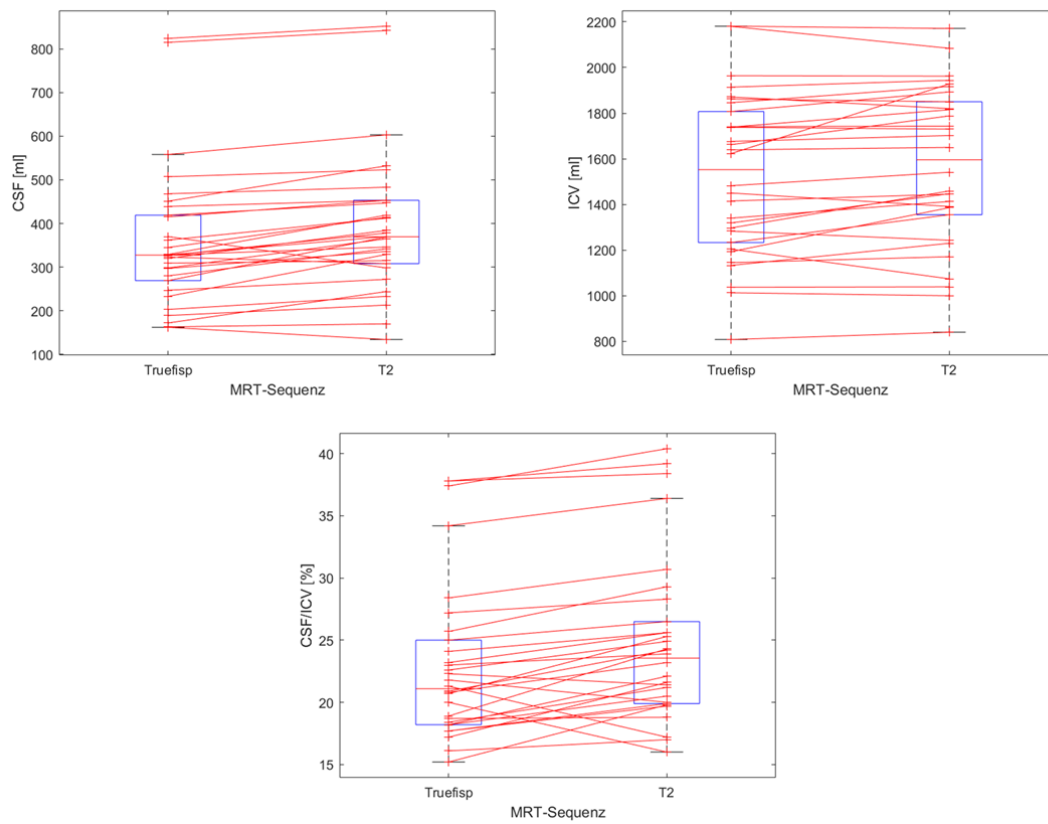


Abb. 8: Segmentierung von CSF, ICV und Anteil CSF/ICV – Truefisp- und T2-Sequenz. Diese Abbildung zeigt die Segmentierungen von CSF-Volumen (oben links), ICV-Volumen (oben rechts) jeweils in ml und des Anteils CSF/ICV (unten) in Prozent in der jeweiligen Gegenüberstellung der unterschiedlichen MRT-Sequenzen Truefisp und T2. Dabei sind die Segmentierungen der jeweils zum selben Untersuchungszeitpunkt unterschiedlich durchgeführten MRT-Sequenzen – Truefisp und T2 – zur besseren Veranschaulichung über eine Linie verbunden.

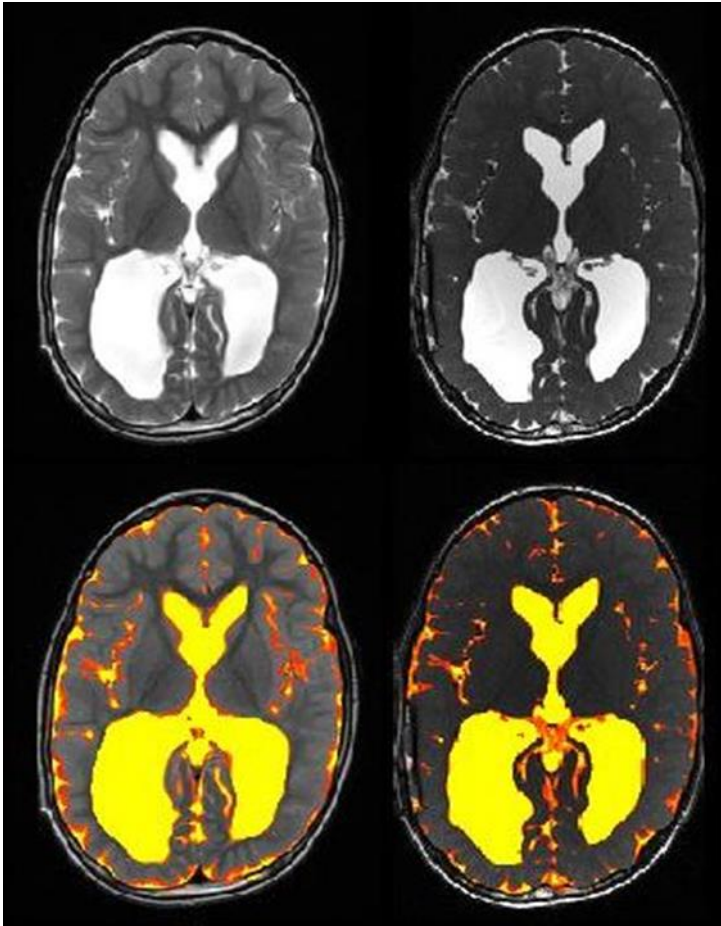


Abb. 9: Gegenüberstellung einer T2- und einer Truefisp-Sequenz. Diese Abbildung zeigt den MRT-Datensatz eines 7-jährigen Jungen mit posthämorrhagischem Hydrozephalus in axialer Ebene. Dabei wurde jeweils die T2-Sequenz links der Truefisp-Sequenz rechts gegenübergestellt. Oben ist der unbearbeitete Datensatz zu erkennen, unten wurde dieser nach FAST und Hervorhebung der CSF-Maske in gelb-roter Farbe dargestellt. Auffällig ist neben der generell großen Menge an CSF gerade auch die größere Intensität des CSF-Signals der Truefisp-Sequenz im Vergleich zur T2-Sequenz.

Im Mittel war die bestimmte Liquormenge der T2-Sequenzen 36,3ml größer als die der Truefisp-Sequenzen (zwischen 72ml kleiner und 100ml größer), während die bestimmte ICV-Menge der T2-Sequenzen durchschnittlich 41,2ml größer als die der Truefisp-Sequenzen war (zwischen 130ml kleiner und 305ml größer). Der Anteil CSF/ICV war bei den T2-Sequenzen im Mittel 1,76% größer als bei den Truefisp-Sequenzen, was Abbildung 10 verdeutlicht. Beim Vergleich der Mengen an CSF und ICV zwischen Truefisp- und T2-Sequenzen und der Auswertung anhand eines Zweistichproben t-Tests bei abhängigen Stichproben zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Sequenzen mit einem p-Wert von

0,00001 für CSF und einem p-Wert von 0,016 für ICV. Die Auswertung für den Anteil von CSF/ICV ergab mit dem Zweistichproben t-Test bei abhängigen Stichproben einen signifikant geringeren Anteil von CSF/ICV bei den Truefisp-Sequenzen im Vergleich zu den T2- Sequenzen mit einem p-Wert von 0,0002.

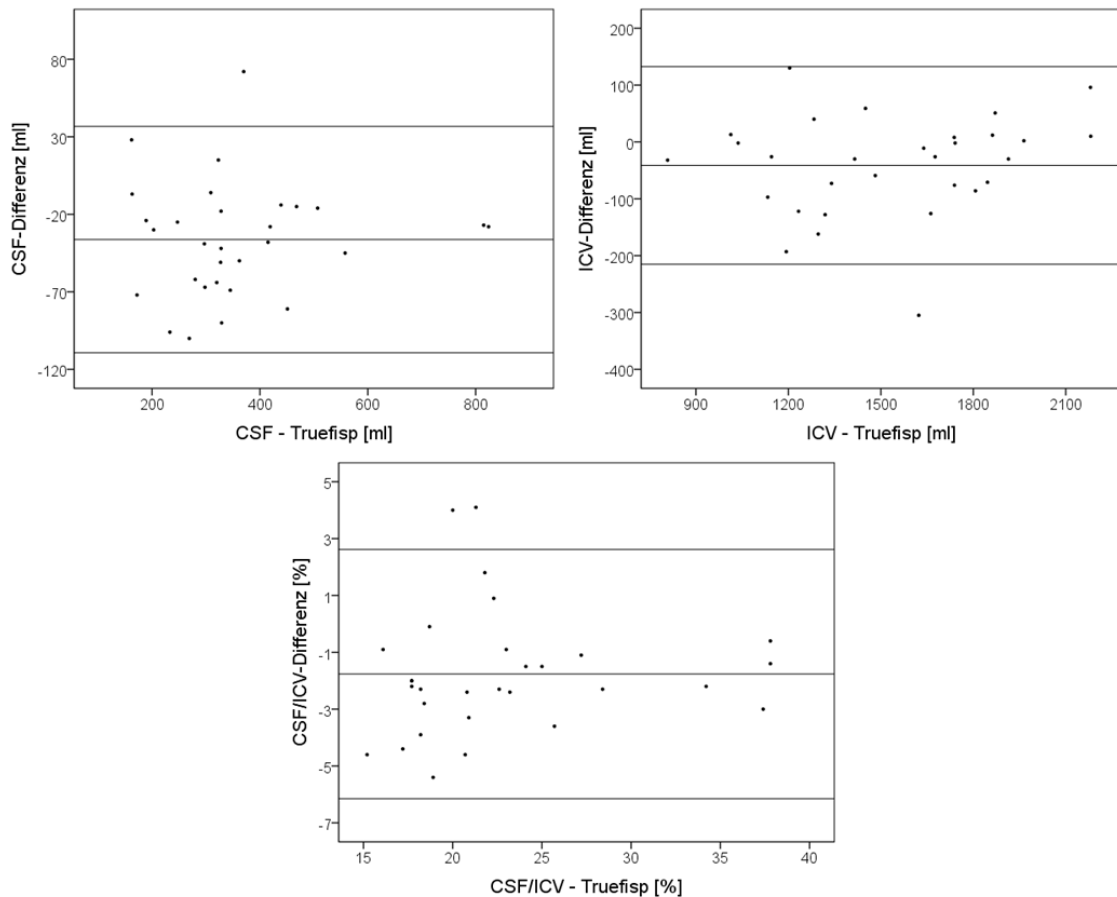


Abb. 10: Unterschiede der CSF- und ICV-Segmentierung – Truefisp und T2. Die Bland-Altman Plots zeigen jeweils die Abweichung der Volumetrie der T2-Sequenzen von den Truefisp-Sequenzen (y-Achse) im Vergleich zu den Truefisp-Sequenzen (x-Achse) für die segmentierten CSF-Volumina (oben links), die ICV-Volumina (oben rechts) und die Anteile CSF/ICV unten in der Mitte. Dabei sind die CSF- und ICV-Volumina jeweils in ml und die Anteile CSF/ICV in Prozent angegeben. In jedem Diagramm markiert der schwarze Balken in der Mitte die Durchschnittswerte, und die oberen und unteren Balken das 95%-Konfidenzintervall.

3.3 Korrelationsanalyse - Volumina einer axialen Ebene als relativer Marker für die Gesamtvolumina von Gehirn und Liquor

Wie stark die Segmentierung und Volumetrie einer einzelnen axialen Ebene mit der des gesamten Datensatzes zusammenhängt, wurde hier bezüglich drei Parametern untersucht und analysiert. Hierbei wurden ausschließlich die 112 Truefisp-Datensätze berücksichtigt. Die Festlegung der axialen Ebene auf Höhe der Foramina Monroi erfolgte für jeden Datensatz manuell, was in Abbildung 6 verdeutlicht wird.

Zwischen den Liquorvolumina der axialen Ebene und des gesamten Datensatzes zeigte sich eine starke positive Korrelation nach Pearson mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,889$, die auf dem Niveau von 0,01 zweiseitig signifikant ist. Dieses Signifikanzniveau gilt auch für die zwei nachfolgenden Korrelationen.

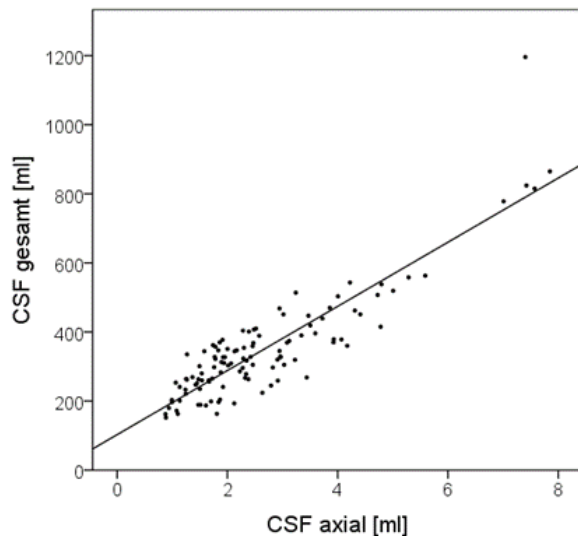


Abb. 11: Korrelation der CSF-Volumina. Das Streudiagramm zeigt die Korrelation der CSF-Volumina in ml der axialen Ebene (x-Achse) mit denen des gesamten Datensatzes (y-Achse).

Beim Vergleich der axialen ICV mit denen des vollständigen Datensatzes resultierte eine stark positive Korrelation nach Pearson mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,909$.

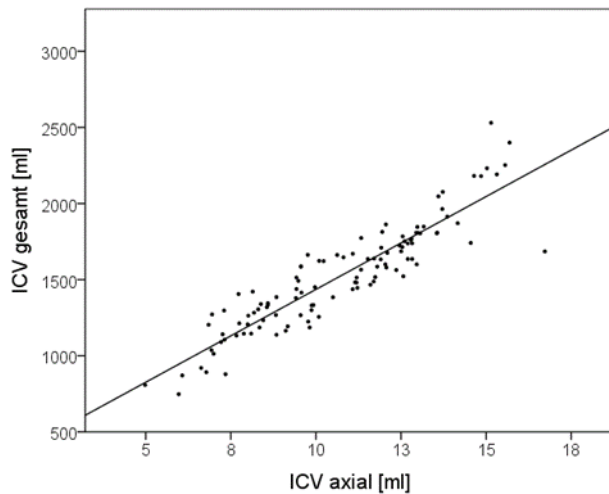


Abb. 12: Korrelation der ICV-Volumina. Das Streudiagramm zeigt die Korrelation der ICV-Volumina in ml der axialen Ebene (x-Achse) mit denen des gesamten Datensatzes (y-Achse).

Und auch für das Verhalten der Anteile von Liquor zum intrakraniellen Volumen konnte zwischen der einzelnen Ebene und dem Datensatz als Ganzes eine starke positive Korrelation nach Pearson mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,864$ nachgewiesen werden.

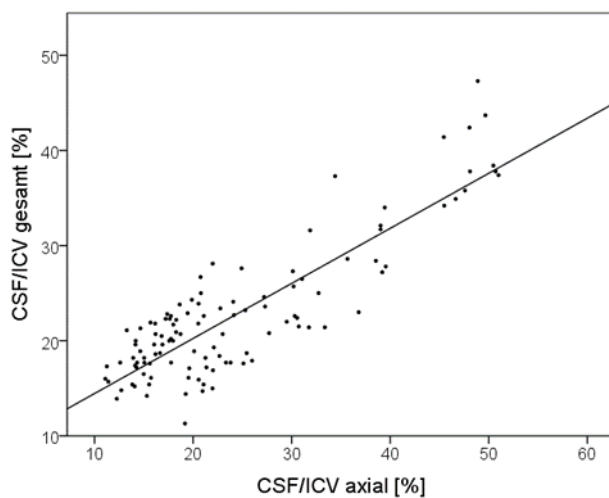


Abb. 13: Korrelation der Anteile CSF/ICV. Das Streudiagramm zeigt die Korrelation der Anteile CSF/ICV in Prozent der axialen Ebene (x-Achse) mit denen des gesamten Datensatzes (y-Achse).

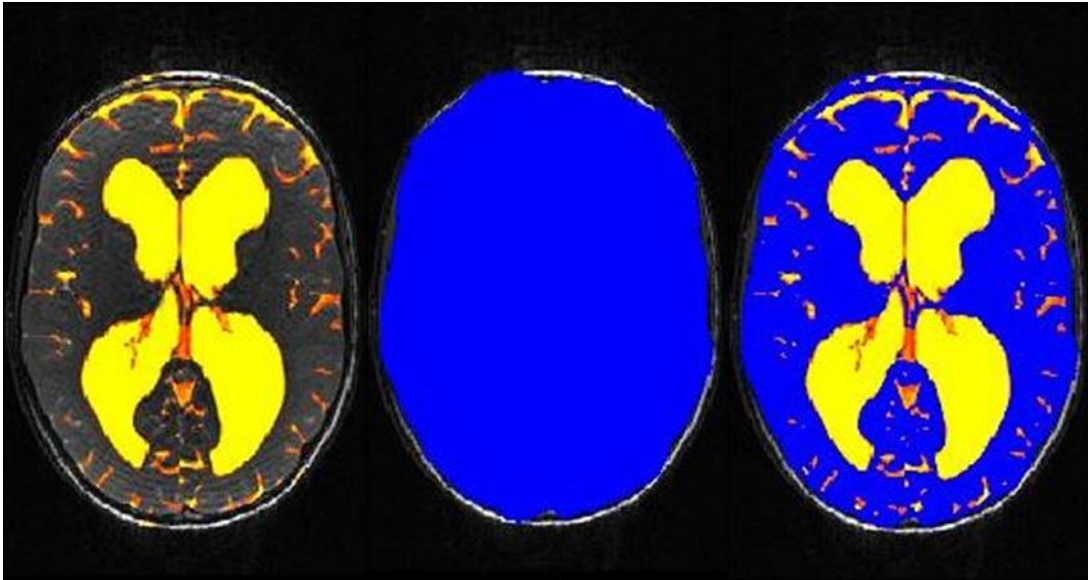


Abb. 14: Axiale Ebene und zugehörige Segmentierung der Kompartimente. Hier wird derselbe Datensatz wie in Abbildung 6 verwendet. Er zeigt die segmentierten Kompartimente CSF in gelb-roter Farbe (links), ICV in Blau (Mitte) und das Verhältnis CSF/ICV in Gelb-Rot/Blau (rechts) der zuvor bestimmten axialen Ebene. Die entsprechend zugehörigen Volumina dieser Schicht wurden im Anschluss mit den Volumina des vollständigen Datensatzes korreliert, wie vorab beschrieben.

3.4 Verlauf in Abhängigkeit der Intervention

In diesem Abschnitt wurde die Veränderung der Liquormenge, des intrakraniellen Volumens und des Anteils von Liquor am intrakraniellen Volumen, jeweils für den gesamten Datensatz und die axiale Ebene getrennt, im klinischen Krankheitsverlauf der Patienten ausgewertet. Für die Behandlung mit einer ETV oder mit einem VP-Shunt wurde dies in zwei getrennten Unterpunkten dargestellt und die entsprechenden Untersuchungsergebnisse erfasst (Grimm et al. 2019).

3.4.1 Verlauf nach ETV

Zur quantitativen Analyse des klinischen Verlaufs nach der Versorgung mit einer ETV wurden insgesamt 16 Patienten mit je zwei Truefisp-Sequenzen zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht (Grimm et al. 2019).

Die mittlere Gesamtmenge CSF zum ersten Untersuchungszeitpunkt betrug 337,6ml (162ml bis 815ml) $\pm 155,9$ ml, während sich der Liquor zum zweiten Untersuchungszeitpunkt auf durchschnittlich 310,1ml (163ml bis 778ml) $\pm 146,4$ ml reduzierte. Das durchschnittliche Volumen des Liquors in der axialen Ebene betrug zum ersten Untersuchungszeitpunkt 2,74ml (0,88ml bis 7,57ml) $\pm 1,55$ ml, zum Zeitpunkt der zweiten MRT 2,72ml (0,94ml bis 7,01ml) $\pm 1,49$ ml. Die segmentierte ICV-Menge des gesamten Datensatzes belief sich zuerst auf im Mittel 1462,7ml (808ml bis 2180ml) $\pm 395,6$ ml und erhöhte sich auf durchschnittlich 1581,6ml (920ml bis 2232ml) $\pm 301,6$ ml. Innerhalb der axialen Ebene nahm die Menge an ICV ebenfalls von im Mittel 10,23ml (4,98ml bis 14,85ml) $\pm 3,04$ ml auf 11,44ml (6,63ml bis 16,73ml) $\pm 2,83$ ml zu. Der vollständige Anteil von Liquor am intrakraniellen Volumen änderte sich von durchschnittlich 23,2% (15,0% bis 41,4%) $\pm 7,9$ % auf 19,1% (11,3% bis 34,9%) $\pm 5,7$ %, während sich eine Änderung des mittleren Liquoranteils in der axialen Ebene von 26,6% (13,3% bis 51,0%) $\pm 10,8$ % auf 22,7% (11,1% bis 46,6%) $\pm 8,2$ % ergab (Grimm et al. 2019). Dies veranschaulichen nachfolgende Diagramme der Einzelverläufe und Tabelle 11, sowie beispielhaft Abbildung 16:

Klinischer Verlauf nach ETV

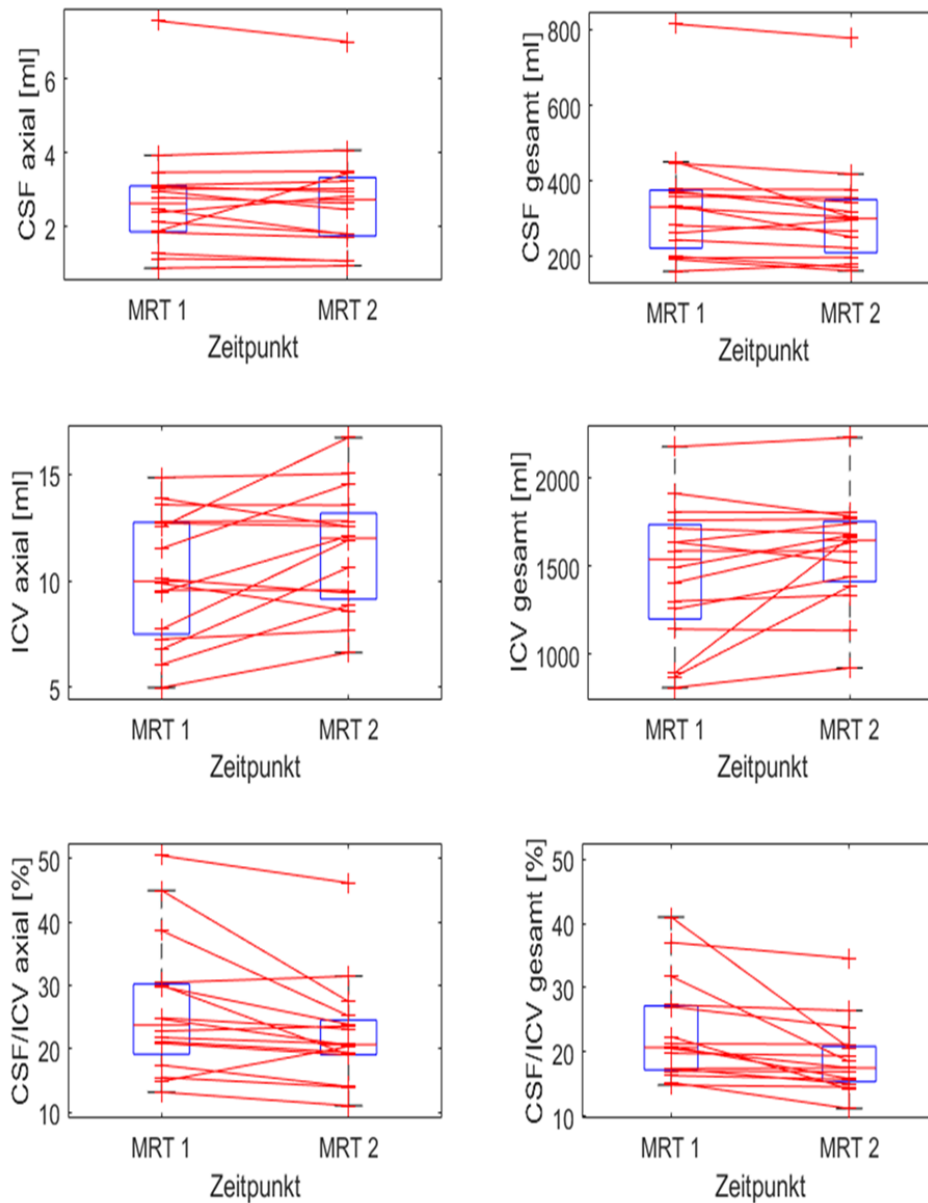


Abb. 15: Klinischer Verlauf nach ETV. Hier sind jeweils die klinischen Einzelverläufe der CSF-Volumina (Reihe oben) und der ICV-Volumina (mittlere Reihe) jeweils in ml sowie der Anteile CSF/ICV in Prozent (Reihe unten), nach Ausmaß der Segmentierung in axiale Ebene (linke Spalte) und vollständigen Datensatz (rechte Spalte) getrennt, dargestellt. Dabei sind die Werte mit der Bezeichnung „MRT1“ zum ersten Untersuchungszeitpunkt und diejenigen über „MRT2“ zum zweiten Untersuchungszeitpunkt bestimmt worden und durch eine Linie verbunden, um die Änderung zum Ausgangswert graphisch darzustellen und zu veranschaulichen (Grimm et al. 2019).

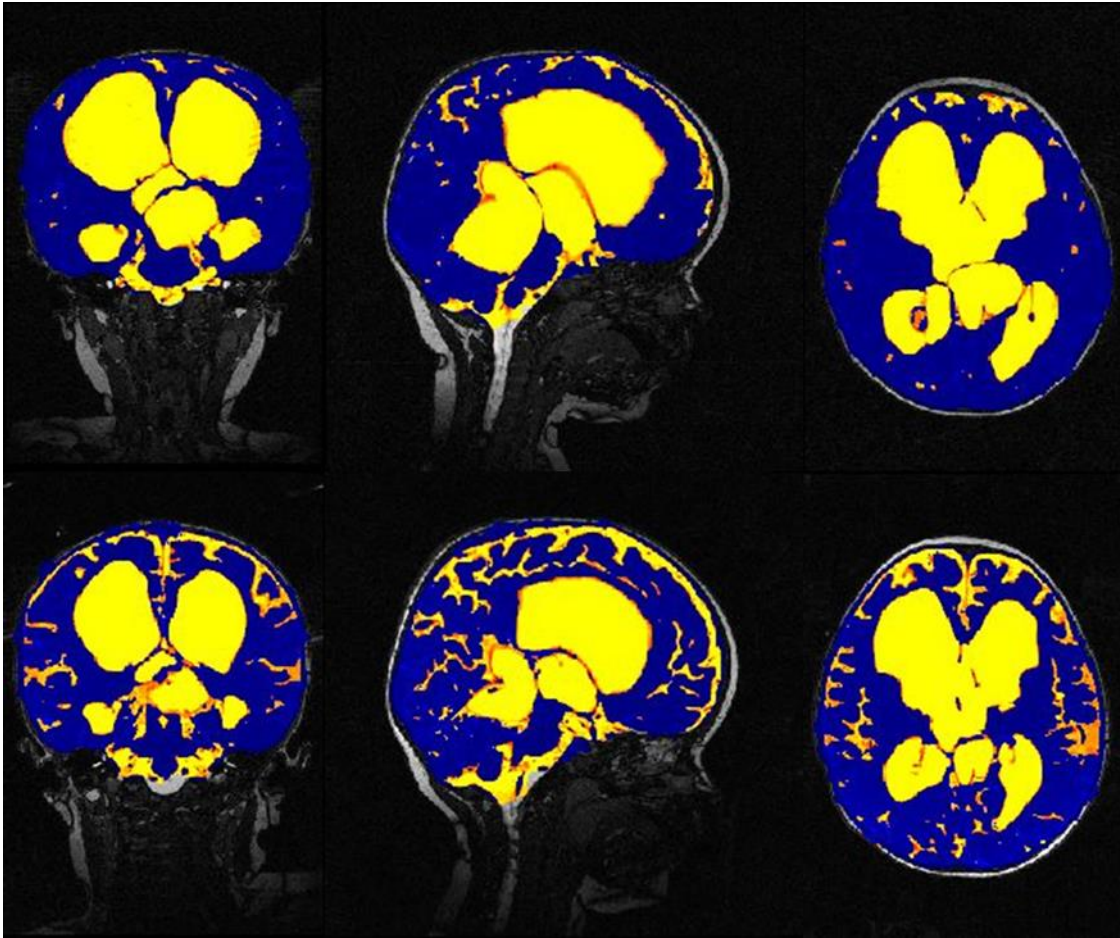


Abb. 16: Klinischer Verlauf nach ETV – grafische Darstellung. Darstellung von 2 Truefisp-Sequenzen in coronarer, sagittaler und axialer Orientierung (je von links nach rechts) eines 1-jährigen Jungen mit Hydrocephalus occlusus. In der Reihe oben ist die MRT-Aufnahme vor der ETV und in der Reihe unten nach der ETV abgebildet. Gelb-Rot markiert ist das CSF-Kompartiment, in blauer Farbe das Gehirn-Volumen bzw. Gelb-Rot zu Blau markiert das Verhältnis CSF/ICV. Vor allem beim optischen Vergleich der coronaren und axialen Ansicht zeigt sich eine deutliche Abnahme der Menge an CSF, was die Segmentierung in diesem Fall mit einer absoluten Reduktion von 37ml Liquor von ursprünglich 815ml vor auf 778ml nach der ETV bestätigte (Grimm et al. 2019).

In der statistischen Auswertung der Werte nach der Intervention gegenüber denen zum ersten Untersuchungszeitpunkt mittels Zweistichproben t-Test bei abhängigen Stichproben zeigten sich für die CSF-Werte des gesamten Datensatzes signifikante Abnahmen der Volumina mit einem p-Wert von 0,019, für die der axialen Ebene konnte lediglich die Tendenz zur Reduktion gezeigt werden (Grimm et al. 2019). Für die ICV-Mengen ergab sich eine signifikante Zunahme im gesamten Datensatz mit einem p-Wert von 0,029 (einseitig signifikant) und in der

axialen Ebene mit einem p-Wert von 0,024. Der Anteil des Liquors am intrakraniellen Volumen nahm ebenfalls signifikant ab, sowohl im vollständigen Datensatz mit einem p-Wert von 0,012 als auch in der axialen Ebene mit einem p-Wert von 0,016 (Grimm et al. 2019). Dies stellt Tabelle 11 in der Übersicht dar:

Tab. 11: Klinischer Verlauf nach ETV. Die Tabelle stellt die Mittelwerte, mit zugehörigen Standardabweichungen in Klammern, der Verläufe der CSF- und ICV-Volumina in ml und der Anteile CSF/ICV in Prozent im Vergleich der zwei MRT-Untersuchungszeitpunkte und nach Ausmaß der Segmentierung getrennt (vollständiger Datensatz, axiale Ebene) dar. Dabei bedeutet MRT 1 den ersten Untersuchungszeitpunkt und MRT 2 entsprechend den zweiten. In der letzten Spalte ist der p-Wert der zweiseitigen Signifikanz nach Anwendung des t-Tests mit jeweiligem Vergleich der Werte von MRT 1 zu MRT 2 abgebildet. Mit * markierte Werte weisen eine einseitige Signifikanz auf.

		Mittelwert		Signifikanz
		MRT 1	MRT 2	
Gesamt	CSF	337,6 (± 155,9)	310,1 (± 146,4)	0,019
	ICV	1462,7 (± 395,6)	1581,6 (± 301,6)	0,029*
	CSF/ICV	23,2% (± 7,9%)	19,1% (± 5,7%)	0,012
axiale Ebene	CSF	2,74 (± 1,55)	2,72 (± 1,49)	p>0,05
	ICV	10,23 (± 3,04)	11,44 (± 2,83)	0,024
	CSF/ICV	26,6% (± 10,8%)	22,7% (± 8,2%)	0,016

Zudem konnte mittels Pearson Produkt-Moment-Korrelation eine stark positive Korrelation zwischen der axialen Ebene und dem gesamten Datensatz sowohl für die Verläufe des Liquors mit Korrelationskoeffizienten von $r=0,916$ zum ersten Untersuchungszeitpunkt und $r=0,896$ nach der Intervention als auch für die ICV-Verläufe mit Korrelationskoeffizienten von $r=0,946$ zum früheren Zeitpunkt und $r=0,830$ nach der ETV sowie für die des Liquoranteils am ICV mit Korrelationskoeffizienten von $r=0,872$ zum ersten Untersuchungszeitpunkt und $r=0,747$ nach der Intervention gezeigt werden, was nachfolgende Streudiagramme veranschaulichen. Alle Werte waren auf einem Niveau von 0,01 zweiseitig signifikant.

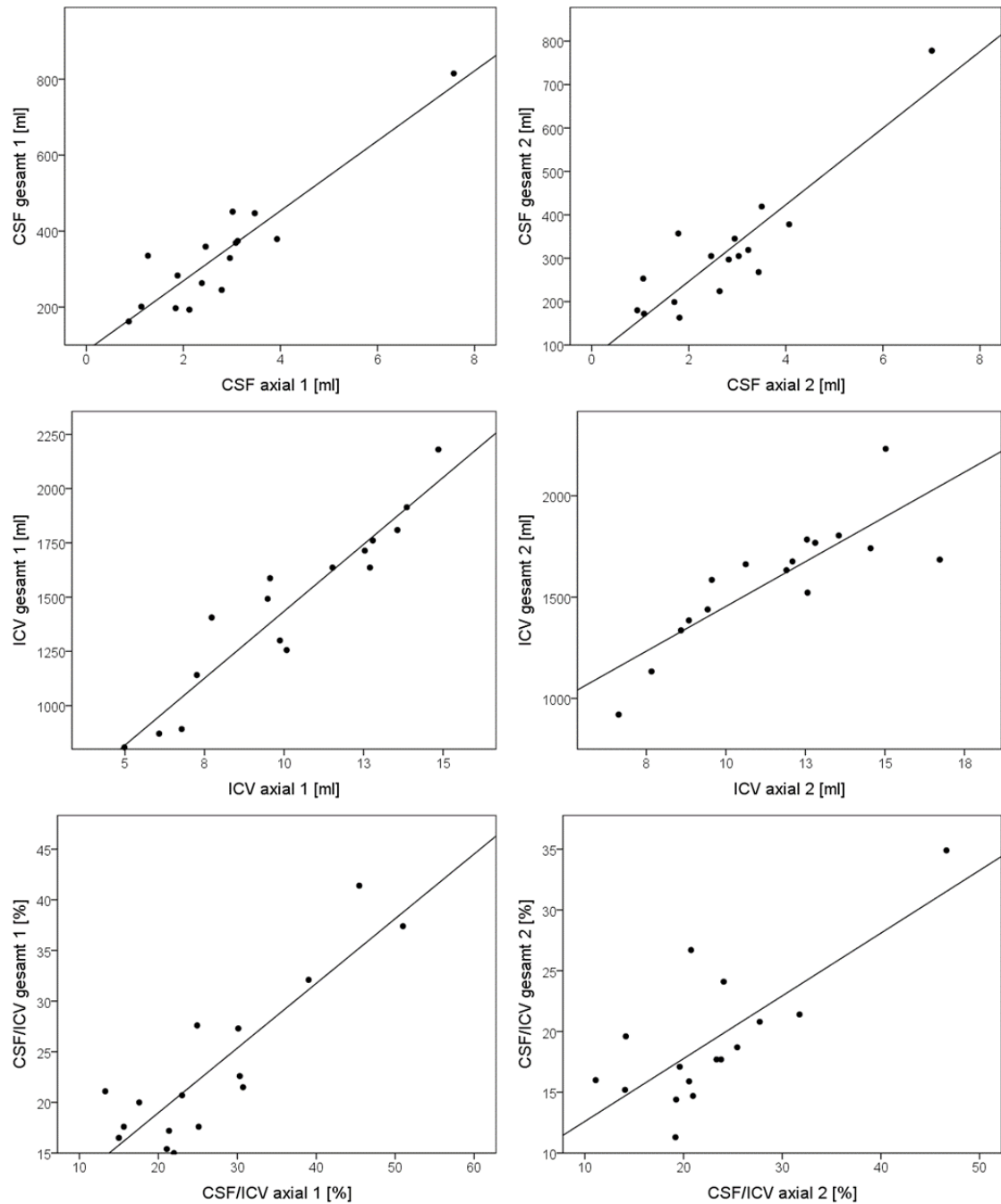


Abb. 17: Klinischer Verlauf nach ETV – Korrelation. Die Streudiagramme zeigen die Korrelation zwischen der axialen Ebene (jeweils auf der x-Achse) und dem vollständigen Datensatz (jeweils auf der y-Achse) bezüglich der CSF- und ICV-Volumina jeweils in ml sowie der Anteile CSF/ICV in Prozent. Die Zahl 1 bezieht sich dabei immer auf den ersten Untersuchungszeitpunkt und die Zahl 2 auf den zeitlich späteren. Somit sind in der Reihe oben die Korrelationen der CSF-Volumina, in der mittleren Reihe die der ICV-Volumina und in der Reihe unten die der Anteile CSF/ICV dargestellt.

3.4.2 Verlauf nach VP-Shunt

In der Auswertung des klinischen Krankheitsverlaufs nach Anlage eines VP-Shunts wurden insgesamt 22 verschiedene Patienten untersucht, die je zwei Truefisp-Sequenzen zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufwiesen (Grimm et al. 2019).

Zum ersten Untersuchungszeitpunkt lag die gesamte Menge Liquor durchschnittlich bei 366,2ml (163ml bis 824ml) ± 145 ml, während sie sich zum Zeitpunkt der zweiten MRT auf 299,1ml im Mittel reduzierte (152ml bis 543ml) $\pm 105,4$ ml (Grimm et al. 2019). Das durchschnittliche Volumen des Liquors in der axialen Ebene betrug zum ersten Untersuchungszeitpunkt 2,71ml (0,99ml bis 7,42ml) $\pm 1,61$ ml, zum Zeitpunkt der zweiten MRT 2,16ml (0,88ml bis 4,78ml) $\pm 1,22$ ml. Das durchschnittliche intrakranielle Volumen des gesamten Datensatzes nahm von zuerst 1417,9ml (748ml bis 2181ml) $\pm 328,7$ ml auf 1484ml (1090ml bis 2047ml) $\pm 280,2$ ml zu. Auch innerhalb der axialen Ebene zeigte sich eine Zunahme des intrakraniellen Volumens von im Mittel 10,03ml (5,97ml bis 14,64ml) $\pm 2,4$ ml auf 10,34ml (7,22ml bis 13,60ml) $\pm 2,14$ ml. Der Anteil der Gesamtmenge von Liquor am intrakraniellen Volumen änderte sich von durchschnittlich 26,1% (15,4% bis 43,7%) $\pm 8,6\%$ auf 20,0% (13,9% bis 37,8%) $\pm 5,4\%$, während sich eine Änderung des mittleren Liquoranteils in der axialen Ebene von 27,1% (11,3% bis 50,7%) $\pm 13,7\%$ auf 20,5% (11,4% bis 48,1%) $\pm 9,9\%$ ergab (Grimm et al. 2019). Dies wird durch Tabelle 12 und folgende Diagramme der Einzelverläufe verdeutlicht, sowie in Abbildung 19 veranschaulicht:

Klinischer Verlauf nach VP-Shunt

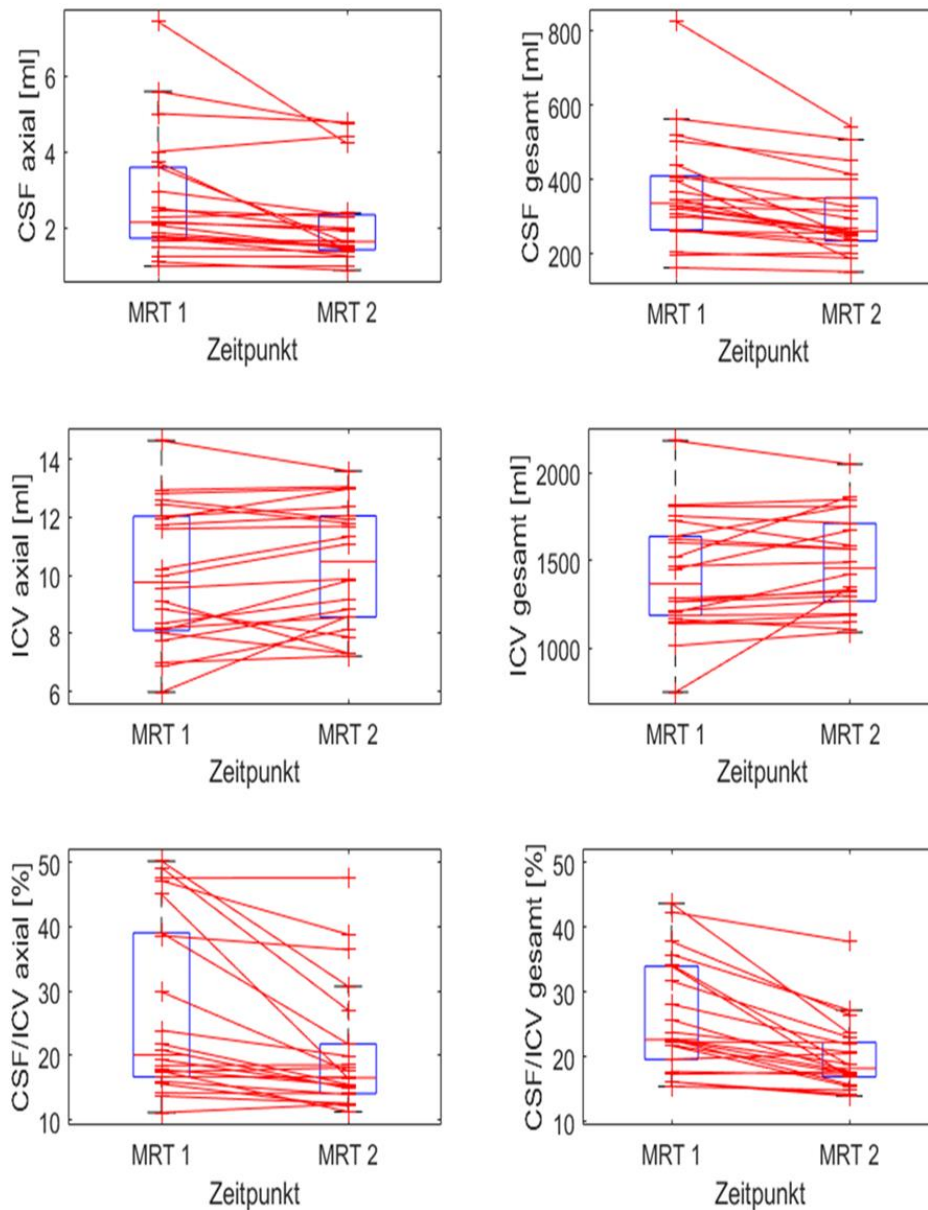


Abb. 18: Klinischer Verlauf nach VP-Shunt. Hier sind jeweils die klinischen Einzelverläufe der CSF-Volumina (Reihe oben) und der ICV-Volumina (mittlere Reihe) jeweils in ml sowie der Anteile CSF/ICV in Prozent (Reihe unten), nach Ausmaß der Segmentierung in axiale Ebene (linke Spalte) und vollständigen Datensatz (rechte Spalte) getrennt, dargestellt. Dabei sind die Werte mit der Bezeichnung „MRT1“ zum ersten Untersuchungszeitpunkt und diejenigen über „MRT2“ zum zweiten Untersuchungszeitpunkt bestimmt worden und durch eine Linie verbunden, um die Änderung zum Ausgangswert graphisch darzustellen und zu veranschaulichen (Grimm et al. 2019).

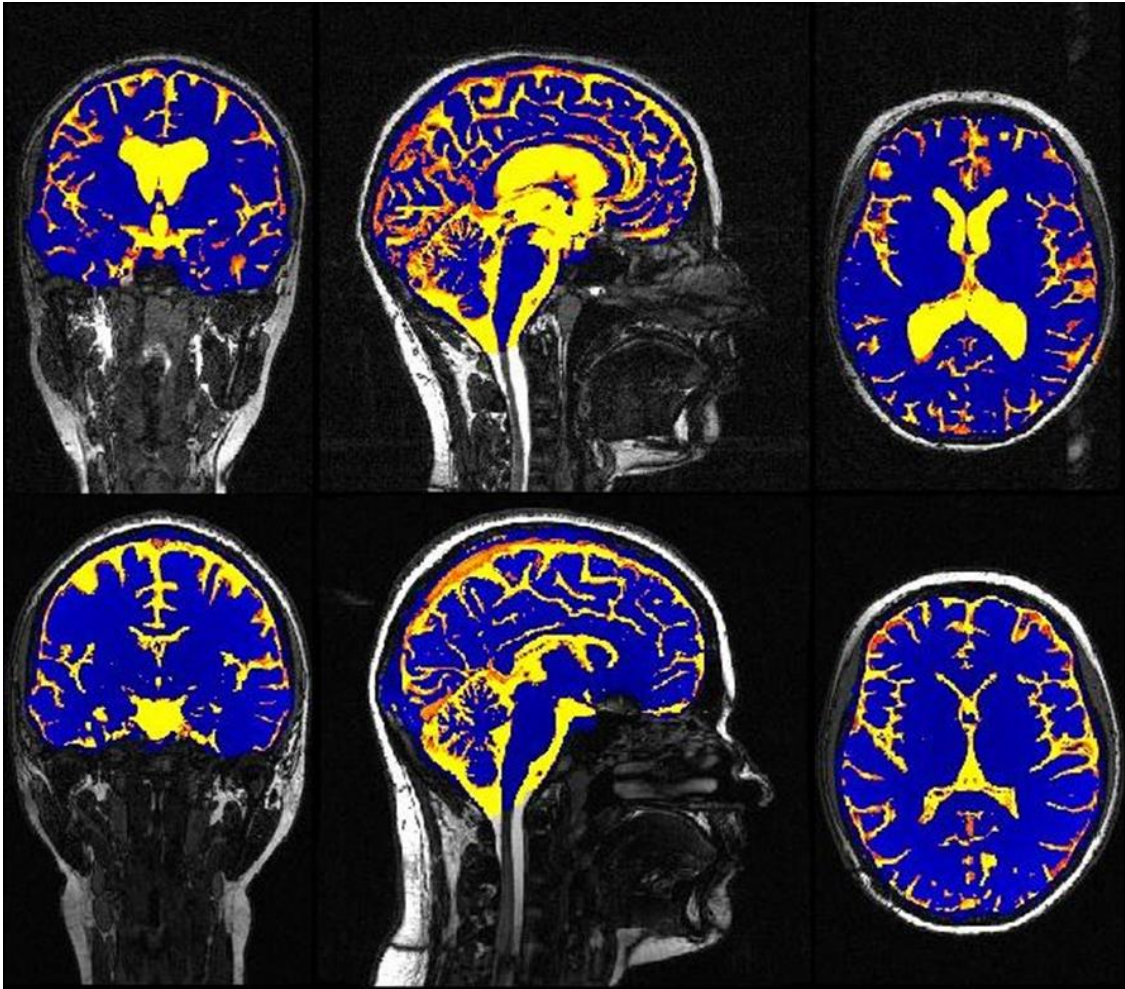


Abb. 19: Klinischer Verlauf nach VP-Shunt – grafische Darstellung. Hier sind 2 Truefisp-Sequenzen in coronarer, sagittaler und axialer Orientierung (von links nach rechts) eines 16-jährigen Jungen mit Hydrocephalus occlusus zu erkennen. Die Bildreihe oben stellt die intrakraniellen Kompartimente, CSF in Gelb-Rot und das Gehirn-Volumen in blauer Farbe bzw. Gelb-Rot zu Blau das Verhältnis CSF/ICV, vor der Intervention mit einem VP-Shunt dar, die Bildreihe unten zeigt diese nach Anlage des Shunt-Systems. Bei der Segmentierung des gesamten CSF-Volumens konnte eine absolute Reduktion des Liquors um 30ml von 265ml vor auf 235ml nach dem Eingriff nachgewiesen werden, was den optischen Eindruck der oberen Reihe im Vergleich zur unteren widerspiegelt (Grimm et al. 2019).

Beim Vergleich der verschiedenen segmentierten Kompartimente vom Untersuchungszeitpunkt nach der Anlage eines VP-Shunts zum Untersuchungszeitpunkt davor und der statistischen Auswertung mit einem Zweistichproben t-Test bei abhängigen Stichproben zeigte sich eine signifikante CSF-Reduktion im gesamten Datensatz mit einem p-Wert von 0,0004 und in der axialen Ebene mit einem p-Wert von 0,007 (Grimm et al. 2019). Die ICV-Mengen nahmen im gesamten Datensatz signifikant zu mit einem p-Wert von 0,037 (einseitig signifikant), für die

axiale Ebene konnte hier keine signifikante Änderung nachgewiesen werden. Beim Verlauf des Anteils von Liquor am intrakraniellen Volumen konnte eine signifikante Abnahme gezeigt werden, sowohl für den gesamten Datensatz mit einem p-Wert von 0,0001 als auch in der axialen Ebene mit einem p-Wert von 0,001 (Grimm et al. 2019). In Tabelle 12 sind diese Werte zur besseren Übersicht gegenübergestellt:

Tab. 12: Klinischer Verlauf nach VP-Shunt. Die Tabelle stellt die Mittelwerte, mit zugehörigen Standardabweichungen in Klammern, der Verläufe der CSF- und ICV-Volumina in ml und der Anteile CSF/ICV in Prozent im Vergleich der zwei MRT-Untersuchungszeitpunkte und nach Ausmaß der Segmentierung getrennt (vollständiger Datensatz, axiale Ebene) dar. Dabei bedeutet MRT 1 den ersten Untersuchungszeitpunkt und MRT 2 entsprechend den zweiten. In der letzten Spalte ist der p-Wert der zweiseitigen Signifikanz nach Anwendung des t-Test mit jeweiligem Vergleich der Werte von MRT 1 zu MRT 2 abgebildet. Mit * markierte Werte weisen eine einseitige Signifikanz auf.

		Mittelwert		Signifikanz
		MRT 1	MRT 2	
Gesamt	CSF	366,2 (± 145,0)	299,1 (± 105,4)	0,0004
	ICV	1417,9 (± 328,7)	1484,0 (± 280,2)	0,037*
	CSF/ICV	26,1% (± 8,6%)	20,0% (± 5,4%)	0,0001
axiale Ebene	CSF	2,71 (± 1,61)	2,16 (± 1,22)	0,007
	ICV	10,03 (± 2,40)	10,34 (± 2,14)	p>0,05
	CSF/ICV	27,1% (± 13,7%)	20,5% (± 9,9%)	0,001

Bei der Bewertung des Zusammenhangs zwischen der axialen Ebene und dem vollständigen Datensatz zeigte die Korrelationsanalyse nach Pearson eine stark positive Korrelation für die Verläufe des Liquors mit Korrelationskoeffizienten von $r=0,949$ zum Zeitpunkt der ersten MRT und von $r=0,902$ nach der Intervention, für die Verläufe des intrakraniellen Volumens mit Korrelationskoeffizienten von $r=0,936$ zum Zeitpunkt der ersten MRT und von $r=0,904$ nach der Intervention, ebenso wie für die des Liquoranteils am ICV mit Korrelationskoeffizienten von $r=0,948$ zum Zeitpunkt der ersten MRT und von $r=0,892$ nach der Intervention. Diese Werte waren alle auf einem Niveau von 0,01 zweiseitig signifikant.

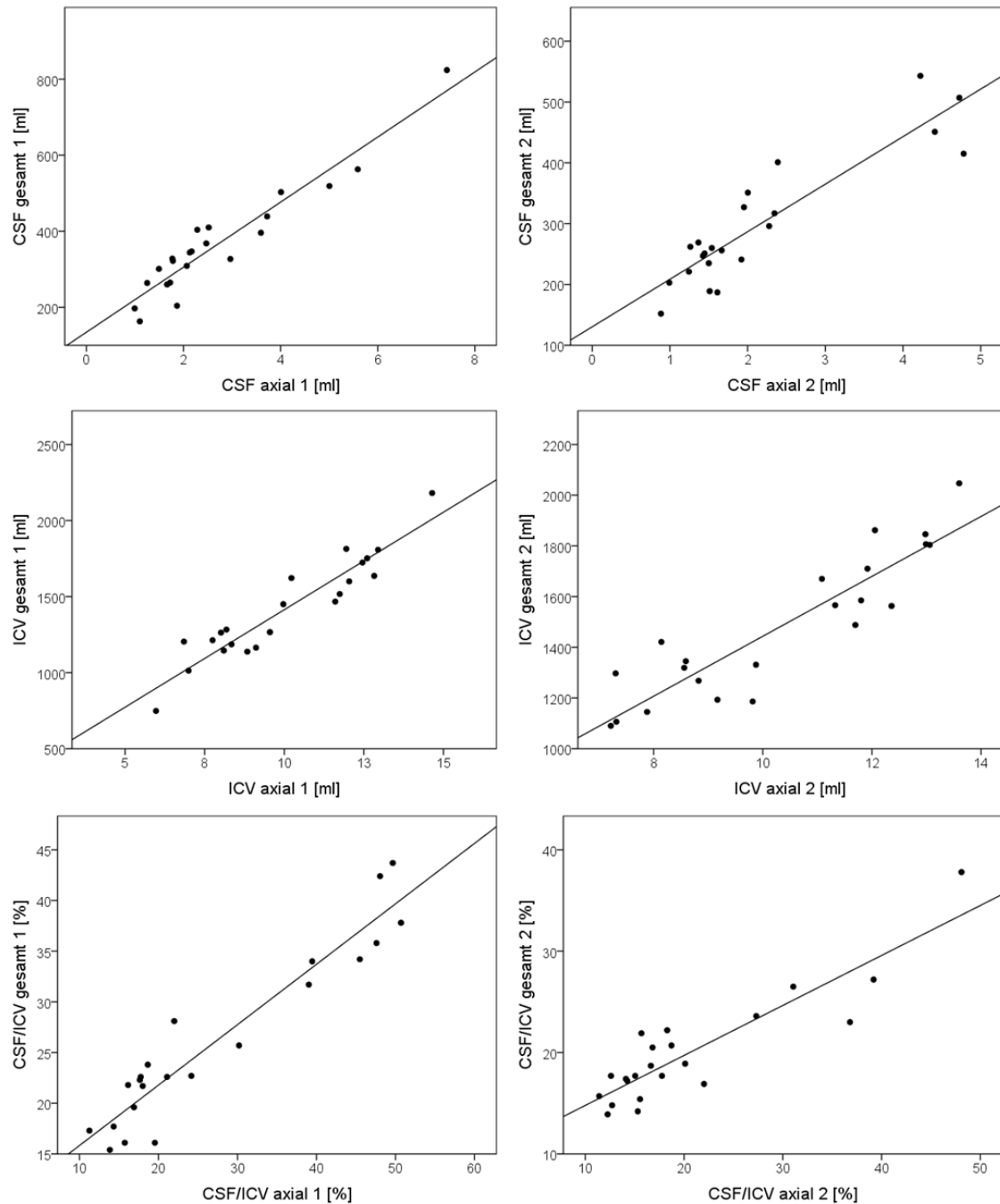


Abb. 20: Klinischer Verlauf nach VP-Shunt – Korrelation. Die Streudiagramme zeigen die Korrelation zwischen der axialen Ebene (jeweils auf der x-Achse) und dem vollständigen Datensatz (jeweils auf der y-Achse) bezüglich der CSF- und ICV-Volumina in ml und der Anteile CSF/ICV in Prozent. Die Zahl 1 bezieht sich dabei jeweils auf den ersten Untersuchungszeitpunkt und die Zahl 2 auf den zeitlich späteren. Somit sind in der Reihe oben die Korrelationen der CSF-Volumina, in der mittleren die der ICV-Volumina und in der Reihe unten die der Anteile CSF/ICV dargestellt.

3.5 Effektivität der Interventionen - ETV vs. VP-Shunt - Vergleich

Für die Untersuchung der Effektivität in Bezug auf die Art der durchgeführten Interventionen und der Vergleichbarkeit miteinander wurde das Patientenkollektiv aus 3.4.1 dem aus 3.4.2 gegenübergestellt. Die zugehörigen Eigenschaften, wie Alter zum ersten Untersuchungszeitpunkt, Diagnose und im Einzelfall durchgeführte Interventionen, wurden in den vorigen Kapiteln ausführlich dargestellt. Diese werden hier nicht mehr explizit erwähnt.

Zur Veranschaulichung werden die hier wichtigsten und relevanten Daten und Ergebnisse beschrieben.

Der Beobachtungszeitraum für die Gruppe nach ETV betrug im Mittel 27,8 Monate ~ 2,3 Jahre (4,1 Monate bis 7,6 Jahre), während er für die Gruppe mit einem VP-Shunt bei durchschnittlich 42,8 Monate ~ 3,6 Jahre (3,1 Monate bis 6,1 Jahre) lag:

Tab. 13: Gegenüberstellung des klinischen Verlaufs – ETV und VP-Shunt. Die Tabelle zeigt die durchschnittliche Abnahme des CSF-Volumens und des Anteils CSF/ICV sowohl absolut in ml (CSF) bzw. %-Punkte (CSF/ICV) als auch relativ in Prozent (bezogen auf den zuerst bestimmten CSF- bzw. CSF/ICV-Wert) mit zugehörigen Minima und Maxima jeweils in Klammern sowie den mittleren Beobachtungszeitraum in Monaten in der Gegenüberstellung der beiden Behandlungsgruppen nach Versorgung mit ETV oder einem VP-Shunt. In der letzten Spalte ist zusätzlich der p-Wert der einseitigen Signifikanz, nach Anwendung des t-Test beim Vergleich der unterschiedlichen Abnahmen nach Versorgung mit ETV oder einem VP-Shunt dargestellt.

		ETV	VP-Shunt	Signifikanz
Abnahme absolut	CSF	27,5 (-146; +34)	67,1 (-281; +7)	0,032
	CSF/ICV	4,1 (-20,6; +0,1)	6,1 (-20,1; +0,9)	p>0,05
Abnahme relativ	CSF	7,23% (-32,4%; +12,9%)	16,00% (-52,8%; +3,1%)	0,026
	CSF/ICV	14,78% (-49,8%; +0,6%)	20,18% (-50,3%; +4,6%)	p>0,05
Beobachtungszeitraum		27,8 (4,1; 91,2)	42,8 (3,1; 73,6)	/

Wie Tabelle 13 zeigt, lag bei den Patienten mit einer ETV die mittlere absolute Abnahme der Liquormenge bei 27,5ml (146ml Abnahme bis 34ml Zunahme) von ursprünglich durchschnittlich 337,6ml auf 310,1ml im Mittel, die durchschnittliche relative Abnahme in Bezug zum CSF-Wert beim ersten Untersuchungszeitpunkt lag bei 7,23% (32,4% Abnahme bis 12,9% Zunahme). Im Vergleich dazu nahm

der Liquor der Patienten mit VP-Shunt durchschnittlich um 67,1ml ab (281ml Abnahme bis 7ml Zunahme), bei einem Ausgangswert von im Mittel 366,2ml und einem Endwert von im Mittel 299,1ml, die durchschnittliche relative Abnahme lag hier bei 16,00% (52,8% Abnahme bis 3,1% Zunahme). Der Anteil CSF/ICV der ETV-Gruppe reduzierte sich durchschnittlich um 4,1 Prozentpunkte (20,6 PP Abnahme bis 0,1 PP Zunahme) von ursprünglich durchschnittlich 23,2% auf 19,1% im Mittel, die durchschnittliche relative Abnahme in Bezug zum CSF/ICV-Wert beim ersten Untersuchungszeitpunkt lag bei 14,78% (49,8% Abnahme bis 0,6% Zunahme). In der VP-Shunt-Gruppe hingegen verringerte sich der Anteil CSF/ICV im Durchschnitt um 6,1 Prozentpunkte (20,1 PP Abnahme bis 0,9 PP Zunahme) von ursprünglich 26,1% auf 20,0% im Mittel, die durchschnittliche relative Abnahme in Bezug zum CSF/ICV-Wert beim ersten Untersuchungszeitpunkt lag bei 20,18% (50,3% Abnahme bis 4,6% Zunahme). Dies stellt Abbildung 21 gegenüber:

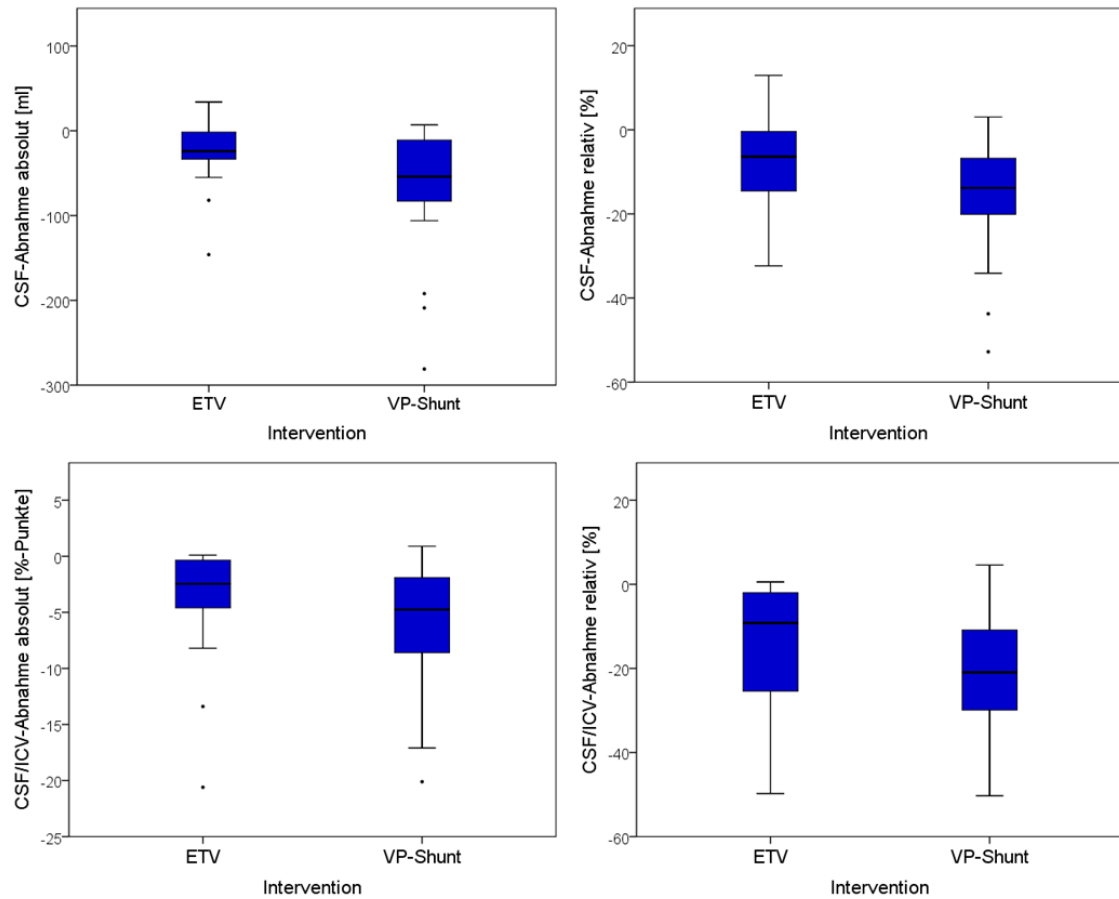


Abb. 21: Effektivität der Interventionen ETV und VP-Shunt. Die Boxplots stellen die absolute und die relative Abnahme des CSF-Volumens (Reihe oben) und des Anteils CSF/ICV (Reihe unten) nach ETV der Abnahme nach Intervention mit einem VP-Shunt gegenüber. Dabei sind in der linken Spalte die absolute Abnahme in ml (CSF) bzw. in %-Punkte (CSF/ICV) und in der rechten die relative Abnahme in Prozent (bezogen auf den CSF- bzw. CSF/ICV-Wert zum ersten Untersuchungszeitpunkt) dargestellt.

Im Folgenden werden die absoluten und relativen Veränderungen pro Monat, in Bezug auf CSF-Volumina und des Anteils CSF/ICV der beiden Patientenkollektive, gegenübergestellt:

Tab. 14: Gegenüberstellung des klinischen Verlaufs – ETV und VP-Shunt – Veränderungen pro Monat. Die Tabelle zeigt die durchschnittliche monatliche Abnahme des CSF-Volumens und des Anteils CSF/ICV sowohl absolut in ml (CSF) bzw. %-Punkte (CSF/ICV) als auch relativ in Prozent (bezogen auf den zuerst bestimmten CSF- bzw. CSF/ICV-Wert) mit zugehörigen Minima und Maxima jeweils in Klammern in der Gegenüberstellung der beiden Behandlungsgruppen nach Versorgung mit ETV oder einem VP-Shunt. In der letzten Spalte ist das Ergebnis nach Anwendung des t-Test beim Vergleich der unterschiedlichen Abnahmen nach Versorgung mit ETV oder einem VP-Shunt dargestellt.

pro Monat		ETV	VP-Shunt	Signifikanz
Abnahme absolut	CSF	2,14 (-9,3; +2,0)	3,15 (-23,1; +0,2)	p>0,05
	CSF/ICV	0,20 (-0,7; +0,006)	0,24 (-1,4; +0,02)	p>0,05
Abnahme relativ	CSF	0,59% (-2,6%; +0,8%)	0,80% (-6,3%; +0,1%)	p>0,05
	CSF/ICV	0,90% (-4,5%; +0,03%)	0,85% (-5,4%; +0,1%)	p>0,05

In Tabelle 14 zu erkennen, lag bei den Patienten mit einer ETV die mittlere absolute Abnahme der Liquormenge pro Monat bei 2,14ml (9,3ml Abnahme bis 2ml Zunahme pro Monat), die durchschnittliche relative Abnahme pro Monat in Bezug zum CSF-Wert beim ersten Untersuchungszeitpunkt lag bei 0,59% (2,6% Abnahme bis 0,8% Zunahme pro Monat). Im Vergleich dazu nahm der Liquor der Patienten mit VP-Shunt durchschnittlich um 3,15ml ab pro Monat (23,1ml Abnahme bis 0,2ml Zunahme pro Monat), die durchschnittliche relative Abnahme lag hier bei 0,80% pro Monat (6,3% Abnahme bis 0,1% Zunahme). Der Anteil CSF/ICV der ETV-Gruppe reduzierte sich durchschnittlich um 0,20 Prozentpunkte monatlich (0,7 PP Abnahme bis 0,006 PP Zunahme monatlich), die durchschnittliche relative Abnahme in Bezug zum CSF/ICV-Wert beim ersten Untersuchungszeitpunkt lag bei 0,90% monatlich (4,5% Abnahme bis 0,03% Zunahme monatlich). In der VP-Shunt-Gruppe hingegen verringerte sich der Anteil CSF/ICV im Durchschnitt um 0,24 Prozentpunkte monatlich (1,4 PP Abnahme bis 0,02 PP Zunahme monatlich), die durchschnittliche relative Abnahme in Bezug zum CSF/ICV-Wert beim ersten Untersuchungszeitpunkt lag bei 0,85% (5,4% Abnahme bis 0,1% Zunahme monatlich). Dies ist in Abbildung 22 dargestellt:

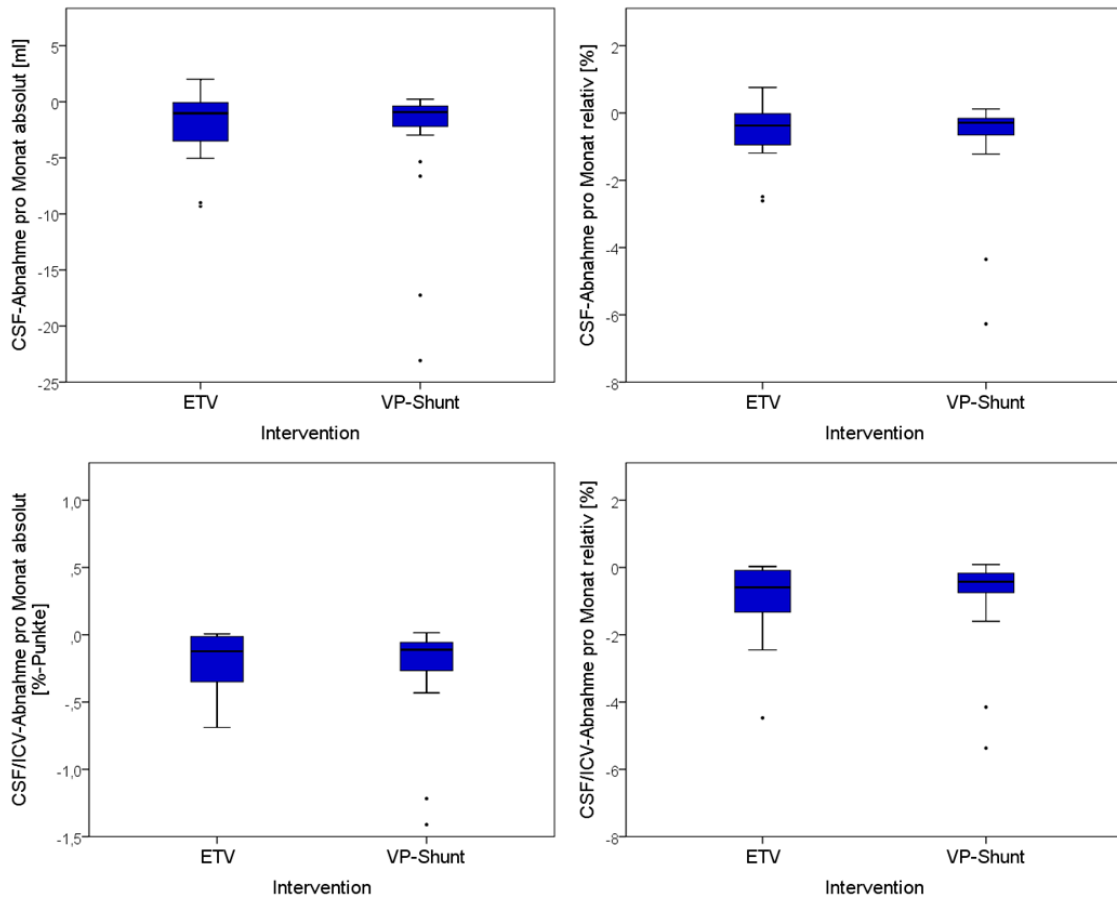


Abb. 22: Effektivität der Interventionen ETV und VP-Shunt – Veränderungen pro Monat. Die Boxplots stellen die absolute und die relative Abnahme pro Monat des CSF-Volumens (Reihe oben) und des Anteils CSF/ICV (Reihe unten) nach ETV der Abnahme nach Intervention mit einem VP-Shunt gegenüber. Dabei sind in der linken Spalte die absolute Abnahme in ml (CSF) bzw. in %-Punkte (CSF/ICV) und in der rechten die relative Abnahme in Prozent (bezogen auf den CSF- bzw. CSF/ICV-Wert zum ersten Untersuchungszeitpunkt) dargestellt.

Für die statistische Analyse und Auswertung wurden hier je Patientengruppe die Werte der Veränderung des Liquors und des Liquoranteils am intrakraniellen Volumen, absolut und relativ, vom ersten zum zweiten Untersuchungszeitpunkt herangezogen und mit einem Zweistichproben t-Test unabhängiger Stichproben mit gleichen Varianzen ausgewertet, nachdem zuvor mit dem Levene-Test kein signifikanter Unterschied der Varianzen nachgewiesen werden konnte. Dies wurde getrennt, einmal für die Veränderungen über den gesamten Beobachtungszeitraum und einmal für die Veränderungen pro Monat, durchgeführt. Hierbei zeigten sich bei den Veränderungen über den gesamten Beobachtungszeitraum ein ein-

seitig signifikanter Unterschied unter der Behandlung mit einem VP-Shunt gegenüber der Behandlung mit einer ETV (siehe Tabelle 13), zum einen für die absolute Abnahme der Liquormenge mit einem p-Wert von 0,032, zum anderen für die relative Abnahme der Liquormenge mit einem p-Wert von 0,026 (Grimm et al. 2019). In den anderen Gegenüberstellungen zwischen beiden Behandlungsgruppen konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

4 Diskussion

Der Krankheitsbegriff des Hydrozephalus weist auch aktuell noch viele Problematiken und Fragestellungen auf. In dieser Studie wurde dabei vor allem auf eine Gruppe von Patienten mit frühkindlichem Hydrozephalus eingegangen.

Neben den Problematiken der Ursachen und verschiedenen Entstehungstheorien dieses Krankheitsbildes im zeitlichen Wandel, sind auch die chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten, und dementsprechend die im jeweiligen Fall zum Einsatz kommende Interventionsart (ETV, VP-Shunt), nicht eindeutig festgelegt.

Für die Diagnosestellung eines Hydrozephalus, ohne dabei genauer die exakte Genese dessen zu berücksichtigen, spielt, neben genannten klinischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Nüchternerebrechen und Störungen der Vigilanz, insbesondere das bildmorphologische Korrelat in Form von Zunahme der Menge an Liquor cerebrospinalis eine große Rolle. Dafür hat sich gerade bei Kindern die MRT, aufgrund ihrer nicht vorhandenen Strahlenbelastung und ihrer sehr guten Darstellung der verschiedenen Liquorkompartimente, als Mittel der Wahl durchgesetzt (Dincer und Ozek 2011, Bald et al. 2012).

Um die tatsächlich vorhandene Liquormenge zu quantifizieren, wurden in dieser Arbeit anhand MRT-Aufnahmen des Kopfes die verschiedenen intrakraniellen Kompartimente (CSF, ICV, CSF/ICV) automatisiert segmentiert und Voxel-basiert das jeweilige Volumen, sowohl für den ganzen Datensatz als auch für eine zuvor speziell festgelegte axiale Bildebene auf Höhe der Foramina Monroi, bestimmt. Dabei stellt die computerisierte Segmentierung mit anschließender Volumetrie und schließlich die Etablierung dieser Methodik das zentrale Thema dieser Arbeit dar. Es wurden ausschließlich Truefisp- und T2-Sequenzen, als besonders gut Liquor darstellende MRT-Sequenzen, ausgewählt und berücksichtigt.

Im Folgenden werden die verschiedenen Ergebnisse in Bezug auf die jeweiligen Fragestellungen diskutiert.

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Analyse der Patientencharakteristika

Hier wurden zuerst die Charakteristika aller in der Studie untersuchten Patienten bewertet und entsprechend ihrer Verteilung eingeordnet.

Wie in Tabelle 1 dargestellt, zeigten sich bei der Geschlechterverteilung 57,4% männliche (39/68) und 42,6% weibliche Patienten (29/68), wovon 60 unter einem Hydrocephalus occlusus (n=42) oder einem posthämorrhagischen Hydrozephalus (n=18) litten. Somit ist von einer geschlechtsunspezifischen, gleichen Verteilung in Bezug auf den Hydrozephalus im Allgemeinen auszugehen, aber auch hinsichtlich der einzelnen Entitäten konnte kein eindeutiger geschlechtsspezifischer Unterschied gezeigt werden. Dass die Entitäten des posthämorrhagischen Hydrozephalus und des okklusiven Hydrozephalus hier am häufigsten vorkamen, bestätigt die bisher bekannten epidemiologischen Daten des frühkindlichen Hydrozephalus (Cinalli et al. 2005). Für definitive Aussagen bezüglich Epidemiologie und Geschlechtsspezifika müssten jedoch größere Kohorten herangezogen werden.

Des Weiteren zeigte Tabelle 2, dass der überwiegende Teil der Patienten mittels VP-Shunt versorgt worden war und nur wenige Patienten eine ETV erhalten hatten. Da beides mögliche Behandlungsstrategien eines Hydrozephalus darstellen, ist am ehesten davon auszugehen, dass die ETV, aufgrund möglicher schwerwiegenderer Komplikationen und des Erforderns eines sehr erfahrenen Operateurs, im Vergleich zur VP-Shunt-Anlage seltener zum Einsatz kommt (Cinalli et al. 2005, Limbrick et al. 2014). Außerdem war auffällig, dass die ETV vor allem bei einer obstruktiven Genese zum Einsatz kam, was bei der Versorgung mittels VP-Shunt in derartiger Ausprägung nicht erkennbar war. Auch in der Fachliteratur wird die ETV als Mittel der Wahl beim obstruktiven Hydrozephalus beschrieben und untermauert dieses Ergebnis (Ersahin und Arslan 2008).

Das mittlere Patientenalter zum Zeitpunkt der jeweiligen MRT-Untersuchung betrug 68,1 Monate, was ungefähr 5,7 Jahren entspricht. Wenn man berücksichtigt,

dass sowohl Untersuchungen vom frühen Kindesalter bis zum jungen Erwachsenenalter durchgeführt worden waren, aber auch die Erstdiagnose im jeweiligen Fall zu unterschiedlichen Alterszeitpunkten gestellt worden war, eignet sich die hier erhaltene Altersverteilung gut zur Darstellung eines Patientenkollektivs für die Untersuchung des frühkindlichen Hydrozephalus.

4.1.2 Automatisierte Segmentierung und Volumetrie

Um zur Diagnose „Hydrozephalus“ zu gelangen, wird stufenweise eine bestimmte Diagnostik durchlaufen, die sich auch nach dem jeweiligen Patientenalter unterscheidet. Am Anfang steht die Vorstellung des Patienten und die Präsentation der jeweiligen klinischen Symptomatik im Vordergrund. Diese kann sich gerade bei sehr jungen Patienten, deren Fontanellen noch nicht vollständig geschlossen sind, lediglich mit einer Umfangsvermehrung des Kopfes äußern. Weiter können sich unspezifische Symptome wie Appetitlosigkeit, Apathie oder gar eine Gedeihstörung zeigen (Bald et al. 2012). Ausgeprägte Symptome wie morgendliches Erbrechen, gestörte Pupillenreaktionen und Bewusstseinsstörungen bis zur vollständigen Bewusstlosigkeit als Ausdruck eines gesteigerten Hirndrucks kommen meist erst nach dem Schluss der Fontanellen zustande, oder aber auch bei einem sehr raschen Verlauf des Krankheitsbildes. So ist die klinische Symptomatik neben Alter und Verlauf der Erkrankung von vielen weiteren Faktoren abhängig und kann nur einen Hinweis geben, um welche möglichen Erkrankungen es sich im Einzelfall genau handelt (Vertinsky und Barnes 2007).

Daher ist die Zunahme des Liquorvolumens im Verhältnis zum gesamten intrakraniellen Volumen das einzige charakteristische Merkmal des Hydrozephalus. Um dieses Volumen bestmöglich zu quantifizieren, eine absolute Aussage über die jeweilige Menge an Liquor zu treffen und eine bessere Vergleichbarkeit auch in Bezug auf unterschiedliche Patienten mit einem Hydrozephalus zu ermöglichen, wurde hier jede Kopf-MRT mittels FSL und den Tools BET und FAST automatisiert in die verschiedenen Kompartimente (CSF, ICV, CSF/ICV) segmentiert und anschließend durch den Befehl „fslstats“ das zugehörige Volumen in Milliliter berechnet. Eine solche Methodik ist für pädiatrische Patienten mit einem

Hydrozephalus bisher noch nicht ausreichend beschrieben und etabliert. Deswegen soll diese Studie die Vorteile der automatisierten Segmentierung aufzeigen und ein möglicher Ausgangspunkt für künftige Forschung in diesem Gebiet sein.

In dieser Arbeit wurden insgesamt 142 MRT-Aufnahmen computerisiert segmentiert und anschließend das entsprechende Volumen berechnet. Die genaue Aufteilung in Truefisp- und T2-Sequenzen ist in Tabelle 3 veranschaulicht. Bei der anschließenden Kontrolle wurden die „brain-masks“ für das intrakranielle Volumen nach Anwendung des BET und die Maske für den Liquor nach Anwendung des FAST farblich gekennzeichnet und auf Übereinstimmung oder eventuelle Abweichungen zum ursprünglich unbearbeiteten MRT-Bild überprüft. Dabei zeigte sich eine sehr genaue Segmentierung der Kompartimente. Bei Artefakten in der MRT-Aufnahme oder bei Geweben, die eine ähnliche Intensität wie Liquor hatten (Augen), waren gelegentlich geringe Aussparungen oder zu großzügige Segmentierungen erkennbar; diese waren jedoch im geringen Milliliter-Bereich und konnten vernachlässigt werden.

Die bisher am meisten zur Diagnose des Hydrozephalus genutzten radiologischen Kriterien basieren auf den bildmorphologischen Eigenschaften, wie Ventrikulomegalie (Evans' Index $>0,3$), Erweiterung der Rezessus des dritten Ventrikels und der Seitenhörner, Anhebung der Signalintensität der weißen Substanz periventrikulär und einigen weiteren (Pople 2002, Dincer und Ozek 2011, Virhammar et al. 2016). Diese Kriterien sind allerdings unspezifisch und weisen eine geringe Sensitivität auf (Kartal und Algin 2014). Der Gold-Standard zur Diagnose des Hydrozephalus sind Ventrikulographie-Studien durch intrathekale Applikation von Gadolinium (Algin und Turkbey 2013). Diese Methode ist allerdings sehr aufwendig, invasiv und kann zu zahlreichen Komplikationen führen. So werden auch in der Literatur besonders stark T2-gewichtete 3D-Sequenzen, ähnlich der hier verwendeten Truefisp-Sequenzen, als gut Liquor darstellende Sequenzen, sowohl für die Diagnostik als auch für den weiteren Krankheitsverlauf empfohlen (Kartal und Algin 2014).

Da neben der Diagnostik gerade auch die Einordnung und Bewertung der Ausprägung des Krankheitsbildes eine große Rolle spielt, kommt der Volumetrie eine

große Bedeutung zu. Aktuell konnte in einer Studie an gesunden Patienten, unter Verwendung einer semi-automatisierten Segmentierung und Volumetrie von Liquor, gezeigt werden, dass zum einen die Gesamtliquormenge der Patienten deutlich von den 150 Millilitern in der gängigen Lehrmeinung abweicht und zum anderen interindividuelle Unterschiede diesbezüglich bestehen (Chazen et al. 2017). Dies bekräftigt die hier durchgeführte Volumetrie zusätzlich, da so der jeweils einzelne Patient besser eingeschätzt werden kann. Weiter stellte sich in Studien zur Untersuchung des Normaldruckhydrozephalus heraus, dass die alleinigen radiologischen Kriterien oft nicht ausreichend sind und anhand Segmentierung und Volumetrie die Diagnosestellung, aber auch die Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen mit ähnlichen bildmorphologischen Veränderungen wie Alzheimer Demenz verbessert werden konnte (Ishii et al. 2013, Virhammar et al. 2016). Dabei kamen sowohl vollautomatisierte als auch Segmentierungen unter Zuhilfenahme spezieller Vorlagen zum Einsatz. Durch die unterschiedlichen Herangehensweisen dieser beider Arbeiten, aber auch des untersuchten Krankheitsbildes, sind sie nur bedingt mit der hier durchgeführten Arbeit vergleichbar, sprechen jedoch auch für eine Erleichterung der Bewertung im Einzelfall. Die Untersuchung automatisierter Segmentierung intrakranieller Kompartimente mit unterschiedlichen Software-Produkten (SPM12, Freesurfer 5.3.0, FSL 5.0.7) erbrachte als Resultat, dass die Segmentierung von ICV, WM und GM mit FSL gute Ergebnisse liefert (Heinen et al. 2016). Hierfür wurde allerdings das SIENAX-Tool (Version 2.6) von FSL verwendet und somit lässt sich lediglich eine Tendenz für die in dieser Studie verwendeten Tools von FSL vermuten.

Als eine mögliche Alternative zur automatisierten Segmentierung kommen die manuelle Segmentierung und Volumetrie infrage, die in einer Studie ebenfalls sehr gute Ergebnisse lieferte. Allerdings werden hierfür sehr gute anatomische Kenntnisse und ein deutlich größerer Zeitaufwand benötigt (Virhammar et al. 2016). Ebenfalls ist diese Methode untersucherabhängig und schränkt daher die Vergleichbarkeit zu anderen Untersuchern und Segmentierungen ein.

In Abhängigkeit der Auflösung der MRT-Aufnahmen, die maßgeblich von der Schichtdicke und der Bildebene beeinflusst wird, waren bei der hier angewandten

Methode auch Einschränkungen der Ergebnisse in Form abweichender Segmentierungen zu erkennen. Dieses Problem erschwert aber auch dem bewertenden Neuroradiologen die Beurteilung. Zudem mussten die Bilder vor der Verarbeitung mittels FSL erst einmal vom DICOM- in das NIFTI-Format konvertiert werden und anschließend die Schritte des BET, FAST und der Volumenberechnung nacheinander durchgeführt werden, sodass die Software in diesem Zustand nur bedingt bereit für den Einsatz im klinischen Alltag ist. Dies lässt sich zukünftig sicherlich mit entsprechenden Informatik Kenntnissen und etwas Aufwand ausbessern und dementsprechend umsetzen, sodass alles mit einem „Klick“ gesteuert werden kann.

Abschließend wurden insgesamt gute Ergebnisse bei der Segmentierung erzielt, weswegen sich diese automatisierte Methode eignet, die Menge an tatsächlich vorhandenem Liquor darzustellen und dem Untersucher eine Grundlage zur Orientierung und Einschätzung des jeweiligen Patienten, gerade auch im Vergleich mit anderen Patienten oder Krankheitsbildern, bietet. Wenn zusätzlich noch die Software entsprechend oben beschriebener Fragestellungen angepasst wird, ist es sicherlich möglich, diese in den klinischen Ablauf zu integrieren.

Somit wäre künftig wünschenswert, dass weitere Untersuchungen auf der Grundlage dieser Studie durchgeführt werden und dies anhand eines festgelegten Protokolls unter Verwendung möglichst hochauflösender, stark gewichteter 3D T2-Sequenzen mit geringer Schichtdicke (1mm), ähnlich der hier verwendeten Truefisp-Sequenz, abläuft. Wichtig erscheint, dass zukünftig ergänzend zum Liquor auch das aus dem Datenmaterial extrahierbare Gehirnvolumen gesondert quantitativ errechnet und dargestellt und in Beziehung zum Liquorvolumen gesetzt wird, und nicht indirekt und relativ als Quotient wie dies in dieser Arbeit noch erfolgte.

Damit können dann auch eine bessere Vergleichbarkeit und Validierung der Methode erreicht werden. Da die Datenlage zur quantitativen Analyse von MRT-Bildern bei Kindern, die unter einem Hydrozephalus leiden, bisher noch sehr gering ist, sollte gerade hinsichtlich dieses Patientenkollektivs die Studienlage verbessert werden, um die Aussagekraft dazu zu steigern.

4.2 Vergleich der MRT-Sequenzen - Truefisp und T2

Um eine möglichst gute Darstellung des Liquors zu erhalten und diesen gegenüber den anderen Hirnkompartimenten (GM, WM) gut abzugrenzen, ist unter anderem die Art der MRT-Sequenz ausschlaggebend.

Von den konventionellen MRT-Sequenzen eignet sich hierzu die T2-Gewichtung. In dieser Sequenz stellt sich der Liquor, neben der weißen Substanz aufgrund seines hohen Wasseranteils hyperintens dar, die graue Substanz im Gegensatz dazu hypointens (Ganssen 1984, Weishaupt et al. 2006). Heutzutage werden die T2-Sequenzen meist als T2 TSE-Sequenzen durchgeführt, die anfällig für Strömungsbewegungen und sogenannten „flow void“ (bewegte Protonen) sind. Insbesondere die axiale Ausrichtung neigt dazu. Dem kann allerdings durch untersucherabhängige Einstellung der Parameter wie geringer Schichtdicke und entsprechende Wahl der Ebene entgegengewirkt werden. Auch der sogenannte Presaturation Pulse trägt zur Besserung der Bildqualität bei (Dincer und Ozek 2011).

Die Truefisp-Sequenz, als ein Vertreter der neueren, hochauflösenden Sequenzen, ist eine stark T2 gewichtete 3D-Sequenz, die zu den sogenannten steady-state free precession-Sequenzen gezählt wird. Steady-state bezeichnet dabei die konstante longitudinale und transversale Magnetisierung, weswegen diese Sequenz nicht so anfällig für Flussartefakte und Magnetfeldinhomogenitäten ist. Zudem ermöglicht sie eine sehr hohe Auflösung und stellt Liquor deutlich hyperintens gegenüber den anderen Strukturen dar (GM, WM) (Jolesz et al. 1987, Haacke et al. 1990, Wood et al. 1991, Chavhan et al. 2008).

Durch die oben erwähnten Eigenschaften zur Darstellung von Liquor wurden die Truefisp- und die T2-Sequenz zur Segmentierung und Volumetrie in dieser Arbeit ausgewählt.

Im Vergleich der beiden Sequenzen war die Schichtdicke der Truefisp-Sequenzen mit 1 Millimeter deutlich geringer als die der T2-Sequenzen mit 3-4 Millimeter in dieser Arbeit. Durch diese Eigenschaft, aber auch durch die generell sehr hohe Auflösung, sowie die bessere Abgrenzung des Liquors und durch die verminderte

Störanfälligkeit der Truefisp-Sequenzen, wurde hier angenommen, dass die Segmentierung der Truefisp-Sequenzen bessere Ergebnisse liefert und es einen Unterschied bezüglich der Segmentierung zu den T2-Sequenzen gibt.

Bei der Auswertung der segmentierten Mengen an Liquor, intrakraniell Volumen aber auch des Anteils von Liquor am intrakraniellen Volumen zeigten sich für die Truefisp-Sequenzen signifikant niedrigere Werte als bei den T2-Sequenzen (p-Wert von 0,00001 für die Liquormenge, p-Wert von 0,016 für das intrakranielle Volumen, p-Wert von 0,0002 für den Liquoranteil). Dies kann zum einen damit vereinbart werden, dass die Truefisp-Sequenzen eine höhere Auflösung besitzen, zum anderen, dass sie weniger störanfällig sind. Auch die höhere Intensität des Liquorsignals trägt zusätzlich dazu bei. Obwohl die segmentierten Mengen an Liquor- und auch an intrakraniell Volumen der Truefisp-Sequenzen geringer sind als die der T2-Sequenzen, zeigt sich dies ebenfalls auch für den Anteil CSF/ICV, was daraus schlussfolgern lässt, dass die Unterschiede zwischen beiden Sequenzen in der Segmentierung von CSF stärker ausfallen als in der von ICV. Weiterhin fällt auch bei Betrachtung der segmentierten CSF-Bereiche, indem die jeweilig farblich gekennzeichneten Masken für CSF über das ursprüngliche Bild gelegt wurden, auf, dass vermehrt bei den T2-Sequenzen zu viel Gewebe als Liquor klassifiziert und segmentiert wurde, was das Ergebnis zusätzlich stützt und veranschaulicht. Dies liegt unter anderem daran, dass das Signal des Liquors in der T2-Sequenz liquorunspezifischen Geweben (Augen) gleicht. Somit kann das geringere segmentierte Volumen der Truefisp-Sequenzen als exakter gewertet werden.

Eine direkte Gegenüberstellung von Truefisp- und T2-Sequenzen anhand der Auswertung und automatisierten Segmentierung von intrakraniellen Volumina, wie es in dieser Arbeit untersucht worden ist, scheint in der medizinischen Literatur bisher wenig beschrieben worden zu sein. Jedoch konnte die Anfälligkeit für Bewegungsartefakte als ein generelles Problem für MRT-Untersuchungen in einer Studie für sogenannte T2 FSE-Sequenzen (fast spin-echo) aufgezeigt werden, indem hier mit einer speziellen Sequenz (T2 PROPELLER FSE) die Artefakte deutlich reduziert wurden und eine sichere Diagnostik gewährleistet wurde

(Vertinsky et al. 2009). Da dort ebenfalls das Gehirn untersucht wurde und aufgrund des verwendeten Patientenkollektivs, kann dies gut mit der hier durchgeführten Arbeit verglichen werden und dient als zusätzlicher Hinweis für mögliche Störfaktoren der Bildqualität. Dass sich gerade die Truefisp-Sequenz zur Darstellung zerebraler Strukturen, insbesondere von Liquor mit einem intensiveren Signal eignet und eine exzellente Bildqualität ohne Störartefakte aufweist, ergab eine Arbeit unter dem Versuch, diese Sequenz als eine hochaufgelöste, T2-gewichtete Sequenz zu etablieren (Schmitz et al. 2003). Auch wenn die untersuchten Patienten dort nicht demselben Alter entsprachen oder dasselbe Krankheitsbild aufwiesen, wie in der Studie hier, so bestätigt das Ergebnis die Bildqualität der Truefisp-Sequenzen für die Segmentierung. Dies konnte in einer weiteren Arbeit zur Untersuchung der fetalen Hirnentwicklung, durch eine ebenfalls sehr hohe Auflösung und geringe Anfälligkeit für Artefakte der verwendeten Truefisp-Sequenzen, untermauert werden (Chung et al. 2000). Abschließend sind, in Anbetracht der aktuellen Studienlage zu Truefisp- und T2-Sequenzen, die Ergebnisse dieser Arbeit mit der besseren Auflösung der Truefisp-Sequenzen vereinbar und dementsprechend zu erklären.

Zwar konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die hochaufgelösten Truefisp-Aufnahmen eine bessere Auflösung und entsprechend eine genauere Segmentierung ermöglicht hatten als die T2-Sequenzen, jedoch wäre zudem ein Vergleich mit anderen hochaufgelösten Sequenzen, wie beispielsweise der CISS-Sequenz (Constructive Interference in Steady State) wünschenswert, um zu bewerten, welche Sequenz unter Umständen die beste in Bezug auf die Darstellung des Liquors ist. Wobei berücksichtigt werden muss, dass die CISS-Sequenz einen ungefähr doppelt so hohen zeitlichen Aufwand benötigt wie die Truefisp-Sequenz, wodurch dann natürlich auch eine längere Sedierung des Kindes notwendig werden kann (Schmitz et al. 2003).

Insgesamt lässt sich aus der Zusammenschau von Ergebnissen der hier durchgeführten Arbeit und Einordnung dieser zur gegenwärtigen Studienlage schlussfolgern, dass die Truefisp-Sequenzen eine exaktere Segmentierung der intrakraniellen Kompartimente, insbesondere von Liquor, ermöglichen und durch die T2-

Sequenzen tendenziell eher mehr Liquor als die tatsächlich vorhandene Menge segmentiert wird und Gehirngewebe diesem Kompartiment zugeordnet wird. Dies lässt sich einerseits mit den besseren Eigenschaften zur Darstellung von Liquor sowie der höheren Auflösung der Truefisp-Sequenz vereinbaren und ist andererseits mit der größeren Schichtdicke und Störanfälligkeit der T2-Sequenzen zu erklären. Auf dieser Grundlage wäre für nachfolgende Untersuchungen zum Krankheitsbild des Hydrozephalus oder auch anderen Störungen, die die Liquorzirkulation beeinflussen, egal ob zur Diagnostik, zur Verlaufskontrolle oder sonstigen therapeutischen Zwecken, wünschenswert, fast ausschließlich auf Truefisp- oder ähnlich hochauflösende Sequenzen zurückzugreifen. Weiterhin sollten diese Ergebnisse durch mehrere und eventuell auch größer angelegte Studien validiert werden.

4.3 Korrelationsanalyse - Volumina einer axialen Ebene als relativer Marker für die Gesamtvolumina von Gehirn und Liquor

Nach wie vor benötigen Patienten mit kongenitalem Hydrozephalus im Rahmen ihrer Erkrankung viele MRT-Untersuchungen zur Bewertung des Krankheitsverlaufs, insbesondere hinsichtlich eventuell nötiger Interventionen. Zwar hat die MRT keine Strahlenbelastung und wird gerade deswegen der CT auch bei Verlaufskontrollen vorgezogen, jedoch wird dafür eine deutlich längere Untersuchungszeit benötigt. Da vor allem die jüngeren Kinder nicht ohne weiteres für die komplette Dauer der Untersuchung ruhig liegen bleiben können und die Qualität der MRT-Aufnahmen maßgeblich durch Bewegungsartefakte eingeschränkt wird, ist bei Kindern fast immer eine Sedierung während der Untersuchung notwendig (O'Neill et al. 2013). Dies birgt bei vielen mit ohnehin schon sehr komplexen Grunderkrankungen das Risiko weiterer Komplikationen und bedarf zusätzlich eines sehr großen Arbeits- und Personalaufwands. Ebenfalls ein Problem stellen die Klappen der Shuntsysteme dar, die durch ihre magnetischen Eigenschaften in Abhängigkeit des jeweiligen Modells, mehr oder weniger starke Bildartefakte erzeugen (Toma et al. 2010).

Durch die dargestellten Probleme ergab sich die Fragestellung, wie beide Störfaktoren einer guten Bildqualität möglichst zu minimieren sind, beziehungsweise deren Einfluss zu verringern. Hierfür wurde zunächst eine axiale Ebene auf Höhe der Foramina Monroi für jeden Truefisp-Datensatz manuell bestimmt und zugehörig das lokale Liquor- und intrakranielle Volumen mit dementsprechendem Anteil von Liquor am intrakraniellen Volumen segmentiert und berechnet. Anschließend folgten die Gegenüberstellungen der Liquor-, intrakraniellen Volumina und den resultierenden Liquoranteilen zwischen der lokal festgelegten axialen Ebene und dem gesamten Datensatz mittels Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson. Dahinter stand die Überlegung, dass der Anteil der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels zur ausreichenden Darstellung der Ausprägung der Liquormenge abgebildet wird, in Anlehnung an häufig verwendete radiologische Kriterien, beispielsweise der Erweiterung der ventrikulären Seitenhörner zur Diagnosestellung des Hydrozephalus (Kartal und Algin 2014). Andererseits wurde berücksichtigt, dass Shuntartefakte auf dieser festgelegten Höhe geringeren Einfluss haben und speziell beim Anteil von Liquor am intrakraniellen Volumen beide Segmente gleichermaßen beeinflussen und durch das Verhältnis hieraus entsprechend aufgehoben werden. Weiter können möglichst kurze Untersuchungszeiten zur Erstellung speziell dieser Ebene, ähnlich in Kurzsequenz-MRT-Untersuchungen, eine Störung durch Bewegungsartefakte vermindern sowie eine eventuelle Sedierung verhindern (O'Neill et al. 2013). Somit könnte bei positiver Korrelation zwischen der lokalen und der gesamten Segmentierung die axiale Bestimmung genannter Volumina als relativer Marker in der Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Kindern mit Hydrozephalus herangezogen werden.

Die Ergebnisse bei der Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson zeigten hier sowohl für die Korrelation der Liquorvolumina mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,889$ als auch für die Korrelation der intrakraniellen Volumina mit einem $r=0,909$ und der jeweils zugehörigen Anteile von Liquor am intrakraniellen Volumen mit einem $r=0,864$ eine stark positive Korrelation zwischen den lokal segmentierten Bereichen der axialen Ebene und dem gesamten Datensatz, die auf dem Niveau von $p=0,01$ zweiseitig signifikant sind. Da diese Untersuchung radi-

ologische Kriterien berücksichtigt, die nach wie vor zur Diagnostik des Hydrozephalus verwendet werden, aber auch entsprechend logisch nachvollziehbaren Zusammenhängen bezüglich dieses Krankheitsbildes folgt, erscheinen die Ergebnisse durchaus sinnvoll und bestärken die Hypothese, dass sich die zuvor festgelegte axiale Ebene gut als relativer Marker in diesem Kontext eignet.

In einer Studie von Virhammar zur Untersuchung von Patienten mit potentiell Normaldruckhydrozephalus wurden ebenfalls anhand MRT-Aufnahmen automatisiert die Volumina der intrakraniellen Kompartimente (GM, WM, CSF, ICV) bestimmt und der Anteil des Hirnvolumens am gesamten intrakraniellen Volumen berechnet ($\text{brain parenchymal fraction} = (\text{ICV} - \text{CSF}) / \text{ICV}$), um den Einfluss von Artefakten durch Shunts gleichermaßen aufzuheben. Die Volumetrie der Kompartimente erfolgte einmal vor und zu mehreren Zeitpunkten nach einer Liquorpunktion mit konsekutiver Drainage von 40ml, um so neben einer qualitativen auch eine quantitative Aussage über die durchgeführte Methodik treffen zu können. Zwar entspricht das Patientenkollektiv nicht dem gleichen dieser Arbeit und auch die verwendete Software zur Segmentierung ist eine andere, jedoch bestätigt die Herangehensweise unter Verwendung eines intrakraniellen Anteils zur Verminderung des Einflusses von Shuntartefakten die hier beschriebene Methodik mit der Darstellung des Liquoranteils am ICV (Virhammar et al. 2016). Eine Korrelationsanalyse wie in dieser Arbeit, die den Zusammenhang zwischen einer vorher definierten axialen Ebene und dem gesamten Datensatz hinsichtlich Patienten mit frühkindlichem Hydrozephalus untersucht, wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben. Jedoch konnte in einer Studie zur Untersuchung von Patienten mit kongenitalem Hydrozephalus eine positive Korrelation zwischen linearen Indizes, die als radiologisch anerkannte Kriterien zur Diagnostik des Hydrozephalus angewandt werden, und Ventrikelgröße sowie zugehöriger Verhältnisse in Bezug auf das Hirnvolumen gezeigt werden. Dafür wurden an hochaufgelösten MRT-Aufnahmen Indizes der Ventrikelgröße, wie beispielsweise der Evans' Index oder die „fronto-occipital horn ratio“ (FOHR) bestimmt und, nachdem ICV und Ventrikelvolumen (Seitenventrikel, dritter und vierter Ventrikel) semiautomatisch segmentiert worden waren, miteinander korreliert. Der stärkste Zusammenhang zeigte sich zwischen FOHR und dem aktuellen Ventrikelvolumen (Ragan et al.

2015). Auch wenn die dargelegte Studie nicht genau die gleichen Korrelationen untersucht hat wie in dieser Arbeit, werden die Ergebnisse hier dennoch bekräftigt und widergespiegelt, zumal die Indizes der Ventrikelgröße ebenfalls in einer axialen Ebene bestimmt worden sind und der Zusammenhang zwischen dort bestimmtem Ventrikelvolumen mit Anteil am ICV und in dieser Arbeit segmentiertem CSF mit Anteil am ICV sehr gut nachzuvollziehen ist. Weiter entspricht das Patientenkollektiv größtenteils dem hier untersuchten, vor allem in Bezug auf die Altersgruppe.

Durch die verschiedenen Entitäten des Hydrozephalus muss jedoch berücksichtigt werden, dass es bei Verwendung der hier beschriebenen axialen Ebene in Fällen, bei denen eine übermäßige Liquormenge aufgrund einer asymmetrischen Gehirnkongfiguration außerhalb dieser Ebene nicht erfasst wird, zu Fehlabschätzungen kommen kann. Daher spielt die klinische Erscheinung des Patienten und dessen Vorbildgebung stets eine große Rolle und es sollte möglichst einmal eine vollständige MRT-Bildgebung des Kopfes erfolgen. Außerdem ist die manuelle Bestimmung der axialen Ebene für jeden Patienten zeitaufwendig und zur Etablierung im klinischen Alltag müsste dies soweit verbessert werden, dass anhand eines vorab festgelegten Algorithmus, die Ebene vollständig automatisiert bestimmt werden kann.

Insgesamt stellt sich die hier untersuchte Methodik als sinnvolle Verbesserung für den klinischen Alltag dar. Die Verringerung der Untersuchungszeiten und damit verbundener Sedierungen der Patienten trägt einerseits zum Wohl der Patienten bei, andererseits durch verringerten Arbeits- und Personalaufwand auch zu einer verbesserten Krankenhausökonomie. Durch die potentiell zu vernachlässigenden Bildartefakte können MRT-Aufnahmen besser für den klinischen Kontext verwendet werden. Unter Berücksichtigung möglicher Fehlerquellen und mit der Aussicht die Software für den Einsatz im klinischen Alltag noch etwas anzupassen, eignet sich die dargestellte Methodik, insbesondere wenn die Erstdiagnose des Krankheitsbildes Hydrozephalus bereits gestellt worden ist, hervorragend zur Verlaufskontrolle und liefert mutmaßlich verlässliche Ergebnisse im

Sinne einer weniger rechenaufwändigen Abschätzung des gesamten Gehirn- und Liquorvolumens.

Somit kann diese Segmentierung in Zusammenschau aller Überlegungen und Untersuchungen eine deutliche Erleichterung im klinischen Alltag werden. Für eine klinische Etablierung wären darüber hinaus zwei Dinge wünschenswert:

1) diese Untersuchung an größeren Fallzahlen durchzuführen und zu bestätigen und

2) zur weiteren Vereinfachung die hier angewendete Methode der Volumenbestimmung in einer Ebene (die die Schichtdicke der Ebene einberechnet) durch eine 2-dimensionale planimetrische Bestimmung der Gehirn- und Liquorfläche zu ersetzen und die Korrelationen dieser Flächenbestimmung zu den Gesamtvolumina zu bestimmen. Diese müssten den hervorragenden Ergebnissen der Einschichten-Volumina entsprechen, hätten aber den Vorteil, dass Flächenbestimmungen auch einfach anhand von 2-dimensionalen Fotografien erfolgen können. Eine valide planimetrische Methode würde die Möglichkeit der Entwicklung einer plattformunabhängigen sogenannten App zur Anwendung mit Smartphones eröffnen.

4.4 Verlauf in Abhängigkeit der Intervention

Sobald die klinische Symptomatik eines mutmaßlichen Hydrozephalus signifikant ist und das bildmorphologische Korrelat dies ausreichend erklärt, wird die Indikation zur operativen Intervention gestellt. Es gibt hauptsächlich zwei etablierte Methoden, welche zur langfristigen chirurgischen Versorgung des Hydrozephalus durchgeführt werden, die Anlage eines ventrikulo-peritonealen (VP-) Shuntsystems und die endoskopische Drittventrikulostomie (ETV) (Limbrick et al. 2014). Wegen der potentiell schwerwiegenden Komplikationen, kommt die Anlage eines ventrikulo-atrialen Shunt (VA-Shunt) nur in seltenen Fällen, beispielsweise einer Bauchfellentzündung, infrage (Vertinsky und Barnes 2007). Der VP-Shunt stellt über einen Zugang zum Liquorsystem von außen, meist zu einem der beiden

Seitenventrikel, eine subkutan verlaufende Schlauchverbindung zum Peritoneum her und versucht so, eine kontinuierliche Ableitung des überschüssigen Liquors sicherzustellen. Grundsätzlich kann ein VP-Shunt bei jeder Genese eines Hydrozephalus eingesetzt werden, häufige Komplikationen sind Dislokation, Diskonnektion und Obstruktion des Katheters, aber auch Infektionen, die immer eine Revision des Systems erfordern (Bakhsh 2011). Bei der ETV hingegen wird meist durch den rechten Seitenventrikel kommend, endoskopisch der Boden des dritten Ventrikels dargestellt und unter Sicht sorgfältig fenestriert, sodass hier die Liquorableitung aus den Ventrikeln nach innen in die basalen Zisternen erfolgen kann. Zu den Komplikationen zählen Hirnblutungen, die sich meist in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang zeigen, und wenn sie auftreten, besonders schwerwiegend sind (Cinalli et al. 2005). Die ETV, die eine Flussbehinderung im Bereich des Aquädukt und des vierten Ventrikels beziehungsweise dem Ausfluss aus dem vierten Ventrikel therapieren kann, kommt somit vorwiegend bei einer obstruktiven Genese zum Einsatz (Hellwig et al. 2005).

Nach erfolgter Intervention werden regelmäßig Verlaufskontrollen durchgeführt und die Patienten in einem festgelegten zeitlichen Abstand zum Eingriff nach ihrem klinischen Zustand evaluiert. Bei Beschwerdefreiheit aber auch bei neu aufgetretenen Symptomen und Zeichen eines Hydrozephalus, insbesondere neurologischen Beeinträchtigungen, erfolgt eine erneute zerebrale Bildgebung meist in Form einer MRT. Anhand der Ventrikelweite als ein qualitatives radiologisches Kriterium im Vergleich zu Voraufnahmen wird die MRT bewertet, allerdings kann sich die Indikationsstellung zur erneuten Intervention bei nicht eindeutig zuordnbaren klinischen Veränderungen und keiner offensichtlichen Vermehrung der Liquormenge schwierig gestalten. Zudem sind diese, vor allem neuroradiologischen Bewertungen, von der individuellen Expertise und Erfahrung des jeweiligen Untersuchers abhängig. Daher wurden in dieser Studie, in Abhängigkeit der jeweiligen Intervention, die Liquorvolumina im Krankheitsverlauf der Patienten mittels automatisierter Volumetrie untersucht, um einerseits eine quantitative Aussage über den Erfolg des Eingriffs zu treffen, andererseits auch um potentiell die Indikationsstellungen anhand zukünftiger absoluter Veränderungen zu erleichtern. Dies wurde neben der absoluten Liquormenge auch für das Verhältnis

CSF/ICV untersucht, um herauszufinden, welcher Parameter die größere Aussagekraft besitzt (Grimm et al. 2019). In Anlehnung des Zusammenhangs zwischen einer festgelegten axialen Ebene auf Höhe der Foramina Monroi und dem gesamten Datensatz wurden analog CSF, ICV und CSF/ICV der axialen Ebene segmentiert, hinsichtlich ihres Verlaufs bewertet und mit den jeweils zugehörigen Volumina des vollständigen Datensatzes korreliert.

4.4.1 Verlauf nach ETV

Die Ergebnisse der Segmentierung des gesamten Datensatz zeigten eine zweiseitig signifikante Abnahme sowohl bei der absoluten Menge an CSF mit einem p-Wert von 0,019 als auch beim Anteil CSF/ICV mit einem p-Wert von 0,012 (Grimm et al. 2019). Die ICV-Menge als Maß des natürlichen Schädel- und Gehirnwachstums nahm hingegen einseitig signifikant zu mit einem p-Wert von 0,029. In Zusammenhang mit dem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von ungefähr 2,3 Jahren spricht dies für einen möglichen langfristigen Erfolg der ETV und untermauert die Überlegung zur quantitativen statt einer bildgestützten qualitativen Evaluation des durchgeführten Eingriffs. Außerdem konnte bei der Segmentierung innerhalb der axialen Ebene für den Liquor eine Tendenz zur Reduktion und für den Anteil CSF/ICV sogar eine zweiseitig signifikante Abnahme mit einem p-Wert von 0,016 nach der Intervention gezeigt werden, während sich eine zweiseitig signifikante Zunahme des durchschnittlichen intrakraniellen Volumens mit einem p-Wert von 0,024, erneut als Ausdruck eines Gehirn- und Schädelwachstums, herausstellte. Dadurch dass die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson zwischen der axialen Ebene und dem vollständigen Datensatz der jeweiligen Werte von CSF, ICV und CSF/ICV zum frühen und zum späten Untersuchungszeitpunkt immer stark positive Korrelationen zeigte, mit Werten von $r=0,747$ bis $r=0,946$ (auf einem Niveau von 0,01 zweiseitig signifikant), ist davon auszugehen, dass Aussagen über die Verläufe anhand der axialen Ebene als Referenz in diesem Kontext als durchaus sinnvoll zu werten sind.

Eine Verlaufskontrolle und Bewertung des Interventionserfolgs, wie es in dieser Arbeit mit automatisierter Segmentierung und Volumetrie durchgeführt wurde, ist

in der bisherigen Literatur so nicht beschrieben. Generell erfolgen nach Durchführung einer ETV klinische Verlaufskontrollen in zeitlich immer größer werdenden Intervallen, je länger diese zurückliegt. Die Indikation zu einer zerebralen Bildgebung wird vor allem in Abhängigkeit des klinischen Zustandes oder eventueller Beeinträchtigungen des Patienten gestellt, jedoch ist die genaue Modalität, ob CT oder MRT und zugehörige Sequenz, nicht standardmäßig festgelegt. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass sich für den initialen Erfolg einer ETV in den ersten Tagen nach Operation die kontinuierliche Messung des intrakraniellen Drucks (ICP) mit einem Ventrikelkatheter eignet, da sie eine physikalische Bestimmung des intrakraniellen Druckes und somit in der unmittelbaren postoperativen Phase verlässliche Aussagen in Bezug auf eine Normalisierung des intrakraniellen Druckes liefert. Zusätzlich ist unter der Einlage eines Ventrikelkatheters eine intermittierende Drainage von überschüssigem Liquor möglich, was eine gleichzeitige Behandlungsmöglichkeit darstellt (Bellotti et al. 2001, Cinalli et al. 2006, Elgamal 2010). Bezüglich Langzeit Follow-UP MRT-Untersuchungen nach einer ETV, ähnlich der hier untersuchten Daten, sind in der medizinischen Literatur vor allem qualitative Veränderungen in den MRT-Aufnahmen beschrieben. Hierbei wird besonders die Durchgängigkeit des Stomas am Boden sowie die zugehörige Weite des dritten Ventrikels, aber auch der Liquorfluss bewertet (Faggin et al. 2011, Algin et al. 2015). Algin et al. untersuchten verschiedene MRT-Sequenzen zur Evaluation bestmöglicher Aussagekraft der beschriebenen qualitativen Kriterien und konnten zeigen, dass sich hierfür die 3D-SPACE Sequenz mit der geringsten Fehleranfälligkeit am besten eignet. Faggin et al. untersuchten das Langzeitversagen nach einer ETV mit Phasenkontrast-MRTs anhand der dargestellten Kriterien und berücksichtigten hierbei auch die jeweils zugrundeliegende Entität und Genese des Hydrozephalus. Dabei stellte sich heraus, dass gerade Patienten mit einer Dandy-Walker-Malformation oder mit postinfektiösem Hydrozephalus eine Langzeit-Follow-UP Untersuchung erhalten sollten, da hier die Gefahr eines langsamen Verschlusses der Fenestration des dritten Ventrikels besteht. Zwar sind diese Studien aufgrund der unterschiedlichen Methodik nur bedingt mit der Arbeit hier vergleichbar, jedoch wird die Durchführung einer MRT im Langzeitverlauf bestärkt. Durch die geringere

Anfälligkeit für eine neuroradiologische Fehlbewertung und durch die automatisierte, untersucherunabhängige Aussagekraft über die tatsächlich vorhandenen Mengen der verschiedenen intrakraniellen Kompartimente, insbesondere von Liquor, stellt die in dieser Arbeit beschriebene Methode eine absolute Alternative zu bisherigen Untersuchungen in der Langzeitevaluation nach Durchführung einer ETV dar (Grimm et al. 2019).

4.4.2 Verlauf nach VP-Shunt

Auch bei der Auswertung der vollständigen Datensätze von Patienten, die mit einem VP-Shunt versorgt worden waren, konnte im Vergleich mit der vorherigen MRT-Untersuchung eine zweiseitig signifikante Abnahme der Menge an CSF mit einem p-Wert von 0,0004 und des Anteils CSF/ICV mit einem p-Wert von 0,0001 gezeigt werden, die ICV-Menge nahm im Gegensatz dazu mit einseitiger Signifikanz und einem p-Wert von 0,037 zu (Grimm et al. 2019). Unter Berücksichtigung des mittleren Beobachtungszeitraums von ungefähr 3,6 Jahren ist dies als langfristiger Erfolg der Versorgung mit einem VP-Shunt zu bewerten. Zudem ergab die Bewertung der axialen Ebene mittels t-Test hinsichtlich des Verlaufs der Menge an CSF mit einem p-Wert von 0,007 und des Verlaufs des Anteils CSF/ICV mit einem p-Wert von 0,001 eine zweiseitig signifikante Abnahme zur Ausgangsuntersuchung, für den ICV-Verlauf war jedoch nur die Tendenz zur Zunahme nach Intervention zu erkennen, ohne dass dies statistisch belegt werden konnte. Die Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen der axialen Ebene und dem gesamten Datensatz zeigte eine stark positive Korrelation jeweils zwischen den CSF- und ICV-Werten sowie dem Anteil CSF/ICV zum frühen und späteren Untersuchungszeitpunkt mit Werten von $r=0,892$ bis $r=0,949$ (auf einem Niveau von 0,01 zweiseitig signifikant), weswegen die Werte für CSF, ICV und CSF/ICV der axialen Ebene als Referenz zur Beurteilung des Verlaufs bei Behandlung mit einem VP-Shunt geeignet sind.

Die Nachsorge der Patienten, die mit einem VP-Shuntsystem versorgt worden sind, stellt eine besondere Herausforderung dar. Neben bereits erwähnten Kom-

pplikationen kann es auch zu einer Über- oder Unterdrainage des Systems kommen, weswegen neben der klinischen Evaluation, die Bewertung des aktuell angelegten Ventildrucks in Zusammenschau mit den MRT-Aufnahmen und der dort ersichtlichen Weite der Ventrikel eine große Rolle spielt. In einer Studie zu Kontrolluntersuchungen von Kindern mit VP-Shunt konnte gezeigt werden, dass mit einer T2-gewichteten Kurzsequenz-MRT (fsMRI, fast-sequence MRI) ohne die Notwendigkeit einer Sedierung eine hohe Bildqualität erzielt werden konnte und dies somit der CT ohne eine Strahlenbelastung in den meisten Belangen überlegen ist. Zur Bewertung wurden hierzu lediglich qualitative Marker wie Ventrikelweite, -konfiguration und das Vorhandensein von Bewegungsartefakten herangezogen (Patel et al. 2014). Sowohl das untersuchte Patientenkollektiv als auch die Gewichtung der MRT-Sequenzen ähneln den hier verwendeten Patienten und Daten sehr. Zusätzlich wird die Überlegung der Kurzaufnahme lediglich einer axialen Ebene zur Reduktion oder gar zum Verzicht einer notwendigen Sedierung bestärkt. Da in dieser Studie von Patel et al. jedoch nur qualitative Aussagen getroffen werden, bietet die hier verwendete Methodik eine zusätzliche Aussagekraft zum Erfolg der Intervention, lässt eine genauere Aussage zum Verlauf zu und ist diesbezüglich einer rein qualitativen Evaluation überlegen.

Ohne speziell auf die jeweils durchgeführte Intervention einzugehen, muss jedoch berücksichtigt werden, dass sich im Säuglings- und Kleinkindesalter die Menge des Liquors, des intrakraniellen Volumens sowie der daraus resultierende Anteil CSF/ICV aufgrund der natürlichen Gehirnentwicklung ändert und die erhaltenen Segmentierungen dementsprechend einzuordnen sind (Rochette et al. 2016). Da die Ergebnisse interventionsübergreifend eine Reduktion von CSF sowie des Anteils CSF/ICV bei gleichzeitiger Zunahme von ICV (Wachstum) zeigten, beweist dies, dass die Quotientenbildung den Wachstumsfaktor berücksichtigt. Eine Abnahme des Quotienten bei Zunahme des ICV belegt eine Zunahme des Gehirnvolumens, was für die kognitive, motorische und sprachliche Entwicklung eine große Rolle spielt (Grimm et al. 2019). Bei Vorkommen von Bildartefakten, die im Verlauf vor allem zu einem Untersuchungszeitpunkt auftreten, ist

die Aussagekraft zu den absoluten CSF- und ICV-Volumina eingeschränkt, allerdings können dann die relativen Anteile von CSF/ICV als Entscheidungshilfe herangezogen werden, da hiervon entsprechend CSF und ICV affiziert sind und folglich der Anteil daraus in deutlich geringerem Ausmaß beeinträchtigt wird.

Nach wie vor spielt die klinische Symptomatik des Patienten immer noch eine wichtige Rolle und muss in jedem Zusammenhang zur Bewertung einer MRT-Aufnahme herangezogen werden. Insgesamt konnte hier unter Berücksichtigung des jeweiligen Kontexts eine verlässliche Methodik zur Verlaufsbeurteilung nach Anlage eines VP-Shunt oder einer ETV dargestellt werden und zudem bei beiden Interventionsarten in der untersuchten Patientengruppe ein langfristiger Behandlungserfolg nachgewiesen werden (Grimm et al. 2019). Prospektiv könnten hierdurch schnellere Indikationsstellungen ermöglicht werden, indem bestimmte Grenzwerte etabliert werden, oder auch Aussagen getroffen werden, für welche Entität sich ein bestimmter Eingriff am ehesten eignet. Daher wäre es zukünftig wünschenswert größere Patientenkollektive heranzuziehen und dementsprechend zu untersuchen.

4.5 Effektivität der Interventionen - ETV vs. VP-Shunt - Vergleich

Sowohl die ETV als auch der VP-Shunt sind als langfristig erfolgreiche Interventionsarten zur Behandlung eines Hydrozephalus im Kindesalter geeignet, wie auch im vorangehenden Kapitel gezeigt werden konnte. Bisher werden beide Eingriffsformen als Alternativen zur Versorgung eingesetzt, wobei die ETV fast ausschließlich bei einer obstruktiven Genese des Hydrozephalus (im Sinne einer Liquorflussbehinderung zwischen drittem Ventrikel und Zisterne magna bzw. basalen Zisternen) durchgeführt wird, ohne dies bezüglich der zugrundeliegenden Entität der Obstruktion genauer zu spezifizieren (Hellwig et al. 2005). Oft werden beide Arten der chirurgischen Therapie des Hydrozephalus hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils unterschieden. Während diese bei der ETV sehr selten und dann beim oder kurzzeitig nach dem Eingriff auftreten und teilweise durch Verletzung von Gefäßen lebensbedrohlich werden können, zeigen sich bei einem

VP-Shunt meist längerfristig Risiken wie Infektionen oder mechanische Defekte des Systems. So sind für beide Versorgungsformen Revisionen notwendig, mit der Mehrzahl bei einem VP-Shunt, da hierbei dauerhaft ein Fremdkörper implantiert wird (de Ribaupierre et al. 2007).

In dieser Arbeit wurde versucht abzuschätzen, welche Interventionsart die größere Effektivität anhand von der Rückbildung des Liquorvolumens gegenüber der anderen besitzt. Dafür wurden die nach Behandlungsart getrennten Patientengruppen einander gegenübergestellt und hinsichtlich der durchschnittlich größeren Reduktion des Liquorvolumens beziehungsweise des Anteils von Liquor am intrakraniellen Volumen untersucht (Grimm et al. 2019). Um eine bessere Vergleichbarkeit und Aussagekraft zu ermöglichen, wurde neben der absoluten CSF-Abnahme zusätzlich die relative Abnahme zum Ausgangswert herangezogen $((CSF2-CSF1)/CSF1)$, ebenso die absolute Abnahme des Anteils CSF/ICV und die relative Abnahme $((CSF2/ICV2-CSF1/ICV1)/(CSF1/ICV1))$. Diese Verläufe wurden einerseits für den gesamten Beobachtungszeitraum als auch normiert auf die Abnahme pro Monat für jeden Patienten untersucht und dargestellt. Dies soll dazu beitragen, eine Effektivitätsabschätzung der Verfahren zu erleichtern.

Der Vergleich der beiden Patientenkollektive mittels t-Test zeigte für den gesamten Beobachtungszeitraum eine stärkere durchschnittliche absolute und relative Abnahme des CSF-Volumens von der ersten zur zweiten MRT-Untersuchung bei der Gruppe, die mit einem VP-Shunt versorgt worden war. Mit einem p von 0,032 für die absolute und einem p von 0,026 für die relative CSF-Reduktion war dies jeweils einseitig signifikant (Grimm et al. 2019). Für die absolute und relative Abnahme des Anteils CSF/ICV konnte lediglich die Tendenz zur größeren Abnahme durch eine Versorgung mit einem VP-Shunt gezeigt werden. Auch in der monatlichen Abnahme von CSF und des Anteils CSF/ICV, jeweils absolut und relativ, konnte nur eine Tendenz zur größeren Abnahme bei der VP-Shunt Gruppe gezeigt werden. Bei zuverlässiger Segmentierung und Bestimmung der intrakraniellen Volumina in dieser Arbeit, sowie der kontinuierlichen Ableitung des Liquors in die Bauchhöhle und besseren externen Steuerbarkeit durch den VP-Shunt im

Gegensatz zur potentiell nicht beeinflussbaren Flussrate über eine ETV, erscheinen die Ergebnisse in diesem Zusammenhang plausibel.

In einer prospektiven Studie zur Untersuchung des Behandlungserfolgs einer ETV gegenüber einem VP-Shunt bei Kindern mit triventrikulärem Hydrozephalus konnte für beide Therapiestrategien eine hohe Erfolgsrate gezeigt werden, mit der größeren nach Anlage eines VP-Shunts. Dabei wurde ein Behandlungsversagen definiert als Notwendigkeit einer Revision des jeweiligen Verfahrens oder gar des Regimewechsels auf die entsprechend andere Therapieform. Anschließend wurde nach verschiedenen Beobachtungszeiträumen der prozentuale Therapieerfolg einander gegenübergestellt (Kulkarni et al. 2016). Im Vergleich dazu wurden in der Studie hier auch Kinder mit kommunizierendem Hydrozephalus eingeschlossen, sonst ähneln die Patientenkollektive einander sehr. Hinsichtlich der Methodik zur Bewertung der Effektivität unterscheidet sich die hier angewandte zwar von der Auswertung durch Kulkarni et al., allerdings kann unter Berücksichtigung, dass hier bei der Gruppe mit VP-Shunt der Beobachtungszeitraum länger und die durchschnittliche Abnahme des Liquors größer gewesen ist, die Studie gut zum Vergleich herangezogen werden und bestätigt so die hier erhaltenen Ergebnisse zusätzlich.

Für die Interpretation der Ergebnisse ist anzumerken, dass die Patientengruppe mit einer ETV-Behandlung kleiner ist, was man jedoch darauf zurückführen kann, dass die ETV insgesamt auch seltener zum Einsatz kommt als die Anlage eines VP-Shunts. Weiter ist der durchschnittliche Beobachtungszeitraum der Patienten mit VP-Shunt länger, jedoch konnte bei diesen auch die Tendenz zur durchschnittlich größeren monatlichen Abnahme gezeigt werden (Grimm et al. 2019). Zudem kann dies als längerfristiger Behandlungserfolg der Intervention mit VP-Shunt interpretiert werden.

Auch wenn beide Gruppen sich hier hinsichtlich Behandlungszeitraum und Fallzahl unterscheiden, konnte trotzdem eine deutliche Tendenz zur größeren und längerfristigen Effektivität, absolut und relativ, durch eine Versorgung mit einem VP-Shunt nachgewiesen werden. Zukünftig wäre es einerseits wünschenswert,

diese Versorgungsmöglichkeiten an größeren Patientenkollektiven zu untersuchen und zu verifizieren, andererseits dies möglichst, nach den jeweiligen Entitäten des Hydrozephalus getrennt, einander gegenüberzustellen, um eventuell Indikationsstellungen diesbezüglich zu erleichtern und sicherer zu machen.

4.6 Einordnung der computerisierten Volumetrie in die MRT Diagnostik bei Kindern mit Hydrozephalus und Schlussfolgerungen

Das Krankheitsbild des Hydrozephalus weist immer noch viele Fragestellungen auf. Neben den erst kürzlich gewonnen Erkenntnissen zu den Entstehungstheorien, stehen gerade die verschiedenen Behandlungs- und Versorgungsmöglichkeiten sowie deren Langzeitprognosen im Vordergrund gegenwärtiger Forschungsarbeiten (Kulkarni et al. 2016). Das zentrale diagnostische Instrument zur Evaluation dieser Fragestellungen stellt die Magnetresonanztomographie dar, deren Vielseitigkeit durch die Entwicklung von zuletzt immer mehr anwendungsspezifischeren Sequenzen zur Verbesserung vieler klinischer Problemstellungen beitragen konnte. So kann die quantitative Bestimmung der intrakraniellen Kompartimente anhand MRT-Aufnahmen zur Vermehrung des medizinischen Kenntnisstandes beitragen.

Diese Arbeit konnte zeigen, dass die automatisierte Segmentierung von zerebralen MRT-Aufnahmen verlässliche Ergebnisse liefert und quantitative Aussagen zur Bewertung des Krankheitsverlaufs bei Kindern mit frühkindlichem Hydrozephalus zulässt. Damit ist, neben der untersucherunabhängigen Einordnung des Krankheitsausmaßes im klinischen Kontext mit den Symptomen des Patienten, erstmals eine objektive zahlenbasierte und präzise Vergleichbarkeit zu Voruntersuchungen und zu anderen Patienten gegeben.

Zudem wurde der Verlauf der chirurgischen Versorgung mit einer ETV oder einem VP-Shunt quantitativ evaluiert und es konnte für beide Verfahren eine langfristige Reduktion der Liquormenge nachgewiesen werden, was für deren therapeutischen Erfolg spricht (Grimm et al. 2019).

Außerdem konnte durch die starke Korrelation zwischen einer einzelnen definierten axialen Bildebene auf Höhe der Foramina Monroi und dem vollständigen zugehörigen MRT-Datensatz bezüglich der CSF-Menge und dem Verhältnis CSF/ICV gezeigt werden, dass diese Ebene zur Einschätzung des Ausmaßes des Hydrozephalus aber auch in der Verlaufsbeurteilung nach chirurgischer Intervention als Referenzebene geeignet ist.

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die erhaltenen Ergebnisse vor allem im Kontext der hochaufgelösten Truefisp-Sequenzen zu betrachten sind. Die ebenfalls durchgeführte Vergleichsstudie zu Standard T2-Aufnahmen zeigte, dass diese wesentlich ungenauere Ergebnisse lieferten.

Weiterhin war für die Bearbeitung der MRT-Aufnahmen zuerst eine Konvertierung vom DICOM- in das NIFTI-Format notwendig und die axiale Ebene am Dach des dritten Ventrikels auf Höhe der Foramina Monroi musste für jeden Datensatz manuell bestimmt werden, sodass für die Etablierung im klinischen Alltag noch weitere Schritte nötig sind.

Zusammenfassend können die Ergebnisse dieser Arbeit zukünftig die objektive Bewertung des Krankheitsbildes im klinischen Verlauf anhand der Bildgebung quantitativ ermöglichen, was bislang nicht in der Routine existiert. Darüber hinaus können durch die Evaluation dieser Methodik an größeren Patientenkollektiven, Fragen zum Einsatz der chirurgischen Verfahren hinsichtlich der Genese des Hydrozephalus weiter spezifiziert werden. Insbesondere die untersuchte axiale Ebene als Referenz kann zum einen durch einen möglichen Verzicht auf eine Sedierung zur Reduktion des Gesundheitsrisikos führen und zum anderen durch Verminderung von Bewegungsartefakten zu einer höheren Bildqualität beitragen.

5 Zusammenfassung

Der (früh-)kindliche Hydrozephalus stellt ein für die Entwicklung des Kindes sehr relevantes Krankheitsbild dar, dessen pathophysiologisches Verständnis sich im zeitlichen Wandel ständig änderte und für das mit der Hydrodynamischen und der „bulk flow“ - Theorie bis heute lediglich zwei Theorien zur Entstehung existieren. Neben der klinischen Symptomatik ist die pathologische Vermehrung des Liquorvolumens das charakteristische Erkrankungsmerkmal. Zum diagnostischen Nachweis bei Kindern hat sich dabei gerade die MRT aufgrund ihrer hohen Auflösung und der nicht vorhandenen Strahlenbelastung durchgesetzt. In dessen Bewertung sind bisher vor allem qualitative Parameter, wie die Ventrikelweite oder wenige quantifizierbare lineare Indizes, vergleichsweise der Evans' Index oder die FOHR, etabliert. Diese sind in der Regel stark abhängig vom jeweiligen Untersucher und der verwendeten Bildebene und benötigen zum Vergleich häufig weitere Aufnahmen.

Deswegen war in dieser Arbeit die Zielvorgabe, eine Methodik zu etablieren, die automatisiert und untersucherunabhängig die quantitative Bewertung von MRT-Aufnahmen im klinischen Alltag ermöglicht und so auch zur besseren Beurteilung des klinischen Krankheitsverlaufs, insbesondere nach der Therapie mit einer ETV oder einem VP-Shunt, beiträgt. Zudem wurde untersucht, wie gut eine zuvor festgelegte axiale Ebene, die besonders zur Repräsentation der Liquormenge im Verhältnis zum intrakraniellen Volumen geeignet ist, mit dem vollständigen Datensatz korreliert, um anhand dieser Aussagen zur Bewertung des Krankheitsbilds treffen zu können.

In dieser Arbeit wurden insgesamt 142 MRT-Aufnahmen von 68 Kindern mit der Diagnose Hydrozephalus untersucht und retrospektiv ausgewertet. Hierfür wurde jeder MRT-Datensatz mit der Software FSL in die verschiedenen intrakraniellen Kompartimente CSF, ICV und CSF/ICV segmentiert und anschließend Voxel-basiert das jeweils zugehörige Volumen in Millilitern berechnet.

Die durchgeführte Studie belegt, dass eine vollständig automatisierte, verlässliche Segmentierung und Volumetrie der intrakraniellen Kompartimente anhand

MRT-Aufnahmen möglich ist, für deren Anwendung die als gut Liquor darstellende Truefisp-Sequenz gegenüber der herkömmlichen T2-Sequenz überlegen war.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Parenchymklassen einer zuvor axial festgelegten Ebene stark mit den Klassen des gesamten MRT-Datensatzes korrelieren.

Für beide chirurgischen Interventionsmöglichkeiten des Hydrozephalus konnte, sowohl anhand der axialen Ebene als auch für den vollständig segmentierten Datensatz, ein langfristiger Therapieerfolg nachgewiesen werden, wobei sich eine Tendenz zur größeren Effektivität nach Anlage eines VP-Shunts gegenüber der ETV zeigte.

Abschließend konnte durch diese Arbeit eine untersucherunabhängige Methodik zur automatisierten Auswertung von MRT-Aufnahmen gezeigt werden, die quantitative Aussagen zur Bewertung des Hydrozephalus bei Kindern liefert und zudem eine bessere Vergleichbarkeit ermöglicht.

Die starke Korrelation zwischen den Gewebeklassen der axialen Ebene und des gesamten Datensatzes könnte zukünftig die Bewertung des Krankheitsbildes mittels MRT ohne Sedierung ermöglichen.

Auch lässt sich schlussfolgern, dass sowohl die ETV als auch der VP-Shunt als chirurgische Verfahren zur langfristig erfolgreichen Behandlung des Hydrozephalus geeignet sind.

Diese Grundlagenarbeit zur automatisierten Volumetrie in der Diagnostik und Verlaufskontrolle des frühkindlichen Hydrozephalus ist ein wichtiger Grundstein für zukünftige Weiterentwicklungen hin zu einer Methodik, beispielsweise mit planimetrischen Verfahren, um eine einfache aber hoch valide quantitative Methode der Bildbeurteilung für multiple Fragestellungen in der Therapieevaluation dieses Krankheitsbildes zur Verfügung zu stellen.

6 Literaturverzeichnis

Algin, O. and Turkbey, B. (2013). "Intrathecal gadolinium-enhanced MR cisternography: a comprehensive review." *AJNR Am J Neuroradiol* 34(1): 14-22.

Algin, O., Ucar, M., Ozmen, E., Borcek, A. O., Ozisik, P., Ocakoglu, G. and Tali, E. T. (2015). "Assessment of third ventriculostomy patency with the 3D-SPACE technique: a preliminary multicenter research study." *J Neurosurg* 122(6): 1347-1355.

Amelot, A. and Asrhaf, A. (2013). "Resolution of the sunset sign." *Pediatr Neurol* 49(5): 383-384.

Aronyk, K. E. (1993). "The history and classification of hydrocephalus." *Neurosurg Clin N Am* 4(4): 599-609.

Aschoff, A., Kremer, P., Hashemi, B. and Kunze, S. (1999). "The scientific history of hydrocephalus and its treatment." *Neurosurg Rev* 22(2-3): 67-93; discussion 94-65.

Bakhsh, A. (2011). "CSF shunt complications in infants--an experience from Pakistan." *Pediatr Neurosurg* 47(2): 93-98.

Bald, M., Biberthaler, P., Blattmann, C., Bosse, H. M., Engelmann, G. and Fitzke, G. (2012). "Hydrocephalus internus". *Kurzlehrbuch Pädiatrie*: 528-529. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

Barkovich, A. J. (2000). "Concepts of myelin and myelination in neuroradiology." *AJNR Am J Neuroradiol* 21(6): 1099-1109.

Bellotti, A., Rapana, A., Iaccarino, C. and Schonauer, M. (2001). "Intracranial pressure monitoring after endoscopic third ventriculostomy: an effective method to manage the 'adaptation period'." *Clin Neurol Neurosurg* 103(4): 223-227.

Beni-Adani, L., Biani, N., Ben-Sirah, L. and Constantini, S. (2006). "The occurrence of obstructive vs absorptive hydrocephalus in newborns and infants: relevance to treatment choices." *Childs Nerv Syst* 22(12): 1543-1563.

Chavhan, G. B., Babyn, P. S., Jankharia, B. G., Cheng, H. L. and Shroff, M. M. (2008). "Steady-state MR imaging sequences: physics, classification, and clinical applications." *Radiographics* 28(4): 1147-1160.

Chazen, J. L., Dyke, J. P., Holt, R. W., Horky, L., Pauplis, R. A., Hesterman, J. Y., Mozley, D. P. and Verma, A. (2017). "Automated segmentation of MR imaging to determine normative central nervous system cerebrospinal fluid volumes in healthy volunteers." *Clin Imaging* 43: 132-135.

Chung, H. W., Chen, C. Y., Zimmerman, R. A., Lee, K. W., Lee, C. C. and Chin, S. C. (2000). "T2-Weighted fast MR imaging with true FISP versus HASTE: comparative efficacy in the evaluation of normal fetal brain maturation." *AJR Am J Roentgenol* 175(5): 1375-1380.

Cinalli, G., Maixner, W. J. and Sainte-Rose, C. (2005). *Pediatric hydrocephalus*. Milano, Springer-Verlag.

Cinalli, G., Spennato, P., Ruggiero, C., Aliberti, F., Zerah, M., Trischitta, V., Cianciulli, E. and Maggi, G. (2006). "Intracranial pressure monitoring and lumbar puncture after endoscopic third ventriculostomy in children." *Neurosurgery* 58(1): 126-136; discussion 126-136.

Dandy, W. and Blackfan, K. (1914). "Internal hydrocephalus. An experimental, clinical and pathological study." *Am J Dis Child* 8: 406–2081.

Dandy, W. E. (1929). "Where is CSF absorbed? ." *JAMA* 92: 2012-2014.

de Ribaupierre, S., Rilliet, B., Vernet, O., Regli, L. and Villemure, J. G. (2007). "Third ventriculostomy vs ventriculoperitoneal shunt in pediatric obstructive hydrocephalus: results from a Swiss series and literature review." *Childs Nerv Syst* 23(5): 527-533.

Di Rocco, C., Di Trapani, G., Pettorossi, V. E. and Caldarelli, M. (1979). "On the pathology of experimental hydrocephalus induced by artificial increase in endoventricular CSF pulse pressure." *Childs Brain* 5(2): 81-95.

Dincer, A. and Ozek, M. M. (2011). "Radiologic evaluation of pediatric hydrocephalus." *Childs Nerv Syst* 27(10): 1543-1562.

Egnor, M., Zheng, L., Rosiello, A., Gutman, F. and Davis, R. (2002). "A model of pulsations in communicating hydrocephalus." *Pediatr Neurosurg* 36(6): 281-303.

el Khamlichi, A. (1998). "African neurosurgery. Part I: Historical outline." *Surg Neurol* 49(2): 222-227.

Elgamal, E. A. (2010). "Continuous monitoring of intracranial pressure after endoscopic third ventriculostomy in the management of CSF shunt failure." *Minim Invasive Neurosurg* 53(2): 49-54.

Ersahin, Y. and Arslan, D. (2008). "Complications of endoscopic third ventriculostomy." *Childs Nerv Syst* 24(8): 943-948.

Faggin, R., Calderone, M., Denaro, L., Meneghini, L. and d'Avella, D. (2011). "Long-term operative failure of endoscopic third ventriculostomy in pediatric patients: the role of cine phase-contrast MR imaging." *Neurosurg Focus* 30(4): E1.

Ganssen, A. (1984). "Physikalische Grundlagen". *Kernspintomographie - Einführung für Ärzte und Medizinstudenten*: 31-84 E. Zeitler. Köln, Deutsche Ärzte Verlag.

Gjerris, F. and Snorrason, E. (1992). "The history of hydrocephalus." *J Hist Neurosci* 1(4): 285-312.

Greitz, D. (2004). "Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy." *Neurosurg Rev* 27(3): 145-165; discussion 166-147.

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

Greitz, D., Franck, A. and Nordell, B. (1993). "On the pulsatile nature of intracranial and spinal CSF-circulation demonstrated by MR imaging." *Acta Radiol* 34(4): 321-328.

Greitz, D. and Hannerz, J. (1996). "A proposed model of cerebrospinal fluid circulation: observations with radionuclide cisternography." *AJNR Am J Neuroradiol* 17(3): 431-438.

Grimm, F., Edl, F., Gugel, I., Kerscher, S. R., Bender, B. and Schuhmann, M. U. (2019). "Automatic volumetry of cerebrospinal fluid and brain volume in severe paediatric hydrocephalus, implementation and clinical course after intervention." *Acta Neurochir (Wien)*: <https://doi.org/10.1007/s00701-019-04143-5>.

Haacke, E. M., Wielopolski, P. A., Tkach, J. A. and Modic, M. T. (1990). "Steady-state free precession imaging in the presence of motion: application for improved visualization of the cerebrospinal fluid." *Radiology* 175(2): 545-552.

Heinen, R., Bouvy, W. H., Mendrik, A. M., Viergever, M. A., Biessels, G. J. and de Bresser, J. (2016). "Robustness of Automated Methods for Brain Volume Measurements across Different MRI Field Strengths." *PLoS One* 11(10): e0165719.

Hellwig, D., Grotenhuis, J. A., Tirakotai, W., Riegel, T., Schulte, D. M., Bauer, B. L. and Bertalanffy, H. (2005). "Endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus." *Neurosurg Rev* 28(1): 1-34; discussion 35-38.

Ishii, K., Soma, T., Shimada, K., Oda, H., Terashima, A. and Kawasaki, R. (2013). "Automatic volumetry of the cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus." *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 3(1): 489-496.

Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Woolrich, M. W. and Smith, S. M. (2012). "Fsl." *Neuroimage* 62(2): 782-790.

Jolesz, F. A., Patz, S., Hawkes, R. C. and Lopez, I. (1987). "Fast imaging of CSF flow/motion patterns using steady-state free precession (SSFP)." *Invest Radiol* 22(10): 761-771.

Kartal, M. G. and Algin, O. (2014). "Evaluation of hydrocephalus and other cerebrospinal fluid disorders with MRI: An update." *Insights Imaging* 5(4): 531-541.

Kauffmann, G., Sauer, R. and Weber, W. (2011). "Magnetresonanztomografie". *Radiologie: Bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Strahlenschutz*: 79-97. München, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.

- Kazemi, K. and Noorizadeh, N. (2014). "Quantitative Comparison of SPM, FSL, and Brainsuite for Brain MR Image Segmentation." *J Biomed Phys Eng* 4(1): 13-26.
- Kim, D. S., Choi, J. U., Huh, R., Yun, P. H. and Kim, D. I. (1999). "Quantitative assessment of cerebrospinal fluid hydrodynamics using a phase-contrast cine MR image in hydrocephalus." *Childs Nerv Syst* 15(9): 461-467.
- Kulkarni, A. V., Sgouros, S., Constantini, S. and Investigators, I. (2016). "International Infant Hydrocephalus Study: initial results of a prospective, multicenter comparison of endoscopic third ventriculostomy (ETV) and shunt for infant hydrocephalus." *Childs Nerv Syst* 32(6): 1039-1048.
- Limbrick, D. D., Jr., Baird, L. C., Klimo, P., Jr., Riva-Cambrin, J., Flannery, A. M., Pediatric Hydrocephalus Systematic, R. and Evidence-Based Guidelines Task, F. (2014). "Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 4: Cerebrospinal fluid shunt or endoscopic third ventriculostomy for the treatment of hydrocephalus in children." *J Neurosurg Pediatr* 14 Suppl 1: 30-34.
- Massimi, L. and Di Rocco, C. (2013). "Surgical treatment of posthemorrhagic infantile hydrocephalus." *Minerva Pediatr* 65(4): 417-425.
- Mokri, B. (2001). "The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion." *Neurology* 56(12): 1746-1748.
- Mori, K. (1990). "Hydrocephalus--revision of its definition and classification with special reference to "intractable infantile hydrocephalus"." *Childs Nerv Syst* 6(4): 198-204.
- O'Neill, B. R., Pruthi, S., Bains, H., Robison, R., Weir, K., Ojemann, J., Ellenbogen, R., Avellino, A. and Browd, S. R. (2013). "Rapid sequence magnetic resonance imaging in the assessment of children with hydrocephalus." *World Neurosurg* 80(6): e307-312.
- Orman, G., Benson, J. E., Kweldam, C. F., Bosemani, T., Tekes, A., de Jong, M. R., Seyfert, D., Northington, F. J., Poretti, A. and Huisman, T. A. (2015). "Neonatal head ultrasonography today: a powerful imaging tool!" *J Neuroimaging* 25(1): 31-55.
- Patel, D. M., Tubbs, R. S., Pate, G., Johnston, J. M., Jr. and Blount, J. P. (2014). "Fast-sequence MRI studies for surveillance imaging in pediatric hydrocephalus." *J Neurosurg Pediatr* 13(4): 440-447.
- Pople, I. K. (2002). "Hydrocephalus and shunts: what the neurologist should know." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73 Suppl 1: i17-22.
- Ragan, D. K., Cerqua, J., Nash, T., McKinstry, R. C., Shimony, J. S., Jones, B. V., Mangano, F. T., Holland, S. K., Yuan, W. and Limbrick, D. D., Jr. (2015). "The accuracy of linear indices of ventricular volume in pediatric hydrocephalus: technical note." *J Neurosurg Pediatr* 15(6): 547-551.

Raimondi, A. J. (1994). "A unifying theory for the definition and classification of hydrocephalus." *Childs Nerv Syst* 10(1): 2-12.

Rashid, Q. T., Salat, M. S., Enam, K., Kazim, S. F., Godil, S. S., Enam, S. A., Iqbal, S. P. and Azam, S. I. (2012). "Time trends and age-related etiologies of pediatric hydrocephalus: results of a groupwise analysis in a clinical cohort." *Childs Nerv Syst* 28(2): 221-227.

Rekate, H. L. (2008). "The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate." *Cerebrospinal Fluid Res* 5: 2.

Rekate, H. L. (2009). "A contemporary definition and classification of hydrocephalus." *Semin Pediatr Neurol* 16(1): 9-15.

Rochette, A., Malenfant Rancourt, M. P., Sola, C., Prodhomme, O., Saguintaah, M., Schaub, R., Molinari, N., Capdevila, X. and Dadure, C. (2016). "Cerebrospinal fluid volume in neonates undergoing spinal anaesthesia: a descriptive magnetic resonance imaging study." *Br J Anaesth* 117(2): 214-219.

Saranathan, M., Worters, P. W., Rettmann, D. W., Winegar, B. and Becker, J. (2017). "Physics for clinicians: Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and double inversion recovery (DIR) Imaging." *J Magn Reson Imaging* 46 (6): 1590-1600.

Schmitz, B., Hagen, T. and Reith, W. (2003). "Three-dimensional true FISP for high-resolution imaging of the whole brain." *Eur Radiol* 13(7): 1577-1582.

Sciubba, D. M., Noggle, J. C., Carson, B. S. and Jallo, G. I. (2008). "Antibiotic-impregnated shunt catheters for the treatment of infantile hydrocephalus." *Pediatr Neurosurg* 44(2): 91-96.

Sgouros, S., Malluci, C., Walsh, A. R. and Hockley, A. D. (1995). "Long-term complications of hydrocephalus." *Pediatr Neurosurg* 23(3): 127-132.

Smith, S. M. (2002). "Fast robust automated brain extraction." *Hum Brain Mapp* 17(3): 143-155.

Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., Bannister, P. R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D. E., Niazy, R. K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J. M. and Matthews, P. M. (2004). "Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL." *Neuroimage* 23 Suppl 1: S208-219.

Toma, A. K., Tarnaris, A., Grieve, J. P., Watkins, L. D. and Kitchen, N. D. (2010). "Adjustable shunt valve-induced magnetic resonance imaging artifact: a comparative study." *J Neurosurg* 113(1): 74-78.

Torack, R. M. (1982). "Historical aspects of normal and abnormal brain fluids. II. Hydrocephalus." *Arch Neurol* 39(5): 276-279.

Trepel, M. (2012). "Liquorresorption". *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*: 268-269. München, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.

Tully, H. M. and Dobyns, W. B. (2014). "Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes." *Eur J Med Genet* 57(8): 359-368.

Vertinsky, A. T. and Barnes, P. D. (2007). "Macrocephaly, increased intracranial pressure, and hydrocephalus in the infant and young child." *Top Magn Reson Imaging* 18(1): 31-51.

Vertinsky, A. T., Rubesova, E., Krasnokutsky, M. V., Bammer, S., Rosenberg, J., White, A., Barnes, P. D. and Bammer, R. (2009). "Performance of PROPELLER relative to standard FSE T2-weighted imaging in pediatric brain MRI." *Pediatr Radiol* 39(10): 1038-1047.

Virhammar, J., Warntjes, M., Laurell, K. and Larsson, E. M. (2016). "Quantitative MRI for Rapid and User-Independent Monitoring of Intracranial CSF Volume in Hydrocephalus." *AJNR Am J Neuroradiol* 37(5): 797-801.

Weishaupt, D., Köchli, V. D. and Marincek, B. (2006). "Bildkontrast". *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*: 11-21. Heidelberg, Springer Medizin Verlag.

Wood, M. L., Zur, Y. and Neuringer, L. J. (1991). "Gradient moment nulling for steady-state free precession MR imaging of cerebrospinal fluid." *Med Phys* 18(5): 1038-1044.

7 Anhang

Es folgt die Darstellung der Funktionsweise von FSL mit allen zugehörigen Arbeitsschritten anhand eines beispielhaft segmentierten Truefisp-Datensatz entsprechend der in der Arbeit verwendeten Vorgehensweise.

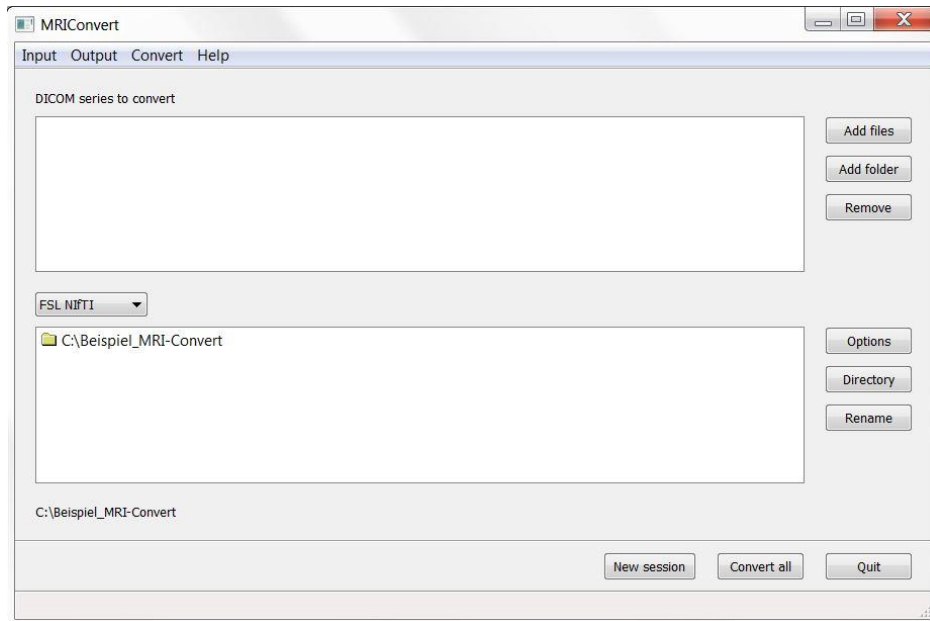


Abb. 23: MRI-Convert Interface V 2.0.7. Hier ist die Benutzeroberfläche von MRI-Convert dargestellt, mit dessen Hilfe die Konvertierung vom DICOM- in das NIFTI-Format erfolgte, um die MRT-Aufnahmen für die weitere Bearbeitung mit FSL bereitzustellen. Die in dieser Arbeit verwendete Konvertierung wurde mit den abgebildeten Einstellungen durchgeführt.

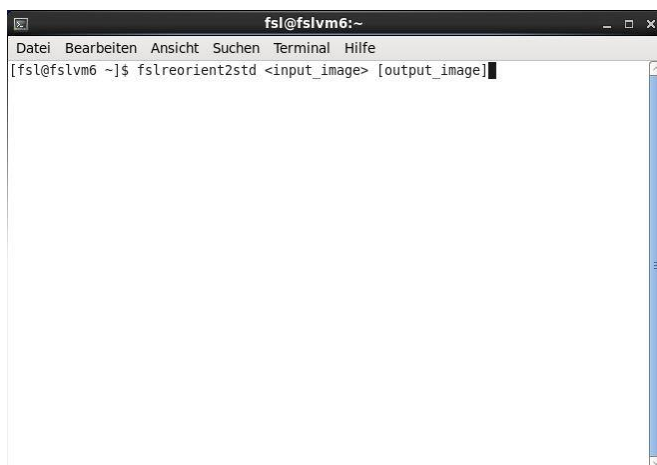


Abb. 24: FSL-Terminal. Mit dem FSL-Terminal können alle Funktionsbereiche von FSL aufgerufen werden. Beispielhaft ist hier der Befehl „fslreorient2std“ dargestellt, der vor der weiteren Auswertung nötig ist, damit die MRT-Aufnahmen alle achsengleich ausgerichtet werden.

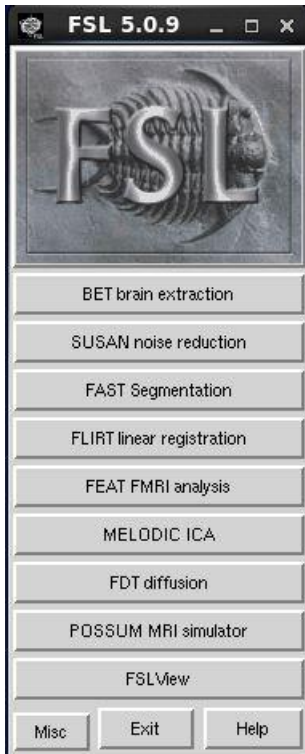


Abb. 25: FSL-Interface. Über das Terminal gelangt man durch Eingabe von „fsl“ zum Hauptprogramm und kann so anschließend die gewünschten Funktionen per Mausklick auswählen. In dieser Arbeit wurden „BET brain extraction“, „FAST Segmentation“ und „FSLView“ verwendet.

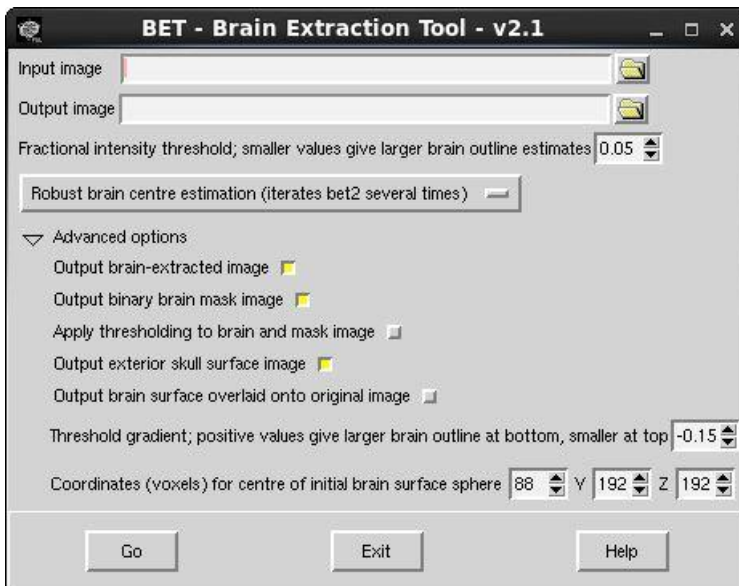


Abb. 26: Brain Extraction Tool. Nachdem die MRT-Aufnahmen zur Bearbeitung mit FSL vorbereitet wurden, folgte zuerst die Entfernung der hirnumhüllenden Strukturen (Kalotte, usw.) unter Verwendung des BET. Dadurch wurden die Masken für das ICV bestimmt. Hierfür können vorab noch die verschiedenen Grenzwerte, die gewünschten Ausgabe-Dateien und die Koordinaten eingegeben werden. Die für diese Arbeit verwendeten Einstellungen sind hier abgebildet.

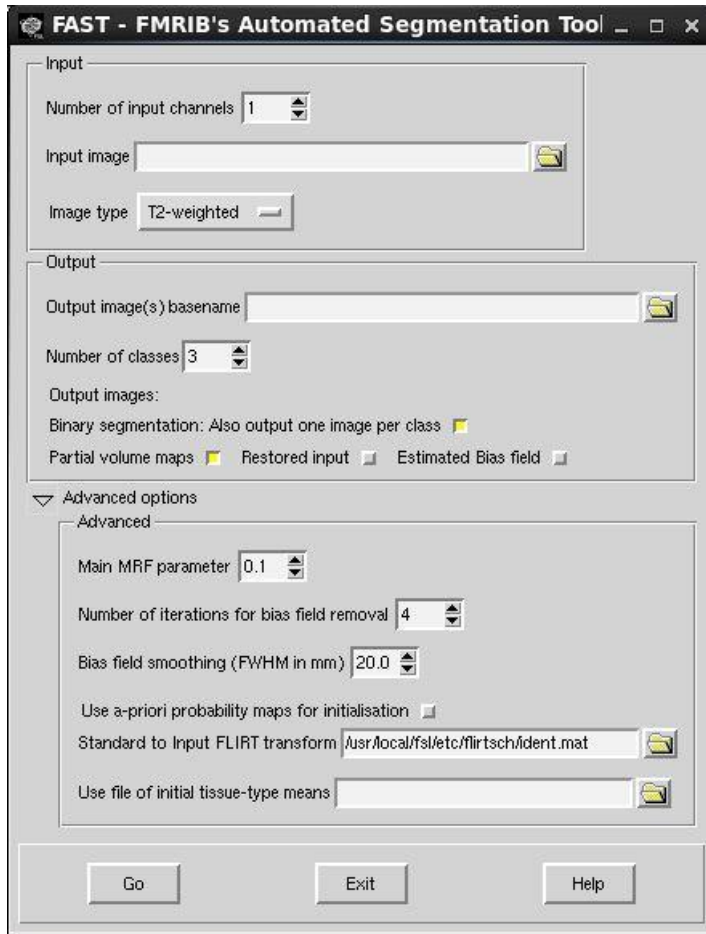


Abb. 27: FAST. Im Anschluss an das BET wurde das FAST ausgeführt, um so die Segmentierung der verschiedenen Gewebeklassen GM, WM, und CSF zu erhalten. Dazu wurden für jeden Datensatz die dargestellten Einstellungen verwendet.

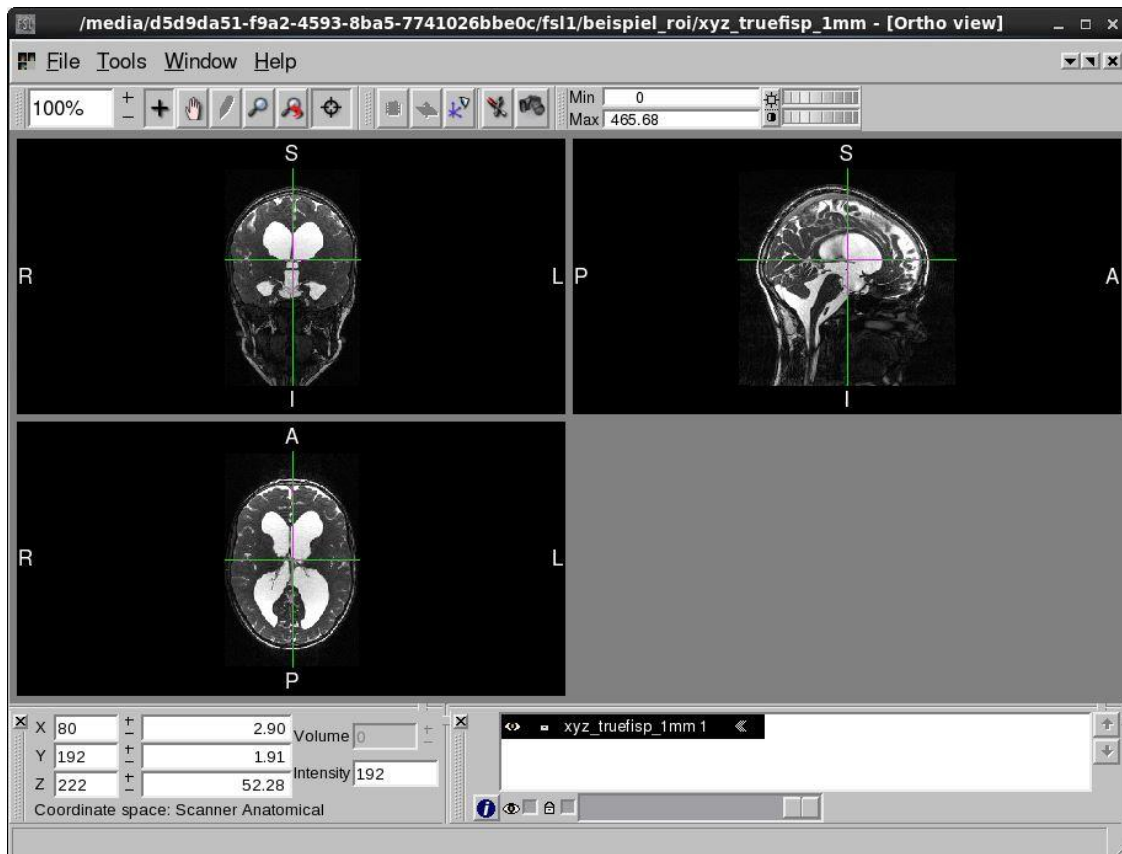


Abb. 28: FSL-View. Mithilfe des Tools FSLView können MRT-Datensätze betrachtet werden. Dabei wird die coronare Ansicht links oben, die sagittale rechts oben und die axiale links unten angezeigt. Dabei zeigen die jeweiligen Buchstaben die räumliche Orientierung an und bedeuten L=links, R=rechts, A=anterior, P=posterior, S=superior und I=inferior. Die Navigation gelingt mit der Maus, wobei das grüne Fadenkreuz durch die Koordinaten X, Y und Z im dreidimensionalen Raum abgebildet wird. Dieses ist beispielhaft am Dach des dritten Ventrikels auf Höhe der Foramina Monroi platziert, um so die Vorgehensweise zur manuellen Bestimmung der axialen Ebene aufzuzeigen. Durch Ablesen der Z-Koordinate (hier 222) kann dann mit dem Befehl „fslroi“ im Terminal die Ebene exakt bestimmt werden; die genaue Funktionsweise wird gesondert dargestellt. Schwarz hinterlegt wird rechts unten der Dateiname „xyz_truefisp_1mm“ des Beispieldatensatzes angezeigt.

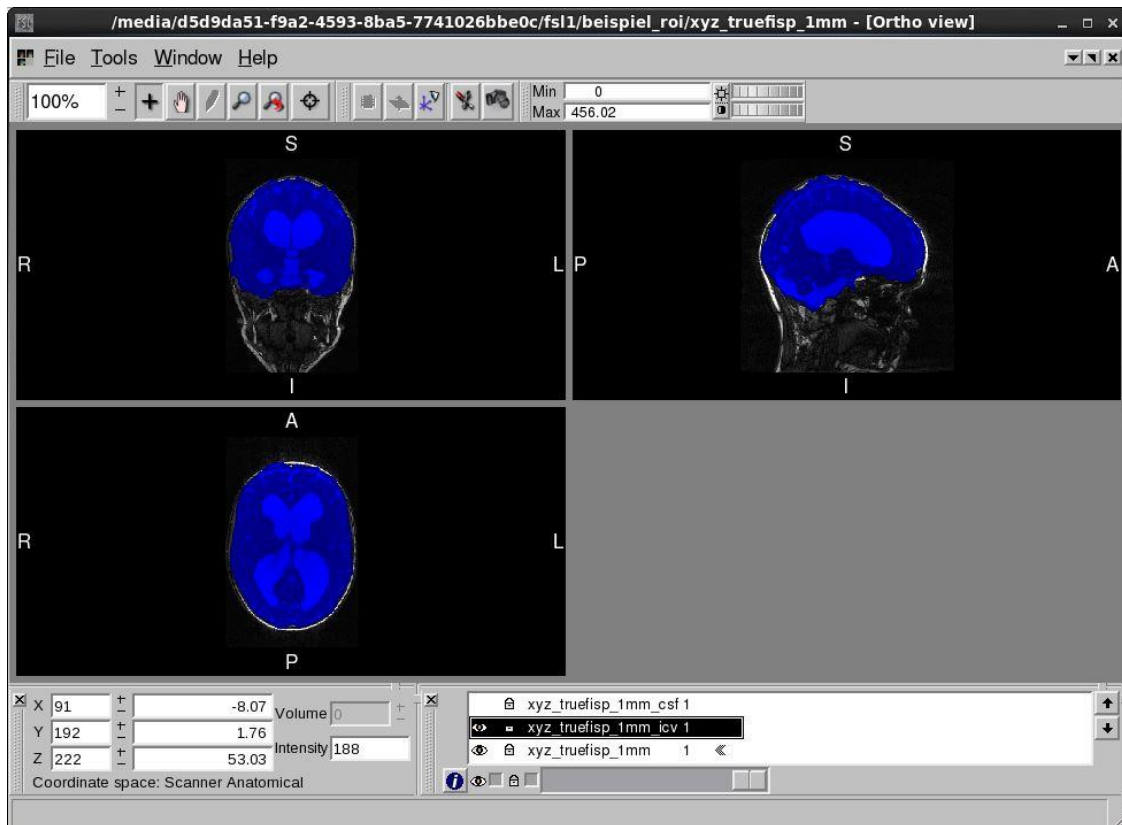


Abb. 29: ICV-Maske nach BET. Hier wurde die Maske des ICV nach Durchführung des BET dargestellt und mithilfe von FSLView kann visuell die Qualität der Segmentierung in allen drei Ebenen beurteilt werden. Zur Veranschaulichung wurde die ICV-Maske blau eingefärbt, was über den blauen „Infopunkt“ in der Mitte unten ermöglicht wird.

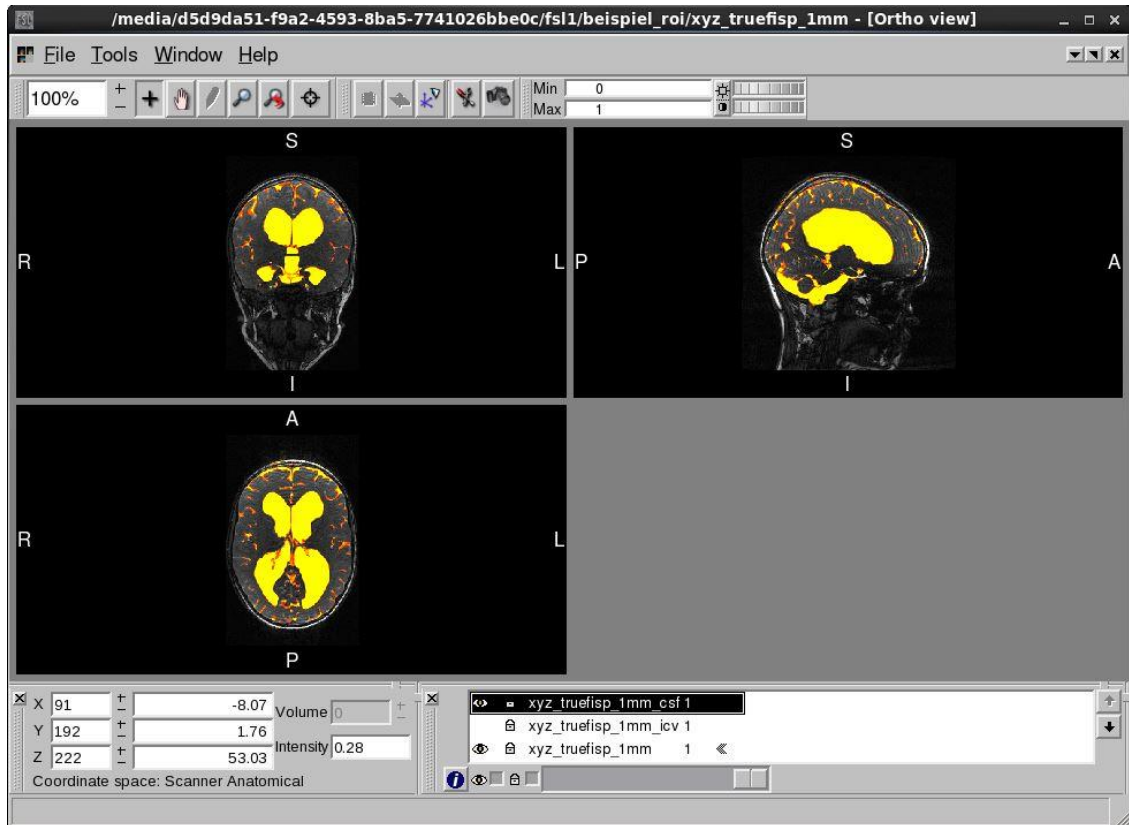


Abb. 30: CSF-Maske nach FAST. Darstellung der Maske für CSF in gelb-roter Farbe mittels FSL-View zur Beurteilung der erfolgreichen Segmentierung. Dies ist ebenso für die anderen Gewebeklassen möglich, darauf wurde bezüglich einer besseren Übersicht verzichtet.

A terminal window titled 'fsl@fslvm6:/media/d5d9da51-f9a2-4593-8ba5-7741026bbe0c/fsl1/beispiel_roi'. The window contains the following text:

```

Datei Bearbeiten Ansicht Suchen Terminal Hilfe
[fsl@fslvm6 ~]$ cd /media
[fsl@fslvm6 media]$ ls
d5d9da51-f9a2-4593-8ba5-7741026bbe0c platte
[fsl@fslvm6 beispiel_roi]$ fslroi xyz_truefisp_1mm.nii.gz xyz_truefisp_1mm_ax.nii.gz 0 -1 0 -1 222 1
```

Abb. 31: Befehl „fslroi“. Nachdem zuvor die axiale Ebene am Dach des dritten Ventrikels manuell festgelegt worden war, konnte diese anschließend mit dem Befehl „fslroi“ im Terminal genau bestimmt werden. Hierzu ist der exakte Vorgang am Beispiel des vorab gezeigten Datensatzes abgebildet, wobei auf den Befehl „fslroi“ der eigentliche Dateiname („xyz_truefisp_1mm.nii.gz“) folgt und darauf der gewünschte Name für die Zieldatei („xyz_truefisp_1mm_ax.nii.gz“). Dahinter stehen die speziell festgelegten Koordinaten 0 -1 (X) 0 -1 (Y) und die zuvor erhaltene Z-Koordinate 222 1 aus Abbildung 28. Dabei bedeutet roi: region of interest. Nach Bestimmung der axialen Ebene erfolgt die Segmentierung analog den dargestellten Arbeitsschritten des vollständigen Datensatzes.

A terminal window titled 'fsl@fslvm6:/media/d5d9da51-f9a2-4593-8ba5-7741026bbe0c/fsl1/beispiel_roi'. The terminal shows the following commands and output:

```
fsl@fslvm6 ~]$ cd /media
fsl@fslvm6 media]$ ls
d5d9da51-f9a2-4593-8ba5-7741026bbe0c platte
fsl@fslvm6 media]$ cd /media/d5d9da51-f9a2-4593-8ba5-7741026bbe0c/fsl1/beispiel_roi
fsl@fslvm6 beispiel_roi]$ fslstats xyz_truefisp_1mm_csf_ax.nii.gz -M -V | awk '{ print $1 * $3/1000 }'
4.79364
fsl@fslvm6 beispiel_roi]$ fslstats xyz_truefisp_1mm_csf.nii.gz -M -V | awk '{ print $1 * $3/1000 }'
537.657
fsl@fslvm6 beispiel_roi]$
```

Abb. 32: Berechnung der jeweiligen Volumina mit „fslstats“. Hier ist Berechnung des CSF-Volumens sowohl für die axiale Ebene als auch für den vollständigen Datensatz am Beispiel „xyz“ dargestellt. Nach Aufrufen des Verzeichnisses der zu berechnenden Dateien mit dem Befehl „cd“ (change directory), wurde der Befehl fslstats ausgeführt. Nach dem Dateinamen für die axiale Ebene („xyz_truefisp_1mm_csf_ax.nii.gz“) bzw. des vollständigen Datensatzes („xyz_truefisp_1mm_csf.nii.gz“) folgen die Buchstaben -M und -V. M steht hierbei für die Berechnung des Durchschnittsvoxel (mean voxel, Werte zwischen 0 und 1) des jeweils zu berechnenden Kompartiments und V für die Berechnung des gesamten Bildvolumens in mm³. Um das Volumen in Milliliter des gesuchten Kompartiments zu erhalten, müssen M und V multipliziert und anschließend durch 1000 dividiert werden, was durch den Befehl „| awk '{ print \$1 * \$3/1000 }'“ ausgedrückt wird. So wurde hier das CSF-Volumen für die axiale Schicht mit 4,79364ml und das für den gesamten Datensatz mit 537,657ml berechnet.

8 Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Grimm, F., Edl, F., Gugel, I., Kerscher, S. R., Bender, B. und Schuhmann, M. U.
„Automatic volumetry of cerebrospinal fluid and brain volume in severe paediatric hydrocephalus, implementation and clinical course after intervention.“ Acta Neurochirurgica (Wien, 2019): <https://doi.org/10.1007/s00701-019-04143-5>.

9 Erklärung zum Eigenanteil

Diese Dissertationsschrift wurde von Florian Edl erstellt. Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen unter der Betreuung von Professor Dr. Martin Schuhmann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Professor Dr. Martin Schuhmann und Dr. Florian Grimm in Zusammenarbeit mit Florian Edl.

Die Erhebung der Daten und anschließende Segmentierung wurde nach Einarbeitung durch den Neurochirurgen Dr. Florian Grimm von mir selbständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung von Dr. Florian Grimm durch mich.

Ich versichere, das Manuskript unter Anleitung von Professor Dr. Martin Schuhmann und Dr. Florian Grimm eigenständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Teile dieser Arbeit wurden wie oben erwähnt als Publikation eingereicht und angenommen. Diese Publikation hat führend Dr. Florian Grimm mit Prof. Dr. Martin U. Schuhmann entworfen, sie dann mit Unterstützung des Doktoranden und der Co-Autoren für Einzelaspekte verfasst.

Abschließende Korrekturen erfolgten durch Prof. Dr. Schuhmann.

Tübingen, den 10.12.2019

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich zuerst meinem Doktorvater, Professor Dr. Martin U. Schuhmann, danken, der mir mit diesem spannenden Thema ermöglicht hat, die Welt der medizinischen Forschung kennenzulernen und mich bei der Beantwortung meiner Fragen mit Geduld und guten Ratschlägen unterstützt hat.

Ebenfalls bedanke ich mich bei Dr. Florian Grimm, der mir zu jeder Zeit mit seiner freundlichen Art ein guter Ansprechpartner war und mir bei jeglichen Fragestellungen, egal ob zu technischen Details von MRT-Aufnahmen oder den verschiedenen Möglichkeiten der statistischen Auswertung, mit seinem Wissen und seiner Erfahrung weiterhelfen konnte.

Bedanken möchte ich mich auch bei all meinen Freunden, die während des gesamten Studiums immer für mich da gewesen sind.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester, die mir durch ihren stetigen Rückhalt und ihre Unterstützung in allen Lebensfragen, nicht nur diese Arbeit, sondern auch das gesamte Studium ermöglicht haben. Ebenso möchte ich mich bei meiner Freundin für ihr Verständnis und die Rücksichtnahme bedanken, aber auch, dass sie mir immer zur Seite stand.